



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98125** (13) **C2**  
(51) МПК (2012.01)

**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)  
**A61K 31/41** (2006.01)  
**A61K 31/435** (2006.01)  
**A61K 31/495** (2006.01)  
**A61P 7/00**  
**A61P 9/00**

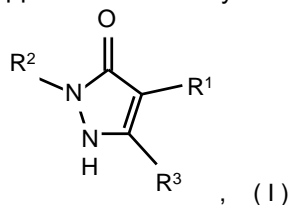
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

|  |   |
|--|---|
| <b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2009 05266</b>  | <b>(72)</b> Винахідник(и):<br><b>Теде Каї (DE),<br/>Фламме Інго (DE),<br/>Оме Фелікс (DE),<br/>Ергюден Єнс-Керім (DE),<br/>Штолль Фрідеріке (DE),<br/>Шумахер Йоахім (DE),<br/>Вільд Ханно (DE),<br/>Колькхоф Петер (DE),<br/>Бекк Хартмут (DE),<br/>Кельденіх Йорг (DE),<br/>Акбаба Метін (TR/DE),<br/>Еске Маріо (DE)</b> |
| <b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>12.10.2007</b>   | <b>(73)</b> Власник(и):<br><b>БАСР ШЕРІНГ ФАРМА<br/>АКЦІЕНГЕЗЕЛЬШАФТ,<br/>Mullerstrasse 178, D-13353 Berlin, Germany<br/>(DE)</b>   |
| <b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.04.2012</b>   | <b>(74)</b> Представник:<br><b>Шамріна Олена Олексіївна, реєстр. №141</b>   |
| <b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>10 2006 050 516.6</b>                               | <b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:<br><b>WO 2005030121 A, 07.04.2005.<br/>WO 2006114213 A, 02.11.2006.</b>  |
| <b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>26.10.2006</b>                               |   |
| <b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>DE</b>                               |   |
| <b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>25.08.2009, Бюл.№ 16</b>  |   |
| <b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.04.2012, Бюл.№ 8</b>   |   |
| <b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/EP2007/008877, 12.10.2007</b> |   |

**(54) ЗАМІЩЕНІ ДИГІДРОПІРАЗОЛОНИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ І ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ****(57) Реферат:**

Дана заявка стосується нових заміщених похідних дигідропіразолону



UA 98125 C2

способу їх одержання, а також їх застосування для одержання лікарських засобів для лікування та/або профілактики захворювань, зокрема серцево-судинних та гематологічних захворювань, захворювань нирок, а також для сприяння загоюванню ран.

Даний винахід стосується нових заміщених похідних дигідропіразолону, способу їх одержання, їх застосування для лікування та/або профілактики захворювань, а також їх застосування для одержання лікарських засобів для лікування та/або профілактики захворювань, зокрема серцево-судинних та гематологічних захворювань, захворювань нирок, а також для сприяння загоюванню ран.

Недостатність у людському організмі або його частинах кисню, яка залежно від її тривалості та/або розміру порушує функціонування організму чи його частин або повністю зупиняє їх функціонування, називають гіпоксією. Гіпоксія може бути викликана зменшенням кількості доступного кисню у повітрі, що вдихається (наприклад, при перебуванні на великій висоті), порушеннями зовнішнього дихання (наприклад, в результаті порушення функції легенів або закупорення дихальних шляхів), зменшенням хвилинного об'єму серця (наприклад, при серцевій недостатності, сильне перенапруження правого шлуночка серця при емболії легеневої артерії), надто низькою транспортною ємністю кисню в крові (наприклад, в результаті недокрів'я (анемії) або інтоксикації (наприклад, монооксидом вуглецю), локально обмежена зменшенням кровопостачання в результаті закупорки судин (стани ішемії зазвичай, наприклад, серця, нижніх кінцівок або мозку, діабетична макро- та мікроангіопатія), або також підвищеною потребою тканин у кисні (наприклад, в результаті посилення роботи м'язів або локальних запалень) [Eder, Gedigk (видавн.), Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie, 33. Aufl., Springer Verlag, Berlin, 1990].

Людський організм здатний гостро та хронічно пристосовуватися до ситуації зменшення кровопостачання. Поряд із миттєвою реакцією, яка включає зокрема опосередковане вегетативно-нервовими механізмами контролю підвищення хвилинного об'єму серця та дихання, а також локальне збільшення кровоносних судин, гіпоксія спричиняє зміну транскрипції численних генів. При цьому функція генних продуктів служить для компенсації недостатності кисню. Таким чином посилено відбувається експресія великої кількості ферментів гліколізу та агентів переносу 1 гліколізу, так що збільшується анаеробне одержання АТФ, що дозволяє перенести недостатність кисню [Schmidt, Thews (видавн.), Physiologie des Menschen, 27. Aufl., Springer Verlag, Berlin, 1997; Löffler, Petrides (видавн.), Biochemie und Pathobiochemie, 7. Aufl., Springer Verlag, Berlin, 2003].

Крім того гіпоксія призводить до збільшення експресії фактору росту ендотелію судин, VEGF, що у гіпоксичних тканинах сприяє утворенню нових кровоносних судин (ангіогенезу). В результаті цього на довгий час покращується кровопостачання ішемічних судин. Зрозуміло, що у випадку різних захворювань, пов'язаних із порушенням кровообігу в серці, та захворюваннях, спричинених закупорюванням судин, такий протилежно направлений регуляторний механізм майже не спрацьовує [огляд див.; Simons und Ware, Therapeutic angiogenesis in cardiovascular disease, Nat. Rev. Drug. Discov. 2 (11), 863-71 (2003)].

Крім того при системній гіпоксії відбувається посилення експресія пептидного гормону еритропоєтину, що утворюється переважно в інтерстиціальних фібробластах нирок. Це ініціює утворення червоних клітин крові у кісному мозку і таким чином збільшується транспортна ємність кисню крові. Цей ефект використовували та використовують спортсмени-розрядники при так званих висотних тренуваннях. Зменшення транспортної ємності кисню крові, наприклад, в результаті постгеморагічної анемії зазвичай спричиняє збільшення вироблення еритропоєтину у нирках. При певних формах анемії цей регуляторний механізм може бути порушений або його задане значення є нижчим. Так, наприклад, у пацієнтів, які страждають на ниркову недостатність, еритропоєтин виробляється паренхімі нирки у значно зменшених кількостях у перерахунку на транспортну ємність кисню крові, внаслідок чого спостерігається так звана ниркова анемія. Зокрема ниркову анемію, а також обумовлені раковими інфекціями та ВІЛ-інфекціями анемії зазвичай лікують парентеральним введенням рекомбінантного еритропоєтину людини (рЕПО). На сьогодні для такого дорогого лікування не існує ніякої альтернативної терапії лікарським засобом для перорального введення [огляди наведені в: Eckardt, The potential of erythropoietin and related strategies to stimulate erythropoiesis, Curr. Opin. Investig. Drugs 2 (8), 1081-5 (2001); Berns, Should the target hemoglobin for patients with chronic kidney disease treated with erythropoietic replacement therapy be changed?, Semin. Dial. 18 (1), 22-9 (2005)]. Більш ранні дослідження підтверджують, що еритропоєтин поряд зі збільшенням еритропоезу проявляє також незалежну від цього захисну (анти-апоптотичну) дію по відношенню до гіпоксичних тканин, зокрема серця та мозку. Крім того лікування еритропоєтином відповідно до новітніх досліджень у пацієнтів, що страждають на серцеву недостатність, зменшує середній ступінь тяжкості захворювань [огляди наведені в: Caiola und Cheng, Use of erythropoietin in heart failure management, Ann. Pharmacother. 38 (12), 2145-9 (2004); Katz,

Mechanisms and treatment of anemia in chronic heart failure, *Congest. Heart. Fail.* 10 (5), 243-7 (2004)].

Спільною рисою описаних вище індукованих гіпоксією генів є те, що збільшення їх експресії при гіпоксії викликане так званим індукованим при гіпоксії фактором транскрипції (HIF). Під HIF розуміють гетеродимерний фактор транскрипції, який складається із альфа- та бета-субодиниць. Описані три ізоформи HIF-альфа, серед яких HIF-1 альфа та HIF-2 альфа є дуже гомологічними та за своїм значенням відповідають індукованій гіпоксією генній експресії. В той час як у випадку бета-субодиниці (для якої описані 2 ізоформи), яку також називають ARNT (транслокатор арилгідрокарбонового ядерного рецептора), відбувається основна експресія, експресія альфа-субодиниці залежить від вмісту кисню у клітині. При нормоксії відбувається протеолітичний розпад HIF-альфа-протеїну. При гіпоксії ця деградація стримується, так що HIF-альфа димеризується ARNT та може активувати його цільовий ген. HIF-димер зв'язується з так званими відповідальними за гіпоксію елементами (HRE) у регуляторних послідовностях своїх цільових генів. HRE визначаються консенсусною послідовністю. Функціональні HRE виявляються у регуляторних елементах численних індукованих гіпоксією генів [огляди див. в: Semenza, Hypoxia-inducible factor 1: oxygen homeostasis and disease pathophysiology, *Trends Mol. Med.* 7 (8), 345-50 (2001); Wenger und Gassmann, Oxygen(es) and the hypoxia-inducible factor-1, *Biol. Chem.* 378 (7), 609-16 (1997)].

Молекулярний механізм, що лежить в основі такої регуляції HIF-альфа, був роз'яснений в роботах кількох незалежних груп дослідників. Механізм розповсюджується на різні види: HIF-альфа гідроксильється підкласом кисень-залежних проліл-4-гідроксилаз, які називають PHD або EGLN, біля двох специфічних залишків пролілу (P402 та P564 HIF-1-альфа-підодиноцями людини). У випадку HIF-проліл-4-гідроксилаз йдеться про залежні від заліза діоксигенази, що перетворюють 2-оксоглутарат [Epstein et al., *C. elegans* EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation, *Cell* 107 (1), 43-54 (2001); Bruick und McKnight, A conserved family of prolyl-4-hydroxylases that modify HIF, *Science* 294 (5545), 1337-40 (2001); Ivan et al., Biochemical purification and pharmacological inhibition of a mammalian prolyl hydroxylase acting on hypoxia-inducible factor, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99 (21), 13459-64 (2002)]. Ферменти вперше у 2001 році були названі полігідроксилазами [Aravind та KoShonin, The DNA-repair protein AlkB, EGL-9, and Iprekan define new families of 2-oxoglutarate- and iron-dependent dioxygenases, *Genome Biol.* 2 (3), research0007.1-0007.8, Epub 2001 Feb 19].

З пролілгідроксильованою HIF-альфа-підодиноцею зв'язується pVHL протеїну супресора пухлин, який разом із елонгіном B та C утворює так званий VBC-комплекс, який адаптує HIF-альфа-підодиноцю до E3 убіквітин-лігази. Оскільки проліл-4-гідроксильовання HIF-альфа-підодиноці та її подальша деструкція відбувається залежно від внутрішньоклітинної концентрації кисню, то HIF-проліл-4-гідроксилази називають також клітинним сенсором кисню. Були виявлені три ізомерні форми цих ферментів: EGLN1/PHD2, EGLN2/PHD1 та EGLN3/PHD3. Два з цих ферментів (EGLN2/PHD1 та EGLN3/PHD3) при гіпоксії самі підлягають транскрипційній індукції та відповідають за зниження HIF-альфа-сигналу, що спостерігається при хронічній гіпоксії [огляд див. в: Schofield та Ratcliffe, Oxygen sensing by HIF hydroxylases, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 5 (5), 343-54 (2004)].

Селективне фармакологічне інгібування HIF-проліл-4-гідроксилаз викликає збільшення генної експресії HIF-залежних цільових ген і таким чином є корисним для лікування численних картин хвороби. Зокрема при захворюваннях серцево-судинної системи індукція нових кровоносних судин, а також зміна процесу обміну речовин ішемічних органів від аеробного до анаеробного АТФ-одержання полегшує перебіг захворювання. Покращення васкуляризації хронічних ран сприяє процесу їх загоєння, зокрема у випадку трофічних порушень (*Ulcera cruris*), які складно лікувати, та інших хронічних шкірних ран. Індукція аутологічного еритропоєтину при певних формах захворювань, зокрема у пацієнтів, що страждають на ниркову анемію, також є бажаною терапевтичною ціллю.

Описані до цього часу у науковій літературі інгібітори HIF-проліл-4-гідроксилази не задовольняють вимогам, що ставляться до лікарських засобів. При цьому йдеться або про конкурентні аналоги оксоглутарату (такі як, наприклад, N-оксалілглутамін), які характеризуються дуже незначною силою дії і тому до моделей *in vivo* до цього часу не проявляли ніякої активності відносно індукції HIF-цільових генів. Або йдеться про комплексоутворювачі на основі заліза (хелатори), такі як десфероксамін, які проявляють активність неспецифічних інгібіторів залізовмісних діоксигеназ, хоча вони і спричиняють індукцію цільових генів, таких як, наприклад, еритропоєтин *in vivo*, внаслідок комплексоутворення із доступного заліза явно протидіють еритропоєзу.

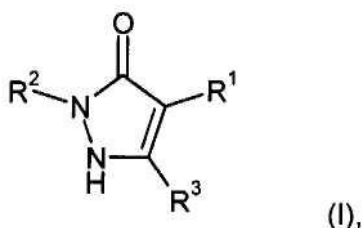
Задача даного винаходу полягала у одержанні нових сполук, які можуть бути використані для лікування захворювань, зокрема серцево-судинних та гематологічних захворювань.

В рамках даного винаходу описані сполуки, які проявляють активність специфічних інгібіторів HIF-проліл-4-гідроксилази та завдяки такому специфічному механізму дії *in vivo* після парентерального або перорального введення сприяють індукції HIF-цільових генів, таких як, наприклад, еритропоетин, і таким чином викликають певні біологічні процеси, такі як, наприклад, еритропоез.

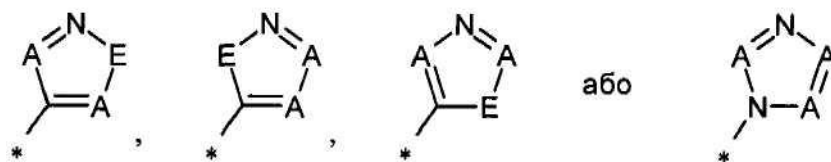
2-гетероарил-4-арил-1,2-дигідропіразолони, які проявляють бактерицидну та/або фунгіцидну дію, описані в EP 165 448 та EP 212 281. Застосування 2-гетероарил-4-арил-1,2-дигідропіразолонів як інгібіторів ліпоксигенази для лікування захворювань дихальних шляхів, серцево-судинних захворювань та запальних захворювань описане в EP 183 159. 2,4-дифеніл-1,2-дигідропіразолони, що проявляють гербіцидну активність, описані в DE 2 651 008. Одержання та фармакологічні властивості певних 2-піридил-1,2-дигідропіразолонів описані в *Helv. Chim. Acta* 49 (1), 272-280 (1966). У WO 96/12706, WO 00/51989 та WO 03/074550 заявлені сполуки, що мають часткову дигідропіразолонову структуру, використовувані для лікування різних захворювань, а в WO 2006/101903 описані гідрокси- або алкоксизаміщені біпіразоли для лікування нейронпсихіатричних захворювань. Крім того у WO 03/051833 та WO 2004/089303 описані гетероарил-заміщені похідні піразолу для лікування болю та різних захворювань центральної нервової системи. Між тим описані в WO 2006/114213 2,4-дипіридил-1,2-дигідропіразолони використовують як інгібітори HIF-проліл-4-гідроксилази.

Рентгенокристалічна структура сполуки 3-метил-1-(піридин-2-іл)-4-(1-піридин-2-іл-3-метил-1H-піразол-5-іл)-2H-3-піразолін-5(1H)-он (інша назва: 5,5'-диметил-2,2'-дипіридин-2-іл-1',2'-дигідро-2H,3'H-3,4'біпіразол-3'-он) описана в *Acta Crystallogr, Section E: Structure Reports Online* E57 (11), o1126-o1127 (2001) [Chem. Abstr. 2001:796190]. Синтез певних похідних 3',5'-диметил-2-феніл-1'-(1,3-тіазол-2-іл)-1'H,2H-3,4'-біпіразол-5'-олу описаний в *Indian J. heterocyclic Chem.* 3 (1), 5-8 (1993) [Chem. Abstr. 1994:323362]. Одержання та таутмери окремих похідних 4-(піразол-5-іл)піразолін-5-ону описані в *J. Heterocyclic Chem.* 27 (4), 865-870 (1990) [Chem. Abstr. 1991:428557]. Терапевтичне застосування описаних у цих публікаціях сполук до цього часу не описане. В WO 2007/008541 наведена сполука 2-трет-бутил-1'-[4-(4-хлорфеніл)-1,3-тіазол-2-іл]-3',5'-диметил-1'H,2H-3,4'-біпіразол-5'-ол як тестовий приклад.

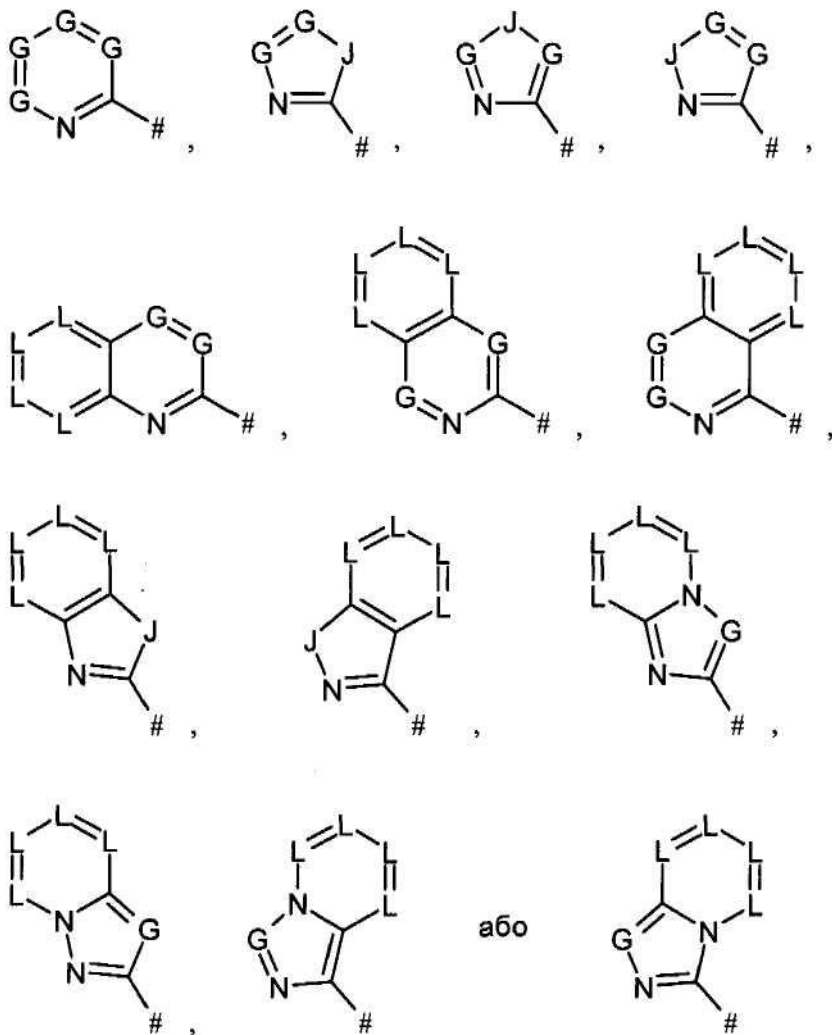
Об'єктом даного винаходу є сполуки загальної формули (I)



в якій  
R<sup>1</sup> означає гетероарильну групу формули



в якій  
\* означає місце приєднання до дигідропіразолонового кільця,  
А при кожному окремому згадуванні означає C-R<sup>4</sup> або N, причому максимум два члени кільця А одночасно означають N,  
та  
Е означає О, S або N-R<sup>5</sup>,  
R<sup>2</sup> означає гетероарильну групу формули



в якій

# означає місце приєднання до дигідропіразолонового кільця,

- 5 G при кожному окремому згадуванні означає C-R<sup>6</sup> або N, причому максимум два члени кільця G одночасно означають N,  
J означає O, S або N-R<sup>7</sup>

та

- 10 L при кожному окремому згадуванні означає C-R<sup>8</sup> або N, причому максимум два члени кільця L одночасно означають N,

де

- 15 R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> та R<sup>8</sup> є однаковими або різними та у кожному окремому випадку незалежно один від одного означають водень або один із замісників, вибраних із ряду, що включає галоген, ціано, нітро, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, феніл, 5- або 6-членний гетероарил, -C(=O)-R<sup>9</sup>, -C(=O)-OR<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -O-C(=O)-R<sup>13</sup>, -O-C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -NR<sup>16</sup>-C(=O)-R<sup>17</sup>, -NR<sup>18</sup>-C(=O)-OR<sup>19</sup>, -NR<sup>20</sup>-C(=O)-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -NR<sup>23</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>24</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>25</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>, -OR<sup>28</sup>, -SR<sup>29</sup> та -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, в яких

- 20 (i) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл зі свого боку може бути 1-3 рази однаково або по-різному заміщений залишками, вибраними з ряду, що включає галоген, ціано, оксо, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, феніл, 5- або 6-членний гетероарил, -C(=O)-R<sup>9</sup>, -C(=O)-OR<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -O-C(=O)-R<sup>13</sup>, -O-C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -NR<sup>16</sup>-C(=O)-R<sup>17</sup>, -NR<sup>18</sup>-C(=O)-OR<sup>19</sup>, -NR<sup>20</sup>-C(=O)-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -NR<sup>23</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>24</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>25</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>, -OR<sup>28</sup>, -SR<sup>29</sup> та -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>,

- 25 причому останні циклоалкільні, гетероциклоалкільні, фенільні та гетероарильні залишки зі свого боку можуть бути відповідно до 3 разів однаково або по-різному заміщені галогеном, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілом, трифторметилом, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, трифторметокси, оксо, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом,

(ii) (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, феніл та 5- або 6-членний гетероарил зі свого боку можуть бути відповідно 1-3 рази однаково або по-різному заміщені залишками, вибраними з ряду, що включає (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, галоген, ціано, оксо, -C(=O)-R<sup>9</sup>, -C(=O)-OR<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -O-C(=O)-R<sup>13</sup>, -O-C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -NR<sup>16</sup>-C(=O)-R<sup>17</sup>, -NR<sup>18</sup>-C(=O)-OR<sup>19</sup>, -NR<sup>20</sup>-C(=O)-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -NR<sup>23</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>24</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>25</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>, -OR<sup>28</sup>, -SR<sup>29</sup> та -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>,

причому останні алкільні залишки зі свого боку можуть бути до 3 разів однаково або по-різному заміщені галогеном, ціано, гідрокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілом, 4-7-членним гетероциклоалкілом, фенілом та/або 5- або 6-членним гетероариллом,

(iii) R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>28</sup>, R<sup>29</sup> та R<sup>30</sup> незалежно один від одного при кожному окремому згадуванні означають залишок, вибраний з ряду, що включає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, феніл та 5- або 6-членний гетероарил, причому

(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, феніл та 5- або 6-членний гетероарил зі свого боку можуть бути відповідно до 3 разів однаково або по-різному заміщені галогеном, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілом, трифторметилом, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, трифторметокси, оксо, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом та

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл може бути 1-3 рази однаково або по-різному заміщений галогеном, ціано, гідрокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілом, 4-7-членним гетероциклоалкілом, фенілом та/або 5- або 6-членним гетероариллом,

(iv) R<sup>12</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>27</sup> та R<sup>31</sup> незалежно один від одного при кожному окремому згадуванні означають залишок, вибраний із ряду, що включає водень та (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, причому (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл може бути 1-3 рази однаково або по-різному заміщений галогеном, ціано, гідрокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом,

та/або в яких

(v) R<sup>11</sup> та R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup> та R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> та R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> та R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> та R<sup>21</sup>, R<sup>21</sup> та R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> та R<sup>24</sup>, R<sup>26</sup> та R<sup>27</sup>, а також R<sup>30</sup> та R<sup>31</sup> відповідно попарно разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати 5- або 6-членне гетероциклоалкільне кільце, яке може бути 1-3 рази однаково або по-різному заміщене галогеном, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілом, трифторметилом, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, трифторметокси, оксо, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом,

та

R<sup>5</sup> та R<sup>7</sup> є однаковими або різними та незалежно один від одного означають водень або один із замісників, вибраних із ряду, що включає (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, феніл та 5- або 6-членний гетероарил, в яких

(i) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл зі свого боку може бути 1-3 рази однаково або по-різному заміщений залишками, вибраними з ряду, що включає галоген, ціано, оксо, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, феніл, 5- або 6-членний гетероарил, -C(=O)-R<sup>9</sup>, -C(=O)-OR<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -O-C(=O)-R<sup>13</sup>, -O-C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -NR<sup>16</sup>-C(=O)-R<sup>17</sup>, -NR<sup>18</sup>-C(=O)-OR<sup>19</sup>, -NR<sup>20</sup>-C(=O)-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -NR<sup>23</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>24</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>25</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>, -OR<sup>28</sup>, -SR<sup>29</sup> та -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>,

причому останні циклоалкільні, гетероциклоалкільні, фенільні та гетероарильні залишки зі свого боку можуть бути відповідно до 2 разів однаково або по-різному заміщені галогеном, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілом, трифторметилом, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, трифторметокси, оксо, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом, та

(ii) (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, феніл та 5- або 6-членний гетероарил зі свого боку можуть бути відповідно 1-3 рази однаково або по-різному заміщені залишками, вибраними з ряду, що включає (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, галоген, ціано, оксо, -C(=O)-R<sup>9</sup>, -C(=O)-OR<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -O-C(=O)-R<sup>13</sup>, -O-C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -NR<sup>16</sup>-C(=O)-R<sup>17</sup>, -NR<sup>18</sup>-C(=O)-OR<sup>19</sup>, -NR<sup>20</sup>-C(=O)-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -NR<sup>23</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>24</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>25</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>, -OR<sup>28</sup>, -SR<sup>29</sup> та -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>,

причому останній алкільний залишок може бути до 3 разів однаково або по-різному заміщений галогеном, ціано, гідрокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілом, 4-7-членним гетероциклоалкілом, фенілом та/або 5- або 6-членним гетероариллом,

де

(a)  $R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{19}, R^{21}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{28}, R^{29}$  та  $R^{30}$  незалежно один від одного при кожному окремому згадуванні означають залишок, вибраний із ряду, що включає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, феніл та 5- або 6-членний гетероарил, причому

(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, феніл та 5- або 6-членний гетероарил зі свого боку можуть бути відповідно до 3 разів однаково або по-різному заміщені галогеном, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілом, трифторметилом, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, трифторметокси, оксо, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом,

та  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл може бути 1-3 рази однаково або по-різному заміщений галогеном, ціано, гідрокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілом, 4-7-членним гетероциклоалкілом, фенілом та/або 5- або 6-членним гетероарилом,

(b)  $R^{12}, R^{15}, R^{16}, R^{18}, R^{20}, R^{22}, R^{23}, R^{27}$  та  $R^{31}$  незалежно один від одного при кожному окремому згадуванні означають залишок, вибраний з ряду, що включає водень та (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, причому (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл може бути 1-3 рази однаково або по-різному заміщений галогеном, ціано, гідрокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом,

та/або  
(c)  $R^{11}$  та  $R^{12}, R^{14}$  та  $R^{16}, R^{16}$  та  $R^{17}, R^{18}$  та  $R^{19}, R^{20}$  та  $R^{21}, R^{21}$  та  $R^{22}, R^{23}$  та  $R^{24}, R^{26}$  та  $R^{27}$ , а також  $R^{30}$  та  $R^{31}$  відповідно попарно разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати 5- або 6-членне гетероциклоалкільне кільце, яке може бути 1-3 рази однаково або по-різному заміщене галогеном, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілом, трифторметилом, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, трифторметокси, оксо, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом,

та  
 $R^3$  означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл або (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл, а також їх солі, сольвати та сольвати солей,

за винятком сполук  
3-метил-1-(піридин-2-іл)-4-(1-піридин-2-іл-3-метил-1Н-піразол-5-іл)-2Н-3-піразолін-5(1Н)-он,  
3',5'-диметил-2-феніл-1'-(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)-1'Н,2Н-3,4'-біпіразол-5'-ол,  
3',5'-диметил-2-феніл-1'-(4-тіофен-2-іл-1,3-тіазол-2-іл)-1'Н,2Н-3,4'-біпіразол-5'-ол,  
3',5'-диметил-1'-(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)-2-феніл-1'Н,2Н-3,4'-біпіразол-5'-ол,  
2-(4-хлорфеніл)-3',5'-диметил-1'-(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)-1'Н,2Н-3,4'-біпіразол-5'-ол  
та  
2-трет-бутил-1'-[4-(4-хлорфеніл)-1,3-тіазол-2-іл]-3',5'-диметил-1'Н,2Н-3,4'-біпіразол-5'-ол.

Сполуками згідно з винаходом є сполуки формули (I) та їх солі, сольвати і сольвати солей, охоплені формулою (I) сполуки вказаних нижче формул та їх солі, сольвати і сольвати солей, а також охоплені формулою (I) наведені нижче як приклади виконання сполуки та їх солі, сольвати і сольвати солей, якщо під охопленими формулою (I) наведеними нижче сполуками вже не мають на увазі солі, сольвати та сольвати солей.

Сполуки згідно з винаходом залежно від їх структури можуть існувати у стереоізомерних формах (енантіомери, діастереомери) Тому винахід стосується також енантіомерів або діастереомерів та їх відповідних сумішей. Із таких сумішей енантіомерів та/або діастереомерів стереоізомерні компоненти можуть бути виділені відомими способами.

Якщо сполуки згідно з винаходом можуть існувати у таутомерних формах, то даний винахід включає також всі таутомерні форми.

Як солі в рамках даного винаходу переважними є фізіологічно прийнятні солі сполук згідно з винаходом. Винахід включає також солі, які самі є непридатними для фармацевтичного застосування, однак можуть бути використані, наприклад, для виділення або очищення сполук згідно з винаходом.

Фізіологічно прийнятними солями сполук згідно з винаходом є кислотні-адитивні солі мінеральних, карбонових та сульфонових кислот, наприклад, солі хлорводневої, бромводневої, сірчаної, фосфорної, метансульфонові, етансульфонові, толуолсульфонові, бензолсульфонові, нафталіндисульфонові, оцтової, трифтороцтової, пропіонової, молочної, винної, яблучної, лимонної, фумарової, малеїнової та бензойної кислоти.

Фізіологічно прийнятними солями сполук згідно з винаходом є також солі звичайних основ, такі як, наприклад, переважно солі лужних металів (наприклад, натрію та калію), солі лужноземельних металів (наприклад, кальцію та магнію) та амонієві солі, похідні від аміаку або



органічних амінів, що містять від 1 до 16 атомів вуглецю, такі як, наприклад, та переважно етиламін, діетиламін, триетиламін, етилдїізопропіламін, моноетаноламін, діетаноламін, триетаноламін, дициклогексиламін, диметиламіноетанол, прокаїн, дибензиламін, N-метилморфолін, аргінін, лізин, етилендіамін та N-метилпіперидин.

5 Сольватами в рамках даного винаходу є такі форми сполук згідно з винаходом, які у твердому або рідкому стані шляхом координації з молекулами розчинника утворюють комплекс. Гідрати - це спеціальна форма сольватів, в яких координація відбувається з водою. Як сольвати в рамках даного винаходу переважними є гідрати.

10 Крім того даний винахід включає також проліки сполук згідно з винаходом. Поняття "проліки" означає сполуки, які самі можуть бути біологічно активними або неактивними, однак під час свого перебування в організмі перетворюються на сполуки згідно з винаходом (наприклад, метаболічно або гідролітично).

В рамках даного винаходу замісники, якщо не зазначено нічого іншого, мають такі значення:

15 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл та (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл в рамках даного винаходу означають нерозгалужений або розгалужений алкільний залишок, що містить від 1 до 6 або відповідно від 1 до 4 атомів вуглецю. Перевагу надають нерозгалуженому або розгалуженому алкільному залишку, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Переважно як приклад слід назвати: метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, 1-етилпропіл, н-пентил та н-гексил.

20 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкокси та (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси в рамках даного винаходу означають нерозгалужений або розгалужений алкоксизалишок, що містить від 1 до 6 або відповідно від 1 до 4 атомів вуглецю. Перевагу надають нерозгалуженому або розгалуженому алкоксизалишку, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Переважно як приклад слід назвати: метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси та н-гексокси.

25 Моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіламіно та моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно в рамках даного винаходу означають аміногрупу, що включає нерозгалужений або розгалужений алкільний замісник, який містить від 1 до 6 або відповідно від 1 до 4 атомів вуглецю. Перевагу надають нерозгалуженому або розгалуженому моноалкіламіно-залишку, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Переважно як приклад слід назвати: метиламіно, етиламіно, н-пропіламіно, ізопропіламіно, н-бутиламіно, трет-бутиламіно, н-пентиламіно та н-гексиламіно.

30 Ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіламіно та ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно в рамках даного винаходу означають аміногрупу, що включає два однакових або різних нерозгалужених або розгалужених алкільних замісники, які відповідно містять від 1 до 6 або відповідно від 1 до 4 атомів вуглецю. Перевагу надають нерозгалуженому або розгалуженому діалкілоаміно-залишку, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Переважно як приклад слід назвати: N,N-диметиламіно, N,N-діетиламіно, N-етил-N-метиламіно, N-метил-N-н-пропіламіно, N-ізопропіл-N-н-пропіламіно, N,N-дїізопропіламіно, N-н-бутил-N-метиламіно, N-трет-бутил-N-метиламіно, N-метил-N-н-пентиламіно та N-н-гексил-N-метиламіно.

40 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксикарбоніл та (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбоніл в рамках даного винаходу означає нерозгалужений або розгалужений алкоксизалишок, що містить від 1 до 6 або відповідно від 1 до 4 атомів вуглецю, приєднаний через карбонільну групу. Перевагу надають нерозгалуженому або розгалуженому алкоксикарбонільному залишку, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Переважно як приклад слід назвати: метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, н-пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, н-бутоксикарбоніл та трет-бутоксикарбоніл.

45 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл та (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл в рамках даного винаходу означають моноциклічний насичений карбоцикл, що містить від 3 до 7 або відповідно від 3 до 6 атомів вуглецю. Переважно як приклад слід назвати: циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил та циклогептил.

50 4-10-членний гетероциклоалкіл в рамках даного винаходу означає моно- або необов'язково біциклічний насичений гетероцикл або гетероцикл, що має подвійний зв'язок, який містить загалом від 4 до 10 кільцевих атомів, а також містить один або два кільцевих гетероатоми з ряду, що включає N, O та/або S та приєднаний через кільцевий атом вуглецю або необов'язково через атом азоту. Переважно як приклад слід назвати: азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, піролідиніл, піролініл, піразолідиніл, дигідропіразоліл, тетрагідрофураніл, тіоланіл, 1,3-оксазолідиніл, 1,3-тіазолідиніл, піперидиніл, тетрагідропіридил, піперазиніл, тетрагідропіраніл, дигідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, 1,3-діоксаніл, 1,4-діоксаніл, морфолініл, тіоморфолініл, гексагідроазепініл, гексагідро-1,4-діазепініл, октагідроазоциніл, октагідропіроло[3,4-b]піроліл, октагідроізоіндоліл, октагідропіроло[3,4-b]піридил, гексагідропіроло[3,4-c]піридил, октагідропіроло[1,2-a]піразиніл, декагідроізохінолініл, октагідропіридо[1,2-a]піразиніл, 7-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 3-азабіцикло[3.2.0]гептаніл, 3-азабіцикло[3.2.1]октаніл, 8-азабіцикло[3.2.1]октаніл, 8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октаніл. Перевагу в рамках винаходу

надають моноциклічному насиченому 4- - 7-членному гетероциклоалкільному залишку, що містить загалом від 4 до 7 кільцевих атомів, а також один або два кільцевих гетероатоми з ряду N, O та/або S та приєднаний через кільцевий атом вуглецю або необов'язково через кільцевий атом азоту. Як приклад слід назвати: азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, піролідиніл, піразолідиніл, тетрагідрофураніл, тіоланіл, 1,3-оксазолідиніл, піперидиніл, піперазиніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, 1,3-діоксаніл, 1,4-діоксаніл, морфолініл, тіоморфолініл, гексагідроазепініл, гексагідро-1,4-діазепініл. Особливу перевагу надають 4- - 6-членному гетероциклоалкільному залишку, що містить загалом від 4 до 6 кільцевих атомів, а також один або два кільцевих гетероатоми з ряду N та/або O, наприклад, піролідиніл, тетрагідрофураніл, піперидиніл, піперазиніл, тетрагідропіраніл та морфолініл.

5- або 6-членний гетероарил в рамках даного винаходу означає ароматичний гетероцикл (гетероароматичну сполуку), що містить загалом 5 або 6 кільцевих атомів, а також до 4 однакових або різних кільцевих гетероатомів з ряду N, O та/або S та приєднаний через кільцевий атом вуглецю або необов'язково через кільцевий атом азоту. Як приклади слід назвати: фурил, піроліл, тієніл, піразоліл, імідазоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, триазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, тетразоліл, піридил, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл, триазиніл. Перевагу надають 5- або 6-членним гетероарильним залишкам, що містять до 3 гетероатомів з ряду N, O та/або S, наприклад, фурил, тієніл, тіазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, імідазоліл, триазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, піридил, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл.

Галоген в рамках даного винаходу включає фтор, хлор, бром та йод. Перевагу надають фтору, хлору та бромові, особливу перевагу - фтору та хлору.

Якщо залишки у сполуках згідно з винаходом є заміщеними, то вони, якщо не зазначено нічого іншого, можуть бути заміщені один або кілька разів. В рамках даного винаходу всі залишки, які зустрічаються неодноразово, мають незалежні один від одного значення. Перевагу надають заміщенню одним, двома або трьома однаковими або різними замісниками. Найбільшу перевагу надають заміщенню одним або двома однаковими або різними замісником.

Перевагу в рамках даного винаходу надають сполукам формули (I), в якій

R<sup>1</sup> означає гетероарильну групу формули



в якій

\* означає місце приєднання до дигідропіразолонового кільця,

A при кожному окремому згадуванні означає C-R<sup>4</sup> або N, причому максимум два члени кільця A одночасно означають N, де

R<sup>4</sup> у кожному окремому випадку незалежно один від одного означають водень або один із замісників, вибраних із ряду, що включає фтор, хлор, бром, ціано, нітро, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкокси, трифторметокси, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбоніл та (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксикарбоніл,

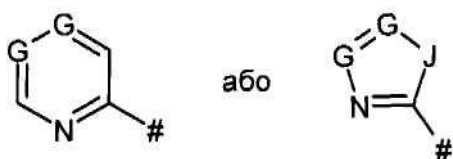
причому зазначений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкільний залишок зі свого боку може бути до трьох разів однаково або по-різному заміщений фтором, хлором, бромом, ціано, гідрокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом,

та

E означає O, S або N-R<sup>5</sup>, де

R<sup>5</sup> означає водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл,

R<sup>2</sup> означає гетероарильну групу формули



в якій

# означає місце приєднання до дигідропіразолонового кільця,

G означають відповідно C-R<sup>6</sup> або N, причому не більше ніж один із двох членів кільця G означає N, де

5 R<sup>6</sup> у кожному окремому випадку незалежно один від одного означають водень або один із замісників, вибраних із ряду, що включає фтор, хлор, бром, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл, 4- - 6-членний гетероциклоалкіл, феніл, 5- або 6-членний гетероарил, -C(=O)-OR<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -O-C(=O)-R<sup>13</sup>, -O-C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -NR<sup>16</sup>-C(=O)-R<sup>17</sup>, -NR<sup>18</sup>-C(=O)-OR<sup>19</sup>, -NR<sup>20</sup>-C(=O)-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -NR<sup>23</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>24</sup>, -OR<sup>28</sup> та -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, в яких

10 (i) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл зі свого боку може бути 1-3 рази однаково або по-різному заміщений залишками, вибраними з ряду, що включає фтор, хлор, бром, ціано, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл, 4- - 6-членний гетероциклоалкіл, феніл, 5- або 6-членний гетероарил, -C(=O)-OR<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -O-C(=O)-R<sup>13</sup>, -O-C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -NR<sup>16</sup>-C(=O)-R<sup>17</sup>, -NR<sup>18</sup>-C(=O)-OR<sup>19</sup>, -NR<sup>20</sup>-C(=O)-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -NR<sup>23</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>24</sup>, -OR<sup>28</sup> та -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>,

15 причому останні циклоалкільні, гетероциклоалкільні, фенільні та гетероарильні залишки зі свого боку можуть бути до двох разів однаково або по-різному заміщені фтором, хлором, бромом, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілом, трифторметилом, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, трифторметокси, оксо, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом,

20 (ii) (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл, 4- - 6-членний гетероциклоалкіл, феніл та 5- або 6-членний гетероарил зі свого боку можуть бути відповідно один або два рази однаково або по-різному заміщені фтором, хлором, бромом, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілом, трифторметилом, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, трифторметокси, оксо, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом,

25 (iii) R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>28</sup> та R<sup>30</sup> незалежно один від одного при кожному окремому згадуванні означають залишок, вибраний з ряду, що включає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл, 4- - 6-членний гетероциклоалкіл, феніл та 5- або 6-членний гетероарил,

причому (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл, 4- - 6-членний гетероциклоалкіл, феніл та 5- або 6-членний гетероарил зі свого боку можуть бути відповідно до трьох разів однаково або по-різному заміщені фтором, хлором, бромом, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілом, трифторметилом, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, трифторметокси, оксо, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом

та

35 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл може бути 1-3 рази однаково або по-різному заміщений фтором, хлором, бромом, ціано, гідрокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкілом, 4- - 6-членним гетероциклоалкілом, фенілом та/або 5- або 6-членним гетероарилом,

(iv) R<sup>12</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> та R<sup>31</sup> незалежно один від одного при кожному окремому згадуванні означають залишок, вибраний з ряду, що включає водень та (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл,

40 причому (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл може бути один або два рази однаково або по-різному заміщений фтором, хлором, бромом, ціано, гідрокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом,

та/або в яких

45 (v) R<sup>11</sup> та R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup> та R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> та R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> та R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> та R<sup>21</sup>, R<sup>21</sup> та R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> та R<sup>24</sup>, а також R<sup>30</sup> та R<sup>31</sup> відповідно попарно разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати 5- або 6-членне гетероциклоалкільне кільце, яке може бути один або два рази однаково або по-різному заміщене фтором, хлором, бромом, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілом, трифторметилом, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, трифторметокси, оксо, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом,

50 та

J означає O або S, та

R<sup>3</sup> означає водень або метил, а також їх солям, сольватам та сольватам солей.

Перевагу в рамках даного винаходу надають також сполукам формули (I), в якій

R<sup>1</sup> означає гетероарильну групу формули

55



в якій

\* означає місце приєднання до дигідропіразолонового кільця, А при кожному окремому згадуванні означає C-R<sup>4</sup> або N, причому максимум один член кільця А означає N, де

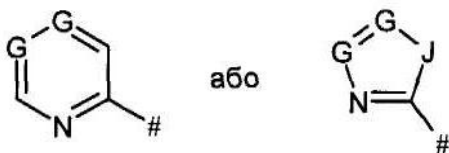
5 R<sup>4</sup> у кожному окремому випадку незалежно один від одного означають водень або один із замісників, вибраних із ряду, що включає фтор, хлор, бром, ціано, нітро, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкокси, трифторметокси, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбоніл та (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксикарбоніл,

10 причому зазначений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкільний залишок зі свого боку може бути до трьох разів однаково або по-різному заміщений фтором, гідрокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом,

та

Е означає О або S,

15 R<sup>2</sup> означає гетероарильну групу формули



в якій

20 # означає місце приєднання до дигідропіразолонового кільця,

G означають відповідно C-R<sup>6</sup> або N, причому не більше ніж один із двох членів кільця G означає N, де

25 R<sup>6</sup> у кожному окремому випадку незалежно один від одного означають водень або один із замісників, вибраних із ряду, що включає фтор, хлор, бром, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл, 4- - 6-членний гетероциклоалкіл, феніл, 5- або 6-членний гетероарил, -C(=O)-OR<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>16</sup>-C(=O)-R<sup>17</sup>, -NR<sup>18</sup>-C(=O)-OR<sup>19</sup>, -OR<sup>28</sup> та -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, в яких

30 (i) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл зі свого боку може бути 1-3 рази однаково або по-різному заміщений залишками, вибраними з ряду, що включає фтор, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл, 4- - 6-членний гетероциклоалкіл, 5- або 6-членний гетероарил, -C(=O)-OR<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>16</sup>-C(=O)-R<sup>17</sup>, -NR<sup>18</sup>-C(=O)-OR<sup>19</sup>, -OR<sup>28</sup> та -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>,

35 причому останні циклоалкільні, гетероциклоалкільні та гетероарильні залишки зі свого боку можуть бути відповідно до двох разів однаково або по-різному заміщені фтором, хлором, бромом, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілом, трифторметилом, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, трифторметокси, оксо, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом,

40 (ii) (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл, 4- - 6-членний гетероциклоалкіл, феніл та 5- або 6-членний гетероарил зі свого боку можуть бути відповідно один або два рази однаково або по-різному заміщені фтором, хлором, бромом, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, трифторметокси, оксо, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом,

причому (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл зі свого боку може бути до трьох разів однаково або по-різному заміщений фтором, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкілом, 4- - 6-членним гетероциклоалкілом, фенілом та/або 5- або 6-членним гетероарилом,

45 (iii) R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>28</sup> та R<sup>30</sup> незалежно один від одного при кожному окремому згадуванні означають залишок, вибраний з ряду, що включає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл та 4- - 6-членний гетероциклоалкіл, причому

50 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл та 4- - 6-членний гетероциклоалкіл зі свого боку можуть бути відповідно до трьох разів однаково або по-різному заміщені фтором, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілом, трифторметилом, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, оксо, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом

та

55 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл може бути 1-3 рази однаково або по-різному заміщений фтором, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкілом, 4- - 6-членним гетероциклоалкілом, фенілом та/або 5- або 6-членним гетероарилом,

(iv)  $R^{12}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{18}$  та  $R^{31}$  незалежно один від одного при кожному окремому згадуванні означають залишок, вибраний з ряду, що включає водень та  $(C_1-C_6)$ -алкіл,

причому  $(C_1-C_6)$ -алкіл може бути один або два рази однаково або по-різному заміщений фтором, гідрокси,  $(C_1-C_4)$ -алкокси, аміно, моно- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, ді- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або  $(C_1-C_4)$ -алкоксикарбонілом,

та/або в яких

(v)  $R^{11}$  та  $R^{12}$ ,  $R^{16}$  та  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  та  $R^{19}$ , а також  $R^{30}$  та  $R^{31}$  відповідно попарно разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати 5- або 6-членне гетероциклоалکیلне кільце, яке може бути один або два рази однаково або по-різному заміщене фтором,  $(C_1-C_4)$ -алкілом, трифторметилом, гідрокси,  $(C_1-C_4)$ -алкокси, оксо, аміно, моно- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, ді- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або  $(C_1-C_4)$ -алкоксикарбонілом,

та

J означає O або S,

та

$R^3$  означає водень,

а також їх солям, сольватам та сольватам солей.

Особливу перевагу в рамках даного винаходу надають сполукам формули (I), в якій

$R^1$  означає гетероарильну групу формули



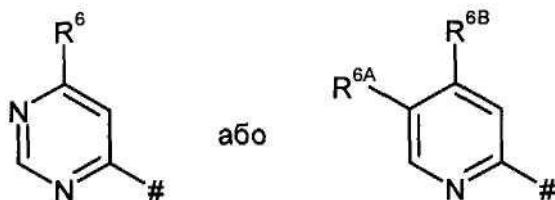
в якій

\* означає місце приєднання до дигідропіразолонового кільця

та

$R^4$  означає водень, фтор, хлор, бром, ціано,  $(C_1-C_4)$ -алкіл, трифторметил, гідроксиметил,  $(C_1-C_4)$ -алкокси, трифторметокси, гідроксикарбоніл або  $(C_1-C_4)$ -алкоксикарбоніл,

$R^2$  означає гетероарильну групу формули



в якій

# означає місце приєднання до дигідропіразолонового кільця

та

$R^6$ ,  $R^{6A}$  та  $R^{6B}$  є однаковими або різними та незалежно один від одного означають водень або один із замісників, вибраних із ряду, що включає фтор, хлор, бром, ціано,  $(C_1-C_6)$ -алкіл, трифторметил, гідрокси,  $(C_1-C_6)$ -алкокси, трифторметокси, аміно, моно- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, ді- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, гідроксикарбоніл,  $(C_1-C_4)$ -алкоксикарбоніл, 4- - 6-членний гетероциклоалкіл, феніл та 5- або 6-членний гетероарил, причому

$(C_1-C_6)$ -алкіл зі свого боку може бути заміщений гідрокси,  $(C_1-C_4)$ -алкокси або аміно

та

4- - 6-членний гетероциклоалкіл, феніл та 5- або 6-членний гетероарил зі свого боку можуть бути відповідно один або два рази однаково або по-різному заміщені фтором, хлором, бромом, ціано,  $(C_1-C_4)$ -алкілом, трифторметилом, гідрокси,  $(C_1-C_4)$ -алкокси, трифторметокси, оксо, аміно, моно- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, ді- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або  $(C_1-C_4)$ -алкоксикарбонілом,

та

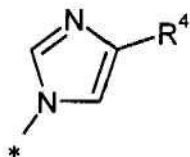
$R^3$  означає водень,

а також їх солям, сольватам та сольватам солей.

Крім того особливу перевагу в рамках даного винаходу надають сполукам формули (I), в

якій

R<sup>1</sup> означає гетероарильну групу формули



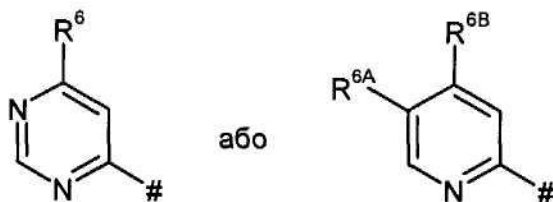
5 в якій

\* означає місце приєднання до дигідропіразолонового кільця

та

R<sup>4</sup> означає водень, фтор, хлор, бром, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, трифторметил, гідроксиметил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, трифторметокси, гідроксикарбоніл або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси карбоніл,

10 R<sup>2</sup> означає гетероарильну групу формули



в якій

15 # означає місце приєднання до дигідропіразолонового кільця

та

R<sup>6</sup>, R<sup>6A</sup> та R<sup>6B</sup> є однаковими або різними та незалежно один від одного означають водень або один із замісників, вибраних із ряду, що включає фтор, хлор, бром, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, трифторметил, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкокси, трифторметокси, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбоніл та 4- - 6-членний гетероциклоалкіл, причому

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл зі свого боку може бути заміщений гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси або аміно

та

25 4- - 6-членний гетероциклоалкіл зі свого боку може бути один або два рази однаково або по-різному заміщений фтором, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілом, трифторметилом, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, оксо, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом,

та

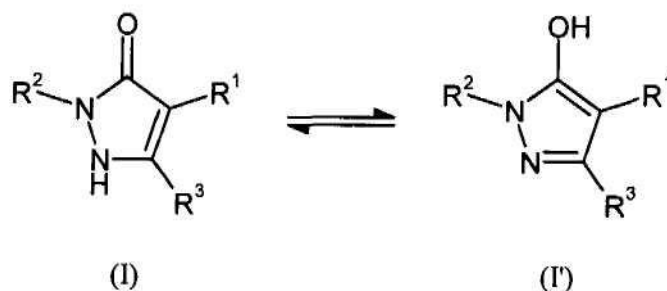
R<sup>3</sup> означає водень,

30 а також їх солям, сольватам та сольватам солей.

Окремі значення залишків, вказані для відповідних комбінацій або переважних комбінацій залишків, незалежно від цих відповідних комбінацій можуть бути в будь-якому порядку замінені значеннями залишків інших комбінацій.

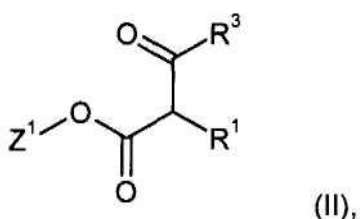
Найбільш переважними є комбінації двох або більше вказаних вище переважних значень.

35 Похідні 1,2-дигідропіразол-3-ону формули (I) згідно з винаходом можуть існувати у таутомерній 1H-піразол-5-ольній формі (I') (див. наведену нижче схему 1); даний винахід включає обидві таутомерні форми.

Схема 1

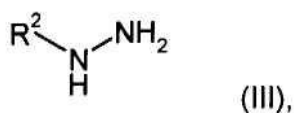
Іншим об'єктом даного винаходу є спосіб одержання сполук формули (I), який відрізняється тим, що сполуки формули (II)

5



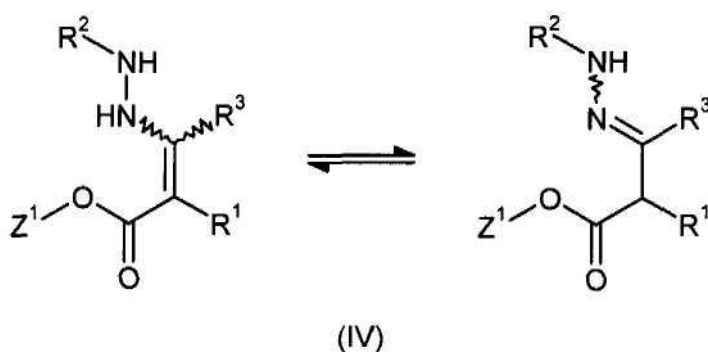
в якій  $R^1$  та  $R^3$  мають вказані вище значення та  $Z^1$  означає метил або етил, у інертному розчиннику необов'язково в присутності кислоти піддають взаємодії зі сполукою формули (III)

10



15

в якій  $R^2$  має вказані вище значення, до одержання сполук формули (IV)

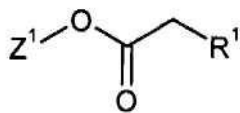


20

в якій  $Z^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^3$  мають вказані вище значення, які вже в цих умовах реакції або на наступній стадії реакції під впливом основи циклізують до одержання сполук формули (I), та сполуки формули (I) необов'язково разом з відповідними (i) розчинниками та/або (ii) основами або кислотами перетворюють на їх сольвати, солі та/або сольвати солей.

25

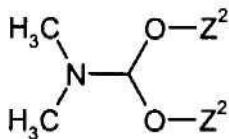
Сполуки формули (I) згідно з винаходом, в якій  $R^3$  означає водень, можуть бути одержані також таким чином: спочатку сполуку формули (V)



(V),

в якій  $Z^1$  та  $R^1$  мають вказані вище значення,  
конденсують зі сполукою формули (VI)

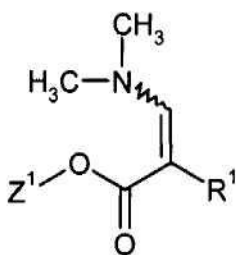
5



(VI),

в якій  
 $Z^2$  означає метил або етил,  
до одержання сполук формули (VII)

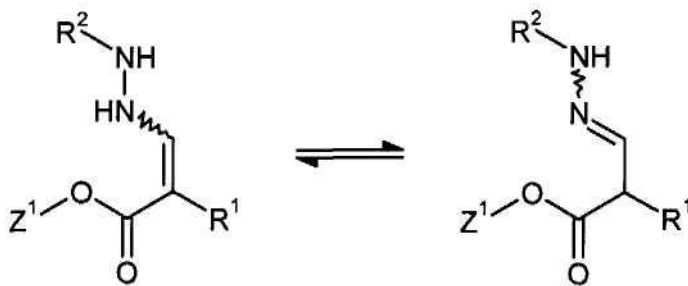
10



(VII),

в якій  $Z^1$  та  $R^1$  мають вказані вище значення,  
та після цього в присутності кислоти піддають взаємодії зі сполукою формули (III) до  
одержання сполук формули (IV-A)

15



(IV-A)

в якій  $Z^1$ ,  $R^1$  та  $R^2$  мають вказані вище значення,  
які вже в цих умовах реакції або на наступній стадії реакції під впливом основи циклізують  
до одержання сполук формули (I), в якій  $R^3$  означає водень.

20

Інші сполуки згідно з винаходом можуть бути необов'язково одержані також перетворенням  
функціональних груп окремих замісників, зокрема зазначених у випадку  $R^1$  та  $R^2$ , виходячи зі  
сполук формули (I), одержаних описаним вище способом. Ці перетворення здійснюють  
звичайними відомими фахівцям методами та включають, наприклад, такі реакції, як  
нуклеофільне або електрофільне заміщення, окислення, відновлення, гідрування, реакції  
сполучення, каталізовані перехідними металами, алкілування, ацилування, амінування,  
переестерифікація, відщеплення естерів, переестерифікація, відщеплення етерів, утворення  
карбонамідів, сульфонамідів, карбаматів та карбамідів, а також введення та виділення  
тимчасових захисних груп.

25

30



Як інертні розчинники для здійснення стадій (II) + (III) → (IV), (IV) → (I), (VII) + (III) → (IV-A) та (IV-A) → (I) придатними є зокрема етери, такі як діетиловий етер, метил-трет-бутиловий етер, 1,2-диметоксиетан, тетрагідрофуран та діоксан, або спирти, такі як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол, н-бутанол та трет-бутанол. Переважно використовують метанол, етанол, тетрагідрофуран або суміші цих розчинників.

Стадію способу (V) + (VI) → (VII) здійснюють переважно в диметилформаміді як розчиннику або також в присутності надлишку (VI) без додаткового розчинника. Необов'язково реакцію можна здійснювати також під впливом мікрохвильового опромінення. Взаємодію загалом здійснюють при температурі від +20 °C до +150 °C, переважно від +80 °C до +120 °C [див. також J.P. Bazureau et al., *Synthesis* 1998, 967; *ibid.* 2001 (4), 581].

Стадії способу (II) + (III) → (IV) та (VII) + (III) → (IV-A) можна здійснювати необов'язково при додаванні кислоти. Придатними для цього є звичайні неорганічні або органічні кислоти, такі як, наприклад, хлороводень, оцтова, трифтороцтова, метансульфонова, п-толуолсульфонова або камфор-10-сульфонова кислота. Переважно використовують оцтову або зокрема камфор-10-сульфонову кислоту або п-толуолсульфонову кислоту.

Взаємодію (II) + (III) → (IV) здійснюють загалом при температурі від 0 °C до +100 °C, переважно від +10 °C до +50 °C. Реакцію (VII) + (III) → (IV-A) здійснюють загалом при температурі від +20 °C до +120 °C, переважно від +50 °C до +100 °C.

Послідовність реакцій (II) + (III) → (IV) → (I) та (VII) + (III) → (IV-A) → (I) можна здійснювати в дві стадії або як одностадійну реакцію без виділення проміжної стадії (IV) або відповідно (IV-A). Для останнього варіанту придатною є зокрема взаємодія компонентів під впливом мікрохвильового опромінення; при цьому реакцію здійснюють загалом при температурі від +50 °C до +200 °C, переважно від +100 °C до +180 °C.

Частково циклізація до одержання сполуки (I) відбувається уже при одержанні сполук (IV) або відповідно (IV-A); циклізацію необов'язково можна доповнювати обробкою реакційної суміші *in situ* за допомогою основи.

Як основи для такої окремої стадії циклізації (IV) → (I) або відповідно (IV-A) → (I) придатними є звичайні неорганічні або органічні основи. Сюди належать зокрема гідроксиди лужних металів, такі як, наприклад, гідроксид натрію або калію, карбонати лужних або лужноземельних металів, такі як карбонат натрію, калію, кальцію або цезію, алкоholes лужних металів, такі як метилат натрію або калію, етилат натрію або калію або трет-бутилат натрію або калію, або гідриди лужних металів, такі як гідрид натрію. Переважно використовують метилат або етилат натрію.

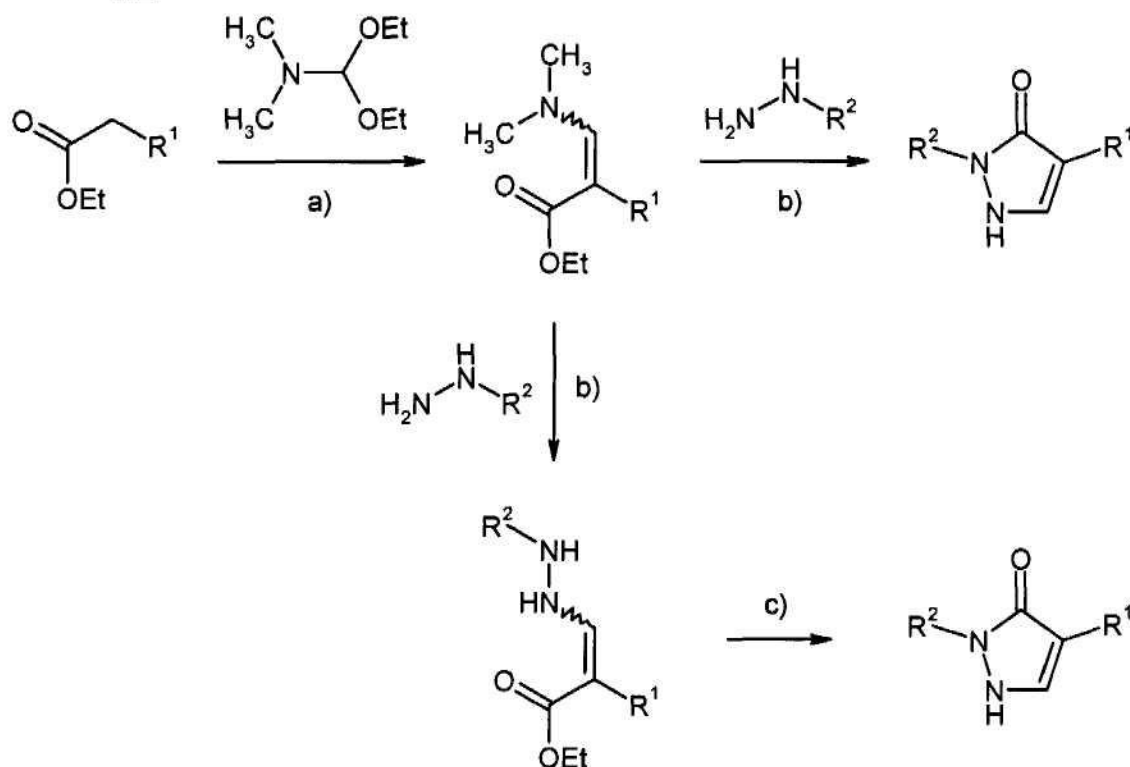
Каталізовану основою взаємодію (IV) → (I) або (IV-A) → (I) здійснюють загалом при температурі від 0 °C до +60 °C, переважно від 0 °C до +30 °C.

Всі стадії способу можна здійснювати при нормальному, підвищеному або пониженому тиску (наприклад, від 0,5 до 5 бар). Загалом працюють при нормальному тиску.

Сполуки формули (II) можуть бути одержані відомими з літературних джерел методами С-ацилювання естерів карбонових кислот зі сполук формули (V). Сполуки формул (III), (V) та (VI) наявні у продажу, відомі з літературних джерел або можуть бути одержані аналогічно описаним у літературі способам.

Одержання сполук згідно з винаходом можна наочно показати на такій схемі 2:

Схема 2



[a]: ДМФА/DMF, 16 год., +100 °C; b): етанол, кат. камфор-10-сульфонова кислота, +78 °C; c): NaOEt, етанол, 1 год., КТ].

5      Сполуки згідно з винаходом проявляють непередбачуваний цінний спектр фармакологічної дії. Тому вони є придатними для застосування як лікарські засоби для лікування та/або профілактики захворювань у людей та тварин.

Сполуки згідно з винаходом відрізняються специфічними інгібіторами HIF-проліл-4-гідроксилази.

10      Сполуки згідно з винаходом завдяки своїм фармакологічним властивостям можуть бути застосовані для лікування та/або профілактики серцево-судинних захворювань, зокрема серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця, стенокардії, інфаркту міокарду, апоплексії, артеріосклерозу, есенціальної, легеневої та прогресуючої гіпертонії, а також периферійного облітерувального ендартеріїту.

15      Крім того сполуки згідно з винаходом є придатними для лікування та/або профілактики порушень кровотворення, таких як, наприклад, ідіопатичної анемії, ниркової анемії та анемії в результаті ракових захворювань (зокрема анемія, викликана хіміотерапією), інфекцій (зокрема ВІЛ-інфекцій) або інших запальних захворювань, таких як, наприклад, ревматоїдний артрит.

20      Крім того сполуки згідно з винаходом є придатними для підтримувального лікування анемії внаслідок втрати крові, анемії, пов'язаної із недостатністю заліза, анемії, пов'язаної із недостатністю вітамінів (наприклад, внаслідок недостатності вітаміну В12 або фолієвої кислоти), гіпопластичної та апластичної анемії, гемолітичної анемії або підтримувального лікування анемії внаслідок порушень процесів переробки заліза (сидеробластна анемія) або анемії внаслідок інших ендокринних захворювань (наприклад, гіпотиреозу).

25      Сполуки є придатними також для підвищення гематокриту з метою забору власної крові перед операцією.

Крім того сполуки згідно з винаходом можуть бути використані для лікування та/або профілактики обумовлених операціями ішемічних станів та їх наслідками після хірургічного втручання, зокрема на серці при використанні штучного серця та легенів (наприклад, при шунтуванні, імплантації серцевого клапана), операціях на сонній артерії, операціях на аорті та операціях з відкриванням за допомогою інструментів кришки черепа. Сполуки є також придатними для загального лікування та/або профілактики при хірургічних втручаннях з метою прискорення процесу загоювання ран та одужання.

30

Крім того сполуки можуть бути використані для лікування та профілактики наслідків гострих та затяжних ішемічних хвороб мозку (наприклад, апоплексії, асфіксії при пологах).

Сполуки є також придатними для лікування та/або профілактики раку та лікування та/або профілактики підірваного лікуванням раку стану здоров'я, зокрема після терапії цитостатиками, антибіотиками та опроміненням.

Крім того сполуки є придатними для лікування та/або профілактики ревматичних захворювань та інших форм захворювань, що належать до аутоімунних, зокрема для лікування та/або профілактики стану здоров'я, що погіршився внаслідок медикаментозного лікування таких захворювань.

Крім того сполуки згідно з винаходом можуть бути використані для лікування та/або профілактики захворювань очей (наприклад, глаукоми), мозку (наприклад, хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, деменції, хронічної больової чутливості), хронічних захворювань нирок, ниркової недостатності та гострої ниркової недостатності, а також для сприяння загоюванню ран.

Крім того сполуки є придатними для лікування та/або профілактики загальної слабкості у тілі аж до кахексії, що зокрема часто зустрічається у похилому віці.

Сполуки також є придатними для лікування та/або профілактики сексуальних розладів.

Крім того сполуки можуть бути використані для лікування та/або профілактики цукрового діабету та його наслідків, таких як, наприклад, діабетична макро- та мікроангіопатія, діабетична нефропатія та нейропатія.

Крім того сполуки згідно з винаходом є придатними для лікування та/або профілактики фіброзних захворювань, наприклад, серця, легенів та печінки.

Зокрема сполуки згідно з винаходом є придатними також для профілактики та лікування ретинопатії недоношених дітей (Retinopathia praematurorum).

Іншим об'єктом даного винаходу є застосування сполук згідно з винаходом для лікування та/або запобігання захворюванням, зокрема зазначеним вище захворюванням.

Ще одним об'єктом даного винаходу є застосування сполук згідно з винаходом для одержання лікарського засобу для лікування та/або запобігання захворюванням, зокрема зазначеним вище захворюванням.

Ще одним об'єктом даного винаходу є спосіб лікування та/або запобігання захворюванням, зокрема зазначеним вище захворюванням при використанні ефективної кількості щонайменше однієї зі сполук згідно з винаходом.

Сполуки згідно з винаходом можуть бути використані окремо або за потреби у комбінації з іншими активними речовинами. Крім того об'єктом даного винаходу є лікарські засоби, що містять щонайменше одну зі сполук згідно з винаходом та одну або кілька інших активних речовин, зокрема для лікування та/або запобігання зазначеним вище захворюванням. Придатними активними речовинами для комбінування є, наприклад, переважно такі: АСЕ-інгібітори, антагоністи рецепторів ангіотензину All, блокатори бета-рецепторів, антагоністи кальцію, ФДЕ-інгібітори, антагоністи мінералокортикоїдного рецептора, діуретики, аспірин, добавки заліза, добавки вітаміну В12 та фолієвої кислоти, статини, дігіталіс (дігосиніві) похідні, хіміотерапевтичні засоби для лікування пухлин, а також антибіотики.

У переважній формі виконання винаходу сполуки згідно з винаходом використовують у комбінації з АСЕ-інгібітором, таким як, наприклад, переважно еналаприл, картоприл, лізиноприл, раміприл, делаприл, фозіноприл, квіноприл, периндлприл або трандоприл.

У ще одній переважній формі виконання винаходу сполуки згідно з винаходом використовують у комбінації з, таким як, наприклад, переважно лозартан, кандезартан, валзартан, телмізартан або ембузартан.

У іншій переважній формі виконання винаходу сполуки згідно з винаходом використовують у комбінації з блокатором бета-рецепторів, таким як, наприклад, переважно пропранолол, атенолол, тимолол, піндолол, альпренолол, окспренолол, пенбутолол, бупранолол, метипранолол, надолол, мепіндолол, каразало, сотало, метопролол, бетаксолол, целіпролол, бісопролол, картеолол, есмолол, лабетало, карведілол, адапролол, ландіолол, небіволол, епанолол або буциндолол.

У іншій переважній формі виконання винаходу сполуки згідно з винаходом використовують у комбінації з антагоністами кальцію, такими як, наприклад, переважно нифедипін, амлодипін, верапаміл або дилтіазем.

У іншій переважній формі виконання винаходу сполуки згідно з винаходом використовують у комбінації з інгібітором фосфодіестерази (ФДЕ), таким як, наприклад, переважно мілринон, амринон, пімобендан, цилостазол, силденафіл, варденафіл або тадалафіл.

У іншій переважній формі виконання винаходу сполуки згідно з винаходом використовують у комбінації з антагоністом мінералокортикоїдного рецептора, таким як, наприклад, переважно спіронолактон, еплеренон, канренон або кальцію канреноат.

5 У іншій переважній формі виконання винаходу сполуки згідно з винаходом використовують у комбінації з діуретиком, таким як, наприклад, переважно фуросемід, буметанід, торземід, бендрофлуметіазид, хлортіазид, гідрохлортіазид, гідрофлуметіазид, метиклотіазид, політіазид, трихлорметіазид, хлорталідон, індапамід, метолазон, квінетазон, ацетазоламід, дихлорфенамід, метазоламід, гліцерин, ізосорбід, маніт, амілорид або триамтерен.

10 У іншій переважній формі виконання винаходу сполуки згідно з винаходом використовують у комбінації з інгібітором HMG-CoA-редуктази з класу статинів, таким як, наприклад, переважно ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин, церівастатин або пітавастатин.

15 У іншій переважній формі виконання винаходу сполуки згідно з винаходом використовують у комбінації з хіміотерапевтичним засобом для лікування пухлин, наприклад, переважно з групи платинових комплексів, як, наприклад, переважно цисплатин та карбоплатин, алкілантів, як, наприклад, переважно циклофосфамід та хлорамбуцил, антиметаболітів, як, наприклад, 5-фторурацил та метотрексат, інгібіторів топоізомерази, як, наприклад, етопозид та камптотецин, антибіотиків, як, наприклад, доксокубіцин та даунорубіцин, або інгібіторів кінази, як, наприклад, сорафеніб та сунітиніб.

20 У іншій переважній формі виконання винаходу сполуки згідно з винаходом використовують у комбінації з антибіотиком, наприклад, переважно з групи пеніцилінів, цефалоспоринових або хінолонів, таких як, наприклад, ципрофлоксацин та моксифлоксацин.

25 Крім того об'єктом даного винаходу є лікарські засоби, що містять щонайменше одну сполуку згідно з винаходом, зазвичай разом з однією або кількома інертними, нетоксичними фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, а також їх застосування для зазначених вище цілей.

30 Сполуки згідно з винаходом можуть проявляти систематичну та/або локальну дію. Для досягнення цієї мети їх застосовують відповідним чином, наприклад, перорально, парентерально, легеневим способом, назально, під язик, за щоку, ректально, дермально, трансдермально, кон'юнктивально, у вухо або у вигляді імплантату або стенту.

Для таких видів застосування сполуки згідно з винаходом можуть бути використані у відповідних придатних для застосування формах.

35 Для перорального застосування згідно з рівнем техніки придатними є функціонуючі лікарські форми, що характеризуються швидким та/або модифікованим вивільненням сполук згідно з винаходом та до складу яких ці сполуки входять у кристалічній та/або аморфній та/або розчиненій формі, такі як, наприклад, таблетки (не покриті або покриті оболонками, наприклад, оболонками, стійкими до шлункового соку, або оболонками, які повільно розчиняються або не розчиняються взагалі, що контролюють вивільнення сполуки згідно з винаходом), таблетки або плівки/облатки, плівки/ліофілізати, капсули, які швидко розчиняються у ротовій порожнині (наприклад, тверді або м'які желатинові капсули), драже, грануляти, гранули, порошки, емульсії, суспензії, аерозолі або розчини.

40 Парентеральне застосування може відбуватися при виключенні стадії всмоктування (наприклад, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, внутрішньосерцево, інтраспінально або інтраляумбально) або за умови включення стадії всмоктування (наприклад, внутрішньом'язово, підшкірно, у шкіру, перкутанно або внутрішньобрюшинно). Придатними для парентерального застосування є такі форми, як ін'єкційні та інфузійні композиції у вигляді розчинів, суспензій, емульсій, ліофілізатів або стерильних порошків.

45 Для інших видів застосування придатними є, наприклад, лікарські засоби для інгаляції (а саме порошкові інгалятори, розпилювачі), краплі, розчини або спреї в ніс, таблетки на язик, під язик або за щоку, плівки/облатки або капсули, супозиторії, композиції для вух або очей, вагінальні капсули, водні суспензії (лосьйони, мікстури «бовтушки»), ліпофільні суспензії, мазі, креми, трансдермальні терапевтичні системи (наприклад, пластирі), молочко, пасти, піни, присипки, імплантати або стенти.

50 Перевагу надають пероральному або парентеральному застосуванню, зокрема пероральному та внутрішньовенному застосуванню.

55 Сполуки згідно з винаходом можуть бути переведені у згадані форми застосування. Це можна здійснювати відомими способами шляхом змішування з інертними, нетоксичними, фармацевтично придатними допоміжними речовинами. До таких допоміжних речовин належать зокрема носії (наприклад, мікрокристалічна целюлоза, лактоза, маніт), розчинники (наприклад, 60 рідкі поліетиленгліколі), емульгатори та диспергатори або змочувальні агенти (наприклад,

додецилсульфат натрію, олеат поліоксисорбіту), зв'язувальні агенти (наприклад, полівінілпіролідон), синтетичні та природні полімери (наприклад, альбумін), стабілізатори (наприклад, антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота), барвники (наприклад, неорганічні пігменти, такі як оксиди заліза) та речовини, що коригують смак та/або запах.

5 Загалом виявили, що при парентеральному застосуванні для досягнення необхідних результатів ефективна кількість активної речовини переважно становить приблизно від приблизно 0,001 до 1 мг/кг ваги тіла, переважно від приблизно 0,01 до 0,5 мг/кг ваги тіла. При пероральному застосуванні дозування становить приблизно від 0,01 до 100 мг/кг, переважно приблизно від 0,01 до 20 мг/кг та особливо переважно від 0,1 до 10 мг/кг ваги тіла.

10 Крім того, якщо необхідно, можна відступати від вказаних кількостей залежно від ваги тіла, форми застосування, індивідуальної реакції на активну речовину, виду композиції та моменту або інтервалу її застосування. Так, наприклад, у деяких випадках достатнім може виявитися застосування меншої кількості, ніж вказана вище мінімальна гранична кількість, а у інших випадках необхідно перевищувати максимальну граничну кількість. У випадку застосування

15 більших кількостей варто розподілити цю кількість на кілька окремих доз для застосування протягом дня.

Наведені нижче приклади виконання пояснюють винахід та в жодному разі не обмежують обсяг його охорони.

20 Показники в % у дослідженнях та прикладах, якщо не зазначено нічого іншого, означають мас.%; частини - масові частини. Співвідношення розчинників, коефіцієнти розчинення та показники концентрації розчинів рідина/рідина стосуються відповідно об'єму.

#### A. Приклади

Скорочення та аббревіатури:

|                |   |
|----------------|---|
| водн.          | водний розчин                               |
| кат.           | каталітично                                 |
| Д              | день (дні)                                  |
| ПХІ            | пряма хімічна іонізація (при МС)            |
| ДМФА           | диметилформамід                             |
| ДМСО           | диметилсульфоксид                           |
| від теор.      | від теоретичного (на виході)                |
| EI             | іонізація електронним ударом (при МС)       |
| ESI            | електророзпилювальна іонізація (при МС)     |
| Et             | етил  |
| ГХ-МС          | газова хроматографія при мас-спектроскопії  |
| год.           | година(ни)                                  |
| ВЕРХ           | рідинна хроматографія високого тиску        |
| конц.          | концентрований                              |
| РХ-МС          | рідинна хроматографія при мас-спектроскопії |
| мет.           | метод                                       |
| хв.            | хвилина(ни)                                 |
| МС             | мас-спектроскопія                           |
| ЯМР            | ядерно-магнітний резонанс                   |
| Ч <sub>y</sub> | час утримування (при ВЕРХ)                  |
| КТ             | кімнатна температура                        |
| ТФО            | трифтороцтова кислота                       |
| ТГФ            | тетрагідрофуран                             |

Методи РХ-МС. ГХ-МС та ВЕРХ:

25 Метод 1 (РХ-МС):

Прилад: Micromass Platform LCZ з ВЕРХ Agilent серії 1100; колонка: Thermo Hypersil GOLD 3 мкм 20 мм x 4 мм; елюент А: 1 л води + 0,5 мл 50%-ної мурашиної кислоти, елюент В: 1 л ацетонітрилу + 0,5 мл 50%-ної мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв. 100% А → 0,2 хв. 100% А → 2,9 хв. 30% А → 3,1 хв. 10% А → 5,5 хв. 10% А; термостат колонок: 50 °С; потік: 0,8 мл/хв.; УФ-детектування: 210 нм.

30 Метод 2 (РХ-МС):

Тип приладу МС: Micromass ZQ; тип приладу ВЕРХ: HP 1100; УФ DAD; колонка: Phenomenex Gemini 3 мкм 30 мм х 3,00 мм; елюент А: 1 л води + 0,5 мл 50%-ної мурашиної кислоти, елюент В: 1 л ацетонітрилу + 0,5 мл 50%-ної мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв. 90% А → 2,5 хв. 30% А → 3,0 хв. 5% А → 4,5 хв. 5% А; потік: 0,0 хв. 1 мл/хв. → 2,5хв./3,0 хв./4,5 хв. 2 мл/хв.; термостат колонок: 50 °С; УФ-детектування: 210 нм.

#### Метод 3 (PX-МС):

Прилад: Micromass Quattro LCZ з ВЕРХ Agilent серії 1100; колонка: Phenomenex Synergi 2 мкм Hydro-RP Mercury 20 мм х 4 мм; елюент А: 1 л води + 0,5 мл 50%-ної мурашиної кислоти, елюент В: 1 л ацетонітрилу + 0,5 мл 50%-ної мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв. 90% А → 2,5 хв. 30% А → 3,0 хв. 5% А → 4,5 хв. 5% А; потік: 0,0 хв. 1 мл/хв. → 2,5 хв./3,0 хв./4,5 хв. 2 мл/хв.; термостат колонок: 50 °С; УФ-детектування: 208-400 нм.

#### Метод 4 (PX-МС):

Тип приладу МС: Micromass ZQ; тип приладу ВЕРХ: Waters Alliance 2795; колонка: Phenomenex Synergi 2 мкм Hydro-RP Mercury 20 мм х 4 мм; елюент А: 1 л води + 0,5 мл 50%-ної мурашиної кислоти, елюент В: 1 л ацетонітрилу + 0,5 мл 50%-ної мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв. 90% А → 2,5 хв. 30% А → 3,0 хв. 5% А → 4,5 хв. 5% А; потік: 0,0 хв. 1 мл/хв. → 2,5хв./3,0 хв./4,5 хв. 2 мл/хв.; термостат колонок: 50 °С; УФ-детектування: 210 нм.

#### Метод 5 (PX-МС):

Тип приладу МС: Micromass ZQ; тип приладу ВЕРХ: HP 1100; УФ DAD; колонка: Phenomenex Synergi 2 мкм Hydro-RP Mercury 20 мм х 4 мм; елюент А: 1 л води + 0,5 мл 50%-ної мурашиної кислоти, елюент В: 1 л ацетонітрилу + 0,5 мл 50%-ної мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв. 90% А → 2,5 хв. 30% А → 3,0 хв. 5% А → 4,5 хв. 5% А; потік: 0,0 хв. 1 мл/хв. → 2,5хв./3,0 хв./4,5 хв. 2 мл/хв.; термостат колонок: 50 °С; УФ-детектування: 210 нм.

#### Метод 6 (PX-МС):

Тип приладу МС: Waters ZQ; тип приладу ВЕРХ: Agilent 1100; УФ DAD; колонка: Thermo Hypersil GOLD 3 мкм 20 мм х 4 мм; елюент А: 1 л води + 0,5 мл 50%-ної мурашиної кислоти, елюент В: 1 л ацетонітрилу + 0,5 мл 50%-ної мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв. 100% А → 3,0 хв. 10% А → 4,0 хв. 10% А → 4,1 хв. 100% А; потік: 2,5 мл/хв.; термостат колонок: 55 °С; УФ-детектування: 210 нм.

#### Метод 7 (PX-МС):

Тип приладу МС: Micromass ZQ; тип приладу ВЕРХ: Waters Alliance 2795; колонка: Phenomenex Synergi 2,5 мкм MAX-RP 100A Mercury 20 мм х 4 мм; елюент А: 1 л води + 0,5 мл 50%-ної мурашиної кислоти, елюент В: 1 л ацетонітрилу + 0,5 мл 50%-ної мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв. 90% А → 0,1 хв. 90% А → 3,0 хв. 5% А → 4,0 хв. 5% А → 4,01 хв. 90% А; потік: 2 мл/хв.; термостат колонок: 50 °С; УФ-детектування: 210 нм.

#### Метод 8 (PX-МС):

Прилад: Micromass Quattro Micro МС з ВЕРХ Agilent серії 1100; колонка: Thermo Hypersil GOLD 3 мкм 20 мм х 4 мм; елюент А: 1 л води + 0,5 мл 50%-ної мурашиної кислоти, елюент В: 1 л ацетонітрилу + 0,5 мл 50%-ної мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв. 100% А → 3,0 хв. 10% А → 4,0 хв. 10% А → 4,01 хв. 100% А (потік: 2,5 мл/хв.) → 5,00 хв. 100% А; термостат колонок: 50 °С; потік: 2 мл/хв.; УФ-детектування: 210 нм.

#### Метод 9 (PX-МС):

Прилад: Micromass Quattro LCZ з ВЕРХ HPLC Agilent серії 1100; колонка: Phenomenex Synergi 2,5 мкм MAX-RP 100A Mercury 20 мм х 4 мм; елюент А: 1 л води + 0,5 мл 50%-ної мурашиної кислоти, елюент В: 1 л ацетонітрилу + 0,5 мл 50%-ної мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв. 90% А → 0,1 хв. 90% А → 3,0 хв. 5% А → 4,0 хв. 5% А → 4,1 хв. 90% А; потік: 2 мл/хв.; термостат колонок: 50 °С; УФ-детектування: 208-400 нм.

#### Метод 10 (PX-МС):

Прилад: Micromass QuattroPremier з Waters UPLC Acquity; колонка: Thermo Hypersil GOLD 1,9 мкм 50 мм х 1 мм; елюент А: 1 л води + 0,5 мл 50%-ної мурашиної кислоти, елюент В: 1 л ацетонітрилу + 0,5 мл 50%-ної мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв. 90% А → 0,1 хв. 90% А → 1,5 хв. 10% А → 2,2 хв. 10% А; потік: 0,33 мл/хв.; термостат колонок: 50 °С; УФ-детектування: 210 нм.

#### Метод 11 (ВЕРХ):

Прилад: HP 1100 з DAD-детектором; колонка: Kromasil 100 RP-18, 60 мм х 2,1 мм, 3,5 мкм; елюент А: 5 мл HClO<sub>4</sub> (70%-на) / літр води, елюент В: ацетонітрil; градієнт: 0 хв. 2% В → 0,5 хв. 2% В → 4,5 хв. 90% В → 6,5 хв. 90% В → 6,7 хв. 2% В → 7,5 хв. 2% В; потік: 0,75 мл/хв.; температура колонки: 30 °С; УФ-детектування: 210 нм.

#### Метод 12 (ВЕРХ):

Колонка: Kromasil 100 C18 5 мкм, 250 мм х 20 мм; елюент А: 0,2%-на трифтороцтова кислота, елюент В: ацетонітрил; градієнт: 0,0 хв. 95% А → 10 хв. 5% А → 15 хв. 5% А → 15,1 хв. 95% А → 20 хв. 95% А; термостат колонок: 30 °С; потік: 25 мл/хв.; УФ-детектування: 240 нм.

Метод 13 (PX-MC):

5 Прилад: Micromass Quattro LCZ з ВЕРХ Agilent серії 1100; колонка: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 мм х 3 мм; елюент А: 1 л води + 0,5 мл 50%-ної мурашиної кислоти, елюент В: 1 л ацетонітрилу + 0,5 мл 50%-ної мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв. 90% А → 2 хв. 65% А → 4,5 хв. 5% А → 6 хв. 5% А; потік: 2 мл/хв.; термостат колонок: 40 °С; УФ-детектування: 208-400 нм.

10 Метод 14 (ГХ-MC):

Прилад: Micromass GCT, GC6890; колонка: Restek RTX-35, 15 м х 200 мкм х 0,33 мкм; постійний потік гелію: 0,88 мл/хв.; термостат колонок: 70 °С; температура інжектора: 250 °С; градієнт: 70 °С, 30 °С/хв. → 310 °С (3 хв. утримування).

Метод 15 (препаративна ВЕРХ):

15 Колонка: Chromatorex C18 5 мкм, 250 мм х 20 мм; елюент А: водний 0,1%-ний розчин діізопропілетиламіну, елюент В: ацетонітрил; градієнт: 0,0 хв. 60% А → 4 хв. 60% А; термостат колонок: 30 °С; потік: 25 мл/хв.; УФ-детектування: 260 нм.

Метод 16 (препаративна РХ-MC):

20 Прилад MS: Waters ZQ 2000; прилад ВЕРХ: Agilent 1100, 2 колонки; автосамплер: HTC PAL; колонка: YMC-ODS-AQ, 50 мм х 4,6 мм, 3,0 мкм; елюент А: вода + 0,1% мурашина кислота, елюент В: ацетонітрил + 0,1% мурашина кислота; градієнт: 0,0 хв. 100% А → 0,2 хв. 95% А → 1,8 хв. 25% А → 1,9 хв. 10% А → 2,0 хв. 5% А → 3,2 хв. 5% А → 3,21 хв. 100% А → 3,35 хв. 100% А; термостат колонок: 40 °С; потік: 3,0 мл/хв.; УФ-детектування: 210 нм.

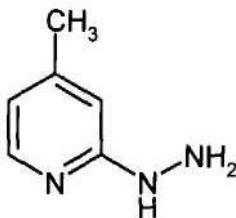
Метод 17 (препаративна ВЕРХ):

25 Колонка: Kromasil 100 C18 5 мкм, 250 мм х 20 мм; елюент А: водний 0,1%-ний розчин діізопропілетиламіну, елюент В: ацетонітрил; градієнт: 0,0 хв. 95% А → 10 хв. 65% А → 10,1 хв. 95% А → 15 хв. 95% А; термостат колонок: 40 °С; потік: 25 мл/хв.; УФ-детектування: 210 нм.

Вихідні та проміжні сполуки:

Приклад 1А

30 2-гідразино-4-метилпіридин



35 3,33 г (30,0 ммоль) 2-фтор-4-метилпіридину поміщають в 40 мл 2-етоксиетанолу, у розчин додають 14,6 мл (15,0 г, 300 ммоль) гідразингідрату та суміш протягом 16 годин перемішують при температурі кипіння (температура бані 150 °С). Потім реакційний розчин концентрують на ротаційному випарнику, залишок поміщають у 100 мл води та екстрагують етилацетатом (тричі по 100 мл). Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують, одержаний залишок сушать у вакуумі.

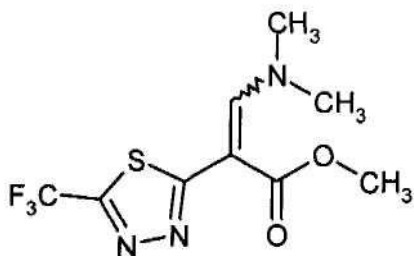
40 Вихід: 1,90 г (51% від теор.)

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 7,83 (д, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,51 (с, 1H), 6,38 (д, 1H), 4,04 (с, 2H), 2,17 (с, 3H).

РХ-MC (метод 1): Ч<sub>у</sub> = 0,80 хв.; MC (ESI-поз): m/z = 124 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 2А

45 Метилловий естер 3-(диметиламіно)-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-акрилової кислоти



3,05 г (13,5 ммоль) метилового естеру 5-(трифторметил)-1,3,4-тіадіазол-2-ілоцтової кислоти [виробника див. у DE 42 40 168-A1] протягом ночі нагрівають в 6,9 мл (40,5 ммоль) діетилацеталу диметилформаміду при 100 °С. Після охолодження концентрують, залишок очищують препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода).

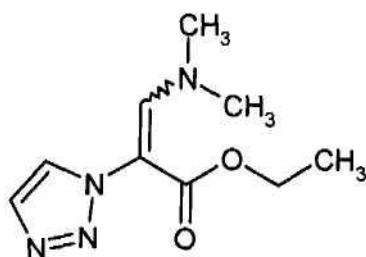
Вихід: 2,8 г (74% від теор.)

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 8,28 (с, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,32 (с, 6H).

РХ-МС (метод 4): Ч<sub>y</sub> = 1,88 хв.; МС (ESI-поз): m/z = 282 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 3А

Етиловий естер 3-(диметиламіно)-2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)акрилової кислоти



Сполуку із заголовку одержують аналогічно прикладу 2А, виходячи із 1,00 г (6,45 ммоль) етилового естеру 2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)оцтової кислоти.

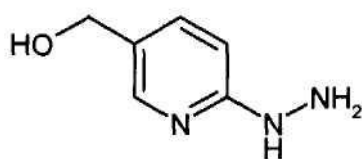
Вихід: 1,4 г (100% від теор.)

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 8,10 (д, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,65 (с, 1H), 4,03 (кв, 2H), 3,06 (ш. с, 3H), 2,10 (ш. с, 3H), 1,12 (т, 3H).

РХ-МС (метод 5): Ч<sub>y</sub> = 1,40 хв.; МС (ESI-поз): m/z = 211 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 4А

(6-гідразінопіридин-3-іл)метанол



220,0 г (1,5 моль) (6-хлорпіридин-3-іл)метанолу [Evans et al., Organic Letters 2001, 19, 3009-3012] поміщають в 746 мл (767,1 г, 15,3 моль) гідразингідрату та при температура бані 150 °С перемішують протягом 5 годин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок поміщають в 500 мл води та додають 86,0 г (1,5 моль) гідроксиду калію. Перемішують протягом 15 хвилин, потім вода майже повністю видаляють на ротаційному випарнику, а залишки води кілька разів азеотропно відганяють з толуолом. Масляний залишок змішують з етанолом, охолоджують до прибл. 10 °С, хлорид калію, що випав у осад, відфільтровують, фільтрат концентрують, а у залишок додають діетиловий етер та перемішують. Потім продукт відфільтровують, залишок фільтрування промивають діетиловим етером, а кристали сушать у вакуумі.

Вихід: 149,0 г (68% від теор.)

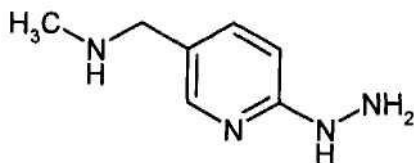
РХ-МС (метод 1): Ч<sub>y</sub> = 0,46 хв.; МС (ESI-поз): m/z = 140 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 7,91 (д, 1H), 7,40 (дд, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,66 (д, 1H), 4,94 (ш. с, 1H), 4,34-4,28 (м, 2H), 4,04 (ш. с, 2H).

Приклад 5А

1-(6-гідразінопіридин-3-іл)-N-метилметанамін



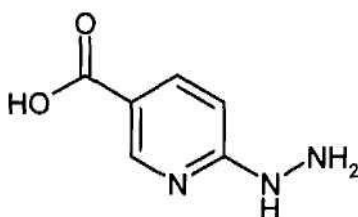


1,0 г (6,4 ммоль) 1-(6-хлорпіридин-3-іл)-N-метилметанаміну [виробника див. у ЕР 0 556 684-А1] поміщають в 1,5 мл (1,6 г, 31,9 ммоль) гідразингідрату та протягом 12 годин перемішують при температурі кипіння та температурі бані 150 °С. Охолоджений реакційний розчин концентрують, залишок сушать у вакуумі. Одержують 1,1 г сполуки із заголовку, яку використовують у подальшому без додаткового очищення.

РХ-МС (метод 1):  $\chi_y = 0,52$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 153$   $[M+H]^+$ .

Приклад 6А

6-гідразинонікотинова кислота



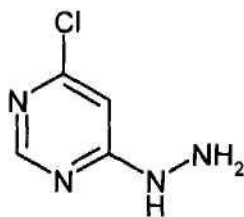
5,0 г (31,7 ммоль) 6-хлорнікотинової кислоти та 30,9 мл (31,8 г, 634,7 ммоль) гідразингідрату поміщають в 10 мл етанолу та протягом 16 годин перемішують при температурі кипіння та температурі бані 100 °С. Розчинник та надлишковий гідразингідрат відганяють на ротаційному випарнику, залишок поміщають у воду, потім додають 1,8 г (31,7 ммоль) гідроксиду калію та перемішують протягом 15 хвилин. Розчинник повністю видаляють на ротаційному випарнику, залишок сушать у вакуумі та одержують 7,5 г неочищеного продукту, який як такий використовують у подальшій реакції.

РХ-МС (метод 1):  $\chi_y = 0,48$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 154$   $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,49$  (д, 1H), 7,89 (ш. с, 1H), 7,84 (дд, 1H), 6,63 (д, 1H), 5,37 (ш. с, 2H).

Приклад 7А

4-хлор-6-гідразинопіримідин



У розчин 20,0 г (134,3 ммоль) 4,6-дихлорпіримідину в 300 мл етанолу при перемішуванні по краплях додають 11,8 мл (12,1 г, 241,6 ммоль) гідразингідрату при КТ. Якщо в ході додавання гідразингідрату спостерігається помутніння розчину, то додають ще певну кількість етанолу (прибл. 400 мл). Реакційний розчин протягом 12 годин перемішують при КТ. Для обробки тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують, залишок фільтрування двічі промивають по 150 мл води та двічі по 100 мл діетилового етеру, після чого продукт сушать у вакуумі. Із концентрованого маткового розчину видаляють іншу кристалічну фракцію продукту.

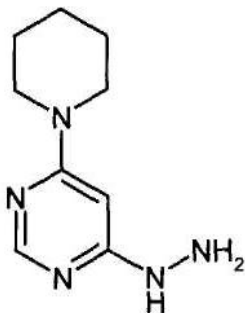
Вихід: 16,8 г (87% від теор.)

РХ-МС (метод 1):  $\chi_y = 1,17$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 145$   $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,81$  (с, 1H), 8,17 (ш. с, 1H), 6,75 (с, 1H), 4,48 (ш. с, 2H).

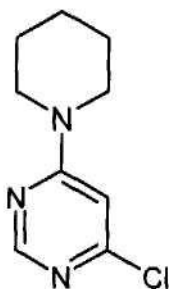
Приклад 8А

4-гідразино-6-піперидин-1-ілпіримідин



Стадія а): 4-хлор-6-піперидин-1-ілпіримідин

5



Суміш із 10,0 г (67,1 ммоль) 4,6-дихлорпіримідину та 5,7 г (67,1 ммоль) піперидину в 100 мл води протягом 16 годин перемішують при температурі бані 115 °С. Після охолодження до КТ осад відфільтровують, промивають водою та сушать у вакуумі.

10

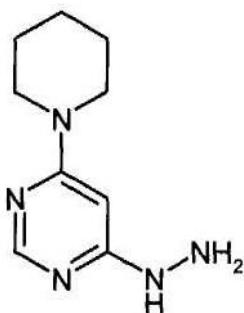
Вихід: 6,4 г (47% від теор.)

РХ-МС (метод 4):  $\text{C}_y = 2,16$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 198$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,29$  (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 3,65-3,58 (м, 4H), 1,66-1,62 (м, 2H), 1,60-1,48 (м, 4H).

15

Стадія b): 4-гідразино-6-піперидин-1-ілпіримідин



У розчин 6,0 г (30,4 ммоль) 4-хлор-6-піперидин-1-ілпіримідину в 50 мл етанолу при перемішуванні по краплях додають 17,7 мл (18,2 г, 364,2 ммоль) гідразингідрату при КТ. Реакційний розчин протягом 16 годин перемішують при 80 °С. Для обробки концентрують у вакуумі, залишок перемішують у воді, тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують, залишок фільтрування двічі промивають по 150 мл води та двічі по 100 мл діетилового етеру, а продукт сушать у вакуумі.

20

Вихід: 4,0 г (69% від теор.)

РХ-МС (метод 1):  $\text{C}_y = 2,06$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 194$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

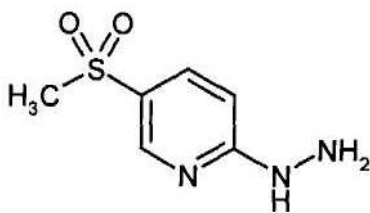
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7,91$  (с, 1H), 7,54 (ш. с, 1H), 5,89 (с, 1H), 4,11 (ш. с, 2H), 3,50-3,47 (м, 4H), 1,61-1,58 (м, 2H), 1,51-1,46 (м, 4H).

25

Приклад 9А

2-гідразино-5-(метилсульфоніл)піридин

30



До 2,0 г (8,5 ммоль) 2,5-біс(метилсульфоніл)піридину [Woods et al., J. Heterocycl. Chem. 1984, 21, 97-101] в 15 мл етанолу додають 1,7 мл (1,7 г, 34,0 ммоль) гідразингідрату та протягом 4 годин перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником. Для обробки реакційний розчин охолоджують до 15 °С, тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують, залишок фільтрування промивають етанолом і діетиловим етером, а продукт сушать у вакуумі.

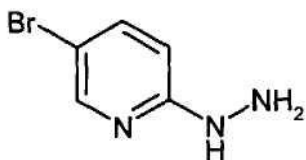
Вихід: 1,4 г (89% від теор.)

РХ-МС (метод 1):  $\chi_y = 0,51$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 188 [M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 8,56$  (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 6,79 (д, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,11 (с, 3H).

Приклад 10А

5-бром-2-гідразінопіридин



До розчину 1,8 г (9,5 ммоль) 5-бром-2-хлорпіридину в 25 мл етанолу при КТ при перемішуванні додають 9,3 мл (9,5 г, 190,2 ммоль) гідразингідрату та після цього протягом 46 годин перемішують при 90 °С. Після концентрування реакційної суміші у вакуумі залишок перемішують у воді, тверду речовину відфільтровують, промивають водою і діетиловим етером та сушать у вакуумі.

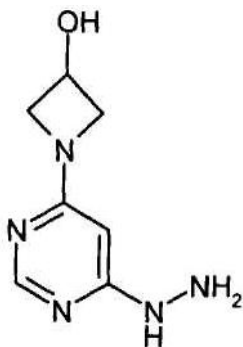
Вихід: 0,8 г (44% від теор.)

РХ-МС (метод 8):  $\chi_y = 0,50$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 188 [M+H]^+$ ;

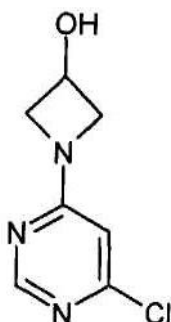
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 8,02$  (д, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,58 (дд, 1H), 6,69 (д, 1H), 4,16 (с, 2H).

Приклад 11А

1-(6-гідразінопіримідин-4-іл)азетидин-3-ол



Стадія а): 1-(6-хлорпіримідин-4-іл)азетидин-3-ол

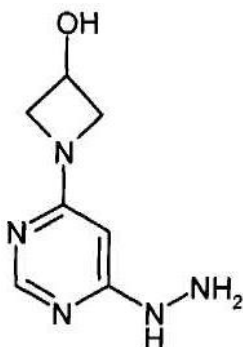


7,2 г (48,7 ммоль) 2,4-дихлорпіримідину поміщають в 140 мл води. Додають 5,3 г (48,7 ммоль) 3-гідроксiazетидину гідрохлориду та 48,7 мл 1 N розчину їдкого натру та протягом 72 годин нагрівають до 90 °С (причому 2,4-дихлорпіримідин є помітно летким та у кристалічній формі осідає на холодильнику). Розчинник видаляють у вакуумі, залишок сушать та одержують 10,4 г неочищеної речовини, яку без додатково очищення використовують у подальшій реакції.

РХ-МС (метод 10):  $\chi_y = 0,36$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 186$   $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,29$  (с, 1H), 6,50 (с, 1H), 4,63-4,57 (м, 1H), 4,26 (т, 2H), 3,82-3,75 (м, 2H).

Стадія b): 1-(6-гідразінопіримідин-4-іл)азетидин-3-ол



960 мг (5,2 ммоль) 1-(6-хлорпіримідин-4-іл)азетидин-3-олу та 2,5 мл (51,7 ммоль) гідразингідрату поміщають у суміш із 10 мл етанолу та 10 мл ТГФ. Реакцію здійснюють протягом 1 години при 130 °С у single mode-мікрохвильовій печі (CEM Explorer). Суміш концентрують до прибіл. 20-50% первинного об'єму рідини та на 48 годин залишають при КТ. Надлишок відділяють від утвореної твердої речовини, а тверду речовину тричі промивають відповідно по 1,5 мл холодного етанолу. Сушать у високому вакуумі.

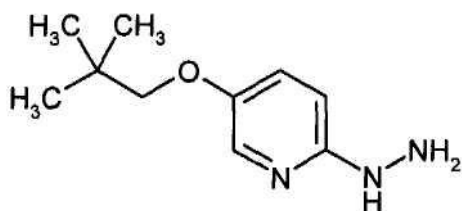
Вихід: 300 мг (32% від теор.)

РХ-МС (метод 8):  $\chi_y = 0,23$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 182$   $[M+H]^+$ ;

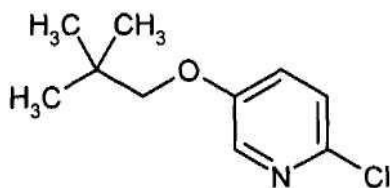
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7,88$  (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 5,68 (ш. с, 1H), 5,52 (с, 1H), 4,55 (ш. с, 1H), 4,18-4,06 (м, 4H), 3,65-3,60 (м, 2H).

Приклад 12А

5-(2,2-диметилпропокси)-2-гідразінопіридин



Стадія а): 2-хлор-5-(2,2-диметилпропокси)піридин



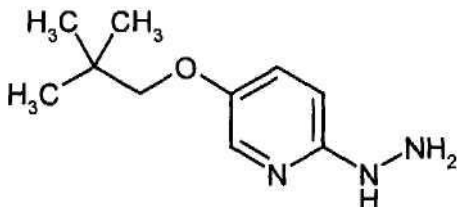
5,2 г (40,0 ммоль) 6-хлорпіридин-3-олу, 11,9 г (60,0 ммоль) 1-йод-2,2-диметилпропану, 19,6 г (60,0 ммоль) карбонату цезію та 120 мл диметилового етеру діетиленгліколю розділяють відповідно на 5 однакових порцій та порціями на 4 години вводять у реакцію у single mode-мікрохвильовій печі (CEM Explorer) при 160 °С. Потім 5 одержаних реакційних сумішей об'єднують, тверду речовину відфільтровують, потім тверду речовину промивають диметилловим етером діетиленгліколю та фільтрат і розчин для промивання об'єднують. Більшу частину розчинника видаляють, а у концентрований розчин (прибл. 50 мл) додають 300 мл води. Перемішують протягом 30 хвилин, одержану тверду речовину відфільтровують, один раз промивають водою та сушать у високому вакуумі.

Вихід: 7,0 г (88% від теор.)

PX-MC (метод 8):  $\chi_y = 2,47$  хв.; MC (ESI-поз):  $m/z = 200$   $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8,05$  (д, 1H), 7,25-7,15 (м, 2H), 3,61 (с, 2H), 1,03 (с, 9H).

Стадія b): 5-(2,2-диметилпропокси)-2-гідразинопіридин



6,2 г (30,8 ммоль) 2-хлор-5-(2,2-диметилпропокси)піридину разом з 60 мл (1,2 моль) гідразингідрату розділяють відповідно на 4 однакові порції та додають по 10 мл етанолу. Кожну порцію на 12 годин вводять у реакцію у single mode-мікрохвильовій печі (CEM Explorer) при 170 °С (200 Ват). Потім 4 одержані суміші об'єднують, а розчинник видаляють. Залишок поміщають в етилацетат та по одному разу промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію та насиченим розчином хлориду натрію. Сушать над сульфатом магнію, а розчинник видаляють у вакуумі.

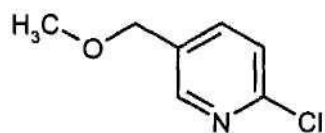
Вихід: 6,0 г (76% від теор.)

PX-MC (метод 8):  $\chi_y = 1,28$  хв.; MC (ESI-поз):  $m/z = 196$   $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,84$  (с, 1H), 7,17 (дд, 1H), 6,68 (д, 1H), 5,54 (ш. с, 1H), 3,80 (ш. с, 2H), 3,56 (с, 2H), 1,02 (с, 9H).

Приклад 13А

2-хлор-5-(метоксиметил)піридин



2,6 г (23,0 ммоль) трет-бутилату калію розчиняють в 50 мл ТГФ. Додають 3,0 г (20,9 ммоль) (6-хлорпіридин-3-іл)метанолу та протягом 15 хвилин перемішують при КТ. Додають 4,4 г (31,3 ммоль) йодметану та перемішують протягом прибл. 30 хвилин, доки не відбудеться легка екзотермічна реакція. Розчинник видаляють, залишок поміщають у дихлорметан та двічі промивають водою. Сушать над сульфатом магнію, концентрують, а залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі (хроматографія на колонках Biotage, розчинник: циклогексан/етилацетат 85:15).

Вихід: 2,2 г (68% від теор.)

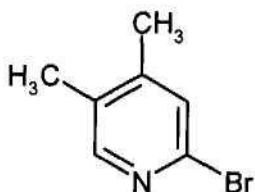
PX-MC (метод 1):  $\chi_y = 2,62$  хв.; MC (ESI-поз):  $m/z = 158$   $[M+H]^+$ ;

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,34 (д, 1H), 7,65 (дд, 1H), 7,32 (д, 1H), 4,45 (с, 2H), 3,41 (с, 3H).

Приклад 14А

2-бром-4,5-диметилпіридин

5



71,3 г (0,8 моль) 2-(диметиламіно)етанолу поміщають в 500 мл н-гексану та охолоджують до 0 °С. Повільно додають 1,0 літр (1,6 моль) розчину н-бутиллітію (1,6 М в н-гексані) та протягом 15 хвилин перемішують при 0 °С. Потім по краплях додають розчин 17,9 г (166,7 ммоль) 3,4-лютидину в 500 мл н-гексану та протягом 1 години перемішують при 0 °С. Після цього охолоджують до -78 °С та додають розчин 331,7 г (1,0 моль) тетрабромметану в 1,0 літрі ТГФ. Протягом 1 години перемішують при -78 °С, після чого реакційну суміш залишають нагріватися до КТ. Потім знову охолоджують до 0 °С та повільно по краплях додають 1,5 літр води. Фази відділяють, органічну фазу промивають водою, сушать на сульфатом магнію та концентрують у вакуумі. Залишок спочатку попередньо очищують на прибіл. 1 кг силікагелю (розчинник: циклогексан/етилацетат 9:1, потім 7:3). Фракції, що містять продукт, об'єднують та концентрують у вакуумі. Потім залишок ще раз очищують на силікагелі (розчинник: циклогексан/етилацетат 9:1). Одержаний таким чином продукт містить прибіл. 10% регіоізомерного 2-бром-3,4-диметилпіридину.

Вихід: 6,7 г (20% від теор.)

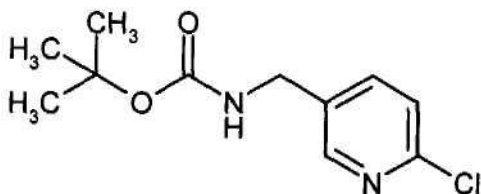
ГХ-МС (метод 14):  $\chi_y = 4,24$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 187$  [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,07 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,18 (с, 3H).

Приклад 15А

25

Трет-бутил-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]карбамат



25,0 г (175,3 ммоль) 5-амінометил-2-хлорпіридину поміщають в 175 мл дихлорметану. Додають 175 мл 10%-ного розчину їдкого натру та по краплях додають розчин 38,3 г (175,3 ммоль) ди-трет-бутилдикарбонату в 175 мл дихлорметану. Протягом 16 годин перемішують при КТ. Потім розріджують 175 мл дихлорметану, органічну фазу відокремлюють, а водну фазу екстрагують 175 мл дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію та концентрують у вакуумі. Продукт сушать у високому вакуумі.

Вихід: 42,0 г (99% від теор.)

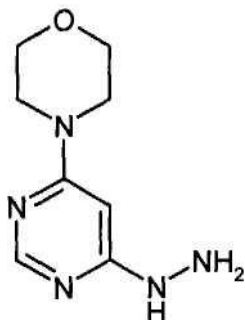
РХ-МС (метод 7):  $\chi_y = 1,58$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 243$  [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,31 (д, 1H), 7,61 (дд, 1H), 7,30 (д, 1H), 4,99 (ш. с, 1H), 4,30 (д, 2H), 1,46 (с, 9H).

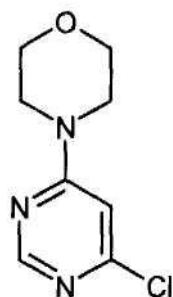
Приклад 16А

40

4-(6-гідразінопіримідин-4-іл)морфолін



Стадія а): 4-(6-хлорпіримідин-4-іл)морфолін



5

45,0 г (302,1 ммоль) 4,6-дихлорпіримідину поміщають в 450 мл води. Додають 26,3 г (302,1 ммоль) морфоліну та протягом 16 годин перемішують при 90 °С. Потім охолоджують до 0 °С, а утворений осад відфільтровують. Осад один раз промивають 50 мл води та сушать на повітрі.

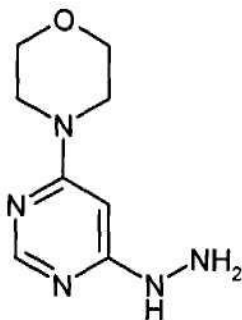
10

Вихід: 51,0 г (85% від теор.)

РХ-МС (метод 4):  $\text{C}_y = 1,09$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 200$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,35$  (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 3,62 (с, 8H).

Стадія b): 4-(6-гідразінопіримідин-4-іл)морфолін



15

53,0 г (2,7 моль) 4-(6-хлорпіримідин-4-іл)морфоліну поміщають в 260 мл етанолу. Додають 132,9 г (2,7 моль) гідразин гідрату та протягом 16 годин перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником. Потім охолоджують до КТ та відганяють прибіл. половину розчинника. Охолоджують до 0 °С, а утворену тверду речовину відфільтровують. Промивають холодним етанолом, а тверду речовину сушать спочатку на повітрі, а потім у вакуумі.

20

Вихід: 35,0 г (68% від теор.)

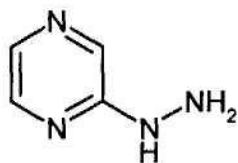
РХ-МС (метод 1):  $\text{C}_y = 0,17$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 196$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7,94$  (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,66-3,60 (м, 4H), 3,45-3,37 (м, 4H).

25

Приклад 17А

2-гідразінопіразин



20,0 г (174,6 ммоль) 2-хлорпіразину по краплях додають до 60,0 мл (61,7 г, 1,2 моль) гідразингідрату. Протягом 45 хвилин перемішують при температурі бані 120 °С. Для обробки охолоджену реакційну суміш залишають на 12 годин при 2 °С, кристали, що випали в осад, відфільтровують, а залишок фільтрування двічі промивають петролейним етером. Потім залишок перекристалізують із толуолу.

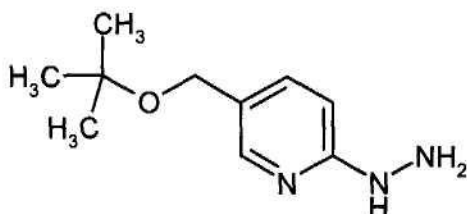
Вихід: 6,5 г (34% від теор.)

PX-МС (метод 1):  $\chi_y = 0,49$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 111$   $[M+H]^+$ ;

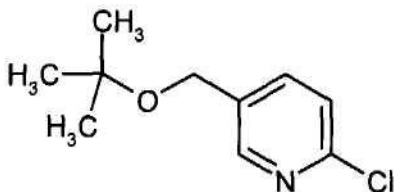
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 8,11$  (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,70 (д, 1H), 4,29 (ш. с, 2H).

Приклад 18А

5-(трет-бутоксиметил)-2-гідразінопіридин



Стадія а): 5-(трет-бутоксиметил)-2-хлорпіридин



7,2 г (50,0 ммоль) (6-хлорпіридин-3-іл)метанолу поміщають в 50 мл дихлорметану. Додають 25,1 г (115,0 ммоль) ди-трет-бутилдикарбонату і 1,2 г (5,0 ммоль) перхлорату магнію та протягом 24 годин перемішують при 40 °С. Потім охолоджують до КТ, додають інші 12,5 г (87,1 ммоль) ди-трет-бутилдикарбонату, а також 600 мг (2,7 ммоль) перхлорату магнію та знову протягом 2,5 годин перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником. Ще раз додають 12,5 г (87,1 ммоль) ди-трет-бутилдикарбонату та протягом наступних 3 годин перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником. Потім розріджують дихлорметаном та один раз промивають водою і один раз насиченим розчином хлориду натрію. Сушать над сульфатом магнію, концентрують, а залишок очищують колонкова хроматографія на силікагелі (розчинник: циклогексан/етилацетат 85:15).

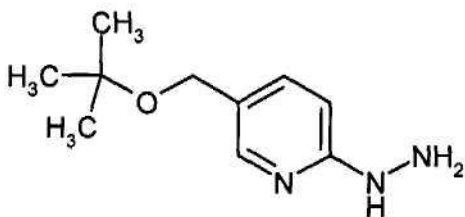
Вихід: 7,9 г (79% від теор.)

PX-МС (метод 10):  $\chi_y = 1,12$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 200$   $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 8,36$  (д, 1H), 7,78 (дд, 1H), 6,98 (д, 1H), 4,45 (с, 2H), 1,22 (с, 9H).

Стадія б): 5-(трет-бутоксиметил)-2-гідразінопіридин





7,9 г (39,6 ммоль) 5-(трет-бутоксиметил)-2-хлорпіридину разом з 19,8 г (395,6 ммоль) гідразингідрату розділяють на 3 однакові порції та додають відповідно по 15 мл етанолу. Кожну порцію відповідно на 4 години вводять у реакцію у single mode-мікрохвильовій печі (CEM Explorer) при 170 °С. Потім 3 одержані суміші об'єднують та видаляють розчинник. Залишок поміщають у етилацетат та один раз промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Водну фазу один раз екстрагують етилацетатом. Обидві етилацетатні фази об'єднують та один раз промивають насиченим розчином хлориду натрію. Сушать над сульфатом магнію та видаляють розчинник. Одержаний залишок змішують з петролейним етером, а тверду речовину відфільтровують.

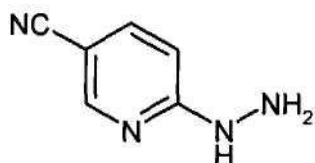
Вихід: 1,6 г (21% від теор.)

PX-МС (метод 10):  $\chi_y = 0,77$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 196$   $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8,08$  (с, 1H), 7,50 (дд, 1H), 6,68 (д, 1H), 5,77 (ш. с, 1H), 4,32 (с, 2H), 3,80 (ш. с, 2H), 1,28 (с, 9H).

Приклад 19А

6-гідразінопіридин-3-карбонітрил



2,0 г (14,4 ммоль) нітрилу 6-хлорнікотинової кислоти в 7,0 мл (7,3 г, 144,4 ммоль) гідразингідрату протягом 15 хвилин перемішують при температура бані 100 °С. Охолоджену до КТ реакційну суміш змішують з водою та протягом 30 хвилин перемішують при КТ. Утворений осад відфільтровують, залишок фільтрування промивають водою, кристали протягом ночі сушать на повітрі та перекристалізують із етилацетату.

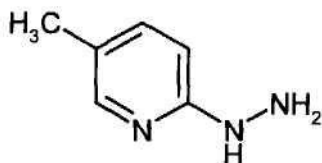
Вихід: 1,5 г (80% від теор.)

PX-МС (метод 1):  $\chi_y = 0,51$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 135$   $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) = 8,56 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,73 (д, 1H), 6,75 (м, 1H), 4,42 (с, 1H).

Приклад 20А

2-гідразіно-5-метилпіридин



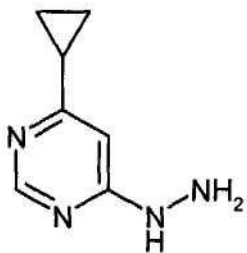
1,0 г (7,8 ммоль) 2-хлор-5-метилпіридину в 5,7 мл (5,9 г, 117,6 ммоль) гідразингідрату протягом 12 годин перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником. В охолоджену реакційну суміш додають 10 мл моноетилового етеру етиленгліколю, після чого розчинник повністю видаляють на ротаційному випарнику. Цю стадію повторюють двічі, потім у залишок додають дихлорметан, осад відфільтровують, фільтрат концентрують у вакуумі та залишок сушать у вакуумі.

Вихід: 644 мг (67% від теор.)

PX-МС (метод 8):  $\chi_y = 0,35$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 124$   $[M+H]^+$ .

Приклад 21А

4-циклопропіл-6-гідразінопіримідин



1,6 г (6,9 ммоль) 4-хлор-6-циклопропілпіримідину [FR 1 519 069 (1966); Chem. Abstr, 71, 49965y, 1969] та 3,4 мл (3,5 г, 69,0 ммоль) гідразингідрату протягом 16 годин перемішують при температурі бані 90 °С. У охолоджену реакційну суміш додають моноетиловий етер етиленгліколю та концентрують у вакуумі. Цю стадію повторюють ще раз. Потім залишок хроматографують на силікагелі 60 (розчинник: ацетонітрил/вода 8:2).

Вихід: 0,8 г (69% від теор.)

ГХ-МС (метод 14):  $\chi_y = 5,72$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 151$   $[M+H]^+$ ;

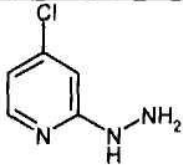
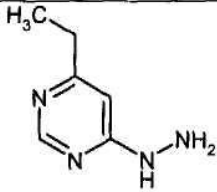
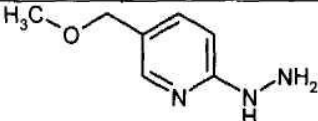
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 8,33$  (ш. с, 1H), 8,19 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,85 (ш. с, 2H), 1,90-1,87 (м, 1H), 0,96-0,85 (м, 4H).

Аналогічним чином одержують наведені нижче в таблиці 1 сполуки із вказаного едукту таким способом:

Використовують гідразингідрат або 1 М розчин гідразину в ТГФ. Реакцію можна здійснювати також в single mode-мікрохвильовій печі (CEM Explorer або Emrys Optimizer), зазвичай у етанолі або ТГФ при 150 °С протягом часу від приблизно 15 хвилин до 4 годин. Очищення здійснюють, як описано у прикладі 9А, або аналогічним чином, наприклад, шляхом промивання твердої речовини, що випала в осад, водою та перекристалізації із етилацетату або шляхом змішування з етилацетатом або петролейним етером. Надлишковий гідразингідрат можна видаляти, поміщаючи неочищений продукт, наприклад, в етилацетат та промиваючи насиченим розчином гідрокарбонату натрію.

Таблиця 1

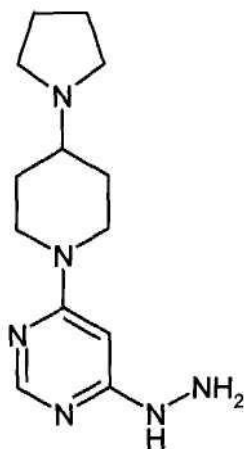
| Прикл.<br>№ | Структура | Едукт;<br>одержання<br>аналогічно<br>[прикладу];<br>Вихід<br>(% від теор.)    | МС (ESI)<br>[M+H] <sup>+</sup> ;<br>РХ-МС/<br>ГХ-МС<br>(метод) | <sup>1</sup> Н-ЯМР<br>(400 МГц)  |
|-------------|-----------|---|--|--|
| 22А         |           | трет-<br>бутиловий<br>естер 6-хлор-<br>нікотинової<br>кислоти<br>[19А]<br>93% | m/z = 210;<br>C <sub>y</sub> = 2,28 хв.<br>(1)                 | (ДМСО-d <sub>6</sub> ): δ =<br>8,48 (д, 1Н), 8,30<br>(с, 1Н), 7,82 (дд,<br>1Н), 6,70 (д, 1Н),<br>4,35 (с, 2Н), 1,50<br>(с, 9Н).      |
| 23А         |           | 5-бром-2-<br>хлор-4-піколін<br>[5А]<br>67%                                    | m/z = 202;<br>C <sub>y</sub> = 0,86 хв.<br>(8)                 | (ДМСО-d <sub>6</sub> ): δ =<br>7,99 (с, 1Н), 7,52<br>(с, 1Н), 6,70 (с,<br>1Н), 5,51 (ш. с,<br>1Н), 4,11 (ш. с,<br>2Н), 2,22 (с, 3Н). |
| 24А         |           | 15А [19А]<br>37%  | m/z = 239;<br>C <sub>y</sub> = 1,00 хв.<br>(8)                 |  |
| 25А         |           | 2-хлор-4-<br>(трифтор-<br>метил)піридин<br>[19А]<br>91%                       | m/z = 178;<br>C <sub>y</sub> = 0,27 хв.<br>(10)                | (CDCl <sub>3</sub> ): δ = 8,23<br>(д, 1Н), 7,00 (с,<br>1Н), 6,83 (дд, 1Н),<br>6,30 (ш. с, 1Н),<br>3,75 (ш. с, 2Н).                   |
| 26А         |           | 14А [19А]<br>65%  | m/z = 138;<br>C <sub>y</sub> = 0,75 хв.<br>(8)                 | (CDCl <sub>3</sub> ): δ = 7,86<br>(с, 1Н), 6,51 (с,<br>1Н), 5,61 (ш. с,<br>1Н), 3,72 (ш. с,<br>2Н), 2,20 (с, 3Н),<br>2,12 (с, 3Н).   |

| Прикл.<br>№ | Структура  | Едукт;<br>одержання<br>аналогічно<br>[прикладу];<br>Вихід<br>(% від теор.) | МС (ESI)<br>[M+H] <sup>+</sup> ;<br>РХ-МС/<br>ГХ-МС<br>(метод) | <sup>1</sup> Н-ЯМР<br>(400 МГц)  |
|-------------|--|--|--|--|
| 27А         |   | 2,4-дихлор-<br>піридин<br>[19А]<br>47%                                     | m/z = 144;<br>Ч <sub>y</sub> = 0,23 хв.<br>(8)                 |  |
| 28А         |   | 4-хлор-6-<br>етилпіримідин<br>[US<br>5,468,751]<br>[19А]                   | m/z = 139;<br>Ч <sub>y</sub> = 4,94 хв.<br>(14)                |  |
| 29А         |  | 13А [19А]<br>45%   | m/z = 154;<br>Ч <sub>y</sub> = 0,20 хв.<br>(6)                 | (CDCl <sub>3</sub> ): δ = 8,08<br>(д, 1H), 7,50 (дд,<br>1H), 6,70 (д, 1H),<br>5,98 (ш. с, 1H),<br>4,33 (с, 2H), 3,72<br>(ш. с, 2H), 3,35 (с,<br>3H). |

Приклад 30А

4-гідразино-6-(4-піролідин-1-ілпіперидин-1-іл)піримідин

5



Суміш із 2,0 г (13,8 ммоль) сполуки з прикладу 7А та 4,3 г (27,7 ммоль) 4-піролідин-1-ілпіперидину в 20 мл води протягом 16 годин перемішують при 100 °С. Тверду речовину, що

випала в осад, відфільтровують, після цього промивають спочатку етанолом, а потім діетиловим етером та сушать у вакуумі.

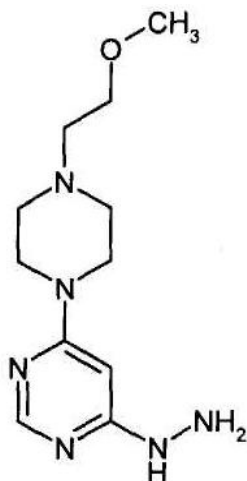
Вихід: 3,0 г (82% від теор.)

РХ-МС (метод 8):  $\text{C}_y = 0,21$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 263$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7,92$  (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,17-4,07 (м, 4H), 2,95-2,85 (м, 2H), 2,54 (с, 2H), 2,52-2,46 (м, 2H), 2,24-2,15 (м, 1H), 1,90-1,80 (м, 2H), 1,71-1,61 (м, 4H), 1,39-1,24 (м, 2H).

Приклад 31А

4-гідразино-6-[4-(2-метоксиетил)піперазин-1-іл]піримідин



Суміш із 1,0 г (6,9 ммоль) сполуки з прикладу 7А та 1,1 г (7,6 ммоль) 1-(2-метоксиетил)піперазину в 10 мл води протягом 2 годин перемішують при 100 °С. Додають наступні 0,9 г (6,2 ммоль) 1-(2-метоксиетил)піперазину, після чого реакційну суміш знову перемішують протягом 16 годин при 100 °С. Після концентрування у вакуумі залишок змішують з ацетонітрилом. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують, після цього промивають спочатку етанолом, а потім діетиловим етером та сушать у вакуумі.

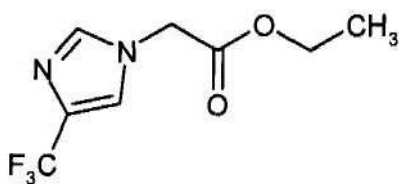
Вихід: 0,8 г (42% від теор.)

РХ-МС (метод 8):  $\text{C}_y = 0,22$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 253$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7,93$  (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,50-3,40 (м, 6H), 3,24 (с, 3H), 2,47-2,39 (м, 4H).

Приклад 32А

Етиловий естер [4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]оцтової кислоти



2,0 г (14,7 ммоль) 4-(трифторметил)-1H-імідазолу поміщають в 5,5 мл (4,7 г, 14,7 ммоль) 21%-ного розчину метилату натрію в етанолі та додають 1,8 мл (2,7 г, 16,2 ммоль) етилового естеру бромоевовой кислоти. Реакційну суміш протягом 16 годин перемішують при КТ. Для обробки тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують, залишок фільтрування промивають етанолом, а фільтрат концентрують у вакуумі. У залишок додають діізопропіловий етер, ще раз фільтрують, фільтрат знову концентрують на ротаційному випарнику, а залишок сушать у вакуумі. Продукт осаджується у вигляді 9:1-суміші обох регіоізомерів, який у такому вигляді використовують у подальшій реакції.

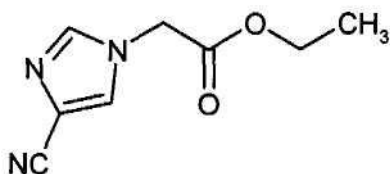
Вихід: 3,3 г (95% від теор.)

РХ-МС (метод 1):  $\text{C}_y = 1,75$  хв. + 1,80 хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 223$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7,93$  (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 5,04 (с, 2H), [5,07 (с, 2H)], 4,18 (кв, 2H), [4,12 (кв, 2H)], 1,22 (т, 3H), [1,19 (т, 3H)].

Приклад 33А

Етиловий естер [4-ціано-1H-імідазол-1-іл]оцтової кислоти



3,3 г (35,3 ммоль) 1H-імідазол-4-карбонітрилу [Matthews et al., J. Org. Chem. 1986, 51, 3228-3231] поміщають в 13,2 мл (11,5 г, 35,3 ммоль) 21%-ного розчину метилату натрію в етанолі та додають 4,3 мл (6,5 г, 38,9 ммоль) етилового естеру бромцтової кислоти. Реакційну суміш протягом 16 годин перемішують при КТ. Для обробки тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують, залишок фільтрування промивають етанолом, а фільтрат концентрують у вакуумі. У залишок додають діізопропіловий етер, ще раз фільтрують, фільтрат знову концентрують на ротаційному випарнику, а залишок сушать у вакуумі.

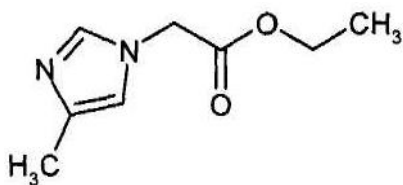
Вихід: 3,8 г (60% від теор.)

PX-МС (метод 1):  $\chi_y = 1,17$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 180$   $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,12$  (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 5,06 (с, 2H), 4,18 (кв, 2H), 1,22 (т, 3H).

Приклад 34А

Етиловий естер (4-метил-1H-імідазол-1-іл)оцтової кислоти



4,4 г (53,6 ммоль) 4-метил-1H-імідазолу поміщають в 20,0 мл (17,4 г, 53,6 ммоль) 21%-ного розчину метилату натрію в етанолі та додають 6,5 мл (9,8 г, 58,9 ммоль) етилового естеру бромцтової кислоти. Реакційну суміш протягом 16 годин перемішують при КТ. Для обробки тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують, залишок фільтрування промивають етанолом, а фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі (розчинник: ацетонітрил/вода 9:1). Продукт осаджується у вигляді 3:2-суміші обох регіоізомерів, який у такому вигляді використовують у подальшій реакції.

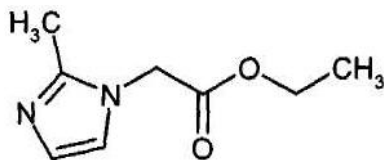
Вихід: 1,8 г (20% від теор.)

PX-МС (метод 1):  $\chi_y = 1,02$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 169$   $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7,48$  (с, 1H), [7,52 (с, 1H)], 6,82 (с, 1H), [6,64 (с, 1H)], 4,86 (с, 2H), [4,88 (с, 2H)], 4,22-4,11 (м, 2H), 2,07 (с, 3H), [2,06 (с, 3H)], 1,25-1,19 (м, 3H).

Приклад 35А

Етиловий естер 2-метил-1H-імідазол-1-іл)оцтової кислоти



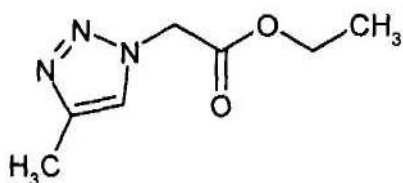
2,0 г (24,4 ммоль) 2-метил-1H-імідазолу поміщають в 9,1 мл (7,9 г, 24,4 ммоль) 21%-ного розчину метилату натрію в етанолі та додають 2,9 мл (4,5 г, 26,8 ммоль) етилового естеру бромцтової кислоти. Реакційну суміш протягом 16 годин перемішують при КТ. Для обробки тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують, залишок фільтрування промивають етанолом, а фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок змішують з діізопропіловим етером, ще раз фільтрують, а фільтрат знову концентрують у вакуумі.

Вихід: 2,9 г (70% від теор.)

PX-МС (метод 1):  $\chi_y = 0,49$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 169$   $[M+H]^+$ .

Приклад 36А

Етиловий естер (4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-іл)оцтової кислоти



- 5 2,0 г (14,2 ммоль) (4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-іл)оцтової кислоти розчиняють в 30 мл етанолу та додають 10 крапель концентрованої сірчаної кислоти. Реакційну суміш протягом 16 годин перемішують при КТ. Для обробки суміш концентрують у вакуумі, залишок поміщають у етилацетат та суспензію промивають напівконцентрованим розчином гідрокарбонату натрію. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, розчинник повністю видаляють на ротаційному випарнику, а тверду речовину сушать у вакуумі.

Вихід: 1,5 г (61% від теор.)

РХ-МС (метод 1):  $\text{C}_y = 2,33$  хв.; МС (ESI-поз);  $m/z = 170$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7,82$  (с, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,17 (кв, 2H), 2,25 (с, 3H), 1,21 (т, 3H).

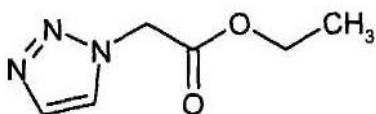
- 15 Наведені в таблиці 2 сполуки одержують із вказаного вище едукту аналогічно прикладу 36А:

**Таблиця 2**

| Прикл.<br>№ | Структура | Едукт;<br>вихід<br>(% від теор.)                          | МС (ESI)<br>$[\text{M}+\text{H}]^+$ ;<br>РХ-МС<br>(метод) | $^1\text{H}$ -ЯМР<br>(400 МГц,<br>$\text{DMSO-d}_6$ )  |
|-------------|-----------|---|---|--|
| 37А         |           | (4-ізопропіл-1H-1,2,3-триазол-1-іл)оцтова кислота<br>100% | $m/z = 198$ ;<br>$\text{C}_y = 1,68$ хв.<br>(4)           | $\delta = 7,84$ (с, 1H),<br>5,32 (с, 2H), 4,18<br>(кв, 2H), 3,02-<br>2,98 (м, 1H),<br>1,28-1,19 (м, 9H). |
| 38А         |           | (3-метил-ізоксазол-5-іл)оцтова кислота<br>80%             | $m/z = 170$ ;<br>$\text{C}_y = 2,70$ хв.<br>(1)           | $\delta = 6,28$ (с, 1H),<br>4,12 (кв, 2H),<br>3,95 (с, 2H), 2,21<br>(с, 3H), 1,21 (т,<br>3H).            |

Приклад 39А

- 20 Етиловий естер 2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)оцтової кислоти



- 25 129,2 г (5,6 моль) натрію повільно додають до 4,0 літрів етанолу. Потім по краплях додають 400,0 г (5,6 моль) 1,2,3-1H-триазолу, а також 623 мл (938,2 г, 5,6 моль) етилового естеру

бромцтової кислоти при внутрішній температурі 20-25 °С. Протягом 48 годин перемішують при КТ. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують, етанол видаляють у вакуумі та знову фільтрують. Залишок поміщають в етилацетат, фільтрують, знову концентрують у вакуумі та очищують дистиляцією на колоні 30 см. Продукт одержують при температурі бані 140 °С, температурі верху колони 60-115 °С та тиску 1 мбар.

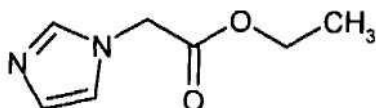
Вихід: 440,0 г (50% від теор.)

HPLC (метод 11):  $\chi_y = 1,58$  хв.;

PX-МС (метод 1):  $\chi_y = 0,71$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 156$   $[M+H]^+$ .

Приклад 40А

Етиловий естер 1Н-імідазол-1-ілоцтової кислоти



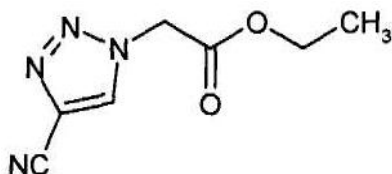
118,2 г (5,1 моль) натрію повільно додають до 2,5 літрів етанолу. Потім по краплях додають 350,0 г (5,1 моль) імідазолу, а також 570 мл (858,6 г, 5,1 моль) етилового естеру бромцтової кислоти при внутрішній температурі 20-25 °С. Протягом 24 годин перемішують при КТ. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують, етанол видаляють у вакуумі та знову фільтрують. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі (розчинник: етилацетат).

Вихід: 639,0 г (81% від теор.)

ГХ-МС (метод 14):  $\chi_y = 4,55$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 155$   $[M+H]^+$ .

Приклад 41А

Етиловий естер (4-ціано-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)оцтової кислоти



4,1 г (31,9 ммоль) етилового естеру азидооцтової кислоти та 2,8 г (31,9 ммоль) нітрилу 2-хлоракрилової кислоти в 32 мл води протягом 16 годин перемішують при температурі бані 80 °С. Після охолодження до КТ розчин підкислюють 1 N соляною кислотою та екстрагують етилацетатом. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують у вакуумі. У залишок додають 50 мл етанолу і 10 крапель концентрованої сірчаної кислоти та протягом 16 годин перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником. Для обробки реакційну суміш концентрують у вакуумі, у залишок додають етилацетат, суспензію промивають напівконцентрованим розчином гідрокарбонату натрію, а органічну фазу сушать над сульфатом натрію. Розчинник повністю видаляють на ротаційному випарнику, а тверду речовину сушать у вакуумі.

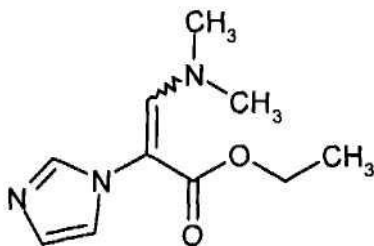
Вихід: 1,5 г (25% від теор.)

PX-МС (метод 7):  $\chi_y = 0,96$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 181$   $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 9,06$  (с, 1H), 5,57 (с, 2H), 4,19 (кв, 2H), 1,22 (т, 3H).

Приклад 42А

Етиловий естер 3-(диметиламіно)-2-(1Н-імідазол-1-іл)акрилової кислоти





38,0 г (244,9 ммоль) сполуки з прикладу 39А поміщують в 126 мл (108,1 г, 734,7 ммоль) діетилацеталу диметилформаміду та протягом 16 годин перемішують при температурі бані 90 °С. Після охолодження концентрують у вакуумі, змішують з діізопропіловим етером, тверду речовину відфільтровують, після чого її промивають діізопропіловим етером.

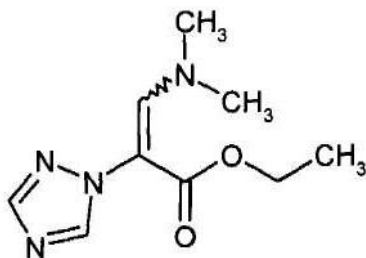
5 Вихід: 49,0 г (95% від теор.)

PX-МС (метод 4):  $\chi_y = 2,42$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 211$   $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta = 7,52$  (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,02 (кв, 2H), 2,63 (ш. с, 6H), 1,12 (т, 3H).

Приклад 43А

10 Етиловий естер 3-(диметиламіно)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилової кислоти



15 1,9 г (9,8 ммоль) етилового естеру [1,2,4]триазол-1-ілоцтової кислоти [Ainsworth et al, J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 621-623] та 3,6 мл (2,9 г, 19,6 ммоль) діетилацеталу диметилформаміду протягом 12 годин перемішують при температурі бані 100 °С. Для обробки охолоджений реакційний розчин концентрують на ротаційному випарнику, а залишок сушать у вакуумі.

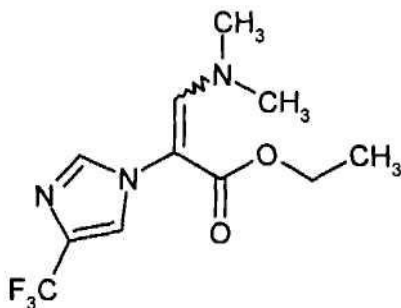
Вихід: 2,3 г (90% чистоти, 100% від теор.)

PX-МС (метод 1):  $\chi_y = 2,32$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 211$   $[M+H]^+$ ;

20  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta = 8,48$  (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 4,03 (кв, 2H), 3,04 (ш. с, 3H), 2,25 (ш. с, 3H), 1,12 (т, 3H).

Приклад 44А

Етиловий естер 3-(диметиламіно)-2-[4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]акрилової кислоти



25

30 38,0 г (170,8 ммоль) сполуки з прикладу 32А та 58,5 мл (50,3 г, 341,6 ммоль) діетилацеталу диметилформаміду протягом 16 годин перемішують при температурі бані 100 °С. Для обробки охолоджений реакційний розчин концентрують на ротаційному випарнику, а залишок сушать у вакуумі.

Вихід: 49,5 г (97% від теор.)

PX-МС (метод 8):  $\chi_y = 1,68$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 278$   $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta = 7,81$  (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 4,03 (кв, 2H), 2,68 (ш. с, 6H), 1,13 (т, 3H).

35 Приклад 45А

Етиловий естер 3-(диметиламіно)-2-[4-ціано-1H-імідазол-1-іл]акрилової кислоти



3,8 г (21,4 ммоль) сполуки з прикладу 33A та 7,4 мл (6,3 г, 42,8 ммоль) діетилацеталю  
 5 диметилформаміду протягом 16 годин перемішують при температурі бані 100 °С. Для обробки  
 охолоджений реакційний розчин концентрують на ротаційному випарнику, а залишок сушать у  
 вакуумі.

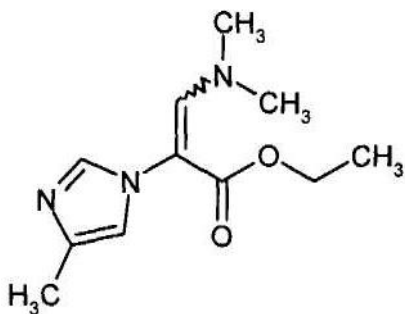
Вихід: 5,0 г (73% чистоти, 73% від теор.)

РХ-МС (метод 1):  $\chi_y = 2,69$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 235 [M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 8,13$  (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 4,03 (кв, 2H), 2,69 (ш.  
 10 с, 6H), 1,12 (т, 3H).

Приклад 46A

Етиловий естер 3-(диметиламіно)-2-[4-метил-1H-імідазол-1-іл]акрилової кислоти



15 310 мг (1,5 ммоль, 80% чистоти) сполуки з прикладу 34A та 0,5 мл (434 мг, 3,0 ммоль)  
 діетилацеталю диметилформаміду протягом 16 годин перемішують при температурі бані  
 100 °С. Для обробки охолоджений реакційний розчин концентрують на ротаційному випарнику,  
 а залишок сушать у вакуумі. Продукт осаджується у вигляді 3:2-суміші обох регіоізомерів, який у  
 20 такому вигляді використовують у подальшій реакції.

Вихід: 329 мг (99% від теор.)

РХ-МС (метод 1):  $\chi_y = 2,05$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 224 [M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 7,50$  (с, 1H), [7,58 (с, 1H)], 7,32 (д, 1H), [7,38 (д, 1H)], 6,73 (с,  
 1H), [6,66 (с, 1H)], 4,04-3,98 (м, 2H), 2,64 (ш. с, 6H), 2,08 (с, 3H), [1,97 (с, 3H)], 1,12 (т, 3H).

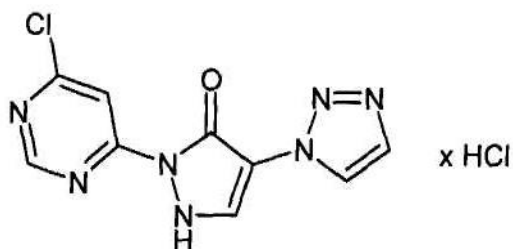
25 Наведені в таблиці 3 сполуки одержують із вказаного вище едукту та діетилацеталю  
 диметилформаміду аналогічно прикладу 43A:

Таблиця 3

| Прикл.<br>№ | Структура | Едукт;<br>Вихід<br>(% від теор.) | МС (ESI)<br>[M+H] <sup>+</sup> ;<br>РХ-МС<br>(метод) | <sup>1</sup> H-ЯМР<br>(400 МГц, ДМСО-<br>d <sub>6</sub> )   |
|-------------|-----------|----------------------------------|--|---|
| 47A         |           | 36A                              | m/z = 225;<br>C <sub>y</sub> = 2,59 хв.<br>(1)       | δ = 7,78 (с, 1H),<br>7,61 (с, 1H), 4,02<br>(кв, 2H), 3,05 (ш.<br>с, 3H), 2,12 (ш. с,<br>3H), 1,13 (т, 3H).  |
| 48A         |           | 37A                              | m/z = 253;<br>C <sub>y</sub> = 3,00 хв.<br>(1)       | δ = 7,79 (с, 1H),<br>7,62 (с, 1H), 4,03<br>(кв, 2H), 3,08 (ш.<br>с, 3H), 3,00-2,97<br>(м, 1H), 2,09 (ш. с,<br>3H), 1,23 (д, 6H),<br>1,13 (т, 3H). |
| 49A         |           | 35A                              | m/z = 224;<br>C <sub>y</sub> = 2,03 хв.<br>(1)       |   |
| 50A         |           | 38A<br>75%                       | m/z = 225;<br>C <sub>y</sub> = 2,91 хв.<br>(1)       | δ = 7,64 (с, 1H),<br>6,13 (с, 1H), 4,03<br>(кв, 2H), 2,81 (ш.<br>с, 6H), 2,21 (с,<br>3H), 1,12 (т, 3H).   |
| 51A         |           | 41A                              | m/z = 236;<br>C <sub>y</sub> = 1,34 хв.<br>(8)       | δ = 9,14 (с, 1H),<br>7,75 (с, 1H), 4,04<br>(кв, 2H), 3,15 (ш.<br>с, 3H), 2,18 (ш. с,<br>3H), 1,13 (т, 3H).  |

Приклад 52A

Гідрохлорид 2-(6-хлорпіримідин-4-іл)-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



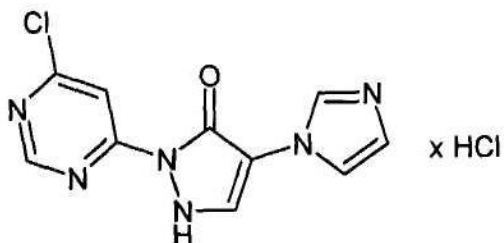
10,0 г (47,7 ммоль) сполуки з прикладу 3А та 8,3 г (57,1 ммоль) сполуки з прикладу 7А поміщають в 100 мл етанолу та додають 1,5 мл (2,2 г, 19,0 ммоль) ТФО. Протягом 12 годин перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником. Потім у охолоджену реакційну суміш додають 4 М розчин хлороводню в діоксані у надлишку, перемішують протягом прибіл. 1 години, кристали, що випадали в осад, відфільтровують, а залишок фільтрування промивають діоксаном та етанолом. Одержаний таким чином проміжний продукт розчиняють в 150 мл етанолу, додають 50 мл 25%-ного метанольного розчину метилату натрію та протягом 2 годин перемішують при КТ. Потім реакційну суміш підкислюють 1 N соляною кислотою до значення рН 5, наступні 2 години перемішують при КТ, тверду речовину відфільтровують, залишок фільтрування промивають етанолом, а продукт сушать у вакуумі.

Вихід: 7,0 г (49% від теор.)

РХ-МС (метод 10):  $\chi_y = 1,20$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 264 [M+H]^+$ .

Приклад 53А

Гідрохлорид 2-(6-хлорпіримідин-4-іл)-4-(1Н-імідазол-1-іл)-1,2-дигідро-3Н-піразол-3-ону



10,0 г (47,8 ммоль) сполуки з прикладу 42А та 8,3 г (57,3 ммоль) сполуки з прикладу 7А поміщають в 100 мл етанолу та додають 1,5 мл (2,2 г, 19,0 ммоль) ТФО. Протягом 12 годин перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником. Кристали, що випали в осад, відфільтровують, залишок фільтрування промивають етанолом, а проміжний продукт протягом ночі сушать у вакуумі. Потім його суспендують в 20 мл метанолу, додають 100 мл 4 М розчину хлороводню в діоксані та протягом 1 години перемішують при КТ. Тверду речовину відфільтровують, залишок фільтрування промивають діоксаном, етилацетатом та діізопропіловим етером, а продукт сушать у вакуумі.

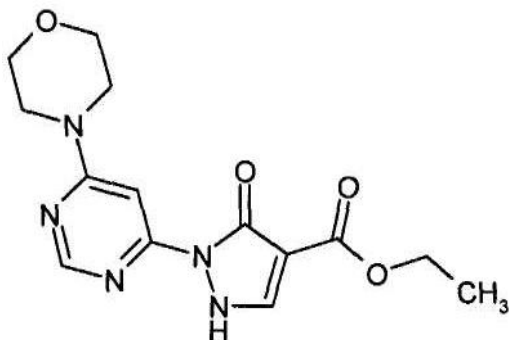
Вихід: 4,6 г (32% від теор.)

ВЕРХ (метод 11):  $\chi_y = 2,81$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 263 [M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta = 9,46$  (с, 1Н), 8,96 (с, 1Н), 8,56 (с, 1Н), 8,51 (д, 1Н), 8,07-8,04 (м, 1Н), 7,85-7,82 (м, 1Н).

Приклад 54А

2-(6-морфолін-4-ілпіримідин-4-іл)-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-піразол-4-етиловий естер



1,4 г (10,0 ммоль) карбонату калію розчиняють в 50 мл води. Додають 2,0 г (10,0 ммоль) сполуки з прикладу 16А та потім 2,2 г (10,0 ммоль) діетилового естеру етоксиметиленмалонової кислоти та протягом 2 годин перемішують при 100 °С. Залишають охолоджуватися до КТ,

тверду речовину відфільтровують, двічі промивають водою та сушать у високому вакуумі.

Вихід: 2,4 г (75% від теор.)

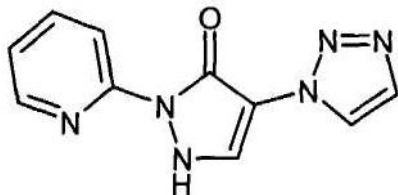
РХ-МС (метод 8):  $\text{C}_y = 1,31$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 320$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,30$  (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 4,00 (кв, 2H), 3,75-3,61 (м, 4H), 3,55-3,45 (м, 4H), 1,18 (т, 3H).

Приклади виконання:

Приклад 1

2-піридин-2-іл-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-он



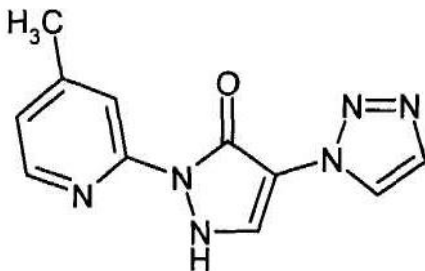
250 мг (1,19 ммоль) сполуки з прикладу 3А, 108 мг (0,99 ммоль) 2-гідразінопіридину та 23 мг (99 мкмоль) камфор-10-сульфонової кислоти розчиняють в 5 мл безводного етанолу та протягом ночі кип'ять зі зворотнім холодильником. Знову додають загалом 4 рази відповідно по 108 мг (0,99 ммоль) 2-гідразінопіридину та далі кип'ять зі зворотнім холодильником до повного перетворення сполуки з прикладу 3А. Після охолодження реакційну суміш знову очищують кількаразовою препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% конц. соляної кислоти) та одержують 6 мг (2% від теор.) сполуки із заголовку.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,52$  (д, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,29-8,23 (м, 1H), 8,11-8,06 (м, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,43-7,38 (м, 1H).

РХ-МС (метод 2):  $\text{C}_y = 1,17$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 229$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 2

2-(4-метилпіридин-2-іл)-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-он



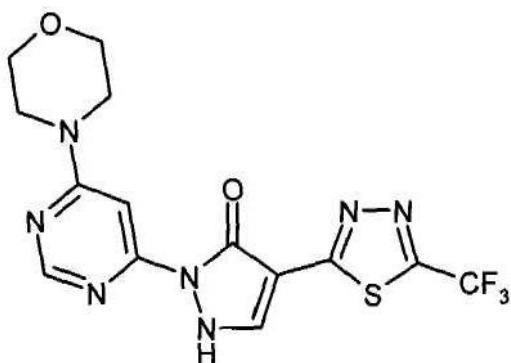
250 мг (1,19 ммоль) сполуки з прикладу 3А, 122 мг (0,99 ммоль) сполуки з прикладу 1А та 23 мг (99 мкмоль) камфор-10-сульфонової кислоти розчиняють в 5 мл безводного етанолу та протягом ночі кип'ять зі зворотнім холодильником. Потім залишають охолоджуватися та реакційну суміш очищують препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода) і подальшою флеш-хроматографією на силікагелі (розчинник: градієнт дихлорметан/метанол). В результаті додаткового очищення препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/ вода) одержують 21 мг (9% від теор.) сполуки із заголовку.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,42$  (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,27 (д, 1H), 2,46 (с, 3H).

РХ-МС (метод 4):  $\text{C}_y = 1,05$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 243$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 3

2-(6-морфолін-4-ілпіримідин-4-іл)-4-[5-(трифторметил)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,2-дигідро-3H-піразол-3-он



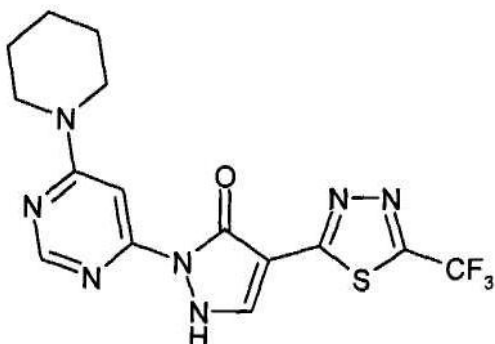
2,43 г (8,62 ммоль) сполуки з прикладу 2А, 1,53 г сполуки з прикладу 16А та 182 мг (784 мкмоль) камфор-10-сульфонової кислоти розчиняють в 35 мл безводного метанолу та протягом  
 5 ночі кип'ятять зі зворотнім холодильником. Після охолодження концентрують, залишок знову поміщають в 325 мл метанолу, додають 0,5 мл (8,62 ммоль) 25%-ного метанольного розчину метилату натрію та знову протягом ночі кип'ятять зі зворотнім холодильником. Після охолодження утворений осад відсмоктують, промивають діетиловим етером, суспендують у незначній кількості води, додають надлишок 1 М соляної кислоти та суспензію знову  
 10 концентрують. Залишок промивають водою і діетиловим етером та сушать. Одержують 1,34 г (43% від теор.) сполуки із заголовку.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 8,55 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 3,84-3,70 (м, 8H).

РХ-МС (метод 4):  $\text{C}_y$  = 1,68 хв.; МС (ESI-поз):  $m/z$  = 400  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 4

15 2-(6-піперидин-1-ілпіримідин-4-іл)-4-[5-(трифторметил)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-1,2-дигідро-3Н-піразол-3-он



20 240 мг (854 мкмоль) сполуки з прикладу 2А, 150 мг (776 мкмоль) сполуки з прикладу 8А та 18 мг (78 мкмоль) камфор-10-сульфонової кислоти розчиняють в 3 мл безводного етанолу та протягом ночі кип'ятять зі зворотнім холодильником. Після охолодження додають 64 мг (931 мкмоль) метилату натрію та знову протягом ночі перемішують при КТ. Утворений осад відсмоктують, промивають етанолом і діетиловим етером та сушать. Фільтрат концентрують, а  
 25 залишок очищують препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Обидві одержані таким чином фракції проміжного продукту разом суспендують в 5 мл метанолу, додають 15 мг (278 мкмоль) метилату натрію та протягом ночі кип'ятять зі зворотнім холодильником. Після охолодження реакційну суміш очищують препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода) та одержують 26 мг  
 30 (8% від теор.) сполуки із заголовку.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 8,33 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 3,63-3,58 (м, 4H), 1,68-1,51 (м, 6H).

РХ-МС (метод 3):  $\text{C}_y$  = 2,23 хв.; МС (ESI-поз):  $m/z$  = 398  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Наведені в таблиці 4 сполуки одержують із відповідних едуктів аналогічно прикладу 4:

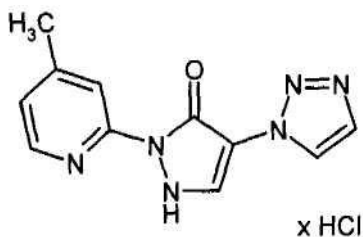
Таблица 4

| Прикл.<br>№ | Структура | Едукти;<br>вихід<br>(% від<br>теор.) | МС (ESI)<br>[M+H] <sup>+</sup> ;<br>PX-МС:<br>C <sub>y</sub> (мет.) | <sup>1</sup> H-ЯМР<br>(400 МГц, ДМСО-<br>d <sub>6</sub> )                       |
|-------------|-----------|--------------------------------------|---|---|
| 5           |           | 2A;<br>33%                           | m/z = 314;<br>1,60 хв.<br>(4)                                       | δ = 8,38 (д, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,83-7,77 (м, 1H), 7,10 (дд, 1H). |
| 6           |           | 2A, 1A;<br>36%                       | m/z = 328;<br>1,71 хв.<br>(4)                                       | δ = 8,21 (д, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 6,95 (д, 1H), 2,35 (с, 3H).       |

### Приклад 7

Гідрохлорид 2-(4-метилпіридин-2-іл)-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону

5



3,7 г (17,6 ммоль) сполуки з прикладу 3А та 2,6 г (21,1 ммоль) сполуки з прикладу 1А розчиняють в 100 мл безводного етанолу та додають 0,7 мл (1,0 г, 8,8 ммоль) ТФО. Протягом 16 годин перемішують при температурі бані 100 °С. Потім залишають охолоджуватися до КТ та концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в 35 мл ацетонітрилу та при КТ додають 9 мл (35,2 ммоль) 4 N розчину хлороводню в діоксані. Осад відділяють та промивають 35 мл ацетонітрилу. Тверду речовину промивають діізопропіловим етером, потім в 10 мл метанолу нагрівають до 40 °С, додають 10 мл етилацетату, відфільтровують та промивають 5 мл 1:1-суміші метанолу і етилацетату, а також 2 мл етилацетату.

Вихід: 2,0 г (40% від теор.)

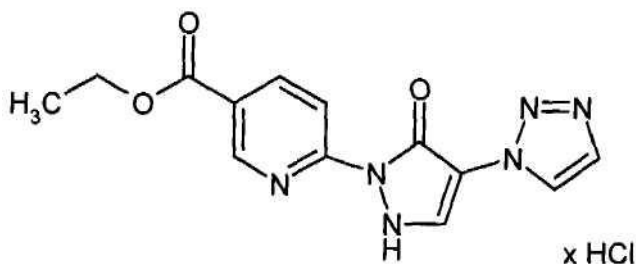
PX-MC (метод 2):  $\chi_v = 1,05$  хв.; MC (ESI-поз):  $m/z = 243$   $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 8,42-8,40 (м, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,27 (д, 1H), 2,46 (с, 3H).

20

### Приклад 8

Гідрохлорид етилового естеру 6-[5-оксо-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2,5-дигідро-1H-піразол-1-іл]нікотинової кислоти



227 мг (1,1 ммоль) сполуки з прикладу 3А, 245 мг (1,1 ммоль) етилового естеру 6-гідразинонікотинової кислоти [виробника див. у WO 2006/114213] та 50 мг (0,2 ммоль) камфор-10-сульфонової кислоти в 6 мл етанолу протягом 3 годин перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником. Потім у охолоджену реакційну суміш додають ще 490 мг (2,2 ммоль) етилового естеру 6-гідразинонікотинової кислоти і 37 мг (0,2 ммоль) п-толуолсульфонової кислоти та протягом 1 дня перемішують при температурі кипіння. Для обробки реакційну суміш концентрують у вакуумі, а залишок хроматографують препаративним ВЕРХ (метод 12). У одержану в ході розділення ВЕРХ ліофілізовану трифторацетатну сіль додають 4 мл 4 N розчину хлороводню в діоксані, суспензію частково концентрують, тверду речовину відфільтровують, залишок фільтрування промивають діетиловим етером, а продукт сушать у вакуумі.

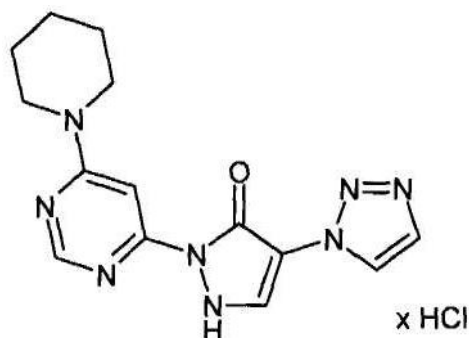
Вихід: 139 мг (38% від теор.)

РХ-МС (метод 1):  $\text{C}_y = 2,88$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 301$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 9,00$  (с, 1H), 8,60-8,57 (м, 1H), 8,53-8,46 (м, 2H), 8,45 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 4,38 (кв, 2H), 1,35 (т, 3H).

Приклад 9

Гідрохлорид 2-(6-піперидин-1-ілпіримідин-4-іл)-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



400 мг (1,8 ммоль) сполуки з прикладу 3А, 338 мг (1,8 ммоль) сполуки з прикладу 8А та 60 мг (0,4 ммоль) п-толуолсульфонової кислоти поміщають у суміш із 2 мл ТГФ і 2 мл етанолу та протягом 1 години при 140 °C піддають реакції single mode-мікрохвильовій печі (Emrys Optimizer). Охолоджену реакційну суміш концентрують у вакуумі, а у залишок додають 2 мл 4 N розчину хлороводню у діоксані, діетилового етеру та ацетонітрилу. Утворений осад відфільтровують, а залишок фільтрування хроматографують препаративним ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% мурашиної кислоти у воді). У одержану при цьому ліофілізовану форміатну сіль додають 4 мл 4 N розчину хлороводню в діоксані, суспензію частково концентрують, тверду речовину відфільтровують, залишок фільтрування промивають діетиловим етером, а продукт сушать у вакуумі.

Вихід: 75 мг (12% від теор.)

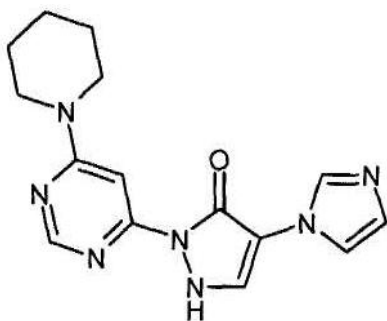
РХ-МС (метод 1):  $\text{C}_y = 2,75$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 313$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,51$  (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 3,76-3,72 (м, 4H), 1,74-1,63 (м, 2H), 1,59 (с, 9H).

Приклад 10

4-(1H-імідазол-1-іл)-2-(6-піперидин-1-ілпіримідин-4-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-он





5,5 г (26,3 ммоль) сполуки з прикладу 42А та 6,1 г (31,5 ммоль) сполуки з прикладу 8А розчиняють в 55 мл етилацетату та додають 1,2 г (10,5 ммоль) п-толуолсульфонової кислоти. Доводять до кипіння зі зворотнім холодильником та протягом 16 годин перемішують при цій температурі. Після охолодження до КТ осад відфільтровують та промивають етилацетатом. Тверду речовину розчиняють в 50 мл води, а за допомогою 1 N соляної кислоти встановлюють значення рН 7. Осад відфільтровують, промивають водою і діізопропіловим етером, після чого сушать над пентоксидом фосфору.

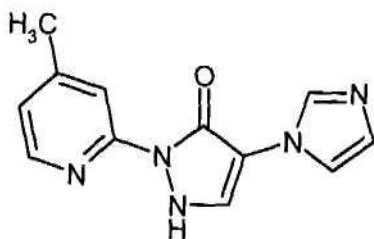
Вихід: 7,8 г (95% від теор.)

РХ-МС (метод 1):  $\chi_y = 2,32$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 312 [M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 9,42$  (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 3,76-3,72 (м, 4H), 1,74-1,52 (м, 6H).

Приклад 11

4-(1H-імідазол-1-іл)-2-(4-метилпіридин-2-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-он



200 мг (1,0 ммоль) сполуки з прикладу 42А та 118 мг (1,0 ммоль) сполуки з прикладу 1А розчиняють в 2 мл етанолу та додають 44 мг (0,2 ммоль) камфор-10-сульфонової кислоти. Протягом 16 годин кип'ятять зі зворотнім холодильником, потім концентрують, а залишок очищують препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% мурашиної кислоти у воді).

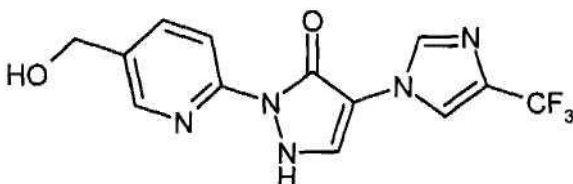
Вихід: 4 мг (2% від теор.)

РХ-МС (метод 1):  $\chi_y = 1,94$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 242 [M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,34$  (д, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,12-8,09 (м, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,09 (с, 1H), 2,42 (с, 3H).

Приклад 12

2-[5-(гідроксиметил)піридин-2-іл]-4-[4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]-1,2-дигідро-3H-піразол-3-он



1,0 г (3,6 ммоль) сполуки з прикладу 44А та 502 мг (3,6 ммоль) сполуки з прикладу 4А розчиняють в 1 мл льодяної оцтової кислоти та протягом 16 годин перемішують при КТ. Потім знову додають 200 мг (1,4 ммоль) сполуки з прикладу 4А та наступні 20 годин перемішують при КТ. Реакційну суміш поміщають у 5 мл етилацетату та за допомогою розрідженого розчину гідрокарбонату натрію встановлюють значення рН 7. Водну фазу концентрують у вакуумі, у

залишок додають 1,5 мл (4,0 ммоль) 21%-ного етанольного розчину метилат натрію та протягом 4 годин перемішують при КТ. Осад відфільтровують та промивають етанолом.

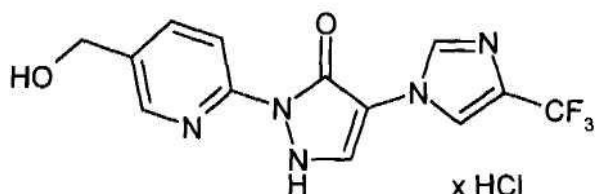
Вихід: 111 мг (9% від теор.)

РХ-МС (метод 4):  $\text{C}_y = 1,70$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 326$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

5  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,44$  (с, 1H), 8,39-8,21 (м, 2H), 8,19 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,98 (дд, 1H), 5,41 (т, 1H), 4,58 (д, 2H).

Приклад 13

Гідрохлорид 2-[5-(гідроксиметил)піридин-2-іл]-4-[4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



7,5 г (27,0 ммоль) сполуки з прикладу 44А та 3,9 г (27,0 ммоль) сполуки з прикладу 4А розчиняють в 50 мл етанолу, додають 1,3 г (5,4 ммоль) камфор-10-сульфонової кислоти та протягом 16 годин перемішують при КТ. Потім 1,5 г (5,4 ммоль) сполуки з прикладу 44А та 0,8 г (5,4 ммоль) сполуки з прикладу 4А розчиняють в 10 мл етанолу, додають 0,2 г (1,1 ммоль) п-толуолсульфонової кислоти та протягом 16 годин перемішують при КТ. Після цього обидві суміші об'єднують, концентрують у вакуумі та очищують колонковою хроматографією на силікагелі (розчинник: ацетонітрил/вода 4:1). Після видалення розчинника до твердої речовини додають 2 мл 4 N розчину хлороводню в діоксані, концентрують у вакуумі, а залишок сушать.

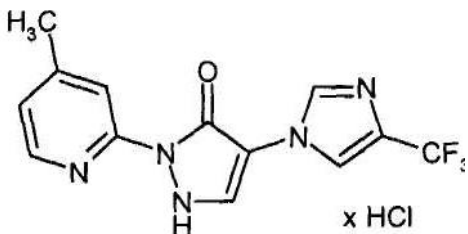
Вихід: 1,5 г (14% від теор.)

HPLC (метод 11):  $\text{C}_y = 3,38$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 326$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

20  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,43$  (с, 1H), 8,39-8,21 (м, 2H), 8,19 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,98 (дд, 1H), 5,48-5,38 (м, 1H), 4,57 (д, 2H).

Приклад 14

Гідрохлорид 2-(4-метилпіридин-2-іл)-4-[4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



4,1 г (13,4 ммоль) сполуки з прикладу 44А, 1,9 г (15,7 ммоль) сполуки з прикладу 1А та 0,5 г (2,7 ммоль) п-толуолсульфонової кислоти протягом 1 години піддають взаємодії із сумішшю із 8 мл ТГФ та 12 мл етанолу при 160 °C у single mode-мікрохвильовій печі (Emrys Optimizer). Після видалення всіх летких компонентів у вакуумі у залишок додають етилацетат та воду. Виділену органічну фазу промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію, а сушільний агент відфільтровують. Фільтрат концентрують у вакуумі, а неочищений продукт хроматографують препаративним ВЕРХ (метод 15). У одержаний ліофілізат додають 5 мл 4 N розчину хлороводню у діоксані, частково концентрують у вакуумі, суспензію змішують з ацетонітрилом та діетиловим етером, кристали відфільтровують, залишок фільтрування промивають н-пентаном, а продукт сушать у вакуумі.

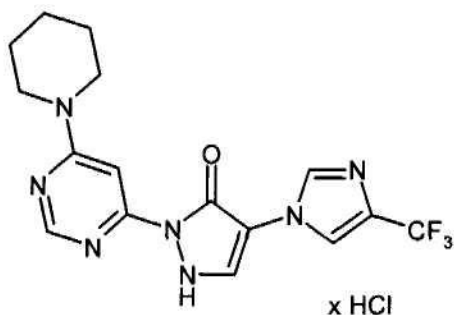
Вихід: 0,4 г (9% від теор.)

РХ-МС (метод 1):  $\text{C}_y = 3,11$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 310$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

45  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,37$  (д, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,23 (д, 1H), 2,44 (с, 3H).

Приклад 15

Гідрохлорид 2-(6-піперидин-1-ілпіримідин-4-іл)-4-[4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



200 мг (0,7 ммоль) сполуки з прикладу 44А, 139 мг (0,7 ммоль) сполуки з прикладу 8А та 24 мг (0,1 ммоль) п-толуолсульфонової кислоти в 3 мл ТГФ протягом 1 години піддають взаємодії при 160 °С у single mode-мікрохвильовій печі (Emrys Optimizer). Після видалення всіх летких компонентів у вакуумі залишок хроматографують препаративним ВЕРХ (RP18-колонка; елюент: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% мурашиної кислоти у воді). У концентровану фракцію продукту додають 2 мл 4 N розчину хлороводню в діоксані та діетиловий етер, кристали, що випадають в осад, відфільтровують, залишок фільтрування промивають діетиловим етером, а продукт сушать у вакуумі.

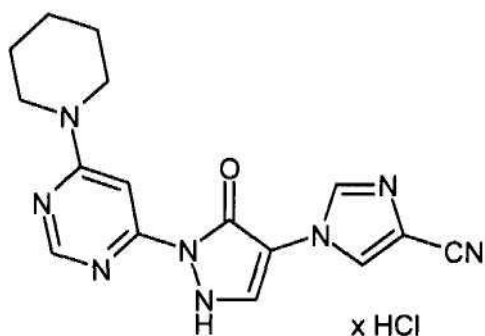
Вихід: 72 мг (24% від теор.)

РХ-МС (метод 1):  $\text{C}_y = 3,29$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 380$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,49$  (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 3,69 (с, 4H), 1,69-1,66 (м, 2H), 1,58 (с, 9H).

Приклад 16

Гідрохлорид 1-[3-оксо-2-(6-піперидин-1-ілпіримідин-4-іл)-2,3-дигідро-1H-піразол-4-іл]-1H-імідазол-4-карбонітрилу



200 мг (0,9 ммоль) сполуки з прикладу 45А та 165 мг (0,9 ммоль) сполуки з прикладу 8А розчиняють в 2 мл етанолу та додають 29 мг (0,2 ммоль) п-толуолсульфонової кислоти. Протягом 48 годин перемішують при 90 °С. Після охолодження до КТ реакційну суміш концентрують, а залишок очищують препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% мурашиної кислоти). У концентровану фракцію продукту додають надлишок 4 N розчину хлороводню в діоксані та діетиловий етер, кристали, що випали в осад, відфільтровують, залишок фільтрування промивають діетиловим етером, а продукт сушать у вакуумі.

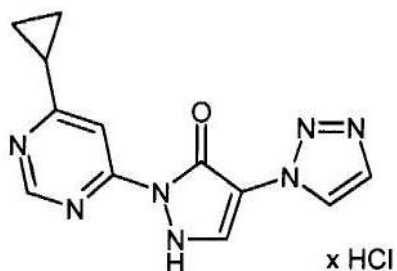
Вихід: 18 мг (6% від теор.)

ВЕРХ (метод 11):  $\text{C}_y = 3,64$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 337$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,49$  (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 3,75-3,65 (м, 4H), 1,73-1,51 (м, 6H).

Приклад 17

Гідрохлорид 2-(6-циклопропілпіримідин-4-іл)-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



280 мг (1,3 ммоль) сполуки з прикладу 3А та 200 мг (1,3 ммоль) сполуки з прикладу 37А розчиняють в 2 мл етанолу та додають 21 мкл (30 мг, 0,3 ммоль) ТФО. Протягом 12 годин перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником. Після охолодження до КТ реакційний розчин безпосередньо хроматографують препаративним ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% мурашиної кислоти). При цьому у фракціях продукту частково осаджується сполука із заголовку (як вільна основа). Осад відфільтровують, залишок фільтрування промивають діетиловим етером та у фільтрат додають надлишок 4 N розчину хлороводню в діоксані. Вимішують при КТ, тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують, залишок фільтрування промивають діетиловим етером, а продукт сушать у вакуумі.

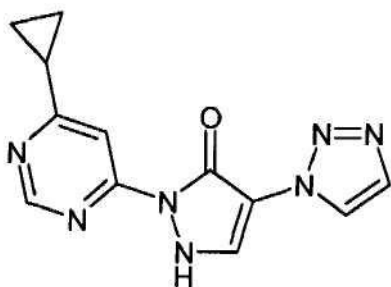
Вихід: 16 мг (4% від теор.)

ВЕРХ (метод 11):  $\chi_y = 3,11$  хв.;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,90$  (с, 1H), 8,59 (м, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 2,26-2,24 (м, 1H), 1,17-1,05 (м, 4H).

Приклад 18

2-(6-циклопропілпіримідин-4-іл)-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-он



280 мг (1,3 ммоль) сполуки з прикладу 3А та 200 мг (1,3 ммоль) сполуки з прикладу 37А розчиняють в 2 мл етанолу та додають 21 мкл (30 мг, 0,3 ммоль) ТФО. Протягом 12 годин перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником. Після охолодження до КТ реакційний розчин безпосередньо хроматографують препаративним ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% мурашиної кислоти). При цьому у фракціях продукту частково осаджується сполука із заголовку. Тверду речовину відфільтровують та сушать у вакуумі.

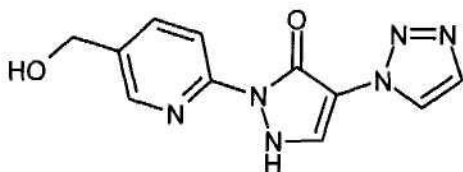
Вихід: 5 мг (1,3% від теор.)

ВЕРХ (метод 11):  $\chi_y = 3,10$  хв.;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,89$  (с, 1H), 8,59-8,55 (м, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 2,25-2,23 (м, 1H), 1,17-1,05 (м, 4H).

Приклад 19

2-[5-(гідроксиметил)піридин-2-іл]-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-он



15,1 г (71,9 ммоль) сполуки з прикладу 3А та 10,0 г (71,9 ммоль) сполуки з прикладу 4А розчиняють в 375 мл етанолу та додають 1,7 г (7,2 ммоль) камфор-10-сульфонової кислоти.

Протягом 16 годин кип'ять зворотнім холодильником. Після охолодження до КТ реакційну суміш концентрують, а залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі (розчинник: дихлорметан/метанол 9:1, потім 1:1). Фракцію продукту концентрують у вакуумі, залишок змішують з діізопропіловим етером, відфільтровують та getrocknet.

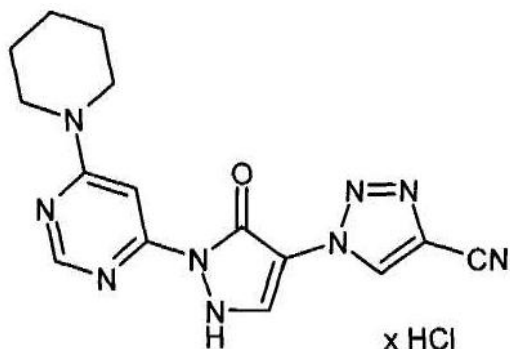
5 Вихід: 1,0 г (5% від теор.)

PX-МС (метод 1):  $\chi_y = 2,14$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 259$   $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,46$  (д, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,90 (с, 1H), 5,43 (ш. с, 1H), 4,58 (с, 2H).

Приклад 20

10 Гідрохлорид 1-[3-оксо-2-(6-піперидин-1-ілпіримідин-4-іл)-2,3-дигідро-1H-піразол-4-іл]-1H-1,2,3-триазол-4-карбонітрилу



15 400 мг (1,7 ммоль) сполуки з прикладу 51А та 328 мг (1,7 ммоль) сполуки з прикладу 8А розчиняють в 4 мл етанолу та додають 59 мг (0,3 ммоль) п-толуолсульфонової кислоти. Протягом 1 години вводять у реакцію у single mode-мікрохвильовій печі (Emrys Optimizer) при 120 °С. Після охолодження до КТ реакційну суміш концентрують, а залишок очищують препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% мурашиної кислоти в воді). Одержану при цьому форміатну сіль, що випадає в осад, при додаванні 0,2 мл 4 N розчину хлороводню в діоксані перетворюють на гідрохлорид.

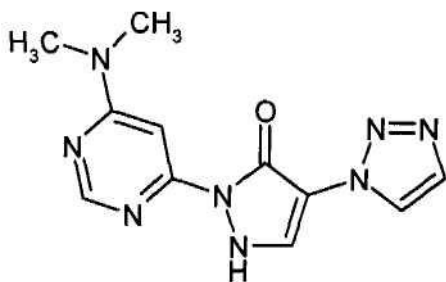
Вихід: 4 мг (1% від теор.)

PX-МС (метод 8):  $\chi_y = 1,73$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 338$   $[M+H]^+$ ;

20  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 9,35$  (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 3,75-3,65 (м, 4H), 1,67-1,64 (м, 2H), 1,57-1,55 (м, 4H).

25 Приклад 21

2-[6-(диметиламіно)піримідин-4-іл]-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-он



30

3,7 г (16,5 ммоль) сполуки з прикладу 3А, 2,4 г сполуки з прикладу 7А та 0,6 г (3,3 ммоль) п-толуолсульфонової кислоти протягом 1 години вводять у реакцію у суміші із 10 мл етанолу та 5 мл ТГФ при 140 °С у single mode-мікрохвильовій печі (Emrys Optimizer). Утворений при цьому осад відфільтровують, залишок фільтрування промивають сумішшю із етанолу і діетилового етеру, а продукт сушать у вакуумі.

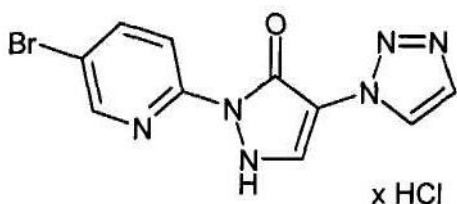
35 Вихід: 0,8 г (17% від теор.)

PX-МС (метод 10):  $\chi_y = 0,47$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 273$   $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,53$  (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 3,21 (с, 6H).

40 Приклад 22

Гідрохлорид 2-(5-бромпіридин-2-іл)-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



- 5 Суміш із 280 мг (1,3 ммоль) сполуки з прикладу 3А, 250 мг (1,3 ммоль) сполуки з прикладу 10А та 46 мг (0,3 ммоль) п-толуолсульфонової кислоти в 5 мл ТГФ протягом 30 хвилин вводять у реакцію при 170 °С в single mode-мікрохвильовій печі (Emrys Optimizer). Після додавання до реакційного розчину 2 мл мурашиної кислоти тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують, змішують з 3 мл 4 N розчину хлороводню в діоксані, знову відфільтровують, промивають діетиловим етером та сушать у вакуумі.

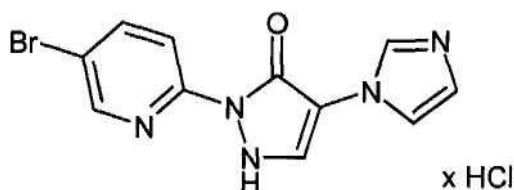
Вихід: 181 мг(40% відтеор.)

РХ-МС (метод 8):  $\chi_y = 1,50$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 306 [M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,66$  (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,33-8,25 (м, 2H), 7,90 (с, 1H).

- 15 Приклад 23

Гідрохлорид 2-(5-бромпіридин-2-іл)-4-(1H-імідазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



- 20 Суміш із 278 мг (1,3 ммоль) сполуки з прикладу 42А, 250 мг (1,3 ммоль) сполуки з прикладу 8А та 46 мг (0,3 ммоль) п-толуолсульфонової кислоти в 5 мл ТГФ протягом 30 хвилин вводять у реакцію при 170 °С в single mode-мікрохвильовій печі (Emrys Optimizer). Після охолодження до КТ реакційну суміш концентрують, а залишок очищують препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% мурашиної кислоти в воді). Одержану при цьому форміатну сіль, що випадає в осад, шляхом додавання 2 мл 4 N розчину хлороводню в діоксані перетворюють на гідрохлорид. Продукт промивають діетиловим етером та сушать у вакуумі.

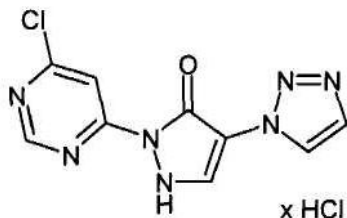
Вихід: 60 мг (13% від теор.)

РХ-МС (метод 8):  $\chi_y = 1,04$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 307 [M+H]^+$ ;

- 30  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 9,49$  (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,39-8,25 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,85 (с, 1H).

Приклад 24

Гідрохлорид 2-(6-хлорпіримідин-4-іл)-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



- 35

- 40 У суміш із 7,3 г (34,6 ммоль) сполуки з прикладу 3А та 6,0 г (41,5 ммоль) сполуки з прикладу 7А в 70 мл етанолу додають 1,1 мл (1,6 г, 13,8 ммоль) ТФО та протягом 20 годин перемішують при 100 °С. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують, а фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок суспендують в 100 мл етанолу, додають 30 мл 30%-ного розчину метилату натрію в метанолі та протягом 1,5 години перемішують при КТ. Після додавання 42 мл 4 N

розчину хлороводню в діоксані (рН = 5-6) через 30 хвилин перемішування тверду речовину відфільтровують, промивають спочатку етанолом, а потім діетиловим етером та сушать у вакуумі. Подальше очищення здійснюють шляхом кількаретового змішування з етанолом та ацетонітрилом. Потім додають 10 мл 4 N розчину хлороводню в діоксані та протягом 16 годин

5 перемішують при КТ. Продукт відфільтровують, промивають спочатку ацетонітрилом, потім діетиловим етером та сушать у вакуумі.

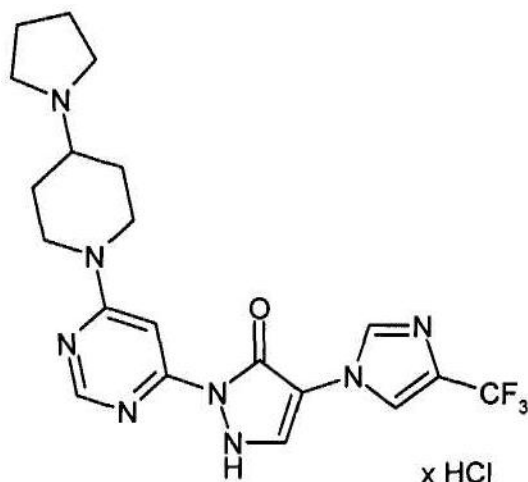
Вихід: 7,9 г (76% від теор.)

PX-МС (метод 8):  $\chi_y = 1,20$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 264 [M+H]^+$ ;

10  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,97$  (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,89 (с, 1H).

Приклад 25

Гідрохлорид 2-[6-(4-піролідин-1-ілпіперидин-1-іл)піримідин-4-іл]-4-[4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



15

У суміш із 683 мг (2,5 ммоль) сполуки з прикладу 44А та 711 мг (2,7 ммоль) сполуки з прикладу 30А в 10 мл етанолу додають 76 мкл (112 мг, 1,0 ммоль) ТФО та протягом 16 годин перемішують при 100 °С. Після додавання 10 мл мурашиної кислоти реакційний розчин очищують препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% мурашиної кислоти в воді). Одержану при цьому форміатну сіль, що випадає в осад, шляхом додавання 2 мл 4 N розчину хлороводню в діоксані перетворюють на гідрохлорид, який промивають діетиловим етером та сушать у вакуумі.

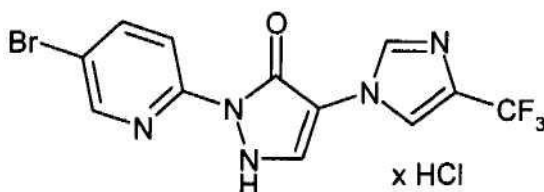
Вихід: 315 мг (25% від теор.)

25 PX-МС (метод 10):  $\chi_y = 0,65$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 449 [M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 11,42$  (ш. с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 4,51 (ш. с, 2H), 3,53-3,37 (м, 4H), 3,13-2,97 (м, 4H), 2,24-2,14 (м, 2H), 2,03-1,68 (м, 5H).

Приклад 26

30 Гідрохлорид 2-(5-бромпіридин-2-іл)-4-[4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



35

Суміш із 369 мг (1,3 ммоль) сполуки з прикладу 44А, 250 мг (1,3 ммоль) сполуки з прикладу 10А та 46 мг (0,3 ммоль) п-толуолсульфонової кислоти в 5 мл ТГФ протягом 30 хвилин вводять у реакцію при 170 °С в single mode-мікрохвильовій печі (Emrys Optimizer). Після додавання 2 мл мурашиної кислоти у реакційний розчин тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують,

змішують з 3 мл 4 N розчину хлороводню в діоксані, знову відфільтровують, промивають спочатку ацетонітрилом, потім діетиловим етером та сушать у вакуумі.

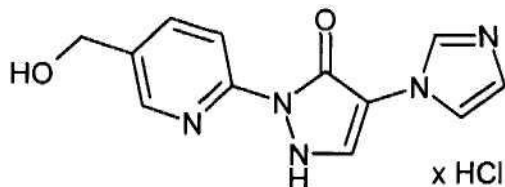
Вихід: 163 мг (30% від теор.)

PX-МС (метод 10):  $\text{C}_y = 1,06$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 374$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,65$  (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,38-8,23 (м, 2H), 8,19 (с, 1H), 8,15 (с, 1H).

Приклад 27

Гідрохлорид 2-[5-(гідроксиметил)піридин-2-іл]-4-(1H-імідазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



200 мг (1,0 ммоль) сполуки з прикладу 42A та 133 мг (1,0 ммоль) сполуки з прикладу 4A розчиняють в 2 мл етанолу та додають 44 мг (0,2 ммоль) камфор-10-сульфонової кислоти. Протягом 12 годин перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником. Охолоджену реакційну суміш концентрують у вакуумі. Після дворазового очищення препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% мурашиної кислоти) у фракцію продукту додають 1 мл 4 N розчину хлороводню в діоксані, перемішують протягом 1 години, розчинник повністю видаляють на ротаційному випарнику, а залишок сушать у вакуумі.

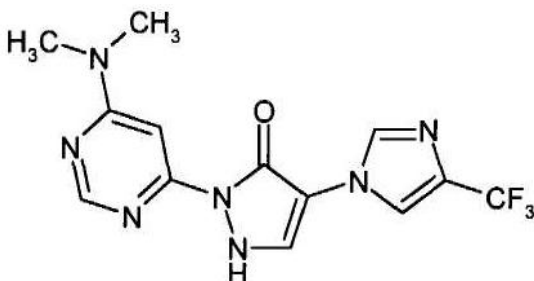
Вихід: 86 мг (31% від теор.)

PX-МС (метод 1):  $\text{C}_y = 1,77$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 258$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 9,50$  (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,09-8,01 (м, 2H), 7,87 (с, 1H), 3,58 (с, 2H).

Приклад 28

2-[6-(диметиламіно)піримідин-4-іл]-4-[4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]-1,2-дигідро-3H-піразол-3-он



8,3 г (27,7 ммоль) сполуки з прикладу 44A, 4,0 г (27,7 ммоль) сполуки з прикладу 7A та 1,0 г (5,5 ммоль) п-толуолсульфонової кислоти у суміші із 10 мл етанолу та 5 мл ТГФ протягом 1 години вводять у реакцію при 140 °C в single mode-мікрохвильовій печі (Emrys Optimizer). Утворений осад відфільтровують, залишок фільтрування промивають сумішшю із етанолу і діетилового етеру, а продукт сушать у вакуумі.

Вихід: 1,3 мг (14% від теор.)

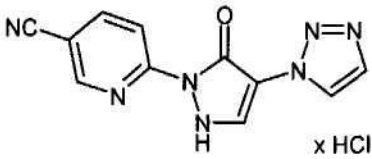
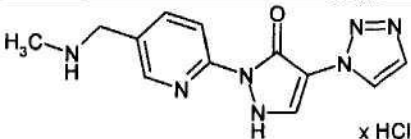
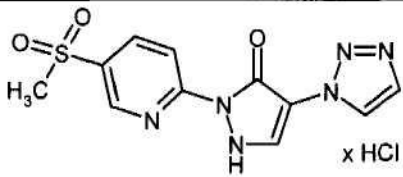
PX-МС (метод 10):  $\text{C}_y = 0,84$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 340$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

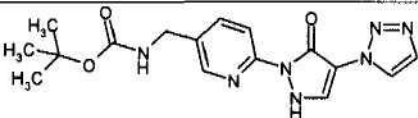
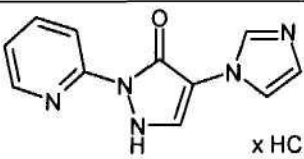
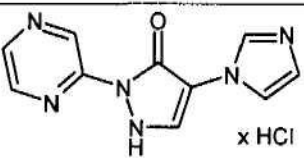
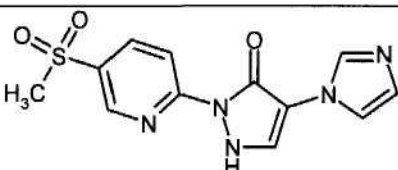
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,50$  (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 2,54 (с, 6H).

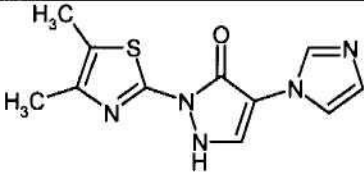
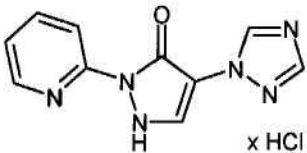
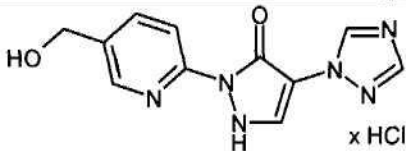
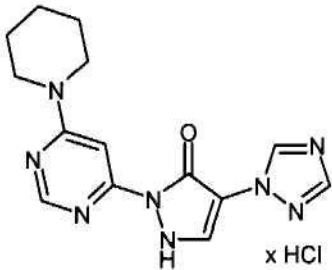
Наведені в таблиці 5 сполуки одержують із відповідних едуктів аналогічно вказаним прикладам:

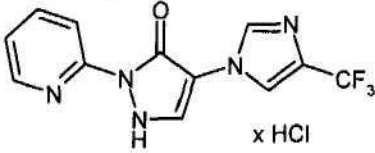
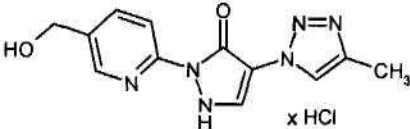
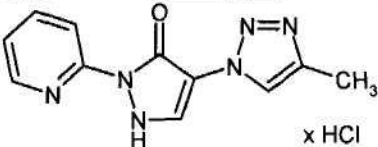
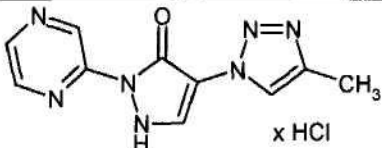


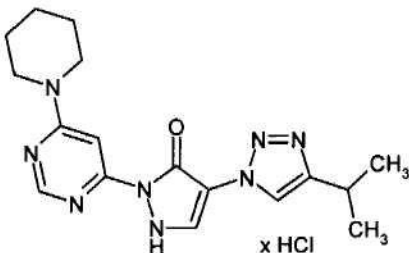
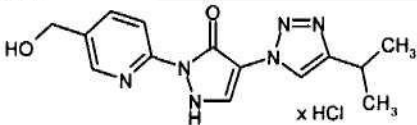
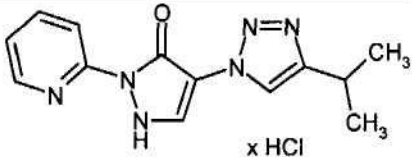
Таблиця 5

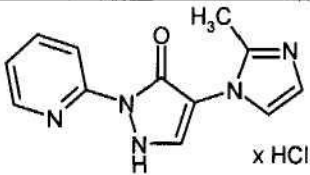
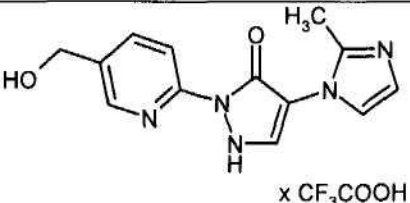
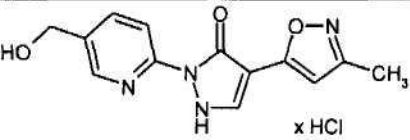
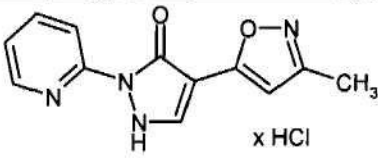
| Прикл.<br>№ | Структура   | Едукти;<br>Одержання<br>аналогічно<br>[прикладу];<br>Вихід<br>(% від<br>теор.) | МС (ESI)<br>[M+H] <sup>+</sup> ;<br>РХ-МС/<br>ВЕРХ:<br>Ч <sub>y</sub> (метод) | <sup>1</sup> H-ЯМР<br>(400 МГц,<br>ДМСО-d <sub>6</sub> )   |
|-------------|---|--|---|--|
| 29          |    | 3A, 19A<br>[16]<br>11%   | m/z = 254;<br>2,41 хв.<br>(метод 1)   | δ = 9,00 (с, 1H),<br>8,62 (с, 1H),<br>8,58-8,41 (м,<br>3H), 7,91 (с,<br>1H).   |
| 30          |   | 3A, 5A<br>[16]<br>1%   | m/z = 272;<br>1,77 хв.<br>(метод 1)   | δ = 9,45-9,21<br>(м, 2H), 8,67 (с,<br>1H), 8,52-8,41<br>(м, 2H), 8,35 (д,<br>1H), 8,21 (с,<br>1H), 8,41 (с,<br>1H), 4,23-4,20<br>(м, 2H), 2,61-<br>2,56 (м, 3H). |
| 31          |  | 3A, 9A<br>[16]<br>70%  | m/z = 307;<br>2,30 хв.<br>(метод 1)   | δ = 8,98 (д, 1H),<br>8,70-8,55<br>(м, 2H), 8,52<br>(дд, 1H), 8,45<br>(с, 1H), 7,92<br>(с, 1H), 3,36<br>(с, 3H).  |

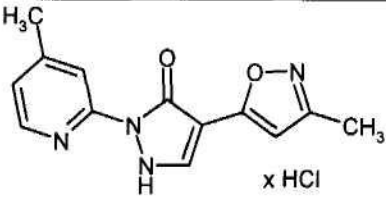
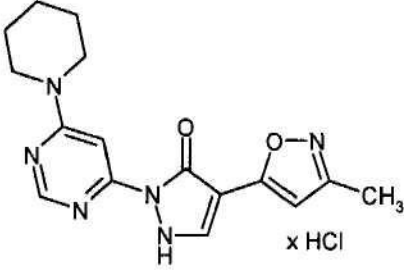
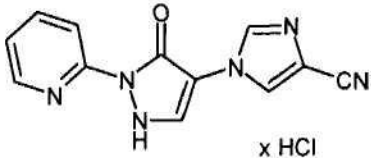
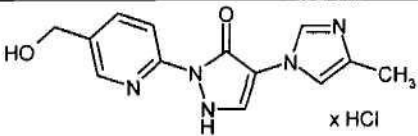
| Прикл.<br>№ | Структура   | Едукти;<br>Одержання<br>аналогічно<br>[прикладу];<br>Вихід<br>(% від<br>теор.) | МС (ESI)<br>[M+H] <sup>+</sup> ;<br>РХ-МС/<br>ВЕРХ:<br>Ч <sub>y</sub> (метод) | <sup>1</sup> H-ЯМР<br>(400 МГц,<br>ДМСО-d <sub>6</sub> )  |
|-------------|---|--|---|---|
| 32          |    | 3A, 24A<br>[16]<br>3%  | m/z = 358;<br>0,91 хв.<br>(метод 10)  | δ = 8,43 (с, 1H),<br>8,38 (д, 1H),<br>8,34 (с, 1H),<br>8,22 (д, 1H),<br>7,92 (д, 1H),<br>7,89 (с, 1H),<br>7,51 (т, 1H),<br>4,19 (д, 2H),<br>1,39 (с, 9H). |
| 33          |  | 42A [27]<br>34%  | m/z = 228;<br>1,76 хв.<br>(метод 1)   | δ = 8,49 (д, 1H),<br>8,31 (д, 1H),<br>8,23 (с, 2H),<br>8,03 (dt, 1H),<br>7,59 (с, 1H),<br>7,35 (dt, 1H),<br>7,16 (с, 1H).                                 |
| 34          |  | 42A, 17A<br>[27]<br>3%   | m/z = 229;<br>0,53 хв.<br>(метод 1)   | δ = 9,55 (с, 1H),<br>8,75-8,55<br>(м, 3H), 8,09<br>(с, 1H), 7,88<br>(с, 1H).  |
| 35          |  | 42A, 9A<br>[16]<br>48%   | m/z = 306;<br>1,90 хв.<br>(метод 1)   | δ = 8,85 (с, 1H),<br>8,72 (с, 1H),<br>8,58 (с, 1H),<br>8,38 (с, 1H),<br>7,82 (дд, 2H),<br>6,81 (с, 1H),<br>3,12 (с, 3H).                                  |

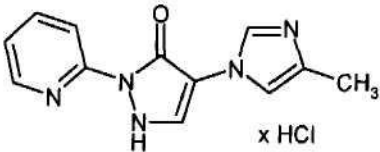
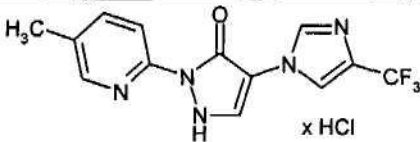
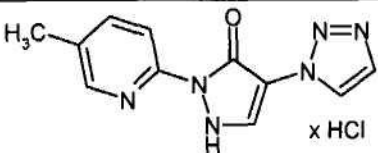
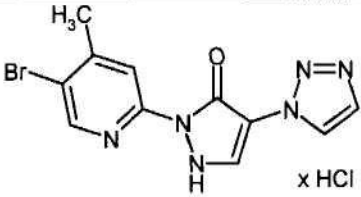
| Прикл.<br>№ | Структура   | Едукти;<br>Одержання<br>аналогічно<br>[прикладу];<br>Вихід<br>(% від<br>теор.) | МС (ESI)<br>[M+H] <sup>+</sup> ;<br>РХ-МС/<br>ВЕРХ:<br>Ч <sub>y</sub> (метод) | <sup>1</sup> H-ЯМР<br>(400 МГц,<br>ДМСО-d <sub>6</sub> )  |
|-------------|---|--|---|---|
| 36          |    | 42A [27]<br>10%  | m/z = 262;<br>2,08 хв.<br>(метод 1)   | δ = 9,48 (с, 1H),<br>8,48 (с, 1H),<br>8,04 (с, 1H),<br>7,83 (с, 1H),<br>2,32 (с, 3H),<br>2,27 (с, 3H).  |
| 37          |   | 43A [27]<br>35%  | m/z = 229;<br>2,20 хв.<br>(метод 1)   | δ = 8,88 (с, 1H),<br>8,52 (д, 1H),<br>8,32-8,23<br>(м, 2H), 8,08<br>(т, 1H), 7,39<br>(т, 1H).   |
| 38          |  | 43A, 4A<br>[27]<br>8%  | m/z = 259;<br>2,09 хв.<br>(метод 1)   | δ = 8,86 (с, 1H),<br>8,43 (с, 1H),<br>8,32-8,11<br>(м, 3H), 8,07-<br>7,92 (м, 1H),<br>4,58 (с, 2H).   |
| 39          |  | 43A, 8A<br>[27]<br>8%  | m/z = 313;<br>2,70 хв.<br>(метод 1)   | δ = 8,92 (с, 1H),<br>8,51 (с, 1H),<br>8,23 (с, 1H),<br>8,11 (с, 1H),<br>7,50 (с, 3H),<br>3,75-3,70 (м,<br>4H), 1,73-1,64<br>(м, 2H), 1,60-<br>1,55 (м, 4H). |

| Прикл.<br>№ | Структура  | Едукти;<br>Одержання<br>аналогічно<br>[прикладу];<br>Вихід<br>(% від<br>теор.) | МС (ESI)<br>[M+H] <sup>+</sup> ;<br>РХ-МС/<br>ВЕРХ:<br>Ч <sub>y</sub> (метод) | <sup>1</sup> H-ЯМР<br>(400 МГц,<br>ДМСО-d <sub>6</sub> )   |
|-------------|--|--|---|--|
| 40          | <br><chem>Cc1cc(C(F)(F)F)nn1C2=CN(C3=CC=CC=C3)C(=O)N2</chem><br>x HCl   | 44A [27]<br>5%   | m/z = 296;<br>1,96 хв.<br>(метод 4)   | δ = 8,52 (д, 1H),<br>8,42-8,22<br>(м, 2H), 8,19<br>(с, 1H), 8,16<br>(с, 1H), 8,06<br>(т, 1H), 7,39<br>(т, 1H).           |
| 41          | <br><chem>Cc1cc(Cn2cnc2)nc1C2=CN(C3=CC=C(CO)C3)C(=O)N2</chem><br>x HCl | 20A, 4A<br>[27]<br>9%  | m/z = 273;<br>2,33 хв.<br>(метод 1)   | δ = 8,44 (с, 1H),<br>8,29 (с, 1H),<br>8,21 (с, 1H),<br>8,14 (с, 1H),<br>7,99 (с, 1H),<br>4,58 (с, 2H),<br>2,32 (с, 3H).  |
| 42          | <br><chem>Cc1cc(Cn2cnc2)nn1C2=CN(C3=CC=CC=C3)C(=O)N2</chem><br>x HCl  | 20A [27]<br>6%   | m/z = 243;<br>2,50 хв.<br>(метод 1)   | δ = 8,52 (д, 1H),<br>8,32 (с, 1H),<br>8,25 (д, 1H),<br>8,15 (с, 1H),<br>8,09 (т, 1H),<br>7,40 (дд, 1H),<br>2,31 (с, 3H). |
| 43          | <br><chem>Cc1cc(Cn2cnc2)nn1C2=CN(C3=CC=CC=C3)C(=O)N2</chem><br>x HCl  | 20A [27]<br>23%  | m/z = 244;<br>2,25 хв.<br>(метод 1)   | δ = 9,54 (с, 1H),<br>8,65-8,61<br>(м, 2H), 8,51<br>(с, 1H), 8,18<br>(с, 1H), 2,32<br>(с, 3H).                            |

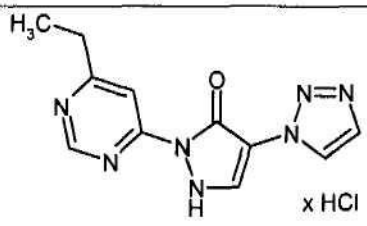
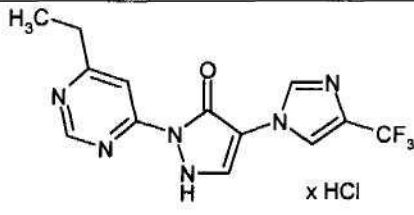
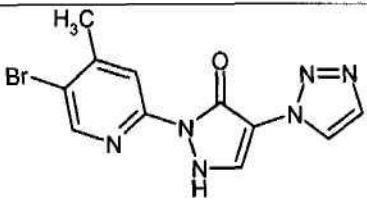
| Прикл.<br>№ | Структура   | Едукти;<br>Одержання<br>аналогічно<br>[прикладу];<br>Вихід<br>(% від<br>теор.) | МС (ESI)<br>[M+H] <sup>+</sup> ;<br>РХ-МС/<br>ВЕРХ:<br>Ч <sub>y</sub> (метод) | <sup>1</sup> Н-ЯМР<br>(400 МГц,<br>ДМСО-d <sub>6</sub> )  |
|-------------|---|--|---|---|
| 44          |    | 48A, 8A<br>[27]<br>12%   | m/z = 355;<br>3,88 хв.<br>(метод 11)  | δ = 8,52 (с, 1H),<br>8,20 (с, 1H),<br>8,14 (с, 1H),<br>7,42 (с, 1H),<br>3,75-3,71 (м,<br>4H), 3,07-3,03<br>(м, 1H), 1,73-<br>1,52 (м, 6H),<br>1,28 (д, 6H). |
| 45          |  | 48A, 4A<br>[27]<br>15%   | m/z = 301;<br>2,71 хв.<br>(метод 1)   | δ = 8,45 (с, 1H),<br>8,32 (с, 1H),<br>8,21 (д, 1H),<br>8,16 (с, 1H),<br>8,01 (с, 1H),<br>4,58 (с, 2H),<br>3,09-3,06<br>(м, 1H), 1,28<br>(д, 6H).            |
| 46          |  | 48A [27]<br>11%  | m/z = 271;<br>2,70 хв.<br>(метод 1)   | δ = 8,52 (д, 1H),<br>8,33 (с, 1H),<br>8,26 (д, 1H),<br>8,15 (с, 1H),<br>8,07 (т, 1H),<br>7,41 (дд, 1H),<br>3,10-3,07<br>(м, 1H), 1,28<br>(д, 6H).           |

| Прикл.<br>№ | Структура  | Едукти;<br>Одержання<br>аналогічно<br>[прикладу];<br>Вихід<br>(% від<br>теор.) | МС (ESI)<br>[M+H] <sup>+</sup> ;<br>РХ-МС/<br>ВЕРХ:<br>Ч <sub>y</sub> (метод) | <sup>1</sup> H-ЯМР<br>(400 МГц,<br>ДМСО-d <sub>6</sub> )  |
|-------------|--|--|---|---|
| 47          | <br>x HCl                   | 49A [27]<br>5%   | m/z = 242;<br>1,85 хв.<br>(метод 1)   | δ = 8,52 (д, 1H),<br>8,30 (с, 1H),<br>8,27 (д, 1H),<br>8,09 (т, 1H),<br>8,73 (д, 1H),<br>7,41 (т, 1H),<br>2,58 (с, 3H). |
| 48          | <br>x CF <sub>3</sub> COOH | 49A, 4A<br>[27]<br>1%  | m/z = 272;<br>0,47 хв.<br>(метод 1)   |   |
| 49          | <br>x HCl                 | 50A, 4A<br>[27]<br>5%  | m/z = 273;<br>2,63 хв.<br>(метод 1)   | δ = 8,43 (с, 1H),<br>8,27-8,17<br>(м, 2H), 8,03<br>(дд, 1H), 6,39<br>(с, 1H), 4,58<br>(с, 2H), 2,23<br>(с, 3H).         |
| 50          | <br>x HCl                 | 50A [27]<br>19%  | m/z = 243;<br>2,88 хв.<br>(метод 1)   | δ = 8,49 (д, 1H),<br>8,29-8,18<br>(м, 2H), 8,09<br>(т, 1H), 7,38<br>(дд, 1H), 6,40<br>(с, 1H), 2,26<br>(с, 3H).         |

| Прикл.<br>№ | Структура  | Едукти;<br>Одержання<br>аналогічно<br>[прикладу];<br>Вихід<br>(% від<br>теор.) | МС (ESI)<br>[M+H] <sup>+</sup> ;<br>РХ-МС/<br>ВЕРХ:<br>Ч <sub>y</sub> (метод) | <sup>1</sup> H-ЯМР<br>(400 МГц,<br>ДМСО-d <sub>6</sub> )  |
|-------------|--|--|---|---|
| 51          | <br>x HCl   | 50A, 1A<br>[27]<br>14%   | m/z = 257;<br>2,95 хв.<br>(метод 1)   | δ = 8,24 (д, 1H),<br>8,14 (с, 1H),<br>8,05 (с, 1H),<br>7,25 (д, 1H),<br>6,33 (с, 1H),<br>2,47 (с, 3H),<br>2,23 (с, 3H).               |
| 52          | <br>x HCl  | 50A, 8A<br>[27]<br>1%  | m/z = 327;<br>1,82 хв.<br>(метод 8)   | δ = 8,49 (с, 1H),<br>8,05 (с, 1H),<br>7,29 (с, 1H),<br>6,21 (с, 1H),<br>3,76-3,72<br>(м, 4H), 2,21<br>(с, 3H), 1,72-<br>1,53 (м, 6H). |
| 53          | <br>x HCl | 45A [27]<br>3%   | m/z = 253;<br>2,51 хв.<br>(метод 1)   | δ = 8,52 (д, 1H),<br>8,48 (с, 1H),<br>8,35 (с, 1H),<br>8,30 (д, 1H),<br>8,23 (с, 1H),<br>8,07 (с, 1H),<br>7,39 (т, 1H).               |
| 54          | <br>x HCl | 46A, 4A<br>[27]<br>7%  | m/z = 272;<br>1,92 хв.<br>(метод 1)   |   |

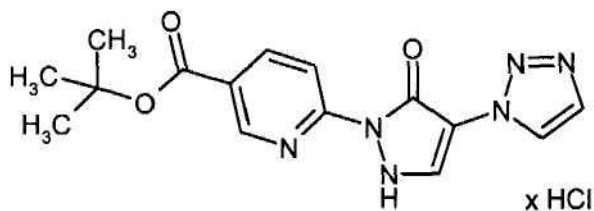
| Прикл.<br>№ | Структура  | Едукти;<br>Одержання<br>аналогічно<br>[прикладу];<br>Вихід<br>(% від<br>теор.) | МС (ESI)<br>[M+H] <sup>+</sup> ;<br>РХ-МС/<br>ВЕРХ:<br>Ч <sub>y</sub> (метод) | <sup>1</sup> H-ЯМР<br>(400 МГц,<br>ДМСО-d <sub>6</sub> )   |
|-------------|--|--|---|--|
| 55          | <br>x HCl   | 46A [27]<br>9%   | m/z = 242;<br>1,91 хв.<br>(метод 1)   | δ = 9,42 (с, 1H),<br>8,53 (д, 1H),<br>8,50 (с, 1H),<br>8,32 (д, 1H),<br>8,10 (дд, 1H),<br>7,80 (с, 1H),<br>7,41 (дд, 1H),<br>2,36 (с, 3H). |
| 56          | <br>x HCl  | 44A, 20A<br>[16]<br>35%  | m/z = 310;<br>1,87 хв.<br>(метод 8)   | δ = 8,34 (д, 2H),<br>8,19-8,15<br>(м, 3H), 7,88<br>(д, 1H), 2,35<br>(с, 3H).   |
| 57          | <br>x HCl | 3A, 20A<br>[16]<br>26%   | m/z = 243;<br>1,27 хв.<br>(метод 8)   | δ = 8,43 (с, 1H),<br>8,34 (д, 2H),<br>8,14 (д, 1H),<br>7,92-7,90<br>(м, 2H), 2,36<br>(с, 3H).  |
| 58          | <br>x HCl | 3A, 23A<br>[16]<br>10%   | m/z = 321;<br>0,93 хв.<br>(метод 10)  | δ = 8,61 (с, 1H),<br>8,44-8,41<br>(м, 2H), 8,30<br>(с, 1H), 7,90<br>(с, 1H), 2,47<br>(с, 3H).  |



| Прикл.<br>№ | Структура   | Едукти;<br>Одержання<br>аналогічно<br>[прикладу];<br><br>Вихід<br>(% від<br>теор.) | МС (ESI)<br>[M+H] <sup>+</sup> ;<br>РХ-МС/<br>ВЕРХ:<br>Ч <sub>y</sub> (метод) | <sup>1</sup> H-ЯМР<br>(400 МГц,<br>DMSO-d <sub>6</sub> )   |
|-------------|---|--|---|--|
| 59          |    | 3A, 28A<br>[16]<br>7%  | m/z = 258;<br>1,15 хв.<br>(метод 10)  | δ = 9,05 (с, 1H),<br>8,63 (с, 1H),<br>8,45 (д, 1H),<br>8,30 (с, 1H),<br>7,91 (д, 1H),<br>2,85 (кв, 2H),<br>1,27 (т, 3H). |
| 60          |   | 44A, 28A<br>[16]<br>7%   | m/z = 325;<br>1,62 хв.<br>(метод 10)  | δ = 9,03 (с, 1H),<br>8,58 (с, 1H),<br>8,30 (с, 1H),<br>8,21 (с, 1H),<br>8,17 (с, 1H),<br>2,85 (кв, 2H),<br>1,28 (т, 3H). |
| 61          |  | 3A, 23A<br>[16]<br>17%   | m/z = 321;<br>0,92 хв.<br>(метод 10)  | δ = 8,61 (с, 1H),<br>8,48-8,42<br>(м, 2H), 8,31<br>(с, 1H), 7,91<br>(с, 1H), 2,47<br>(с, 3H).                            |

Приклад 62

Гідрохлорид трет-бутилового естеру 6-[5-оксо-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2,5-дигідро-1H-піразол-1-іл]піридин-3-карбонової кислоти



3,2 г (15,0 ммоль) сполуки з прикладу 3A поміщають в 100 мл етанолу. Додають 3,1 г (15,0 ммоль) сполуки з прикладу 22A та 571 мг (3,0 ммоль) моногідрату п-толуолсульфонової кислоти та протягом 16 годин перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником. Потім суміш концентрують, а залишок очищують препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% ТФО). Фракції, що містять продукт, об'єднують, більшу частину розчинника видаляють, а одержану тверду речовину відфільтровують. Потім її сушать у високому вакуумі та додають 4 N розчин хлороводню в діоксані. Протягом 1 години перемішують при КТ, тверду речовину відфільтровують та сушать у високому вакуумі.

Вихід: 1,6 г (28% від теор.)

PX-МС (метод 1):  $\chi_y = 3,32$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 329 [M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,94$  (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,50-8,40 (м, 3H), 7,91 (с, 1H), 1,58 (с, 9H).

Приклад 63

Гідрохлорид трет-бутилового естеру 6-[4-(1H-імідазол-1-іл)-5-оксо-2,5-дигідро-1H-піразол-1-іл]піридин-3-карбонової кислоти



3,1 г (15,0 ммоль) сполуки з прикладу 42A поміщають в 100 мл етанолу. Додають 3,1 г (15,0 ммоль) сполуки з прикладу 22A і 571 мг (3,0 ммоль) моногідрату п-толуолсульфонової кислоти та перемішують спочатку протягом 16 годин при КТ. Потім наступні 24 години перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником, після чого розчинники видаляють. Залишок очищують препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% ТФО). Фракції продукту об'єднують, а більшу частину одержаного ацетонітрилу видаляють. Залишковий розчин ліофілізують. До ліофілізату додають 4 N розчин хлороводню в діоксані та протягом 1 години перемішують при КТ. Тверду речовину відфільтровують та сушать у високому вакуумі.

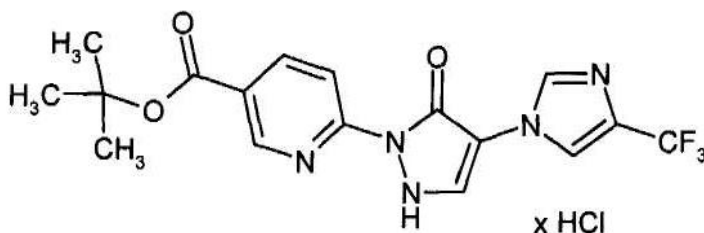
Вихід: 1,3 г (23% від теор.)

PX-МС (метод 7):  $\chi_y = 0,99$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 328 [M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 9,55$  (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,53-8,42 (м, 2H), 8,10 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 1,58 (с, 9H).

Приклад 64

Гідрохлорид трет-бутилового естеру 6-{5-оксо-4-[4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]-2,5-дигідро-1H-піразол-1-іл}піридин-3-карбонової кислоти



4,2 г (15,0 ммоль) сполуки з прикладу 44A поміщають в 100 мл етанолу. Додають 3,1 г (15,0 ммоль) сполуки з прикладу 22A і 571 мг (3,0 ммоль) моногідрату п-толуолсульфонової кислоти та протягом 16 годин перемішують при КТ. Потім розчинник видаляють, а залишок очищують препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% ТФО). Фракції продукту об'єднують, а більшу частину одержаного ацетонітрилу та частину води видаляють. Одержану тверду речовину відфільтровують та сушать на повітрі. Потім додають 20 мл 4 N розчину хлороводню в діоксані та протягом 1 години перемішують при КТ. Тверду речовину відфільтровують та знову очищують препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% ТФО). Фракції продукту об'єднують, додають 1 N соляну кислоту та ліофілізують.

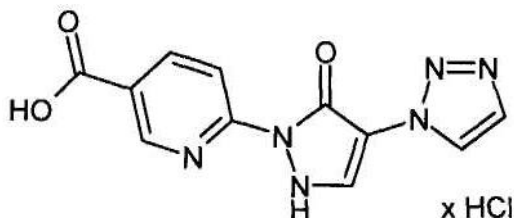
Вихід: 750 мг (12% від теор.)

РХ-МС (метод 7):  $\chi_y = 2,10$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 396$   $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 8,93$  (с, 1H), 8,59-8,38 (м, 3H), 8,19 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 1,59 (с, 9H).

5 Приклад 65

Гідрохлорид 6-[5-оксо-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2,5-дигідро-1H-піразол-1-іл]піридин-3-карбонової кислоти



10

50 мг (0,1 ммоль) сполуки з прикладу 62 розчиняють в 1 мл 1:1-суміші із дихлорметану і ТФО та протягом 1 години перемішують при КТ. Реакційний розчин концентрують у вакуумі, залишок суспендують в 2 мл 1 N соляної кислоти та потім ліофілізують.

Вихід: 42 мг (99% від теор.)

15 РХ-МС (метод 9):  $\chi_y = 0,82$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 273$   $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 8,99$  (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,51-8,41 (м, 3H), 7,91 (с, 1H).

Наведені в таблиці 6 цільові сполуки одержують аналогічно одержанню сполуки з прикладу 65:

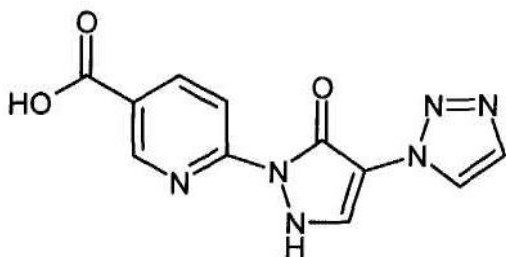
**Таблиця 6**

| Прикл.<br>№ | Структура | Едукт;<br>Вихід<br>(% від<br>теор.) | МС (ESI)<br>$[M+H]^+$ ;<br>РХ-МС:<br>$\chi_y$ (метод) | $^1\text{H}$ -ЯМР<br>(400 МГц,<br>ДМСО- $d_6$ )   |
|-------------|-----------|-------------------------------------|---|---|
| 66          |           | 63<br>98%                           | $m/z = 272$ ;<br>1,87 хв.<br>(метод 1)                | $\delta = 13,50$ (ш. с,<br>1H), 9,52<br>(с, 1H), 8,98<br>(с, 1H), 8,68<br>(с, 1H), 8,49<br>(с, 1H), 8,09<br>(с, 1H), 7,87<br>(с, 1H). |
| 67          |           | 64<br>92%                           | $m/z = 340$ ;<br>1,90 хв.<br>(метод 4)                | $\delta = 8,98$ (с, 1H),<br>8,51 (с, 1H),<br>8,48 (с, 2H),<br>8,21 (с, 1H),<br>8,18 (с, 1H).  |

20

Приклад 68

6-[5-оксо-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2,5-дигідро-1H-піразол-1-іл]піридин-3-карбонова кислота



491 мг (1,8 ммоль, 80% чистоти) сполуки з прикладу 3А та 289 мг (1,6 ммоль) етилового естеру 6-гідразинонікотинової кислоти [виробника див. у WO 2006/114213] поміщають в 10 мл оцтової кислоти та протягом 12 годин перемішують при КТ. Потім до реакційної суміші додають ще 120 мг (0,7 ммоль) етилового естеру 6-гідразинонікотинової кислоти та знову протягом 13 годин перемішують при КТ. Через наступні 2 дні зберігання при КТ реакційний розчин концентрують у вакуумі, залишок поміщають в етилацетат, нейтрально промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію, органічну фазу сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують на ротаційному випарнику. Одержаний таким чином проміжний продукт розчиняють в 10 мл етанолу, додають 0,3 мл (1,8 ммоль) 30%-ного розчину метилату натрію в метанолі та протягом 17 годин перемішують при КТ. У реакційному розчині за допомогою 1 N соляної кислоти встановлюють значення рН 5 та протягом наступних 2 годин перемішують при КТ. Концентрують у вакуумі, у залишок додають ацетонітрил, утворений осад відфільтровують, залишок фільтрування промивають діетиловим етером та сушать у вакуумі. У одержаний таким чином естер додають 9,4 мл 0,1 М етанольного розчину гідроксиду калію та протягом 16 годин перемішують при КТ. У реакційному розчині за допомогою 1 N соляної кислоти встановлюють значення рН 2, розчинник видаляють на ротаційному випарнику, залишок поміщають у воду та екстрагують етилацетатом. Кристали, що осаджуються із водної фази, відфільтровують, залишок фільтрування промивають діетиловим етером, а продукт сушать у вакуумі.

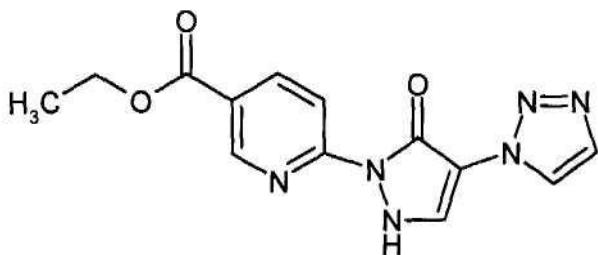
Вихід: 32 мг (7% від теор.)

РХ-МС (метод 1):  $\chi_y = 2,31$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 273 [M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 13,49$  (ш. с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,71-8,33 (м, 4H), 8,41 (с, 1H).

Приклад 69

Етиловий естер 6-[5-оксо-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2,5-дигідро-1H-піразол-1-іл]-нікотинової кислоти



2,7 г (13,1 ммоль) сполуки з прикладу 3А, 2,0 г (13,1 ммоль) сполуки з прикладу 6А та 1,1 г (6,5 ммоль) п-толуолсульфонової кислоти поміщають в 50 мл етанолу та протягом 16 годин перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником. До охолодженої реакційної суміші додають 50 мл ДМФА та протягом наступних 10 хвилин перемішують при температурі бані 130 °С. Потім реакційний розчин концентрують у вакуумі, а у залишок 10 мл етанолу та 1 мл концентрованої сірчаної кислоти. Протягом 12 годин перемішують при температурі кипіння. Потім у охолоджену реакційну суміш додають воду, тверду речовину відфільтровують, залишок фільтрування промивають етанолом, а продукт сушать у вакуумі.

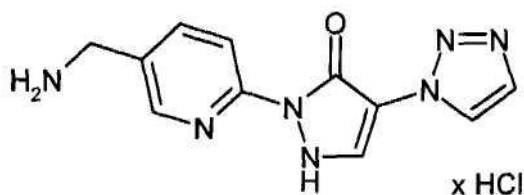
Вихід: 0,14 г (3% від теор.)

РХ-МС (метод 9):  $\chi_y = 2,89$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 300 [M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 9,00$  (с, 1H), 8,57-8,54 (м, 1H), 8,53-8,46 (м, 2H), 8,45 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 4,38 (кв, 2H), 1,35 (т, 3H).

Приклад 70

Гідрохлорид 2-[5-(амінометил)піридин-2-іл]-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



83 мг (0,2 ммоль) сполуки з прикладу 32 поміщають в 5 мл 4 М розчину хлороводню в діоксані та протягом 2 годин перемішують при КТ. Потім концентрують у вакуумі, а залишок хроматографують препаративним ВЕРХ (RP18-колонка; градієнт: ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% ТФО). Об'єднані фракції продукту концентрують, а до залишку додають 2 мл 1 N соляної кислоти. Одержану суспензію ліофілізують. Ліофілізат змішують з етанолом, тверду речовину відфільтровують, а кристали сушать у вакуумі.

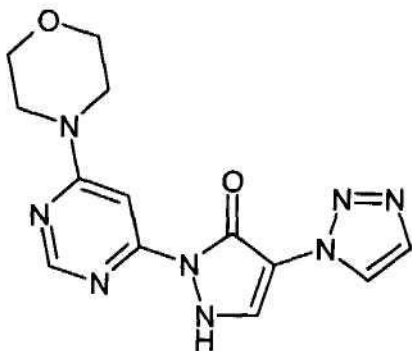
Вихід: 10 мг (14% від теор.)

PX-МС (метод 8):  $\chi_y = 0,76$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 258 [M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,64$  (с, 1H), 8,53 (с, 3H), 8,47 (с, 2H), 8,31 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 4,12-4,10 (м, 2H).

Приклад 71

2-(6-морфолін-4-ілпіримідин-4-іл)-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-он



1,9 г (8,8 ммоль) сполуки з прикладу 3А та 1,9 г (9,7 ммоль) сполуки з прикладу 16А поміщають в 25 мл етилацетату та при КТ додають 504 мг (4,4 ммоль) ТФО. Протягом 16 годин перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником, потім охолоджують до 5 °С та перемішують ще протягом 2 годин. Одержану тверду речовину відфільтровують, промивають етилацетатом та сушать на повітрі, а потім у високому вакуумі. Одержують 1,7 г продукту.

Матковий луг об'єднують із розчином для промивання, а розчинник видаляють. Залишок (2,4 г) відповідно до РХ-МС містить ще проміжну сполуку етиловий естер 3-[2-(6-морфолін-4-ілпіримідин-4-іл)гідразино]-2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)проп-2-енової кислоти (проміжна стадія циклізації), яку використовують безпосередньо для одержання сполуки з прикладу 72 (див. там).

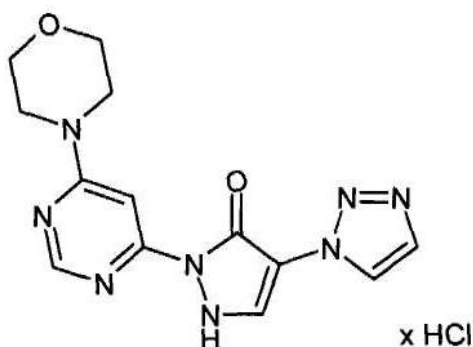
Вихід: 1,7 г (61% від теор.)

PX-МС (метод 9):  $\chi_y = 0,0$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 315 [M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,42$  (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 3,71-3,65 (м, 4H), 3,57-3,51 (м, 4H).

Приклад 72

Гідрохлорид 2-(6-морфолін-4-ілпіримідин-4-іл)-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



Порція 1: до 1,7 г (5,4 ммоль) сполуки з прикладу 71 додають 7,5 мл 4 N розчину хлороводню в діоксані. Перемішують при КТ, додають 5 мл діоксану та протягом 16 годин перемішують при КТ. Тверду речовину відфільтровують та промивають 5 мл діоксану. Протягом 16 годин сушать у високому вакуумі, потім додають 10 мл метанолу та протягом 1 години перемішують при КТ. Тверду речовину відфільтровують, промивають 4 мл метанолу та сушать у високому вакуумі. Одержують 1,6 г сполуки із заголовку.

Порція 2: додаткову кількість сполуки із заголовку одержують таким чином: залишок, одержаний в ході синтезу сполуки з прикладу 71 із маткового лугу (2,4 г), який містить проміжну стадію циклізації з розкритим кільцем, етиловий естер 3-[2-(6-морфолін-4-ілпіримідин-4-іл)гідразино]-2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)проп-2-енової кислоти, розчиняють в 12 мл етанолу та при перемішуванні при КТ додають 1,5 мл 30%-ного розчину метилату натрію в метанолі. Протягом 45 хвилин перемішують при КТ, потім за допомогою 2 N соляної кислоти встановлюють значення рН 5 та протягом наступних 16 годин перемішують при КТ. Потім охолоджують до 10 °С, тверду речовину відфільтровують та промивають 3,5 мл діоксану. Протягом 16 годин сушать у високому вакуумі, потім додають 5 мл метанолу та протягом 1 години перемішують при КТ. Тверду речовину відфільтровують, промивають 2 мл метанолу, сушать у високому вакуумі, таким чином одержують ще 997 мг сполуки із заголовку.

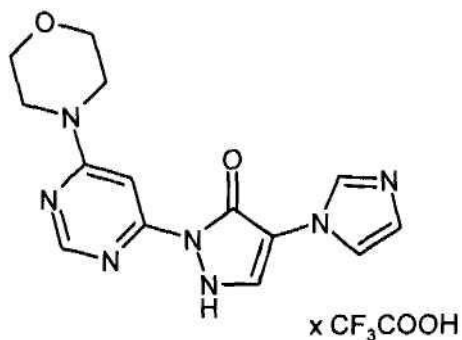
Вихід: разом 2,6 г (83% від теор.)

PX-МС (метод 6):  $\chi_y = 0,89$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 315$   $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,54$  (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 3,71 (с, 8H).

Приклад 73

Трифторацетат 4-(1H-імідазол-1-іл)-2-(6-морфолін-4-ілпіримідин-4-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



209 мг (1,0 ммоль) сполуки з прикладу 42A розчиняють в 7 мл ТГФ. Додають 195 мг (1,0 ммоль) сполуки з прикладу 16A, а також 38 мг (0,2 ммоль) моногідрату п-толуолсульфонової кислоти при КТ та на 1 годину вводять у реакцію при 150 °С у single mode-мікрохвильовій печі (CEM Explorer). Потім одержану суміш безпосередньо очищують препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% ТФО).

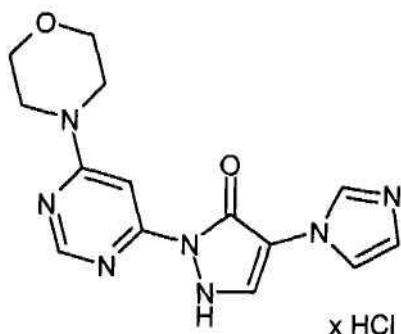
Вихід: 71 мг (17% від теор.)

PX-МС (метод 1):  $\chi_y = 2,03$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 314$   $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 9,38$  (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 3,72 (с, 8H).

Приклад 74

Гідрохлорид 4-(1H-імідазол-1-іл)-2-(6-морфолін-4-ілпіримідин-4-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



5

До 60 мг (0,1 ммоль) сполуки з прикладу 73 додають 0,5 мл 4 N розчину хлороводню в діоксані та протягом 1 години перемішують при КТ. Тверду речовину відфільтровують, двічі промивають відповідно по 0,5 мл діоксану та сушать у вакуумі.

Вихід: 46 мг (94% від теор.)

10

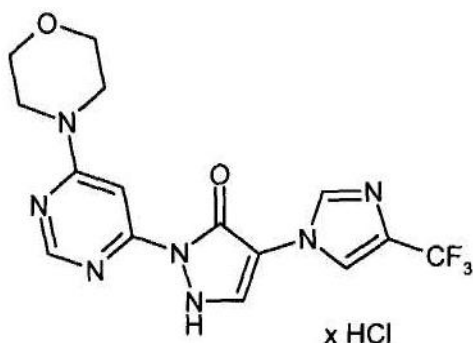
PX-МС (метод 1):  $\chi_y = 0,91$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 314 [M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 9,46$  (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 3,73 (с, 8H).

Приклад 75

15

Гідрохлорид 2-(6-морфолін-4-ілпіримідин-4-іл)-4-[4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



20

309 мг (1,0 ммоль) сполуки з прикладу 44A розчиняють в 7 мл ТГФ. Додають 195 мг (1,0 ммоль) сполуки з прикладу 16A, а також 38 мг (0,2 ммоль) моногідрату п-толуолсульфонової кислоти при КТ та на 1 годин вводять у реакцію при 150 °C у single mode-мікрохвильовій печі (CEM Explorer). Після цього одержану суміш безпосередньо очищують препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% ТФО). Одержані фракції продукту об'єднують, а розчинник видаляють. У залишок додають 4 N розчин хлороводню в діоксані. Протягом 1 години перемішують при КТ, тверду речовину відфільтровують та сушать у високому вакуумі.

25

Вихід: 77 мг (19% від теор.)

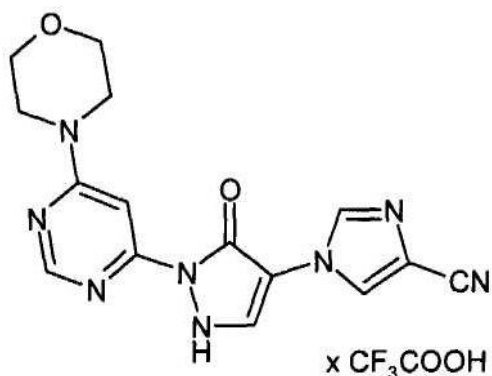
PX-МС (метод 7):  $\chi_y = 1,31$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 382 [M+H]^+$ ;

30

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,53$  (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 3,67 (с, 8H).

Приклад 76

Трифторацетат 1-[2-(6-морфолін-4-ілпіримідин-4-іл)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піразол-4-іл]-1H-імідазол-4-карбонітрилу



976 мг (чистота 72%, 3,0 ммоль) сполуки з прикладу 45A поміщують в 20 мл ТГФ. Додають 586 мг (3,0 ммоль) сполуки з прикладу 16A та 114 мг (0,6 ммоль) моногідрату п-толуолсульфонової кислоти та потім протягом 1 години вводять у реакцію у single mode-мікрохвильовій печі (CEM Explorer) при 150 °С. Реакційну суміш очищують хроматографічно спочатку на силікагелі (хроматографія на колонках Biotage; розчинник: дихлорметан/метанол 10:1 при додаванні трохи водного розчину аміаку). Одержаний таким чином неочищений продукт двічі очищують препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% ТФО). Фракції продукту ВЕРХ об'єднують, додають такий же об'єм води та ліофілізують.

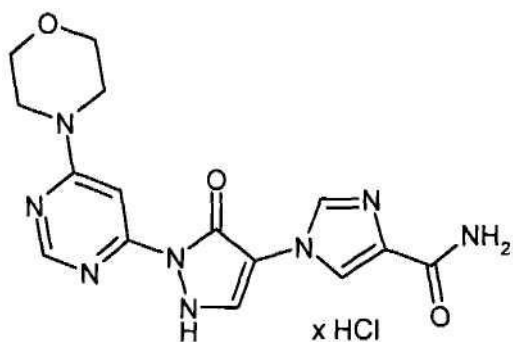
Вихід: 11 мг (1% від теор.)

РХ-МС (метод 4):  $\text{C}_y = 1,54$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 339$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,53$  (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 3,70-3,64 (м, 8H).

Приклад 77

Гідрохлорид 1-[2-(6-морфолін-4-ілпіримідин-4-іл)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піразол-4-іл]-1H-імідазол-4-карбоксаміду



976 мг (чистота 72%, 3,0 ммоль) сполуки з прикладу 45A werden поміщують в 20 мл ТГФ. Додають 586 мг (3,0 ммоль) сполуки з прикладу 16A і 114 мг (0,6 ммоль) моногідрату п-толуолсульфонової кислоти та протягом 1 години вводять у реакцію в single mode-мікрохвильовій печі (CEM Explorer) при 150 °С. Реакційну суміш очищують хроматографічно спочатку на силікагелі (хроматографія на колонках Biotage; розчинник: дихлорметан/метанол 10:1 при додаванні трохи водного розчину аміаку). Одержаний таким чином неочищений продукт двічі очищують препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% ТФО). Фракції продукту ВЕРХ об'єднують, концентрують у вакуумі, залишок поміщують в 1 М розчин соляної кислоти та розчин ліофілізують.

Вихід: 14 мг (1,2% від теор.)

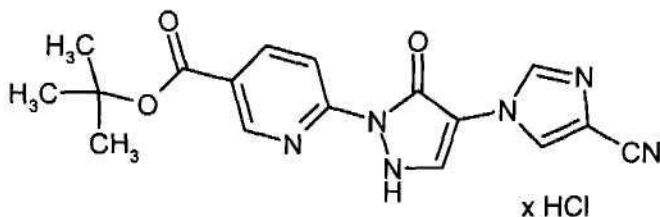
РХ-МС (метод 10):  $\text{C}_y = 0,47$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 357$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 9,20$  (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,23 (ш. с, 1H), 7,80 (ш. с, 1H), 7,49 (с, 1H), 3,72 (с, 8H).

Приклад 78

Гідрохлорид трет-бутилового естеру 6-[4-(4-ціано-1H-імідазол-1-іл)-5-оксо-2,5-дигідро-1H-піразол-1-іл]піридин-3-карбонової кислоти





500 мг (чистота 72%, 1,5 ммоль) сполуки з прикладу 45А поміщують в 11 мл ТГФ. Додають 322 мг (1,5 ммоль) сполуки з прикладу 22А і 58 мг (0,3 ммоль) моногідрату п-толуолсульфонової кислоти та на 3 години вводять у реакцію при 150 °С в single mode-мікрохвильовій печі (СЕМ Explorer). Потім суміш очищують безпосередньо препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% ТФО). Фракції продукту об'єднують, концентрують, додають 1 N розчин хлороводню в діоксані та протягом 1 години залишають перемішуватися при КТ. Осад відфільтровують, двічі промивають по 0,5 мл діоксану та сушать у високому вакуумі.

Вихід: 144 мг (24% від теор.)

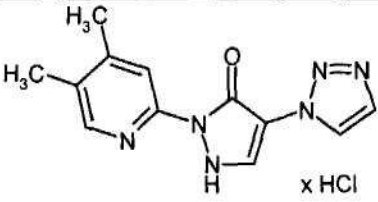
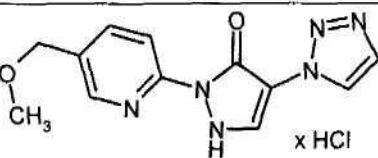
РХ-МС (метод 8):  $\text{C}_y = 2,10$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 353$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,94$  (с, 1H), 8,54-8,42 (м, 4H), 8,20 (с, 1H), 1,58 (с, 9H).

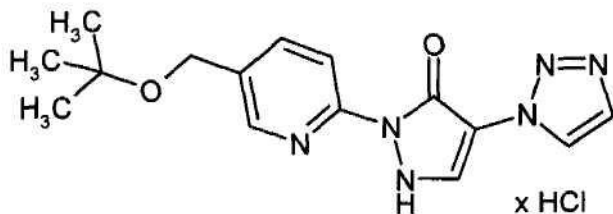
Наведені в таблиці 7 сполуки одержують із відповідних едуктів аналогічно вказаним прикладам. Замість камфор-10-сульфонової кислоти можна використовувати також моногідрат толуол-4-сульфонової кислоти.

**Таблиця 7**

| Прикл.<br>№ | Структура                                | Едукти;<br>Одержання<br>аналогічно<br>[прикладу];<br>Вихід<br>(% від<br>теор.) | МС (ESI)<br>$[\text{M}+\text{H}]^+$ ;<br>РХ-МС/<br>ВЕРХ:<br>$\text{C}_y$ (метод) | $^1\text{H}$ -ЯМР<br>( $\text{DMSO-d}_6$ )   |
|-------------|--|--|--|--|
| 79          | <p style="text-align: center;">x HCl</p> | 42A, 25A<br>[16]<br>64%  | $m/z = 296$ ;<br>0,92 хв.<br>(метод 4)   | (400 МГц): $\delta =$<br>9,55 (с, 1H),<br>8,82 (д, 1H),<br>8,70 (д, 2H),<br>8,10 (д, 1H),<br>7,88 (д, 1H),<br>7,77 (дд, 1H). |

| Прикл.<br>№ | Структура  | Едукти;<br>Одержання<br>аналогічно<br>[прикладу];<br>Вихід<br>(% від<br>теор.) | МС (ESI)<br>[M+H] <sup>+</sup> ;<br>РХ-МС/<br>ВЕРХ:<br>Ч <sub>y</sub> (метод) | <sup>1</sup> Н-ЯМР<br>(ДМСО-d <sub>6</sub> )   |
|-------------|--|--|---|--|
| 80          |   | 44A, 26A<br>[16]<br>27%  | m/z = 257;<br>1,32 хв.<br>(метод 8)   | (400 МГц): δ =<br>8,42 (с, 1H),<br>8,25 (с, 2H),<br>8,05 (с, 1H),<br>7,89 (с, 1H),<br>2,38 (с, 3H),<br>2,27 (с, 3H).                                   |
| 81          |  | 3A, 29A<br>[16]<br>85%   | m/z = 273;<br>0,64 хв.<br>(метод 10)  | (500 МГц): δ =<br>8,48 (с, 1H),<br>8,44 (с, 1H),<br>8,37 (с, 1H),<br>8,27 (с, 1H),<br>8,02 (д, 1H),<br>7,90 (с, 1H),<br>4,50 (с, 2H),<br>3,35 (с, 3H). |

Приклад 82  
Гідрохлорид 2-[5-(трет-бутоксиметил)піридин-2-іл]-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



631 мг (3,0 ммоль) сполуки з прикладу 3A та 586 мг (3,0 ммоль) сполуки з прикладу 18A поміщають в 10 мл етанолу. Додають 114 мг (0,6 ммоль) моногідрату п-толуолсульфонової кислоти та протягом 16 годин перемішують при КТ. Потім розчинник видаляють, а залишок очищують препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% ТФО). Фракції продукту об'єднують, концентрують, а залишок сушать у високому вакуумі. Додають 10 мл 4 N розчину хлороводню в діоксан та протягом 1 години перемішують

при КТ. Тверду речовину відфільтровують, промивають трет-бутилметиловим етером та сушать у високому вакуумі.

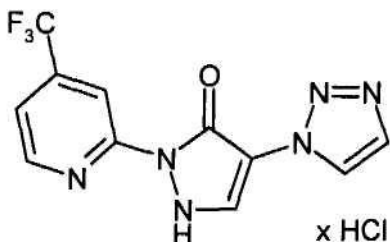
Вихід: 260 мг (25% від теор.)

РХ-МС (метод 8):  $\text{C}_y = 1,77$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 315$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,47$ - $8,42$  (м, 2H),  $8,35$  (с, 1H),  $8,22$  (д, 1H),  $7,99$  (дд, 1H),  $7,90$  (с, 1H),  $4,50$  (с, 2H),  $1,25$  (с, 9H).

Приклад 83

Гідрохлорид 4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



631 мг (3,0 ммоль) сполуки з прикладу 3A та 531 мг (3,0 ммоль) сполуки з прикладу 25A поміщають в 10 мл етанолу. Додають 114 мг (0,6 ммоль) моногідрату п-толуолсульфонової кислоти та протягом 16 годин перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником. Потім концентрують, а залишок очищують препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% ТФО). Фракції продукту об'єднують, розчинник видаляють, а залишок сушать у високому вакуумі. Додають 20 мл 4 N розчину хлороводню в діоксані та протягом 1 години перемішують при КТ. Тверду речовину відфільтровують, двічі промивають трет-бутилметиловим етером та сушать у високому вакуумі.

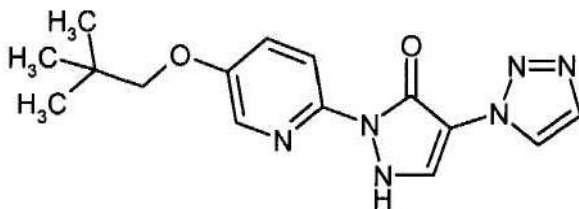
Вихід: 231 мг (23% від теор.)

РХ-МС (метод 8):  $\text{C}_y = 1,65$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 297$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,81$  (д, 1H),  $8,70$  (с, 1H),  $8,59$  (с, 1H),  $8,47$  (с, 1H),  $7,92$  (с, 1H),  $7,77$  (д, 1H).

Приклад 84

2-[5-(2,2-диметилпропокси)піридин-2-іл]-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-он



171 мг (0,8 ммоль) сполуки з прикладу 3A та 455 мг (чистота 35%, 0,8 ммоль) сполуки з прикладу 12A поміщають в 7 мл етанолу. Додають 31 мг (0,2 ммоль) моногідрату п-толуолсульфонової кислоти та протягом 64 годин перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником. Потім концентрують, а залишок очищують препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% ТФО). Фракції продукту об'єднують, розчинник видаляють, а залишок сушать у високому вакуумі.

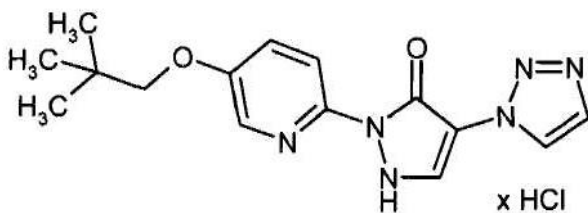
Вихід: 28 мг (11% від теор.)

РХ-МС (метод 10):  $\text{C}_y = 1,17$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 315$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,42$  (с, 1H),  $8,29$  (с, 1H),  $8,23$  (с, 1H),  $8,18$ - $8,08$  (м, 1H),  $7,90$  (с, 1H),  $7,69$  (дд, 1H),  $3,78$  (с, 2H),  $1,02$  (с, 9H).

Приклад 85

Гідрохлорид 2-[5-(2,2-диметилпропокси)піридин-2-іл]-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



До 22 мг (0,1 ммоль) сполуки з прикладу 84 додають 2 мл 4 N розчину хлороводню в діоксан та протягом 1 години перемішують при КТ. Тверду речовину відфільтровують та сушать у високому вакуумі.

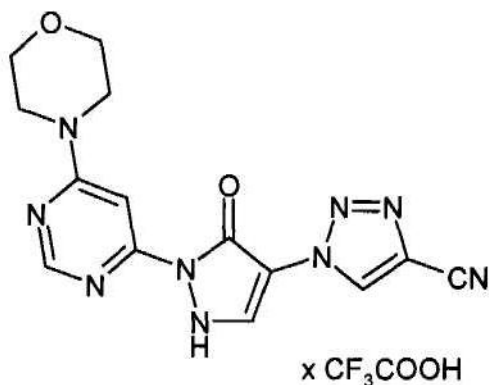
Вихід: 17 мг (97% від теор.)

PX-МС (метод 10):  $\chi_y = 1,17$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 315 [M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,42$  (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,18-8,08 (м, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,69 (дд, 1H), 3,78 (с, 2H), 1,02 (с, 9H).

Приклад 86

Трифторацетат 1-[2-(6-морфолін-4-ілпіримідин-4-іл)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піразол-4-іл]-1H-1,2,3-триазол-4-карбонітрилу



250 мг (1,1 ммоль) сполуки з прикладу 41 А, 207 мг (1,1 ммоль) сполуки з прикладу 16А та 40 мг (0,2 ммоль) моногідрату п-толуолсульфонової кислоти поміщають в 10 мл ТГФ. В single mode-мікрохвильовій печі (CEM Explorer) вводять у реакцію спочатку протягом 3,5 годин при 120 °С, потім протягом 4 годин при 130 °С. Залишають охолоджуватися до КТ, додають суміш із 5 мл ацетонітрилу та залишають на 24 години. Надлишок відганяють, а осад промивають один раз ацетонітрилом. Розчин для промивання об'єднують із надлишком, який піддавали відгонці, та концентрують. Одержаний таким чином залишок очищують препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% ТФО). Фракції, що містять продукт, об'єднують та концентрують. Твердий залишок двічі змішують із сумішшю, що містить незначну кількість трет-бутилметилового етеру та кілька крапель ацетонітрилу. Надлишок відганяють, а тверду речовину сушать у високому вакуумі.

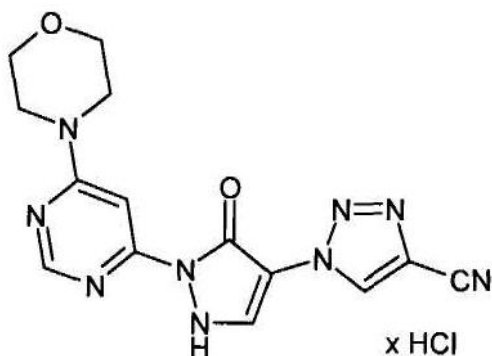
Вихід: 15 мг (3% від теор.)

PX-МС (метод 4):  $\chi_y = 1,57$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 340 [M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,58$  (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 3,80-3,63 (м, 8H).

Приклад 87

Гідрохлорид 1-[2-(6-морфолін-4-ілпіримідин-4-іл)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піразол-4-іл]-1H-1,2,3-триазол-4-карбонітрилу



До 18 мг (0,04 ммоль) сполуки з прикладу 86 додають 3 мл 4 N розчину хлороводню в діоксані та протягом 1 години перемішують при КТ. Тверду речовину відфільтровують, промивають трет-бутилметилмовим етером та сушать у високому вакуумі.

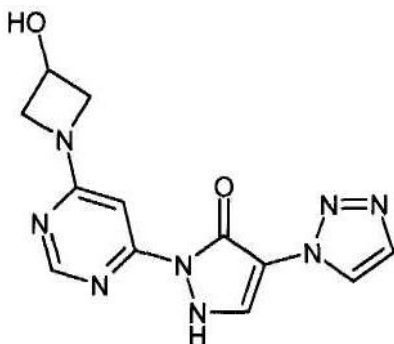
Вихід: 15 мг (97% від теор.)

PX-МС (метод 8):  $\chi_y = 1,38$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 340$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,58$  (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 3,82-3,57 (м, 8H).

Приклад 88

2-[6-(3-гідроксизетидин-1-іл)піримідин-4-іл]-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-он



348 мг (1,7 ммоль) сполуки з прикладу 3A та 300 мг (1,7 ммоль) сполуки з прикладу 11A поміщають в суміш із 6 мл ТГФ та 6 мл етанолу. Додають 63 мг (0,3 ммоль) моногідрату п-толуолсульфонової кислоти та протягом 1,5 години вводять у реакцію в single mode-мікрохвильовій печі (CEM Explorer) при 130 °C. Залишають охолоджуватися до КТ, додають ще 50 мг сполуки з прикладу 3A, а також на кінчику лопаточки моногідрату п-толуолсульфонової кислоти та протягом 1 години нагрівають до 150 °C. Залишають охолоджуватися до КТ, тверду речовину відганяють, після чого тверду речовину кілька разів промивають ТГФ (тверда речовина порції 1). Надлишок, який піддавали відгонці, об'єднують із розчином для промивання, концентрують та у одержаний залишок додають 5 мл етанолу і 5 мл ТГФ, а також на кінчику лопаточки моногідрату п-толуолсульфонової кислоти. Повторно протягом 2 годин вводять у реакцію в single mode-мікрохвильовій печі (CEM Explore/) при 150 °C. Залишають охолоджуватися до КТ, а утворену тверду речовину відфільтровують (тверда речовина порції 2). Фільтрат концентрують, додають 3 мл  $\text{DMSO}$  та очищують препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% ТФО). Фракції, що містять продукт, об'єднують та концентрують. Залишок розчиняють в етанолі, додають незначну кількість ТГФ та суміш концентрують при утворенні осаду. Тверду речовину відфільтровують та промивають ТГФ (тверда речовина порції 3). Три одержані порції твердої речовини об'єднують та сушать у високому вакуумі.

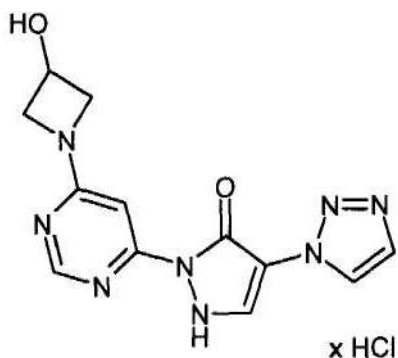
Вихід: 108 мг (22% від теор.)

PX-МС (метод 8):  $\chi_y = 1,00$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 301$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,47$  (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,92 (д, 1H), 4,69-4,49 (м, 1H), 4,41-4,33 (м, 2H), 3,95-3,86 (м, 2H).

Приклад 89

Гідрохлорид 2-[6-(3-гідроксизетидин-1-іл)піримідин-4-іл]-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



До 105 мг (0,4 ммоль) сполуки з прикладу 88 додають 3 мл 4 N розчину хлороводню в діоксані та протягом 1 години перемішують при КТ. Тверду речовину відфільтровують, промивають трет-бутилметилловим етером та сушать у високому вакуумі.

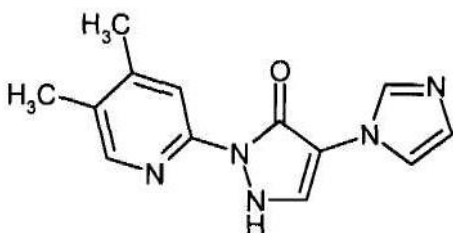
Вихід: 117 мг (99% від теор.)

PX-МС (метод 8):  $\chi_y = 0,99$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 301 [M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,50$  (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,68-4,60 (м, 1H), 4,43-4,35 (м, 2H), 3,97-3,88 (м, 2H).

Приклад 90

2-(4,5-диметилпіридин-2-іл)-4-(1H-імідазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-он



262 мг (1,3 ммоль) сполуки з прикладу 42A та 172 мг (1,3 ммоль) сполуки з прикладу 26A поміщають в 5 мл етанолу. Додають 48 мг (0,3 ммоль) моногідрату п-толуолсульфонової кислоти та протягом 24 годин перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником. Потім охолоджують до КТ, причому продукт викристалізовується. Відфільтровують та по одному разу промивають етанолом і петролейним етером. Потім сушать у високому вакуумі.

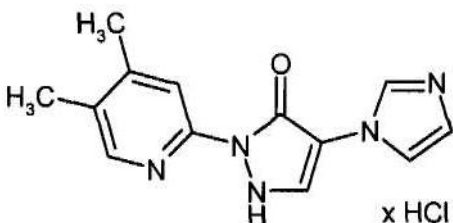
Вихід: 65 мг (20% від теор.)

PX-МС (метод 8):  $\chi_y = 0,92$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 256 [M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,23$  (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,07 (с, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,26 (с, 3H).

Приклад 91

Гідрохлорид 2-(4,5-диметилпіридин-2-іл)-4-(1H-імідазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



До 200 мг (0,5 ммоль) сполуки з прикладу 90 додають 5 мл 4 N розчину хлороводню в діоксані та протягом 1 години перемішують при КТ. Потім відфільтровують, промивають по одному разу діоксаном і трет-бутилметилловим етером і сушать у високому вакуумі.

Вихід: 117 мг (74% від теор.)

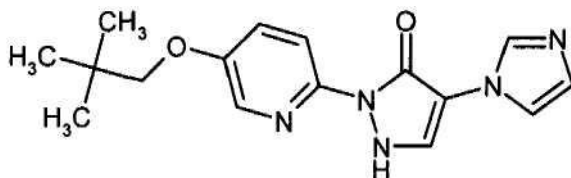
PX-МС (метод 10):  $\chi_y = 0,28$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 256 [M+H]^+$ ;

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 9,50 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,28 (с, 3H).

Приклад 92

2-[5-(2,2-диметилпропокси)піридин-2-іл]-4-(1H-імідазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-он

5



233 мг (1,0 ммоль, чистота 90%) сполуки з прикладу 42A поміщують в 4 мл етанолу. Додають 260 мг (1,0 ммоль, чистота 75%) сполуки з прикладу 12A і 38 мг (0,2 ммоль) моногідрату п-толуолсульфонової кислоти та протягом 16 годин перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником. Потім залишають охолоджуватися до КТ, тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують, промивають незначною кількістю етанолу та тверду речовину сушать у високому вакуумі. Іншу кількість цільової сполуки одержують шляхом очищення маткового луку фільтрації препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% ТФО).

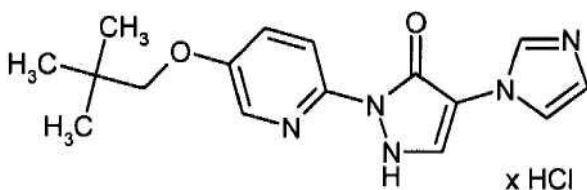
Вихід: 264 мг (78% від теор.)

РХ-МС (метод 10): Ч<sub>y</sub> = 0,88 хв.; МС (ESI-поз): m/z = 314 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 8,22-8,08 (м, 4H), 7,67-7,62 (дд, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 3,75 (с, 2H), 1,2 (с, 9H).

Приклад

Гідрохлорид 2-[5-(2,2-диметилпропокси)піридин-2-іл]-4-(1H-імідазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



25

До 200 мг (0,638 ммоль) сполуки з прикладу 92 додають 5 мл 4 N розчину хлороводню в діоксані та протягом 30 хвилин перемішують при КТ. Потім відфільтровують, один раз промивають діоксаном і двічі трет-бутилметилловим етером та сушать у високому вакуумі.

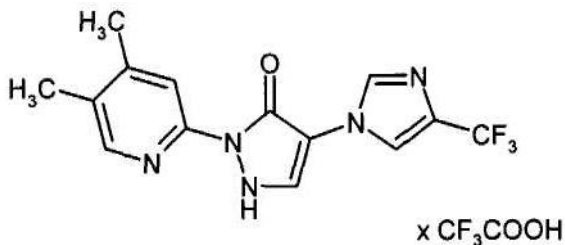
Вихід: 129 мг (64% від теор.)

РХ-МС (метод 10): Ч<sub>y</sub> = 0,87 хв.; МС (ESI-поз): m/z = 314 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 9,52 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,18-8,15 (д, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,71-7,68 (дд, 1H), 3,79 (с, 2H), 1,02 (с, 9H).

Приклад 94

Трифторацетат 2-(4,5-диметилпіридин-2-іл)-4-[4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



x CF<sub>3</sub>COOH

40

347 мг (1,3 ммоль) сполуки з прикладу 44A та 171 мг (1,3 ммоль) сполуки з прикладу 26A поміщують в 5 мл етанолу. Додають 48 мг (0,3 ммоль) моногідрату п-толуолсульфонової кислоти та протягом 16 годин перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником. Реакційний розчин очищують безпосередньо препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник:

градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% ТФО). Фракції, що містять продукт, об'єднують та частково концентрують. Тверду речовину відфільтровують, промивають водою та сушать у високому вакуумі.

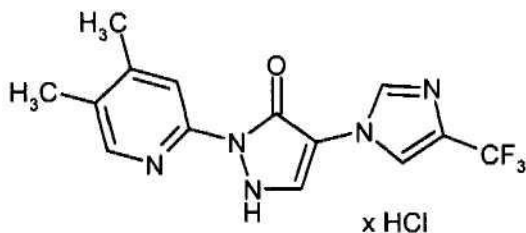
Вихід: 84 мг (15% від теор.)

5      РХ-МС (метод 8):  $\chi_y = 1,88$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 324 [M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,27$  (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,27 (с, 3H).

Приклад 95

10      Гідрохлорид 2-(4,5-диметилпіридин-2-іл)-4-[4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



15      До 80 мг (0,2 ммоль) сполуки з прикладу 94 додають 2,5 мл 4 N розчину хлороводню в діоксані та протягом 1 години перемішують при КТ. Тверду речовину відфільтровують, промивають по одному разу діоксаном і трет-бутилметилловим етером та сушать у високому вакуумі.

Вихід: 65 мг (99% від теор.)

20      РХ-МС (метод 10):  $\chi_y = 1,03$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 324 [M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,27$  (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,27 (с, 3H).

Приклад 96

25      Гідрохлорид 2-[5-(2,2-диметилпропокси)піридин-2-іл]-4-[4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



30      308 мг (1,0 ммоль, чистота 90%) сполуки з прикладу 44А поміщають в 4 мл етанолу. Додають 260 мг (1,0 ммоль, чистота 75%) сполуки з прикладу 12А і 38 мг (0,2 ммоль) моногідрату п-толуолсульфонової кислоти та протягом 16 годин перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником. Потім концентрують та залишок очищують препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% ТФО). Фракції, що містять продукт, об'єднують, а розчинник видаляють. До залишку додають 5 мл 4 N розчину хлороводню в діоксані та перемішують протягом 30 хвилин. Тверду речовину відфільтровують та сушать у високому вакуумі.

Вихід: 140 мг (34% від теор.)

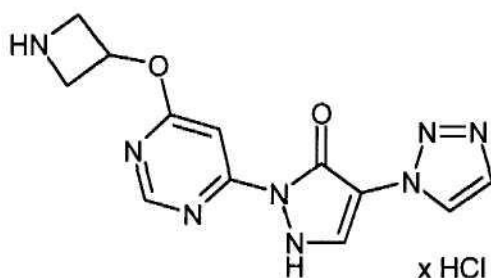
РХ-МС (метод 10):  $\chi_y = 1,38$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 382 [M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,29$  (с, 1H), 8,21-8,12 (м, 4H), 7,71-7,68 (дд, 1H), 3,76 (с, 2H), 1,02 (с, 9H).

40      Приклад 97

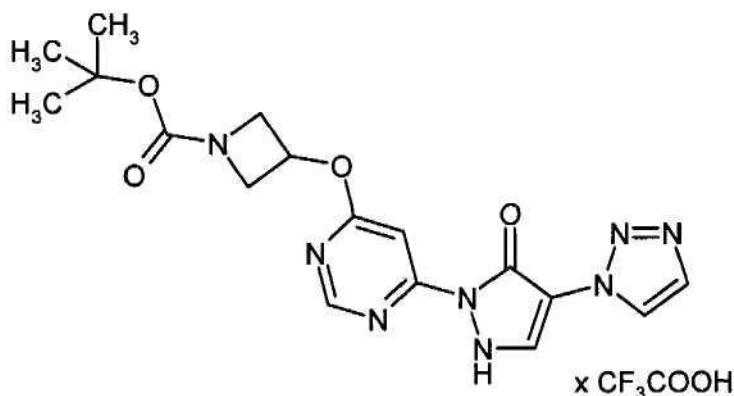
Гідрохлорид 2-[6-(азетидин-3-ілокси)піримідин-4-іл]-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону





Стадія а):

3-((6-[5-оксо-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2,5-дигідро-1H-піразол-1-іл]піримідин-4-іл)-  
5 окси)азетидин-1-трет-бутиловий естер-трифторацетат



345 мг (2,0 ммоль) 3-гідроксiazетидин-1-трет-бутилового естеру поміщають в 15 мл діоксану. При КТ сюди додають 1 мл (2,0 ммоль) 2 М розчину фосфаценової основи Р2-трет-бутил в ТГФ. Протягом 15 хвилин перемішують при КТ та додають 350 мг (1,3 ммоль) сполуки з прикладу 52А. Потім протягом 1 години вводять у реакцію при 120 °С в single mode-мікрохвильовій печі (СЕМ Explorer). Тверду речовину виділяють фільтрацією, реакційний розчин концентрують, а залишок очищують препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% ТФО). Фракції, що містять продукт, об'єднують та частково концентрують. Тверду речовину відфільтровують, промивають водою та сушать у високому вакуумі.

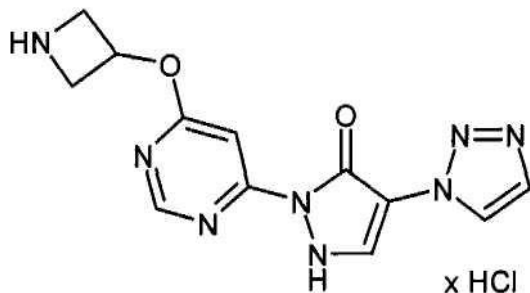
Вихід: 82 мг (12% від теор.)

РХ-МС (метод 10):  $C_y = 0,98$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 401 [M+H]^+$ ;

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta = 8,77$  (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 5,47-5,38 (м, 1H), 4,32-4,22 (м, 2H), 3,96-3,86 (м, 2H), 1,40 (с, 9H).

Стадія b):

Гідрохлорид 2-[6-(азетидин-3-ілокси)піримідин-4-іл]-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



60 мг (0,2 ммоль) 3-((6-[5-оксо-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-2,5-дигідро-1H-піразол-1-іл]піримідин-4-іл)окси)азетидин-1-трет-бутилового естеру суспендують в 2 мл дихлорметану.

Додають 1 мл ТФО та протягом 1 години перемішують при КТ. Потім концентрують та залишок сушать у високому вакуумі. Після цього у залишок додають 3 мл 4 N розчину хлороводню в діоксані та протягом 1 години перемішують при КТ. Потім відфільтровують, промивають по одному разу діоксаном і трет-бутилметилмовим етером та сушать у високому вакуумі.

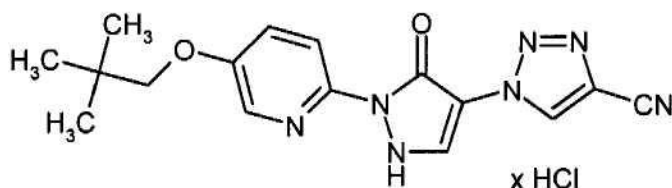
5 Вихід: 54 мг (97% від теор.)

PX-МС (метод 8):  $\chi_y = 0,80$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 301$   $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta = 9,50$  (ш. с, 1H), 9,37 (ш. с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 5,57-5,48 (м, 1H), 4,43-4,32 (м, 2H), 4,18-4,07 (м, 2H).

Приклад 98

10 Гідрохлорид 1-{2-[5-(2,2-диметилпропоксипіридин-2-іл)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піразол-4-іл]-1H-1,2,3-триазол-4-карбонітрилу



15 150 мг (0,6 ммоль) сполуки з прикладу 41A поміщують в 2,5 мл етанолу. Додають 166 мг (0,6 ммоль, чистота 75%) сполуки з прикладу 12A і 24 мг (0,1 ммоль) моногідрату п-толуолсульфонової кислоти та протягом 16 годин перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником. Реакційний розчин очищують безпосередньо препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% ТФО). Фракції, що містять продукт, об'єднують та концентрують. У одержаний залишок додають 1 мл 4 N розчину хлороводню в діоксані та протягом 1 години перемішують при КТ. Концентрують та залишок сушать у високому вакуумі.

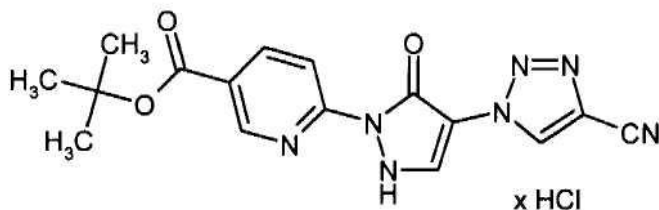
Вихід: 3 мг (1% від теор.)

PX-МС (метод 8):  $\chi_y = 2,42$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 340$   $[M+H]^+$ ;

25  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta = 9,39$  (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,70 (дд, 1H), 3,78 (с, 2H), 1,03 (с, 9H).

Приклад 99

Гідрохлорид 6-[4-(4-ціано-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-оксо-2,5-дигідро-1H-піразол-1-іл]піридин-3-трет-бутилового естеру



35 150 мг (0,6 ммоль) сполуки з прикладу 41A поміщують в 2,5 мл етанолу. Додають 178 мг (0,6 ммоль) сполуки з прикладу 22A і 24 мг (0,1 ммоль) моногідрату п-толуолсульфонової кислоти та протягом 16 годин перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником. Реакційний розчин очищують безпосередньо препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% ТФО). Фракції, що містять продукт, об'єднують, концентрують та сушать у високому вакуумі. У одержаний залишок додають 5 мл 4 N розчину хлороводню в діоксані та протягом 30 хвилин перемішують при КТ. Тверду речовину відфільтровують, промивають трет-бутилметилмовим етером та сушать у високому вакуумі.

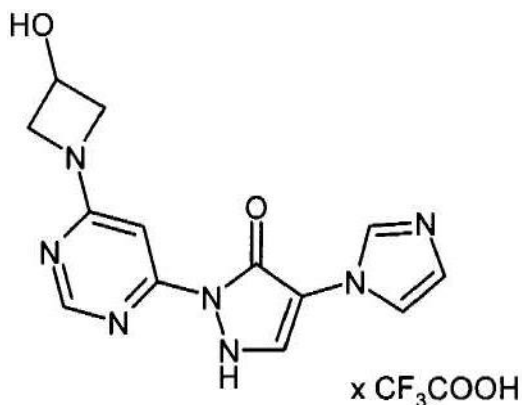
Вихід: 21 мг (8% від теор.)

PX-МС (метод 7):  $\chi_y = 1,96$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 354$   $[M+H]^+$ ;

40  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta = 9,39$  (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,46 (с, 2H), 1,58 (с, 9H).

45 Приклад 100

Трифторацетат 2-[6-(3-гідроксизетидин-1-іл)піримідин-4-іл]-4-(1H-імідазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



400 мг (1,3 ммоль) сполуки з прикладу 53А, 518 мг (4,0 ммоль) N,N-діізопропіламіну та 293 мг (2,6 ммоль) азетидин-3-олгідрохлориду суспендують в 8 мл етанолу. Протягом 30 хвилин вводять у реакцію при 120 °С в single mode-мікрохвильовій печі (CEM Explorer). Після фільтрування реакційний розчин очищують препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% ТФО). Фракції, що містять продукт, концентрують, залишок змішують із сумішшю із 5 мл трет-бутилметилового етеру і 10 мл метанолу та після цього відсмоктують. Потім знову очищують препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% ТФО). Фракції, що містять продукт, об'єднують, концентрують, а залишок сушать у високому вакуумі.

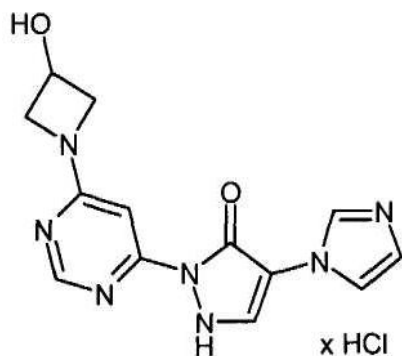
Вихід: 115 мг (21% від теор.)

РХ-МС (метод 8):  $\chi_y = 0,80$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 300$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 9,38$  (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,02 (т, 1H), 7,80 (т, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,70-4,61 (м, 1H), 4,47-4,38 (м, 2H), 3,98-3,90 (м, 2H).

Приклад 101

Гідрохлорид 2-[6-(3-гідроксiazетидин-1-іл)піримідин-4-іл]-4-(1H-імідазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



100 мг (0,2 ммоль) сполуки з прикладу 100 змішують з 3 мл 4 N розчину хлороводню в діоксані. Тверду речовину відфільтровують, двічі промивають трет-бутилметилловим етером та сушать у високому вакуумі.

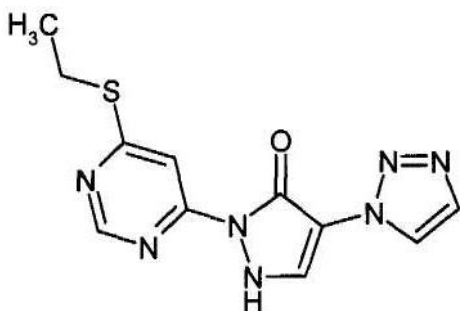
Вихід: 78 мг (96% від теор.)

РХ-МС (метод 8):  $\chi_y = 0,80$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 300$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 9,42$  (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,03 (т, 1H), 7,82 (т, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,69-4,60 (м, 1H), 4,47-4,37 (м, 2H), 3,99-3,90 (м, 2H).

Приклад 102

2-[6-(етилсульфаніл)піримідин-4-іл]-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-он



200 мг (0,7 ммоль) сполуки з прикладу 52А в атмосфері аргону суспендують в 1,1 мл ДМФА. Додають 61 мг (1,0 ммоль) етантіолу. При охолодженні льодом обережно додають 35 мг (0,8 ммоль, 60%-ний в мінеральному маслі) гідрид натрію. Протягом 2,5 годин перемішують при КТ. Потім по краплях додають 1 мл води та протягом 15 хвилин перемішують при КТ. Одержаний прозорий розчин очищують безпосередньо препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% ТФО). Фракції, що містять продукт, об'єднують, концентрують, а залишок сушать у високому вакуумі.

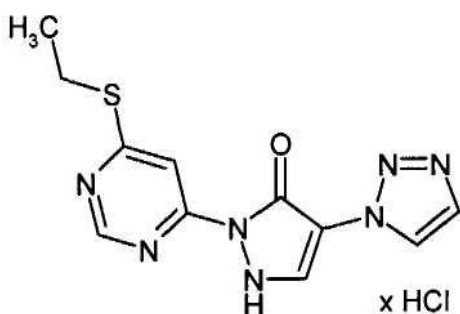
Вихід: 39 мг (18% від теор.)

РХ-МС (метод 10):  $\chi_y = 0,81$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 290$   $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,90$  (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 3,20 (кв, 2H), 1,35 (т, 3H).

Приклад 103

Гідрохлорид 2-[6-(етилсульфаніл)піримідин-4-іл]-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



35 мг (0,1 ммоль) сполуки з прикладу 102 змішують з 1,5 мл 4 N розчину хлороводню в діоксані. Тверду речовину відфільтровують, двічі промивають трет-бутилметилловим етером та сушать у високому вакуумі.

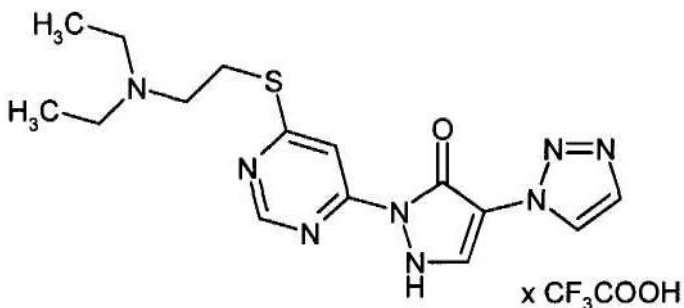
Вихід: 36 мг (90% від теор.)

РХ-МС (метод 10):  $\chi_y = 0,80$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 290$   $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,90$  (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 3,21 (кв, 2H), 1,35 (т, 3H).

Приклад 104

Трифторацетат 2-(6-{[2-(діетиламіно)етил]сульфаніл}піримідин-4-іл)-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



200 мг (0,7 ммоль) сполуки з прикладу 52A в атмосфері аргону розчиняють в 2 мл ДМФА. По краплях додають 131 мг (1,0 ммоль) 2-(діетиламіно)етантіолу та після цього охолоджують до 0 °С. Додають 35 мг (0,8 ммоль, 60%-ний в мінеральному маслі) гідриду натрію, залишають нагріватися до КТ та протягом 2,5 годин перемішують при КТ. Потім повільно додають 3 мл води та перемішують протягом 15 хвилин. Осад відфільтровують, а фільтрат концентрують. Одержаний таким чином залишок очищують препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% ТФО).

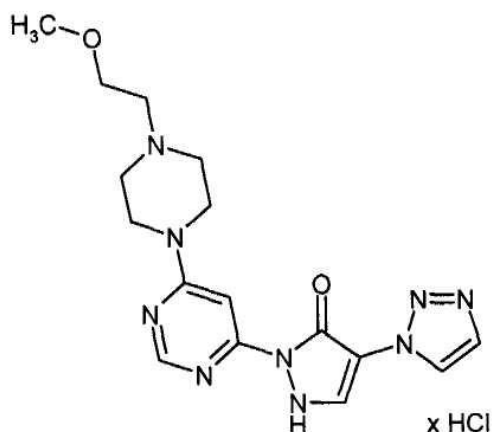
Вихід: 129 мг (41% від теор.)

PX-МС (метод 10):  $\chi_y = 0,29$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 361 [M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 9,42$  (ш. с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 3,58-3,51 (м, 2H), 3,42-3,33 (м, 2H), 3,28-3,20 (м, 4H), 1,30-1,20 (м, 6H).

Приклад 105

Гідрохлорид 2-[6-[4-(2-метоксиетил)піперазин-1-іл]піримідин-4-іл]-4-(1H-,2,3-триазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



500 мг (2,4 ммоль) сполуки з прикладу 3A, 600 мг (2,4 ммоль) сполуки з прикладу 31A і 82 мг (0,5 ммоль) п-толуолсульфонової кислоти поміщають в 8 мл ТГФ та протягом 30 хвилин вводять у реакцію при 170 °С в single mode-мікрохвильовій печі (Emrys Optimizer). Після охолодження до КТ залишок очищують безпосередньо препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% мурашиної кислоти в воді). Одержану при цьому форміатну сіль, що випадає в осад, шляхом додавання 4 мл 4 N розчину хлороводню в діоксані перетворюють на гідрохлорид. Продукт промивають діетиловим етером та сушать у вакуумі.

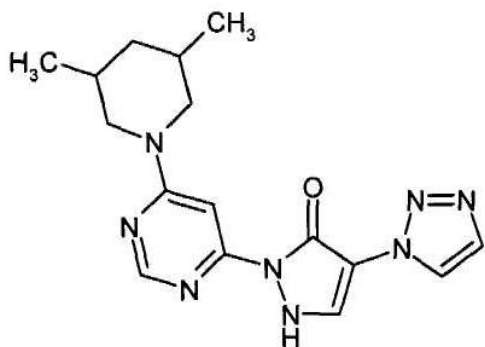
Вихід: 212 мг (20% від теор.)

PX-МС (метод 11):  $\chi_y = 2,79$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 372 [M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 11,28$  (ш. с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 4,64-4,43 (м, 2H), 3,76 (т, 2H), 3,65-3,51 (м, 4H), 3,36-3,30 (м, 5H), 3,23-3,08 (м, 2H).

Приклад 106

2-[6-(3,5-диметилпіперидин-1-іл)піримідин-4-іл]-4-(1H-,2,3-триазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-он



2,9 г (9,6 ммоль) сполуки з прикладу 52A розчиняють в 40 мл ДМФА та готують як вихідний розчин.

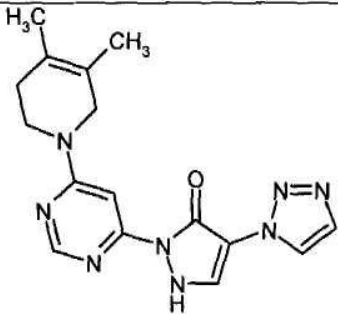
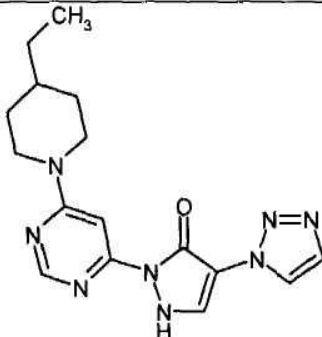
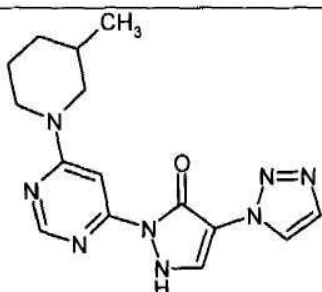
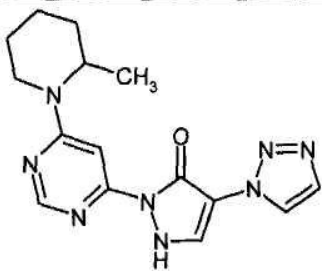
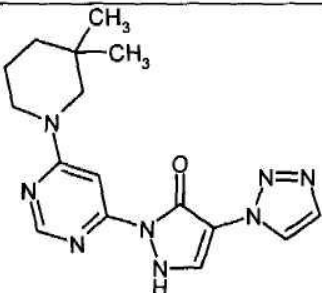
23 мг (0,1 ммоль) 3,5-диметилпіперидину поміщають в 200 мкл ДМФА та послідовно додають 400 мкл (0,1 ммоль) вихідного розчину сполуки з прикладу 52A та 35 мг (0,3 ммоль) карбонату калію. Реакційну суміш протягом 16 годин перемішують при 100 °C. Для обробки суспензію фільтрують, а фільтрат хроматографують препаративним РХ-МС (метод 16). Фракції продукту концентрують у вакуумі, а залишок сушать.

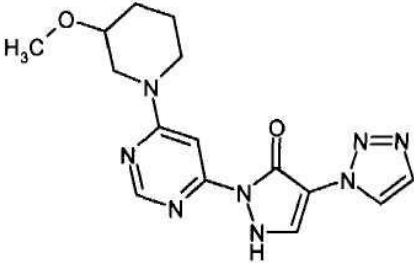
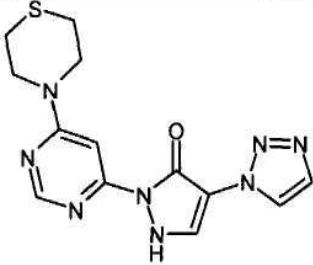
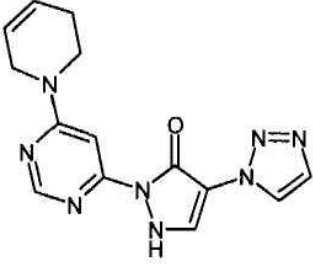
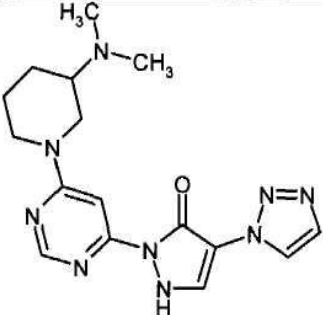
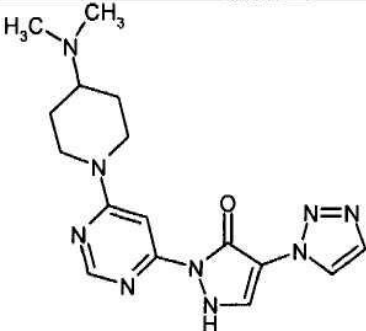
Вихід: 3 мг (10% від теор.)

РХ-МС (метод 16):  $\chi_y = 1,90$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 341 [M+H]^+$ .

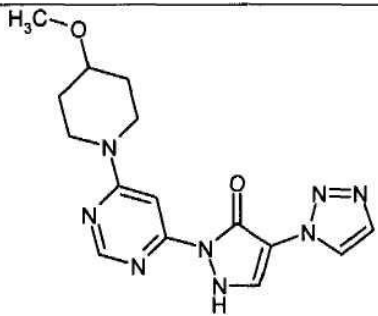
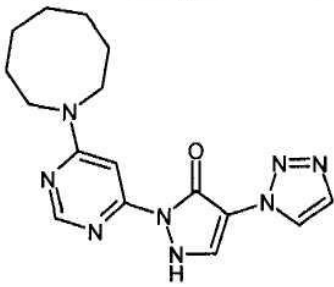
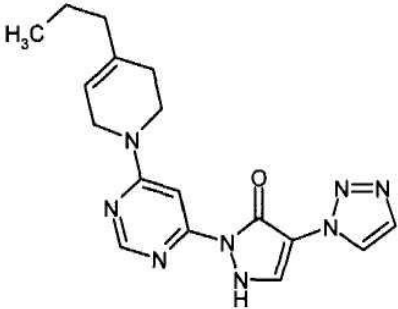
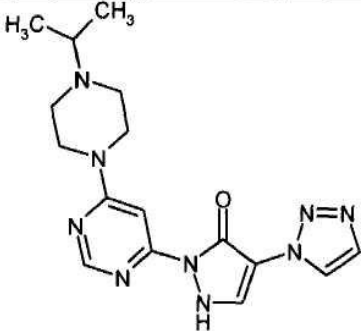
Аналогічно методиці з прикладу 106 одержують наведені в таблиці 8 сполуки із 0,1 ммоль сполуки з прикладу 52A та 0,1 ммоль відповідного вторинного аміну:

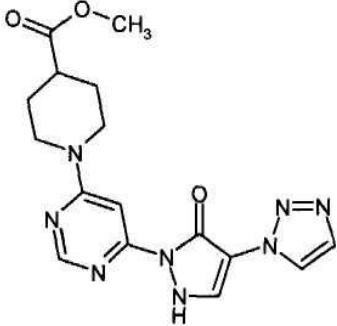
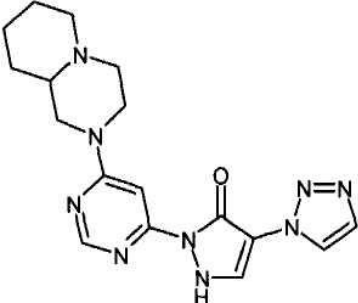
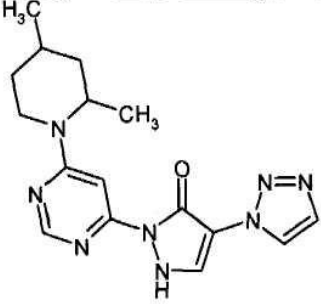
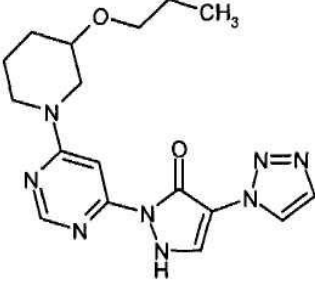
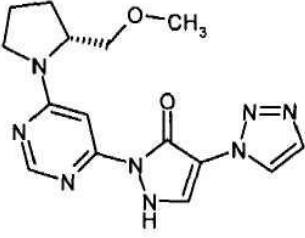
Таблиця 8

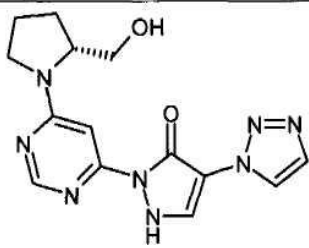
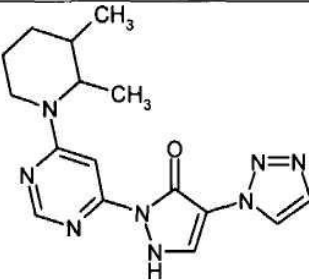
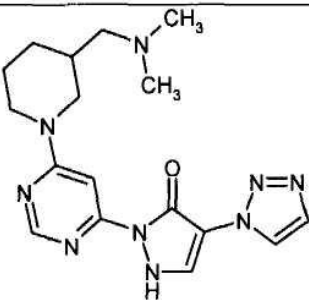
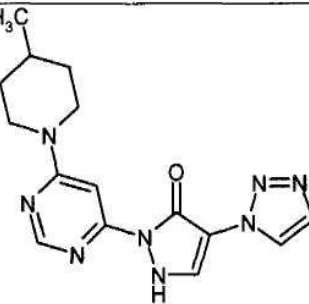
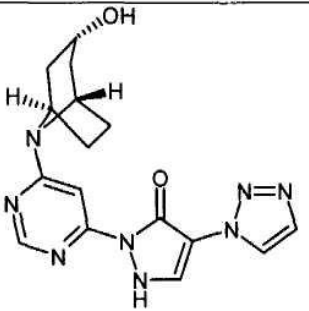
| Прикл.<br>№ | Структура   | Вихід<br>(% від<br>теор.) | МС (ESI) $[M+H]^+$ ;<br>РХ-МС: $\chi_y$ (метод 16) |
|-------------|---|---------------------------|--|
| 107         |    | 2%                        | $m/z = 339$ ; 1,88 хв.                             |
| 108         |   | 1%                        | $m/z = 341$ ; 1,91 хв.                             |
| 109         |  | 7%                        | $m/z = 327$ ; 1,77 хв.                             |
| 110         |  | 5%                        | $m/z = 327$ ; 1,77 хв.                             |
| 111         |  | 4%                        | $m/z = 341$ ; 1,82 хв.                             |

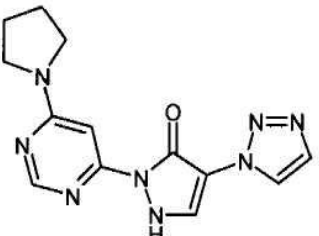
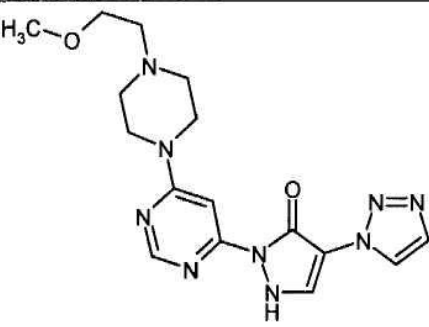
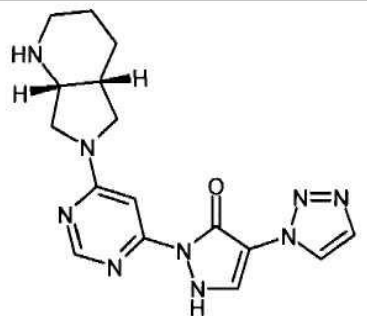
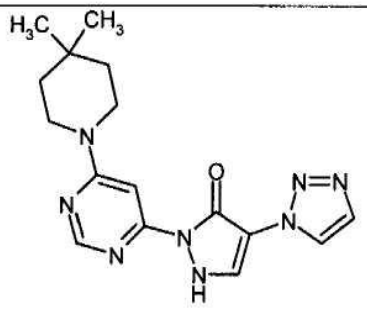
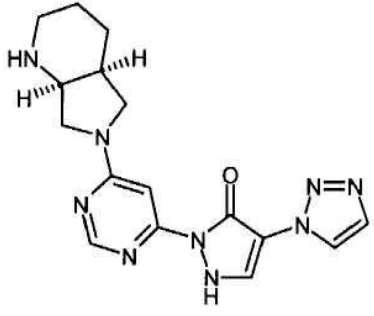
| Прикл.<br>№ | Структура   | Вихід<br>(% від<br>теор.) | МС (ESI) $[M+H]^+$ ;<br>РХ-МС: $C_y$ (метод 16) |
|-------------|---|---------------------------|---|
| 112         |    | 5%                        | $m/z = 343$ ; 1,54 хв.                          |
| 113         |    | 5%                        | $m/z = 331$ ; 1,58 хв.                          |
| 114         |   | 5%                        | $m/z = 311$ ; 1,63 хв.                          |
| 115         |  | 2%                        | $m/z = 356$ ; 1,18 хв.                          |
| 116         |  | 7%                        | $m/z = 356$ ; 1,18 хв.                          |

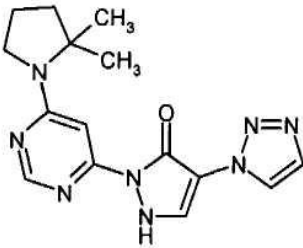
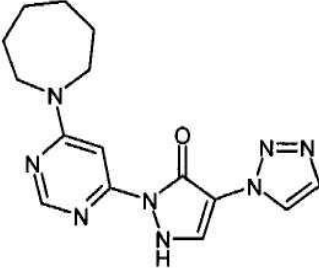


| Прикл.<br>№ | Структура   | Вихід<br>(% від<br>теор.) | МС (ESI) $[M+H]^+$ ;<br>РХ-МС: $C_y$ (метод 16) |
|-------------|---|---------------------------|---|
| 117         |    | 6%                        | $m/z = 343$ ; 1,53 хв.                          |
| 118         |    | 7%                        | $m/z = 341$ ; 1,82 хв.                          |
| 119         |  | 9%                        | $m/z = 353$ ; 2,01 хв.                          |
| 120         |  | 9%                        | $m/z = 356$ ; 1,18 хв.                          |

| Прикл.<br>№ | Структура   | Вихід<br>(% від<br>теор.) | МС (ESI) $[M+H]^+$ ;<br>РХ-МС: $\chi_y$ (метод 16) |
|-------------|---|---------------------------|--|
| 121         |    | 8%                        | $m/z = 371$ ; 1,60 хв.                             |
| 122         |   | 9%                        | $m/z = 368$ ; 1,18 хв.                             |
| 123         |  | 2%                        | $m/z = 341$ ; 1,81 хв.                             |
| 124         |  | 10%                       | $m/z = 371$ ; 1,79 хв.                             |
| 125         |  | 7%                        | $m/z = 343$ ; 1,57 хв.                             |

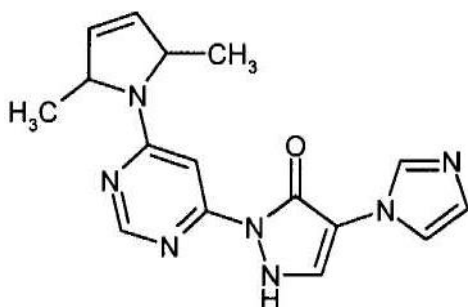
| Прикл.<br>№ | Структура   | Вихід<br>(% від<br>теор.) | МС (ESI) $[M+H]^+$ ;<br>PX-МС: $C_y$ (метод 16) |
|-------------|---|---------------------------|---|
| 126         |    | 2%                        | $m/z = 329$ ; 1,39 хв.                          |
| 127         |    | 3%                        | $m/z = 341$ ; 1,88 хв.                          |
| 128         |   | 4%                        | $m/z = 370$ ; 1,22 хв.                          |
| 129         |  | 7%                        | $m/z = 327$ ; 1,78 хв.                          |
| 130         |  | 10%                       | $m/z = 371$ ; 1,79 хв.                          |

| Прикл.<br>№ | Структура   | Вихід<br>(% від<br>теор.) | МС (ESI) $[M+H]^+$ ;<br>РХ-МС: $C_y$ (метод 16) |
|-------------|---|---------------------------|---|
| 131         |    | 3%                        | $m/z = 299$ ; 1,51 хв.                          |
| 132         |    | 3%                        | $m/z = 372$ ; 1,15 хв.                          |
| 133         |   | 9%                        | $m/z = 354$ ; 1,18 хв.                          |
| 134         |  | 11%                       | $m/z = 341$ ; 1,87 хв.                          |
| 135         |  | 5%                        | $m/z = 354$ ; 1,18 хв.                          |

| Прикл.<br>№ | Структура   | Вихід<br>(% від<br>теор.) | МС (ESI) $[M+H]^+$ ;<br>РХ-МС: $\chi_y$ (метод 16) |
|-------------|---|---------------------------|--|
| 136         |  | 2%                        | $m/z = 327$ ; 1,79 хв.                             |
| 137         |  | 6%                        | $m/z = 327$ ; 1,73 хв.                             |

Приклад 138

2-[6-(2,5-диметил-2,5-дигідро-1Н-пірол-1-іл)піримідин-4-іл]-4-(1Н-імідазол-1-іл)-1,2-дигідро-3Н-піразол-3-он



2,9 г (9,6 ммоль) сполуки з прикладу 53А розчиняють в 40 мл ДМФА та готують як вихідний розчин.

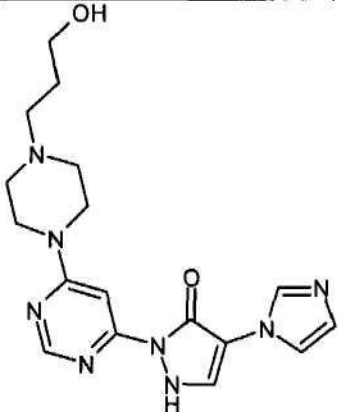
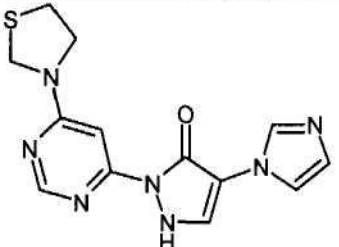
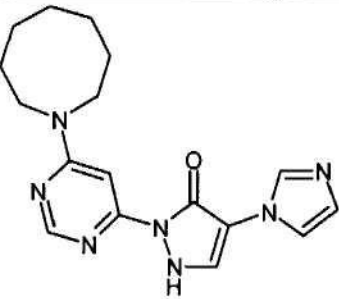
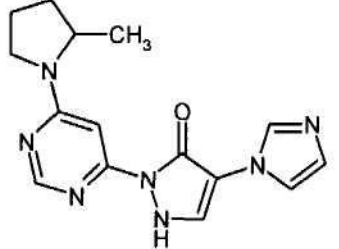
19 мг (0,1 ммоль) 2,5-диметил-2,5-дигідро-1Н-пірол поміщають в 200 мкл ДМФА та послідовно додають 400 мкл (0,1 ммоль) вихідного розчину сполуки з прикладу 53А та 35 мг (0,3 ммоль) карбонату калію. Реакційну суміш протягом 16 годин перемішують при 100 °С. Для обробки суспензію фільтрують, а фільтрат хроматографують препаративним РХ-МС (метод 16). Фракції продукту концентрують у вакуумі, а залишок сушать.

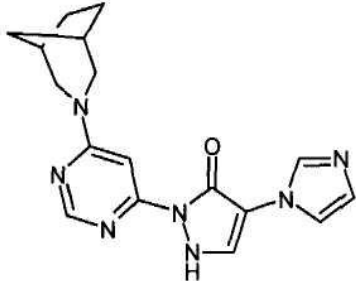
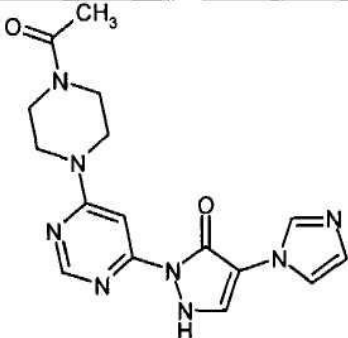
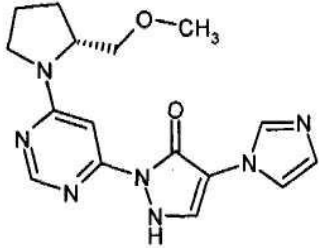
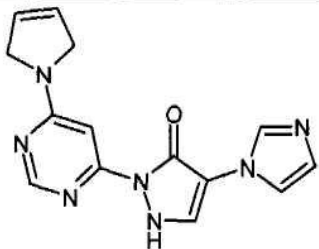
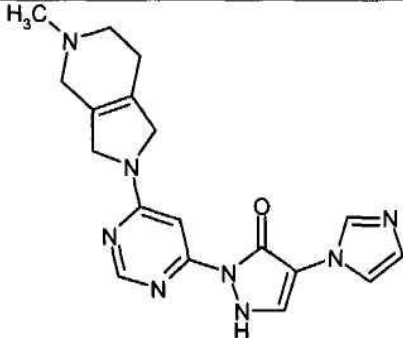
Вихід: 5 мг (16% від теор.)

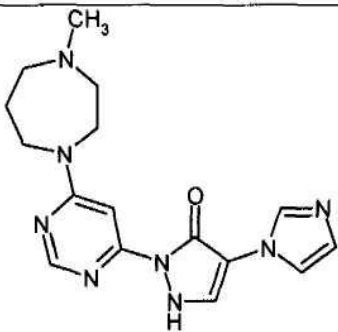
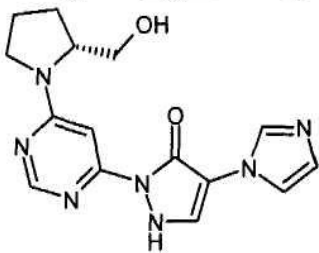
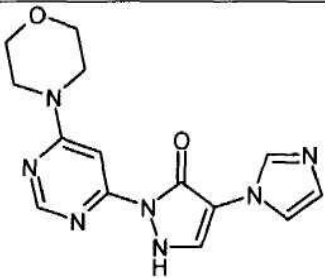
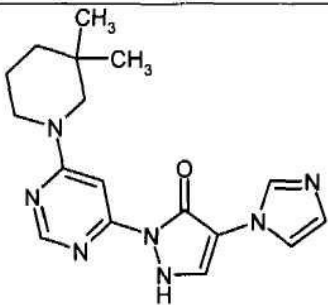
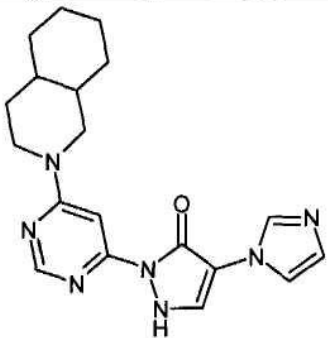
РХ-МС (метод 16):  $\chi_y = 1,42$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 324$   $[M+H]^+$ .

Аналогічно методиці з прикладу 140 одержують наведені в таблиці 9 сполуки із 0,1 ммоль сполуки з прикладу 53А та 0,1 ммоль відповідного вторинного аміну:

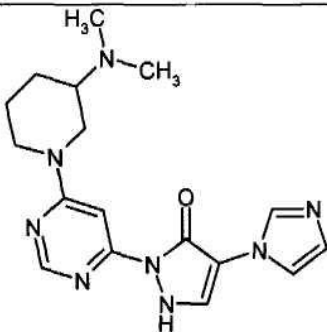
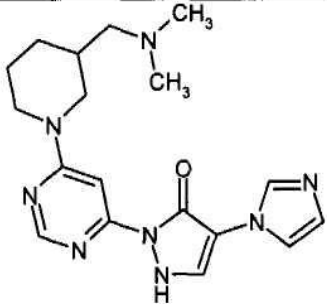
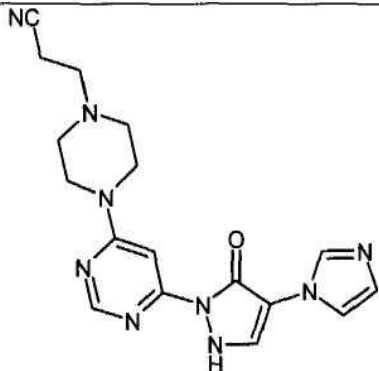
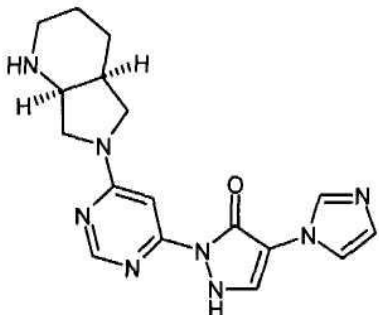
Таблиця 9

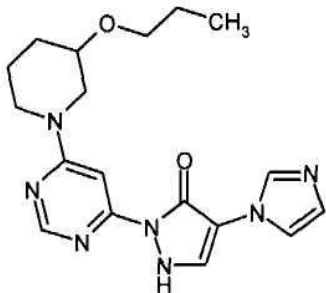
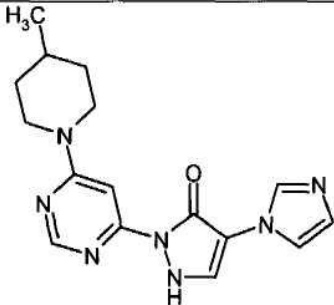
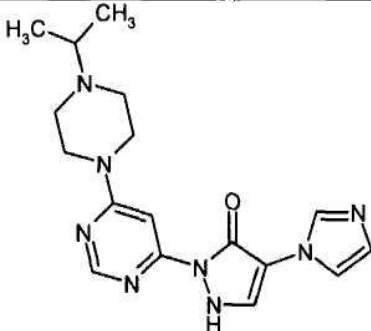
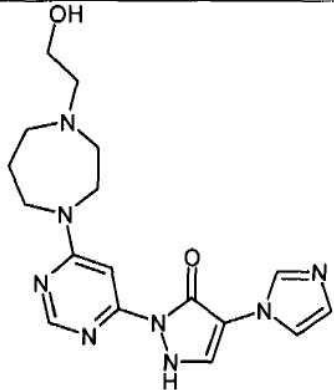
| Прикл.<br>№ | Структура   | Вихід<br>(% від<br>теор.) | МС (ESI) $[M+H]^+$ ;<br>РХ-МС: $C_y$ (метод 16) |
|-------------|---|---------------------------|---|
| 139         |    | 34%                       | $m/z = 371$ ; 0,30 хв.                          |
| 140         |   | 16%                       | $m/z = 351$ ; 1,28 хв.                          |
| 141         |  | 69%                       | $m/z = 340$ ; 1,48 хв.                          |
| 142         |  | 10%                       | $m/z = 312$ ; 1,34 хв.                          |

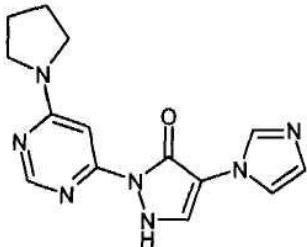
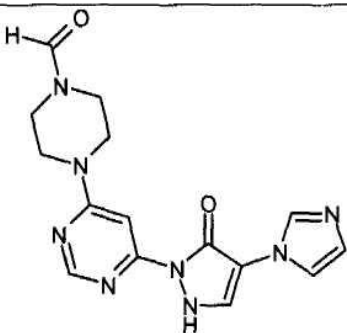
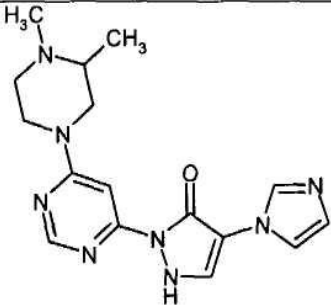
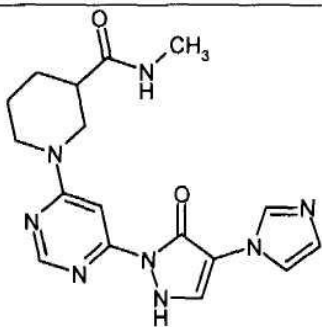
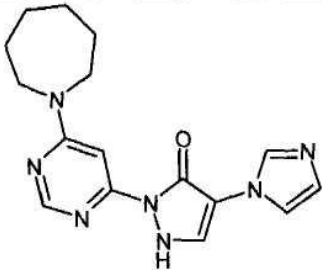
| Прикл.<br>№ | Структура   | Вихід<br>(% від<br>теор.) | МС (ESI) $[M+H]^+$ ;<br>РХ-МС: $\chi_y$ (метод 16) |
|-------------|---|---------------------------|--|
| 143         |    | 52%                       | $m/z = 338$ ; 1,45 хв.                             |
| 144         |   | 4%                        | $m/z = 355$ ; 1,22 хв.                             |
| 145         |  | 83%                       | $m/z = 342$ ; 1,32 хв.                             |
| 146         |  | 13%                       | $m/z = 295$ ; 1,27 хв.                             |
| 147         |  | 44%                       | $m/z = 365$ ; 1,07 хв.                             |

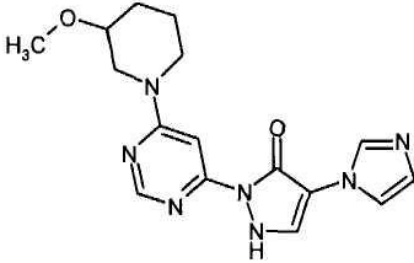
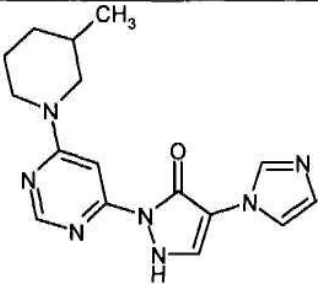
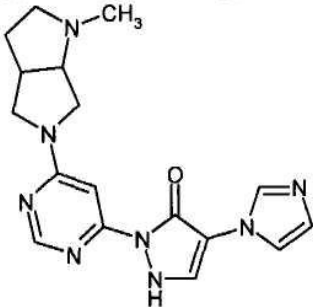
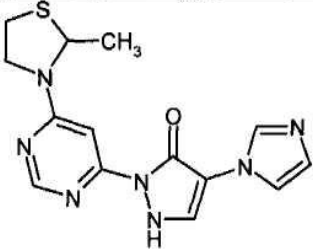
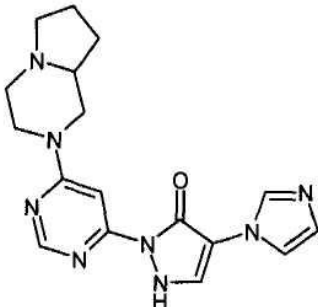
| Прикл.<br>№ | Структура   | Вихід<br>(% від<br>теор.) | МС (ESI) $[M+H]^+$ ;<br>РХ-МС: $C_y$ (метод 16) |
|-------------|---|---------------------------|---|
| 148         |    | 42%                       | $m/z = 341$ ; 0,30 хв.                          |
| 149         |    | 32%                       | $m/z = 328$ ; 1,21 хв.                          |
| 150         |   | 17%                       | $m/z = 314$ ; 1,21 хв.                          |
| 151         |  | 33%                       | $m/z = 340$ ; 1,51 хв.                          |
| 152         |  | 98%                       | $m/z = 365$ ; 1,63 хв.                          |

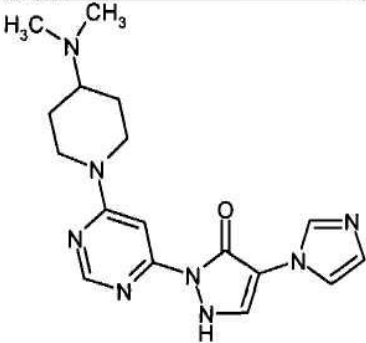
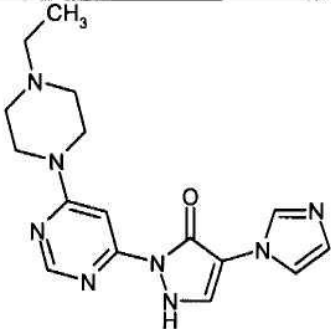
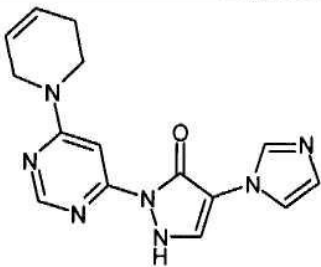
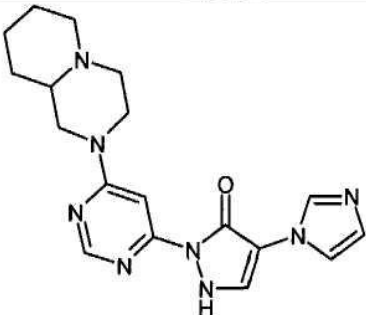


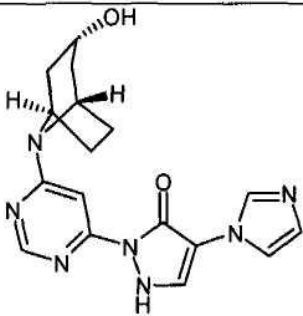
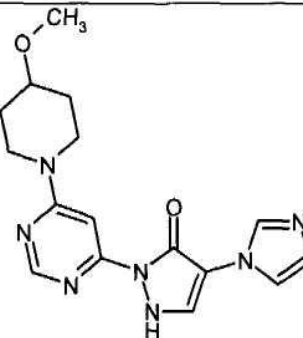
| Прикл.<br>№ | Структура   | Вихід<br>(% від<br>теор.) | МС (ESI) $[M+H]^+$ ;<br>РХ-МС: Ч <sub>у</sub> (метод 16) |
|-------------|---|---------------------------|--|
| 153         |    | 91%                       | $m/z = 355$ ; 1,05 хв.                                   |
| 154         |   | 99%                       | $m/z = 368$ ; 1,09 хв.                                   |
| 155         |  | 53%                       | $m/z = 366$ ; 1,09 хв.                                   |
| 156         |  | 38%                       | $m/z = 353$ ; 1,03 хв.                                   |

| Прикл.<br>№ | Структура   | Вихід<br>(% від<br>теор.) | МС (ESI) $[M+H]^+$ ;<br>РХ-МС: $C_y$ (метод 16) |
|-------------|---|---------------------------|---|
| 157         |    | 89%                       | $m/z = 370$ ; 1,46 хв.                          |
| 158         |    | 73%                       | $m/z = 326$ ; 1,46 хв.                          |
| 159         |  | 97%                       | $m/z = 355$ ; 1,04 хв.                          |
| 160         |  | 41%                       | $m/z = 371$ ; 1,00 хв.                          |

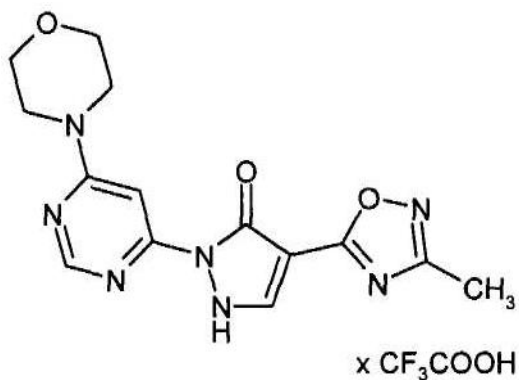
| Прикл.<br>№ | Структура   | Вихід<br>(% від<br>теор.) | МС (ESI) $[M+H]^+$ ;<br>РХ-МС: $C_y$ (метод 16) |
|-------------|---|---------------------------|---|
| 161         |    | 36%                       | $m/z = 298$ ; 1,27 хв.                          |
| 162         |    | 3%                        | $m/z = 341$ ; 1,18 хв.                          |
| 163         |   | 58%                       | $m/z = 341$ ; 1,01 хв.                          |
| 164         |  | 33%                       | $m/z = 369$ ; 1,23 хв.                          |
| 165         |  | 70%                       | $m/z = 326$ ; 1,41 хв.                          |

| Прикл.<br>№ | Структура   | Вихід<br>(% від<br>теор.) | МС (ESI) $[M+H]^+$ ;<br>РХ-МС: $C_y$ (метод 16) |
|-------------|---|---------------------------|---|
| 166         |    | 60%                       | $m/z = 342$ ; 1,30 хв.                          |
| 167         |    | 86%                       | $m/z = 326$ ; 1,46 хв.                          |
| 168         |   | 71%                       | $m/z = 352$ ; 1,04 хв.                          |
| 169         |  | 6%                        | $m/z = 330$ ; 1,35 хв.                          |
| 170         |  | 70%                       | $m/z = 353$ ; 1,00 хв.                          |

| Прикл.<br>№ | Структура   | Вихід<br>(% від<br>теор.) | МС (ESI) [M+H] <sup>+</sup> ;<br>РХ-МС: Ч <sub>у</sub> (метод 16) |
|-------------|---|---------------------------|---|
| 171         |    | 60%                       | m/z = 355; 1,04 хв.   |
| 172         |   | 64%                       | m/z = 341; 1,00 хв.   |
| 173         |  | 67%                       | m/z = 310; 1,35 хв.   |
| 174         |  | 99%                       | m/z = 367; 1,05 хв.   |

| Прикл.<br>№ | Структура  | Вихід<br>(% від<br>теор.) | МС (ESI) [M+H] <sup>+</sup> ;<br>РХ-МС: Ч <sub>у</sub> (метод 16) |
|-------------|--|---------------------------|---|
| 175         |   | 34%                       | m/z = 354; 1,26 хв.   |
| 176         |  | 66%                       | m/z = 342; 1,30 хв.   |

Приклад 177  
Трифторацетат 4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-2-(6-морфолін-4-ілпіримідин-4-іл)-1,2-  
дигідро-3Н-піразол-3-ону



22 мг (0,5 ммоль, 60%-ний в мінеральному маслі) гідрид натрію в атмосфері аргону суспендують в ДМФА. Додають 38 мг (0,5 ммоль) аміду 1-N'-гідроксietаніміду ("ацетамідокисм") та при перемішуванні нагрівають до 50 °С. Через годину додають 50 мг (0,2 ммоль) сполуки з прикладу 54А. Реакційну суміш протягом 2 годин перемішують при 80 °С. Потім знову двічі поспідовно додають суміш із відповідно 22 мг (0,5 ммоль, 60%-ний в мінеральному маслі) гідриду натрію та 38 мг (0,5 ммоль) аміду 1-N'-гідроксietаніміду в 1 мл ДМФА, який попередньо при перемішуванні протягом 30 хвилин нагрівають до 50 °С, та реакційну суміш після кожного додавання перемішують протягом 30 хвилин при 80 °С. Потім суміш залишають охолоджуватися та концентрують. Залишок розчиняють у суміші, що включає по 2 мл води, метанолу і 1 N соляної кислоти, та очищують препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% ТФО).

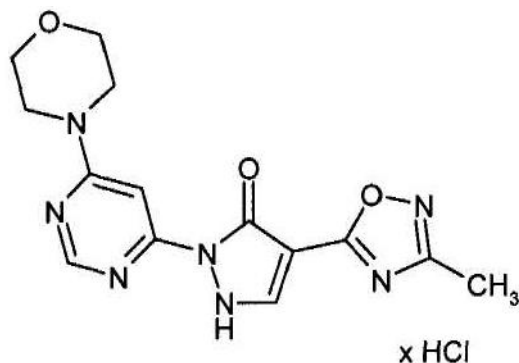
Вихід: 12 мг (17% від теор.)

РХ-МС (метод 4): Ч<sub>у</sub> = 1,35 хв.; МС (ESI-поз): m/z = 330 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 8,58 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 3,85-3,65 (м, 8H), 2,23 (с, 3H).

Приклад 178

Гідрохлорид 4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-2-(6-морфолін-4-ілпіримідин-4-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



10 мг (0,02 ммоль) сполуки з прикладу 177 протягом 2 годин при КТ змішують з 4 N розчином хлороводню в діоксані. Потім розчинник відганяють, три раз поспідовно змішують з трет-бутилметилмовим етером та відповідно відганяють. Тверду речовину, що залишилася, сушать у високому вакуумі.

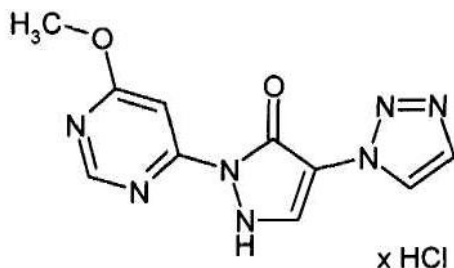
Вихід: 7 мг (86% від теор.)

РХ-МС (метод 8): Ч<sub>у</sub> = 1,24 хв.; МС (ESI-поз): m/z = 330 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 8,58 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 4,00-3,50 (м, 8H), 2,23 (с, 3H).

Приклад 179

Гідрохлорид 2-(6-метоксипіримідин-4-іл)-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону



0,3 мл (6,6 ммоль) метанолу поміщають в 15 мл діоксану. При перемішуванні повільно додають 1,3 мл (2,7 ммоль) 2 M розчину фосфатенової основи Р2-трет-бутил в ТГФ та протягом 15 хвилин перемішують при КТ. Потім додають 350 мг (1,3 ммоль) сполуки з прикладу 52А та на 2 години вводять у реакцію при 150 °С в single mode-мікрохвильовій печі (СЕМ Explorer). Додають ще 2 мл (49,2 ммоль) метанолу та знову на 2 години у таких же умовах вводять у реакцію в single mode-мікрохвильовій печі (СЕМ Explorer). Після охолодження реакційну суміш концентрують, а залишок очищують препаративною ВЕРХ (RP18-колонка; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода при додаванні 0,1% ТФО). Фракції, що містять продукт, об'єднують та концентрують на ротаційному випарнику. Залишок сушать у високому вакуумі та після цього додають 3 мл 4 N розчину хлороводню в діоксані. Протягом 30 хвилин перемішують при КТ, потім тверду речовину відфільтровують та сушать у високому вакуумі.

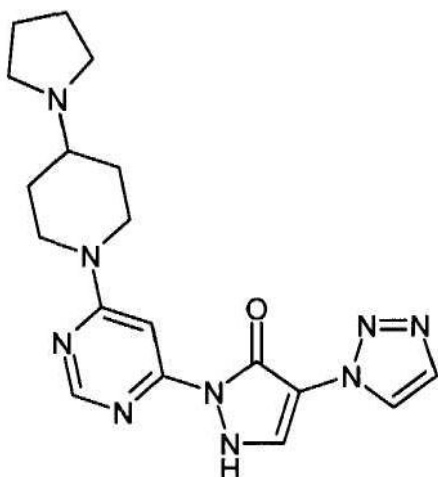
Вихід: 60 мг (15% від теор.)

РХ-МС (метод 7): Ч<sub>у</sub> = 0,82 хв.; МС (ESI-поз): m/z = 260 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 8,80 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 4,00 (с, 3H).

Приклад 180

2-[6-(4-піролідин-1-ілпіперидин-1-іл)піримідин-4-іл]-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-он



481 мг (2,3 ммоль) сполуки з прикладу 3A, 600 мг (2,3 ммоль) сполуки з прикладу 30A та 79 мг (0,5 ммоль) п-толуолсульфонової кислоти поміщають в 8 мл ТГФ та на 30 хвилин вводять у реакцію при 170 °C в single mode-мікрохвильовій печі (Emrys Optimizer). Для обробки реакційну суміш концентрують у вакуумі, а залишок хроматографують препаративним ВЕРХ (метод 17). Фракції продукту ліофілізують та після цього додають суміш вода/ацетонітрил (5:1). Розчин нагрівають, обробляють ультразвуком та фільтрують через фільтр Millipore (0,45 мкм). Фільтрат концентрують у вакуумі досуха.

Вихід: 17 мг (2% від теор.)

PX-МС (метод 8):  $\chi_y = 0,94$  хв.; МС (ESI-поз):  $m/z = 382 [M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,41$  (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 4,43-4,23 (м, 2H), 3,18-2,88 (м, 6H), 2,14-2,00 (м, 2H), 1,92-1,76 (м, 4H), 1,56-1,40 (м, 2H), 1,16 (т, 1H).

В. Оцінка Фармакологічної ефективності

Фармакологічні властивості сполук згідно з винаходом можна продемонструвати у таких дослідженнях:

Скорочення:

|      |   |
|------|---|
| DMEM | середовище Dulbecco's Modified Eagle Medium |
| FCS  | сироватка крові теляти                      |
| TMB  | 3,3',5,5'-тетраметилбензідин                |
| трис | трис(гідроксиметил)амінометан               |

1. Дослідження *in vitro* для визначення активності та селективності інгібіторів HIF-проліл-4-гідроксилази

1.a) Інгібування активності HIF-пролілгідроксилази:

Гідроксильований HIF специфічно зв'язується з протеїном Hippiel-Lindau В-елонгін С-комплекс (VBC-комплекс). Така взаємодія відбувається лише у випадку, коли HIF гідроксильований біля консервованого залишку пролілу. Це є основою для біохімічного визначення активності HIF-пролілгідроксилази. Дослідження здійснюють, як описано в літературі [Oehme F., Jonghaus W., Narouz-Ott L, Huetter J., Flamme I., Anal. Biochem. 330 (1), 74-80 (2004)]:

Прозорий покритий NeutrAvidin HBC мікротитрувальний планшет, що має 96 комірок, (фірми Pierce), протягом 30 хвилин інкубують з блокатором-казеїном. Потім кожен комірок планшету тричі промивають по 200 мкл буферного розчину для промивання (50 mM Трис, pH 7,5, 100 mM NaCl, 10% (об./об.) блокатор-казеїн, 0,05% (об./об.) Tween 20). Додають пептид біотин-DLDLEMLAPYIPMDDDFQL (фірми Eurogentec, 4102 Seraing, Belgien) у концентрації 400 нМ в 100 мкл буферного розчину для промивання. Цей пептид служить субстратом для пролілгідроксилювання та зв'язується з мікротитрувальним планшетом. Через 60 хвилин планшет тричі промивають буферним розчином для промивання, протягом 30 хвилин інкубують з 1 mM біотином в блокаторі-казеїні та знову тричі промивають буферним розчином для промивання.



Для здійснення реакції пролілгідроксилази зв'язаний з планшетом пептидний субстрат протягом 1-60 хвилин інкубують у пролілгідроксилаза-вмісному клітинному лізаті. Реакція відбувається в 100 мкл реакційного буферного розчину (20 мМ Трис, рН 7,5, 5 мМ KCl, 1,5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мкМ-1 мМ 2-оксоглутарату, 10 мкМ FeSO<sub>4</sub>, 2 мМ аскорбату) при кімнатній температурі.

Крім того реакційна суміш містить досліджуваний інгібітор пролілгідроксилази в різних концентраціях. Досліджувану речовину переважно, однак не виключно використовують у концентрації від 1 нМ до 100 мкМ. Внаслідок триразового промивання планшета буферним розчином для промивання реакція зупиняється.

Для кількісного визначення гідроксилювання пролілу додають гібридний протеїн, що містить як тіоредоксин із *E. coli*, так і VBC-комплекс, в 80 мкл зв'язувального буферного розчину (50 мМ трис, рН 7,5, 120 мМ NaCl). Через 15 хвилин додають 10 мкл розчину поліклонального антитіла анти-тіоредоксину кроликів у зв'язувальному буферному розчині. Через наступні 30 хвилин додають 10 мкл розчину імуноглобуліну кролика, зв'язаного з пероксидазою хрину, у зв'язувальному буферному розчині. Через 30 хвилин інкубації при кімнатній температурі тричі промивають буферним розчином для промивання з метою видалення незв'язаного VBC-комплексу та антитіл. Для визначення кількості зв'язаного VBC-комплексу протягом 15 хвилин інкубують з TMB. Реакція із забарвленням закінчується після додавання 100 мкл 1 М сірчаної кислоти. Шляхом вимірювання оптичної щільності при 450 нм визначають кількість зв'язаного VBC-комплексу. Вона пропорційна кількості гідроксильованого пролілу в пептидному субстраті.

Для визначення пролілгідроксилювання альтернативно можна використовувати зв'язаний з європієм (фірми Perkin Elmer) VBC-комплекс. У цьому випадку кількість зв'язаного VBC-комплексу визначається розділеною у часі флуоресценцією. Крім того можливим є використання маркованого [<sup>35</sup>S]-метіоніном VBC-комплексу. При цьому радіоактивно маркований VBC-комплекс може бути одержаний *in vitro*-транскрипцією-трансляцією у ретикулоцитарному лізаті.

Сполуки з прикладів виконання інгібують активність HIF-пролілгідроксилаза у цьому дослідженні при значенні IC<sub>50</sub> ≤ 30 мкМ. Нижче в таблиці 1 наведені репрезентативні показники IC<sub>50</sub> для сполук з прикладів виконання:

Таблиця 1

| Приклад № | IC <sub>50</sub> [мкМ] |
|-----------|------------------------|
| 5         | 1,2                    |
| 7         | 0,34                   |
| 10        | 0,5                    |
| 12        | 0,75                   |
| 17        | 0,56                   |
| 43        | 1,8                    |
| 45        | 0,78                   |
| 50        | 1,4                    |
| 55        | 2                      |
| 60        | 1,4                    |
| 61        | 1,1                    |
| 62        | 0,05                   |
| 72        | 0,49                   |
| 83        | 1,9                    |
| 85        | 0,19                   |
| 91        | 2,8                    |
| 101       | 1,7                    |
| 103       | 0,35                   |
| 113       | 0,74                   |
| 129       | 0,36                   |
| 166       | 0,69                   |

#### 1.b) Клітинне функціональне дослідження *in vitro*:

Кількісне вираження ефективності сполук згідно з винаходом здійснюють за допомогою рекомбінантної лінії клітин. Використовувана клітина походить від лінії ракових клітин легенів людини (A549, ATCC: American Type Culture Collection, Manassas, VA 20108, USA). Досліджувану лінію клітин стабільно трансфікують вектором, що містить репортерні гени

Photinus pyralis-люциферази (що надалі називають люциферазою) під контролем штучного мінімального промотора. Мінімальний промотор складається із двох відповідальних за гіпоксію елементів вгору за течією TATA-резервуару [Oehme F., Ellinghaus P., Kolkhof P., Smith T.J., Ramakrishnan S., Hütter J., Schramm M., Flamme I., Biochem. Biophys. Res. Commun. 296 (2), 343-9 (2002)]. Під впливом гіпоксії (наприклад, культивування в присутності 1% кисню протягом 24 годин) або під впливом неселективних інгібіторів діоксигенази (наприклад, десферроксамін у концентрації 100 мкМ, хлорид кобальту у концентрації 100 мкМ або діетиловий естер N-оксалілгліцину у концентрації 1 мМ) досліджувана лінія клітин продукує люциферазу, яка може бути виявлена та кількісно виражена за допомогою придатних біolumінесцентних реагентів (наприклад, Steady-Glo<sup>®</sup> Luciferase Assay System, Promega Corporation, Madison, WI 53711, USA) та придатного люометру.

Хід дослідження:

Клітини за день до проведення дослідження у точно вимірній кількості поміщають у культурне середовище (DMEM, 10% FCS, 2 мМ глютаміну) на мікротитрувальні планшети, що мають 384 або 1536 комірок, та тримають в інкубаторі для клітин (вологість повітря 96%, 5% об./об. CO<sub>2</sub>, 37 °C). У день дослідження культурне середовище заміняють досліджуваними речовинами у ступінчастій концентрації. У суміші, які використовують як негативну контрольну групу, не додають клітини досліджуваних речовин. Як позитивну контрольну групу для визначення чутливості клітин до інгібіторів додають, наприклад, десферроксамін у кінцевій концентрації 100 мкМ. Через 6-24 години після перенесення досліджуваних речовин у комірки мікротитрувальних планшетів вимірюють одержаний світловий сигнал люометром. На основі показників вимірювання встановлюють співвідношення дозування: активність, що служить основою для виявлення напівмаксимальної ефективної концентрації (яку позначають як EC<sub>50</sub>).

1. с) Клітинне функціональне дослідження in vitro зміни генної експресії:

З метою дослідження зміни експресії специфічних іРНК у лінії клітин людини після введення досліджуваних речовин на планшетах, що мають 6 або 24 комірки, культивують такі лінії клітин: клітини гематоми людини (H9c2, JCRB Cell Bank, Japan), ембріональні ниркові фібробласти людини (HEK/293, ATCC, Manassas, VA 20108, USA), ракові клітини шиї людини (HeLa, ATCC, Manassas, VA 20108, USA), клітини ендотелію вен пуповини людини (HUVEC, Cambrex, East Rutherford, New Jersey 07073, USA). Через 24 години після додавання досліджуваних речовин клітини промивають mit Phosphat-gepufferter сольовим розчином та за допомогою придатного методу з них одержують загальну РНК (наприклад, реагент Trizol<sup>®</sup>, Invitrogen GmbH, 76131 Karlsruhe, Deutschland).

Для типового експерименту кожен 1 мкг одержаної таким чином загальної РНК перетрують з ДНКазою I та при використанні реакції оберненої транскриптази (ImProm-II Reverse Transcription System, Promega Corporation, Madison, WI 53711, USA) переводять у комплементарну ДНК (кДНК). 2,5% одержаної таким чином мДНК використовують відповідно для ланцюгової реакції полімерази. Рівень експресії іРНК досліджуваних генів досліджують за допомогою real time quantitative polymerase chain reaction [TaqMan-PCR; Heid C.A., Stevens J., Livak K.J., Williams P.M., Genome Res. 6 (10), 986-94 (1996)] при використанні інструменту виявлення ABI Prism 7700 послідовності (фірми Applied Biosystems, Inc.). Використовувані при цьому комбінації праймер-зонд генерують за допомогою програмного забезпечення Primer Express 1.5 (фірми Applied Biosystems, Inc.). Зокрема досліджують іРНК еритропоєтину, карбоангідрази IX, лактатдегідрогенази A та васкулярного фактору росту клітин ендотелію.

Речовини згідно з даним винаходом викликають значне залежне від дозування збільшення іРНК індукованих гіпоксією генів у клітинах людського походження.

2. Дослідження in vivo для виявлення дії в серцево-судинній системі

2. а) Дослідження in vivo зміни генної експресії:

Мишам або пацюкам перорально, за допомогою шлунокового зонду, внутрішньобрюшинно або внутрішньовенно вводять досліджувані сполуки, розчинені у придатних розчинниках. Типові дозування становлять 0,1, 0,5, 1, 5, 10, 20, 50, 100 та 300 мг речовини на кг ваги тіла. Тваринам контрольної групи вводять лише розчинник. Через 4, 8 або 24 години після введення досліджуваної речовини тваринам вводять надлишкову дозу ізофлурану та шляхом подальшого перелому шийного відділу хребта тварин вмертвляють та виймають досліджувані органи. Частини органів миттєво заморожують у рідкому азоті. Із частин органів, як описано в пункті В.1.а), одержують загальну РНК та перемішують її у кДНК. Рівень експресії іРНК досліджуваних генів досліджують за допомогою real time quantitative polymerase chain reaction [TaqMan-PCR; Heid C.A., Stevens J., Livak K.J., Williams P.M., Genome Res. 6 (10), 986-94 (1996)] при використанні інструменту виявлення ABI Prism 7700 послідовності (фірми Applied Biosystems, Inc.).

Речовини згідно з винаходом порівняно з контрольною групою плацебо після перорального або парентерального введення викликають значне залежне від дозування збільшення іРНК еритропоєтину у нирках.

## 2. b) Визначення сигналу еритропоєтину в сироватці:

Мишам або пацюкам внутрішньобрюшинно або перорально один або два рази на день вводять досліджувану сполуку у придатному розчиннику. Типові дозування становлять 0,1, 0,5, 1, 5, 10, 20, 50, 100 та 300 мг речовини на кг ваги тіла. Тваринам контрольної групи плацебо вводять лише розчинник. Перед введенням та через 4 години після останнього введення речовини у тварин під наркозом короткої дії беруть 50 мкл крові із ретроорбітального венозного сплетіння або хвостової вени. Кров роблять такою, що не згортається, шляхом додавання літій-гепарину. Центрифугуванням одержують плазму крові. У плазмі крові за допомогою еритропоєтину-ELISA (Quantikine® mouse Epo Immunoassay, R&D Systems, Inc., Minneapolis, USA) відповідно до інструкції виробника визначають вміст еритропоєтину. Показники перераховують згідно з контрольним вимірюванням еритропоєтину мишей у пг/мл.

Речовини згідно з винаходом порівняно з вихідними значеннями та контрольною групою плацебо після перорального або парентерального введення викликають значне залежне від дозування збільшення еритропоєтину в плазмі.

## 2. c) Визначення клітинного складу периферійної крові:

Мишам або пацюкам внутрішньобрюшинно або перорально один або два рази на день вводять досліджувану сполуку у придатному розчиннику. Типові дозування становлять, наприклад, 0,1, 0,5, 1, 5, 10, 20, 50, 100 та 300 мг речовини на кг ваги тіла. Тваринам контрольної групи плацебо вводять лише розчинник. Наприкінці дослідження у тварин під наркозом короткої дії беруть кров із венозного сплетіння з куточка ока або хвостової вени та шляхом додавання цитрату натрію кров роблять такою, що не згортається. У придатному електронному вимірювальному пристрої у зразках крові визначають концентрацію еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів. Концентрацію ретикулоцитів визначають на мазках крові, забарвлених відповідним розчином для забарвлення (фірми KABE Labortechnik, Nümbrecht), ретельно вивчаючи під мікроскопом кожні 1000 еритроцитів. Для визначення гематокриту беруть кров із ретроорбітального венозного сплетіння за допомогою гематокритних капілярів та в ручному режимі зчитують показники гематокриту після центрифугування капілярів у придатній для цього центрифугі.

Речовини згідно з даним винаходом після перорального та парентерального введення викликають значне залежне від дозування збільшення гематокриту, кількості еритроцитів та ретикулоцитів у порівнянні із вихідним значенням та контрольною групою плацебо.

## 3. Визначення розчинності

### Одержання вихідного розчину:

Щонайменше 1,5 мг досліджуваної речовини точно зважують у Wide Mouth 10 мм Screw V-Vial (фірми Glastechnik Gräfenroda GmbH, катал. - № 8004-WM-H/V15μ) за допомогою придатного ковпачка та перегородки, додають ДМСО до концентрації 50 мг/мл та протягом 30 хвилин струшують на Вортекс шейкері.

### Одержання калібрувального розчину:

Необхідні стадії піпетування здійснюють у 1,2 мл 96er Deep Well Plate (DWP) за допомогою роботи Liquid-Handling-Roboter. Як розчинник використовують суміш ацетонітрил/вода 8:2.

Одержання вихідного розчину для калібрувального розчину (основний розчин): до 10 мкл вихідного розчину додають 833 мкл суміші розчинників (концентрація = 600 мкг/мл) та гомогенізують. У окремих DWP кожну досліджувану речовину розріджують 1:100 та знову гомогенізують.

Розчин для калібрування 5 (600 нг/мл): до 30 мкл основного розчину додають 270 мкл суміші розчинників та гомогенізують.

Розчин для калібрування 4 (60 нг/мл): до 30 мкл розчину для калібрування 5 додають 270 мкл суміші розчинників та гомогенізують.

Розчин для калібрування 3 (12 нг/мл): до 100 мкл розчину для калібрування 4 додають 400 мкл суміші розчинників та гомогенізують.

Розчин для калібрування 2 (1,2 нг/мл): до 30 мкл розчину для калібрування 3 додають 270 мкл суміші розчинників та гомогенізують.

Розчин для калібрування 1 (0,6 нг/мл): до 150 мкл розчину для калібрування 2 додають 150 мкл суміші розчинників та гомогенізують.

### Одержання розчину проб:

Необхідні стадії піпетування здійснюють у 1,2 мл 96er Deep Well Plate (DWP) за допомогою роботи Liquid-Handling-Roboter. До 10,1 мкл основного розчину додають 1000 мкл PBS-буферу

при значенні рН 6,5. (PBS-буфер значення рН 6,5: 61,86 г хлориду натрію, 39,54 г дигідрофосфату натрію та 83,35 г 1 N розчину їдкого натру зважують у 1 л мірній колбі, наповнюють водою та перемішують приблизно протягом 1 години. 500 мл цього розчину поміщають у 5 л мірну колбу та наповнюють водою. За допомогою 1 N розчину їдкого натру встановлюють значення рН 6,5.)

Виконання:

Необхідні стадії піпетування здійснюють у 1,2 мл 96er Deep Well Plate (DWP) за допомогою роботи Liquid-Handling-Roboter. Одержані таким чином розчини проб протягом 24 годин при 1400 об./хв. струшують за допомогою струшувача, в якому можна підтримувати постійну температуру, при 20 °С. З цих розчинів беруть відповідно 180 мкл та поміщають у центрифугу Beckman Polyallomer Centrifuge Tubes. Ці розчини протягом 1 години центрифугують при прибіл. 223 000 x g. З кожного розчину проб беруть 100 мкл надлишку та розріджують 1:10 та 1:1000 PBS-буфером 6,5.

Аналіз:

Проби аналізують ВЕРХ/МС-МС. Калібрувальну криву досліджуваної сполуки будують за п'ятьма точками. Розчинність виражають в мг/л. Послідовність аналізу: 1) чисто (суміш розчинників); 2) калібрувальний розчин 0,6 нг/мл; 3) калібрувальний розчин 1,2 нг/мл; 4) калібрувальний розчин 12 нг/мл; 5) калібрувальний розчин 60 нг/мл; 6) калібрувальний розчин 600 нг/мл; 7) чисто (суміш розчинників); 8) розчин проб 1:1000; 7) розчин проб 1:10.

Метод ВЕРХ/МС-МС

ВЕРХ: Agilent 1100, чотириохканальний насос (G1311A), автосамплер CTC HTS PAL, дегазатор (G1322A) та термостат колонок (G1316A); колонка: Oasis HLB 20 мм x 2,1 мм, 25 мк; температура: 40 °С; елюент А: вода + 0,5 мл мурашиної кислоти/л; елюент В: ацетонітрил + 0,5 мл мурашиної кислоти/л; швидкість потоку: 2,5 мл/хв.; час зупинки 1,5 хв.; градієнт: 0 хв. 95% А, 5% В; градієнт: 0-0,5 хв. 5% А, 95% В; 0,5-0,84 хв. 5% А, 95% В; градієнт: 0,84-0,85 хв. 95% А, 5% В; 0,85-1,5 хв. 95% А, 5% В.

МС/МС: WATERS Quattro Micro Tandem MS/MS; Z-Spray API-Interface; ВЕРХ-МС із розподіленням вхідного потоку 1:20; вимірювання в режимі ESI.

С. Приклади виконання для фармацевтичних композицій

Сполуки згідно з винаходом можуть бути перетворені на фармацевтичні композиції таким чином:

Таблетка:

Склад:

100 мг сполуки згідно з винаходом, 50 мг лактози (моногідрат), 50 мг кукурудзяного крохмалю (природного), 10 мг полівінілпіролідону (PVP 25) (фірми BASF, Людвігсхафен, Німеччина) та 2 мг стеарату магнію.

Вага таблетки: 212 мг, діаметр: 8 мм, радіус вигину: 12 мм.

Одержання:

Суміш сполуки згідно з винаходом, лактози та крохмалю гранулюють в 5%-ному розчині (м/м) ПВП у воді. Гранулят після сушки протягом 5 хвилин змішують із стеаратом магнію. Цю суміш пресують звичайним пресом для таблетування (формат таблетки див. вище). Як контрольний показник для пресування використовують зусилля пресування 15 кН.

Пероральна суспензія:

Склад:

1000 мг сполуки згідно з винаходом, 1000 мг етанолу (96%), 400 мг Rhodigel® (Xanthan gum (ксантанова гума) фірми FMC, Пенсильванія, США) та 99 г води.

Одна доза 100 мг сполуки згідно з винаходом відповідає 10 мл пероральної суспензії.

Одержання:

Родігель суспендують в етанолі, у суспензію додають сполуку згідно з винаходом. При перемішуванні здійснюють додавання води. До завершення набухання Родігелю перемішують протягом приблизно 6 годин.

Пероральний розчин:

Склад:

500 мг сполуки згідно з винаходом, 2,5 г полісорбату та 97 г поліетиленгліколю 400. Одна доза 100 мг сполуки згідно з винаходом відповідає 20 мл перорального розчину.

Одержання:

Сполуку згідно з винаходом при перемішуванні суспендують у суміші поліетиленгліколю та полісорбату. Перемішування здійснюють до повного розчинення сполуки згідно з винаходом.

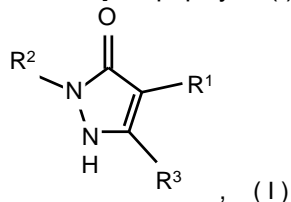
Внутрішньовенний розчин:

Сполуку згідно з винаходом у концентрації нижче показника розчинності при насиченні розчиняють у фізіологічно сумісному розчиннику (наприклад, ізотонічному розчині хлористого натрію, розчині глюкози 5% та/або розчині PEG 400 30%). Розчин стерильно фільтрують та розливають у резервуари для ін'єкції, що не містять піроген.

5

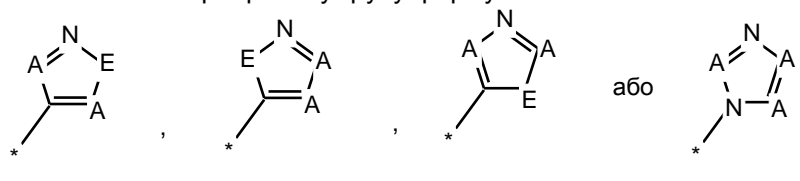
# ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I)



10

в якій  
R<sup>1</sup> означає гетероарильну групу формули



в якій

\* означає місце приєднання до дигідропіразолонового кільця,

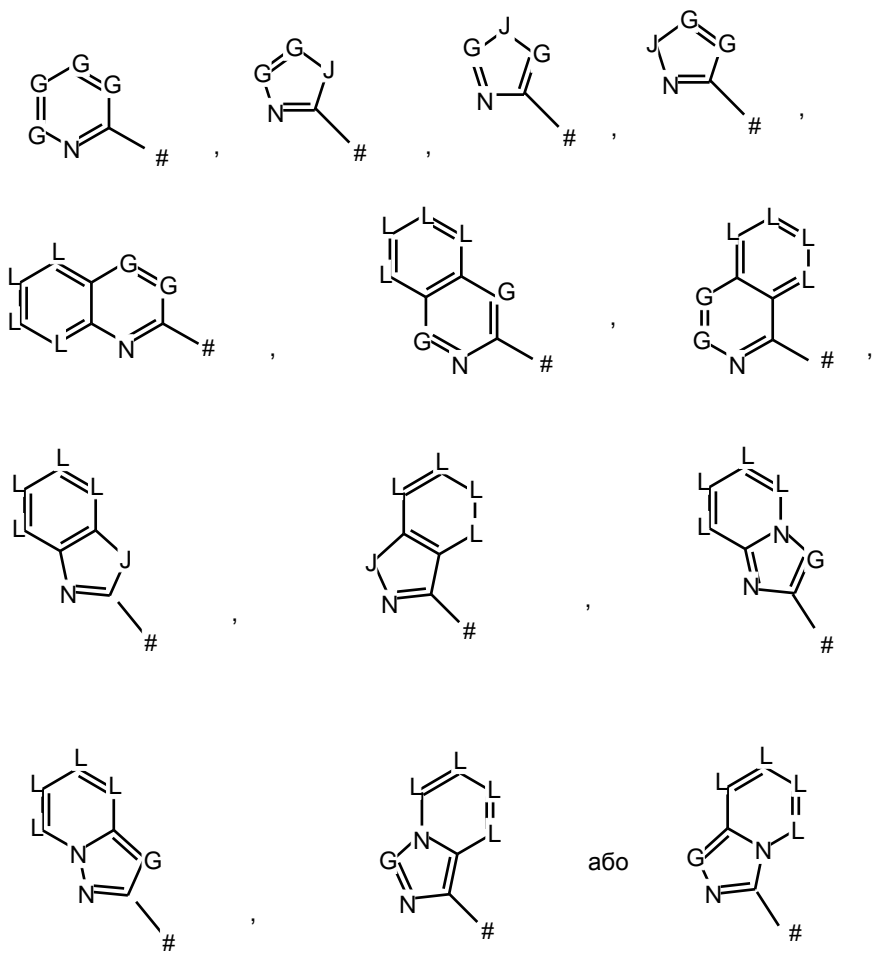
15

A при кожному окремому згадуванні означає C-R<sup>4</sup> або N, причому максимум два члени кільця A одночасно означають N,

та

E означає O, S або N-R<sup>5</sup>,

R<sup>2</sup> означає гетероарильну групу формули



в якій

# означає місце приєднання до дигідропіразолонового кільця,

G при кожному окремому згадуванні означає C-R<sup>6</sup> або N, причому максимум два члени кільця G

одночасно означають N,  
J означає O, S або N-R<sup>7</sup> та

L при кожному окремому згадуванні означає C-R<sup>8</sup> або N, причому максимум два члени кільця L одночасно означають N,

де

R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> та R<sup>8</sup> є однаковими або різними та у кожному окремому випадку незалежно один від одного означають водень або замісник, вибраний із ряду, що включає галоген, ціано, нітро, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, феніл, 5- або 6-членний гетероарил, -C(=O)-R<sup>9</sup>, -C(=O)-OR<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -O-C(=O)-R<sup>13</sup>, -O-C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -NR<sup>16</sup>-C(=O)-R<sup>17</sup>, -NR<sup>18</sup>-C(=O)-OR<sup>19</sup>, -NR<sup>20</sup>-C(=O)-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -NR<sup>23</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>24</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>25</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>, -OR<sup>28</sup>, -SR<sup>29</sup> та -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, в яких

(i) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл зі свого боку може бути 1-3 рази однаково або по-різному заміщений залишками, вибраними з ряду, що включає галоген, ціано, оксо, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, феніл, 5- або 6-членний гетероарил, -C(=O)-R<sup>9</sup>, -C(=O)-OR<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -O-C(=O)-R<sup>13</sup>, -O-C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -NR<sup>16</sup>-C(=O)-R<sup>17</sup>, -NR<sup>18</sup>-C(=O)-OR<sup>19</sup>, -NR<sup>20</sup>-C(=O)-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -NR<sup>23</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>24</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>25</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>, -OR<sup>28</sup>, -SR<sup>29</sup> та -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, причому останні циклоалкільні, гетероциклоалкільні, фенільні та гетероарильні залишки зі свого боку можуть бути відповідно до 3 разів однаково або по-різному заміщені галогеном, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілом, трифторметилом, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, трифторметокси, оксо, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом,

(ii) (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, феніл та 5- або 6-членний гетероарил зі свого боку можуть бути відповідно 1-3 рази однаково або по-різному заміщені залишками, вибраними з ряду, що включає (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, галоген, ціано, оксо, -C(=O)-R<sup>9</sup>, -C(=O)-OR<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -O-C(=O)-R<sup>13</sup>, -O-C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -NR<sup>16</sup>-C(=O)-R<sup>17</sup>, -NR<sup>18</sup>-C(=O)-OR<sup>19</sup>, -NR<sup>20</sup>-C(=O)-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -NR<sup>23</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>24</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>25</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>, -OR<sup>28</sup>, -SR<sup>29</sup> та -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>,

причому останні алкільні залишки зі свого боку можуть бути до 3 разів однаково або по-різному заміщені галогеном, ціано, гідрокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, аміно, моно(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксикарбонілом, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілом, 4-7-членним гетероциклоалкілом, фенілом та/або 5- або 6-членним

5 гетероариллом,

(iii)  $R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{19}, R^{21}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{28}, R^{29}$  та  $R^{30}$  незалежно один від одного при кожному окремому згадуванні означають залишок, вибраний з ряду, що включає водень,  $(C_1-C_6)$ -алкіл,  $(C_3-C_7)$ -циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, феніл та 5- або 6-членний гетероарил, причому  $(C_3-C_7)$ -циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, феніл та 5- або 6-

10 членний гетероарил зі свого боку можуть бути відповідно до 3 разів однаково або по-різному

заміщені галогеном, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілом, трифторметилом, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, трифторметокси, оксо, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом та (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл може бути 1-3 рази однаково або по-різному заміщений галогеном, ціано, гідрокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-

15 алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-

алкіламін, ді- (1,4- $C_4H_6$ ) алкіламін, 1-гідроксикарбонілом, (1,4- $C_4H_6$ ) алкілокарбонілом, (1,3- $C_3H_4$ ) циклоалкілом, 4-7-членним гетероциклоалкілом, фенілом та/або 5- або 6-членним гетероариллом.

(iv)  $R^{12}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{27}$  та  $R^{31}$  незалежно один від одного при кожному окремому задуванні означають залишок, вибраний із ряду, що включає водень та  $(C_1-C_6)$ -алкіл, причому  $(C_1-C_6)$ -алкіл може бути 1-3 рази однаково або по-різному заміщений галогеном, ціано, гідрокси, трифторметокси,  $(C_1-C_4)$ -алкокси, аміно, моно- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, ді- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або  $(C_1-C_4)$ -алкоксикарбонілом, та/або в яких

(v)  $R^{11}$  та  $R^{12}$ ,  $R^{14}$  та  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  та  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  та  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  та  $R^{21}$ ,  $R^{21}$  та  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  та  $R^{24}$ ,  $R^{26}$  та  $R^{27}$ , а також

R<sup>30</sup> та R<sup>31</sup> відповідно попарно разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати 5- або 6-членне гетероциклоалکیلне кільце, яке може бути 1-3 рази однаково або по-різному заміщене галогеном, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілом, трифторметилом, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, трифторметокси, оксо, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом, та

$R^5$  та  $R^7$  є однаковими або різними та незалежно один від одного означають водень або

замісник, вибраний із ряду, що включає (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, феніл та 5- або 6-членний гетероарил, в яких

(i) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл зі свого боку може бути 1-3 рази однаково або по-різному заміщений залишками, вибраними з ряду, що включає галоген, ціано, оксо, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, феніл, 5- або 6-членний гетероарил, -C(=O)-R<sup>9</sup>, -C(=O)-OR<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -O-C(=O)-R<sup>13</sup>, -O-C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -NR<sup>16</sup>-C(=O)-R<sup>17</sup>, -NR<sup>18</sup>-C(=O)-OR<sup>19</sup>, -NR<sup>20</sup>-C(=O)-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -NR<sup>23</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>24</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>25</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>, -OR<sup>28</sup>, -SR<sup>29</sup> та -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, причому останні циклоалкільні, гетероциклоалкільні, фенільні та гетероарильні залишки зі свого боку можуть бути відповідно до 3 разів однаково або по-різному заміщені галогеном, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілом, трифторметилом, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, трифторметокси, оксо, аміно, моно(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом, та

(ii) (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, феніл та 5- або 6-членний гетероарил зі

а)  $-(C_3-C_7)$  діалкілний,  $-(C_3-C_7)$  діалкілний гетеродіалкілний, феніл та  $C_6$  або  $C_7$  діалкілний гетеродіалкілний, свого боку можуть бути відповідно 1-3 рази однаково або по-різному заміщені залишками, вибраними з ряду, що включає  $-(C_1-C_6)$ -алкіл, галоген, ціано, оксо,  $-C(=O)-R^9$ ,  $-C(=O)-OR^{10}$ ,  $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$ ,  $-O-C(=O)-R^{13}$ ,  $-O-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ ,  $-NR^{16}-C(=O)-R^{17}$ ,  $-NR^{18}-C(=O)-OR^{19}$ ,  $-NR^{20}-C(=O)-NR^{21}R^{22}$ ,  $-NR^{23}-SO_2-R^{24}$ ,  $-SO_2-R^{25}$ ,  $-SO_2-NR^{26}R^{27}$ ,  $-OR^{28}$ ,  $-SR^{29}$  та  $-NR^{30}R^{31}$ .

причому останній алкільний залишок може бути до 3 разів однаково або по-різному заміщений

причому загальний алкілний залишок може бути до 5 разів більшого або по різному замінений галогеном, ціано, гідрокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, аміно, моно(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілом, 4-7-членним гетероциклоалкілом, фенілом та/або 5- або 6-членним гетероарилом, де

(a)  $R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{19}, R^{21}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{28}, R^{29}$  та  $R^{30}$  незалежно один від одного при

кожному окремому згадуванні означають залишок, вибраний із ряду, що включає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, феніл та 5-або 6-членний гетероарил, причому (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, феніл та 5- або 6-членний гетероарил зі свого боку можуть бути відповідно до 3 разів однаково або по-різному

заміщені галогеном, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілом, трифторметилом, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси,

трифторметокси, оксо, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом та (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл може бути 1-3 рази однаково або по-різному заміщений галогеном, ціано, гідрокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-

циклоалкілом, 4-7-членним гетероциклоалкілом, фенілом та/або 5- або 6-членним гетероариллом,

(b)  $R^{12}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{27}$  та  $R^{31}$  незалежно один від одного при кожному окремому згадуванні означають залишок, вибраний з ряду, що включає водень та  $(C_1-C_6)$ -алкіл, причому  $(C_1-C_6)$ -алкіл може бути 1-3 рази однаково або по-різному заміщений галогеном, ціано, гідрокси, трифторметокси,  $(C_1-C_4)$ -алкокси, аміно, моно- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, ді- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або  $(C_1-C_4)$ -алкоксикарбонілом, та/або

(c)  $R^{11}$  та  $R^{12}$ ,  $R^{14}$  та  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  та  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  та  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  та  $R^{21}$ ,  $R^{21}$  та  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  та  $R^{24}$ ,  $R^{26}$  та  $R^{27}$ , а також  $R^{30}$  та  $R^{31}$  відповідно попарно разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати 5- або 6-членне гетероциклоалкільне кільце, яке може бути 1-3 рази однаково або по-різному заміщене галогеном, ціано,  $(C_1-C_4)$ -алкілом, трифторметилом, гідрокси,  $(C_1-C_4)$ -алкокси, трифторметокси, оксо, аміно, моно- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, ді- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або  $(C_1-C_4)$ -алкоксикарбонілом,

та

$R^3$  означає водень,  $(C_1-C_6)$ -алкіл або  $(C_3-C_7)$ -циклоалкіл, а також її солі, сольвати та сольвати солей, за винятком сполук

3-метил-1-(піридин-2-іл)-4-(1-піридин-2-іл-3-метил-1Н-піразол-5-іл)-2Н-3-піразолін-5(1Н)-он,

3',5-диметил-2-феніл-1'-(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)-1'Н,2Н-3,4'-біпіразол-5'-ол,

3',5-диметил-2-феніл-1'-(4-тіофен-2-іл-1,3-тіазол-2-іл)-1'Н,2Н-3,4'-біпіразол-5'-ол,

3',5-диметил-1'-(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)-2-феніл-1'Н,2Н-3,4'-біпіразол-5'-ол,

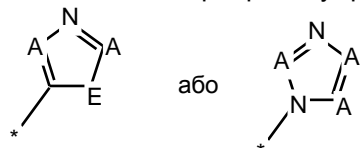
2-(4-хлорфеніл)-3',5-диметил-1'-(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)-1'Н,2Н-3,4'-біпіразол-5'-ол

та

2-трет-бутил-1'-[4-(4-хлорфеніл)-1,3-тіазол-2-іл]-3',5-диметил-1'Н,2Н-3,4'-біпіразол-5'-ол.

2. Сполука формули (I) за пунктом 1, в якій

$R^1$  означає гетероарильну групу формули



в якій

\* означає місце приєднання до дигідропіразолонового кільця,

А при кожному окремому згадуванні означає  $C-R^4$  або N, причому максимум два члени кільця А одночасно означають N, де

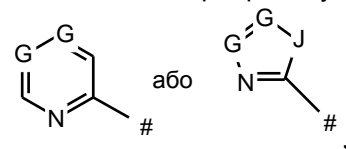
$R^4$  у кожному окремому випадку незалежно один від одного означають водень або замісник, вибраний із ряду, що включає фтор, хлор, бром, ціано, нітро,  $(C_1-C_6)$ -алкіл, гідрокси,  $(C_1-C_6)$ -алкокси, трифторметокси, аміно, моно- $(C_1-C_6)$ -алкіламіно, ді- $(C_1-C_6)$ -алкіламіно, гідроксикарбоніл та  $(C_1-C_6)$ -алкоксикарбоніл, причому зазначений  $(C_1-C_6)$ -алкільний залишок зі свого боку може бути до трьох разів однаково або по-різному заміщений фтором, хлором, бромом, ціано, гідрокси, трифторметокси,  $(C_1-C_4)$ -алкокси, аміно, моно- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, ді- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або  $(C_1-C_4)$ -алкоксикарбонілом,

та

Е означає O, S або  $N-R^5$ , де

$R^5$  означає водень або  $(C_1-C_6)$ -алкіл,

$R^2$  означає гетероарильну групу формули



в якій

# означає місце приєднання до дигідропіразолонового кільця,

G означають відповідно  $C-R^6$  або N, причому не більше ніж один із двох членів кільця G означає N, де

$R^6$  у кожному окремому випадку незалежно один від одного означають водень або замісник, вибраний із ряду, що включає фтор, хлор, бром, ціано,  $(C_1-C_6)$ -алкіл,  $(C_3-C_6)$ -циклоалкіл, 4-6-членний гетероциклоалкіл, феніл, 5- або 6-членний гетероарил,  $-C(=O)-OR^{10}$ ,  $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$ ,  $-O-C(=O)-R^{13}$ ,  $-O-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ ,  $-NR^{16}-C(=O)-R^{17}$ ,  $-NR^{18}-C(=O)-OR^{19}$ ,  $-NR^{20}-C(=O)-NR^{21}R^{22}$ ,  $-NR^{23}-SO_2-R^{24}$ ,  $-OR^{28}$  та  $-NR^{30}R^{31}$ , в яких



(i) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл зі свого боку може бути 1-3 рази однаково або по-різному заміщений залишками, вибраними з ряду, що включає фтор, хлор, бром, ціано, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл, 4-6-членний гетероциклоалкіл, феніл, 5- або 6-членний гетероарил, -C(=O)-OR<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -O-C(=O)-R<sup>13</sup>, -O-C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -NR<sup>16</sup>-C(=O)-R<sup>17</sup>, -NR<sup>18</sup>-C(=O)-OR<sup>19</sup>, -NR<sup>20</sup>-C(=O)-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -NR<sup>23</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>24</sup>, -OR<sup>28</sup> та -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>,

причому останні циклоалкільні, гетероциклоалкільні, фенільні та гетероарильні залишки зі свого боку можуть бути до двох разів однаково або по-різному заміщені фтором, хлором, бромом, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілом, трифторметилом, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, трифторметокси, оксо, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом,

(ii) (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл, 4-6-членний гетероциклоалкіл, феніл та 5- або 6-членний гетероарил зі свого боку можуть бути відповідно один або два рази однаково або по-різному заміщені фтором, хлором, бромом, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілом, трифторметилом, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, трифторметокси, оксо, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом,

(iii) R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>28</sup> та R<sup>30</sup> незалежно один від одного при кожному окремому згадуванні означають залишок, вибраний з ряду, що включає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл, 4-6-членний гетероциклоалкіл, феніл та 5- або 6-членний гетероарил,

причому (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл, 4-6-членний гетероциклоалкіл, феніл та 5- або 6-членний гетероарил зі свого боку можуть бути відповідно до трьох разів однаково або по-різному заміщені фтором, хлором, бромом, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілом, трифторметилом, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, трифторметокси, оксо, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом та (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл може бути 1-3 рази однаково або по-різному заміщений фтором, хлором, бромом, ціано, гідрокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкілом, 4-6-членним гетероциклоалкілом, фенілом та/або 5- або 6-членним гетероарилом,

(iv) R<sup>12</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> та R<sup>31</sup> незалежно один від одного при кожному окремому згадуванні означають залишок, вибраний з ряду, що включає водень та (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, причому (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл може бути один або два рази однаково або по-різному заміщений фтором, хлором, бромом, ціано, гідрокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом, та/або в яких

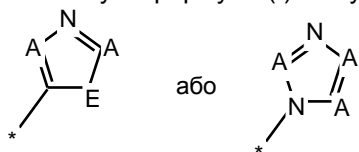
(v) R<sup>11</sup> та R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup> та R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> та R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> та R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> та R<sup>21</sup>, R<sup>21</sup> та R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> та R<sup>24</sup>, а також R<sup>30</sup> та R<sup>31</sup> відповідно попарно разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати 5- або 6-членне гетероциклоалкільне кільце, яке може бути один або два рази однаково або по-різному заміщене фтором, хлором, бромом, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілом, трифторметилом, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, трифторметокси, оксо, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом, та

J означає O або S, та

R<sup>3</sup> означає водень або метил,

а також її солі, сольвати та сольвати солей.

3. Сполука формули (I) за пунктом 1, в якій R<sup>1</sup> означає гетероарильну групу формули



в якій

\* означає місце приєднання до дигідропіразолонового кільця,

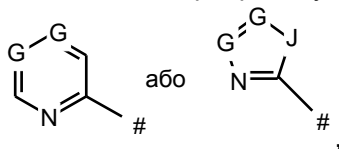
A при кожному окремому згадуванні означає C-R<sup>4</sup> або N, причому максимум один член кільця A означає N, де

R<sup>4</sup> у кожному окремому випадку незалежно один від одного означають водень або замісник, вибраний із ряду, що включає фтор, хлор, бром, ціано, нітро, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкокси, трифторметокси, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбоніл та (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксикарбоніл, причому зазначений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкільний залишок зі свого боку може бути до трьох разів однаково або по-різному заміщений фтором, гідрокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом,

та

E означає O або S,

$R^2$  означає гетероарильну групу формули



в якій

# означає місце приєднання до дигідропіразолонового кільця,

5 G означають відповідно  $C-R^6$  або N, причому не більше ніж один із двох членів кільця G означає N, де

$R^6$  у кожному окремому випадку незалежно один від одного означають водень або замісник, вибраний із ряду, що включає фтор, хлор, бром, ціано,  $(C_1-C_6)$ -алкіл,  $(C_3-C_6)$ -циклоалкіл, 4-6-членний гетероциклоалкіл, феніл, 5- або 6-членний гетероарил,  $-C(=O)-OR^{10}$ ,  $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{16}-C(=O)-R^{17}$ ,  $-NR^{18}-C(=O)-OR^{19}$ ,  $-OR^{28}$  та  $-NR^{30}R^{31}$ , в яких

10 (i)  $(C_1-C_6)$ -алкіл зі свого боку може бути 1-3 рази однаково або по-різному заміщений залишками, вибраними з ряду, що включає фтор,  $(C_3-C_6)$ -циклоалкіл, 4-6-членний гетероциклоалкіл, 5- або 6-членний гетероарил,  $-C(=O)-OR^{10}$ ,  $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{16}-C(=O)-R^{17}$ ,  $-NR^{18}-C(=O)-OR^{19}$ ,  $-OR^{28}$  та  $-NR^{30}R^{31}$ ,

15 причому останні циклоалкільні, гетероциклоалкільні та гетероарильні залишки зі свого боку можуть бути відповідно до двох разів однаково або по-різному заміщені фтором, хлором, бромом, ціано,  $(C_1-C_4)$ -алкілом, трифторметилом, гідрокси,  $(C_1-C_4)$ -алкокси, трифторметокси, оксо, аміно, моно- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, ді- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або  $(C_1-C_4)$ -алкоксикарбонілом,

20 (ii)  $(C_3-C_6)$ -циклоалкіл, 4-6-членний гетероциклоалкіл, феніл та 5- або 6-членний гетероарил зі свого боку можуть бути відповідно один або два рази однаково або по-різному заміщені фтором, хлором, бромом, ціано,  $(C_1-C_6)$ -алкілом, гідрокси,  $(C_1-C_4)$ -алкокси, трифторметокси, оксо, аміно, моно- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, ді- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або  $(C_1-C_4)$ -алкоксикарбонілом,

25 причому  $(C_1-C_6)$ -алкіл зі свого боку може бути до трьох разів однаково або по-різному заміщений фтором, гідрокси,  $(C_1-C_4)$ -алкокси, аміно, моно- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, ді- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, гідроксикарбонілом,  $(C_1-C_4)$ -алкоксикарбонілом,  $(C_3-C_6)$ -циклоалкілом, 4-6-членним гетероциклоалкілом, фенілом та/або 5- або 6-членним гетероарилом,

30 (iii)  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{28}$  та  $R^{30}$  незалежно один від одного при кожному окремому згадуванні означають залишок, вибраний з ряду, що включає водень,  $(C_1-C_6)$ -алкіл,  $(C_3-C_6)$ -циклоалкіл та 4-6-членний гетероциклоалкіл, причому  $(C_3-C_6)$ -циклоалкіл та 4-6-членний гетероциклоалкіл зі свого боку можуть бути відповідно до трьох разів однаково або по-різному заміщені фтором,  $(C_1-C_4)$ -алкілом, трифторметилом, гідрокси,  $(C_1-C_4)$ -алкокси, оксо, аміно, моно- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, ді- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або  $(C_1-C_4)$ -алкоксикарбонілом та  $(C_1-C_6)$ -алкіл може бути 1-3 рази однаково або по-різному заміщений фтором, гідрокси,  $(C_1-C_4)$ -алкокси, аміно, моно- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, ді- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, гідроксикарбонілом,  $(C_1-C_4)$ -алкоксикарбонілом,  $(C_3-C_6)$ -циклоалкілом, 4-6-членним гетероциклоалкілом, фенілом та/або 5- або 6-членним гетероарилом,

35 (iv)  $R^{12}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{18}$  та  $R^{31}$  незалежно один від одного при кожному окремому згадуванні означають залишок, вибраний з ряду, що включає водень та  $(C_1-C_6)$ -алкіл, причому  $(C_1-C_6)$ -алкіл може бути один або два рази однаково або по-різному заміщений фтором, гідрокси,  $(C_1-C_4)$ -алкокси, аміно, моно- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, ді- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або  $(C_1-C_4)$ -алкоксикарбонілом, та/або в яких

40 (v)  $R^{11}$  та  $R^{12}$ ,  $R^{16}$  та  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  та  $R^{19}$ , а також  $R^{30}$  та  $R^{31}$  відповідно попарно разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати 5- або 6-членне гетероциклоалкільне кільце, яке може бути один або два рази однаково або по-різному заміщене фтором,  $(C_1-C_4)$ -алкілом, трифторметилом, гідрокси,  $(C_1-C_4)$ -алкокси, оксо, аміно, моно- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, ді- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або  $(C_1-C_4)$ -алкоксикарбонілом, та

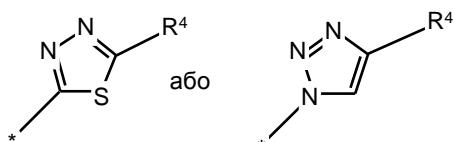
J означає O або S, та

50  $R^3$  означає водень,

а також її солі, сольвати та сольвати солей.

4. Сполука формули (I) за будь-яким з пунктів 1, 2 або 3, в якій

$R^1$  означає гетероарильну групу формули

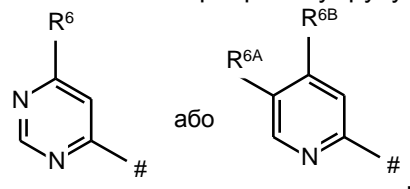


в якій

\* означає місце приєднання до дигідропіразолонового кільця та

5  $R^4$  означає водень, фтор, хлор, бром, ціано,  $(C_1-C_4)$ -алкіл, трифторметил, гідроксиметил,  $(C_1-C_4)$ -алкокси, трифторметокси, гідроксикарбоніл або  $(C_1-C_4)$ -алкоксикарбоніл,

$R^2$  означає гетероарильну групу формули



в якій

# означає місце приєднання до дигідропіразолонового кільця

10 та

$R^6$ ,  $R^{6A}$  та  $R^{6B}$  є однаковими або різними та незалежно один від одного означають водень або замісник, вибраний із ряду, що включає фтор, хлор, бром, ціано,  $(C_1-C_6)$ -алкіл, трифторметил, гідрокси,  $(C_1-C_6)$ -алкокси, трифторметокси, аміно, моно- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, ді- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, гідроксикарбоніл,  $(C_1-C_4)$ -алкоксикарбоніл, 4-6-членний гетероциклоалкіл, феніл та 5- або 6-членний гетероарил, причому  $(C_1-C_6)$ -алкіл зі свого боку може бути заміщений гідрокси,  $(C_1-C_4)$ -алкокси або аміно та 4-6-членний гетероциклоалкіл, феніл та 5- або 6-членний гетероарил зі свого боку можуть бути відповідно один або два рази однаково або по-різному заміщені фтором, хлором, бромом, ціано,  $(C_1-C_6)$ -алкілом, трифторметилом, гідрокси,  $(C_1-C_6)$ -алкокси, трифторметокси, оксо, аміно, моно- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, ді- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або  $(C_1-C_4)$ -алкоксикарбонілом, та

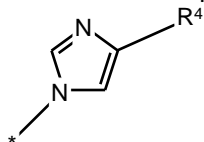
15

$R^3$  означає водень,

а також її солі, сольвати та сольвати солей.

5. Сполуки формули (I) за будь-яким з пунктів 1, 2 або 3, в якій

$R^1$  означає гетероарильну групу формули



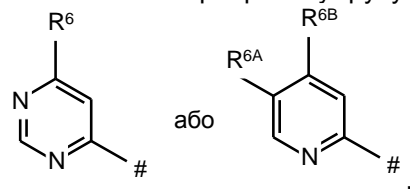
25

в якій

\* означає місце приєднання до дигідропіразолонового кільця та

30  $R^4$  означає водень, фтор, хлор, бром, ціано,  $(C_1-C_4)$ -алкіл, трифторметил, гідроксиметил,  $(C_1-C_4)$ -алкокси, трифторметокси, гідроксикарбоніл або  $(C_1-C_4)$ -алкоксикарбоніл,

$R^2$  означає гетероарильну групу формули



в якій

# означає місце приєднання до дигідропіразолонового кільця та

35

$R^6$ ,  $R^{6A}$  та  $R^{6B}$  є однаковими або різними та незалежно один від одного означають водень або замісник, вибраний із ряду, що включає фтор, хлор, бром, ціано,  $(C_1-C_6)$ -алкіл, трифторметил, гідрокси,  $(C_1-C_6)$ -алкокси, трифторметокси, аміно, моно- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, ді- $(C_1-C_4)$ -алкіламіно, гідроксикарбоніл,  $(C_1-C_4)$ -алкоксикарбоніл та 4-6-членний гетероциклоалкіл, причому  $(C_1-C_6)$ -алкіл зі свого боку може бути заміщений гідрокси,  $(C_1-C_4)$ -алкокси або аміно та 4-6-членний гетероциклоалкіл зі свого боку може бути один або два рази однаково або по-різному заміщений фтором, ціано,  $(C_1-C_4)$ -алкілом, трифторметилом, гідрокси,  $(C_1-C_4)$ -алкокси, оксо,

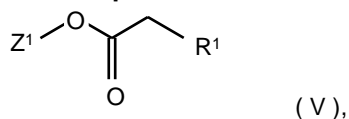
40

аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, гідроксикарбонілом та/або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонілом, та

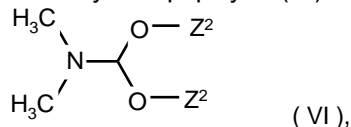
R<sup>3</sup> означає водень,

а також її солі, сольвати та сольвати солей.

- 5 6. Спосіб одержання сполуки формули (I), за будь-яким з пунктів 1-5, в якій R<sup>3</sup> означає водень, який **відрізняється** тим, що спочатку сполуку формули (V)



в якій Z<sup>1</sup> та R<sup>1</sup> мають вказані в пунктах 1-5 значення та Z<sup>1</sup> означає метил або етил, конденсують зі сполукою формули (VI)

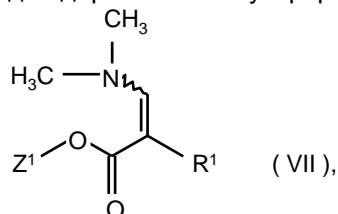


10

в якій

Z<sup>2</sup> означає метил або етил,

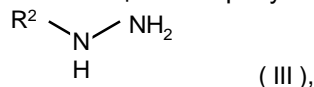
до одержання сполук формули (VII)



15

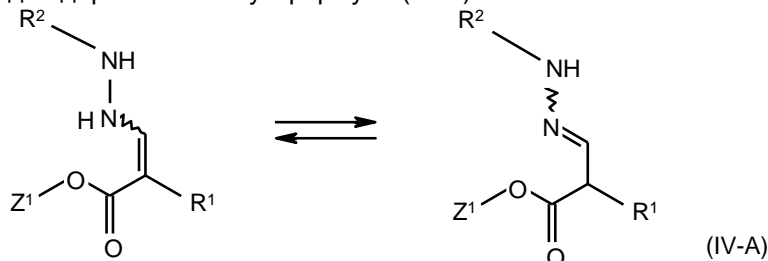
в якій Z<sup>1</sup> та R<sup>1</sup> мають вказані вище значення,

та після цього в присутності кислоти піддають взаємодії зі сполукою формули (III)



в якій R<sup>2</sup> має вказані в пунктах 1-5 значення,

до одержання сполук формули (IV-A)



20

в якій Z<sup>1</sup>, R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> мають вказані вище значення,

які вже в цих умовах реакції або на наступній стадії реакції під впливом основи циклізують до одержання сполук формули (I), в якій R<sup>3</sup> означає водень.

---

Комп'ютерна верстка В. Мацело

---

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

---

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