



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110293** (13) **C2**  
(51) МПК (2015.01)

**C07D 491/08** (2006.01)  
**C07D 491/18** (2006.01)  
**C07D 498/08** (2006.01)  
**C07D 498/18** (2006.01)  
**C07D 498/22** (2006.01)  
**C07D 513/18** (2006.01)  
**A61K 31/4353** (2006.01)  
**A61K 35/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: **а 2014 08703**  
(22) Дата подання заявки: **20.02.2013**  
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **10.12.2015**  
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/607,485, 61/759,307**  
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **06.03.2012, 31.01.2013**  
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, US**  
(41) Публікація відомостей про заявку: **27.10.2014, Бюл.№ 20**  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.12.2015, Бюл.№ 23**  
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/IB2013/051391, 20.02.2013**

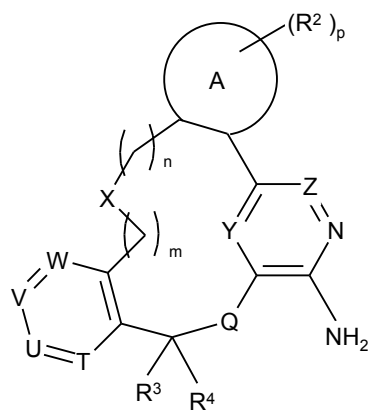
(72) Винахідник(и):  
**Бейлі Саймон (US),  
Бурк Бенджамін Джозеф (US),  
Коллінз Майкл Реймонд (US),  
Куї Джінгронг Джін (US),  
Діал Джудіт Геіл (US),  
Гоффмен Роберт Луїз (US),  
Хуан Циньхуа (US),  
Джонсон Тед Вілліам (US),  
Кенія Роберт Стівен (US),  
Кет Джон Чарльз (US),  
Лі Пхон Тхі Цюй (US),  
МакТігу Мішель Енн (US),  
Палмер Синтія Луїз (US),  
Річардсон Пол Френсіс (US),  
Сеч Ніл Вілліам (US)**  
(73) Власник(и):  
**ПФАЙЗЕР ІНК.,  
235 East 42nd Street, New York, NY 10017,  
United States of America (US)**  
(74) Представник:  
**Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30**  
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
**WO 2011138751 A2, 10.112011  
Milkiewicz K.I. ET AL.: "Inhibitors of anaplastic lymphoma kinase: a patent review", Expert Opinion in Therapeutic Patents, vol. 20 1 January 2010 (2010-01-01), pages 1653-1681**

UA 110293 C2

**(54) МАКРОЦИКЛІЧНІ ПОХІДНІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

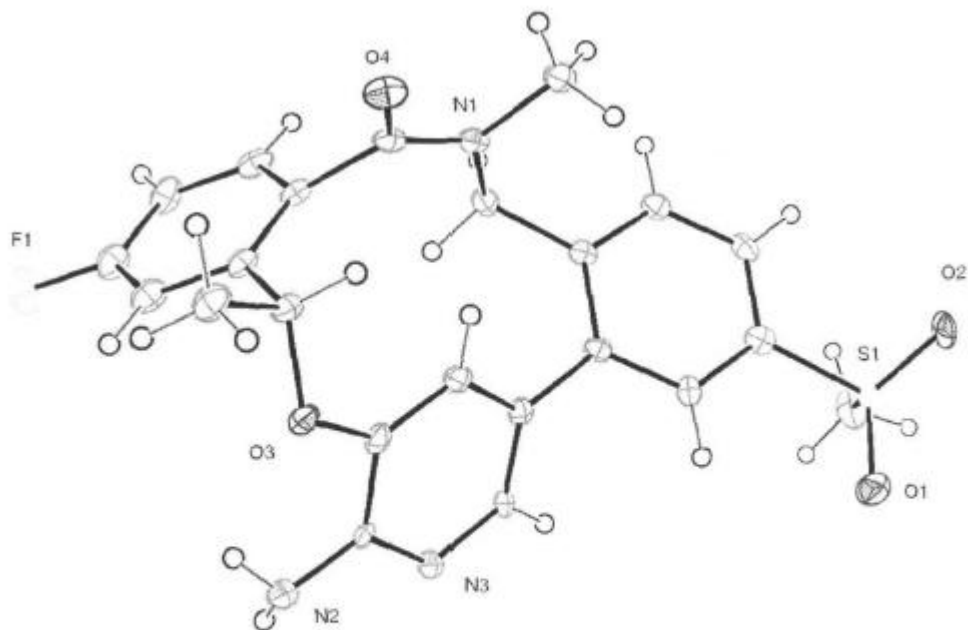
(57) Реферат:

Винахід стосується сполуки формули (Ф):



(Ф)

як далі визначено в даному документі, та її фармацевтично прийнятних солей, фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки та солі, та їх застосувань. Сполуки та солі за представленим винаходом інгібують кіназу анапластичної лімфоми (ALK) та/або EML4-ALK та є корисними для лікування розладів або покращення стану при розладах, пов'язаних з аномальною клітинною проліферацією, таких як рак.



Фігура 1

### Галузь винаходу

Представлений винахід стосується сполук формул (Ф) та (I)-(XXX) та їх фармацевтично прийнятних солей, фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки та солі, та їх застосувань. Сполуки та солі за представлений винаходом інгібують кіназу анапластичної лімфоми (ALK) та є прийнятними для лікування розладів або покращення стану при розладах, пов'язаних з аномальною клітинною проліферацією, таких як рак.

### Передумови створення винаходу

Кіназа анапластичної лімфоми (ALK) є членом надродини рецепторної тирозинкінази, та за рівнем амінокислотної послідовності, є найбільш близькою щодо членів, таких як Ros-1, лейкоцитарна тирозинкіназа, інсуліновий рецептор та cMet (рецептор фактора росту гепатоцитів) (Kostich M et al, *Genome Biology*, 2002, 3, 1-12). Як і у випадку зі всіма членами даної родини генів, вона має позаклітинний ліганд-зв'язуючий домен, трансмембранну перекриваючу послідовність та каталітичну ділянку/сигнальний домен внутрішньоклітинної кінази. Ідентичність сигнального ліганду для ALK ще не є з'ясованою, та пропонуються різні механізми в літературі (Stoica G.E. et al., *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, 16772-16779; Stoica G.E. et al., *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 35990-35999; Mewng K. et al., *PNAS*, 2000, 97, 2603-2608; Perez-Pinera P. et al., *J. Biol. Chem.*, 2007, 282, 28683-28690). Стимулювання ALK призводить до внутрішньоклітинного сигнального каскаду через фосфоліпазу-С, PI3кіназу та STAT3 (серед інших сигнальних протеїнів) (Turner S.D. et al., *Cell Signal*, 2007, 19, 740-747).

ALK в основному експресується в нервовій системі, що розвивається (Iwahara T. et al., *Oncogene*, 1997, 14, 439-449). Її відносна чисельність має тенденцію до зниження у дорослій тварини, хоча її експресія підтримується в певних ділянках головного мозку, спинного мозку та оці (Vernersson E. et al., *Gene Expression Patterns*, 2006, 6, 448-461).

ALK відіграє важливу роль в онкології (Webb T.R. et al., *Expert Reviews in Anticancer Therapy*, 2009 9 331-355). Показано, що точкові мутації в ALK ферменті повної довжини, що призводять до активації ферменту та, крім того, до зростання експресії ферменту повної довжини, призводять до нейробластоми. До того ж, також показано, що злиття ALK з іншими протеїнами завдяки генетичним транслокаційним факторам призводить до активації кіназного домену, пов'язаного з раком. Кількість таких ALK транслокацій, що призводить до злиття генів є видними в лімфомах, де найбільш поширеним є нуклеофозмінове NPM-ALK злиття, яке спостерігається на анапластичних великоклітинних лімфомах. ALK злиття з EML4 призводить до химерного протеїну (EML4-ALK), який, як вважається, є відповідальним за 3-5% недрібноклітинних аденокарцином легені (NSCLC) (Soda M. et al., *Nature*, 2007, 448, 561-567).

Кризотиніб є потужним подвійним інгібітором тирозинкінази (TKI), що специфічно взаємодіє з c-Met та ALK, який недавно знайшов застосування в лікуванні пацієнтів з NSCLC, що є носіями результату злиття (Kwak et al., *New Eng. J. of Med.*, 2010, 363, 18, 1693-1703). Кризотиніб є розкритим в публікації PCT № WO 2006/021884 та патенті Сполучених Штатів № 7,858,643. Набула стійкості до терапії кризотинібом доповідалась та описувалась щодо мутацій L1196M та C1156Y в EML4-ALK злитому протеїні (Choi Y.L. et al., *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363, 18, 1734-1739). Як терапія кризотинібом стає більш широко доступним для пацієнтів, що є носіями результату EML4-ALK генного злиття, можливо, що мутації L1196M і C1156Y, та можливо інші мутації будуть відігравати більш домінуючу роль в набутій стійкості до терапії кризотинібом. Дивись, наприклад, Morris et al. публікацію патенту Сполучених Штатів номер 2011/0256546, що описує інші мутації, резистентні до ALK інгібітору, які відбуваються в домені ALK кінази відповідного генного злиття NPM-ALK).

Відповідно, існує необхідність в інгібіторах ALK та інгібіторах EML4-ALK, які мають відповідний фармакологічний профіль, наприклад, стосовно ефективності, селективності, фармакокінетики, здатності до проходження гематоенцифалічного бар'єру та тривалості дії. Більш конкретно, існує необхідність в інгібіторах ALK, що інгібують EML4-ALK протеїну злиття, який має мутацію L1196M та/або C1156Y. В даному контексті, представлений винахід стосується нових інгібіторів ALK.

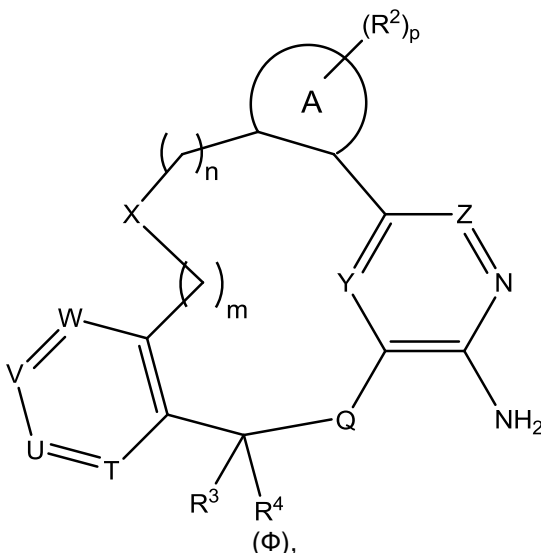
### Суть винаходу

Представлений винахід передбачає, в тому числі, нові сполуки та їх фармацевтично прийнятні солі, що можуть модулювати активність ALK та/або EML4-ALK, таким чином здійснюючи біологічні функції, включаючи, але не обмежуючись цим, інгібування клітинної проліферації та клітинної інвазивності, інгібування метастаз, включаючи апоптоз або інгібування ангиогенезу. Крім того, передбаченими є фармацевтичні композиції та лікарські засоби, які містять сполуки або солі за винаходом, самостійно або в комбінації з іншими терапевтичними агентами або паліативними агентами. Представлений винахід, крім того, передбачає, в тому числі, способи одержання нових сполук, солей та їх композицій, та способи застосування

вищезазначених.

Буде зрозумілим, що кожне втілення, яке описує сполуки за винаходом в даному документі, можуть поєднувати самостійно або в комбінації з будь-яким іншим варіантом втілення, що описує сполуки за винаходом за умови, що такі варіанти втілень не є сумісними один з одним.

5 В одному аспекті, винахід передбачає сполуку формули (Ф)



10

де:

X вибирають з групи, що складається з  $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r-$ ,  $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r-$ ,  $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$  та  $-(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r-$ ; або

X є  $C_6$ - $C_{12}$ ариленом або 5-12-членним гетероариленом, кожен з яких є необов'язково заміщеним 0-4  $R^{12}$  замісниками;

15

Y та Z кожен незалежно є N або CH, за умови, що, коли Y є N, то Z є CH, та коли Z є N, то Y є CH;

T є N або  $CR^{11a}$ ; U є N або  $CR^{11b}$ ; V є N або  $CR^{11c}$ ; та W є N або  $CR^{11d}$ ; за умови, що не більше ніж два з T, U, V та W є N;

Q є O або  $CH_2$ ;

20

A є кільцем, вибраним з групи, що складається з  $C_6$ - $C_{12}$ арилу та 5-12-членного гетероарилу;

$R^1$  вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, OH,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

25

кожен  $R^2$  та  $R^{12}$  незалежно вибирають з групи, що складається з галогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу,  $-S(O)_tR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-S(O)_2OR^7$ ,  $-NO_2$ ,  $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-OC(O)R^7$ ,  $-O(CR^5R^6)_qR^7$ ,  $-NR^7C(O)R^8$ ,  $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$ ,  $-(CR^5R^6)_qC_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $-(CR^5R^6)_qC_6$ - $C_{12}$ арилу,  $-(CR^5R^6)_q$ -3-12-членного гетероаліциклілу,  $-(CR^5R^6)_q$ -5-6-членного гетероарилу,  $-C(=NR^7)NR^7R^8$ ,  $-NR^7C(O)NR^7R^8$ ,  $-NR^7S(O)_2R^8$  та  $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$ ; де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^9$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

35

$R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу, де кожен гідроген в  $C_1$ - $C_6$ алкілі та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

40

кожен  $R^5$  та  $R^6$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-

членного гетероарили,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$  та  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ; де кожен гідроген в згаданому  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілі,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілі,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі, та 5-6-членному гетероарили

незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$  або  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ;

кожен  $\text{R}^7$  та  $\text{R}^8$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілі,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілі,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилі, 3-12-членного гетероаліциклілі та 5-6-членного гетероарили, де кожен гідроген в згаданому  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілі,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілі,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарили

незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$  або  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ;

кожен  $\text{R}^9$  та  $\text{R}^{10}$  незалежно вибирають з гідрогену,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілі,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілі,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилі, 3-12-членного гетероаліциклілі та 5-6-членного гетероарили;

кожен  $\text{R}^{11a}$ ,  $\text{R}^{11b}$ ,  $\text{R}^{11c}$  та  $\text{R}^{11d}$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, галогену та  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілі;

$m \in 0, 1, 2$  або  $3$ ;

$n \in 0, 1, 2$  або  $3$ ;

$p \in 0, 1, 2, 3$  або  $4$ ;

кожен  $q$  незалежно  $\in 0, 1, 2$  або  $3$ ;

кожен  $r$  незалежно  $\in 0, 1, 2$  або  $3$ ; та

кожен  $t$  незалежно  $\in 0, 1$  або  $2$ ;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В одному варіанті втілення даного аспекту,  $\text{T} \in \text{CR}^{11a}$ ,  $\text{U} \in \text{CR}^{11b}$ ,  $\text{V} \in \text{CR}^{11c}$ ; та  $\text{W} \in \text{CR}^{11d}$ . В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $\text{T} \in \text{N}$ ;  $\text{U} \in \text{CR}^{11b}$ ;  $\text{V} \in \text{CR}^{11c}$ ; та  $\text{W} \in \text{CR}^{11d}$ . В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $\text{T} \in \text{CR}^{11a}$ ;  $\text{U} \in \text{N}$ ;  $\text{V} \in \text{CR}^{11c}$ ; та  $\text{W} \in \text{CR}^{11d}$ . В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $\text{T} \in \text{CR}^{11a}$ ;  $\text{U} \in \text{CR}^{11b}$ ;  $\text{V} \in \text{N}$ ; та  $\text{W} \in \text{CR}^{11d}$ . В наступному варіанті втілення даного аспекту,  $\text{T} \in \text{CR}^{11a}$ ;  $\text{U} \in \text{CR}^{11b}$ ;  $\text{V} \in \text{CR}^{11c}$ ; та  $\text{W} \in \text{N}$ . В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $\text{T}$  та  $\text{U} \in \text{N}$ ;  $\text{V} \in \text{CR}^{11c}$ ; та  $\text{W} \in \text{CR}^{11d}$ . В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $\text{T}$  та  $\text{V} \in \text{N}$ ;  $\text{U} \in \text{CR}^{11b}$ ; та  $\text{W} \in \text{CR}^{11d}$ . В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $\text{T}$  та  $\text{W} \in \text{N}$ ;  $\text{U} \in \text{CR}^{11b}$ ; та  $\text{V} \in \text{CR}^{11c}$ . В ще іншому варіанті втілення даного аспекту,  $\text{U}$  та  $\text{V} \in \text{N}$ ;  $\text{T} \in \text{CR}^{11a}$ ; та  $\text{W} \in \text{CR}^{11d}$ . В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $\text{U}$  та  $\text{W} \in \text{N}$ ;  $\text{T} \in \text{CR}^{11a}$ ; та  $\text{V} \in \text{CR}^{11c}$ . В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $\text{V}$  та  $\text{W} \in \text{N}$ ;  $\text{T} \in \text{CR}^{11a}$ ; та  $\text{U} \in \text{CR}^{11b}$ .

В деяких варіантах втілення, щонайменше, один з  $\text{R}^{11a}$ ,  $\text{R}^{11b}$ ,  $\text{R}^{11c}$ , та  $\text{R}^{11d}$  є галогеном, переважно флуором або хлором. В інших варіантах втілення, щонайменше, два з  $\text{R}^{11a}$ ,  $\text{R}^{11b}$ ,  $\text{R}^{11c}$  та  $\text{R}^{11d}$  є галогеном, переважно флуором або хлором. В деяких таких варіантах втілення,  $\text{R}^{11b}$  є галогеном, переважно флуором. В деяких варіантах втілення, кожен з  $\text{R}^{11a}$ ,  $\text{R}^{11c}$ , та  $\text{R}^{11d}$  є гідрогеном. В конкретних варіантах втілення,  $\text{T} \in \text{CR}^{11a}$ ;  $\text{U} \in \text{CR}^{11b}$ ;  $\text{V} \in \text{CR}^{11c}$ ; та  $\text{W} \in \text{CR}^{11d}$ ;  $\text{R}^{11b}$  є галогеном, зокрема, флуором; та кожен з  $\text{R}^{11a}$ ,  $\text{R}^{11c}$  та  $\text{R}^{11d}$  є гідрогеном.

В іншому аспекті даного варіанту втілення,  $\text{Y} \in \text{CH}$  та  $\text{Z} \in \text{CH}$ . В іншому варіанті втілення,  $\text{Y} \in \text{CH}$  та  $\text{Z} \in \text{N}$ . В іншому варіанті втілення,  $\text{Y} \in \text{N}$  та  $\text{Z} \in \text{CH}$ .

В одному варіанті втілення даного аспекту,  $\text{X} \in -(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_r-$ . В деяких таких варіантах втілення, коли  $\text{X} \in -(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_r-$ ,  $m \in 0$  та  $n \in 3$ . В інших таких варіантах втілення,  $m \in 1$  та  $n \in 2$ . В інших таких варіантах втілення,  $m \in 2$  та  $n \in 1$ . В ще інших варіантах втілення,  $m \in 3$  та  $n \in 0$ . В наступних таких варіантах втілення,  $m \in 3$  та  $n \in 3$ . В іншому такому варіанті втілення,  $s$ ,  $m \in 2$  та  $n \in 2$ . В іншому такому варіанті втілення,  $m \in 1$  та  $n \in 1$ . В ще іншому такому варіанті втілення,  $m \in 0$ ,  $n \in 3$ ,  $q \in 0$  та  $r \in 0$ . В іншому такому варіанті втілення,  $m \in 1$ ,  $n \in 2$ ,  $q \in 0$  та  $r \in 0$ . В іншому такому варіанті втілення,  $m \in 2$ ,  $n \in 1$ ,  $q \in 0$  та  $r \in 0$ . В іншому такому варіанті втілення,  $m \in 3$ ,  $n \in 0$ ,  $q \in 0$  та  $r \in 0$ .

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $\text{X}$  вибирають з групи, що складається з  $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{N}(\text{R}^1)(\text{CR}^5\text{R}^6)_r-$ ,  $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)(\text{CR}^5\text{R}^6)_r-$  та  $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_r-$ . В деяких таких варіантах втілення,  $\text{X} \in -(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{N}(\text{R}^1)(\text{CR}^5\text{R}^6)_r-$ . В інших таких варіантах втілення,  $\text{X} \in -(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)(\text{CR}^5\text{R}^6)_r-$ . В інших таких варіантах втілення даного аспекту,  $\text{X} \in -(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_r-$ .

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $\text{X} \in -(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{N}(\text{R}^1)(\text{CR}^5\text{R}^6)_r-$ . В деяких таких варіантах втілення, коли  $\text{X} \in -(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{N}(\text{R}^1)(\text{CR}^5\text{R}^6)_r-$ ,  $m \in 0$  та  $n \in 3$ . В інших таких варіантах втілення,  $m \in 1$  та  $n \in 2$ . В інших таких варіантах втілення,  $m \in 2$  та  $n \in 1$ . В інших таких варіантах втілення,  $m \in 3$  та  $n \in 0$ . В ще інших таких варіантах втілення,  $m \in 3$  та  $n \in 3$ . В наступних таких

варіантах втілення,  $m \in 2$  та  $n \in 2$ . В ще інших таких варіантах втілення,  $m \in 1$  та  $n \in 1$ .

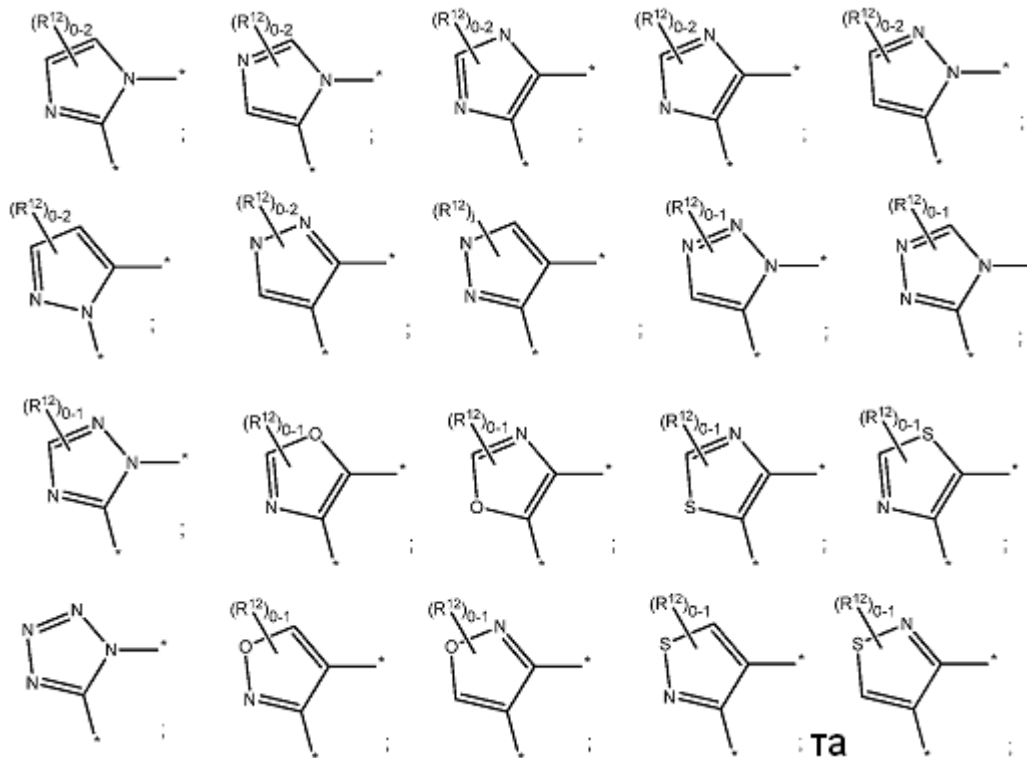
В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $X \in -(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)(\text{CR}^5\text{R}^6)_r-$ . В деяких таких варіантах втілення, коли  $X \in -(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)(\text{CR}^5\text{R}^6)_r-$ ,  $m \in 0$  та  $n \in 1$ . В інших таких варіантах втілення,  $m \in 0$  та  $n \in 2$ . В інших таких варіантах втілення,  $m \in 0$  та  $n \in 3$ . В інших таких варіантах втілення,  $m \in 2$  та  $n \in 0$ . В ще інших таких варіантах втілення,  $m \in 2$  та  $n \in 2$ . В ще іншому такому варіанті втілення,  $m \in 0$ ,  $n \in 1$ ,  $q \in 0$  та  $r \in 0$ . В іншому такому варіанті втілення,  $m \in 0$ ,  $n \in 2$ ,  $q \in 0$  та  $r \in 0$ . В ще іншому такому варіанті втілення,  $m \in 0$ ,  $n \in 3$ ,  $q \in 0$  та  $r \in 0$ . В іншому такому варіанті втілення,  $m \in 0$ ,  $n \in 0$ ,  $q \in 0$  та  $r \in 1$ . В іншому такому варіанті втілення,  $m \in 0$ ,  $n \in 0$ ,  $q \in 0$  та  $r \in 2$ . В ще іншому такому варіанті втілення,  $m \in 2$ ,  $n \in 0$ ,  $q \in 0$  та  $r \in 0$ .

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $X \in -(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_r-$ . В деяких таких варіантах втілення, коли  $X \in -(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_r-$ ,  $m \in 0$  та  $n \in 1$ . В інших таких варіантах втілення,  $m \in 0$  та  $n \in 2$ . В інших таких варіантах втілення,  $m \in 2$  та  $n \in 0$ . В інших таких варіантах втілення,  $m \in 0$  та  $n \in 3$ . В інших таких варіантах втілення,  $m \in 2$  та  $n \in 0$ . В ще інших таких варіантах втілення,  $m \in 2$  та  $n \in 2$ . В ще іншому такому варіанті втілення,  $m \in 0$ ,  $n \in 1$ ,  $q \in 0$  та  $r \in 0$ . В іншому такому варіанті втілення,  $m \in 0$ ,  $n \in 2$ ,  $q \in 0$  та  $r \in 0$ . В ще іншому такому варіанті втілення,  $m \in 0$ ,  $n \in 3$ ,  $q \in 0$  та  $r \in 0$ . В іншому такому варіанті втілення,  $m \in 0$ ,  $n \in 0$ ,  $q \in 0$  та  $r \in 1$ . В іншому такому варіанті втілення,  $m \in 0$ ,  $n \in 0$ ,  $q \in 0$  та  $r \in 2$ . В іншому такому варіанті втілення,  $m \in 2$ ,  $n \in 0$ ,  $q \in 0$  та  $r \in 0$ . В іншому такому варіанті втілення,  $m \in 1$ ,  $n \in 1$ ,  $q \in 0$  та  $r \in 0$ . В іншому такому варіанті втілення,  $m \in 2$ ,  $n \in 1$ ,  $q \in 0$  та  $r \in 0$ .

В ще іншому такому варіанті втілення,  $m \in 3$ ,  $n \in 0$ ,  $q \in 0$  та  $r \in 0$ .

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $X \in \text{C}_6\text{-C}_{12}\text{ариленом}$  або 5-12-членним гетероариленом, кожен з яких є необов'язково заміщеним 0-4  $\text{R}^{12}$  замісниками. В деяких таких варіантах втілення,  $m \in 0$  та  $n \in 1$ . В інших таких варіантах втілення,  $m \in 0$  та  $n \in 2$ . В будь-якому варіанті втілення даного аспекту,  $X \in \text{C}_6\text{-C}_{12}\text{ариленом}$  або 5-12-членним гетероариленом, вибраним з групи, що складається з 1,2-дизаміщеного фенільного, піридинового, піримідинового, піридазинового, піразинового, триазинового, піразольного, імідазольного, триазольного, тетразольного, тіазольного, ізотіазольного, оксазольного та ізоксазольного кільця, кожен з яких є необов'язково заміщеним 0-4  $\text{R}^{12}$  замісниками. В деяких таких варіантах втілення,  $m \in 0$  та  $n \in 1$ . В інших таких варіантах втілення,  $m \in 0$  та  $n \in 2$ .

В конкретних варіантах втілення,  $X$  вибирають з групи, що складається з:



де зірочки (\*) представляють собою точки приєднання до макроциклічного кільця.

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $\text{R}^1$  вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу та  $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкілу, де кожен гідроген в згаданому  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілі та  $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкілі.

С<sub>6</sub>циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>r</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>.

В іншому варіанті втілення даного аспекту, R<sup>1</sup> вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу та C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу. В конкретних варіантах втілення, R<sup>1</sup> є гідрогеном, метилом, етилом або циклопропілом. В деяких варіантах втілення, R<sup>1</sup> є гідрогеном. В інших варіантах втілення, R<sup>1</sup> є метилом. В інших варіантах втілення, R<sup>1</sup> є етилом. В інших варіантах втілення, R<sup>1</sup> є циклопропілом.

В іншому варіанті втілення даного аспекту, кожен R<sup>2</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, -S(O)<sub>r</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup> та -CN; де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі та C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>r</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>.

В іншому варіанті втілення даного аспекту, кожен R<sup>2</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, -S(O)<sub>r</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup> та -CN.

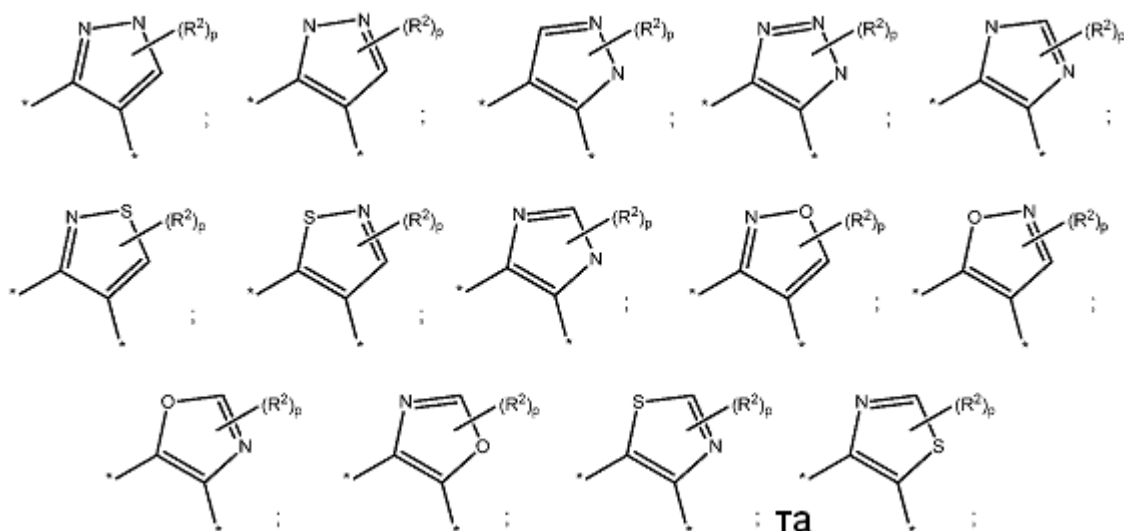
В іншому варіанті втілення даного аспекту, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу. В багаторазових варіантах втілення, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожен незалежно є гідрогеном або метилом. В деяких таких варіантах втілення, кожен з R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> є гідрогеном. В інших таких варіантах втілення, один з R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> є гідрогеном та інший є метилом.

В деяких варіантах втілення даного аспекту, Q є O. В інших варіантах втілення даного аспекту, Q є CH<sub>2</sub>.

В одному варіанті втілення даного аспекту, A є кільцем, вибраним з групи, що складається з C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу та 5-12-членного гетероарилу. В варіантах втілення даного аспекту, кільце A є необов'язково заміщеним 0 - 4 групами замісника, міченими як -(R<sup>2</sup>)<sub>p</sub>, де p є 0, 1, 2, 3 або 4. Кваліфікованому фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що кількість R<sup>2</sup> замісників в кільці A є обмеженою кількістю відкритих валентних положень в кільці A, де два з валентних положень є використаними для введення A-кільця в макроциклічне кільце.

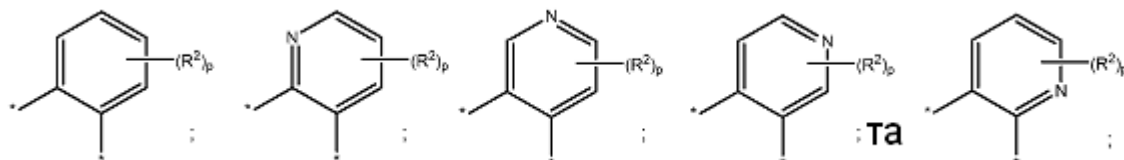
В іншому варіанті втілення даного аспекту, A є C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арильним або 5-12-членним гетероарильним кільцем, вибраним з групи, що складається з фенілу, піридину, піримідину, піридазину, піразину, триазину, піразолу, імідазолу, триазолу, тетразолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу. В деяких таких варіантах втілення, A є кільцем, вибраним з групи, що складається з фенілу, піридину, піримідину, піридазину, піразину та триазину. В інших таких варіантах втілення, A є кільцем, вибраним з групи, що складається з піразолу, імідазолу, триазолу, тетразолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу. В певних варіантах втілення, A є кільцем, вибраним з групи, що складається з піразолу, триазолу, тіазолу, ізотіазолу та ізоксазолу. В конкретних варіантах втілення, A є піразольним кільцем. В інших варіантах втілення, A є триазольним кільцем. В інших варіантах втілення, A є ізотіазольним кільцем. В ще інших варіантах втілення, A є ізоксазольним кільцем. В наступних варіантах втілення, A є фенільним або піридильним кільцем.

В деяких варіантах втілення даного аспекту, A вибирають з групи, що складається з:



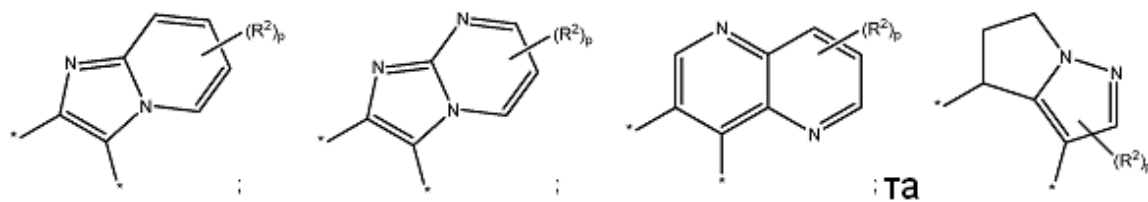
де зірочки (\*) представляють собою точки приєднання до макроциклічного кільця. В деяких таких варіантах втілення,  $p \in 0, 1$  або  $2$ , та кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $-S(O)_rR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  та  $-CN$ .

В інших варіантах втілення даного аспекту, А є кільцем, вибраним з групи, що складається з:



де зірочки (\*) представляють собою точки приєднання до макроциклічного кільця. В деяких таких варіантах втілення,  $p \in 0, 1$  або  $2$ , та кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $-S(O)_rR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  та  $-CN$ .

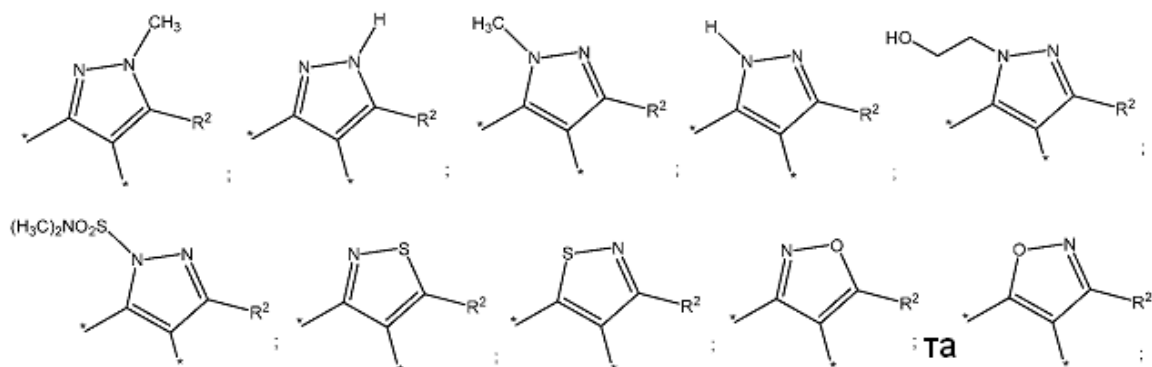
В інших варіантах втілення даного аспекту, А є кільцем, вибраним з групи, що складається з:



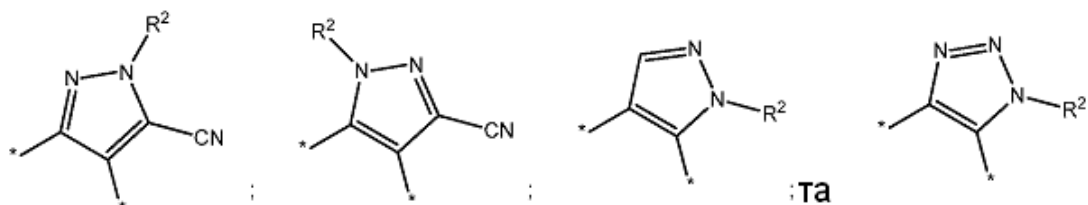
де зірочки (\*) представляють собою точки приєднання до макроциклічного кільця. В деяких таких варіантах втілення,  $p \in 0, 1$  або  $2$ , та кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $-S(O)_rR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  та  $-CN$ .

В конкретних варіантах втілення, А вибирають з групи, що складається з:





де зірочки (\*) представляють собою точки приєднання до макроциклічного кільця, та де  $R^2$  вибирають з групи, що складається з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  та  $-CN$ . В деяких таких варіантах втілення,  $R^2$  вибирають з групи, що складається з метилу, етилу, циклопропілу, метокси, етокси та  $-CN$ .  
В інших конкретних варіантах втілення, А вибирають з групи, що складається з:



10

де зірочки (\*) представляють собою точки приєднання до макроциклічного кільця, та де  $R^2$  вибирають з групи, що складається з  $C_1$ - $C_6$ алкілу та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу; та де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген або  $-OH$ . В деяких таких варіантах втілення,  $R^2$  вибирають з групи, що складається з метилу, етилу,  $-2$ -гідроксietилу, пропілу, ізопропілу,  $n$ -бутилу, ізобутилу, втор-бутилу, дифлуоретилу, трифлуоретилу, циклопропілу та циклобутилу.

15

Певні переважні варіанти втілення сполуки формули (Ф) або її фармацевтично прийнятної солі, мають одну, дві або більше з наступних переважних характерних особливостей, які можуть виникнути в поєднанні з багатьма потенційними значеннями, які є такими, що не суперечать один одному:

20

$T \in CR^{11a}$ ,  $U \in CR^{11b}$ ,  $V \in CR^{11c}$ ; та  $W \in CR^{11d}$ ; де, щонайменше, один з  $R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$ , та  $R^{11d}$  є галогеном, переважно, флуором або хлором;

$R^{11b}$  є галогеном, переважно флуором, та кожен з  $R^{11a}$ ,  $R^{11c}$ , та  $R^{11d}$  є гідрогеном;

$X \in -(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r$ , де кожен з  $R^5$  та  $R^6 \in H$ ;  $m \in 0$ ; та  $n \in 0$ ;

25

$X \in -(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r$ , де кожен з  $R^5$  та  $R^6 \in H$ ;  $m \in 0$ ; та  $n \in 0$ ;

$X \in -(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r$ , де кожен з  $R^5$  та  $R^6 \in H$ ,  $m \in 0$  та  $n \in 0$ ;

$q \in 1$ , та  $r \in 1$ ;

$q \in 0$ , та  $r \in 1$ ;

$Y$  та  $Z$  кожен  $\in CH$ ;

30

$Y \in N$  та  $Z \in CH$ ;

$Q \in O$ ;

$R^1$  вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу;

$R^1$  є гідрогеном, метилом, етилом або циклопропілом;

$R^1$  є метилом;

35

А є  $C_6$ - $C_{12}$ арильним або 5-12-членним гетероарильним кільцем, вибраним з групи, що складається з фенілу, піридину, піримідину, піридазину, піразину, триазину, піразолу, імідазолу, триазолу, тетразолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу;

А є  $C_6$ - $C_{12}$ арильним або 5-12-членним гетероарильним кільцем, вибраним з фенілу, піразолу, імідазолу, триазолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу;

40

А є  $C_6$ - $C_{12}$ арильним або 5-12-членним гетероарильним кільцем, вибраним з фенілу, піразолу, триазолу, ізотіазолу та ізоксазолу;

А є піразолом;

$p \in 0, 1$  або  $2$ ;

$R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $-S(O)_iR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  та  $-CN$ ;

$R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу;

$R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно є гідрогеном або метилом;

5 один з  $R^3$  та  $R^4$  є гідрогеном та інший є метилом;

$R^5$  та  $R^6$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу;

$R^5$  та  $R^6$  кожен незалежно є гідрогеном або метилом;

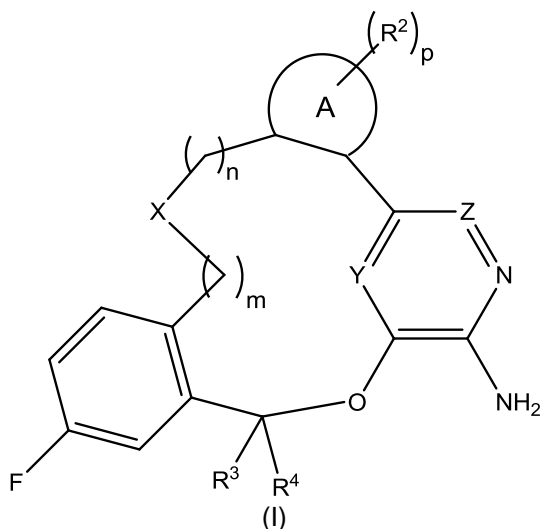
кожен з  $R^5$  та  $R^6$  є гідрогеном;

10  $R^7$  та  $R^8$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу; де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_iR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^9$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ; та кожен  $R^9$  та  $R^{10}$  незалежно вибирають з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу.

15 Варіанти втілення, описані вище як прийнятні для сполук формули (Ф), включаючи комбінації переважних варіантів втілення, крім того, є прийнятними для сполук формул (I) - (XXX), щодо багатьох потенційних значень, які є такими, що не суперечать один одному, як описано далі в даному документі.

Конкретні ароматичні та гетероароматичні групи, описані вище як прийнятні для кільця А в формулі Ф, до того ж, є прийнятними для кільця А в сполуках формул (I) - (XXX), як описано 20 далі в даному документі.

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку формули (I)



25 де:

X вибирають з групи, що складається з  $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r-$ ,  $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r-$ ,  $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$  та  $-(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r-$ ;

30 Y та Z кожен незалежно є N або CH, за умови, що коли Y є N, то Z є CH, та коли Z є N, то Y є CH;

A є кільцем, вибраним з  $C_6$ - $C_{12}$ арилу та 5-6-членного гетероарилу;

35  $R^1$  вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_iR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

40 кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з галогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу,  $-S(O)_iR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-S(O)_2OR^7$ ,  $-NO_2$ ,  $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-OC(O)R^7$ ,  $-O(CR^5R^6)_qR^7$ ,  $-NR^7C(O)R^8$ ,  $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$ ,  $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-C(=NR^7)NR^7R^8$ ,  $-NR^7C(O)NR^7R^8$ ,  $-NR^7S(O)_2R^8$  та  $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$ ; де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5- 45

6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

5 R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожен незалежно вибирають з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу та C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, де кожен гідроген в C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі та C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

10 кожен R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарили, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> та -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі, та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

15 кожен R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарили, де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

20 кожен R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> незалежно вибирають з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарили;

25 m є 0, 1, 2 або 3;

n є 0, 1, 2 або 3;

p є 0, 1, 2, 3 або 4;

кожен q незалежно є 0, 1, 2 або 3;

30 кожен r незалежно є 0, 1, 2 або 3; та

кожен t незалежно є 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В одному варіанті втілення даного аспекту, Y є N. В іншому варіанті втілення даного аспекту, Z є N. В іншому аспекті даного варіанту втілення, Y є CH та Z є CH.

35 В іншому варіанті втілення даного аспекту, X є -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>r</sub>-. В деяких таких варіантах втілення, коли X є -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>r</sub>-, m є 0 та n є 3. В інших таких варіантах втілення, m є 1 та n є 2. В інших таких варіантах втілення, m є 2 та n є 1. В інших таких варіантах втілення, m є 3 та n є 0. В ще інших таких варіантах втілення, m є 3 та n є 3. В інших таких варіантах втілення, m є 2 та n є 2. В наступних таких варіантах втілення, m є 1 та n є 1. В інших таких варіантах втілення, m є 0, n є 3, q є 0 та r є 0. В ще інших таких варіантах втілення, m є 1, n є 2, q є 0 та r є 0. В інших таких варіантах втілення, m є 2, n є 1, q є 0 та r є 0. В ще інших таких варіантах втілення, m є 3, n є 0, q є 0 та r є 0.

40 В іншому варіанті втілення даного аспекту, X вибирають з групи, що складається з -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>N(R<sup>1</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>r</sub>-, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)N(R<sup>1</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>r</sub>- та -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>N(R<sup>1</sup>)C(O)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>r</sub>-. В одному такому варіанті втілення даного аспекту, X є -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>N(R<sup>1</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>r</sub>-. В іншому такому варіанті втілення даного аспекту, X є -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)N(R<sup>1</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>r</sub>-. В іншому такому варіанті втілення даного аспекту, X є -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>N(R<sup>1</sup>)C(O)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>r</sub>-.  
45

В іншому варіанті втілення даного аспекту, X є -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>N(R<sup>1</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>r</sub>-. В деяких таких варіантах втілення, коли X є -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>N(R<sup>1</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>r</sub>-, m є 0 та n є 3. В інших таких варіантах втілення, m є 1 та n є 2. В інших таких варіантах втілення, m є 2 та n є 1. В інших таких варіантах втілення, m є 3 та n є 0. В ще інших таких варіантах втілення, m є 3 та n є 3. В інших таких варіантах втілення, m є 2 та n є 2. В наступних таких варіантах втілення, m є 1 та n є 1. В інших таких варіантах втілення, m є 0, n є 3, q є 0 та r є 0. В ще інших таких варіантах втілення, m є 1, n є 2, q є 0 та r є 0. В інших таких варіантах втілення, m є 2, n є 1, q є 0 та r є 0. В ще інших таких варіантах втілення, m є 3, n є 0, q є 0 та r є 0. В інших таких варіантах втілення, m є 1, n є 1, q є 0 та r є 0.  
50  
55

В іншому варіанті втілення даного аспекту, X є -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)N(R<sup>1</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>r</sub>-. В деяких таких варіантах втілення, коли X є -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)N(R<sup>1</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>r</sub>-, m є 0 та n є 2. В інших таких варіантах втілення, m є 0 та n є 1. В ще інших таких варіантах втілення, m є 2 та n є 0. В наступних таких варіантах втілення, m є 2 та n є 2. В інших таких варіантах втілення, m є 0, n є 2, q є 0 та r є 0. В  
60

ще інших таких варіантах втілення,  $m \in 0$ ,  $n \in 1$ ,  $q \in 0$  та  $r \in 0$ . В інших таких варіантах втілення,  $m \in 2$ ,  $n \in 0$ ,  $q \in 0$  та  $r \in 0$ .

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $X \in -(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r$ . В деяких таких варіантах втілення, коли  $X \in -(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r$ ,  $m \in 0$  та  $n \in 2$ . В інших таких варіантах втілення,  $m \in 0$  та  $n \in 1$ . В ще інших таких варіантах втілення,  $m \in 2$  та  $n \in 0$ . В інших таких варіантах втілення,  $m \in 0$ ,  $n \in 2$ ,  $q \in 0$  та  $r \in 0$ . В ще інших таких варіантах втілення,  $m \in 0$ ,  $n \in 1$ ,  $q \in 0$  та  $r \in 0$ . В інших таких варіантах втілення,  $m \in 2$ ,  $n \in 0$ ,  $q \in 0$  та  $r \in 0$ .

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $R^1$  вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу, де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_rR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ . В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $R^1$  вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкіл.

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $R^1$  вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу. В конкретних варіантах втілення,  $R^1$  є гідрогеном, метилом, етилом або циклопропілом. В деяких варіантах втілення,  $R^1$  є гідроген. В інших варіантах втілення,  $R^1$  є метил. В інших варіантах втілення,  $R^1$  є етилом. В інших варіантах втілення,  $R^1$  є циклопропілом.

В іншому варіанті втілення даного аспекту, кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $-S(O)_rR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  та  $-CN$ ; де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_rR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^9$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ .

В іншому варіанті втілення даного аспекту, кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $-S(O)_rR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  та  $-CN$ .

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $A$  є кільцем, вибраним з фенілу, піридину, триазину, піразолу, імідазолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу або ізоксазолу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $A$  є кільцем, вибраним з групи, що складається з фенілу, піридину, піримідину, піридазину, піразину, триазину, піразолу, імідазолу, триазолу, тетразолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу. В конкретних варіантах втілення даного аспекту,  $A$  є кільцем, вибраним з групи, що складається з конкретних кілець, вказаних як такі, що є прийнятними для сполук формули 1, вище.

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу. В багаторазових варіантах втілення,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно є гідрогеном або метилом. В деяких таких варіантах втілення, кожен з  $R^3$  та  $R^4$  є гідрогеном. В інших таких варіантах втілення, один з  $R^3$  та  $R^4$  є гідрогеном та інший є метилом.

Певні переважні варіанти втілення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятною солі, мають одну, дві або більше з наступних переважних характерних особливостей, які можуть виникати в поєднанні з багатьма потенційними значеннями, які є такими, що не суперечать один одному:

$X \in -(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r$ , де кожен з  $R^5$  та  $R^6 \in H$ ;  $m \in 0$ ; та  $n \in 0$ ;

$X \in -(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r$ , де кожен з  $R^5$  та  $R^6 \in H$ ;  $m \in 0$ ; та  $n \in 0$ ;

$X \in -(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r$ , де кожен з  $R^5$  та  $R^6 \in H$ ,  $m \in 0$  та  $n \in 0$ ;

$q \in 1$ , та  $r \in 1$ ;

$q \in 0$ , та  $r \in 1$ ;

$Y$  та  $Z$  кожен  $\in CH$ ;

$Y \in N$  та  $Z \in CH$ ;

$R^1$  вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу;

$R^1$  є гідрогеном, метилом, етилом або циклопропілом;

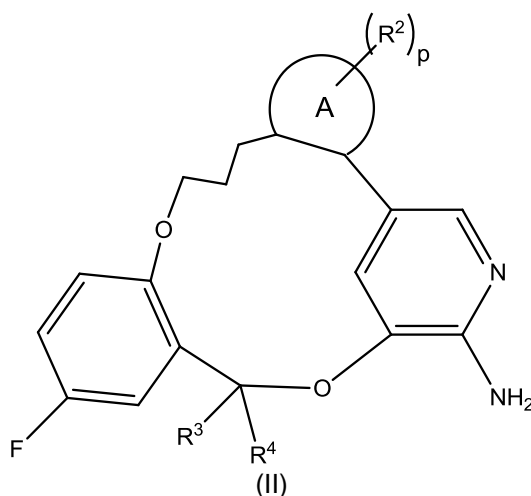
$R^1$  є метилом;

$A$  є  $C_6$ - $C_{12}$ ариллом або 5-12-членним гетероарильним кільцем, вибраним з групи, що складається з фенілу, піридину, піримідину, піридазину, піразину, триазину, піразолу, імідазолу, триазолу, тетразолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу;

$A$  є  $C_6$ - $C_{12}$ арильним або 5-12-членним гетероарильним кільцем, вибраним з фенілу, піразолу, імідазолу, триазолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу;

$A$  є  $C_6$ - $C_{12}$ арильним або 5-12-членним гетероарильним кільцем, вибраним з фенілу, піразолу, триазолу, ізотіазолу та ізоксазолу;

А є піразолом;  
 р є 0, 1 або 2;  
 $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $-S(O)_pR^7$ ,  
 $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  та  $-CN$ ;  
 5  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу;  
 $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно є гідрогеном або метилом;  
 один з  $R^3$  та  $R^4$  є гідрогеном та інший є метилом;  
 $R^5$  та  $R^6$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу;  
 $R^5$  та  $R^6$  кожен незалежно є гідрогеном або метилом;  
 10 кожен з  $R^5$  та  $R^6$  є гідрогеном;  
 $R^7$  та  $R^8$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу; де  
 кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на  
 галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_pR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^9$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  
 $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;  
 15 кожен  $R^9$  та  $R^{10}$  незалежно вибирають з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу.  
 В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку формули (II)



де:

А є кільцем вибраним з  $C_6$ - $C_{12}$ арилу та 5-6-членного гетероарилу;  
 кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з галогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ -  
 $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-  
 25 членного гетероарилу,  $-S(O)_pR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-S(O)_2OR^7$ ,  $-NO_2$ ,  $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  
 $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^7$ ,  
 $-OC(O)R^7$ ,  $-O(CR^5R^6)_qR^7$ ,  $-NR^7C(O)R^8$ ,  $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$ ,  $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-C(=NR^7)NR^7R^8$ ,  
 $-NR^7C(O)NR^7R^8$ ,  $-NR^7S(O)_2R^8$  та  $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$ ; де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  
 $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-  
 30 6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  
 $-S(O)_pR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^9$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  
 $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;  
 $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу, де кожен  
 гідроген в  $C_1$ - $C_6$ алкілі та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на  
 35 галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_pR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^9$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  
 $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;  
 кожен  $R^5$  та  $R^6$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ -  
 $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-  
 40 членного гетероарилу,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_pR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  
 $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  та  
 $-C(O)NR^9R^{10}$ ; де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ -  
 $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі, та 5-6-членному гетероарилі  
 незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_pR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  
 $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  
 45  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;  
 кожен  $R^7$  та  $R^8$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ -

С<sub>6</sub>алкенілу, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкінілу, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкілу, С<sub>6</sub>-С<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілі, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкенілі, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкінілі, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкілі, С<sub>6</sub>-С<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> незалежно вибирають з гідрогену, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілу, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкенілу, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкінілу, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкілу, С<sub>6</sub>-С<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу;  
p є 0, 1, 2, 3 або 4;

кожен q незалежно є 0, 1, 2 або 3;

кожен r незалежно є 0, 1, 2 або 3; та

кожен t незалежно є 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В одному варіанті втілення даного аспекту, кожен R<sup>2</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілу, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкілу, -S(O)<sub>r</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup> та -CN; де кожен гідроген в згаданому С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілі та С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>.

В іншому аспекті даного варіанту втілення, кожен R<sup>2</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілу, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкілу, -S(O)<sub>r</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup> та -CN.

В іншому варіанті втілення даного аспекту, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілу. В багаторазових варіантах втілення, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожен незалежно є гідрогеном або метилом. В деяких таких варіантах втілення, кожен з R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> є гідрогеном. В інших таких варіантах втілення, один з R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> є гідрогеном, та інший є метилом.

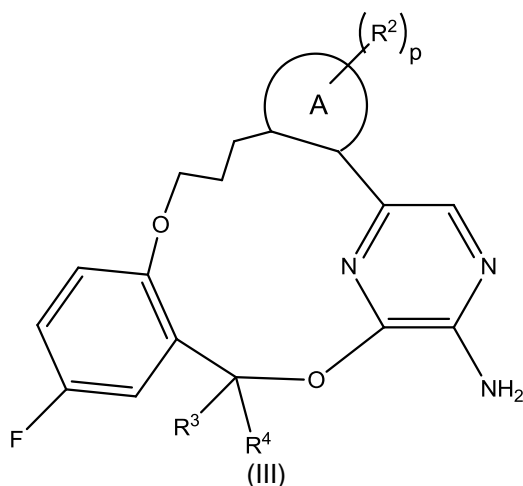
В іншому варіанті втілення даного аспекту, А є кільцем, вибраним з групи, що складається з фенілу, піридину, піримідину, піридазину, піразину, триазину, піразолу, імідазолу, триазолу, тетразолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу. В конкретних варіантах втілення даного аспекту, А є кільцем, вибраним з групи, що складається з конкретних кілець, вказаних як такі, що є прийнятними для сполук формули Ф, вище.

В іншому варіанті втілення даного аспекту, А є кільцем, вибраним з фенілу, піридину, триазину, піразолу, імідазолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту, А є кільцем, вибраним з фенілу, піридину, триазину, піразолу, імідазолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу; кожен R<sup>2</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілу, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкілу, -S(O)<sub>r</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup> та -CN; та R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту, А є кільцем, вибраним з групи, що складається з фенілу, піридину, піримідину, піридазину, піразину, триазину, піразолу, імідазолу, триазолу, тетразолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу. В деяких таких варіантах втілення, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілу. В інших таких варіантах втілення, кожен R<sup>2</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілу, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкілу, -S(O)<sub>r</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup> та -CN; та R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілу.

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку формули (III)



де:

5 А є кільцем, вибраним з C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу та 5-6-членного гетероарилу;  
кожен R<sup>2</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -N(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -CN, -C(O)R<sup>7</sup>,  
10 -OC(O)R<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)OR<sup>7</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> та -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>,  
15 -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожен незалежно вибирають з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу та C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, де кожен гідроген в C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі та C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

20 кожен R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> та -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі, та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

25 кожен R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилу незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

30 кожен R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> незалежно вибирають з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу;

p є 0, 1, 2, 3 або 4;

кожен q незалежно є 0, 1, 2 або 3;

40 кожен r незалежно є 0, 1, 2 або 3; та

кожен t незалежно є 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В одному варіанті втілення даного аспекту, кожен R<sup>2</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>,  
45 -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup> та -CN; де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі та C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>,

$-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ . В іншому варіанті втілення даного аспекту, кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $-S(O)_iR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  та  $-CN$ . В деяких таких варіантах втілення,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу. В багаторазових варіантах втілення,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно є гідрогеном або метилом. В деяких таких варіантах втілення, кожен з  $R^3$  та  $R^4$  є гідрогеном. В інших таких варіантах втілення, один з  $R^3$  та  $R^4$  є гідрогеном, та інший є метилом.

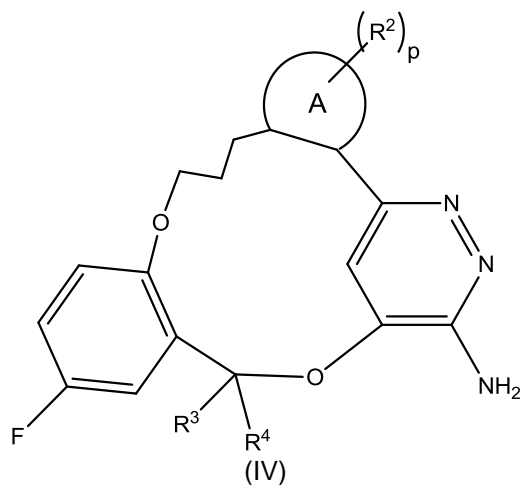
В іншому варіанті втілення даного аспекту, А є кільцем, вибраним з фенілу, піридину, триазины, піразолу, імідазолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту, А є кільцем, вибраним з групи, що складається з фенілу, піридину, піримідину, піридазину, піразину, триазины, піразолу, імідазолу, триазолу, тетразолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу. В конкретних варіантах втілення даного аспекту, А є кільцем, вибраним з групи, що складається з конкретних кілець, вказаних як такі, що є прийнятними для сполук формули Ф, вище.

В іншому варіанті втілення даного аспекту, А є кільцем, вибраним з фенілу, піридину, триазины, піразолу, імідазолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу. В деяких таких варіантах втілення,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту, А є кільцем, вибраним з групи, що складається з фенілу, піридину, піримідину, піридазину, піразину, триазины, піразолу, імідазолу, триазолу, тетразолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу; кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $-S(O)_iR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  та  $-CN$ ; та  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу.

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку формули (IV)



де:

А є кільцем, вибраним з  $C_6$ - $C_{12}$ арилу та 5-6-членного гетероарилу;

кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з галогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу,  $-S(O)_iR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-S(O)_2OR^7$ ,  $-NO_2$ ,  $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-OC(O)R^7$ ,  $-O(CR^5R^6)_qR^7$ ,  $-NR^7C(O)R^8$ ,  $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$ ,  $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-C(=NR^7)NR^7R^8$ ,  $-NR^7C(O)NR^7R^8$ ,  $-NR^7S(O)_2R^8$  та  $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$ ; де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_iR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^9$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ .

$R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу, де кожен гідроген в  $C_1$ - $C_6$ алкілі та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_iR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ .



кожен  $R^5$  та  $R^6$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  та  $-C(O)NR^9R^{10}$ ; де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

кожен  $R^7$  та  $R^8$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^9$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

кожен  $R^9$  та  $R^{10}$  незалежно вибирають з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу;  $p \in 0, 1, 2, 3$  або  $4$ ;

кожен  $q$  незалежно  $\in 0, 1, 2$  або  $3$ ;  
кожен  $r$  незалежно  $\in 0, 1, 2$  або  $3$ ; та  
кожен  $t$  незалежно  $\in 0, 1$  або  $2$ ;  
або її фармацевтично прийнятну сіль.

В одному варіанті втілення даного аспекту, кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $-S(O)_tR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  та  $-CN$ ; де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^9$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ . В іншому варіанті втілення даного аспекту, кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $-S(O)_tR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  та  $-CN$ . В деяких таких варіантах втілення,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу. В багаторазових варіантах втілення,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно  $\in$  гідрогеном або метилом. В деяких таких варіантах втілення, кожен з  $R^3$  та  $R^4$   $\in$  гідрогеном. В інших таких варіантах втілення, один з  $R^3$  та  $R^4$   $\in$  гідрогеном, та інший  $\in$  метилом.

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $A$   $\in$  кільцем, вибраним з фенілу, піридину, триазину, піразолу, імідазолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу.

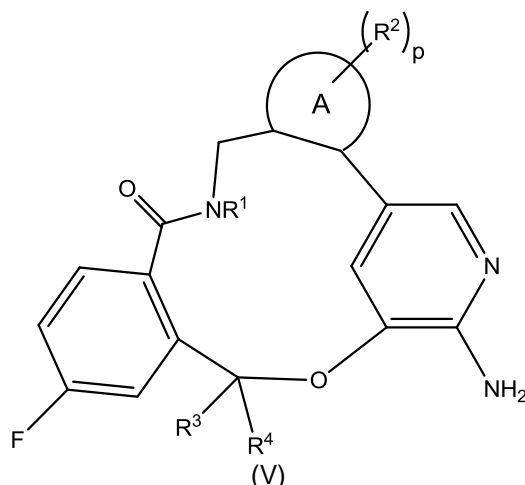
В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $A$   $\in$  кільцем, вибраним з групи, що складається з фенілу, піридину, піримідину, піридазину, піразину, триазину, піразолу, імідазолу, триазолу, тетразолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу. В конкретних варіантах втілення даного аспекту,  $A$   $\in$  кільцем, вибраним з групи, що складається з конкретних кілець, вказаних як такі, що  $\in$  прийнятними для сполук формули  $\Phi$ , вище.

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $A$   $\in$  кільцем, вибраним з фенілу, піридину, триазину, піразолу, імідазолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу. В деяких таких варіантах втілення,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $A$   $\in$  кільцем, вибраним з фенілу, піридину, триазину, піразолу, імідазолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу; кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $-S(O)_tR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  та  $-CN$ ; та  $R^3$  і  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $A$   $\in$  кільцем, вибраним з групи, що складається з фенілу, піридину, піримідину, піридазину, піразину, триазину, піразолу, імідазолу, триазолу, тетразолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу; кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $-S(O)_tR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  та  $-CN$ ; та  $R^3$  і  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу.

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку формули (V)



5

де:

A є кільцем, вибраним з C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу та 5-6-членного гетероарилу;

10 R<sup>1</sup> вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>i</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

15 кожен R<sup>2</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу, -S(O)<sub>i</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -N(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -CN, -C(O)R<sup>7</sup>, -OC(O)R<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)OR<sup>7</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> та -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>i</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

20 R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожен незалежно вибирають з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу та C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, де кожен гідроген в C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі та C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>i</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

25 кожен R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>i</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> та -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі, та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>i</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

30 кожен R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>i</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

35 кожен R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> незалежно вибирають з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу;

p є 0, 1, 2, 3 або 4;

кожен q незалежно є 0, 1, 2 або 3;

кожен  $g$  незалежно є 0, 1, 2 або 3; та  
кожен  $t$  незалежно є 0, 1 або 2;  
або її фармацевтично прийнятну сіль.

В одному варіанті втілення даного аспекту,  $R^1$  вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу, де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ . В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $R^1$  вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $R^1$  вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу. В конкретних варіантах втілення,  $R^1$  є гідрогеном, метилом, етилом або циклопропілом. В деяких варіантах втілення,  $R^1$  є гідрогеном. В інших варіантах втілення,  $R^1$  є метилом. В інших варіантах втілення,  $R^1$  є етилом. В інших варіантах втілення,  $R^1$  є циклопропілом.

В іншому варіанті втілення даного аспекту, кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $-S(O)_tR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  та  $-CN$ ; де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^9$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ . В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $-S(O)_tR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  та  $-CN$ . В деяких таких варіантах втілення,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу. В багаторазових варіантах втілення,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно є гідрогеном або метилом. В деяких таких варіантах втілення, кожен з  $R^3$  та  $R^4$  є гідрогеном. В інших таких варіантах втілення, один з  $R^3$  та  $R^4$  є гідрогеном, та інший є метилом.

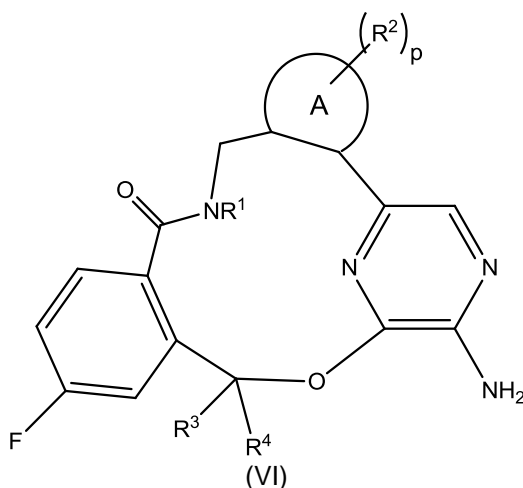
В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $A$  є кільцем, вибраним з групи, що складається з фенілу, піридину, піримідину, піридазину, піразину, триазину, піразолу, імідазолу, триазолу, тетразолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу. В конкретних варіантах втілення даного аспекту,  $A$  є кільцем, вибраним з групи, що складається з конкретних кілець, вказаних як такі, що є прийнятними для сполук формули  $\Phi$ , вище.

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $A$  є кільцем, вибраним з фенілу, піридину, триазину, піразолу, імідазолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу. В деяких таких варіантах втілення,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $A$  є кільцем, вибраним з групи, що складається з фенілу, піридину, піримідину, піридазину, піразину, триазину, піразолу, імідазолу, триазолу, тетразолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу. В деяких таких варіантах втілення,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $A$  є кільцем, вибраним з групи, що складається з фенілу, піридину, піримідину, піридазину, піразину, триазину, піразолу, імідазолу, триазолу, тетразолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу; кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $-S(O)_tR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  та  $-CN$ ; та  $R^3$  і  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу.

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку формули (VI)



де:

5 А є кільцем, вибраним з C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арил та 5-6-членний гетероарил;

10 R<sup>1</sup> вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути не обов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

15 кожен R<sup>2</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -N(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -CN, -C(O)R<sup>7</sup>, -OC(O)R<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> та -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути не обов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

20 R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожен незалежно вибирають з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу та C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, де кожен гідроген в C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі та C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі незалежно може бути не обов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

25 кожен R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> та -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі, та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути не обов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

30 кожен R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути не обов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

35 кожен R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> незалежно вибирають з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу;

45 р є 0, 1, 2, 3 або 4;

кожен q незалежно є 0, 1, 2 або 3;

кожен г незалежно є 0, 1, 2 або 3; та

кожен  $t$  незалежно є 0, 1 або 2;  
або її фармацевтично прийнятну сіль.

В одному варіанті втілення даного аспекту,  $R^1$  вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу, де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ . В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $R^1$  вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $R^1$  вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу. В конкретних варіантах втілення,  $R^1$  є гідрогеном, метилом, етилом або циклопропілом. В деяких варіантах втілення,  $R^1$  є гідрогеном. В інших варіантах втілення,  $R^1$  є метилом. В інших варіантах втілення,  $R^1$  є етилом. В інших варіантах втілення,  $R^1$  є циклопропілом.

В іншому варіанті втілення даного аспекту, кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $-S(O)_tR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  та  $-CN$ ; де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^9$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ . В іншому варіанті втілення даного аспекту, кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $-S(O)_tR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  та  $-CN$ . В деяких таких варіантах втілення,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу. В багаторазових варіантах втілення,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно є гідрогеном або метил. В деяких таких варіантах втілення, кожен з  $R^3$  та  $R^4$  є гідрогеном. В інших таких варіантах втілення, один з  $R^3$  та  $R^4$  є гідрогеном, та інший є метилом.

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $A$  є кільцем, вибраним з фенілу, піридину, триазину, піразолу, імідазолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу. В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу.

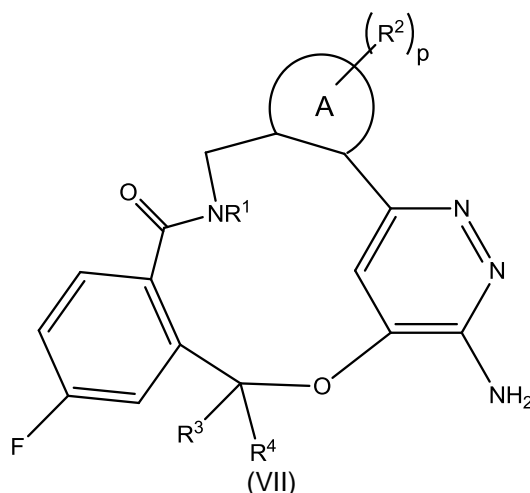
В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $A$  є кільцем, вибраним з групи, що складається з фенілу, піридину, піримідину, піридазину, піразину, триазину, піразолу, імідазолу, тіазолу, тетразолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу. В конкретних варіантах втілення даного аспекту,  $A$  є кільцем, вибраним з групи, що складається з конкретних кілець, вказаних як такі, що є прийнятними для сполук формули  $\Phi$ , вище.

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $A$  є кільцем, вибраним з фенілу, піридину, триазину, піразолу, імідазолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу. В деяких таких варіантах втілення,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $A$  є кільцем, вибраним з групи, що складається з фенілу, піридину, піримідину, піридазину, піразину, триазину, піразолу, імідазолу, тіазолу, тетразолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу. В деяких таких варіантах втілення,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $A$  є кільцем, вибраним з групи, що складається з фенілу, піридину, піримідину, піридазину, піразину, триазину, піразолу, імідазолу, тіазолу, тетразолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу; кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $-S(O)_tR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  та  $-CN$ ; та  $R^3$  і  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу.

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку формули (VII)



де:

5 А є кільцем, вибраним з C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу та 5-6-членного гетероарилу;

R<sup>1</sup> вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути  
10 не обов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен R<sup>2</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -N(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -CN, -C(O)R<sup>7</sup>, -OC(O)R<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)OR<sup>7</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> та -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути не обов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожен незалежно вибирають з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу та C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, де кожен гідроген в C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі та C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі незалежно може бути не обов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> та -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі, та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути не обов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути не обов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> незалежно вибирають з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу;

45 p є 0, 1, 2, 3 або 4;

кожен q незалежно є 0, 1, 2 або 3;

кожен  $g$  незалежно є 0, 1, 2 або 3; та  
кожен  $t$  незалежно є 0, 1 або 2;  
або її фармацевтично прийнятну сіль.

В одному варіанті втілення даного аспекту,  $R^1$  вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу, де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ . В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $R^1$  вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $R^1$  вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу. В конкретних варіантах втілення,  $R^1$  є гідрогеном, метилом, етилом або циклопропілом. В деяких варіантах втілення,  $R^1$  є гідрогеном. В інших варіантах втілення,  $R^1$  є метилом. В інших варіантах втілення,  $R^1$  є етилом. В інших варіантах втілення,  $R^1$  є циклопропілом.

В іншому варіанті втілення даного аспекту, кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $-S(O)_tR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  та  $-CN$ ; де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^9$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ . В іншому варіанті втілення даного аспекту, кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $-S(O)_tR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  та  $-CN$ . В деяких таких варіантах втілення,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу. В багаторазових варіантах втілення,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно є гідрогеном або метилом. В деяких таких варіантах втілення, кожен з  $R^3$  та  $R^4$  є гідрогеном. В інших таких варіантах втілення, один з  $R^3$  та  $R^4$  є гідрогеном, та інший є метилом.

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $A$  є кільцем, вибраним з фенілу, піридину, триазину, піразолу, імідазолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу. В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $A$  є кільцем, вибраним з групи, що складається з фенілу, піридину, піримідину, піридазину, піразину, триазину, піразолу, імідазолу, триазолу, тетразолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу. В конкретних варіантах втілення даного аспекту,  $A$  є кільцем, вибраним з групи, що складається з конкретних кілець, вказаних як такі, що є прийнятними для сполук формули Ф, вище.

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $A$  є кільцем, вибраним з фенілу, піридину, триазину, піразолу, імідазолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу. В деяких таких варіантах втілення,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $A$  є кільцем, вибраним з групи, що складається з фенілу, піридину, піримідину, піридазину, піразину, триазину, піразолу, імідазолу, триазолу, тетразолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу. В деяких таких варіантах втілення,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $A$  є кільцем, вибраним з групи, що складається з фенілу, піридину, піримідину, піридазину, піразину, триазину, піразолу, імідазолу, триазолу, тетразолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу; кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $-S(O)_tR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  та  $-CN$ ; та  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу.

Певні переважні варіанти втілення сполуки формул (V), (V) та (VI), або її фармацевтично прийнятної солі, мають одну, дві або більше з наступних переважних характерних особливостей, які можуть виникати в поєднанні з багатьма потенційними значеннями, які є такими, що не суперечать один одному:

$R^1$  вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу;

$R^1$  є гідрогеном, метил, етилом або циклопропілом;

$R^1$  є метилом;

$A$  є  $C_6$ - $C_{12}$ арильним або 5-12-членним гетероарильним кільцем, вибраним з групи, що

складається з фенілу, піридину, піримідину, піридазину, піразину, триазину, піразолу, імідазолу, триазолу, тетразолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу;

A є C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арильним або 5-12-членним гетероарильним кільцем, вибраним з фенілу, піразолу, імідазолу, триазолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу;

5 A є C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арильним або 5-12-членним гетероарильним кільцем, вибраним з фенілу, піразолу, триазолу, ізотіазолу та ізоксазолу;

A є піразолом;

p є 0, 1 або 2;

10 R<sup>2</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, -S(O)<sub>r</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup> та -CN;

R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу;

R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожен незалежно є гідрогеном або метилом;

один з R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> є гідрогеном, та інший є метилом;

R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу;

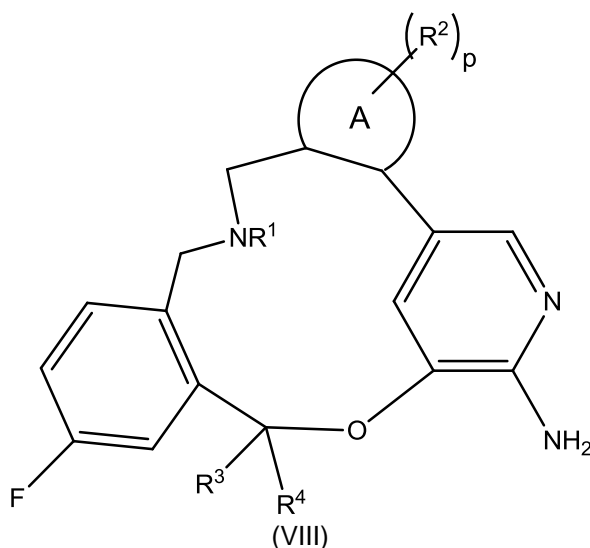
15 R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> кожен незалежно є гідрогеном або метилом;

кожен з R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> є гідрогеном;

R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу; де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>r</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

20 кожен R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> незалежно вибирають з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу та C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу.

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку формули (VIII)



де:

A є кільцем, вибраним з C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу та 5-6-членного гетероарилу;

30 R<sup>1</sup> вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>r</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

35 кожен R<sup>2</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу, -S(O)<sub>r</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -N(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -CN, -C(O)R<sup>7</sup>, -OC(O)R<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)OR<sup>7</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> та -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>r</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;



$R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу, де кожен гідроген в  $C_1$ - $C_6$ алкілі та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

кожен  $R^5$  та  $R^6$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  та  $-C(O)NR^9R^{10}$ ; де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

кожен  $R^7$  та  $R^8$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^9$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

кожен  $R^9$  та  $R^{10}$  незалежно вибирають з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу;  
 $p \in 0, 1, 2, 3$  або  $4$ ;

кожен  $q$  незалежно  $\in 0, 1, 2$  або  $3$ ;

кожен  $g$  незалежно  $\in 0, 1, 2$  або  $3$ ; та

кожен  $t$  незалежно  $\in 0, 1$  або  $2$ ;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В одному варіанті втілення даного аспекту,  $R^1$  вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу, де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ . В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $R^1$  вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $R^1$  вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу. В конкретних варіантах втілення,  $R^1$  є гідрогеном, метилом, етилом або циклопропілом. В деяких варіантах втілення,  $R^1$  є гідрогеном. В інших варіантах втілення,  $R^1$  є метилом. В інших варіантах втілення,  $R^1$  є етилом. В інших варіантах втілення,  $R^1$  є циклопропілом.

В іншому варіанті втілення даного аспекту, кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $-S(O)_tR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  та  $-CN$ ; де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^9$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ . В іншому варіанті втілення даного аспекту, кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $-S(O)_tR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  та  $-CN$ . В деяких таких варіантах втілення,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу. В багаторазових варіантах втілення,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно є гідрогеном або метилом. В деяких таких варіантах втілення, кожен з  $R^3$  та  $R^4$  є гідрогеном. В інших таких варіантах втілення, один з  $R^3$  та  $R^4$  є гідрогеном, та інший є метилом.

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $A$  є кільцем, вибраним з фенілу, піридину, триазину, піразолу, імідазолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу. В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $A$  є кільцем, вибраним з групи, що складається з фенілу, піридину, піримідину, піридазину, піразину, триазину, піразолу, імідазолу, тіазолу, тетразолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу. В конкретних варіантах втілення даного

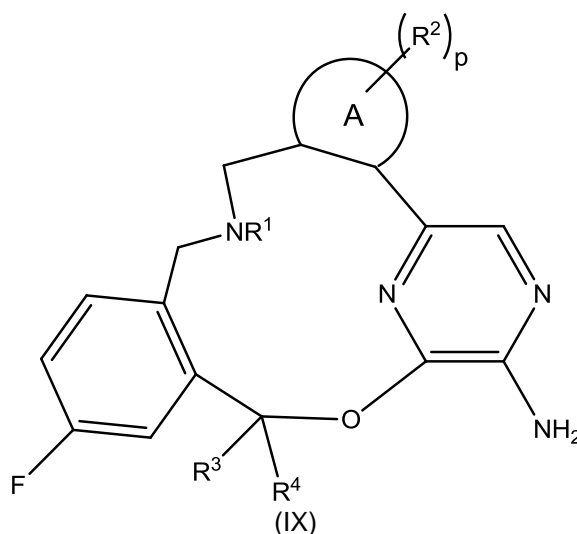
аспекту, А є кільцем, вибраним з групи, що складається з конкретних кілець, вказаних як такі, що є прийнятними для сполук формули Ф, вище.

В іншому варіанті втілення даного аспекту, А є кільцем, вибраним з фенілу, піридину, триазину, піразолу, імідазолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу. В деяких таких варіантах втілення, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту, А є кільцем, вибраним з групи, що складається з фенілу, піридину, піримідину, піридазину, піразину, триазину, піразолу, імідазолу, триазолу, тетразолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу. В деяких таких варіантах втілення, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту, А є кільцем, вибраним з групи, що складається з фенілу, піридину, піримідину, піридазину, піразину, триазину, піразолу, імідазолу, триазолу, тетразолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу; кожен R<sup>2</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup> та -CN; та R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу.

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку формули (IX)



де:

А є кільцем, вибраним з C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу та 5-6-членного гетероарилу;

R<sup>1</sup> вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен R<sup>2</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -N(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -CN, -C(O)R<sup>7</sup>, -OC(O)R<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)OR<sup>7</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> та -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожен незалежно вибирають з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу та C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, де кожен гідроген в C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі та C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-

С<sub>6</sub>алкенілу, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкінілу, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкілу, С<sub>6</sub>-С<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу, -ОН, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> та -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; де кожен гідроген в згаданому С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілі, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкенілі, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкінілі, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкілі, С<sub>6</sub>-С<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -ОН, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілу, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкенілу, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкінілу, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкілу, С<sub>6</sub>-С<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілі, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкенілі, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкінілі, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкілі, С<sub>6</sub>-С<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -ОН, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> незалежно вибирають з гідрогену, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілу, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкенілу, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкінілу, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкілу, С<sub>6</sub>-С<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу; р є 0, 1, 2, 3 або 4;

кожен q незалежно є 0, 1, 2 або 3;

кожен г незалежно є 0, 1, 2 або 3; та

кожен t незалежно є 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому варіанті втілення даного аспекту, R<sup>1</sup> вибирають з групи, що складається з гідрогену, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілу та С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкілу, де кожен гідроген в згаданому С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілі та С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -ОН, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>. В іншому варіанті втілення даного аспекту, R<sup>1</sup> вибирають з групи, що складається з гідрогену, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілу та С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту, R<sup>1</sup> вибирають з групи, що складається з гідрогену, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілу та С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкілу. В конкретних варіантах втілення, R<sup>1</sup> є гідрогеном, метилом, етилом або циклопропілом. В деяких варіантах втілення, R<sup>1</sup> є гідрогеном. В інших варіантах втілення, R<sup>1</sup> є метилом. В інших варіантах втілення, R<sup>1</sup> є етилом. В інших варіантах втілення, R<sup>1</sup> є циклопропілом.

В іншому варіанті втілення даного аспекту, кожен R<sup>2</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілу, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкілу, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup> та -CN; де кожен гідроген в згаданому С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілі та С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -ОН, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>. В іншому варіанті втілення даного аспекту, кожен R<sup>2</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілу, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкілу, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup> та -CN. В деяких таких варіантах втілення, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілу. В багаторазових варіантах втілення, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожен незалежно є гідрогеном або метилом. В деяких таких варіантах втілення, кожен з R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> є гідрогеном. В інших таких варіантах втілення, один з R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> є гідрогеном, та інший є метилом.

В іншому варіанті втілення даного аспекту, А є кільцем, вибраним з фенілу, піридину, триазиу, піразолу, імідазолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу. В іншому варіанті втілення даного аспекту, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту, А є кільцем, вибраним з групи, що складається з фенілу, піридину, піримідину, піридазину, піразину, триазиу, піразолу, імідазолу, триазолу, тетразолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу. В конкретних варіантах втілення даного аспекту, А є кільцем, вибраним з групи, що складається з конкретних кілець, вказаних як такі, що є прийнятними для сполук формули Ф, вище.

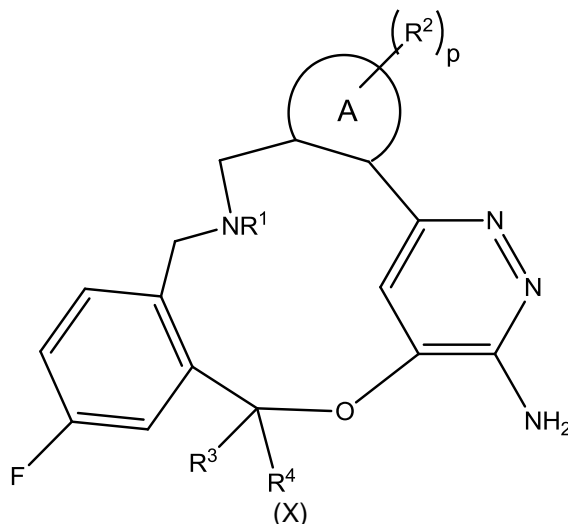
В іншому варіанті втілення даного аспекту, А є кільцем, вибраним з фенілу, піридину, триазиу, піразолу, імідазолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу. В деяких таких варіантах втілення, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту, А є кільцем, вибраним з групи, що складається з фенолу, піридину, піримідину, піридазину, піразину, триазину, піразолу, імідазолу, триазолу, тетразолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу. В деяких таких варіантах втілення, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту, А є кільцем, вибраним з групи, що складається з фенолу, піридину, піримідину, піридазину, піразину, триазину, піразолу, імідазолу, триазолу, тетразолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу; кожен R<sup>2</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup> та -CN; та R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу.

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку формули (X)



де:

А є кільцем, вибраним з C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу та 5-6-членного гетероарилу;

R<sup>1</sup> вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен R<sup>2</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -N(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -CN, -C(O)R<sup>7</sup>, -OC(O)R<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)OR<sup>7</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> та -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожен незалежно вибирають з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу та C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, де кожен гідроген в C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі та C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> та -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі

незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>l</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен  $R^9$  та  $R^{10}$  незалежно вибирають з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу;

$p \in 0, 1, 2, 3$  або  $4$ ;

кожен  $q$  незалежно  $\in 0, 1, 2$  або  $3$ :

кожен  $g$  незалежно  $\in 0, 1, 2$  або  $3$ ; та

кожен  $t$  незалежно  $\in 0, 1$  або  $2$ :

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В одному варіанті втілення даного аспекту,  $R^1$  вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу, де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_iR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ . В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $R^1$  вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту, кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $-S(O)_rR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  та  $-CN$ ; де кожен гідроґен в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^9$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ . В іншому варіанті втілення даного аспекту, кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $-S(O)_rR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  та  $-CN$ . В деяких таких варіантах втілення,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу. В багаторазових варіантах втілення,  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно є гідрогеном або метилом. В деяких таких варіантах втілення, кожен з  $R^3$  та  $R^4$  є гідрогеном. В інших таких варіантах втілення, один з  $R^3$  та  $R^4$  є гідрогеном, та інший є метилом.

В іншому варіанті втілення даного аспекту, А є кільцем, вибраним з фенілу, піридину, триазину, піразолу, імідазолу, тiazолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу. В іншому варіанті втілення даного аспекту, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту, А є кільцем, вибраним з групи, що складається з фенілу, піридину, піримідину, піридазину, піразину, триазину, піразолу, імідазолу, триазолу, тетразолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу. В конкретних варіантах втілення даного аспекту, А є кільцем, вибраним з групи, що складається з конкретних кілець, вказаних як такі, що є прийнятними для сполук формули Ф, вище.

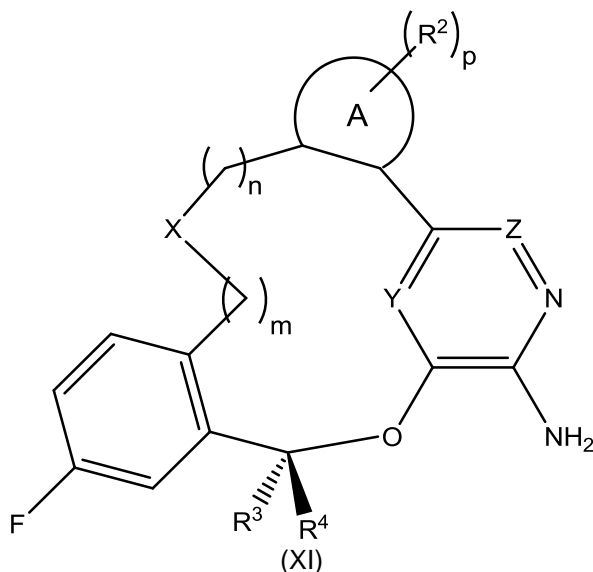
В іншому варіанті втілення даного аспекту, А є кільцем, вибраним з фенілу, піридину, триазину, піразолу, імідазолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу. В деяких таких варіантах втілення, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту, А є кільцем, вибраним з групи, що складається з фенілу, піридину, піримідину, піридазину, піразину, триазину, піразолу, імідазолу, триазолу, тетразолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу. В деяких таких варіантах втілення, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу.

В іншому варіанті втілення даного аспекту, А є кільцем, вибраним з групи, що складається з фенілу, піридину, піримідину, піридазину, піразину, триазину, піразолу, імідазолу, триазолу, тетразолу, тiazолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу; кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $-S(O)R^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  та  $-CN$ ; та  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з

групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу.

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку формули (XI)



де:

X вибирають з групи, що складається з  $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r-$ ,  $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r-$ ,  $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$  та  $-(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r-$ ;

Y та Z кожен незалежно є N або CH, за умови, що коли Y є N, то Z є CH, та коли Z є N, то Y є CH;

A є кільцем, вибраним з  $C_6$ - $C_{12}$ арилу та 5-6-членного гетероарилу;

$R^1$  вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з галогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -N(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -CN, -C(O)R<sup>7</sup>, -OC(O)R<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)OR<sup>7</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> та -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

$R^3$  є  $C_1$ - $C_6$ алкілом або  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілом, та  $R^4$  є гідрогеном, де кожен гідроген в  $C_1$ - $C_6$ алкілі або  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен  $R^5$  та  $R^6$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> та -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен  $R^7$  та  $R^8$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-

6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> незалежно вибирають з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу;

m є 0, 1, 2 або 3;

n є 0, 1, 2 або 3;

p є 0, 1, 2, 3 або 4;

кожен q незалежно є 0, 1, 2 або 3;

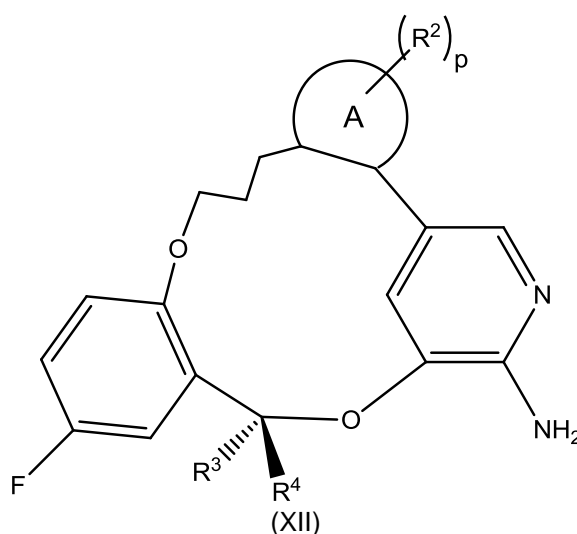
кожен r незалежно є 0, 1, 2 або 3; та

кожен t незалежно є 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Такі самі варіанти втілення, описані в даному документі як такі, що стосуються сполук формули (I), також можуть бути застосованими до сполук формули (XI).

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку формули (XII)



де:

A є кільцем, вибраним з C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу та 5-6-членного гетероарилу;

кожен R<sup>2</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу, -S(O)<sub>r</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -N(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -CN, -C(O)R<sup>7</sup>, -OC(O)R<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)OR<sup>7</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> та -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>3</sup> є C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілом або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілом, та R<sup>4</sup> є гідрогеном, де кожен гідроген в C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> та -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

$-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$  або  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ;

кожен  $\text{R}^7$  та  $\text{R}^8$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілу,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілі,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілі,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$  або  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ;

кожен  $\text{R}^9$  та  $\text{R}^{10}$  незалежно вибирають з гідрогену,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілу,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу;

$p \in 0, 1, 2, 3$  або  $4$ ;

кожен  $q$  незалежно  $\in 0, 1, 2$  або  $3$ ;

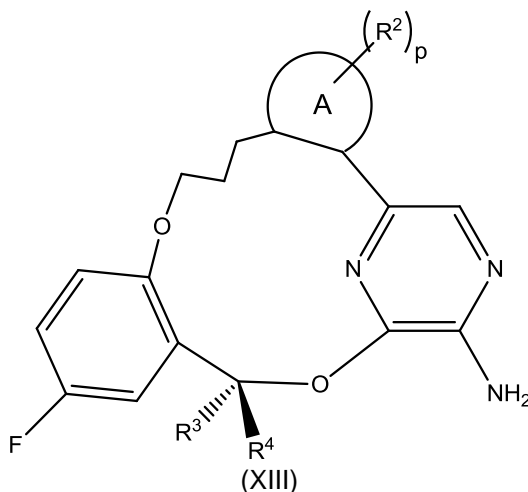
кожен  $r$  незалежно  $\in 0, 1, 2$  або  $3$ ; та

кожен  $t$  незалежно  $\in 0, 1$  або  $2$ ;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Такі самі варіанти втілення, описані в даному документі як такі, що стосуються сполук формули (II), також можуть бути застосованими до сполук формули (XII).

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку формули (XIII)



де:

A є кільцем, вибраним з  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилу та 5-6-членного гетероарилу;

кожен  $\text{R}^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з галогену,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілу,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^7$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{N}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{OR}^7$ ,  $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ ,  $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ ,  $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^7)\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$  та  $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ ; де кожен гідроген в згаданому  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілі,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілі,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$  або  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ;

$\text{R}^3$  є  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілом або  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілом, та  $\text{R}^4$  є гідрогеном, де кожен гідроген в  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілі або  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$  або  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ;

кожен  $\text{R}^5$  та  $\text{R}^6$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілу,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$  та  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ; де кожен гідроген в згаданому  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілі,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілі,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ;



$-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$  або  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ;

кожен  $\text{R}^7$  та  $\text{R}^8$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілу,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілі,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілі,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$  або  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ;

кожен  $\text{R}^9$  та  $\text{R}^{10}$  незалежно вибирають з гідрогену,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілу,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу;

$p \in 0, 1, 2, 3$  або  $4$ ;

кожен  $q$  незалежно  $\in 0, 1, 2$  або  $3$ ;

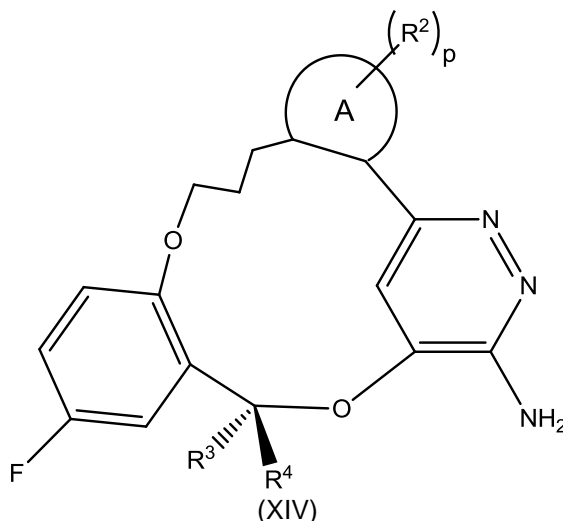
кожен  $r$  незалежно  $\in 0, 1, 2$  або  $3$ ; та

кожен  $t$  незалежно  $\in 0, 1$  або  $2$ ;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Такі самі варіанти втілення, описані в даному документі як такі, що стосуються сполук формули (III), також можуть бути застосованими до сполук формули (XIII).

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку формули (XIV)



де:

A є кільцем, вибраним з  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилу та 5-6-членного гетероарилу;

кожен  $\text{R}^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з галогену,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілу,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^7$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{N}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{OR}^7$ ,  $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ ,  $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ ,  $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^7)\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$  та  $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ ; де кожен гідроген в згаданому  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілі,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілі,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$  або  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ;

$\text{R}^3$  є  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілом або  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілом, та  $\text{R}^4$  є гідрогеном, де кожен гідроген в  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілі або  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$  або  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ;

кожен  $\text{R}^5$  та  $\text{R}^6$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілу,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$  та  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ; де кожен гідроген в згаданому  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілі,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілі,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$  або  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ;

кожен  $\text{R}^7$  та  $\text{R}^8$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілу,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарили, де кожен гідроген в згаданому  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілі,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілі,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарили незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$  або  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ;

кожен  $\text{R}^9$  та  $\text{R}^{10}$  незалежно вибирають з гідрогену,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілу,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарили;  $p \in 0, 1, 2, 3$  або  $4$ ;

кожен  $q$  незалежно  $\in 0, 1, 2$  або  $3$ ;

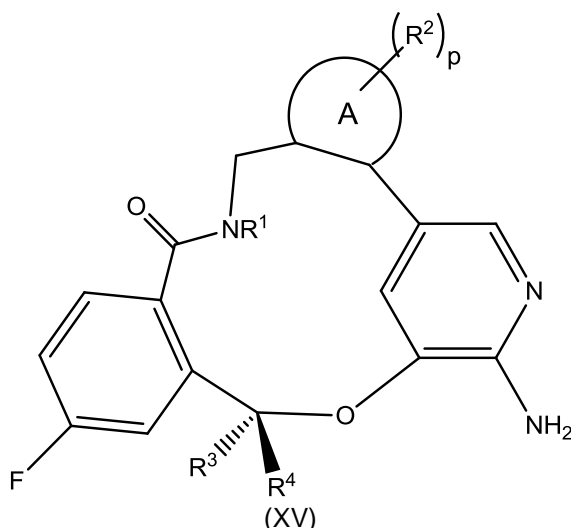
кожен  $r$  незалежно  $\in 0, 1, 2$  або  $3$ ; та

кожен  $t$  незалежно  $\in 0, 1$  або  $2$ ;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Такі самі варіанти втілення, описані в даному документі як такі, що стосуються сполук формули (IV), також можуть бути застосованими до сполук формули (XIV).

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку формули (XV)



де:

$A \in$  кільцем, вибраним з  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилу та 5-6-членного гетероарили;

$\text{R}^1$  вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілу,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарили, де кожен гідроген в згаданому  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілі,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілі,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарили незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$  або  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ;

кожен  $\text{R}^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з галогену,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілу,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарили,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^7$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{N}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{OR}^7$ ,  $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ ,  $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ ,  $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^7)\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$  та  $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ ; де кожен гідроген в згаданому  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілі,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілі,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарили незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$  або  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ;

$\text{R}^3 \in \text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілом або  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілом, та  $\text{R}^4 \in$  гідрогеном, де кожен гідроген в  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілі або  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,

$-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

кожен  $R^5$  та  $R^6$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  та  $-C(O)NR^9R^{10}$ ; де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

кожен  $R^7$  та  $R^8$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^9$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

кожен  $R^9$  та  $R^{10}$  незалежно вибирають з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу;

$p \in 0, 1, 2, 3$  або  $4$ ;

кожен  $q$  незалежно  $\in 0, 1, 2$  або  $3$ ;

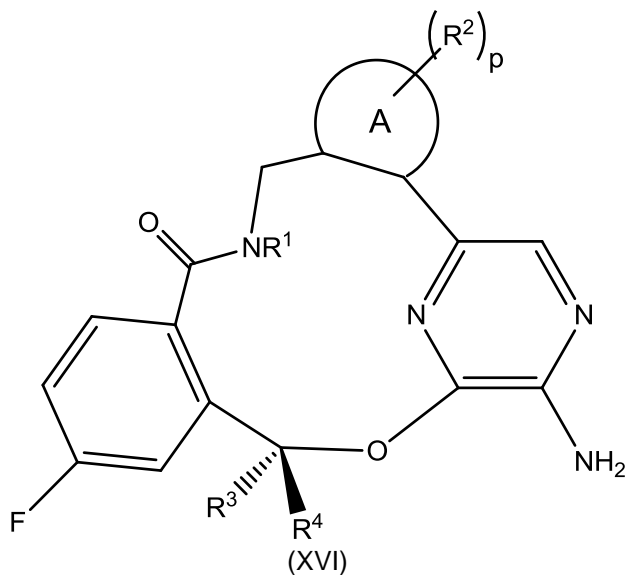
кожен  $r$  незалежно  $\in 0, 1, 2$  або  $3$ ; та

кожен  $t$  незалежно  $\in 0, 1$  або  $2$ ;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Такі самі варіанти втілення, описані в даному документі як такі, що стосуються сполук формули (V), також можуть бути застосованими до сполук формули (XV).

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку формули (XVI)



де:

$A$  є кільцем, вибраним з  $C_6$ - $C_{12}$ арилу та 5-6-членного гетероарилу;

$R^1$  вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з галогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу,  $-S(O)_tR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-S(O)_2OR^7$ ,  $-NO_2$ ,  $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^7$ ,

-OC(O)R<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)OR<sup>7</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> та -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>3</sup> є C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілом або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілом, та R<sup>4</sup> є гідрогеном, де кожен гідроген в C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> та -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі, та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> незалежно вибирають з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу;

p є 0, 1, 2, 3 або 4;

кожен q незалежно є 0, 1, 2 або 3;

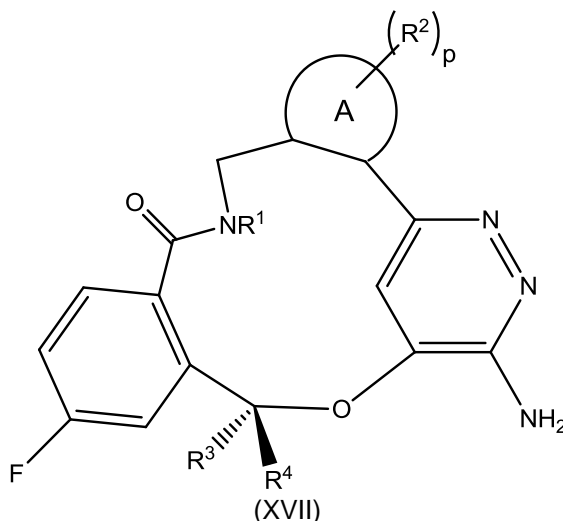
кожен r незалежно є 0, 1, 2 або 3; та

кожен t незалежно є 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Такі самі варіанти втілення, описані в даному документі як такі, що стосуються сполук формули (VI), також можуть бути застосованими до сполук формули (XVI).

В іншому аспекті, винахід передбачає сполука формули (XVII)



де:

A є кільцем, вибраним з C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу та 5-6-членного гетероарилу;

R<sup>1</sup> вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-

$C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з галогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу,  $-S(O)_tR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-S(O)_2OR^7$ ,  $-NO_2$ ,  $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-OC(O)R^7$ ,  $-O(CR^5R^6)_qR^7$ ,  $-NR^7C(O)R^8$ ,  $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$ ,  $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-C(=NR^7)NR^7R^8$ ,  $-NR^7C(O)NR^7R^8$ ,  $-NR^7S(O)_2R^8$  та  $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$ ; де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^9$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

$R^3$  є  $C_1$ - $C_6$ алкілом або  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілом, та  $R^4$  є гідрогеном, де кожен гідроген в  $C_1$ - $C_6$ алкілі або  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

кожен  $R^5$  та  $R^6$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  та  $-C(O)NR^9R^{10}$ ; де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі, та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

кожен  $R^7$  та  $R^8$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^9$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

кожен  $R^9$  та  $R^{10}$  незалежно вибирають з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу;  $p \in 0, 1, 2, 3$  або  $4$ ;

кожен  $q$  незалежно є  $0, 1, 2$  або  $3$ ;

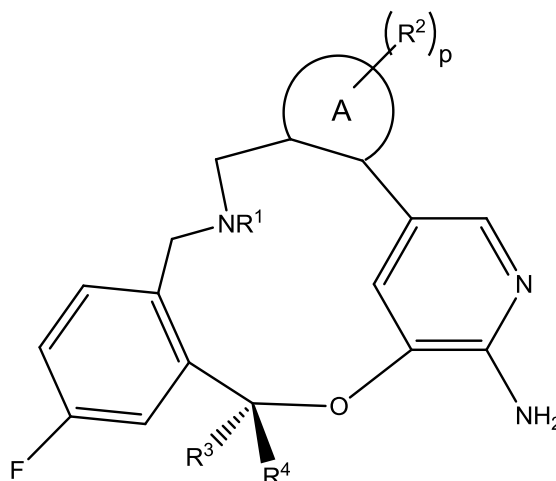
кожен  $r$  незалежно є  $0, 1, 2$  або  $3$ ; та

кожен  $t$  незалежно є  $0, 1$  або  $2$ ;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Такі самі варіанти втілення, описані в даному документі як такі, що стосуються сполук формули (VII), також можуть бути застосованими до сполук формули (XVII).

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку формули (XVIII)



## (XVIII)

де:

A є кільцем, вибраним з C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арили та 5-6-членного гетероарили;

5 R<sup>1</sup> вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арили, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарили, де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути не обов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

10 кожен R<sup>2</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арили, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарили, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -N(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -CN, -C(O)R<sup>7</sup>, -OC(O)R<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)OR<sup>7</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> та -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути не обов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

20 R<sup>3</sup> є C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілом або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілом, та R<sup>4</sup> є гідрогеном, де кожен гідроген в C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі незалежно може бути не обов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

25 кожен R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арили, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарили, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> та -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути не обов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

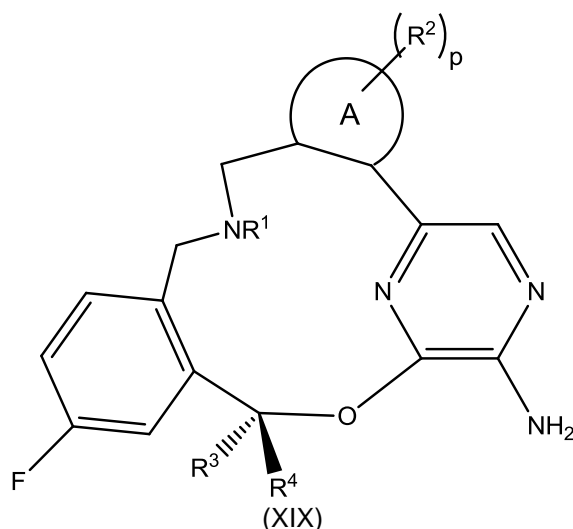
35 кожен R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арили, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарили, де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути не обов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

40 кожен R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> незалежно вибирають з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арили, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарили;  
p є 0, 1, 2, 3 або 4;

45 кожен q незалежно є 0, 1, 2 або 3;  
кожен r незалежно є 0, 1, 2 або 3; та  
кожен t незалежно є 0, 1 або 2;  
або її фармацевтично прийнятну сіль.

50 Такі самі варіанти втілення, описані в даному документі як такі, що стосуються сполук формули (VIII), також можуть бути застосованими до сполук формули (XVIII).

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку формули (XIX)



де:

5 А є кільцем, вибраним з C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу та 5-6-членного гетероарилу;

10 R<sup>1</sup> вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути не обов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

15 кожен R<sup>2</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -N(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -CN, -C(O)R<sup>7</sup>, -OC(O)R<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)OR<sup>7</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> та -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути не обов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

20 R<sup>3</sup> є C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілом або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілом, та R<sup>4</sup> є гідрогеном, де кожен гідроген в C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі незалежно може бути не обов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

25 кожен R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> та -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути не обов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

30 кожен R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути не обов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

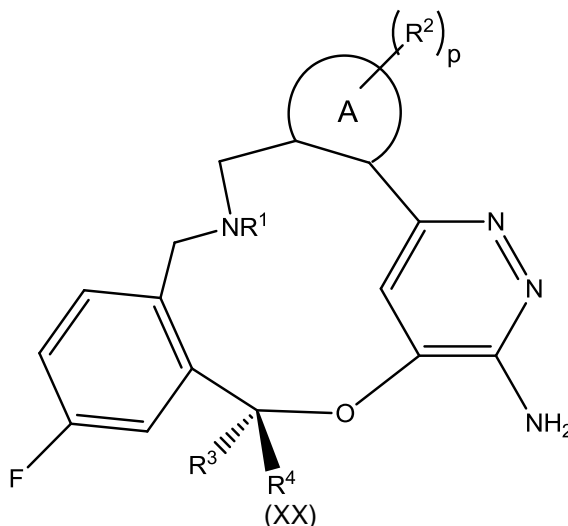
35 кожен R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> незалежно вибирають з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу;

45 p є 0, 1, 2, 3 або 4;

кожен q незалежно є 0, 1, 2 або 3;  
 кожен r незалежно є 0, 1, 2 або 3; та  
 кожен t незалежно є 0, 1 або 2;  
 або її фармацевтично прийнятну сіль.

Такі самі варіанти втілення, описані в даному документі як такі, що стосуються сполук формули (IX), також можуть бути застосованими до сполук формули (XIX).

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку формули (XX)



де:

A є кільцем, вибраним з C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арил та 5-6-членний гетероарил;

R<sup>1</sup> вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

кожен R<sup>2</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -N(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -CN, -C(O)R<sup>7</sup>, -OC(O)R<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)OR<sup>7</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> та -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>3</sup> є C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілом або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілом, та R<sup>4</sup> є гідрогеном, де кожен гідроген в C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> та -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-



6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> незалежно вибирають з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу;

p є 0, 1, 2, 3 або 4;

кожен q незалежно є 0, 1, 2 або 3;

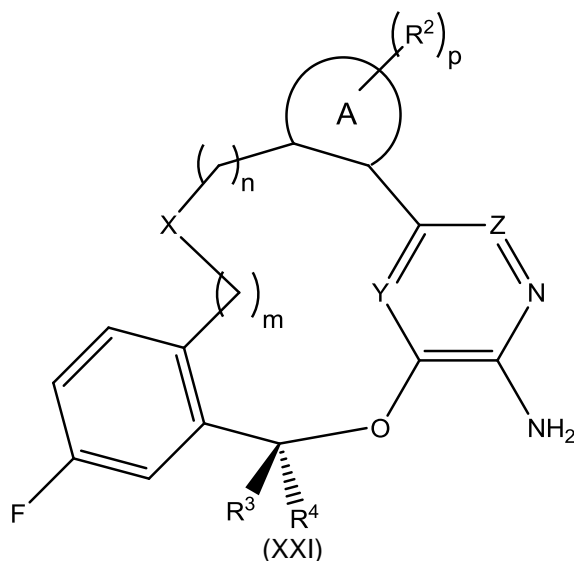
кожен r незалежно є 0, 1, 2 або 3; та

кожен t незалежно є 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Такі самі варіанти втілення, описані в даному документі як такі, що стосуються сполук формули (X), також можуть бути застосованими до сполук формули (XX).

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку формули (XXI)



де:

X вибирають з групи, що складається з  $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r-$ ,  $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r-$ ,  $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$  та  $-(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r-$ ;

Y та Z кожен незалежно є N або CH, за умови, що коли Y є N, то Z є CH, та коли Z є N, то Y є CH;

A є кільцем, вибраним з C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу та 5-6-членного гетероарилу;

R<sup>1</sup> вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен R<sup>2</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу 5-6-членного гетероарилу, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>,  $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ , -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -CN, -C(O)R<sup>7</sup>, -OC(O)R<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>,  $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$ ,  $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ , -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> та  $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$ ; де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>3</sup> є C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілом або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілом, та R<sup>4</sup> є гідрогеном, де кожен гідроген в C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>,

$-\text{S(O)}_t\text{R}^9$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{C(O)}\text{R}^9$ ,  $-\text{OC(O)}\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^9\text{C(O)}\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C(O)}\text{OR}^9$ ,  $-\text{C(=NR}^9\text{)NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{C(O)}\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$  або  $-\text{C(O)}\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ;

кожен  $\text{R}^5$  та  $\text{R}^6$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілу,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{S(O)}_t\text{R}^9$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{C(O)}\text{R}^9$ ,  $-\text{OC(O)}\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^9\text{C(O)}\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C(O)}\text{OR}^9$ ,  $-\text{C(=NR}^9\text{)NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{C(O)}\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$  та  $-\text{C(O)}\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ; де кожен гідроген в згаданому  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілі,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілі,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{S(O)}_t\text{R}^9$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{C(O)}\text{R}^9$ ,  $-\text{OC(O)}\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^9\text{C(O)}\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C(O)}\text{OR}^9$ ,  $-\text{C(=NR}^9\text{)NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{C(O)}\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$  або  $-\text{C(O)}\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ;

кожен  $\text{R}^7$  та  $\text{R}^8$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілу,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілі,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілі,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{S(O)}_t\text{R}^9$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C(O)}\text{R}^9$ ,  $-\text{OC(O)}\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^9\text{C(O)}\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C(O)}\text{OR}^9$ ,  $-\text{C(=NR}^9\text{)NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{C(O)}\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$  або  $-\text{C(O)}\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ;

кожен  $\text{R}^9$  та  $\text{R}^{10}$  незалежно вибирають з гідрогену,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілу,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу;

$m \in 0, 1, 2$  або  $3$ ;

$n \in 0, 1, 2$  або  $3$ ;

$p \in 0, 1, 2, 3$  або  $4$ ;

кожен  $q$  незалежно  $\in 0, 1, 2$  або  $3$ ;

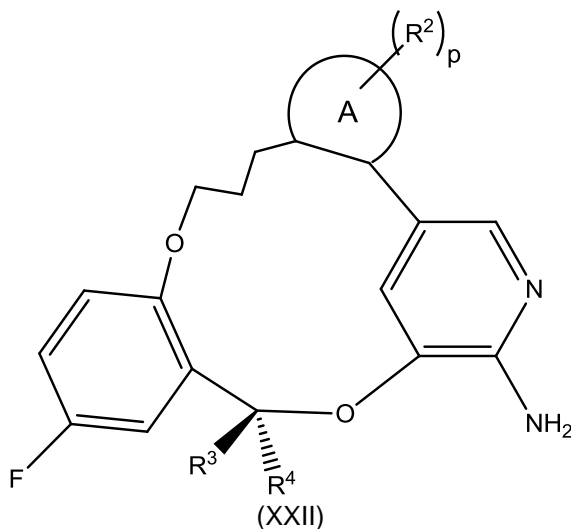
кожен  $r$  незалежно  $\in 0, 1, 2$  або  $3$ ; та

кожен  $t$  незалежно  $\in 0, 1$  або  $2$ ;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Варіанти втілення, описані в даному документі як такі, що стосуються сполук формули (I) та (XI), також можуть бути застосованими до сполук формули (XXI), за умови, що вони є сумісними з визначенням  $\text{R}^3$  та  $\text{R}^4$  в формулі (XXI).

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку формули (XXII)



де:

$A \in$  кільцем, вибраним з  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилу та 5-6-членного гетероарилу;

кожен  $\text{R}^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з галогену,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілу,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу,  $-\text{S(O)}_t\text{R}^7$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{OR}^7$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{N}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{OR}^7$ ,  $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C(O)}\text{R}^7$ ,  $-\text{OC(O)}\text{R}^7$ ,  $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^7\text{C(O)}\text{R}^8$ ,  $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{C(O)}\text{OR}^7$ ,  $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{C(=NR}^7\text{)NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{NR}^7\text{C(O)}\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{NR}^7\text{S(O)}_2\text{R}^8$  та  $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{C(O)}\text{NR}^7\text{R}^8$ ; де кожен гідроген в згаданому  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілі,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілі,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,

$-\text{S(O)}_t\text{R}^9$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C(O)}\text{R}^9$ ,  $-\text{OC(O)}\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^9\text{C(O)}\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C(O)}\text{OR}^9$ ,  $-\text{C(=NR}^9\text{)NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{C(O)}\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$  або  $-\text{C(O)}\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ;

$\text{R}^3$  є  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілом або  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілом, та  $\text{R}^4$  є гідрогеном, де кожен гідроген в  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілі або  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{S(O)}_t\text{R}^9$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{C(O)}\text{R}^9$ ,  $-\text{OC(O)}\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^9\text{C(O)}\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C(O)}\text{OR}^9$ ,  $-\text{C(=NR}^9\text{)NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{C(O)}\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$  або  $-\text{C(O)}\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ;

кожен  $\text{R}^5$  та  $\text{R}^6$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілу,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{S(O)}_t\text{R}^9$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{C(O)}\text{R}^9$ ,  $-\text{OC(O)}\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^9\text{C(O)}\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C(O)}\text{OR}^9$ ,  $-\text{C(=NR}^9\text{)NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{C(O)}\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$  та  $-\text{C(O)}\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ; де кожен гідроген в згаданому  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілі,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілі,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{S(O)}_t\text{R}^9$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{C(O)}\text{R}^9$ ,  $-\text{OC(O)}\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^9\text{C(O)}\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C(O)}\text{OR}^9$ ,  $-\text{C(=NR}^9\text{)NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{C(O)}\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$  або  $-\text{C(O)}\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ;

кожен  $\text{R}^7$  та  $\text{R}^8$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілу,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілі,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілі,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{S(O)}_t\text{R}^9$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{C(O)}\text{R}^9$ ,  $-\text{OC(O)}\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^9\text{C(O)}\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C(O)}\text{OR}^9$ ,  $-\text{C(=NR}^9\text{)NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{C(O)}\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$  або  $-\text{C(O)}\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ;

кожен  $\text{R}^9$  та  $\text{R}^{10}$  незалежно вибирають з гідрогену,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілу,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу;

$p \in 0, 1, 2, 3$  або  $4$ ;

кожен  $q$  незалежно  $\in 0, 1, 2$  або  $3$ ;

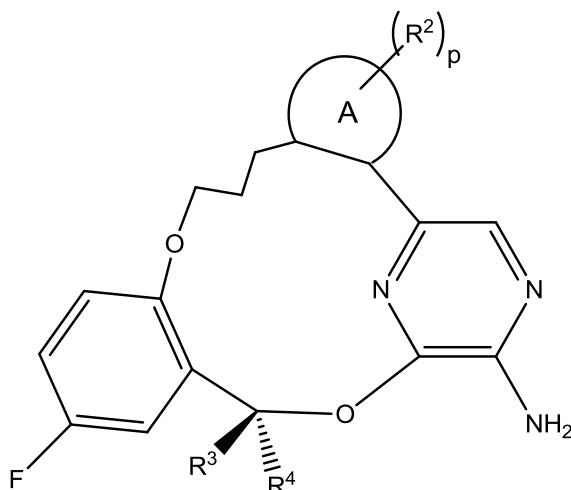
кожен  $g$  незалежно  $\in 0, 1, 2$  або  $3$ ; та

кожен  $t$  незалежно  $\in 0, 1$  або  $2$ ;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Варіанти втілення, описані в даному документі як такі, що стосуються сполук формули (II) та (XII), також можуть бути застосованими до сполук формули (XXII), за умови, що вони є сумісними з визначенням  $\text{R}^3$  та  $\text{R}^4$  в формулі (XXII).

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку формули (XXIII)



(XXIII)

де:

$A$  є кільцем, вибраним з  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилу та 5-6-членного гетероарилу;

кожен  $\text{R}^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з галогену,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілу,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу,  $-\text{S(O)}_t\text{R}^7$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{OR}^7$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{N}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{OR}^7$ ,  $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C(O)}\text{R}^7$ ,  $-\text{OC(O)}\text{R}^7$ ,  $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^7\text{C(O)}\text{R}^8$ ,  $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{C(O)}\text{OR}^7$ ,  $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{C(=NR}^7\text{)NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{NR}^7\text{C(O)}\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{NR}^7\text{S(O)}_2\text{R}^8$  та  $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{C(O)}\text{NR}^7\text{R}^8$ ; де кожен гідроген в згаданому  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілі,

$C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^9$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

5  $R^3$  є  $C_1$ - $C_6$ алкілом або  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілом, та  $R^4$  є гідрогеном, де кожен гідроген в  $C_1$ - $C_6$ алкілі або  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

10 кожен  $R^5$  та  $R^6$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  та  $-C(O)NR^9R^{10}$ ; де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі

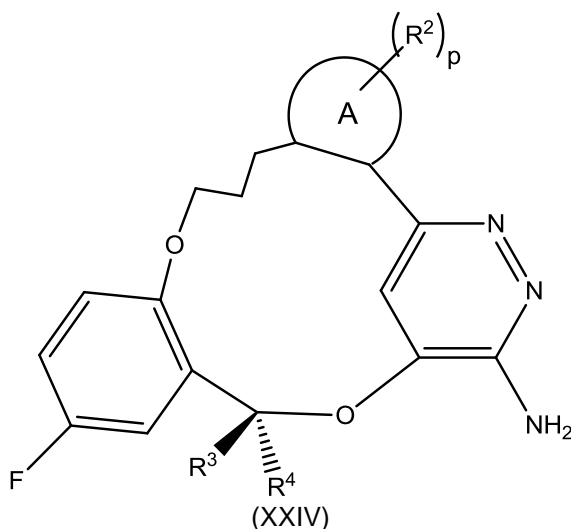
15 незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

20 кожен  $R^7$  та  $R^8$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі

25 кожен  $R^9$  та  $R^{10}$  незалежно вибирають з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу;  
 $p \in 0, 1, 2, 3$  або 4;  
кожен  $q$  незалежно  $\in 0, 1, 2$  або 3;  
кожен  $r$  незалежно  $\in 0, 1, 2$  або 3; та  
30 кожен  $t$  незалежно  $\in 0, 1$  або 2;  
або її фармацевтично прийнятну сіль.

Варіанти втілення, описані в даному документі як такі, що стосуються сполук формули (III) та (XIII), також можуть бути застосованими до сполук формули (XXIII), за умови, що вони є сумісними з визначенням  $R^3$  та  $R^4$  в формулі (XXIII).

35 В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку формули (XXIV)



40 де:

$A$  є кільцем, вибраним з  $C_6$ - $C_{12}$ арилу та 5-6-членного гетероарилу;

кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з галогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу,  $-S(O)_tR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-S(O)_2OR^7$ ,  $-NO_2$ ,  $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^7$ ,

-OC(O)R<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)OR<sup>7</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> та -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>3</sup> є C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілом або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілом, та R<sup>4</sup> є гідрогеном, де кожен гідроген в C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> та -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членного гетероаліциклілі та 5-6-членного гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> незалежно вибирають з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу;

p є 0, 1, 2, 3 або 4;

кожен q незалежно є 0, 1, 2 або 3;

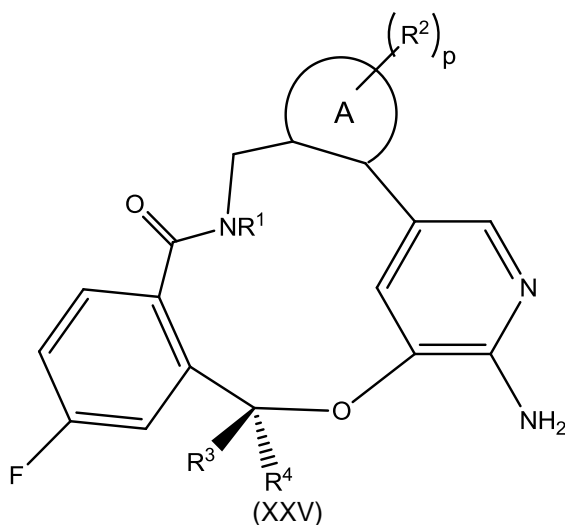
кожен r незалежно є 0, 1, 2 або 3; та

кожен t незалежно є 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Варіанти втілення, описані в даному документі як такі, що стосуються сполук формули (IV) та (XIV), також можуть бути застосованими до сполук формули (XXIV), за умови, що вони є сумісними з визначенням R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> в формулі (XXIV).

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку формули (XXV)



де:

A є кільцем, вибраним з C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу та 5-6-членного гетероарилу;

R<sup>1</sup> вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де

кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з галогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу,  $-S(O)_tR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-S(O)_2OR^7$ ,  $-NO_2$ ,  $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-OC(O)R^7$ ,  $-O(CR^5R^6)_qR^7$ ,  $-NR^7C(O)R^8$ ,  $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$ ,  $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-C(=NR^7)NR^7R^8$ ,  $-NR^7C(O)NR^7R^8$ ,  $-NR^7S(O)_2R^8$  та  $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$ ; де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^9$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

$R^3$  є  $C_1$ - $C_6$ алкілом або  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілом, та  $R^4$  є гідрогеном, де кожен гідроген в  $C_1$ - $C_6$ алкілі або  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

кожен  $R^5$  та  $R^6$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  та  $-C(O)NR^9R^{10}$ ; де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

кожен  $R^7$  та  $R^8$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^9$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

кожен  $R^9$  та  $R^{10}$  незалежно вибирають з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу;  $p \in 0, 1, 2, 3$  або  $4$ ;

кожен  $q$  незалежно  $\in 0, 1, 2$  або  $3$ ;

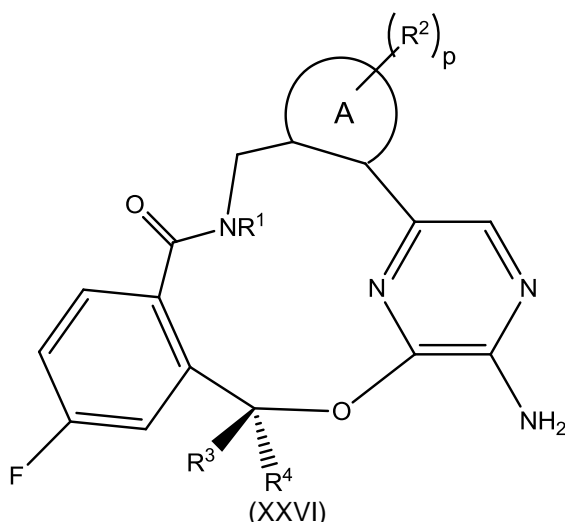
кожен  $r$  незалежно  $\in 0, 1, 2$  або  $3$ ; та

кожен  $t$  незалежно  $\in 0, 1$  або  $2$ ;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Варіанти втілення, описані в даному документі як такі, що стосуються сполук формули (V) та (XV), також можуть бути застосованими до сполук формули (XXV), за умови, що вони є сумісними з визначенням  $R^3$  та  $R^4$  в формулі (XXV).

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку формули (XXVI)



де:

5 А є кільцем, вибраним з C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу та 5-6-членного гетероарилу;

R<sup>1</sup> вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути  
10 не обов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен R<sup>2</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -N(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -CN, -C(O)R<sup>7</sup>, -OC(O)R<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)OR<sup>7</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> та -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути не обов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>,  
20 -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>3</sup> є C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілом або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілом, та R<sup>4</sup> є гідрогеном, де кожен гідроген в C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі незалежно може бути не обов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>,  
25 -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> та  
30 -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути не обов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути не обов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
40 -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

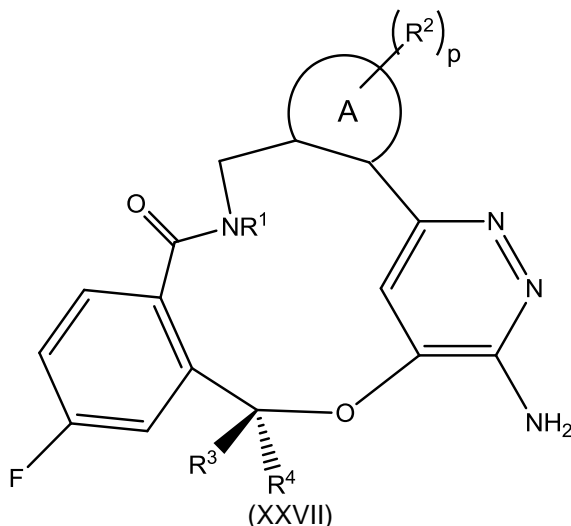
кожен R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> незалежно вибирають з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу;

45 p є 0, 1, 2, 3 або 4;

кожен q незалежно є 0, 1, 2 або 3;  
 кожен г незалежно є 0, 1, 2 або 3; та  
 кожен t незалежно є 0, 1 або 2;  
 або її фармацевтично прийнятну сіль.

5 Варіанти втілення, описані в даному документі як такі, що стосуються сполук формули (VI) та (XVI), також можуть бути застосованими до сполук формули (XXVI), за умови, що вони є сумісними з визначенням  $R^3$  та  $R^4$  в формулі (XXVII).

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку формули (XXVII)



де:

A є кільцем, вибраним з  $C_6$ - $C_{12}$ арилу та 5-6-членного гетероарилу;

15  $R^1$  вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з галогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -N(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -CN, -C(O)R<sup>7</sup>, -OC(O)R<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)OR<sup>7</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> та -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

30  $R^3$  є  $C_1$ - $C_6$ алкілом або  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілом, та  $R^4$  є гідрогеном, де кожен гідроген в  $C_1$ - $C_6$ алкілі або  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

35 кожен  $R^5$  та  $R^6$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> та -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

45 кожен  $R^7$  та  $R^8$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ -



С<sub>6</sub>алкенілу, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкінілу, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкілу, С<sub>6</sub>-С<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілі, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкенілі, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкінілі, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкілі, С<sub>6</sub>-С<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> незалежно вибирають з гідрогену, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілу, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкенілу, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкінілу, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкілу, С<sub>6</sub>-С<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу; р є 0, 1, 2, 3 або 4;

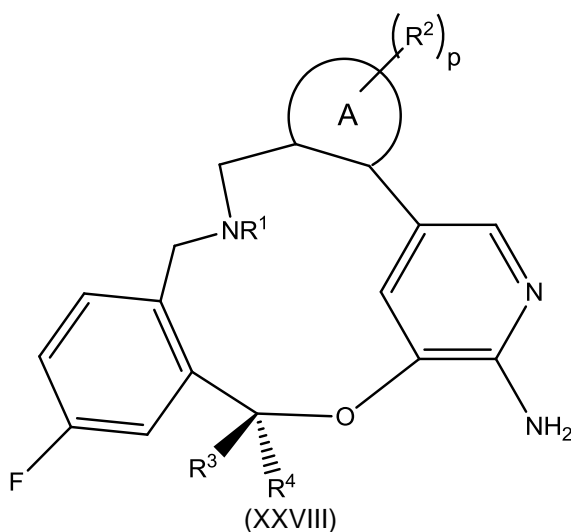
кожен q незалежно є 0, 1, 2 або 3;

кожен г незалежно є 0, 1, 2 або 3;

кожен t незалежно є 0, 1 або 2; або її фармацевтично прийнятну сіль.

Варіанти втілення, описані в даному документі як такі, що стосуються сполук формули (VII) та (XVII), також можуть бути застосованими до сполук формули (XXVII), за умови, що вони є сумісними з визначенням R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> в формулі (XXVIII).

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку формули (XXVIII)



де:

A є кільцем, вибраним з С<sub>6</sub>-С<sub>12</sub>арилу та 5-6-членного гетероарилу;

R<sup>1</sup> вибирають з групи, що складається з гідрогену, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілу, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкенілу, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкінілу, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкілу, С<sub>6</sub>-С<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілі, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкенілі, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкінілі, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкілі, С<sub>6</sub>-С<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен R<sup>2</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілу, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкенілу, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкінілу, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкілу, С<sub>6</sub>-С<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -N(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -CN, -C(O)R<sup>7</sup>, -OC(O)R<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)OR<sup>7</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> та -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; де кожен гідроген в згаданому С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілі, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкенілі, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкінілі, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкілі, С<sub>6</sub>-С<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>3</sup> є С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілом або С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкілом, та R<sup>4</sup> є гідрогеном, де кожен гідроген в С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілі або С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілу, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкенілу, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкінілу, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкілу, С<sub>6</sub>-С<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-

членного гетероарилу,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$  та  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ; де кожен гідроген в згаданому  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілі,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілі,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі

незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$  або  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ;

кожен  $\text{R}^7$  та  $\text{R}^8$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілу,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілі,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілі,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі

незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$  або  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ;

кожен  $\text{R}^9$  та  $\text{R}^{10}$  незалежно вибирають з гідрогену,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілу,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу;

$p \in 0, 1, 2, 3$  або  $4$ ;

кожен  $q$  незалежно  $\in 0, 1, 2$  або  $3$ ;

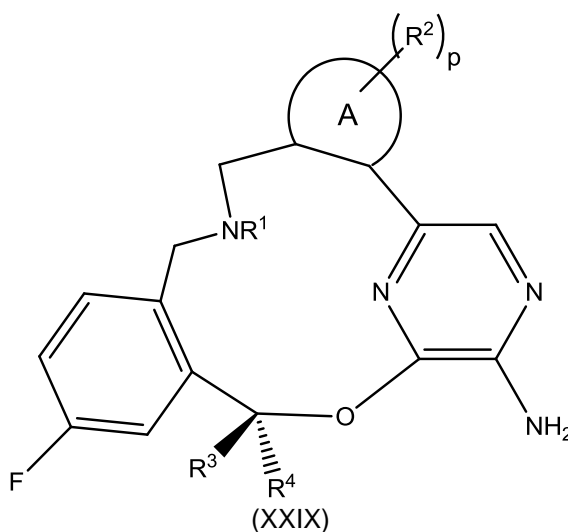
кожен  $r$  незалежно  $\in 0, 1, 2$  або  $3$ ; та

кожен  $t$  незалежно  $\in 0, 1$  або  $2$ ;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Варіанти втілення, описані в даному документі як такі, що стосуються сполук формули (VIII) та (XVIII), також можуть бути застосованими до сполук формули (XXVIII), за умови, що вони є сумісними з визначенням  $\text{R}^3$  та  $\text{R}^4$  в формулі (XXVIII).

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку формули (XXIX)



де:

$A$  є кільцем, вибраним з  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилу та 5-6-членного гетероарилу;

$\text{R}^1$  вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілу,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілі,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілі,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$  або  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ;

кожен  $\text{R}^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з галогену,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілу,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^7$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{N}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{OR}^7$ ,  $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ ,  $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ ,  $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^7)\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$  та  $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ ; де кожен гідроген в згаданому  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілі,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілі,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілі,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-

6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

5 R<sup>3</sup> є C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілом або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілом, та R<sup>4</sup> є гідрогеном, де кожен гідроген в C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

10 кожен R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарили, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> та -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

15 кожен R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарили, де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

20 кожен R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> незалежно вибирають з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарили;

р є 0, 1, 2, 3 або 4;

кожен q незалежно є 0, 1, 2 або 3;

кожен г незалежно є 0, 1, 2 або 3; та

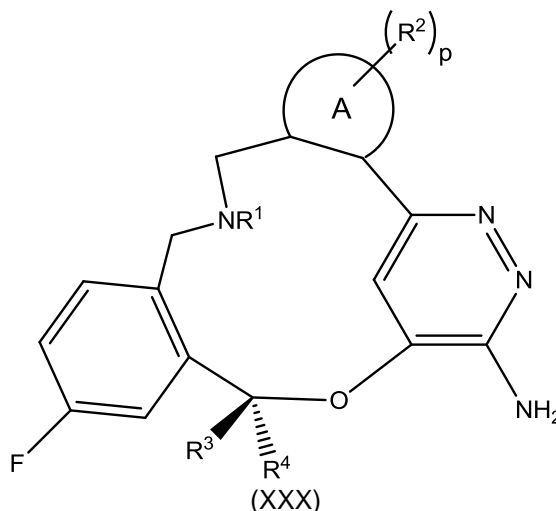
кожен t незалежно є 0, 1 або 2;

30 або її фармацевтично прийнятну сіль.

Варіанти втілення, описані в даному документі як такі, що стосуються сполук формули (IX) та (XIX), також можуть бути застосованими до сполук формули (XXIX), за умови, що вони є сумісними з визначенням R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> в формулі (XXIX).

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку формули (XXX)

35



де:

40 A є кільцем, вибраним з C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу та 5-6-членного гетероарили;

R<sup>1</sup> вибирають з групи, що складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарили, де кожен гідроген в згаданому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілі, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілі, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілі, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>

45

або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з галогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу,  $-S(O)_tR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-S(O)_2OR^7$ ,  $-NO_2$ ,  $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-OC(O)R^7$ ,  $-O(CR^5R^6)_qR^7$ ,  $-NR^7C(O)R^8$ ,  $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$ ,  $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-C(=NR^7)NR^7R^8$ ,  $-NR^7C(O)NR^7R^8$ ,  $-NR^7S(O)_2R^8$  та  $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$ ; де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^9$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

$R^3$  є  $C_1$ - $C_6$ алкілом або  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілом, та  $R^4$  є гідрогеном, де кожен гідроген в  $C_1$ - $C_6$ алкілі або  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

кожен  $R^5$  та  $R^6$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  та  $-C(O)NR^9R^{10}$ ; де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

кожен  $R^7$  та  $R^8$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

кожен  $R^9$  та  $R^{10}$  незалежно вибирають з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу;

$p$  є 0, 1, 2, 3 або 4;

кожен  $q$  незалежно є 0, 1, 2 або 3;

кожен  $r$  незалежно є 0, 1, 2 або 3; та

кожен  $t$  незалежно є 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Варіанти втілення, описані в даному документі як такі, що стосуються сполук формули (X) та (XX), також можуть бути застосованими до сполук формули (XXX), за умови, що вони є сумісними з визначенням  $R^3$  та  $R^4$  в формулі (XXX).

В одному варіанті втілення, винахід передбачає одну або більше сполук, вибраних з групи, що складається зі сполук з прикладу 1 - прикладу 137, або їх фармацевтично прийнятна сіль.

В іншому варіанті втілення, винахід передбачає сполуку, вибрану з:

(5R)-8-аміно-3-флуор-5,17-диметил-13-(метилсульфоніл)-16,17-дигідро-7,11-(метено)дibenзо[g,h][1,4,10]оксадіазациклотетрадецин-18(5H)-ону;

(10R)-7-аміно-12-флуор-2,10,16-триметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагідро-2H-8,4-(метено)піразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-3-карбонітрилу;

(10R)-7-аміно-12-флуор-3-метокси-10,16-диметил-16,17-дигідро-8,4-(метено)ізотіазоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10H)-ону;

7-аміно-12-флуор-2,16-диметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагідро-2H-8,4-(метено)піразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-3-карбонітрилу;

8-аміно-3-флуор-17-метил-13-(метилсульфоніл)-16,17-дигідро-7,11-(метено)дibenзо[g,h][1,4,10]оксадіазациклотетрадецин-18(5H)-ону;

7-аміно-12-флуор-1,3,16-триметил-16,17-дигідро-1H-8,4-(метено)піразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10H)-ону;

8-аміно-3-флуор-17-метил-16,17-дигідро-7,11-

(метено)дibenзо[g,h][1,4,10]оксадіазациклотетрадецин-18(5H)-ону;

8-аміно-3-флуор-5,17-диметил-16,17-дигідро-7,11-

оксадіазациклотетрадецин-18(5H)-ону; (метено)дibenзо[g,h][1,4,10]-

7-аміно-16-етил-12-флуор-1,3,10-триметил-16,17-дигідро-1H-8,4-(метено)піразоло [4,3-  
 h][2,5,11]бензоксадіазаціклотетрадецин-15(10H)-ону;  
 7-аміно-16-циклопропіл-12-флуор-1,3,10-триметил-16,17-дигідро-1H-8,4-  
 (метено)піразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадіазаціклотетрадецин-15(10H)-ону;  
 5 7-аміно-12-флуор-1,3,10,16-тетраметил-16,17-дигідро-1H-8,4-(метено)піразоло[4,3-  
 h][2,5,11]бензоксадіазаціклотетрадецин-15(10H)-ону;  
 7-аміно-3-циклопропіл-12-флуор-2,10,16-триметил-16,17-дигідро-2H-8,4-  
 (метено)піразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадіазаціклотетрадецин-15(10H)-ону;  
 7-аміно-3-циклопропіл-12-флуор-1,10,16-триметил-16,17-дигідро-1H-8,4-  
 10 (метено)піразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадіазаціклотетрадецин-15(10H)-ону;  
 7-аміно-12-флуор-3-метокси-2,10,16-триметил-16,17-дигідро-2H-8,4-(метено)піразоло[4,3-  
 h][2,5,11]бензоксадіазаціклотетрадецин-15(10H)-ону;  
 7-аміно-12-флуор-3-метокси-1,10,16-триметил-16,17-дигідро-1H-8,4-(метено)піразоло[4,3-  
 h][2,5,11]бензоксадіазаціклотетрадецин-15(10H)-ону;  
 15 7-аміно-10-етил-12-флуор-3-метокси-1,16-диметил-16,17-дигідро-1H-8,4-  
 (метено)піразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадіазаціклотетрадецин-15(10H)-ону;  
 7-аміно-10-циклопропіл-12-флуор-3-метокси-1,16-диметил-16,17-дигідро-1H-8,4-  
 (метено)піразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадіазаціклотетрадецин-15(10H)-ону;  
 (10R)-7-аміно-3-етил-12-флуор-10,16-диметил-16,17-дигідро-3H-8,4-(метено)піразоло[3,4-  
 20 h][2,5,11]бензоксадіазаціклотетрадецин-15(10H)-ону;  
 7-аміно-12-флуор-1,3,10,16-тетраметил-16,17-дигідро-1H-8,4-(азено)піразоло[4,3-  
 h][2,5,11]бензоксадіазаціклотетрадецин-15(10H)-ону;  
 8-аміно-13-флуор-4-метокси-11,17-диметил-17,18-дигідро-9,5-(азено)піридо[3,4-  
 h][2,5,11]бензоксадіазаціклотетрадецин-16(11H)-ону;  
 25 7-аміно-12-флуор-2,10,16-триметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагідро-2H-8,4-  
 (азено)піразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадіазаціклотетрадецин-3-карбонітрилу;  
 (11R)-8-аміно-13-флуор-4-метокси-11,17-диметил-17,18-дигідро-9,5-(метено)піридо[3,4-  
 h][2,5,11]бензоксадіазаціклотетрадецин-16(11H)-ону;  
 (5R)-3-флуор-5,17-диметил-13-(метилсульфоніл)-5,16,17,18-тетрагідро-7,11-  
 30 (метено)дибензо[g,h][1,4,10]оксадіазаціклотетрадецин-8-аміну;  
 (10R)-7-аміно-12-флуор-2,10,16-триметил-10,15,16,17-тетрагідро-2H-4,8-  
 (метено)піразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадіазаціклотетрадецин-3-карбонітрилу;  
 12-флуор-3-метил-3,16,17,18-тетрагідро-10H-8,4-(метено)піразоло[4,3-  
 e][1,12,9]бензодіоксазаціклопентадецин-7-аміну;  
 35 12-флуор-3-метил-1,16,17,18-тетрагідро-10H-8,4-(метено)піразоло[3,4-  
 e][1,12,9]бензодіоксазаціклопентадецин-7-аміну;  
 7-аміно-12-флуор-2,16,17,18-тетрагідро-10H-8,4-(метено)піразоло[3,4-  
 e][1,12,9]бензодіоксазаціклопентадецин-3-карбонітрилу;  
 7-аміно-12-флуор-16,17-дигідро-1H,10H-8,4-(метено)піразоло[3,4-  
 40 d][1,11,8]бензодіоксазаціклотетрадецин-3-карбонітрилу; та  
 (10R)-7-аміно-12-флуор-10,16-диметил-3-пропіл-16,17-дигідро-3H-8,4-  
 (метено)[1,2,3]триазоло[4,5-h][2,5,11]бензоксадіазаціклотетрадецин-15(10H)-ону;  
 або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому аспекті, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить сполуку однієї  
 45 з формул, описаних в даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, та  
 фармацевтично прийнятний наповнювач або ексципієнт. В деяких варіантах втілення,  
 фармацевтична композиція містить два або більше фармацевтично прийнятних наповнювачів  
 та/або ексципієнтів.

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку однієї з формул, описаних в даному  
 50 документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, для застосування як лікарського засобу. В  
 одному варіанті втілення, лікарський засіб є для застосування в лікуванні патологічного росту  
 клітин у ссавця. В багаторазових варіантах втілення, патологічний ріст клітин є раком. В одному  
 варіанті втілення, лікарський засіб є для застосування в лікуванні патологічного росту клітин,  
 опосередкованого ALK, у ссавця. В іншому варіанті втілення, лікарський засіб є для  
 55 застосування в лікуванні патологічного росту клітин, опосередкованого EML4-ALK злитим  
 протеїном, у ссавця. В деяких таких варіантах втілення, EML4-ALK злитий протеїн має,  
 щонайменше, одну мутацію. В одному варіанті втілення, мутація є L1196M. В іншому варіанті  
 втілення, мутація є C1156Y.

В одному варіанті втілення, винахід передбачає сполуку однієї з формул, описаних в даному  
 60 документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, для застосування в лікуванні патологічного

росту клітин у ссавця. В багаторазових варіантах втілення, патологічний ріст клітин є раком. В одному варіанті втілення, патологічний ріст клітин є опосередкованим ALK. В іншому варіанті втілення, патологічний ріст клітин є опосередкованим EML4-ALK злитим протеїном. В деяких таких варіантах втілення, EML4-ALK злитий протеїн має щонайменше, одну мутацію. В одному варіанті втілення, мутація є L1196M. В іншому варіанті втілення, мутація є C1156Y.

Винахід, крім того, передбачає терапевтичні способи та застосування, які включають введення сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, самотійно або в комбінації з іншим терапевтичним або паліативним агентом ссавцю, який потребує такого лікування. В переважному варіанті втілення, ссавцем є людина. В інших варіантах втілення, ссавцем є собака або кіт.

В одному аспекті, винахід передбачає спосіб лікування патологічного росту клітин у ссавця, який включає введення ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі.

В іншому аспекті, винахід передбачає спосіб лікування патологічного росту клітин у ссавця, який включає введення ссавцю певної кількості сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, в комбінації з певною кількістю протипухлинного агенту, кількості яких є разом ефективними в лікуванні зазначеного патологічного росту клітин. В деяких варіантах втілення, протипухлинний агент вибирають з групи, що складається з мітотичних інгібіторів, алкілюючих агентів, антиметаболітів, інтеркалюючих антибіотиків, інгібіторів фактору росту, опромінення, інгібіторів клітинного циклу, ферментів, інгібіторів топоізомерази, модифікаторів біологічної реакції, антитіл, цитотоксичних агентів, антигормонів та антиандрогенів.

В одному варіанті втілення, винахід передбачає спосіб лікування патологічного росту клітин у ссавця, який включає введення зазначеному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки однієї з формул, описаних в даному документі, або її фармацевтично прийнятної солі. В багаторазових варіантах втілення, патологічний ріст клітин є раком. В одному варіанті втілення, патологічний ріст клітин є опосередкованим ALK. В іншому варіанті втілення, патологічний ріст клітин є опосередкованим EML4-ALK злитим протеїном. В деяких таких варіантах втілення, EML4-ALK злитий протеїн має, щонайменше, одну мутацію. В одному варіанті втілення, мутація є L1196M. В іншому варіанті втілення, мутація є C1156Y.

В іншому аспекті, винахід передбачає спосіб лікування розладу, опосередкованого ALK у ссавця, який включає введення ссавцю сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, в кількості, що є ефективною в лікуванні зазначеного розладу.

Сполуки та солі за представленим винаходом інгібують ALK немутантного типу та/або певні мутантні форми ALK, включаючи EML4-ALK злиті протеїни, включаючи EML4-ALK злиті протеїни, що мають, щонайменше, одну мутацію. В одному варіанті втілення, мутація є L1196M. В одному варіанті втілення, мутація є C1156Y.

В одному варіанті втілення, винахід передбачає спосіб лікування патологічної клітинної проліферації у ссавця, який включає введення зазначеному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. В деяких таких варіантах втілення, патологічна клітинна проліферація є раком. В одному варіанті втілення, рак є опосередкованим ALK. В іншому варіанті втілення, рак є опосередкованим EML4-ALK злитим протеїном. В наступних таких варіантах втілення, EML4-ALK злитий протеїн має, щонайменше, одну мутацію. В одному такому варіанті втілення, мутація є L1196M. В іншому такому варіанті втілення, мутація є C1156Y.

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку однієї з формул, описаних в даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, для застосування в лікуванні патологічного росту клітин у ссавця. В наступному аспекті, винахід передбачає застосування сполуки однієї з формул, описаних в даному документі, або її фармацевтично прийнятної солі, в лікуванні патологічного росту клітин у ссавця.

В ще іншому аспекті, винахід передбачає застосування сполуки однієї з формул, описаних в даному документі, або її фармацевтично прийнятної солі, для виробництва лікарського засобу в лікуванні патологічного росту клітин.

В багаторазових варіантах втілення способів та застосування, описані в даному документі, патологічний ріст клітин є раком. В деяких варіантах втілення, рак вибирають з раку легені, раку кісток, раку підшлункової залози, раку шкіри, раку голови або шиї, шкірної або внутрішньоочної меланоми, раку матки, раку яєчника, раку прямої кишки, раку анальної області, раку шлунку, раку товстої кишки, раку молочної залози, карциноми маточних труб, карциноми ендометрію, карциноми шийки, карциноми піхви, карциноми вульви, захворювання Ходжкіна, раку стравоходу, раку тонкої кишки, раку ендокриної системи, раку щитоподібної залози, раку паразитоподібної

залози, раку надниркової залози, саркоми м'яких тканин, раку уретри, раку пенісу, раку передміхурової залози, хронічної або гострої лейкемії, лімфоцитарних лімфом, раку сечового міхура, раку нирки або сечоводу, нирково-клітинної карциноми, карциноми ниркової миски, новоутворень центральної нервової системи (ЦНС), первинної лімфоми ЦНС, пухлин хребта, гліоми стовбуру головного мозку, аденоми гіпофізу та їх комбінацій.

В іншому варіанті втілення, рак вибирають з групи, що складається з недрібноклітинного раку легені (NSCLC), плоскоклітинної карциноми, гормонорезистентного раку передміхурової залози, папілярної нирково-клітинної карциноми, колоректальної аденокарциноми, нейробластом, анаплазованої великоклітинної лімфоми (ALCL) та раку шлунка.

В деяких варіантах втілення, способи, описані в даному документі додатково включають введення ссавцю певної кількості протиракового терапевтичного агенту або паліативного агенту, де кількості є достатньо ефективними в лікуванні зазначеного патологічного росту клітин. В деяких таких варіантах втілення, один або більше протиракових терапевтичних агентів вибирають з протипухлинних агентів, анти-ангіогенезних агентів, інгібіторів сигнальної трансдукції та антипроліферативних агентів, кількості яких є достатньо ефективними в лікуванні зазначеного патологічного росту клітин.

В інших варіантах втілення, застосування описані в даному документі включають застосування сполуки однієї з формул, описаних в даному документі, або її фармацевтично прийнятної солі, в комбінації з однією або більше речовинами, вибраними з протипухлинних агентів, анти-ангіогенезних агентів, інгібіторів сигнальної трансдукції та антипроліферативних агентів.

В деяких варіантах втілення, лікарські засоби, описані в даному документі, є адаптованими для застосування в комбінації з однією або більше речовинами, вибраними з протипухлинних агентів, анти-ангіогенезних агентів, інгібіторів сигнальної трансдукції та антипроліферативних агентів.

Кожен з варіантів втілення сполук за представленим винаходом, описаним в даному документі, може бути поєднаним з одним або більше іншими варіантами втілення сполук за представленим винаходом, описаним в даному документі, що не є несумісним з варіантом(ами) втілення, з якими є поєднаним. До того ж, кожен з варіантів втілення, що описує винахід, є представленим в межах обсягу фармацевтично прийнятних солей сполук за винаходом. Відповідно, вираз "або її фармацевтично прийнятна сіль" має на увазі в описі всі сполуки, описані в даному документі.

#### Короткий опис креслень

Фігура 1: кристалічна структура сполуки з прикладу 1 за даними рентгеноструктурного аналізу, що демонструє абсолютну стереохімію (R)-конфігурації для сполуки з прикладу 1.

#### Детальний опис винаходу

Представлений винахід може бути більш легко зрозумілим шляхом посилання на наступний детальний опис переважних варіантів втілення винаходу та приклади, включені в даний документ. Слід розуміти, що термінологія, яку використовують в даному документі, вживають тільки з метою опису конкретних варіантів втілення та не є призначеною для обмеження. Крім того, слід розуміти, що якщо спеціально не визначено в даному документі, то термінологія, яку застосовують в даному документі, є наданою в її традиційному значенні, як відомо з релевантного рівня техніки.

Як застосовується в даному документі, однаина включає посилання на множину, якщо не зазначене інше. Наприклад, «замісник» включає поняття «один або більше замісників».

"Алкіл" стосується насиченого, моновалентного аліфатичного вуглеводневого радикалу, що включає лінійні ланцюгові та розгалужені ланцюгові групи, які мають конкретну кількість атомів карбону. Алкільні замісники, як правило, містять від 1 до 20 атомів карбону ("C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>алкіл"), переважно, від 1 до 12 атомів карбону ("C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкіл"), більш переважно від 1 до 8 атомів карбону ("C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкіл"), або від 1 до 6 атомів карбону ("C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл"), або від 1 до 4 атомів карбону ("C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл"). Приклади алкільних груп включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізо-бутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, н-гексил, н-гептил, н-октил та тощо. Алкільні групи може бути заміщеними або ненезаміщеними. Зокрема, якщо не зазначене інше, алкільні групи можуть бути заміщеними однією або більше атомами галогену, аж до загальної кількості атомів гідрогену, присутніх в алкільному фрагменті. Таким чином, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл включає галогеновані алкільні групи, наприклад, трифлуорметил або дифлуоретил (тобто, CF<sub>3</sub> та -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>).

Як застосовується в даному документі, "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл" означає лінійну ланцюгову або розгалужену групу, що містить 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів карбону. Дане також застосовують, якщо

вони несуть замісники або зустрічаються, як замісники інших радикалів, наприклад в  $O-(C_1-C_6)$ алкільних радикалах. Прикладами прийнятих  $C_1-C_6$ алкільних радикалів є метил, етил, н-пропіл, *ізо*-пропіл, *н*-бутил, *ізо*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, н-пентил, *втор*-пентил, неопентил, н-гексил, втор-гексил, тощо. Прикладами прийнятих  $O-(C_1-C_6)$ алкільних радикалів є метокси, етокси, н-пропілокси, *ізо*-пропілокси, *н*-бутилокси, *ізо*-бутилокси, *втор*-бутилокси та *трет*-бутилокси, н-пентилокси, неопентилокси, гексилокси, тощо.

Алкільні групи, описані в даному документі як необов'язково заміщені, можуть бути заміщеними однією або більше групами замісників, які вибирають незалежно, якщо не вказане інше. Загальна кількість груп замісників може дорівнювати загальній кількості атомів гідрогену в алкільному фрагменті, де ступінь такого заміщення має хімічний зміст. Необов'язково заміщені алкільні групи, як правило, містять від 1 до 6 необов'язкових замісників, іноді від 1 до 5 необов'язкових замісників, переважно від 1 до 4 необов'язкових замісників, або більш переважно від 1 до 3 необов'язкових замісників.

Необов'язкові групи замісників, прийнятні для алкілу включають, але не обмежуються цим,  $C_3-C_8$ циклоалкіл, 3-12-членний гетероцикліл,  $C_6-C_{12}$ арил та 5-12-членний гетероарил, галоген,  $=O$  (оксо),  $=S$  (тіо),  $=N-CN$ ,  $=N-OR^x$ ,  $=NR^x$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^x$ ,  $-CO_2R^x$ ,  $-C(O)NR^xR^y$ ,  $-SR^x$ ,  $-SOR^x$ ,  $-SO_2R^x$ ,  $-SO_2NR^xR^y$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^xR^y$ ,  $-NR^xC(O)R^y$ ,  $-NR^xC(O)NR^xR^y$ ,  $-NR^xC(O)OR^x$ ,  $-NR^xSO_2R^y$ ,  $-NR^xSO_2NR^xR^y$ ,  $-OR^x$ ,  $-OC(O)R^x$  та  $-OC(O)NR^xR^y$ ; де кожен  $R^x$  та  $R^y$  незалежно є  $H$ ,  $C_1-C_8$ алкілом,  $C_1-C_8$ ацилом,  $C_2-C_8$ алкенілом,  $C_2-C_8$ алкінілом,  $C_3-C_8$ циклоалкілом, 3-12-членним гетероциклілом,  $C_6-C_{12}$ арилом або 5-12-членним гетероарилом, або  $R^x$  та  $R^y$  можуть бути взяті разом з атомом  $N$ , до якого вони є приєднаними, утворюючи 3-12-членний гетероцикліл або 5-12-членний гетероарил, де кожен необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткових гетероатомів, вибраних з  $O$ ,  $N$  та  $S$ ; кожен  $R^x$  та  $R^y$  є необов'язково заміщеними 1 - 3 замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з галогену,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N-CN$ ,  $=N-OR'$ ,  $=NR'$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-C(O)NR'_2$ ,  $-SR'$ ,  $-SOR'$ ,  $-SO_2R'$ ,  $-SO_2NR'_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR'_2$ ,  $-NR'C(O)R'$ ,  $-NR'C(O)NR'_2$ ,  $-NR'C(O)OR'$ ,  $-NR'SO_2R'$ ,  $-NR'SO_2NR'_2$ ,  $-OR'$ ,  $-OC(O)R'$  та  $-OC(O)NR'_2$ , де кожен  $R'$  незалежно є  $H$ ,  $C_1-C_8$ алкілом,  $C_1-C_8$ ацилом,  $C_2-C_8$ алкенілом,  $C_2-C_8$ алкінілом,  $C_3-C_8$ циклоалкілом, 3-12-членним гетероциклілом,  $C_6-C_{12}$ арилом або  $C_5-C_{12}$ гетероарилом; та де кожен згаданий  $C_3-C_8$ циклоалкіл, 3-12-членний гетероцикліл,  $C_6-C_{12}$ арил та 5-12-членний гетероарил є необов'язково заміщеними як додатково визначено в даному документі.

Типові групи замісників в алкілі включають галоген,  $-OH$ ,  $C_1-C_4$ алкокси,  $-O-C_6-C_{12}$ арил,  $-CN$ ,  $=O$ ,  $-COOR^x$ ,  $-OC(O)R^x$ ,  $-C(O)NR^xR^y$ ,  $-NR^xC(O)R^y$ ,  $-NR^xR^y$ ,  $C_3-C_8$ циклоалкіл,  $C_6-C_{12}$ арил, 5-12-членний гетероарил та 3-12-членний гетероцикліл; де кожен  $R^x$  та  $R^y$  незалежно є  $H$  або  $C_1-C_4$ алкілом, або  $R^x$  та  $R^y$  можуть бути взяті разом з атомом  $N$ , до якого вони є приєднаними, утворюючи 3-12-членне гетероциклічне або 5-12-членне гетероарильне кільце, де кожен необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткових гетероатомів, вибраних з  $O$ ,  $N$  та  $S$ ; де кожен зазначений  $C_3-C_8$ циклоалкіл,  $C_6-C_{12}$ арил, 5-12-членний гетероарил та 3-12-членний гетероцикліл є необов'язково заміщеними 1 - 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену,  $-OH$ ,  $=O$ ,  $C_1-C_4$ алкілу,  $C_1-C_4$ алкокси,  $C_1-C_6$ галогеналкілу,  $C_1-C_6$ гідроксіалкілу,  $C_1-C_4$ алкокси- $C_1-C_6$ алкілу,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_4$ алкіл) та  $-N(C_1-C_4$ алкіл) $_2$ .

В деяких варіантах втілення, алкіл є необов'язково заміщеним один або більше замісниками, та переважно 1 - 3 замісниками, які є незалежно вибраними з групи, що складається з галогену,  $-OH$ ,  $C_1-C_4$ алкокси,  $-O-C_6-C_{12}$ арилу,  $-CN$ ,  $=O$ ,  $-COOR^x$ ,  $-OC(O)R^x$ ,  $-C(O)NR^xR^y$ ,  $-NR^xC(O)R^y$ ,  $-NR^xR^y$ ,  $C_3-C_8$ циклоалкілу,  $C_6-C_{12}$ арилу, 5-12-членного гетероарилу та 3-12-членного гетероциклілу; де кожен  $R^x$  та  $R^y$  незалежно є  $H$  або  $C_1-C_4$ алкілом, або  $R^x$  та  $R^y$  можуть бути взяті разом з  $N$ , до якого вони є приєднаними, утворюючи 3-12-членне гетероциклічне або 5-12-членне гетероарильне кільце, де кожне необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткових гетероатомів, вибраних з  $O$ ,  $N$  та  $S$ ; та кожен зазначений  $C_3-C_8$ циклоалкіл,  $C_6-C_{12}$ арил, 5-12-членний гетероарил та 3-12-членний гетероцикліл є необов'язково заміщеним 1 - 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену,  $-OH$ ,  $=O$ ,  $C_1-C_4$ алкілу,  $C_1-C_4$ алкокси,  $C_1-C_6$ галогеналкілу,  $C_1-C_6$ гідроксіалкілу,  $C_1-C_4$  алкокси- $C_1-C_6$ алкілу,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_4$ алкіл) та  $-N(C_1-C_4$ алкіл) $_2$ .

В інших варіантах втілення, алкіл є необов'язково заміщеним один або більше замісниками, та переважно 1 - 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену,  $-OH$ ,  $C_1-C_4$ алкокси,  $-CN$ ,  $-NR^xR^y$ ,  $C_3-C_8$ циклоалкілу, 3-12-членного гетероциклілу,  $C_6-C_{12}$ арилу та 5-12-членного гетероарилу; де кожен  $R^x$  та  $R^y$  незалежно є  $H$  або  $C_1-C_4$ алкілом, або  $R^x$  та  $R^y$  можуть бути взяті разом з  $N$ , до якого вони є приєднаними, утворюючи 3-12-членне гетероциклічне або 5-12-членне гетероарильне кільце, де кожне необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткових гетероатомів, вибраних з  $O$ ,  $N$  та  $S$ ; та де кожен зазначений циклоалкіл, гетероцикліл, арил або гетероарил є необов'язково заміщеним 1 - 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що



складається з галогену, -OH, =O, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>гідроксіалкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл) та -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл)<sub>2</sub>.

В деяких випадках, заміщені алкільні групи можуть бути спеціально названими з посиланням на групу замісника. Наприклад, "галогеналкіл" стосується алкільної групи, що має конкретну кількість атомів карбону, які є заміщеними одним або більше галогеновими замісниками, та, як правило, містить 1-6 атомів карбону та 1, 2 або 3 атоми галогену (тобто, "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкіл"). Таким чином, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкільна група включає трифлуорметил (-CF<sub>3</sub>) та дифлуорметил (-CF<sub>2</sub>H).

Подібним чином, "гідроксіалкіл" стосується алкільної групи, що має конкретну кількість атомів карбону, які є заміщеними одним або більше гідрокси замісниками, та, як правило, містить 1-6 атомів карбону та 1, 2 або 3 гідрокси (тобто, "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>гідроксіалкіл"). Таким чином, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>гідроксіалкіл включає гідроксиметил (-CH<sub>2</sub>OH) та 2-гідроксіетил (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH).

"Алкокіалкіл" стосується алкільної групи, що має конкретну кількість атомів карбону, які є заміщеними одним або більше алкокси замісниками. Алкокіалкільні групи, як правило, містять 1-6 атомів карбону в алкільній частині, та є заміщеними 1, 2 або 3 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкілокси замісниками. Такі групи місцями описані в даному документі як C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл.

"Аміноалкіл" стосується алкільної групи, що має конкретну кількість атомів карбону, які є заміщеними однією або більше заміщеними або незаміщеними аміногрупами, де такі групи є додатково визначеними в даному документі. Аміноалкільні групи, як правило, містять 1-6 атомів карбону в алкільній частині, та є заміщеними 1, 2 або 3 амінозамісниками. Таким чином, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>аміноалкільна група включає, наприклад, амінометил (-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), N,N-диметиламіноетил (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-(N-циклопропіламіно)пропіл (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-<sup>c</sup>Pr) та n-піролідинілетил (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N-піролідиніл).

"Алкеніл" стосується алкільної групи, як визначено в даному документі, яка складається з, щонайменше, двох атомів карбону та, щонайменше, одного карбон-карбон подвійного зв'язку. Як правило, алкенільні групи мають від 2 до 20 атомів карбону ("C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>алкеніл"), переважно від 2 до 12 атомів карбону ("C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкеніл"), більш переважно від 2 до 8 атомів карбону ("C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкеніл"), або від 2 до 6 атомів карбону ("C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкеніл"), або від 2 до 4 атомів карбону ("C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкеніл"). Ілюстративні приклади включають, але не обмежуються цим, етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 1-, 2- або 3-бутеніл, тощо. "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкеніл" означає лінійну ланцюгову або розгалужену групу, що містить від 1 до 6 атомів карбону та, щонайменше, один подвійний зв'язок між двома sp<sup>2</sup> гібридизованими атомами карбону. Дане також застосовують, якщо вони несуть замісники, або виступають як замісники інших радикалів, наприклад в O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкенільних радикалах. Прикладами прийнятих C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкільних радикалів є n-пропеніл, ізо-пропеніл, n-бутеніл, ізо-бутеніл, n-пентеніл, втор-пентеніл, n-гексеніл, втор-гексеніл, тощо. Алкенільні групи можуть бути незаміщеними або заміщеними тими самими групами, які є описаними в даному документі, як прийнятні для алкілу.

"Алкініл" стосується алкільної групи, як визначено в даному документі, яка складається з, щонайменше, двох атомів карбону та, щонайменше, одного карбон-карбон потрійного зв'язку. Алкінільні групи мають від 2 до 20 атомів карбону ("C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>алкініл"), переважно, від 2 до 12 атомів карбону ("C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкініл"), більш переважно, від 2 до 8 атомів карбону ("C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкініл"), або від 2 до 6 атомів карбону ("C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкініл"), або від 2 до 4 атомів карбону ("C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкініл"). Ілюстративні приклади включають, але не обмежуються цим, етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-, 2- або 3-бутиніл, тощо. Алкінільні групи можуть бути незаміщеними або заміщеними тими самими групами, які є описаними в даному документі, як прийнятні для алкілу. "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкініл" означає лінійну ланцюгову або розгалужену групу, що містить від 1 до 6 атомів карбону та, щонайменше, один потрійний зв'язок між двома sp гібридизованими атомами карбону. Дане також застосовують, якщо вони несуть замісники або виступають, як замісники в інших радикалах, наприклад, в O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкінільних радикалах. Прикладами прийнятих C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкінільних радикалів є пропініл, бутиніл, пентиніл, гексиніл, тощо.

"Алкілен", як застосовується в даному документі, стосується дивалентної вуглеводневої групи, яка містить конкретну кількість атомів карбону, яка може зв'язувати дві інші групи разом. Іноді, стосується -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, де n є 1-8, та переважно n є 1-4. В той же час, передбачається, що алкілен, крім того, може бути заміщеним іншими групами та може включати один або більше ступенів ненасиченості (тобто, алкеніленовий або алкініленовий фрагмент) або кілець. Відкриті валентності алкілену не повинні знаходитись на протилежних кінцях ланцюга. Таким чином, -CH(Me) - та -C(Me)<sub>2</sub>- також є включеними в межі обсягу терміну "алкілени", аналогічно є циклічними групами, такими як циклопропан-1,1-діл, та ненасиченими групами, такими як етилен (-CH=CH-) або пропілен (-CH<sub>2</sub>-CH=CH-). Коли алкіленова група є описаною як необов'язково заміщена, замісники включають, як правило, ті, що є присутніми в алкільних

групах, як описано в даному документі.

"Гетероалкілен" стосується алкіленової групи, як описано вище, де один або більше несуміжних атомів карбону алкіленового ланцюга є заміщеними на  $-N(R)-$ ,  $-O-$  або  $-S(O)_q-$ , де R є H або  $C_1-C_4$  алкілом, та q є 0-2. Наприклад, група  $-O-(CH_2)_{1-4}-$  є ' $C_2-C_5$ '-гетероалкіленовою

групою, де один з атомів карбону відповідного алкілену є заміщеним на O.  
 "Алкокси" стосується моновалентної  $-O$ -алкільної групи, де алкільна частина має конкретну кількість атомів карбону. Алкокси групи, як правило, містять від 1 до 8 атомів карбону (" $C_1-C_8$  алкокси"), або від 1 до 6 атомів карбону (" $C_1-C_6$  алкокси"), або від 1 до 4 атомів карбону (" $C_1-C_4$  алкокси"). Наприклад,  $C_1-C_4$  алкокси включають  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH(CH_3)_2$ ,  $-OC(CH_3)_3$ , тощо. Такі групи, крім того, можуть бути названими в даному документі як метокси, етокси, ізопропокси, *трет*-бутилокси, тощо. Алкокси групи можуть бути незаміщеними або заміщеними в алкільній частині тими самими групами, які є описаними в даному документі, як прийнятні для алкілу. Зокрема, алкокси групи можуть бути заміщеними одним або більше атомами галогену, аж до загальної кількості атомів гідрогену, яка присутня в алкільній частині. Таким чином,  $C_1-C_4$  алкокси включає галогеновані алкокси групи, наприклад, трифлуорметокси та 2,2-дифлуоретокси (тобто,  $-OCF_3$  та  $-OCH_2CHF_2$ ).

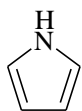
Аналогічним чином, "тіоалкокси" стосується моновалентної  $-S$ -алкільної групи, де алкільна частина має конкретну кількість атомів карбону, та яка може бути необов'язково заміщеною в алкільній частині тими самими групами, які є описаними в даному документі, як прийнятні для алкілу. Наприклад,  $C_1-C_4$  тіоалкокси включає  $-SCH_3$  та  $-SCH_2CH_3$ .

"Галоген" або "атом галогену" стосується флуору, хлору, брому та йоду (F, Cl, Br, I). Переважно, галоген стосується флуору або хлору (F або Cl).

"Гетероарил" або "гетероароматичний" стосуються моноциклічних або анельованих біциклічних або поліциклічних кільцевих систем, які мають добре відомі характеристики ароматичності, що містять конкретну кількість кільцевих атомів та включають, щонайменше, один гетероатом, вибраний з N, O та S, як кільцевий член в ароматичному кільці. Включення гетероатому дозволяє ароматичність в 5-членних кільцях, а також 6-членних кільцях. Як правило, гетероарильні групи містять від 5 до 20 кільцевих атомів ("5-20-членний гетероарил"), переважно, від 5 до 14 кільцевих атомів ("5-14-членний гетероарил"), та більш переважно від 5 до 12 кільцевих атомів ("5-12-членний гетероарил") або від 5 до 6 кільцевих атомів ("5-6-членний гетероарил"). Гетероарильні кільця є приєднаними до основної молекули через кільцевий атом гетероароматичного кільця, таким чином, що ароматичність зберігається. Таким чином, 6-членні гетероарильні кільця можуть бути приєднаними до основної молекули через кільцевий C атом, тоді як 5-членні гетероарильні кільця можуть бути приєднаними до основної молекули через кільцевий C або N атом. Гетероарильна група може бути незаміщеною або заміщеною, як описано далі в даному документі. Як застосовується в даному документі, "5-6-членний гетероарил" стосується моноциклічної групи з 5 або 6 кільцевих атомів, яка містить один, два або три кільцевих гетероатомів, вибраних з N, O та S, де останні кільцеві атоми є C, та яка, до того ж, має повністю кон'юговану пі-електронну систему. Замісники при суміжних кільцевих атомах 5- або 6-членного гетероарилу можуть бути об'єднаними з утворенням анельованого 5- або 6-членного карбоциклічного кільця, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, такими як оксо,  $C_1-C_6$  алкіл, гідроксил, аміно та галоген, або анельованого 5- або 6-членного гетероциклічного кільця, що містить один, два або три кільцевих гетероатомів, вибраних з N, O та  $S(O)_p$  (де p є 0, 1 або 2), необов'язково заміщених одним або більше замісниками, такими як оксо,  $C_1-C_6$  алкіл, гідроксил, аміно та галоген. Фармацевтично прийнятний гетероарил є таким, що є достатньо стабільним, щоб бути приєднаним до сполуки за винаходом, сформульованим в фармацевтичну композицію та надалі введенням пацієнту, що цього потребує.

Приклади 5-членних гетероарильних кілець, які містять 1, 2 або 3 гетероатомів, незалежно вибраних з O, N та S, включають піроліл, тієніл, фураніл, піразоліл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, ізотіазоліл, триазоліл, тетразоліл, оксадіазоліл та тіадіазоліл. Переважні 6-членні гетероарильні кільця містять 1 або 2 атоми нітрогену. Прикладами 6-членного гетероарилу є піридил, піридазиніл, піримідиніл та піразиніл. Приклади анельованих гетероарильних кілець включають бензофуран, бензотіофен, індол, бензімідазол, індазол, хінолін, ізохінолін, пурин, триазин, нафтиридин та карбазол.

Приклади типових моноциклічних гетероарильних груп включають, але не обмежуються цим:



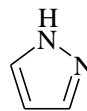
пірол  
(піроліл)



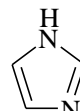
фуран  
(фураніл)



тіофен  
(тіофеніл)



піразол  
(піразоліл)



імідазол  
(імідазоліл)



ізоксазол  
(ізоксазоліл)



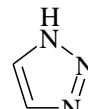
оксазол  
(оксазоліл)



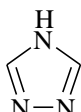
ізотіазол  
(ізотіазоліл)



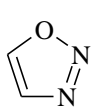
тіазол  
(тіазоліл)



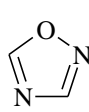
1,2,3-триазол  
(1,2,3-триазоліл)



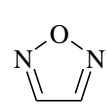
1,3,4-триазол  
(1,3,4-триазоліл)



1-окса-2,3-діазол  
(1-окса-2,3-діазоліл)



1-окса-2,4-діазол  
(1-окса-2,4-діазоліл)



1-окса-2,5-діазол  
(1-окса-2,5-діазоліл)



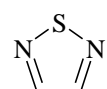
1-окса-3,4-діазол  
(1-окса-3,4-діазоліл)



1-тіа-2,3-діазол  
(1-тіа-2,3-діазоліл)



1-тіа-2,4-діазол  
(1-тіа-2,4-діазоліл)



1-тіа-2,5-діазол  
(1-тіа-2,5-діазоліл)



1-тіа-3,4-діазол  
(1-тіа-3,4-діазоліл)



тетразол  
(тетразоліл)



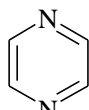
піридин  
(піридиніл)



піридазин  
(піридазиніл)



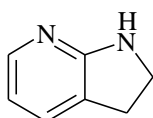
піримідин  
(піримідиніл)



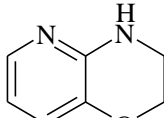
піразин  
(піразиніл)

5

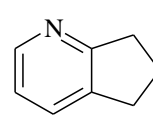
Приклади 6-членної гетероарильної групи, яка має суміжні кільцеві атоми, що утворюють анельоване гетероциклічне кільце або карбоциклічне кільце включає, але не обмежується цим:



2,3-дигідро-1H-піроло  
[2,3-b]піридиніл



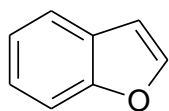
3,4-дигідро-2H-піридо  
[3,2-b][1,4]оксазиніл



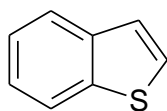
6,7-дигідро-5H-циклопента  
[b]піридиніл

10

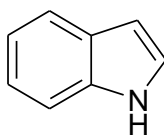
Ілюстративні приклади анельованих кільцевих гетероарильних груп включають, але не обмежуються цим:



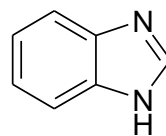
бензофуран  
(бензофураніл)



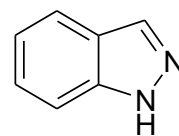
бензотіофен  
(бензотіофеніл)



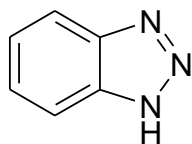
індол  
(індоліл)



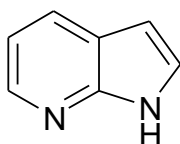
бензімідазол  
(бензімідазоліл)



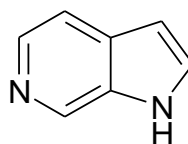
індазол  
(індазоліл)



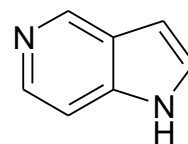
бензотриазол  
(бензотриазоліл)



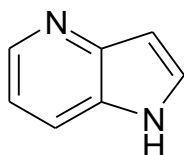
піроло[2,3-*b*]піридин  
(піроло[2,3-*b*]піридиніл)



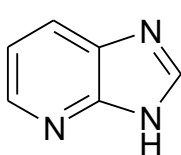
піроло[2,3-*c*]піридин  
(піроло[2,3-*c*]піридиніл)



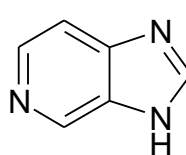
піроло[3,2-*c*]піридин  
(піроло[3,2-*c*]піридиніл)



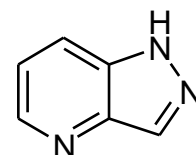
піроло[3,2-*b*]піридин  
(піроло[3,2-*b*]піридиніл)



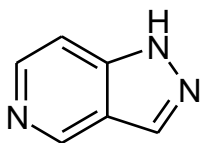
імідазо[4,5-*b*]піридин  
(імідазо[4,5-*b*]піридиніл)



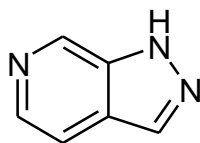
імідазо[4,5-*c*]піридин  
(імідазо[4,5-*c*]піридиніл)



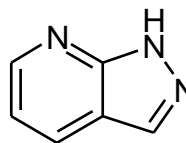
піразоло[4,3-*d*]піридин  
(піразоло[4,3-*d*]піридиніл)



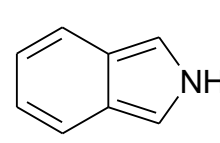
піразоло[4,3-*c*]піридин  
(піразоло[4,3-*c*]піридиніл)



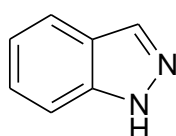
піразоло[3,4-*c*]піридин  
(піразоло[3,4-*c*]піридиніл)



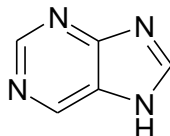
піразоло[3,4-*b*]піридин  
(піразоло[3,4-*b*]піридиніл)



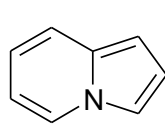
ізоіндол  
(ізоіндоліл)



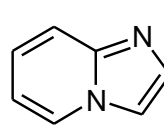
індазол  
(індазоліл)



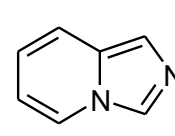
пурин  
(пуриніл)



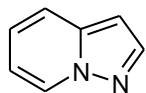
індолізін  
(індолізініл)



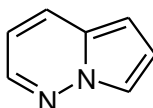
імідазо[1,2-*a*]піридин  
(імідазо[1,2-*a*]піридиніл)



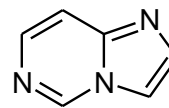
імідазо[1,5-*a*]піридин  
(імідазо[1,5-*a*]піридиніл)



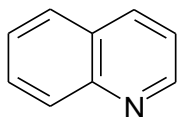
піразоло[1,5-*a*]піридин  
(піразоло[1,5-*a*]піридиніл)



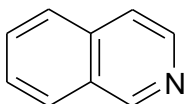
піроло[1,2-*b*]піридазин  
(піроло[1,2-*b*]піридазиніл)



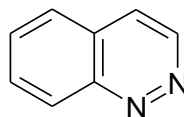
імідазо[1,2-*c*]піримідин  
(імідазо[1,2-*c*]піримідиніл)



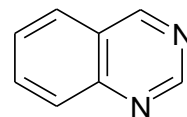
хінолін  
(хінолініл)



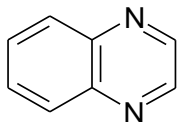
ізохінолін  
(ізохінолініл)



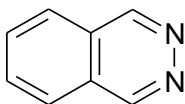
цинолін  
(цинолініл)



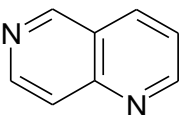
хіназолін  
(азахіназолін)



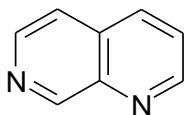
хіноксалін  
(хіноксалініл)



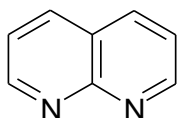
фталазин  
(фталазиніл)



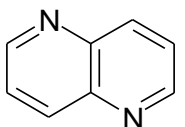
1,6-нафтиридин  
(1,6-нафтиридиніл)



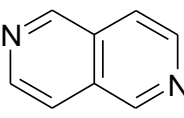
1,7-нафтиридин  
(1,7-нафтиридиніл)



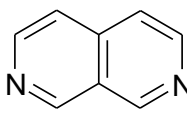
1,8-нафтиридин  
(1,8-нафтиридиніл)



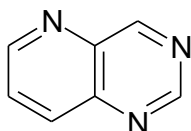
1,5-нафтиридин  
(1,5-нафтиридиніл)



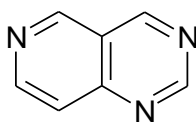
2,6-нафтиридин  
(2,6-нафтиридиніл)



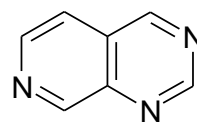
2,7-нафтиридин  
(2,7-нафтиридиніл)



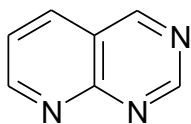
піридо[3,2-d]піримідин  
(піридо[3,2-d]піримідиніл)



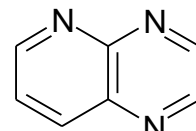
піридо[4,3-d]піримідин  
(піридо[4,3-d]піримідиніл)



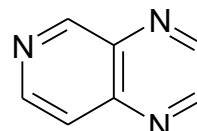
піридо[3,4-d]піримідин  
(піридо[3,4-d]піримідиніл)



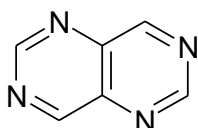
піридо[2,3-d]піримідин  
(піридо[2,3-d]піримідиніл)



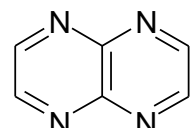
піридо[2,3-b]піразин  
(піридо[2,3-b]піразиніл)



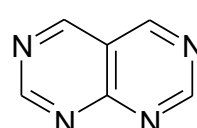
піридо[3,4-b]піразин  
(піридо[3,4-b]піразиніл)



піримідо[5,4-d]піримідин  
(піримідо[5,4-d]піримідиніл)



піразино[2,3-b]піразин  
(піразино[2,3-b]піразиніл)



піримідо[4,5-d]піримідин  
(піримідо[4,5-d]піримідиніл)

5

Терміни "гетероаліцикліл", "гетероцикліл" або "гетероциклічний" можуть застосовувати взаємозамінно в даному документі по відношенню до неароматичної, насиченої або частково ненасиченої кільцевої системи, що містить певну кількість кільцевих атомів, включаючи, щонайменше, один гетероатом, вибраний з N, O та S, як кільцевий член, де гетероциклічне кільце є з'єднаним з основною молекулою через кільцевий атом, який може бути C або N. Гетероаліциклічні кільця можуть бути анельованими з одним або більше іншими гетероаліциклічними або карбоциклічними кільцями, де анельовані кільця можуть бути насиченими, частково ненасиченими або ароматичними. Переважно, гетероциклічні кільця містять від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з N, O та S як кільцеві члени, та більш переважно від 1 до 2 кільцевих гетероатомів, за умови, що такі гетероциклічні кільця не містять два суміжних атоми оксигену. Гетероаліциклічні групи можуть бути незаміщеними або заміщеними тими самими групами, які є описаними в даному документі, які є прийнятними для алкілу, арилу або гетероарилу. До того ж, кільцеві N атоми необов'язково можуть бути заміщеними на групи прийнятні для аміну, наприклад, алкільні, ацильні, карбамоільні, сульфонільні замісники, тощо,

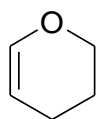
10

15

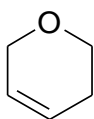
20

та кільцеві S атоми необов'язково можуть бути заміщеними одним або двома оксо групами (тобто,  $S(O)_p$ , де  $p \in 0, 1$  або  $2$ ). Переважні гетероаліциклічні групи включають 3-12-членні гетероаліциклічні групи відповідно до визначення в даному документі. Як застосовується в даному документі, "3-12-членний гетероаліцикліл" стосується моноциклічної або біциклічної групи, що має від 3 до 12 кільцевих атомів, в якій один, два, три або чотири кільцевих атомів є гетероатомами, вибраними з N, O та  $S(O)_p$  (де  $p \in 0, 1, 2$ ), де останніми кільцевими атомами є C. Кільце, крім того, може мати один або більше подвійних зв'язків. Однак, кільце не має повністю кон'югованої пі-електронної системи. Замісники при двох кільцевих атомах карбону можуть об'єднуватись з утворенням 5- або 6-членного місткового кільця, що є або карбоциклілом або гетероаліциклілом, що містить один, два або три кільцевих гетероатомів, вибраних з N, O та  $S(O)_p$  (де  $p \in 0, 1$  або  $2$ ). Гетероаліциклічна група є необов'язково заміщеною оксо, гідроксилем, аміно,  $C_1C_6$ -алкілом, тощо.

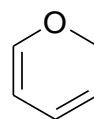
Приклади прийнятних частково ненасичених гетероаліциклічних груп включають, але не обмежуються цим:



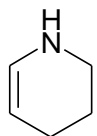
3,4-дигідро-2H-піран  
(3,4-дигідро-2H-піраніл)



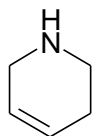
5,6-дигідро-2H-піран  
(5,6-дигідро-2H-піраніл)



2H-піран  
(2H-піраніл)



1,2,3,4-тетрагідропіридин  
(1,2,3,4-тетрагідропіридиніл)



1,2,5,6-тетрагідропіридин  
(1,2,5,6-тетрагідропіридиніл)

Приклади прийнятних насичених гетероаліциклічних груп включають, але не обмежуються цим:



оксиран  
(оксираніл)



тіаран  
(тіараніл)



азиридин  
(азиридиніл)



оксетан  
(оксетаніл)



тіатан  
(тіатаніл)



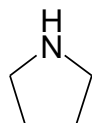
азетидин  
(азетидиніл)



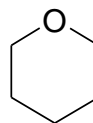
тетрагідрофуран  
(тетрагідрофураніл)



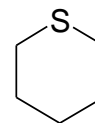
тетрагідротіофен  
(тетрагідротіофеніл)



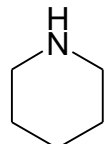
піролідин  
(піролідиніл)



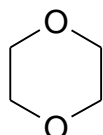
тетрагідропіран  
(тетрагідропіраніл)



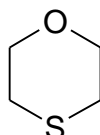
тетрагідротіопіран  
(тетрагідротіопіраніл)



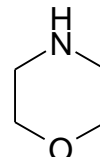
піперидин  
(піперидиніл)



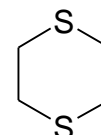
1,4-діоксан  
(1,4-діоксаніл)



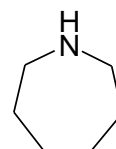
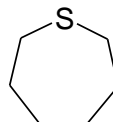
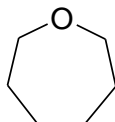
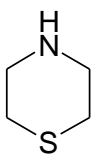
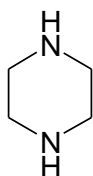
1,4-оксатіан  
(1,4-оксатіаніл)



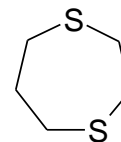
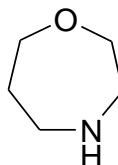
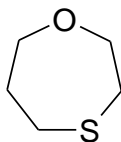
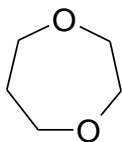
морфолін  
(морфолініл)



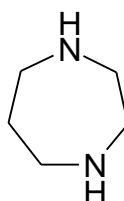
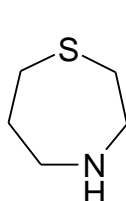
1,4-дитіан  
(1,4-дитіаніл)



піперидин	1,4-азатіан	оксепан	тієпан	азепан
(піперидиніл)	(1,4-азатіаніл)	(оксепаніл)	(тієпаніл)	(азепаніл)



1,4-діоксепан	1,4-оксатієпан	1,4-оксаазепан	1,4-дитієпан
(1,4-діоксепаніл)	(1,4-оксатієпаніл)	(1,4-оксаазепаніл)	(1,4-дитієпаніл)



1,4-тієазепан  
(1,4-тієазепаніл)

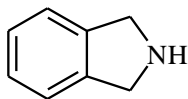
1,4-діазепан  
(1,4-діазепаніл)

В багаторазових варіантах втілення, гетероаліциклічні групи містять 3-12 кільцевих членів, включаючи як карбон, так і некарбонові гетероатоми, та переважно 4-6 кільцевих членів. В певних переважних варіантах втілення, групи замісників, які містять 3-12-членні гетероаліциклічні групи, вибирають з азетидинільного, піролідинільного, піперидинільного, піперазинільного, морфолінільного та тіоморфолінільного кілець, кожне з яких може бути необов'язково заміщеним в тій мірі, як таке заміщення матиме хімічний сенс.

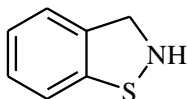
Зрозуміло, що не більше ніж два атоми N, O або S є зазвичай зв'язаними, за виключенням, коли оксо група є приєднаною до N або S, утворюючи нітро або сульфонільну групу, або у випадку певних гетероароматичних кілець, таких як триазин, триазол, тетразол, оксадіазол, тощо.

Термін "гетероцикліалкіл" може бути застосований, щоб описати гетероциклічну групу конкретного розміру, яка є зв'язаною з основною молекулою через алкіленовий лінкер конкретної довжини. Як правило, такі групи містять необов'язково заміщений 3-12-членний гетероцикл, приєднаний до основної молекули через C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіленовий лінкер. Коли так зазначено, такі групи можуть бути необов'язково заміщеними в алкіленовій частині тими самими групами, які є описаними в даному документі, як прийнятні для алкілуєні групи, та в гетероциклічній частині групами, описаними як прийнятні для гетероциклічних кілець.

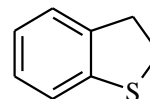
Як застосовується в даному документі, "C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арил" стосується повністю карбонових моноциклічних або анельованих кільцевих поліциклічних груп з 6 - 12 атомами карбону, які мають повністю кон'юговану пі-електронну систему. Прикладами арильних груп є феніл та нафталініл. Арильна група може бути заміщеною або незаміщеною. Замісники при суміжних кільцевих атомах карбону C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу можуть об'єднуватись, утворюючи 5- або 6-членне карбоциклічне кільце, необов'язково заміщене одним або більше замісниками, такими як оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, гідроксил, аміно та галоген, або 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, яке містить один, два або три кільцевих гетеро атомів, вибраних з N, O та S(O)<sub>p</sub> (де p є 0, 1 або 2), необов'язково заміщене одним або більше замісниками, такими як оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, гідроксил, аміно та галоген. Приклади, без обмеження, арильних груп включають феніл, біфеніл, нафтил, антраценіл, фенантренил, інданіл, інденіл та тетрагідронафтил. Арильна група може бути незаміщеною або заміщеною, як описано далі в даному документі. Додаткові приклади C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арилу, що має два кільцевих атоми карбону, які утворюють анельоване гетероциклічне або карбоциклічне кільце включають, але не обмежуються цим:



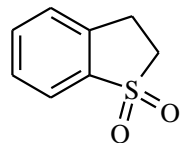
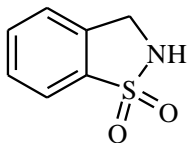
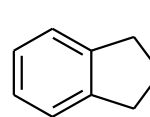
Ізоіндолініл



2,3-дигідробензо[d]ізотіазоліл



2,3-дигідробензо[b]тіофеніл

2,3-дигідробензо  
[b]тіофен 1,1-діоксид2,3-дигідробензо[d]ізотіазол  
1,1-діоксид

2,3-дигідро-1H-інденіл

Арильні, гетероарильні та гетероаліциклічні фрагменти, описані в даному документі як необов'язково заміщені, можуть бути заміщеними однією або більше групами замісників, які вибирають незалежно, якщо не вказане інше. Загальна кількість груп замісників може дорівнювати загальній кількості атомів гідрогену в арильному, гетероарильному або гетероциклічному фрагменті, в тій мірі, як таке заміщення матиме хімічний сенс, та у випадку арильних та гетероарильних кілець ароматичність зберігається. Необов'язково заміщені арильні, гетероарильні або гетероциклічні групи, як правило, містять від 1 до 5 необов'язкових замісників, іноді від 1 до 4 необов'язкових замісників, переважно від 1 до 3 необов'язкових замісників або більш переважно від 1 до 2 необов'язкових замісників.

"Арилен", як застосовується в даному документі, стосується бівалентного радикалу, що походить з ароматичного вуглеводню шляхом видалення атому гідрогену з кожного з двох атомів карбону ядра. В багаторазових варіантах втілення, ариленове кільце є 1,2-дизаміщеним або 1,3-дизаміщеним ариленом. Арильне кільце ариленового фрагменту необов'язково може бути заміщеним у відкритих валентних положеннях групами прийнятними для арильного кільця, в тій мірі, як таке заміщення є зазначеним. Переважно, ариленове кільце є C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>аріленовим кільцем, наприклад, 1,2-феніленовим або 1,3-феніленовим фрагментом.

Подібним чином, "гетероарилен", як застосовується в даному документі, стосується бівалентного радикалу, що походить з гетероароматичного кільця шляхом видалення атому гідрогену з кожного з двох карбонів або атомів нітрогену ядра. В багаторазових варіантах втілення, гетероаріленове кільце є 1,2-дизаміщеним або 1,3-дизаміщеним гетероаріленом. Гетероаріленове кільце гетероаріленового фрагменту є необов'язково заміщеним групами прийнятними для гетероаріленового кільця, в тій мірі, як таке заміщення є зазначеним. Переважно, гетероаріленове кільце є 5-12-членним гетероаріленовим кільцем, більш переважно 5-6-членним гетероаріленовим кільцем, кожне з яких може бути необов'язково заміщеними.

Необов'язкові групи замісників прийнятних для арильного, гетероаріленового та гетероциклічного кільця включають, але не обмежуються цим: C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкіл, 3-12-членний гетероцикліл, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арил та 5-12-членний гетероарил; та галоген, =O, -CN, -C(O)R<sup>x</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>x</sup>, -NR<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup> та -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>; де кожен R<sup>x</sup> та R<sup>y</sup> незалежно є H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>ацилом, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкенілом, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкінілом, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкілом, 3-12-членним гетероциклілом, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилом або 5-12-членним гетероарилом, або R<sup>x</sup> та R<sup>y</sup> можуть бути взяті разом з атомом N, до якого вони є приєднаними, утворюючи 3-12-членний гетероцикліл або 5-12-членний гетероарил, де кожен необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткових гетероатомів, вибраних з O, N та S; кожен R<sup>x</sup> та R<sup>y</sup> є необов'язково заміщеними 1 - 3 замісниками незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, =O, =S, =N-CN, =N-OR', =NR', -CN, -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -C(O)NR'<sub>2</sub>, -SR', -SOR', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NR'<sub>2</sub>, -NR'C(O)R', -NR'C(O)NR'<sub>2</sub>, -NR'C(O)OR', -NR'SO<sub>2</sub>R', -NR'SO<sub>2</sub>NR'<sub>2</sub>, -OR', -OC(O)R' та -OC(O)NR'<sub>2</sub>, де кожен R' незалежно є H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>ацилом, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкенілом, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкінілом, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкілом, 3-12-членним гетероциклілом, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилом або 5-12-членним гетероарилом; та кожен зазначений C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкіл, 3-12-членний гетероцикліл, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арил та 5-12-членний гетероарил є необов'язково заміщеними як далі зазначено в даному документі.

В типових варіантах втілення, необов'язкове заміщення в арильному, гетероаріленовому та гетероциклічному кільцях включає один або більше замісників, та переважно від 1 до 3 замісників, незалежно вибраних з групи, що складається з галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкілу, -OH, C<sub>1</sub>-



С<sub>8</sub>алкокси, -CN, =O, -C(O)R<sup>x</sup>, -COOR<sup>x</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкілу, 3-12-членного гетероциклілу, С<sub>6</sub>-С<sub>12</sub>арилу, 5-12-членного гетероарилу, -О-(С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкілу), -О-(3-12-членного гетероциклілу), -О-(С<sub>6</sub>-С<sub>12</sub>арилу) та -О-(5-12-членного гетероарилу); де кожен R<sup>x</sup> та R<sup>y</sup> незалежно є Н або С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкілом, або R<sup>x</sup> та R<sup>y</sup> можуть бути взяті разом з N, до якого вони є приєднаними, утворюючи 3-12-членне гетероциклічне або 5-12-членне гетероарильне кільце, де кожне необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткових гетероатомів, вибраних з О, N та S; та де кожен зазначений С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкіл, С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub> алкокси, С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкіл, 3-12-членний гетероцикліл, С<sub>6</sub>-С<sub>12</sub>арил, 5-12-членний гетероарил, -О-(С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкіл), -О-(3-12-членний гетероцикліл), -О-(С<sub>6</sub>-С<sub>12</sub>арил) та -О-(5-12-членний гетероарил), які є описаними як необов'язковий замісник або є частиною R<sup>x</sup> або R<sup>y</sup>, є необов'язково заміщеними 1 - 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, -ОН, =O, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкілу, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub> алкокси, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкілу, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>гідроксіалкілу, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілу, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіл), -N(С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіл)<sub>2</sub> та н-піролідінілу.

"Циклоалкіл" стосується неароматичної, насиченої або частково ненасиченої карбоциклічної кільцевої системи, що містить конкретну кількість атомів карбону, яка може бути моноциклічною, містковою або анельованою біциклічною або поліциклічною кільцевою системою, що є зв'язаною з основною молекулою через атом карбону циклоалкільного кільця. Як правило, циклоалкільні групи за винаходом містять від 3 до 12 атомів карбону ("С<sub>3</sub>-С<sub>12</sub>циклоалкіл"), переважно від 3 до 8 атомів карбону ("С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкіл"). Ілюстративні приклади включають, наприклад, циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклопентен, циклогексан, циклогексен, циклогексайдєн, циклогептан, циклогептатриєн, адамантан, тощо. Циклоалкільні групи можуть бути незаміщеними або заміщеними тими самими групами, які є описаними в даному документі, як прийнятні для алкілу. Як застосовується в даному документі, "С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкіл" стосується повністю карбоною, моноциклічною або анельованою кільцевою поліциклічною групою з 3 - 6 атомами карбону.

"Циклоалкілалкіл" можуть застосовувати, щоб описати ациклоалкільне кільце, як правило, С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкіл, який є зв'язаним з основною молекулою через алкіленовий лінкер, як правило, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкілен. Циклоалкілалкільні групи описують загальною кількістю атомів карбону в карбоциклічному кільці та лінкері та, як правило, містять 4-12 атомів карбону ("С<sub>4</sub>-С<sub>12</sub>циклоалкілалкіл"). Таким чином, циклопропілметильна група є С<sub>4</sub>-циклоалкілалкільною групою, та циклогексилетил є С<sub>8</sub>-циклоалкілалкілом. Циклоалкілалкільні групи можуть бути незаміщеними або заміщеними в циклоалкільній та/або алкіленовій частинами, тими самими групами, які є описаними в даному документі, як прийнятні для алкілуючих груп.

"Арилалкільна" група стосується арильної групи, як описано в даному документі, яка є зв'язаною з основною молекулою через алкіленовий або подібний лінкер. Арилалкільні групи описують загальною кількістю атомів карбону в кільці та лінкері. Таким чином, бензильна група є С<sub>7</sub>-арилалкільною групою, та фенілетил є С<sub>8</sub>-арилалкілом. Як правило, арилалкільні групи містять 7-16 атомів карбону ("С<sub>7</sub>-С<sub>16</sub>арилалкіл"), де арильна частина містить 6-12 атомів карбону, та алкіленова частина містить 1-4 атомів карбону. Такі групи також можуть бути представлені як -С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкілен-С<sub>6</sub>-С<sub>12</sub>арил.

"Гетероарилалкіл" стосується гетероарильної групи, яка описана вище, що є приєднаною до основної молекули через алкіленовий лінкер, та відрізняється від "арилалкілу" тим, що, щонайменше, один кільцевий атом ароматичного фрагменту є гетероатомом, вибраним з N, О та S. Гетероарилалкільні групи часом описані в даному документі відповідно до загальної кількості негідрогенних атомів (тобто, С, N, S та О атоми) в кільці та лінкері разом, за виключенням груп замісників. Таким чином, піридинілметил може називатись "С<sub>7</sub>"-гетероарилалкілом. Як правило, незаміщені гетероарилалкільні групи містять 6-20 негідрогенних атомів (включаючи С, N, S та О атоми), де гетероарильна частина, як правило, містить 5-12 атомів, та алкіленова частина, як правило, містить 1-4 атоми карбону. Такі групи також можуть бути представлені як -С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкілен-5-12-членний гетероарил.

Подібним чином, "арилалкокси" та "гетероарилалкокси" стосуються арильних та гетероарильних груп, приєднаних до основної молекули через гетероалкіленовий лінкер (тобто, -О-алкілен-), де групи описують відповідно до загальної кількості негідрогенних атомів (тобто, С, N, S та О атомів) в кільці та лінкері разом. Таким чином, -О-CH<sub>2</sub>-фенільна та -О-CH<sub>2</sub>-піридинільна групи могли б бути названими С<sub>8</sub>-арилалкокси та С<sub>8</sub>-гетероарилалкокси групами, відповідно.

Коли арилалкільна, арилалкокси, гетероарилалкільна або гетероарилалкокси група описують як необов'язково заміщені, замісники можуть знаходитись або в дивалентній лінкерній частині або в арильній чи гетероарильній частині групи. Замісники необов'язково присутні в

алкіленовій або гетероалкіленовій частині є такими самими, як ті, що описані вище, як правило, для алкільної або алкокси груп, тоді як замісники необов'язково присутні в арильній або гетероарильній частині є такими самими, як ті, що описані вище, як правило, для арильних або гетероарильних груп.

5 "Гідрокси" стосується -ОН групи.

"Ацилокси" стосується моновалентної групи,  $-\text{OC}(\text{O})\text{алкіл}$ , де алкільна частина має конкретну кількість атомів карбону (як правило,  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , переважно  $\text{C}_1\text{-C}_6$  або  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) та можуть бути необов'язково заміщені групами прийнятними для алкілу. Таким чином,  $\text{C}_1\text{-C}_4$  ацилокси включає  $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкільний замісник}$ , наприклад,  $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ .

10 "Ациламіно" стосується моновалентної групи,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{алкіл}$  або  $-\text{NRC}(\text{O})\text{алкіл}$ , де алкільна частина має конкретну кількість атомів карбону (як правило,  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , переважно  $\text{C}_1\text{-C}_6$  або  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) та можуть бути необов'язково заміщені групами прийнятними для алкілу. Таким чином,  $\text{C}_1\text{-C}_4$  ациламіно включає  $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкільний замісник}$ , наприклад,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ .

15 "Арилокси" або "гетероарилокси" стосуються необов'язково заміщеного  $-\text{O}$ -арилу або  $-\text{O}$ -гетероарилу, в кожному випадку, де арил та гетероарил є такими як визначено далі в даному документі.

"Ариламіно" або "гетероариламіно" стосуються необов'язково заміщеного  $-\text{NH}$ -арилу,  $-\text{NR}$ -арилу,  $-\text{NH}$ -гетероарилу або  $-\text{NR}$ -гетероарилу, в кожному випадку, де арил та гетероарил є такими як визначено далі в даному документі, та R представляє собою замісник прийнятний для аміну, наприклад, алкільна, ацильна, карбамоільна або сульфонільна група, тощо.

20 "Ціано" стосується  $-\text{C}\equiv\text{N}$  групи.

"Незаміщена аміно" стосується групи  $-\text{NH}_2$ . Коли аміно описують як заміщену або необов'язково заміщену, термін включає групи форми  $-\text{NR}^x\text{R}^y$ , де кожен або  $\text{R}^x$  та  $\text{R}^y$  незалежно є H, алкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклілом, ацилом, тіоацилом, арилом, гетероарилом, циклоалкілалкілом, арилалкілом або гетероарилалкілом, в кожному випадку, яка має конкретну кількість атомів та є необов'язково заміщеною, як описано в даному документі. Наприклад, "алкіламіно" стосується групи  $-\text{NR}^x\text{R}^y$ , в якій один з  $\text{R}^x$  та  $\text{R}^y$  є алкільним фрагментом, та інший є H, та "діалкіламіно" стосується  $-\text{NR}^x\text{R}^y$ , в якому обидва з  $\text{R}^x$  та  $\text{R}^y$  є алкільними фрагментами, де алкільні фрагменти мають конкретну кількість атомів карбону (наприклад,  $-\text{NH-C}_1\text{-C}_4\text{алкіл}$  або  $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкіл})_2$ ). Як правило, алкільні замісники в амінах містять 1 - 8 атомів карбону, переважно 1 - 6 атомів карбону, або більш переважно 1 - 4 атомів карбону. Термін, крім того, включає форми, в яких  $\text{R}^x$  та  $\text{R}^y$  є взяті разом з N атомом, до якого вони є приєднаними, утворюючи 3-12-членне гетероциклічне або 5-12-членне гетероарильне кільце, кожне з яких саме може бути необов'язково заміщеним, як описано в даному документі для гетероциклічних або гетероарильних кілець, та яке може містити 1 - 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O та S, як кільцевих членів, за умови, що такі кільця не містять два суміжних атомів кисню.

35 "Необов'язковий" або "необов'язково" означає, що далі описаний результат або обставина може, але не є необхідним, відбутися, та опис включає приклади, де результат або обставина здійснюється, та приклади, в яких ні.

40 Терміни "необов'язково заміщений" та "заміщений або незаміщений" можуть застосовувати взаємозамінно, щоб продемонструвати, що специфічна група, яка є описаною, може не мати негідрогенні замісники (тобто, незаміщена), або група може мати один або більше негідрогенні замісники (тобто, заміщена). Якщо не вказане інше, загальна кількість замісників, що можуть бути присутніми, дорівнює кількості H атомів, присутніх в незаміщеній формі групи, яку описують, в тій мірі, як таке заміщення має хімічний сенс. Коли необов'язковий замісник є приєднаним за рахунок подвійного зв'язку, такий як оксо ( $=\text{O}$ ) замісник, група займає дві доступні валентності, таким чином загальна кількість інших замісників, що можуть бути введені, є зменшеною на два. У випадку, коли необов'язкові замісники вибирають незалежно з переліку варіантів, вибрані групи можуть бути однаковими або різними.

50 "Фармацевтична композиція" стосується суміші з однієї або більше сполук, описаних в даному документі, або їх фармацевтично прийнятої солі, сольвату, гідрату або проліків, як активного інгредієнту, та, щонайменше, одного фармацевтично прийнятого носія або ексципієнту. Метою фармацевтичної композиції є сприяти введенню сполуки ссавцю.

55 В одному аспекті, винахід передбачає фармацевтичну композицію, яка містить сполуку однієї з формул, описаних в даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, та фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт. В деяких варіантах втілення, фармацевтична композиція містить два або більше фармацевтично прийнятих носії та/або ексципієнтів.

60 В деяких варіантах втілення, фармацевтична композиція додатково містить, щонайменше, один додатковий протираковий терапевтичний агент або паліативний агент. В деяких таких

варіантах втілення, щонайменше, один додатковий лікарський або фармацевтичний агент є протираковим агентом як описано нижче. В деяких таких варіантах втілення, комбінація передбачає адитивний, більше ніж адитивний, або синергетичний протираковий ефект. В деяких таких варіантах втілення, один або більше додаткових протиракових терапевтичних агентів вибирають з групи, що складається з протипухлинних агентів, анти-ангіогенезних агентів, інгібіторів сигнальної трансдукції та антипроліферативних агентів.

В одному аспекті, винахід передбачає спосіб лікування патологічного росту клітин у ссавця, який включає введення ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі.

В іншому аспекті, винахід передбачає спосіб лікування патологічного росту клітин у ссавця, який включає введення ссавцю певної кількості сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, в комбінації з певною кількістю протипухлинного агента, кількості яких є достатньо ефективними в лікуванні зазначеного патологічного росту клітин. В деяких варіантах втілення, протипухлинний агент вибирають з групи, що складається з мітотичних інгібіторів, алкілюючих агентів, антиметаболітів, інтеркалюючих антибіотиків, інгібіторів фактору росту, опромінення, інгібіторів клітинного циклу, ферментів, інгібіторів топоізомери, модифікаторів біологічної реакції, антитіл, цитотоксиків, антигормонів та антиандрогенів.

В багаторазових варіантах втілення способів, передбачених в даному документі, патологічний ріст клітин представляє собою рак. В деяких варіантах втілення, способи в результаті забезпечували один або більше з наступних ефектів: (1) інгібування проліферації ракових клітин; (2) інгібування інвазивності ракових клітин; (3) індукування апоптозу ракових клітин; (4) інгібування метастазування ракових клітин; або (5) інгібування ангіогенезу.

В іншому аспекті, винахід передбачає спосіб лікування розладу, опосередкованого ALK або EML4-ALK злитим протеїном у ссавця, який включає введення ссавцю сполук за винаходом, або їх фармацевтично прийнятних солей, в кількості, що є ефективною в лікуванні зазначеного розладу. В деяких таких варіантах втілення, EML4-ALK злитий протеїн має, щонайменше, одну мутацію.

Термін "ссавець", як застосовується в даному документі, стосується людини або тварини, що не є людиною, яка класифікується як ссавець. Більш детально, термін ссавець включає людей, свійських та фермерських тварин, та дослідних, зоопаркових, спортивних та хатніх тварин, таких як домашні улюбленці та інші одомашнені тварини, включаючи, але не обмежуючись цим, велику рогату худобу, вівці, тхори, свині, коні, кролики, кози, собаки, коти, тощо. В багаторазових варіантах втілення, ссавець є людиною. В деяких варіантах втілення, термін "суб'єкт" можуть використовувати стосовно людини. В деяких інших варіантах втілення, ссавцем є собака або кіт.

ALK злиті протеїни, що викликають особливу зацікавленість для представленого винаходу, є мутованими формами EML4-ALK. Сполуки, що викликають особливу зацікавленість, є здатними до інгібування L1196M мутантного EML4-ALK злитого протеїну та C1156Y мутантного EML4-ALK злитого протеїну.

Сполуки, композиції та способи, передбачені в даному документі, є прийнятними в лікуванні раку, включаючи, але не обмежуючись цим, рак системи кровообігу, дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, сечостатевої системи, печінки, кістки, нервової системи, репродуктивної системи, гематологічної системи, ротової порожнини, шкіри, наднирників та інших тканин, включаючи сполучні та м'які тканини, зачервеної порожнини та черевної порожнини, ока, внутрішньоочну меланому, та придатків, молочної залози, голови або/та шиї, анальної області, щитоподібної залози, паращитоподібної залози, наднирників та інших ендокринних залоз, та пов'язаних структур, вторинного та неспецифічного злоякісного новоутворення лімфатичних вузлів, вторинного злоякісного новоутворення дихальної та травної систем, та вторинного злоякісного новоутворення інших місць.

Більш конкретно, приклади раку, коли використовуються в даному документі у зв'язку з представленим винаходом, включають рак, вибраний з раку легені, переважно недрібноклітинного раку легені (NSCLC), лімфоми, переважно, анаплазованої великоклітинної лімфоми, нейробластоми або раку м'яких тканин, такого як запальна міофібробластична пухлина.

Якщо не зазначене інше, всі посилання в даному документі на сполуки за винаходом включають посилання на їх солі, сольвати, гідрати та комплекси, та на сольвати, гідрати та комплекси їх солей, включаючи поліморфи, стереоізомери та їх ізотопно мічені варіанти.

Сполуки за винаходом можуть існувати у вигляді фармацевтично прийнятних солей, таких як, наприклад, кислотні адитивні солі та основні адитивні солі сполук однієї з формул, передбачених в даному документі. Як застосовується в даному документі, термін

"фармацевтично прийнятна сіль" стосується таких солей, які зберігають біологічну ефективність та властивості вихідної сполуки. Вираз "фармацевтично прийнятна(i) сіль(i)", як застосовується в даному документі, якщо не вказане інше, включає солі з кислотними або основними групами, які можуть бути присутніми в сполуках формул, розкритих в даному документі.

Наприклад, сполуки за винаходом, що є основними за своєю природою є здатними до утворення широкої різноманітності солей з різними неорганічними та органічними кислотами. Хоча така солі повинні бути фармацевтично прийнятними для введення ссавцям, часто на практиці є потрібним спочатку виділити сполуку за представленим винаходом з реакційної суміші, як фармацевтично неприйнятну сіль, та потім просто перетворити останню назад в сполуку - вільну основу – шляхом обробки лужним реагентом, та далі перетворити останню вільну основу в фармацевтично прийнятну кислотну адитивну сіль. Кислотні адитивні солі основних сполук за даним винаходом можуть одержувати шляхом обробки основної сполуки по суті еквівалентною кількістю вибраної мінеральної або органічної кислоти в середовищі водного розчинника або в прийнятному органічному розчиннику, такому як метанол або етанол. При випаровуванні розчинника, одержують бажану тверду сіль. Бажану кислотну сіль, крім того, можуть осаджувати з розчину вільної основи в органічному розчиннику шляхом додавання відповідної мінеральної або органічної кислоти до розчину.

Кислоти, які можуть застосовувати, щоб отримати фармацевтично прийнятні кислотні адитивні солі таких основних сполук тих, що утворюють нетоксичні кислотні адитивні солі, тобто, солі, що містять фармакологічно прийнятні сольові аніони, такі як гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, нітрат, сульфат, бісульфат, фосфат, кислий фосфат, ізонікотинат, ацетат, лактат, саліцилат, цитрат, кислий цитрат, тартрат, пантотенат, бітартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, форміат, бензоат, глутамат, метансульфонат, етансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат та памоат [тобто, 1,1'-метиле-біс-(2-гідрокси-3-нафтоат)].

Приклади солей включають, але не обмежуються цим, ацетатні, акрилатні, бензолсульфонатні, бензоатні (такий як хлорбензоатні, метилбензоатні, динітробензоатні, гідроксибензоатні та метоксибензоатні), бікарбонатні, бісульфатні, бісульфітні, бітартратні, боратні, бромідні, бутин-1,4-діоатні, кальційедетатні, камсилатні, карбонатні, хлоридні, капроатні, каприлатні, клавуланатні, цитратні, деканоатні, дигідрохлоридні, дигідрогенфосфатні, едетатні, едизилатні, естолатні, езилатні, етилсукцинатні, форміатні, фумаратні, глюцептатні, глюконатні, глутаматні, гліколатні, гліколіларсанілатні, гептаноатні, гексин-1,6-діоатні, гексилрезорцинатні, гідрабіамінові, гідробромідні, гідрохлоридні,  $\gamma$ -гідроксибутиратні, йодидні, ізобутиратні, ізотіонатні, лактатні, лактобіонатні, лауратні, малатні, малеатні, малонатні, манделатні, мезилатні, метафосфатні, метансульфонатні, метилсульфатні, моногідрогенфосфатні, мукатні, напсилатні, нафталін-1-сульфонатні, нафталін-2-сульфонатні, нітратні, олеатні, оксалатні, памоатні (ембонатні), пальмітатні, пантотенатні, фенілацетатні, фенілбутиратні, фенілпропіонатні, фталатні, фосфат/дифосфатні, полігалактуронатні, пропансульфонатні, пропіонатні, пропіонатні, пірофосфатні, піросульфатні, саліцилатні, стеаратні, основно-ацетатні, субератні, сукцинатні, сульфатні, сульфатні, сульфатні, танатні, тартратні, теаклатні, тозілоатні, триетіододні та валератні солі.

Ілюстративні приклади прийнятих солей включають органічні солі, похідні амінокислот, таких як гліцин та аргінін, амонію, первинних, вторинних та третинних амінів, та циклічних амінів, таких як піперидин, морфолін та піперазин, та неорганічні солі, похідні натрію, кальцію, калію, магнію, марганцю, заліза, міді, цинку, алюмінію та літію.

Сполуки за винаходом, які включають основний фрагмент, такий як аміногрупу, можуть утворювати фармацевтично прийнятні солі з різними амінокислотами, на додаток до кислот, згаданих вище.

Ті сполуки за винаходом, що є кислотними за своєю природою, є здатними до утворення основних солей з різними фармакологічно прийнятними катіонами. Приклади таких солей включають солі лужних металів або лужно-земельних металів та, зокрема, солі натрію та калію. Дані солі всі отримують, використовуючи традиційні способи. Хімічні основи, які застосовують як реагенти, щоб отримати фармацевтично прийнятні основні солі за даним винаходом, є такими, що утворюють нетоксичні основні солі з кислотними сполуками в даному документі. Дані солі можуть одержувати, використовуючи будь-який прийнятний спосіб, наприклад, обробку вільної кислоти неорганічною або органічною основою, такою як амін (первинний, вторинний або третинний), гідроксид лужного металу або гідроксид лужно-земельного металу, тощо. Дані солі, крім того, можуть одержувати шляхом обробки відповідних кислотних сполук водним розчином, що містить бажані фармакологічно прийнятні катіони, та потім випаровуючи одержаний в результаті розчин досуха, переважно при зниженому тиску. Альтернативно, їх також можуть

одержувати шляхом змішування нижчих спиртових розчинів кислотних сполук та потрібного алкоксиду лужного металу разом, та потім випаровуючи одержаний в результаті розчин досуха тим самим способом, як раніше. В будь-якому випадку, переважно застосовують стехіометричні кількості реагентів для того, щоб забезпечити повноту реакції та максимальні виходи потрібного кінцевого продукту.

Хімічні основи, які можуть застосовувати як реагенти, щоб отримати фармацевтично прийнятні основні солі сполук за винаходом, які є кислотними за своєю природою, є такими, що утворюють нетоксичні основні солі з такими сполуками. Такі нетоксичні основні солі включають, але не обмежуються цим, ті, які походять з таких фармакологічно прийнятних катіонів, таких як катіони лужних металів (наприклад, калію та натрію) та катіони лужно-земельних металів (наприклад, кальцію та магнію), амонію або водорозчинних аміних солей приєднання, таких як н-метилглюкамін-(меглюмін), та нижчого алканоламонію та інші основні солі фармацевтично прийнятних органічних амінів.

Напівсолі кислот та основ також можуть утворюватись, наприклад, напівсульфатні та напівкальцієві солі.

Для огляду прийнятних солей, дивись "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Солі за представленим винаходом можуть одержувати відповідно до способів, відомих кваліфікованому фахівцю в даній галузі. Фармацевтично прийнятна сіль сполук за винаходом можуть легко одержувати шляхом змішування разом розчинів сполуки та бажаної кислоти або основи, відповідно. Сіль може осаджуватись з розчину та бути зібраною фільтрацією, або можуть виділяти шляхом випаровування розчинника. Ступінь іонізації солі може варіювати від повністю іонізованого до майже неіонізованого.

Кваліфікованому фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що сполуки за винаходом у вигляді вільної основи, які мають основну функціональність, можуть бути перетворені в кислотні адитивні солі шляхом обробки стехіометричним надлишком відповідної кислоти. Кислотні адитивні солі сполук за винаходом можуть бути знову перетворені у відповідні вільні основи шляхом обробки стехіометричним надлишком прийнятої основи, такої як калію карбонат або натрію гідроксид, як правило, в присутності водного розчинника, та при температурі від приблизно 0° С до 100° С. Вільно-основна форма може бути виділена, використовуючи традиційні способи, такі як екстракція органічним розчинником. До того ж, кислотні адитивні солі сполук за винаходом можуть взаємоперетворювати, користуючись перевагами у диференціальних розчинностях солей, леткості або кислотності кислот, або шляхом обробки відповідно завантаженою іоно-обмінною смолою. Наприклад, обмін може знаходитись під впливом реакції солі сполук за винаходом з незначним стехіометричним надлишком кислоти з нижчим рК, ніж у кислотного компонента вихідної солі. Дане перетворення, як правило, здійснюють при температурі від приблизно 0°С до температури кипіння розчинника, який використовують як середовище для способу. Подібні обміни є можливими з основними адитивними солями, як правило, за посередництвом форми вільної основи.

Фармацевтично прийнятні солі сполук за винаходом можуть одержувати, використовуючи один або більше з наступних способів:

(i) шляхом реагування сполуки за винаходом з бажаною кислотою або основою;

(ii) шляхом видалення кислотної або основної лабільної захисної групи з прийнятного попередника сполуки за винаходом або шляхом відкриття кільця прийнятного циклічного попередника, наприклад, лактону або лактаму, застосовуючи бажану кислоту або основу; або

(iii) шляхом перетворення однієї солі сполуки за винаходом в іншу за реакцією з відповідною кислотою або основою, або за допомогою прийнятої іонообмінної колонки.

Всі три реакції, як правило, здійснюють в розчині. Одержана в результаті сіль може осаджуватись та бути зібрана фільтрацією, або може бути виділена шляхом випаровування розчинника. Ступінь іонізації одержаної в результаті солі може варіювати від повністю іонізованого до майже неіонізованого.

Сполуки за винаходом можуть існувати, як в несольватованій, так і сольватованій формах. Коли розчинник або вода є міцно пов'язаними, комплекс буде мати добре визначену стехіометрію, незалежну від вологості. Коли, однак, розчинник або вода є слабо пов'язаними, як в каналних сольватах та гігроскопічних сполуках, вміст води/розчинника буде залежати від вологості та умов висушування. В таких випадках, не стехіометрія буде нормою. Термін 'сольват' застосовують в даному документі, щоб описати молекулярний комплекс, який містить сполуку за винаходом та одну або більше молекул фармацевтично прийнятного розчинника, наприклад, етанолу. Термін 'гідрат' застосовують, коли розчинником є вода. Фармацевтично прийнятні сольвати відповідно до винаходу включають гідрати та сольвати, де розчинник

кристалізації може бути ізотопно заміщеним, наприклад D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-ацетон, d<sub>6</sub>-ДМСО.

Крім того, включеними в межі обсягу винаходу є комплекси, такі як хелати, комплекси включення лікарський засіб-господар, де, на відміну від зазначених вище сольватів, лікарський засіб та господар є присутніми в стехіометричних або нестехіометричних кількостях. Крім того, включеними є комплекси лікарського засобу, що містять два або більше органічних та/або неорганічних компонентів, які можуть бути в стехіометричних або нестехіометричних кількостях. Одержані в результаті комплекси можуть бути іонізованими, частково іонізованими або неіонізованими. Для огляду таких комплексів, дивись Haleblan, *J. Pharm. Sci.*, 1975, 64 (8):1269-1288, розкриття якого є включеним в даний документ як посилання в повному обсязі.

Далі в даному документі всі посилання на сполуки за винаходом включають посилання на їх солі, сольвати та комплекси, та на сольвати та комплекси їх солей.

Сполуки за винаходом включають сполуки за винаходом як в даному документі визначені раніше, включаючи всі поліморфи та їх кристалічні форми, проліки та їх ізомери (включаючи оптичні, геометричні та таутомерні ізомери), як в даному документі визначені далі та ізотопно-мічені сполуки за винаходом.

Винахід, крім того, стосується проліків сполук формул, передбачених в даному документі. Таким чином, певні похідні сполук за винаходом, які можуть мати невелику або не мати фармакологічну активність самі, можуть, коли їх вводять пацієнту, перетворюватися в сполуки за винаходом, наприклад, шляхом гідролітичного розщеплення. Такі похідні називаються 'проліками'. Додаткова інформація щодо застосування проліків може бути знайдена в 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) та 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association), розкриття яких є включеними в даний документ як посилання в повному обсязі.

Проліки відповідно до винаходу можуть, наприклад, одержувати шляхом заміщення відповідних функціональностей, присутніх в сполуках за винаходом, на певні фрагменти, відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки як 'про-фрагменти' як описано, наприклад, в "Design of Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier, 1985), розкриття якого є включеним в даний документ як посилання в повному обсязі.

Деякі не обмежуючі приклади проліків відповідно до винаходу включають:

(i) коли сполука містить функціональність карбонової кислоти (-COOH), її естеру, наприклад, заміщення гідрогену на (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкіл;

(ii) коли сполука містить спиртову функціональність (-OH), її етер, наприклад, заміщення гідрогену на (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканойлоксиметил; та

(iii) коли сполука містить первинну або вторинну амінофункціональність (-NH<sub>2</sub> або -NHR, де R ≠ H), її амід, наприклад, заміщення одного або обох гідрогенів на відповідно метаболічно лабільну групу, таку як амід, карбамат, сечовина, фосфонат, сульфонат, тощо.

Додаткові приклади заміщення груп відповідно до зазначених вище прикладів та прикладів інших типів проліків можуть бути знайдені в зазначених вище посиланнях.

Зрештою, певні сполуки за винаходом можуть самі діяти як проліки інших сполук за винаходом.

Крім того, включеними в межі обсягу винаходу є метаболіти сполук за винаходом, які є, сполуками, що утворюються *in vivo* при введенні лікарського засобу. Деякі приклади метаболітів відповідно до винаходу включають

(i) коли сполука за винаходом містить метильну групу, її гідроксиметильну похідну (-CH<sub>3</sub> → -CH<sub>2</sub>OH);



(ii) коли сполука за винаходом містить алкокси групу, її гідрокси похідну (-OR → -OH);

(iii) коли сполука за винаходом містить третинну аміногрупу, її вторинну амінопохідну (-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> → -NHR<sup>1</sup> або -NHR<sup>2</sup>);

(iv) коли сполука за винаходом містить вторинну аміногрупу, її первинну похідну (-NHR<sup>1</sup> → -NH<sub>2</sub>);

(v) коли сполука за винаходом містить фенільний фрагмент, його фенольну похідну (-Ph → -PhOH); та

(vi) коли сполука за винаходом містить амідну групу, її похідну карбонової кислоти (-CONH<sub>2</sub> → COOH).

Сполуки формул, передбачених в даному документі, можуть мати асиметричні атоми карбону. Карбон-карбонів зв'язки сполук за винаходом можуть бути зображені в даному документі, застосовуючи суцільну лінію ( — ), суцільний клин (  ) або пунктирний клин (  ). Застосування суцільної лінії для зображення зв'язків з асиметричними атомами карбону має на меті показати, що всі можливі стереоізомери (наприклад, специфічні

енантіомери, рацемічні суміші, тощо) при такому атомі карбону є включеними. Застосування або суцільного або пунктирного клину для зображення зв'язків з асиметричними атомами карбону має на меті показати, що включеним є тільки показаний стереоізомер. Існує можливість, що сполуки за винаходом можуть містити більше, ніж один асиметричний атом карбону. В даних сполуках, застосування суцільної лінії для зображення зв'язків з асиметричними атомами карбону має на меті показати, що включеними є всі можливі стереоізомери, які мають на увазі. Наприклад, якщо не встановлене інше, має на увазі, що сполуки за винаходом можуть існувати як енантіомери та діастереомери або як рацемати та їх суміші. Застосування суцільної лінії для зображення зв'язків з одним або більше асиметричними атомами карбону в сполуці за винаходом, та застосування суцільного або пунктирного клину для зображення зв'язків з іншими асиметричними атомами карбону в сполуці має на меті показати, що присутньою є суміш діастереомерів.

Сполуки за винаходом, які містять один або більше асиметричних атомів карбону можуть існувати як два або більше стереоізомери, такі як рацемати, енантіомери або діастереомери. Стереоізомери сполук формул в даному документі можуть включати цис та транс ізомери, оптичні ізомери, такі як (R) та (S) енантіомери, діастереомери, геометричні ізомери, поворотні ізомери, атропоізомери, конформаційні ізомери, та таутомери сполук за винаходом, включаючи сполуки, що демонструють більше, ніж один тип ізомеризму; та їх суміші (такі як рацемати та діастереомерні пари). Крім того, включеними є кислотні адитивні або основні адитивні солі, в яких протиіон є оптично активним, наприклад, d-лактат або l-лізин, або рацемічні, наприклад, dl-тартрат або dl-аргінін.

Коли будь-який рацемат кристалізується, кристали двох різних типів є можливими. Перший тип є рацемічною сполукою (справжній рацемат), який вказаний вище, де одержують одну гомогенну форму кристалу, яка містить обидва енантіомери в еквімолярних кількостях. Другий тип є рацемічною сумішшю або конгломератом, де дві форми кристалу одержують в еквімолярних кількостях, кожна з яких містить один енантіомер.

Сполуки за винаходом можуть демонструвати явище таутомерії та структурної ізомерії. Наприклад, сполуки можуть існувати в декількох таутомерних формах, включаючи енольну та імінну форму, та кето та енамінну форму, та геометричні ізомери, та їх суміші. Всі такі таутомерні форми є включеними в межі обсягу сполук за винаходом. Таутомери існують як суміші таутомерних агрегатів в розчині. В твердій формі, зазвичай один таутомер переважає. Навіть якщо можуть описувати тільки один таутомер, то представлений винахід включає всі таутомери сполук передбачених формул.

До того ж, деякі зі сполук за винаходом можуть утворювати атропоізомери (наприклад, заміщені біарили). Атропоізомери є конформаційними стереоізомерами, які зустрічаються, коли обертання навколо одинарного зв'язку в молекулі є обмеженим або суттєво уповільненим, в результаті чого стеричні взаємодії з іншими частинами молекули та замісниками на обох кінцях одинарного зв'язку є несиметричними. Взаємне перетворення атропоізомерів є достатньо повільним, щоб дозволити розділення та виділення за попередньо заданих умов. Енергетичний бар'єр термічної рацемізації можуть визначати стеричним гальмуванням вільного обертання одного або більше зв'язків, утворюючи хіральну вісь.

Коли сполука за винаходом містить алкенільну або алкеніленову групу, геометричні *цис/транс* (або *Z/E*) ізомери є можливими. *Цис/транс* ізомери можуть бути розділеними, застосовуючи традиційні способи, добре відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки, наприклад, хроматографію та фракційну кристалізацію.

Загальноприйняті способи одержання/виділення індивідуальних енантіомерів включають хіральний синтез з прийнятного оптично чистого попередника або розділення рацемату (або рацемату солі або похідної), застосовуючи, наприклад, хіральну вискоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ).

Альтернативно, рацемат (або рацемічний попередник) можуть піддавати взаємодії з прийнятною оптично активною сполукою, наприклад, спиртом, або, у випадку, коли сполука містить кислотний або основний фрагмент, з кислотою або основою, такою як винна кислота або 1-фенілетиламін. Одержана в результаті діастереомерна суміш може бути розділена, застосовуючи хроматографію та/або фракційну кристалізацію, та один або обидва діастереоізомерів перетворюються у відповідний(і) чистий(і) енантіомер(и), застосовуючи способи, добре відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки.

Хіральні сполуки за винаходом (та їх хіральні попередники) можуть одержувати в енантіомерно-збагаченій формі, застосовуючи хроматографію, як правило, ВЕРХ, на асиметричній смолі з рухомою фазою, яка складається з вуглеводню, як правило, гептану або гексану, що містить 0 - 50% ізопропанолу, як правило, від 2 до 20%, та від 0 до 5% алкіламіну,

як правило, 0,1% діетиламіну. Концентрування елюату дає збагачену суміш.

Сtereoізомерні конгломерати можуть бути розділені, застосовуючи традиційні способи, відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки; дивись, наприклад, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E L Eliel (Wiley, New York, 1994), розкриття якого є включеним в даний документ як посилання в повному обсязі.

"Енантімерно чистий", як застосовується в даному документі, описує сполуку, яка є присутньою як один енантіомер, та яка є описаною з точки зору енантіомерного надлишку (е.н.). Переважно, коли сполука є присутньою як енантіомер, енантіомер є присутнім в енантіомерному надлишку більше, ніж або дорівнює приблизно 80%, більш переважно, в енантіомерному надлишку більше, ніж або дорівнює приблизно 90%, ще більш переважно, в енантіомерному надлишку більше, ніж або дорівнює приблизно 95%, ще більш переважно, в енантіомерному надлишку більше, ніж або дорівнює приблизно 98%, найбільш переважно, в енантіомерному надлишку більше, ніж або дорівнює приблизно 99%. Подібним чином, "діастереомерно чистий", як застосовується в даному документі, описує сполуку, яка є присутньою як діастереомер та, яка є описаною з точки зору діастереомерного надлишку (д.н.). Переважно, коли сполука є присутньою як діастереомер, діастереомер є присутнім в діастереомерному надлишку більше, ніж або дорівнює приблизно 80%, більш переважно, в діастереомерному надлишку більше, ніж або дорівнює приблизно 90%, ще більш переважно, в діастереомерному надлишку більше, ніж або дорівнює приблизно 95%, ще більш переважно, в діастереомерному надлишку більше, ніж або дорівнює приблизно 98%, найбільш переважно, в діастереомерному надлишку більше, ніж або дорівнює приблизно 99%.

Представлений винахід, крім того, включає ізотопно-мічені сполуки, які є ідентичними до тих, що є переліченими в одній з передбачених формул, але фактично такі, в яких один або більше атомів є заміщеними на атом, який має атомну масу або масове число відмінне від атомної маси або масового числа, що зазвичай зустрічається в природі.

Ізотопно-мічені сполуки за винаходом, як правило, можуть одержувати, застосовуючи загальноприйняті способи, відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки, або застосовуючи способи аналогічні до тих, які описані в даному документі, застосовуючи відповідний ізотопно-мічений реагент замість неміченого реагенту, який застосовують в іншому випадку.

Приклади ізотопів, що можуть бути введені в сполуки за винаходом включають ізотопи гідрогену, карбону, нітрогену, кисню, фосфору, фтору та хлору, такі як, але не обмежуючись цим,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ , та  $^{36}\text{Cl}$ . Конкретні ізотопно-мічені сполуки за винаходом, наприклад, ті в які введені радіоактивні ізотопи, такі як  $^3\text{H}$  та  $^{14}\text{C}$ , є корисними в лікарських засобах та/або дослідженнях розподілення субстрату в тканині. Мічений тритієм, тобто,  $^3\text{H}$ , та карбоном-14, тобто,  $^{14}\text{C}$ , ізотопами є особливо переважними завдяки легкості їх одержання та здатності до виявлення. До того ж, заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій, тобто,  $^2\text{H}$ , може дати конкретні терапевтичні переваги, що в результаті призводять до більшої метаболічної стабільності, наприклад, до зростання *in vivo* періоду напів-виведення або зниження необхідного дозування та, тому, може бути переважним за деяких обставин. Ізотопно-мічені сполуки за винаходом, як правило, можуть бути одержані шляхом виконання методик, розкритих в схемах та/або в прикладах та одержаннях нижче, шляхом заміщення ізотопно-міченим реагентом неізотопно-міченого реагенту. Фармацевтично прийнятні сольвати відповідно до винаходу включають ті, в яких розчинник кристалізації може бути ізотопно заміщеним, *наприклад*,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{d}_6$ -ацетон,  $\text{d}_6$ -ДМСО.

Сполуки за винаходом, передбачені для фармацевтичного застосування, можуть вводити як кристалічні або аморфні продукти, або їх суміші. Їх можуть отримувати, наприклад, як тверді тампони, порошки або плівки, застосовуючи способи, такі як осадження, кристалізація, висушування при заморожуванні, висушування при розпиленні, або висушування випаровуванням. Мікрохвильову піч або радіочастотне висушування можуть використовувати для цієї мети.

Терапевтичні способи та застосування

Винахід, крім того, передбачає терапевтичні способи та застосування, які включають введення сполук за винаходом, або їх фармацевтично прийнятних солей, самостійно або в комбінації з іншими терапевтичними агентами або паліативними агентами.

В одному аспекті, винахід передбачає спосіб лікування патологічного росту клітин у ссавця, який включає введення ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі.

В іншому аспекті, винахід передбачає спосіб лікування патологічного росту клітин у ссавця, який включає введення ссавцю певної кількості сполуки за винаходом, або її фармацевтично



прийнятної солі, в комбінації з певною кількістю протипухлинного агенту, кількості яких є достатньо ефективними в лікуванні зазначеного патологічного росту клітин. В деяких таких варіантах втілення, протипухлинний агент вибирають з групи, що складається з мітотичних інгібіторів, алкілюючих агентів, антиметаболітів, інтеркалюючих антибіотиків, інгібіторів фактору

росту, опромінення, інгібіторів клітинного циклу, ферментів, інгібіторів топоізомерази, модифікаторів біологічної реакції, антитіл, цитотоксиків, антигормонів та антиандрогенів.

Сполуки за винаходом включають сполуки будь-якої з формул, описаних в даному документі, включаючи формули (Ф) та (I)-(XXX), або їх фармацевтично прийнятні солі.

В іншому аспекті, винахід передбачає спосіб лікування патологічного росту клітин у ссавця, який включає введення ссавцю певної кількості сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, яка є ефективною в лікуванні патологічного росту клітин.

В ще іншому аспекті, винахід передбачає спосіб інгібування проліферації ракових клітин у ссавця, який включає введення ссавцю сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, в кількості ефективній для інгібування клітинної проліферації.

В іншому аспекті, винахід передбачає спосіб інгібування інвазивності ракових клітин у ссавця, який включає введення ссавцю сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, в кількості ефективній для інгібування клітинної інвазивності.

В іншому аспекті, винахід передбачає спосіб індукування апоптозу в ракових клітинах у ссавця, який включає введення ссавцю сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, в кількості ефективній для індукування апоптозу.

В наступному аспекті, винахід передбачає спосіб індукування апоптозу у ссавця, який включає введення ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки однієї з формул, описаних в даному документі, або її фармацевтично прийнятної солі.

В багаторазових варіантах втілення способів, передбачених в даному документі, патологічний ріст клітин є раком, де зазначений рак вибирають з групи, що складається з базально-клітинного раку, медуллобластомного раку, раку печінки, рабдоміосаркоми, раку легені, раку кістки, раку підшлункової залози, раку шкіри, раку голови або шиї, шкірної або внутрішньоочної меланоми, раку матки, раку яєчника, раку прямої кишки, раку анальної області, раку шлунку, раку товстої кишки, раку молочної залози, раку матки, карциноми маточних труб, карциноми ендометрію, карциноми шийки, карциноми піхви, карциноми вульви, захворювання Ходжкіна, раку стравоходу, раку тонкої кишки, раку ендокриної системи, раку щитоподібної залози, раку паращитоподібної залози, раку наднирника, саркоми м'яких тканин, раку уретри, раку пенісу, раку передміхурової залози, хронічної або гострої лейкемії, лімфоцитарних лімфом, раку сечового міхура, раку нирки або сечоводу, нирково-клітинної карциноми, карциноми ниркової миски, новоутворень центральної нервової системи (ЦНС), первинної лімфоми ЦНС, пухлин хребта, гліоми стовбуру головного мозку, аденоми гіпофізу, або комбінації одного або більше зазначених вище типів раку.

Сполуки за винаходом, їх фармацевтично прийнятні солі та/або похідні форми або їх композиції, є цінними фармацевтично активними сполуками, які є прийнятними для лікування чисельних розладів, в які є залученими ALK рецептор та/або ALK злитий протеїн, наприклад, EML4-ALK, або в яких інгібування ALK активності може викликати лікувальний ефект, зокрема, раку.

Наступний аспект за винаходом стосується сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятних солей, похідних форм або композицій, для застосування як лікарського засобу, та, зокрема, для застосування в лікуванні захворювань, де інгібування активності ALK та/або ALK злитого протеїну, наприклад, EML4-ALK, може викликати лікувальний ефект, таких як рак.

Ще наступний аспект за представленим винаходом також стосується застосування сполук за винаходом, або їх фармацевтично прийнятних солей, похідних форм або композицій, для виробництва лікарського засобу, що має ALK інгібіторну активність в лікуванні ALK-опосередкованих захворювань та/або станів, зокрема, захворювань та/або станів, перелічених вище.

Інший аспект за представленим винаходом також стосується застосування сполук за винаходом, або їх фармацевтично прийнятних солей, похідних форм або композицій, для виробництва лікарського засобу, що має EML4-ALK інгібіторну активність в лікуванні EML4-ALK опосередкованих захворювань та/або станів, зокрема, захворювань та/або станів, перелічених вище.

Сполуки за винаходом, їх фармацевтично прийнятні солі та/або похідні форми або їх композиції, є цінними фармацевтично активними сполуками, які є прийнятними в лікуванні болю, включаючи гострий біль; хронічний біль; невропатичний біль; запальний біль (включаючи, наприклад, біль при остеоартриті, біль при ревматоїдному артриті); вісцеральний біль;

ноцицептивний біль, включаючи біль після хірургічного втручання; та змішані типи болю, що вражають внутрішні органи, шлунково-кишковий тракт, черепно-мозкові структури, опорно-рухову систему, хребет, сечостатеву систему, серцево-судинну систему та ЦНС, включаючи біль при раку, задній та ротолицевий біль.

5 Наступний аспект за винаходом стосується сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятних солей, похідних форм або композицій, для застосування як лікарського засобу, та, зокрема, для застосування в лікуванні болю, включаючи гострий біль; хронічний біль; невропатичний біль; запальний біль (включаючи, наприклад, біль при остеоартриті, біль при ревматоїдному артриті); вісцеральний біль; ноцицептивний біль, включаючи біль після

10 хірургічного втручання; та змішані типи болю, що вражають внутрішні органи, шлунково-кишковий тракт, черепно-мозкові структури, опорно-рухову систему, хребет, сечостатеву систему, серцево-судинну систему та ЦНС, включаючи біль при раку, задній та ротолицевий біль.

15 Ще наступний аспект представленого винаходу, крім того, стосується застосування сполук за винаходом, або їх фармацевтично прийнятних солей, похідних форм або композицій, для виробництва лікарського засобу для лікування захворювання та/або станів, перелічених вище.

Як наслідок, представлений винахід передбачає спосіб лікування ссавця, включаючи людину, терапевтично ефективною кількістю сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, похідної форми або фармацевтичною композицією. Точніше, представлений

20 винахід передбачає спосіб лікування ALK-опосередкованих видів раку у ссавця, включаючи людину, зокрема видів раку, перелічених вище, який включає введення зазначеному ссавцю терапевтично ефективною кількістю сполуки за винаходом, її фармацевтично прийнятних солей та/або похідних форм, або фармацевтичної композиції.

Інший варіант втілення за представленим винаходом особливої зацікавленості стосується способу лікування раку легені у людини, що потребує такого лікування, який включає введення зазначеній людині певної кількості сполуки за винаходом, в комбінації з одним або більше

25 (переважно один -трьома) протираковими агентами, вибраними з групи, що складається з капецитабіну, бевацизумаб, гемцитабін, доцетаксел, паклітаксел, динатрію пеметрексед, ерлотиніб, гефітиніб, вінорелбін, іринотекан, етопозид, вінбластин, та карбоплатин, де кількості активного агенту разом з кількостями комбінації протиракових агентів є ефективними в лікуванні раку легені.

Переважно, сполуки за винаходом є селективними ALK інгібіторами. Переважно, сполуки за винаходом є селективними інгібіторами EML4-ALK мутантного L1196M. Переважно, сполуки за винаходом є селективними інгібіторами EML4-ALK мутантного C1156Y.

35 Термін "терапевтично ефективна кількість", як застосовується в даному документі, стосується такої кількості сполуки, яку вводять, яка буде зменшувати до деякої міри один або більше симптомів розладу, який лікують. З посиланням на лікування раку, терапевтично ефективна кількість стосується такої кількості, яка демонструє ефект (1) зменшення розміру пухлини, (2) інгібування (тобто, уповільнення до деякої міри, переважно, призупинення)

40 метастазування пухлини, (3) інгібування до деякої міри (тобто, уповільнення, переважно, призупинення) росту пухлини або інвазивності пухлини, та/або (4) зменшення до деякої міри (або, переважно, усунення) однієї або більше ознак або симптомів, пов'язаних з раком.

Термін "лікування", як застосовується в даному документі, якщо не вказане інше, означає повну зміну, полегшення, інгібування прогресування, або попередження розладу або стану, до якого застосовується такий термін, або одного або більше симптомів такого розладу або стану.

45 Термін "лікування", як застосовується в даному документі, якщо не вказане інше, стосується акту лікування як "лікування", який є визначеним безпосередньо вище. Термін "лікування", крім того, включає лікування ссавця ад'ювантом та нео-ад'ювантом.

Терміни "патологічний ріст клітин" та "гіперпроліферативний розлад" використовують

50 взаємозамінно в даній заявці.

"Патологічний ріст клітин", як застосовується в даному документі, якщо не вказане інше, стосується клітинного росту, який є незалежним від нормальних регуляторних механізмів (наприклад, втрата контактного гальмування). Патологічний ріст клітин може бути доброякісним (не раковим) або злоякісним (раковим). Це включає аномальний ріст: (1) пухлинних клітин

55 (пухлин), які проліферують шляхом експресування ALK або ALK злитого протеїну, наприклад, EML4-ALK; (2) доброякісних та злоякісних клітин інших проліферативних захворювань, в яких зустрічається ALK або ALK злитий протеїн; (3) будь-яких пухлин, які проліферують шляхом активації аберантного ALK або ALK злитого протеїну; та (4) доброякісних та злоякісних клітин інших проліферативних захворювань, в яких відбувається активація аберантного ALK або ALK злитого протеїну.

60

Як застосовується в даному документі "рак" стосується будь-якого злоякісного та/або інвазивного росту або пухлини, викликаного патологічним ростом клітин, включаючи солідні пухлини, названі за типом клітин, що їх утворюють, рак крові, кісткового мозку або лімфатичної системи. Приклади солідних пухлин включають, але не обмежуються цим, саркоми та карциноми. Приклади раку крові включають, але не обмежуються цим, лейкози, лімфоми та мієломи. Термін "рак" включає, але не обмежується цим, первинний рак, що виникає в певному місці організму, метастатичний рак, який поширюється від місця, в якому почався в інші частини тіла, повторний прояв від вихідного первинного раку після ремісії, та другого первинного раку, який є новим первинним раком у людини з історією попередньої раку різного типу від останнього типу.

Сполуки за винаходом інгібують ALK, та, таким чином, всі є адаптованими для терапевтичного застосування як антипроліферативних агентів (наприклад, раку) або протипухлинного агенту (наприклад, ефективний проти твердих пухлин) у ссавців, особливо, у людей. Зокрема, сполуки за винаходом є корисними в попередженні та лікуванні безлічі гіперпроліферативних розладів людини, включаючи як злоякісний так і доброякісний патологічний ріст клітин.

Сполуки, композиції та способи, передбачені в даному документі, є корисними в лікуванні раку включаючи, але не обмежуючись цим, рак:

системи кровообігу, наприклад, серця (саркома [ангіосаркома, фібросаркома, рабдоміосаркома, ліпосаркома], міксوما, рабдоміома, фіброма, ліпома та тератома), середостіння та плеври, та інших органів грудної клітки, судинні пухлини та пухлиноасоційовані судинні тканини;

дихальних шляхів, наприклад, носової порожнини та середнього вуха, придаткових пазух, гортані, трахеї, бронхів та легенів, такий як дрібноклітинний рак легені (SCLC), недрібноклітинного раку легені (NSCLC), бронхогенна карцинома (плоскоклітинна, недиференційована дрібноклітинна, недиференційована великоклітинна, аденокарцинома), альвеолярна (бронхіолярна) карцинома, бронхіальна аденома, саркома, лімфома, хондроматозна гамартома, мезотеліома;

шлунково-кишкової системи, наприклад, стравоходу (плоскоклітинна карцинома, аденокарцинома, лейоміосаркома, лімфома), шлунка (карцинома, лімфома, лейоміосаркома), шлунка, підшлункової залози (протокова аденокарцинома, інсулінома, глюкагонома, гастринома, карциноїдні пухлини, віпома), тонкої кишки (аденокарцинома, лімфома, карциноїдні пухлини, саркома Капоші, лейоміома, гемангіома, ліпома, неугофіброма, фіброма), товстої кишки (аденокарцинома, тубулярна аденома, ворсинчаста аденома, гамартома, лейоміома);

сечостатевого тракту, наприклад, нирки (аденокарцинома, пухлина Вільмса [нефробластома], лімфома, лейкоз), сечового міхура та/або уретри (плоско клітинна карцинома, перехідно-клітинна карцинома, аденокарцинома), передміхурової залози (аденокарцинома, саркома), яєчників (семінома, тератома, ембріональна карцинома, тератокарцинома, хоріокарцинома, саркома, інтерстиціально-клітинна карцинома, фіброма, фіброаденома, аденоматоїдні пухлини, ліпома);

печінки, наприклад, гепатома (гепатоцелюлярна карцинома), холангіокарцинома, гепатобластома, ангіосаркома, гепатоцелюлярна аденома, гемангіома, панкреатичні ендокринні пухлини (такі як феохромоцитома, інсулінома, вазоактивна кишкова пептидна пухлина, пухлина острівців підшлункової залози та глюкагонома);

кістки, наприклад, остеогенна саркома (остеосаркома), фібросаркома, злоякісна фіброзна гістіоцитома, хондросаркома, Саркома Юінга, злоякісна лімфома (ретикулярноклітинна саркома), множинна мієлома, злоякісна гігантоклітинна пухлина хондрома, остеохондрома (кістково-хрящових екзостоз), доброякісна хондрома, хондробластома, хондроміксифіброма, остеοїдна остеοма та гігантоклітинні пухлини;

нервової системи, наприклад, новоутворення центральної нервової системи (ЦНС), первинна лімфома ЦНС, рак черепа (остеома, гемангіома, гранульома, ксантома, деформуючий остит), мозкових оболонок (менінгіома, менінгіосаркома, гліоматоз), рак мозку (астроцитиома, медулобластома, гліома, епендиміома, гермінома [пінеалома], мультиформна гліобластома, олігодендрогліома, шваннома, ретинобластома, вроджені пухлини), нейрофіброма спинного мозку, менінгіома, гліома, саркома);

репродуктивної системи, наприклад, гінекологічної, матки (карцинома ендометрію), шийки матки (карцинома шийки матки, попередньо-пухлинна дисплазія шийки матки), яєчників (карцинома яєчників [серозна цистаденокарцинома, муциозна цистаденокарцинома, некласифікована карцинома], гранульозотеклітинні пухлини, Пухлина з сертолі-лейдиговських клітин, дисгермінома, злоякісна тератома), вульви (плоскоклітинна карцинома,

внутрішньоепітеліальна карцинома, аденокарцинома, фібросаркома, меланома), піхви (світлоклітинна карцинома, плоскоклітинна карцинома, ботриоїдна саркома (ембріональна рабдоміосаркома), маткових труб (карцинома) та інших місць, які асоціюються з жіночими статевими органами; плаценти, пенісу, передміхурової залози, яєчок та інших місць, які асоціюються з чоловічими статевими органами;

гематологічної системи, наприклад, крові (мієлоїдний лейкоз [гострий та хронічний], гострий лімфобластний лейкоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз, мієлопроліферативні захворювання, множинна мієлома, мієлодиспластичний синдром), захворювання Ходжкіна, неходжкінська лімфома [злоякісна лімфома];

порожнини рота, наприклад, губи, язика, ясен, основи рота, піднебіння, та інших частин рота, привушної залози, та інших частин слинних залоз, мигдалин, ротової частини глотки, носової частини глотки, грушоподібної пазухи, гортанної частини глотки, та інших місць на губі, в порожнині рота та глотки;

шкіри, наприклад, злоякісна меланома, шкірна меланома, базально-клітинна карцинома, плоскоклітинна карцинома, саркома Капоші, родимкові диспластичні невуси, ліпома, ангиома, дерматофіброма та колоїдні рубці;

наднирників: нейробластома; та інших тканин, включаючи сполучні та м'які тканини, зачеревинний простір та черевну порожнину, око, внутрішньоочну меланому та придатки, молочну залозу, голову або/та шию, анальну область, щитоподібну, парашитоподібну залозу, наднирник та інші ендокринні залози та пов'язані з ними структури, вторинні та неспецифічні злоякісні новоутворення лімфатичних вузлів, вторинні злоякісні новоутворення дихальних шляхів та травної системи та вторинні злоякісні новоутворення інших місць.

Більш конкретно, приклади раку, коли використовуються в даному документі в зв'язку з представленим винаходом, включають рак, вибраний з раку легені (NSCLC та SCLC), раку голови або шиї, раку яєчника, раку товстої кишки, раку прямої кишки, раку анальної області, раку шлунку, раку молочної залози, раку нирки або сечоводу, нирково-клітинної карциноми, карциноми ниркової миски, новоутворень центральної нервової системи (ЦНС), первинної лімфоми ЦНС, неходжкінської лімфоми, пухлин хребта або комбінації одного або більше із зазначених вище видів раку.

Ще більш конкретно, приклади раку, коли використовуються в даному документі в зв'язку з представленим винаходом, включають рак, вибраний з раку легені (NSCLC та SCLC), раку молочної залози, раку яєчника, раку товстої кишки, раку прямої кишки, раку анальної області, або комбінації одного або більше із зазначених вище видів раку.

В одному варіанті втілення представленого винаходу доброякісні стани включають такі гіперпластичні стани, такі як доброякісна гіперплазія шкіри (наприклад, псоріаз) та доброякісна гіперплазія передміхурової залози (наприклад, BPH).

В іншому аспекті, винахід передбачає спосіб інгібування клітинної проліферації, який включає контактування клітин зі сполукою за винаходом або її фармацевтично прийнятною сіллю в кількості ефективній для інгібування проліферації клітин.

В іншому аспекті, винахід передбачає способи індукування клітинного апоптозу, який включає контактування клітин зі сполукою, описаною в даному документі в кількості ефективній для індукування апоптозу клітин.

"Контактування" стосується введення сполуки або фармацевтично прийнятної солі за винаходом та клітини, що експресує ALK, разом таким способом, що сполука може впливати на активність ALK, або безпосередньо, або опосередковано. Контактування може бути здійснено *in vitro* (тобто, в штучному середовищі, такому як, наприклад, без обмеження, в пробірці або культуральному середовищі) або *in vivo* (тобто, в живому організмі, такому як, без обмеження, миші, щурі або кролику.)

В деяких варіантах втілення, клітини знаходяться в клітинній лінії, такий як ракова клітинна лінія. В інших варіантах втілення, клітини знаходяться в тканині або пухлині, та тканина або пухлина може знаходитись у ссавця, включаючи людину.

Форми та схеми дозування

Введення сполук за винаходом можуть здійснювати будь-яким способом, який забезпечує доставку сполук до місця дії. Дані способи включають пероральні шляхи, інтрадуоденальні шляхи, парентеральне ін'єкційне (включаючи внутрішньовенне, підшкірне, внутрішньом'язове, внутрішньосудинне або інфузійне), місцеве та ректальне введення.

Схеми дозування можуть бути скориговані для забезпечення оптимальної бажаної відповіді. Наприклад, можуть вводити разовою дозою, можуть вводити декількома розділеними дозами протягом певного періоду часу або доза можуть пропорційно зменшувати або збільшувати як

показано вимогами терапевтичної ситуації. Це є особливо переважним для формулювання парентеральних композицій в одиничній дозованій формі для простоти введення та рівномірності дозування. Одинична дозована форма, як застосовується в даному документі, стосується фізично дискретних одиниць, які прийнятні як стандартні дозування для ссавців, коли ссавців піддають лікуванню; кожна одиниця, яка містить попередньо визначену кількість активної сполуки, розраховану, щоб отримати бажаний терапевтичний ефект в поєднанні з необхідним фармацевтичним носієм. Специфікація для одиничних дозованих форм за винаходом є продиктованою шляхом та безпосередньо в залежності від (а) унікальних характеристик хіміотерапевтичного агенту та конкретного терапевтичного або профілактичного ефекту, який повинен бути досягнутий, та (b) обмежень, які характерні для даної галузі складання такої активної сполуки в лікуванні чутливості у індивідуумів.

Таким чином, кваліфікований фахівець високо оцінив би, ґрунтуючись на розкритті, представленому в даному документі, що доза та схема дозування регулюється відповідно до способів, добре відомих в терапевтичній галузі. Тобто, максимальна допустима доза може бути легко встановлена, та, крім того, може бути визначена ефективна кількість, що передбачає помітний терапевтичний ефект у пацієнта, та яка може тимчасово вимагатись для введення кожного агенту, щоб забезпечити помітний терапевтичний ефект у пацієнта. Відповідно, в той час як певна доза та схеми введення є проілюстрованими в даному документі, дані приклади ні в якій мірі не обмежують дозу та схему введення, що можуть бути передбаченими для пацієнта на практиці за представленим винаходом.

Слід зазначити, що об'єми дозування можуть варіювати в залежності від типу та тяжкості стану, який слід полегшити, та можуть включати одиничні або багаторазові дози. Необхідно, крім того, розуміти, що для будь-якого конкретного ссавця, конкретні схеми дозування повинні бути скориговані протягом періоду часу відповідно до індивідуальної необхідності та професійної оцінки суб'єкта, якому вводять або контролюють введення композиції, та, що діапазони доз викладені в даному документі є тільки ілюстративними та не є призначеними, щоб обмежити обсяг або застосування на практиці заявленої композиції. Наприклад, дози можуть бути скоригованими на підставі фармакокінетичних або фармакодинамічних параметрів, які можуть включати клінічні ефекти, такі як токсичні ефекти та/або лабораторні значення. Таким чином, представлений винахід охоплює підвищення дози у одного й того ж пацієнта, яке визначається кваліфікованим фахівцем. Визначення відповідних дозувань та схем введення хіміотерапевтичного агенту є добре відомим в даній галузі з рівня техніки та повинне бути зрозумілим, щоб бути охопленим кваліфікованим фахівцем, оскільки забезпечується викладками, розкритими в даному документі.

Кількість сполуки за винаходом, яку вводять, залежатиме від ссавця, якого лікують, тяжкості розладу або стану, швидкості введення, природи сполуки та рішення щодо призначення лікаря. Однак, ефективне дозування знаходиться в діапазоні від приблизно 0,001 до приблизно 100 мг на кг маси тіла на день, переважно, від приблизно 1 до приблизно 35 мг/кг/день, однією або розділеними дозами. Для людини масою 70 кг, це становитиме кількість від приблизно 0,05 до приблизно 7 г/день, переважно від приблизно 0,1 до приблизно 2,5 г/день. В деяких випадках, рівні дозування нижчі нижньої межі вказаного діапазону можуть бути більш, ніж достатніми, тоді як в інших випадках ще більші дози можуть бути застосовані без виникнення будь-якої шкідливої побічної дії, за умови, що такі більш великі дози спочатку ділять на декілька невеликих доз для введення протягом дня.

Композиції та шляхи введення

Як застосовується в даному документі, "фармацевтично прийнятний носій" стосується носія або розріджувача, що не викликає значного подразнення організму та не скасовувати біологічні властивості активності та вводиться та не анулює біологічну активність та властивості сполуки, яку вводять.

Фармацевтично прийнятний носій може включати будь-який загальноприйнятий фармацевтичний носій або ексципієнт. Вибір носія та/або ексципієнту буде в великій мірі залежати від чинників, таких як конкретний спосіб введення, вплив ексципієнту на розчинність та стабільність та природи дозованої форми.

Прийнятні фармацевтичні носії включають інертні розріджувачі або наповнювачі, воду та різні органічні розчинники (такі як гідрати та сольвати). Фармацевтичні композиції можуть, якщо необхідно, містити додаткові інгредієнти, такі як ароматизатори, зв'язуючі речовини, ексципієнти, тощо. Таким чином, для перорального введення, таблетки, які містять різні ексципієнти, такі як лимонна кислота, можуть застосовувати разом з різними розпушувачами, такими як крохмаль, альгінова кислота та певні складні силікати та зі зв'язуючими агентами, такими як сахароза, желатин та аравійська камедь. Приклади, без обмеження, ексципієнтів

включають карбонат кальцію, фосфат кальцію, різні цукри та типи крохмалю, похідні целюлози, желатин, рослинні олії та поліетиленгліколі. Додатково, змащуючі агенти, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію та тальк, часто є корисними для таблетування. Тверді композиції подібного типу, крім того, можуть застосовувати в м'яких та твердих наповнених желатинових капсулах. Необмежуючі приклади матеріалів, внаслідок цього, включають лактозу або молочний цукор та високомолекулярні поліетиленгліколі. Коли бажаними є водні суспензії або еліксири для перорального введення, то активну сполуку в них можуть комбінувати з різними підсолоджуючими або ароматизуючими агентами, підфарбовуючими речовинами або барвниками та, якщо потрібно, емульгуючими агентами або суспендуючими агентами, разом з розріджувачами, такими як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин або їх комбінації.

Фармацевтична композиція може, наприклад, знаходитись в формі прийнятній для перорального введення як таблетка, капсула, драже, порошок, композиції з уповільненим вивільненням, розчинну суспензію, для парентеральної ін'єкції як стерильний розчин, суспензія або емульсія, для місцевого введення як мазь або крем, або для ректального введення як супозиторій.

Ін'єкційні форми для парентерального введення включають розчини або суспензії активних сполук в стерильних водних розчинах, наприклад, водному пропіленгліколі або розчинах декстрази. Такі дозовані форми можуть бути відповідно буферними, якщо потрібно.

Фармацевтична композиція може бути в одиничних дозованих формах прийнятних для одноразового введення точних дозувань.

Фармацевтичні композиції прийнятні для доставки сполук за винаходом та способи їх виробництва будуть очевидними кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки. Такі композиції та способи їх виробництва можуть бути знайдені, наприклад, в 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995), розкриття якого є включеним в даний документ як посилання в повному обсязі.

Сполуки за винаходом можуть вводити перорально. Пероральне введення може включати ковтання, таким чином, що сполука попадає в шлунково-кишковий тракт, або можуть застосовувати букальне або сублінгвальне введення, за яким сполука попадає в ток крові безпосередньо з рота.

Композиції прийнятні для перорального введення включають тверді композиції, такі як таблетки, капсули, що містять частинки, рідини або порошки, пастилки (включаючи наповнені рідиною), жувальні, мульти- та нано-частинки, гелі, твердий розчин, ліпосому, плівки (включаючи мукоадгезивні), вагінальні супозиторії, спреї та рідкі композиції.

Рідкі композиції включають суспензії, розчини, сиропи та еліксири. Такі композиції можуть застосовувати як наповнювачі в м'яких або твердих капсулах та, як правило, включають носій, наприклад, воду, етанол, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, метилцелюлозу або прийнятну олію, та один або більше емульгуючі агенти та/або суспендуючі агенти. Рідкі композиції, крім того, можуть готувати шляхом розчинення твердої речовини, наприклад, з саше.

Сполуки за винаходом, крім того, можуть застосовувати в швидко-розчинних, швидко-розпадаючих дозованих формах, таких як ті, що описані в Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 by Liang та Chen (2001), розкриття якого є включеним в даний документ як посилання в повному обсязі.

Для таблетованих дозованих форм, в залежності від дози, діюча речовина може складати від 1 мас.% до 80 мас.% дозованої форми, переважно, від 5 мас.% до 60 мас.% дозованої форми. На додадок до діючої речовини, таблетки, як правило, містять розпушувач. Приклади розпушувачів включають натрію крохмаль гликолят, натрію карбоксиметилцелюлозу, кальцію карбоксиметилцелюлоза, кроскармелозу натрію, кросповідон, полівінілпіролідон, метилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, заміщену нижчим алкілом гідроксипропілцелюлозу, крохмаль, попередньо желатинизований крохмаль та натрію альгінат. Як правило, розпушувач буде становити від 1 мас.% до 25 мас.%, переважно від 5 мас.% до 20 мас.% дозованої форми.

Зв'язуючі речовини, як правило, застосовують, надати когезивні властивості таблетованій композиції. Прийнятні зв'язуючі речовини включають мікрокристалічну целюлозу, желатин, цукри, поліетиленгліколь, природні та синтетичні камеді, полівінілпіролідон, попередньо желатинизований крохмаль, гідроксипропілцелюлозу та гідроксипропілметилцелюлозу. Таблетки також можуть містити розріджувачі, такі як лактоза (моногідрат, висушений при розпиленні моногідрат, безводний, тощо), маніт, ксиліт, декстозу, сахарозу, сорбіт, мікрокристалічну целюлозу, крохмаль та дигідрат двоосновного фосфату кальцію.

Таблетки, крім того, можуть необов'язково включати поверхнево-активні агенти, такі як лаурилсульфат натрію та полісорбат 80, та ковзкі речовини, такі як діоксид силіцію та тальк.

Коли присутні, поверхнево-активні агенти, як правило, знаходяться в кількостях від 0,2 мас.% до 5 мас.% таблетки, та ковзкі речовини, як правило, - від 0,2 мас.% до 1 мас.% таблетки.

5 Таблетки, як правило, також містять змащувальні речовини, такі як стеарат магнію, стеарат кальцію, стеарат цинку, стеарилфумарат натрію та суміші зі стеарату магнію з лаурилсульфатом натрію. Змащувальні речовини, як правило, є присутніми в кількостях від 0,25 мас.% до 10 мас.%, переважно від 0,5 мас.% до 3 мас.% таблетки.

Інші загальноприйняті інгредієнти включають антиоксиданти, барвники, ароматизуючі агенти, консерванти та агенти, які маскують смак.

10 Ілюстративні таблетки містять аж до приблизно 80 мас.% діючої речовини, від приблизно 10 мас.% до приблизно 90 мас.% зв'язуючого агента, від приблизно 0 мас.% до приблизно 85 мас.% розріджувача, від приблизно 2 мас.% до приблизно 10 мас.% розпушувача, та від приблизно 0,25 мас.% до приблизно 10 мас.% змащувальної речовини.

Суміші для таблеток можуть пресувати безпосередньо або застосовуючи роликів прес, щоб сформувані таблетки. Суміші для таблеток або частини сумішей альтернативно можуть 15 бути волого-, сухо- або розплавлено-гранульованими, розплавлено затверділими або одержаними екструзійно перед таблетуванням. Кінцева композиція може включати один або більше шарів та можуть бути покритими або непокритими; або інкапсульованими.

Склад таблетки детально обговорюється в "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X), розкриття 20 якого є включеним в даний документ як посилання в повному обсязі.

Тверді композиції для перорального введення можуть бути сформульованими для негайного та/або модифікованого вивільнення. Модифіковане вивільнення композицій включає відтерміноване, уповільнене, переривчасте, контрольоване, спрямоване та програмоване вивільнення.

25 Прийнятні композиції з модифікованим вивільненням є описаними в патенті США № 6,106,864. Деталі інших технологій прийнятного вивільнення, такі як високоенергетичні дисперсії, та осмотичні та покриті частинки, можуть бути знайдені в Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). Застосування жувальної камеді для досягнення контрольованого вивільнення є описаним в WO 00/35298. Розкриття даних посилань є 30 включеними в даний документ шляхом посилання в своєму повному обсязі.

#### Парентеральне введення

Сполуки за винаходом, крім того, можуть вводити безпосередньо в ток крові, в м'яз або у внутрішній орган. Прийнятні способи парентерального введення включають внутрішньовенне, 35 внутрішньоартеріальне, внутрішньочеревинне, інтратекальне, внутрішньошлуночкове, внутрішньоуретральне, інтрастернальне, внутрішньочерепне, внутрішньом'язове та підшкірне. Прийнятні пристрої для парентерального введення включають голкові (включаючи мікроголкові) шприці, безголкові шприці та інфузійні пристрої.

Парентеральні композиції, як правило, є водними розчинами, які можуть містити ексципієнти, такий як солі, вуглеводи та буферні агенти (переважно з рН від 3 до 9), але, для 40 деяких застосувань, вони можуть бути більш прийнятно сформульовані як стерильний неводний розчин або як суха форма, щоб бути застосованою в поєднанні з прийнятним носієм, таким як стерильна, апірогенна вода.

Приготування парентеральних композицій в стерильних умовах, наприклад, шляхом ліофілізації, може бути легко здійснене, застосовуючи стандартні фармацевтичні способи, 45 добре відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки.

Розчинність сполук за винаходом, яку застосовують в приготуванні парентеральних розчинів, може бути збільшеною шляхом застосування відповідних способів формуляції, таких як введення агентів, що підвищують розчинність.

Композиції для парентерального введення можуть бути сформульованими такими, що 50 мають негайне та/або модифіковане вивільнення. Модифіковане вивільнення композицій включає відтерміноване, уповільнене, переривчасте, контрольоване, спрямоване та програмоване вивільнення. Таким чином сполуки за винаходом можуть бути сформульованими як тверда, непіттверда або тиксотропна рідина для введення як імплантоване депо, що забезпечує модифіковане вивільнення активної сполуки. Приклади таких композицій включають 55 покриті лікарським засобом стенти та PGLA мікросфери.

Сполуки за винаходом, крім того, можуть вводити місцево на шкіру або слизову, тобто, дермально або трансдермально. Місцеві композиції для даної мети включають гелі, гідрогелі, лосьйони, розчини, креми, мазі, присипки, накладні пов'язки, піни, плівки, шкірні пластирі, капсули-імпланти, імпланти, губки, волокна, бандажі та мікроемульсії. Ліпосоми, крім того, 60 можуть застосовувати. Типові носії включають спирт, вода, мінеральна олія, рідкий вазелін,

білий вазелін, гліцерин, поліетиленгліколь та пропіленгліколь. Підсилювачі проникності можуть вводиться; дивись, наприклад, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999). Інші способи місцевого введення включають доставку за допомогою електропорації, іонофореза, фонофореза, сонофореза та мікроголкової або безголкової (наприклад, Powderject™, Bioject™, тощо) ін'єкції. Розкриття даних посилань є включеними в даний документ шляхом посилання в своєму повному обсязі.

Композиції для місцевого введення можуть бути сформульованими таким чином, що забезпечують негайне та/або модифіковане вивільнення. Модифіковане вивільнення композицій включає відтерміноване, уповільнене, переривчасте, контрольоване, спрямоване та програмоване вивільнення.

Сполуки за винаходом також можуть вводити інтраназально або шляхом інгаляції, як правило, в формі сухого порошку (або самостійно, як суміш, наприклад, в сухій суміші з лактозою, або як змішану компонентну частку, наприклад, змішані з фосфоліпідами, такими як фосфатидилхолін) з інгалятора сухого порошку або у вигляді аерозольного спрею з контейнера під тиском, насосу, спрею, аерозольного інгалятора (переважно аерозольного інгалятора з використанням електрогідродинаміки для отримання дрібнодисперсного туману) або небулайзера, з або без застосування прийнятного пропеллента, такого як 1,1,1,2-тетрафлуоретан або 1,1,1,2,3,3,3-гептафлуорпропан. Для інтраназального застосування порошок може включати біoadгезивний агент, наприклад хітозан або циклодекстрин.

Контейнер під тиском, насос, спрей, аерозольний розпилювач або небулайзер містить розчин або суспензію сполуки() за винаходом, що містить, наприклад, етанол, водний етанол або прийнятний альтернативний агент для диспергування, солюбілізування або подовження вивільнення активної речовини, пропеллент(и), як розчинник та необов'язкова поверхнево-активна речовина, така як сорбітану триолеат, олеїнова кислота або оліgomолочна кислота.

Перед використанням в композиції сухого порошку або суспензії, продукт діючої речовини мікронізують до розміру прийнятного для доставки шляхом інгаляції (як правило, менше, ніж 5 мікрон). Це можуть досягати будь-яким прийнятним способом подрібнення, таким як розмелювання на спіральному струменевому млині, на струменевому млині з псевдозрідженням шаром, обробка надкритичної рідини з утворенням наночастинок, гомогенізація високого тиску або сушка розпиленням.

Капсули (виготовлені, наприклад, з желатину або ГПМЦ), блістери та картриджі для застосування в інгаляторі або інсуфляторі можуть бути сформульованими так, щоб містити порошкоподібну суміш сполуки за винаходом, прийнятну порошкову основу, таку як лактоза або крохмаль, та модифікатор активності, такий як L-лейцин, маніт або стеарат магнію. Лактоза може бути безводною або у формі моногідрату, переважно остання. Інші прийнятні ексципієнти включають декстран, глюкозу, мальтозу, сорбіт, ксиліт, фруктозу, сахарозу та трегалозу.

Прийнятна композиція у вигляді розчину для застосування в аерозольному розпилювачі, застосовуючи електрогідродинаміку для отримання дрібнодисперсного туману може містити від 1 мкг до 20 мг сполуки за винаходом на одне натискання та об'єм натискання може варіювати від 1 мкл до 100 мкл. Типова композиція включає сполуку за винаходом, пропіленгліколь, стерильну воду, етанол та хлорид натрію. Альтернативні розчинники, які можуть застосовувати замість пропіленгліколю, включають гліцерин та поліетиленгліколь.

Прийнятні ароматизатори, такі як ментол та левоментол, або підсолоджувачі, такі як сахарин або сахарин натрію, можуть бути додані до даних композицій за винаходом призначеного для інгаляційного/інтраназального введення.

Композиції для інгаляційного/інтраназального введення можуть бути сформульованими таким чином, що забезпечують негайне та/або модифіковане вивільнення, застосовуючи, наприклад, полі(DL-сополімер молочної та гліколевої кислот (PGLA). Модифіковане вивільнення композицій включає відтерміноване, уповільнене, переривчасте, контрольоване, спрямоване та програмоване вивільнення.

У випадку сухих порошкових інгаляторів та аерозолів, дозована одиниця визначається за допомогою клапана, який випускає відміряну кількість. Одиниці відповідно до винаходу, як правило, є підготовленими для введення відміряної дози або "вприскування", що містить бажану кількість сполуки за винаходом. Загальну добову дозу можуть вводити у вигляді разової дози або, більш звичайно, у вигляді розділених доз протягом дня.

Сполуки за винаходом можуть вводити ректально або вагінально, наприклад, у формі супозиторію, пессарію або клізми. Масло-какао є традиційною основою супозиторіїв, але в разі потреби можуть застосовувати різні альтернативи.

Композиції для ректального/вагінального введення можуть бути сформульованими таким чином, що забезпечують негайне та/або модифіковане вивільнення. Модифіковане вивільнення



композицій включає відтерміноване, уповільнене, переривчасте, контрольоване, спрямоване та програмоване вивільнення.

Сполуки за винаходом також можуть вводити безпосередньо в око або вухо, як правило, у формі крапель мікронизованої суспензії або розчину в ізотонічному, рН-регульованому, стерильному сольовому розчині. Інші композиції, прийнятні для очного та вушного введення включають мазі, здатні до біологічного розкладання (наприклад, здатні до абсорбування гелеві губки, колаген) та нездатні до біологічного розкладання (наприклад, силікон) імпланти, капсули-імпланти, лінзи та аерозольні або везикулярні системи, такі як ніосоми або ліпосоми. Полімер, такий як зшита поліакрилова кислота, полівініловий спирт, гіалуронова кислота, целюлозний полімер, наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксietилцелюлоза або метилцелюлоза, або а гетерополісахарідний полімер, наприклад, гелланова камедь, можуть бути введені разом з консервантом, таким як бензалконію хлорид. Такі композиції, крім того, можуть доставлятися за допомогою іонофорезу.

Композиції для очного/вушного введення можуть бути сформульованими таким чином, що забезпечують негайне та/або модифіковане вивільнення. Модифіковане вивільнення композицій включає відтерміноване, уповільнене, переривчасте, контрольоване, спрямоване та програмоване вивільнення..

#### Інші технології

Сполуки за винаходом можуть комбінувати з розчинними макромолекулярними частинками, такими як циклодекстрин та його прийнятні похідні, або полімерами, що містять поліетиленгліколь, для того, щоб покращити їх розчинність, швидкість розчинення, маскування смаку, біодоступність та/або стабільність для застосування в будь-якому із зазначених вище способів введення.

Знайдено, що комплекси діюча речовина-циклодекстрин, наприклад, є, як правило, корисними для більшості дозованих форм та шляхів введення. Як комплекси включення, так і комплекси не включення можуть застосовуватись. Як альтернатива безпосередньому комплексоутворенню з діючою речовиною, циклодекстрин можуть застосовувати як допоміжну добавку, тобто як носій, розріджувач або солюбілізатор. Найбільш широко застосованими для даних цілей є альфа-, бета- та гамма-циклодекстрини, приклади яких можуть бути знайдені в публікаціях РСТ №№ WO 91/11172, WO 94/02518 та WO 98/55148, розкриття яких є включеними в даний документ як посилання в повному обсязі.

#### Дозування

Кількість активної сполуки, яку вводять, буде залежати від ссавця, що піддають лікуванню, тяжкості розладу або стану, швидкості введення, природи сполуки та рішення лікаря щодо призначення. Однак, ефективна доза, як правило, знаходиться в діапазоні від приблизно 0,001 до приблизно 100 мг на кг маси тіла на день, переважно від приблизно 0,01 до приблизно 35 мг/кг/день, як одноразову або розділені дози. Для людини вагою 70 кг це становило б кількість від приблизно 0,07 до приблизно 7000 мг/день, переважно від приблизно 0,7 до приблизно 2500 мг/день. В деяких випадках, рівні дозування нижче нижньої межі вищевказаного діапазону можуть бути більш ніж достатніми, тоді як в інших випадках можуть застосовувати ще більш високі дози, не викликаючи жодних шкідливих побічних ефектів, де такі великі дози, як правило, розділяють на декілька менших доз для введення протягом день. Загальну добову дозу можуть вводити у вигляді разової або розділених дозах та вона може, на розсуд лікаря, виходити за межі типового діапазону, наведеного в даному документі. Дані дозування ґрунтуються щодо середнього суб'єкту, людини, що має вагу від приблизно 65 кг до 70 кг. Лікар зможе легко визначити дози для суб'єктів, вага яких виходить за межі даного діапазону, такий як діти та літні люди.

Оскільки бажаним може бути введення комбінації активних сполук, наприклад, з метою лікування конкретного захворювання або стану, що знаходиться в межах обсягу представленого винаходу, то дві або більше фармацевтичних композиції, щонайменше, одна з яких містить сполуку відповідно до винаходу, з метою зручності, можуть бути об'єднані в форму набору, прийнятного для спільного введення композицій. Таким чином, набір за винаходом включає дві або більше окремі фармацевтичні композиції, щонайменше, одна з яких містить сполуку за винаходом, та засіб для роздільного зберігання зазначених композицій, такий як контейнер, розділений флакон або розділений пакет з фольги. Прикладом такого набору є звичайне блістерне пакування, яке застосовують для пакування таблеток, капсул, тощо.

Набір за винаходом є особливо прийнятним для введення різних дозованих форм, наприклад, пероральних та парентеральних, для введення окремих композицій з різними інтервалами дозування, або для крапельного введення окремих композицій проти один одного. Щоб сприяти відповідності, набір, як правило, включає інструкції щодо введення та може бути

забезпечений пам'яткою.

Комбінована терапія

Як застосовується в даному документі, термін "комбінована терапія" стосується введення сполуки за винаходом разом з, щонайменше, одного додаткового фармацевтичного або лікарського агенту (наприклад, протиракового агенту), або послідовно або одночасно.

Як зазначено вище, сполуки за винаходом можуть застосовувати в комбінації з одним або більше додатковими протираковими агентами, які є описаними нижче. Коди застосовують комбіновану терапію, то один або більше додаткових протиракових агентів можуть вводити послідовно або одночасно зі сполукою за винаходом. В одному варіанті втілення, додатковий протираковий агент вводять ссавцю (наприклад, людині) перед введенням сполуки за винаходом. В іншому варіанті втілення, додатковий протираковий агент вводять ссавцю після введенням сполуки за винаходом. В іншому варіанті втілення, додатковий протираковий агент вводять ссавцю (наприклад, людині) одночасно з введенням сполуки за винаходом.

Винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування патологічного росту клітин у ссавця, включаючи людину, яка містить певну кількість сполуки за винаходом, як описано вище (включаючи гідрати, сольвати та поліморфи зазначеної сполуки або її фармацевтично прийнятних солей), в комбінації з одним або більше (переважно одним - трьома) протираковими агентами, вибраним з групи, що складається з анти-ангіогенезних агентів та інгібіторів сигнальної трансдукції, та фармацевтично прийнятний носій, де кількості активного агенту та комбінації протиракових агентів, коли взяті в сукупності, є терапевтично ефективними для лікування зазначеного патологічного росту клітин.

В одному варіанті втілення представленого винаходу протираковий агент, який застосовують в поєднанні зі сполукою за винаходом та фармацевтичними композиціями, описаними в даному документі, є анти-ангіогенезним агентом (наприклад, агентом, що зупиняє пухлини через розвиток нових кровоносних судин). Приклади анти-ангіогенезних агентів включають, наприклад, інгібітори VEGF, інгібітори VEGFR, інгібітори TIE-2, інгібітори PDGFR, інгібітори ангіопетину, інгібітори РКСР, інгібітори COX-2 (циклооксигенази II), інтегрини (альфа-в/бета-3), інгібітори MMP-2 (матричної металопротеїнази 2) та інгібітори MMP-9 (матричної металопротеїнази 9).

Переважаючі анти-ангіогенезні агенти включають сунітиніб (Сутент™), бевацизумаб (Авастин™), акситиніб (AG 13736), SU 14813 (Pfizer) та AG 13958 (Pfizer).

Додаткові анти-ангіогенезні агенти включають ваталаніб (CGP 79787), сорафеніб (Nexavar™), пегаттаніб октанатрію (Macugen™), вандетаніб (Zactima™), PF-0337210 (Pfizer), SU 14843 (Pfizer), AZD 2171 (AstraZeneca), ранібізумаб (Lucentis™), Neovastat™ (AE 941), тетратіомолібдата (Coproxa™), AMG 706 (Amgen), VEGF Trap (AVE 0005), CEP 7055 (Sanofi-Aventis), XL 880 (Exelixis), телатиніб (BAY 57-9352) та CP-868,596 (Pfizer).

Інші анти-ангіогенезні агенти включають ензастаурин (LY 317615), мідостаурин (CGP 41251), перифозин (KRX 0401), терпенон (Selbex™) та UCN 01 (Kyowa Hakko).

Інші приклади анти-ангіогенезних агентів, які можуть застосовувати в поєднанні зі сполукою за винаходом та фармацевтичними композиціями, описаними в даному документі включають целекоксиб (Celebrex™), парексикс (Dynastat™), дераксикс (SC 59046), луміраксикс (Preige™), валдексикс (Bextra™), рофексикс (Vioxx™), ігуратимод (Careram™), IP 751 (Invedus), SC-58125 (Pharmacia) та еториксикс (Arcoxia™).

Інші анти-ангіогенезні агенти включають ексисулінд (Aptosyn™), салсалат (Amigesic™), дифлунізал (Dolobid™), ібупрофен (Motrin™), кетопрофен (Orudis™), набуметон (Relafen™), піроксикам (Feldene™), напроксен (Aleve™, Naprosyn™), диклофенак (Voltaren™), індометацин (Indocin™), суліндак (Clinoril™), толметин (Tolectin™), етодолак (Lodine™), кеторолак (Toradol™) та оксапрозин (Daypro™).

Інші анти-ангіогенезні агенти включають ABT 510 (Abbott), апратастат (TMI 005), AZD 8955 (AstraZeneca), інциклінід (Metastat™), та РСК 3145 (Procyon).

Інші анти-ангіогенезні агенти включають ацитретин (Neotigason™), плітидесин (аплідин™), цилентид (EMD 121974), комбретастатин А4 (CA4P), фенретинід (4 HPR), галофугінон (Tempostat™), Panzem™ (2-метоксіестрадіол), PF-03446962 (Pfizer), ребімастат (BMS 275291), катумаксомаб (Removab™), леналідомід (Revlimid™), скваламін (EVIZON™), талідомід (Thalomid™), Україн™ (NSC 631570), Вітаксин™ (MEDI 522), та золедронову кислоту (Zometa™).

В іншому варіанті втілення протираковий агент є так званим інгібітором сигнальної трансдукції (наприклад, засоби інгібування за допомогою яких регуляторні молекули, які регулюють основні процеси росту клітин, їх диференціації та виживання взаємодіють в межах клітини). Інгібітори сигнальної трансдукції включають малі молекули, антитіла та

антисмислового молекули. Інгібітори сигнальної трансдукції включають, наприклад, інгібітори кінрази (наприклад, інгібітори тирозинкінази або інгібітори серин/треонінкінази) та інгібітори клітинного циклу. Більш конкретно, інгібітори сигнальної трансдукції включають, наприклад, інгібітори фARNезилпротеїнтрансферази, інгібітор EGF, ErbB-1 (EGFR), ErbB-2, пан erb, 5 інгібітори IGF1R, MEK, інгібітори c-Kit, інгібітори FLT-3, інгібітори K-Ras, інгібітори PI3 кінрази, інгібітори JAK, інгібітори STAT, інгібітори Raf кінрази, інгібітори Akt, інгібітор mTOR, інгібітори P70S6 кінрази, інгібітори WNT шляху та так звані інгібітори мульти-цільової кінрази.

Переважні інгібітори сигнальної трансдукції включають гефїтініб (Іресса™), цетуксимаб (Ербітукс™), ерлотиніб (Тарцева™), трастузумаб (Герцептин™), сунїтініб (Сутент™), іматиніб 10 (Глівек™) та PD325901 (Pfizer).

Додаткові приклади інгібіторів сигнальної трансдукції, які можуть застосовувати в поєднанні зі сполукою за винаходом та фармацевтичними композиціями, описаними в даному документі включають BMS 214662 (Bristol-Myers Squibb), лонафарніб (Sarasar™), пелітрексол (AG 2037), матузумаб (EMD 7200), німотузумаб (TheraCIM h-R3™), панітумумаб (Vectibix™), 15 вандетаніб (Zactima™), пазопаніб (SB 786034), ALT 110 (Alteris Therapeutics), BIBW 2992 (Boehringer Ingelheim) та Cervene™ (TP 38).

Інші приклади інгібіторів сигнальної трансдукції включають PF-2341066 (Pfizer), PF-299804 (Pfizer), канертиніб (CI 1033), пертузумаб (Omnitarg™), лапатиніб (Тусерб™), пелітиніб (EKB 569), мілтефозин (Miltefosin™), BMS 599626 (Bristol-Myers Squibb), лапулеуцел-Т (Neuvenge™), 20 NeuVax™ (E75 протиракова вакцина), Osidem™ (IDM 1), мубритиніб (TAK-165), CP-724,714 (Pfizer), панітумумаб (Vectibix™), лапатиніб (Тусерб™), PF-299804 (Pfizer), пелітиніб (EKB 569) та пертузумаб (Omnitarg™).

Інші приклади інгібіторів сигнальної трансдукції включають ARRY 142886 (Array Biopharm), еверолімус (Certican™), зотаролімус (Endeavor™), темсиролімус (Torisel™), AP 23573 (ARIAD) 25 та VX 680 (Vertex).

Додатково, інші інгібітори сигнальної трансдукції включають XL 647 (Exelixis), сорафеніб (Nexavar™), LE-AON (Georgetown University) та GI-4000 (Globelimmune).

Інші інгібітори сигнальної трансдукції включають ABT 751 (Abbott), алвоцидіб (флавопіридол), BMS 387032 (Bristol Myers), EM 1421 (Erimos), індисулам (E 7070), селіцикліб 30 (CYC 200), BIO 112 (Onc Bio), BMS 387032 (Bristol-Myers Squibb), PD 0332991 (Pfizer) та AG 024322 (Pfizer).

Даний винахід розглядає застосування сполук за винаходом разом з класичними протипухлинними агентами. Класичні протипухлинні агенти включають, але не обмежуються 35 цим, гормональні модулятори, такі як гормональні, анти-гормональні, агоністи андрогену, антагоністи андрогену та антиестрогенні терапевтичні агенти, інгібітори гістондеацетилази (HDAC), агенти сайленсинга гену або ген-активуючі агенти, рібонуклеази, proteosomics, інгібітори топоізомерази I, похідні камптотецину, інгібітори топоізомерази II, алкілюючі агенти, антиметаболіти, інгібітор полі(ADP-рибоза)полімерази-1 (PARP-1), інгібітори мікротубуліна, антибіотики, інгібітори шпинделя рослинного походження, сполуки координованої платини, генні 40 терапевтичні агенти, антисмислові олігонуклеотиди, агенти судинного таргетингу (VTAs) та статини.

Приклади класичних протипухлинних агентів, які застосовують в комбінованій терапії зі сполукою за винаходом, необов'язково з одним або більше іншими агентами, включають, але не 45 обмежуються цим, глюкокортикоїди, такі як дексаметазон, преднізон, преднізолон, метилпреднізолон, гідрокортизон, та прогестини, такі як медроксипрогестерон, мегестролу ацетат (Megace), міфепристон (RU-486), селективні модулятори естрогенових рецепторів (SERM; такі як тамоксифен, ралоксифен, лазофоксифен, афімоксифен, арзоксифен, базедоксифен, фіспеміфен, ормелоксифен, оспеміфен, тесміліфен, тореміфен, трілостан та CHF 4227 (Cheisi)), селективні даунрегулятори естрогенових рецепторів (SERD; такі як 50 фулвестрант), екземестан (Aromasin), анастрозол (Arimidex), атаместан, фадрозол, летрозол (Femara), агоністи гонадотропін-вивільняючого гормону (GnRH; який також називають гормоном, що вивільняє лютеїнізуючий гормон [LHRH]), такі як бусерелін (Suprefact), гозерелін (Zoladex), лейпрорелін (Lupron) та трипторелін (Trelstar), абарелікс (Plenaxis), бікалутамід (Casodex), ципротерон, флутамід (Eulexin), мегестрол, нілутамід (Nilandron), та осатерон, дутастерид, епрістерид, фінастерид, сереноя повзуча, PHL 00801, абарелікс, гозерелін, 55 лейпрорелін, трипторелін, бікалутамід, тамоксифен, екземестан, анастрозол, фадрозол, форместан, летрозол, та їх комбінації.

Інші приклади класичних протипухлинних агентів, які застосовують в комбінації зі сполуками за винаходом, включають, але не обмежуються цим, субероланілід гідроксамової кислоти 60 (SAHA, Merck Inc./Aton Pharmaceuticals), депсипептид (FR901228 або FK228), G2M-777, MS-275,

півалоїлоксиметилбутират та PXD-101; Onconase (ранприназа), PS-341 (MLN-341), Velcade (бортезоміб), 9-амінокамптотетин, белотекан, BN-80915 (Roche), камптотетин, дифломотекан, едотекарин, ексатекан (Daiichi), гіматекан, 10-гідроксикамптотетин, іринотекан HCl (Камптосар), луртотекан, оратетин (рубітекан, Supergen), SN-38, топотекан, камптотетин, 10-гідроксикамптотетин, 9-амінокамптотетин, іринотекан, SN-38, едотекарин, топотекан, акларубіцин, адриаміцин, амонафід, амрубіцин, аннаміцин, даунорубіцин, доксорубіцин, елсамітруцин, епірубіцин, етопозид, ідарубіцин, галарубіцин, гідроксикарбамід, неморубіцин, новантрон (мітоксантрон), пірарубіцин, піксантрон, прокарбазин, ребеккаміцин, собузоксан, тафлупозид, валрубіцин, Zinecard (дексразоксан), мустарген N-оксид, циклофосфамід, AMD-473, алтретамін, AP-5280, апазиковон, бросталіцин, бендамустин, бусульфан, карбоксон, кармустин, хлорамбуцил, дакарбазин, естрамустин, фотемусти́н, дгуфосфамід, іфосфамід, KW-2170, ломустин, мафосфамід, мехлоретамін, мелфалан, мітобронітол, мітолактол, мітоміцин C, мітоксатрон, німусти́н, ранімусти́н, темозоломід, тіотепа та алкілюючі сполуки з координованою платиною, такі як цисплатин, параплатин (карбоплатин), ептаплатин, лобаплатин, недаплатин, елоксатин (оксаліплатин, Sanofi), стрептозоцин, сатрплатин, та їх комбінації.

Винахід також розглядає застосування сполук за винаходом з інгібіторами дигідрофолатредуктази (такими як метотрексат та NeuTrexin (триметрезату глюкуронат)), антагоністами пурину (такими як 6- меркаптопури́ну рибозид, меркаптопурин, 6-тіогуанін, кладрибін, клофарабін (Clolar), флударабін, неларабін та ралтітрексед), антагоністами піримідину (такими як 5-флуорурацил (5-FU), аліпта (динатрію пеметрексед, LY231514, MTA), капецитабін (Кселода™), цитозину арабінозид, Гемзар™ (гемцитабін, Eli Lilly), Тегафур (UFT Orzel або Uforal та включаючи TS-1 комбінацію з тегафуру, гімстату та отостату), доксифлуридин, кармофур, цитарабін (включаючи окфосфатні, фосфатстеаратні, уповільненого вивільнення та ліпосомальні форми), еноцитабін, 5-азацитидином (Vidaza), децитабін та етинілцитидин) та іншими антиметаболітами, такими як ефлорнітин, гідроксисечовина, лейковорин, нолатрексед (Thymitaq), тіапін, триметрексед, N-(5-[N-(3,4-дигідро-2-метил-4-оксохіназолін-6-ілметил)-N-метиламіно]-2-теноіл)-L-глутамінова кислота, AG-014699 (Pfizer Inc.), ABT-472 (Abbott Laboratories), INO-1001 (Inotek Pharmaceuticals), KU-0687 (KuDOS Pharmaceuticals) та GPI 18180 (Guilford Pharm Inc) та їх комбінаціями.

Інші приклади класичних протипухлинних цитотоксичних агентів, які застосовують в комбінованій терапії зі сполукою за винаходом, необов'язково з одним або більше іншими агентами, включають, але не обмежуються цим, абраксан (Abraxis BioScience, Inc.), батабулін (Amgen), EPO 906 (Novartis), вінфлу́нін (Bristol- Myers Squibb Company), актиноміцин д, блеоміцин, мітоміцин C, неокарцино́статин (Zinostatin), вінбластин, вінкрис́тин, віндезин, вінорелбін (Navelbine), доцетаксел (Таксотер), ортатаксел, паклітаксел (включаючи кон'югат таксопрексину DNA/пацитакселу), цисплатин, карбоплатин, недаплатин, оксаліплатин (Елоксатин), сатраплатин, камптосар, капецитабін (Кселода), оксаліплатин (Елоксатин), таксотер алітретоїн, канфосфамід (Telcyta™), DMXAA (Antisoma), ібандронову кислоту, L-аспарагіназу, пегаспаргазу (Oncaspar™), ефапроксирал (Efaпрохун™ - променева терапія), бексаротен (Targretin™), тесмілі́фен (DPPE – підвищує ефективність цитотоксичності), Theratope™ (Biomira), третиної́н (Vesanoid™), тирапаза́мін (Trizaone™), мотексафін гадолінію (Хцытрин™) Cotara™ (mAb) та NBI-3001 (Protox Therapeutics), поліглутамат-паклітаксел (Хуотак™) та та їх комбінації.

Додаткові приклади класичних протипухлинних агентів, які застосовують в комбінованій терапії зі сполукою за винаходом, необов'язково з одним або більше іншими агентами включають, але не обмежуються цим, такі як адвексин (ING 201), TNFerade (GeneVec, сполука, яка експресує TNFальфа у відповідь на променеву терапію), RB94 (Baylor College of Medicine), генасенс (облімерсен, Genta), комбретастатин A4P (CA4P), Oxi-4503, AVE-8062, ZD-6126, TZT-1027, аторвастатин (Lipitor, Pfizer Inc.), провастатин (Pravachol, Bristol-Myers Squibb), ловастатин (Mevacor, Merck Inc.), симвастатин (Zocor, Merck Inc.), флувастатин (Lescol, Novartis), церивастатин (Baycol, Bayer), розувастатин (Crestor, AstraZeneca), ловостатин, ніацин (Advicor, Kos Pharmaceuticals), кадует, ліпітор, торцетрапіб, та їх комбінації.

Інший варіант втілення представленого винаходу, що представляє особливу зацікавленість, стосується способу лікування раку молочної залози у людини, яка потребує такого лікування, який включає введення зазначеній людині певної кількості сполуки за винаходом, в комбінації з одним або більше (переважно одним - трьома) протираковими агентами, вибраними з групи, що складається з трастузумабу, тамоксифену, доцетакселу, паклітакселу, капецитабіну, гемцитабіну, вінорелбіну, екземестану, летрозолу та анастрозолу.

В одному варіанті втілення винахід передбачає спосіб лікування раку товстої та прямої кишок у ссавця, такого як людина, що потребує такого лікування, шляхом введення певної

кількості сполуки за винаходом, в комбінації з одним або більше (переважно одним - трьома) протираковими агентами. Приклади конкретних протиракових агентів включають ті, які, як правило, застосовують в допоміжній хіміотерапії, такі як FOLFOX, комбінацію з 5-флуорурацилу (5-FU) або капецитабіну (Кселода), лейковорину та оксаліплатину (Елоксатину). Додаткові приклади конкретних протиракових агентів включають ті, які, як правило, застосовують в хіміотерапії щодо метастатичної стадії захворювання, такі як FOLFOX або FOLFOX в комбінації з бевацизумабом (Авастином); та FOLFIRI, комбінацію з 5-FU або капецитабіну, лейковорину та іринотекану (Камптосару). Додаткові приклади включають 17-DMAG, ABX-EFR, AMG-706, AMT-2003, ANX-510 (CoFactor), аплідін (плітидипсин, Аплідін), ароплатин, акситиніб (AG-13736), AZD-0530, AZD-2171, бацила Кальмета-Герена (BCG), бевацизумаб (Авастин), BIO-117, BIO-145, BMS-184476, BMS-275183, BMS-528664, бортезоміб (Velcade), C-1311 (Сімадекс), кантузумаб мертанзин, капецитабін (Кселода), цетуксимаб (Ербітукс), клофарабін (Клофарекс), CMD-193, комбретастатин, Cotara, CT-2106, CV-247, децитабін (Dacogen), E-7070, E-7820, едотекарин, EMD-273066, ензастаурин (LY-317615), епотілон В (EPO-906), ерлотиніб (Тарцева), флавопіридол, GCAN-101, гефітініб (Іресса), huA33, huC242-DM4, іматиніб (Глівек), індисулам, ING-1, іринотекан (CPT-11, Камптосар) ISIS 2503, іксабепілон, лапатиніб (Тукерб), мапатумумаб (HGS-ETR1), MBT-0206, MEDI-522 (Abregirin), мітоміцин, MK-0457 (VX-680), MLN-8054, NB-1011, NGR-TNF, NV-1020, облімерсен (Генасенс, G3139), OncoVex, ONYX 015 (CI-1042), оксаліплатин (Елоксатин), панітумумаб (ABX-EGF, Vectibix), пелітиніб (EKB-569), пеметрексед (Alimta), PD-325901, PF-0337210, PF-2341066, RAD-001 (Еверолімус), RAV-12, ресвератрол, Regin-G, S-1 (TS-1), селіцикліб, SN-38 ліпосоми, натрію стібоглюконат (SSG), сорафеніб (Нексавар), SU-14813, сунітиніб (Сутент), темсиролімус (CCI 779), тетратіомолібдат, таломід, TLK-286 (Telcyta), топотекан (Нусамтин), трабектедин (Yondelis), ваталаніб (PTK-787), ворінонстат (SAHA, Zolanza), WX-UK1, та ZYC300, де кількості активного агента разом з кількостями комбінації протиракових агентів є ефективними в лікуванні раку товстої та прямої кишок.

Інший варіант втілення представленого винаходу, що представляє особливу зацікавленість, стосується способу лікування нирково-клітинної карциноми у людини, що потребує такого лікування, який включає введення зазначеній людині, певної кількості сполуки за винаходом, в комбінації з одним або більше (переважно одним - трьома) протираковими агентами, вибраними з групи, що складається з акситинібу (AG 13736), капецитабіну (Кселода), інтерферону альфа, інтерлейкіну-2, бевацизумабу (Авастину), гемцитабіну (Гемзару), талідоміду, цетуксимабу (Ербітуксу), ваталанібу (PTK-787), сунітинібу (Сутент™), AG-13736, SU-11248, тарцеви, іресси, лапатинібу та глівеку, де кількості активного агента разом з кількостями комбінацій протиракових агентів є ефективними в лікуванні нирково-клітинної карциноми.

Інший варіант втілення представленого винаходу, що представляє особливу зацікавленість, стосується способу лікування меланоми у людини, що потребує такого лікування, який включає введення зазначеній людині, певної кількості сполуки за винаходом, в комбінації з одним або більше (переважно одним - трьома) протираковими агентами, вибраними з групи, що складається з інтерферону альфа, інтерлейкіну-2, темозоломіду (Темодару), доцетакселу (Таксотеру), паклітакселу, дакарбазину (DTIC), кармустину (також відомого як BCNU), цисплатину, вінбластину, тамоксифену, PD-325,901, акситинібу (AG 13736), бевацизумабу (Авастину), талідоміду, сорафенібу, ваталанібу (PTK-787), сунітинібу (Сутент™), CpG-7909, AG-13736, іресси, лапатинібу та глівеку, де кількості активного агента разом з кількостями комбінації протиракових агентів є ефективними в лікуванні меланоми.

Інший варіант втілення представленого винаходу, що представляє особливу зацікавленість, стосується способу лікування раку легені у людини, що потребує такого лікування, який включає введення зазначеній людині, певної кількості сполуки за винаходом, в комбінації з одним або більше (переважно одним - трьома) протираковими агентами, вибраними з групи, що складається з капецитабіну (Кселоди), акситинібу (AG 13736), бевацизумабу (Авастину), гемцитабіну (Гемзару), доцетакселу (Таксотеру), паклітакселу, динатрію пеметрекседу (Alimta), тарцеви, іресси, вінорелбіну, іринотекану, етопозиду, вінбластину, сунітинібу (Сутент™) та параплатину (карбоплатину), де кількості активного агента разом з кількостями комбінації протиракових агентів є ефективними в лікуванні раку легені.

Відповідно до іншого варіанту втілення за представленим винаходом, сполуки за винаходом або їх фармацевтично прийнятні солі, похідні форми або композиції також можуть застосовувати як комбінацію з одним або більше додатковими терапевтичними агентами, які спільно вводять пацієнту, щоб отримати деякий особливо потрібний терапевтичний кінцевий результат, такий як лікування захворювань центральної нервової системи, раку та раку. Другий та більше додаткові терапевтичні агенти також можуть бути сполукою формули (1), або її фармацевтично прийнятною сіллю, похідними формами або композиціями, або можуть бути

вибраними з різних класів терапевтичних агентів.

Як застосовується в даному документі, терміни "спільне введення", "спільно введенні" та "в комбінації з", стосується сполук за винаходом та одного або більше інших терапевтичних агентів, які є призначеними означати, та стосуються, та включають наступне:

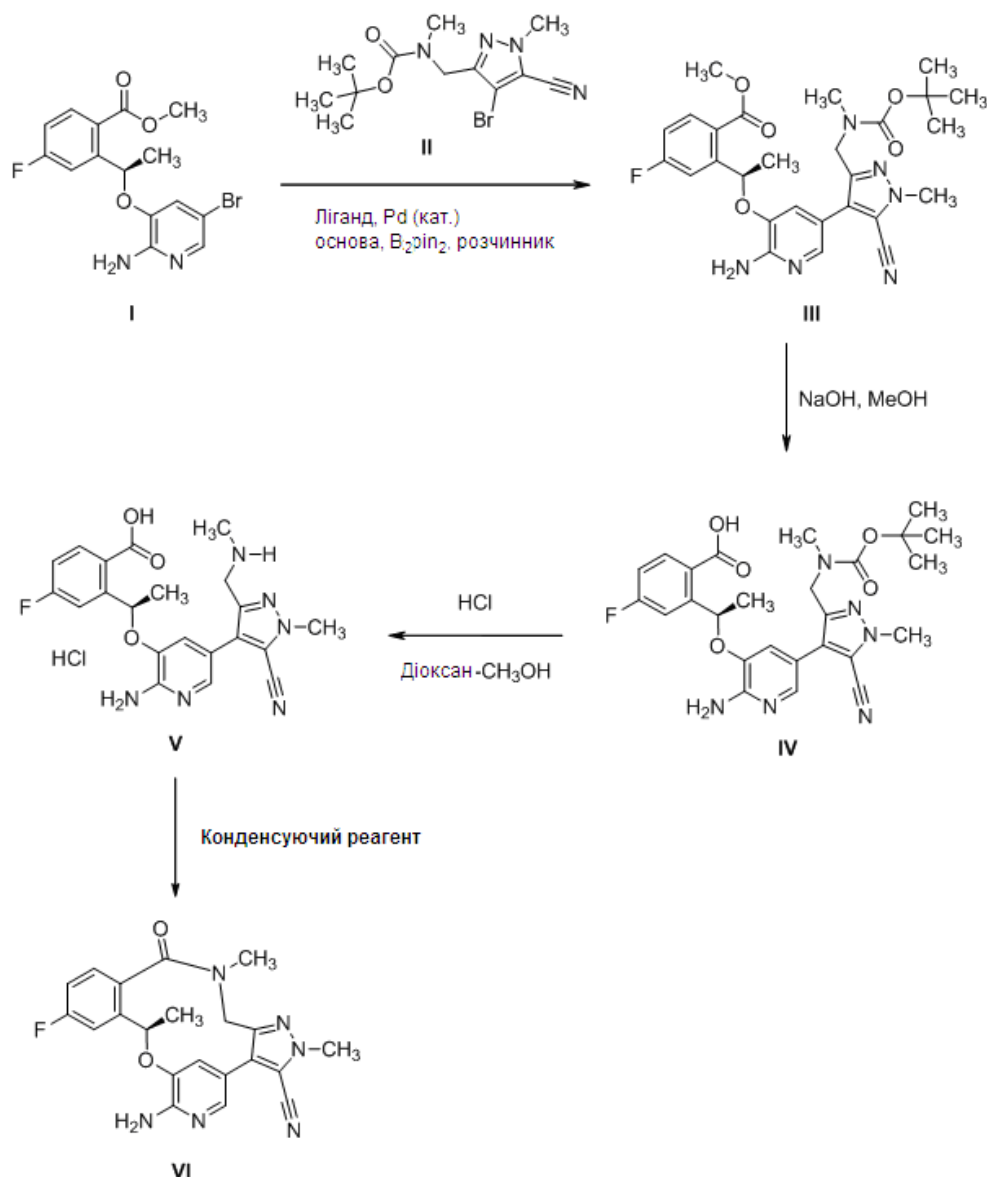
- 5       і. одночасне введення такої комбінації сполуки() за винаходом та терапевтичного(их) агенту(ів) пацієнту, який потребує лікування, коли такі компоненти є сформульованими разом в одну дозовану форму, яка вивільняє зазначені компоненти значною мірою одночасно зазначеному пацієнту,
- 10       ii. в значній мірі одночасне введення такої комбінації сполуки() за винаходом та терапевтичного(их) агенту(ів) пацієнту, який потребує лікування, коли такі компоненти є сформульованими окремо один від одного в окремі дозовані форми, які є взяті по суті в один й той же час зазначеним пацієнтом, внаслідок чого згадані компоненти вивільняються значною мірою одночасно зазначеному пацієнту,
- 15       iii. послідовне введення такої комбінації сполуки() за винаходом та терапевтичного(их) агенту(ів) пацієнту, який потребує лікування, коли такі компоненти є сформульованими окремо один від одного в окремі дозовані форми, які є взяті зазначеним пацієнтом в послідовний період часу із зізначеним часовим інтервалом між кожним введенням, внаслідок чого згадані компоненти вивільняються по суті в різні періоди часу зазначеному пацієнту; та
- 20       iv. послідовне введення такої комбінації сполуки() за винаходом та терапевтичного(их) агенту(ів) пацієнту, який потребує лікування, коли такі компоненти є сформульованими разом в одну дозовану форму, яка вивільняє зазначені компоненти контрольованим способом, внаслідок чого вони вводяться одночасно, послідовно та/або паралельно в один і той же та/або різні періоди часу зазначеному пацієнту,
- 25       де кожен частину можуть вводити або одним й тим самим, або різним шляхом.

#### 25       Синтетичні способи

Сполуки за винаходом можуть одержувати, застосовуючи різні синтетичні способи, як далі описано та проілюстровано в даному документі. Кваліфікованому фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що наступні загальні синтетичні способи є представленими та не призначені для обмеження.

#### 30       Спосіб А

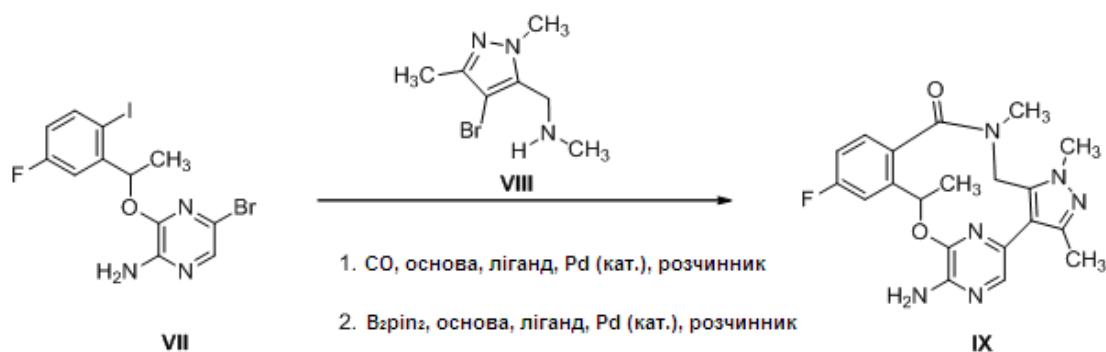
В загальному способі синтезу, сполуки загальної структури, представлені сполукою VI, одержують відповідно до способу А.



Арилгалогенід (I) може бути сполучений з арилгалогенідом (II), застосовуючи умови Сузукі сполучення, де *in situ* згенерована боронова кислота реагує з арилгалогенідом, даючи сполуку (III). Естерна група сполука (III) може бути гідролізована, застосовуючи відповідну основу, таку як натрію гідроксид, одержуючи сполуку (IV), та ВОС захисну групу можуть видаляти, застосовуючи HCl або ТФО, одержуючи сполуку (V). Зрештою, утворення лактаму можуть досягати, шляхом застосування відповідного конденсуючого реагенту, такого як HATU, одержуючи сполуку (VI).

Спосіб В

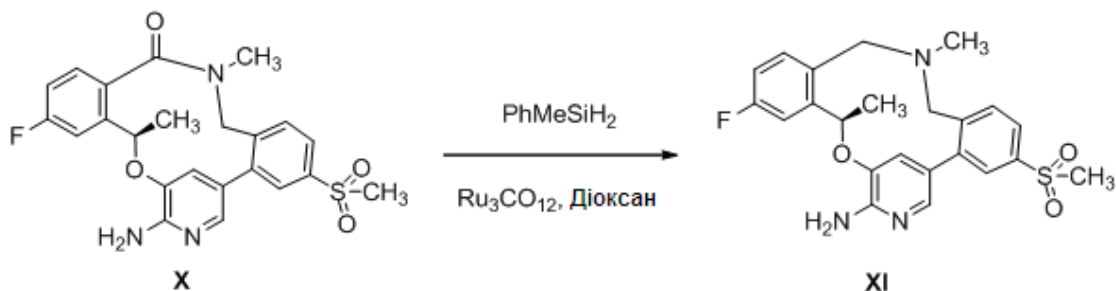
В загальному способі синтезу, сполуки загальної структури, представлені сполукою (IX) одержують відповідно до способу В.



На першій стадії двостадійної послідовності, регіоселективне карбоамідування арилдигалогеніду (VII) можуть виконувати з аміном (VIII) в присутності монооксиду карбону та відповідного паладієвого каталізатору та основи. На другій стадії, Сузукі сполучення сирого аміду можуть виконувати, застосовуючи дибороновий пінаколовий естер, та відповідний паладієвий каталізатор, та основу, одержуючи макроцикл (IX).

Спосіб С

В загальному способі синтезу, сполуки загальної структури, представлені сполукою (XI), одержують відповідно до способу С.

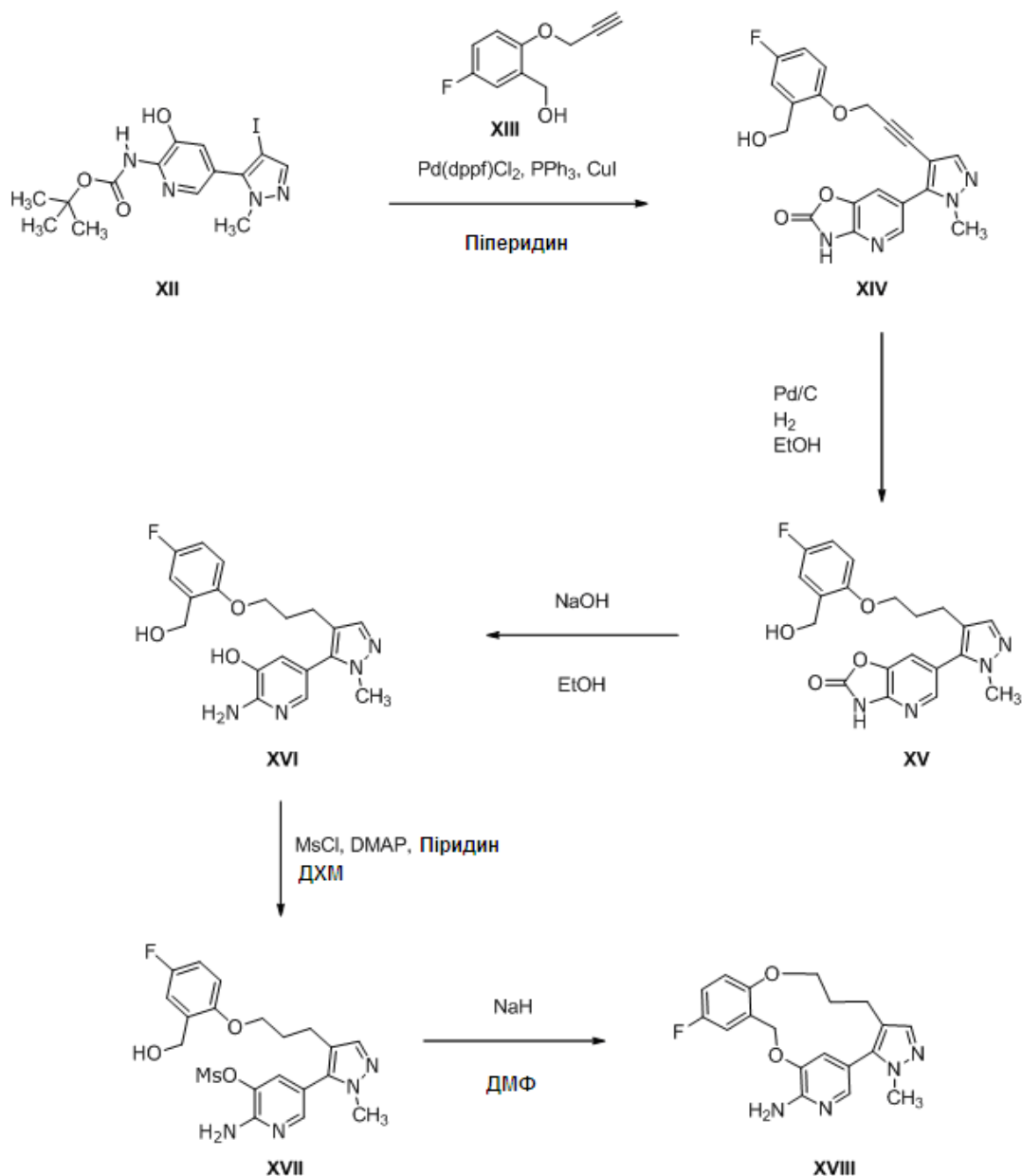


Амід (X) відновлюють, застосовуючи відповідний відновлюючий реагент, такий як PhMeSiH<sub>2</sub> в присутності рутенієвого каталізатору, одержуючи сполуку (XI).

Спосіб D

В загальному способі синтезу, сполуки загальної структури, представлені сполукою (XII), одержують відповідно до способу D.

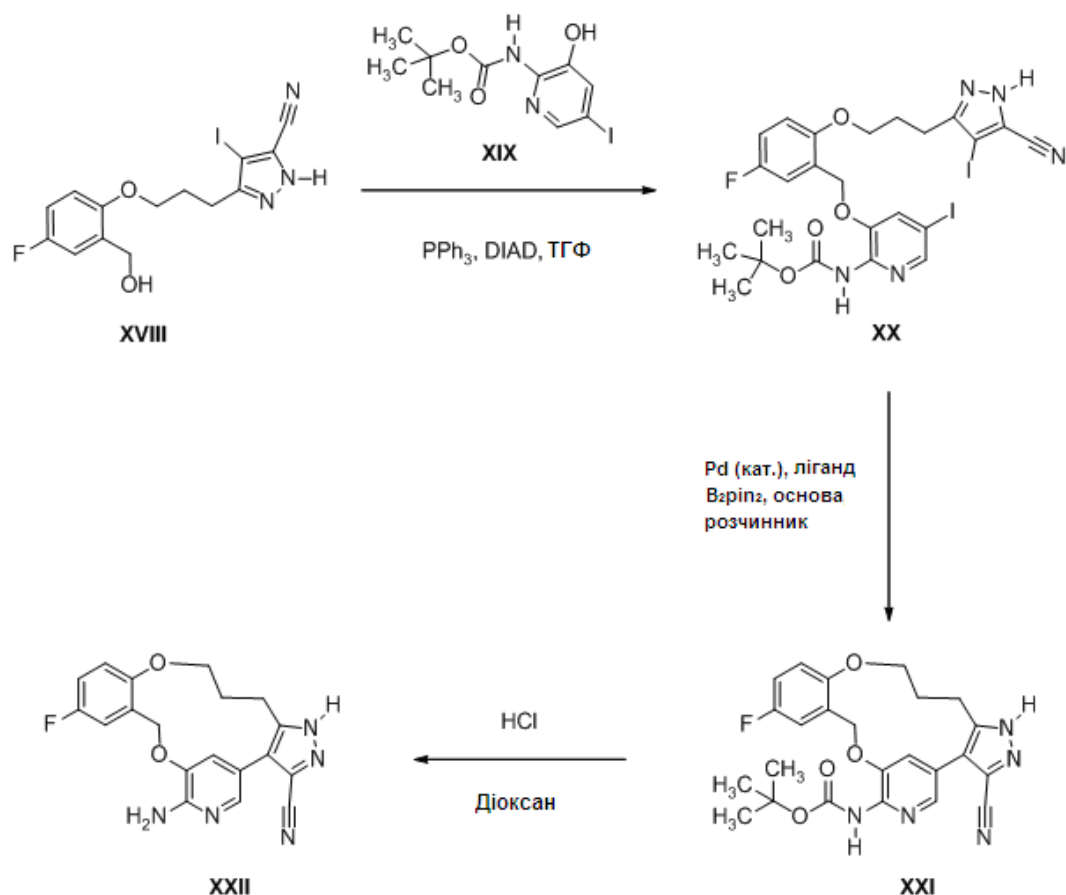




Сонагашира крос-сполучення між арилгалогенідом (XII) та алкіном (XIII) виконували в присутності відповідного паладієвого та мідного каталізаторів та основи, одержуючи сполуку (XIV). Алкін (XIV) можуть відновлювати в атмосфері водню в присутності відповідного паладієвого каталізатору, одержуючи сполуку (XV). Зі сполуки (XV) можуть знімати захист, застосовуючи прийнятну основу, таку як натрію гідроксид, одержуючи сполуку (XVI). Гідроксильну групу сполуки (XVI) можуть перетворювати в реакційноздатний агент, з наступним внутрішньомолекулярним заміщенням на феноксид з генеруванням макроциклу (XVIII). Таким чином, сполуку (XVI) можуть обробляти мезилхлоридом в присутності основи, одержуючи сполуку (XVII). Додавання прийнятної основи, такої як гідрид натрію, до сполуки (XVII) передбачає макроцикл (XVIII).

Спосіб E

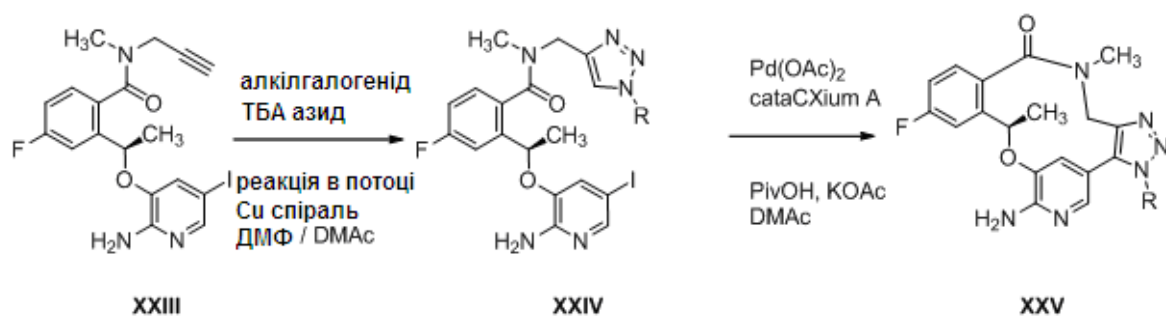
В загальному способі синтезу, сполуки загальної структури, представленої сполукою (XXI), одержують відповідно до способу E.



Фенол (XIX) можуть сполучати зі сполукою (XVIII), застосовуючи Міцунобу умови, одержуючи сполуку (XX). На другій стадії, внутрішньомолекулярне Сузукі сполучення сполуки (XX) можуть виконувати, застосовуючи дибороновий пінаколовий естер та відповідний паладієвий каталізатор та основу одержуючи макроцикл (XXI). ВОС захисну групу сполуки (XXI) можуть видаляти, застосовуючи  $\text{HCl}$ , одержуючи сполуку (XXII).

Спосіб F

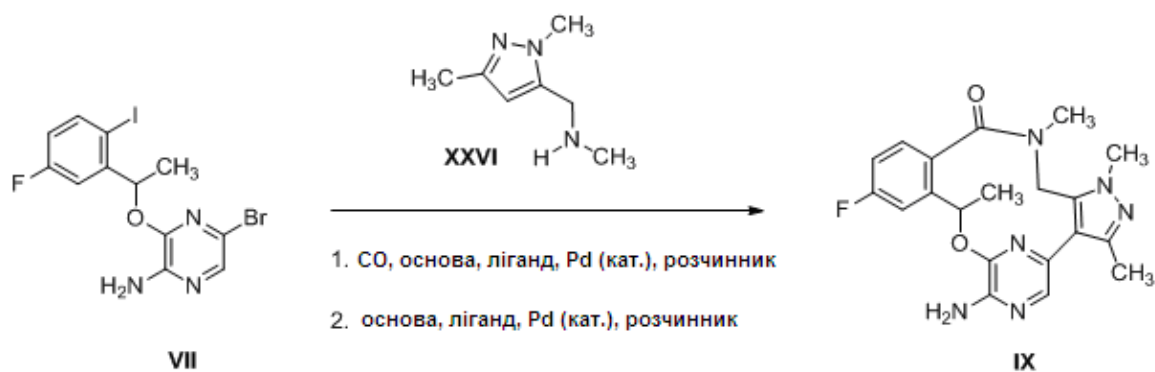
В загальному способі синтезу, сполуки загальної структури, представлені сполукою (XXV), одержують відповідно до способу F.



Алкілгалогенід можуть перетворювати в алкілазид, з наступним додаванням алкіну (XXIII) та міді, одержуючи сполуку (XXIV). 1,4-Дизаміщений триазол (XXIV) можуть обробляти паладієвим каталізатором одержуючи макроцикл (XXV).

Спосіб G

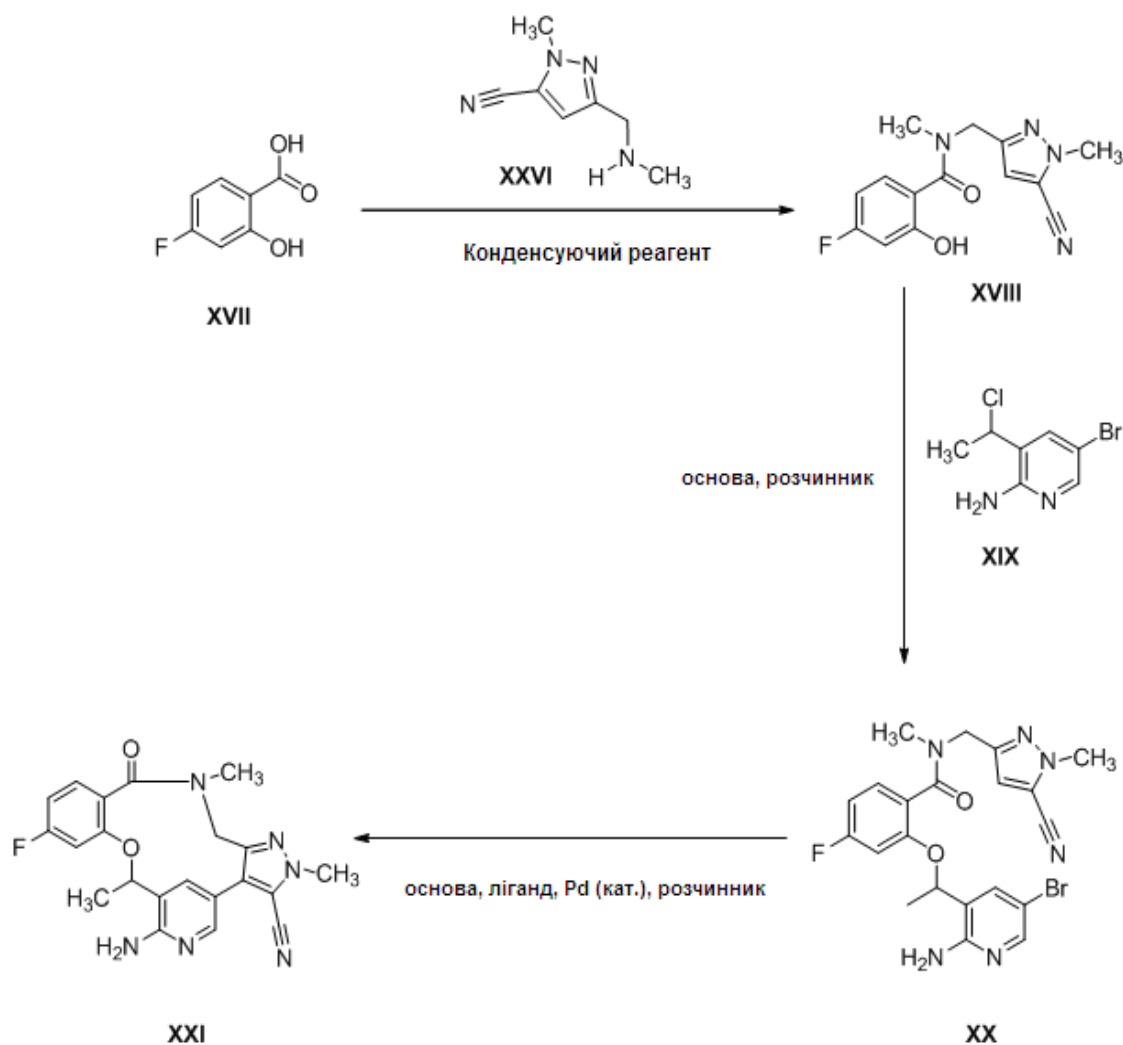
В загальному способі синтезу, сполуки загальної структури, представлені сполукою (IX), одержують відповідно до способу G.



На першій стадії двостадійної послідовності, регіоселективне карбоамідування арилдигалогеніду (VII) можуть виконувати з аміном (XXVI) в присутності монооксиду карбону та відповідного паладієвого каталізатору та основи. На другій стадії, реакції активації C-H в аміді (або сирому, або очищеному) можуть виконувати, застосовуючи відповідний паладієвий каталізатор та основу, одержуючи макроцикл (IX).

Спосіб Н

В загальному способі синтезу, сполуки загальної структури, представленої сполукою (XXI), одержують відповідно до способу Н.



На першій стадії тристадійної послідовності, утворення амідного зв'язку кислоти (XVII) та

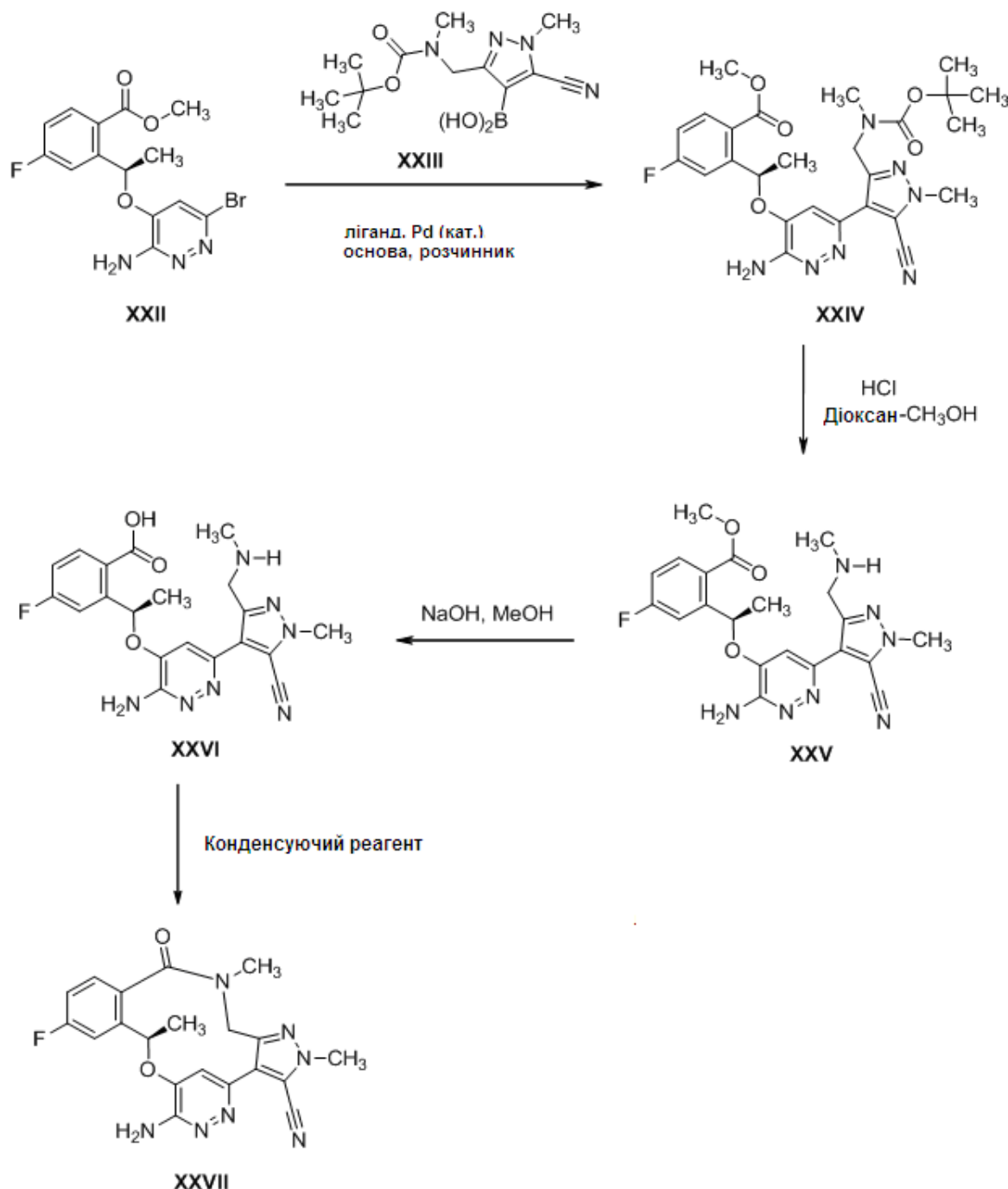
аміну (XVI) можуть виконувати, застосовуючи прийнятний конденсуючий агент, такий як HATU, одержуючи сполуку (XVIII). Нуклеофільне заміщення (XVIII) зі сполукою (XIX), одержуючи сполуку (XX), можуть здійснювати в присутності прийнятної основи, такої як карбонат калію. На кінцевій стадії, реакцію активації C-H в аміді (XX) можуть виконувати, застосовуючи відповідний

5

паладієвий каталізатор та основу, одержуючи макроцикл (XXI).

Спосіб I

В загальному способі синтезу, сполуки загальної структури, представлені сполукою (XXVII), одержують відповідно до способу I.



10

Арилгалогенід (XXII) можуть сполучати з бороною кислотою (XXIII), застосовуючи умови Сузукі сполучення, одержуючи сполуку (XXIV). ВОС захисну групу можуть видаляти, застосовуючи HCl або ТФО, одержуючи сполуку (XXV), та естерна група сполуки (XXV) може

15

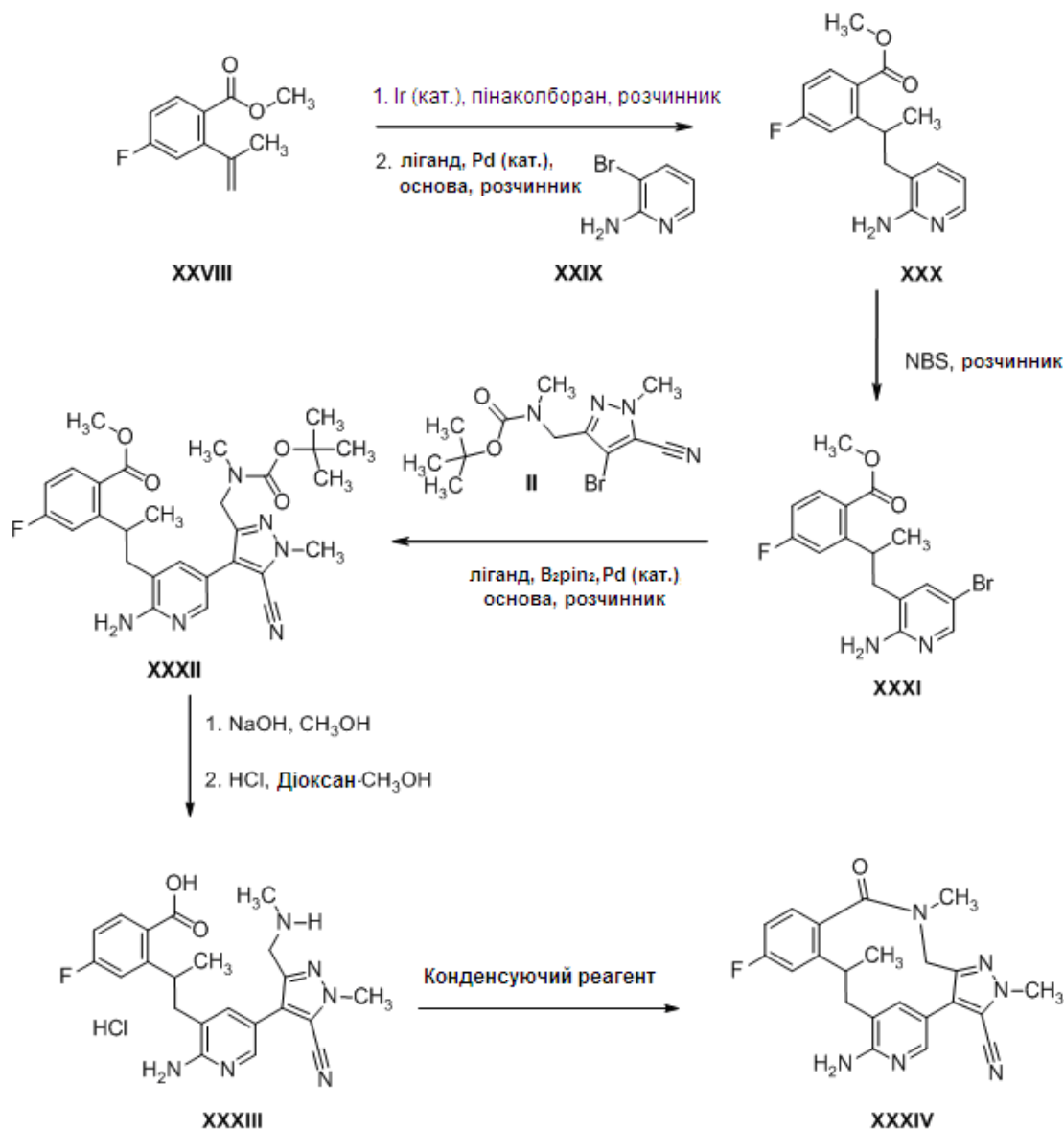
бути гідролізованою, застосовуючи відповідну основу, таку як натрію гідроксид, одержуючи сполуку (XXVI), Зрештою, утворення лактаму можуть досягати, застосовуючи відповідний

конденсуючий реагент, такий як HATU, одержуючи сполуку (XXVII).

Спосіб J

В загальному способі синтезу, сполуки загальної структури, представленої сполукою (XXXIV), одержують відповідно до способу J.

5

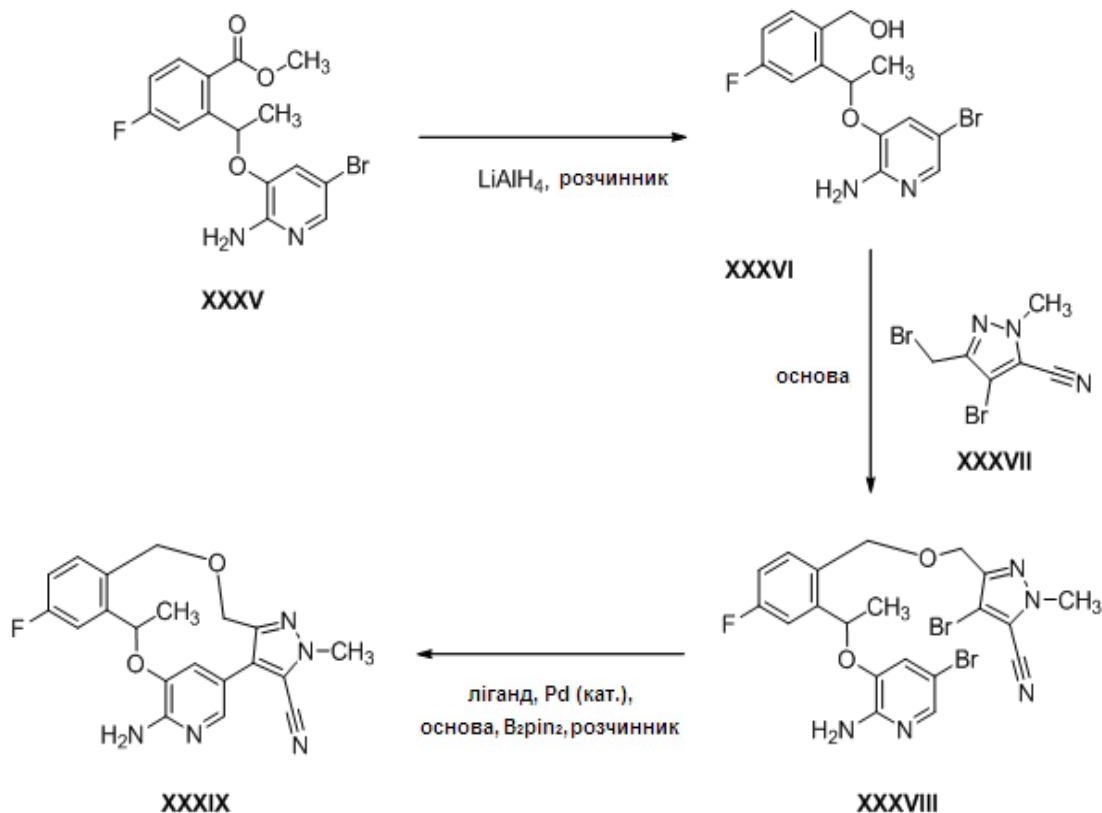


Регіоселективне гідроборування алкену (XXVIII) можуть досягати, застосовуючи пінаколборан та прийнятний каталізатор. Боронатні сполуки, що утворюються, можуть безпосередньо сполучатися з арилгалогенідом (XXIX), застосовуючи умови Сузукі сполучення, одержуючи сполуку (XXX). Регіоселективне галогенування сполуки (XXX) можуть виконувати, застосовуючи реагент, такий як NBS, одержуючи сполуку (XXXI). Арилгалогенід (XXXI) можуть сполучати з арилгалогенідом (II), застосовуючи умови Сузукі сполучення, де *in situ* згенерована боронова кислота реагує з арилгалогенідом, одержуючи сполуку (XXXII). Естерна група сполуки (XXXII) може бути гідролізована, застосовуючи відповідну основу, таку як гідроксид натрію, та потім без очистки можуть видаляти ВОС захисну групу, застосовуючи HCl або ТФО, одержуючи сполуку (XXXIII). Зрештою, утворення лактаму можуть досягати, застосовуючи відповідний конденсуючий реагент, такий як HATU, одержуючи сполуку (XXXIV).

Спосіб K

В загальному способі синтезу, сполуки загальної структури, представленої сполукою (XXXIX), одержують відповідно до способу K.

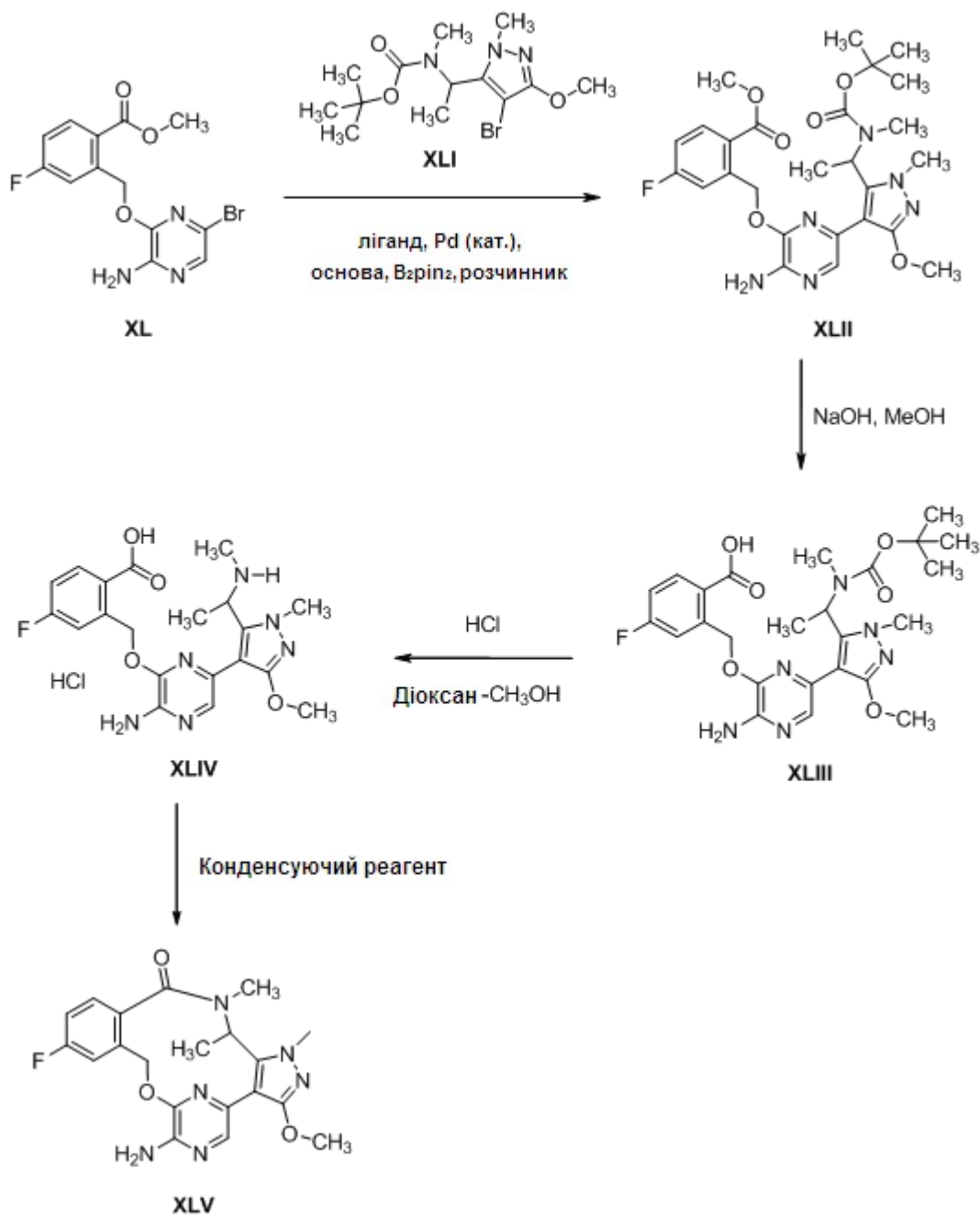
20



Відновлення естеру (XXXV) до спирту (XXXVI) можуть виконувати з відновлюючим агентом, таким як  $\text{LiAlH}_4$ . Утворення етерного зв'язку між спиртом (XXXVI) та арилгалогенідом (XXXVII) може відбуватись опосередковано за допомогою основи, такої як  $\text{NaH}$ . Арилдигалогенід (XXXVIII) можуть внутрішньомолекулярно конденсувати, застосовуючи умови Сузукі сполучення, де *in situ* утворена боронова кислота, згенерована з одним галогенідом, реагує з іншим галогенідом в молекулі, одержуючи сполуку (XXXIX).

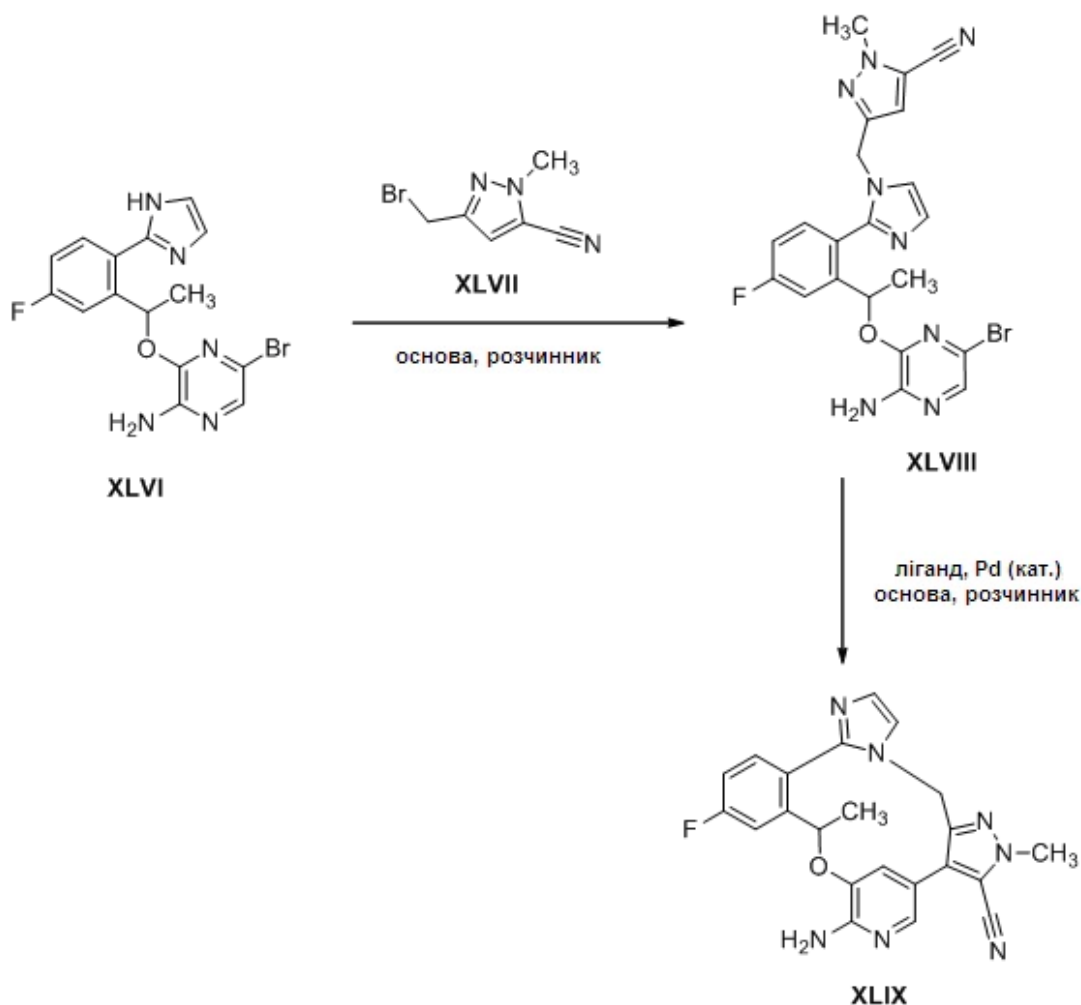
Спосіб L

В загальному способі синтезу, сполуки загальної структури, представленої сполукою (XLV), одержують відповідно до способу L.



Спосіб М

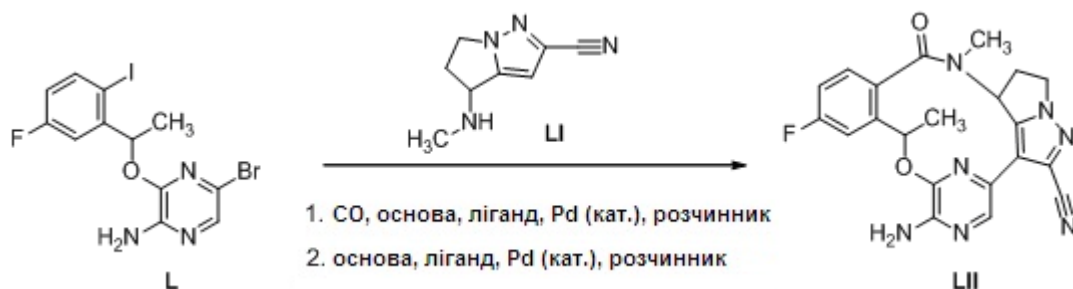
В загальному способі синтезу, сполуки загальної структури, представлені сполукою (XLIX),  
5 одержують відповідно до способу М.



Симетричний імідазол (XLVI) можуть алкілувати бензилгалогенідом (XLVII) в присутності прийнятної основи, такої як  $K_2CO_3$ . На кінцевій стадії, реакцію активації C-H в аміді (XLVIII) можуть виконувати, застосовуючи відповідний паладієвий каталізатор та основу, одержуючи макроцикл (XLIX).

Спосіб N

В загальному способі синтезу, сполуки загальної структури, представлені сполукою (LII), одержують відповідно до способу N.

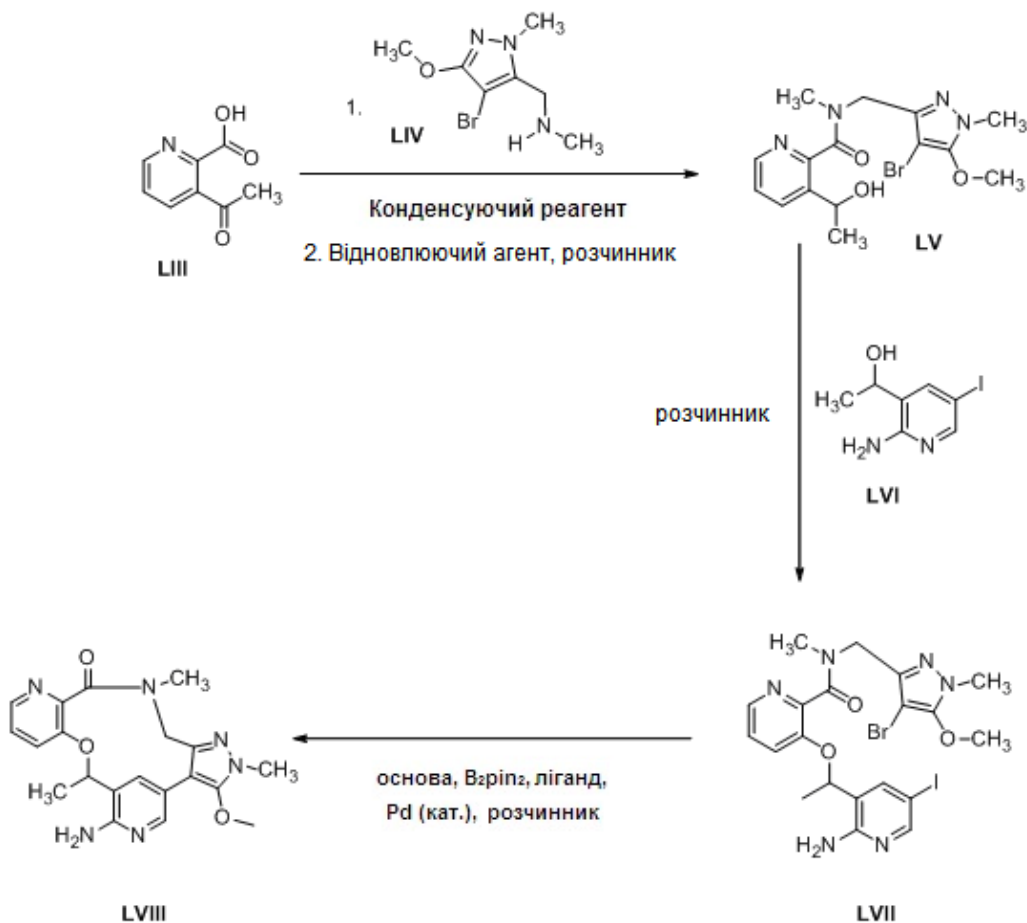


На першій стадії двостадійної послідовності, регіоселективне карбоамідування арилдигалогеніду (L) можуть виконувати з біциклічним аміном (LI) в присутності монооксиду карбону та відповідного паладієвого каталізатору та основи. На другій стадії, реакції активації C-H в аміді (або сирому, або очищеному) можуть виконувати, застосовуючи відповідний паладієвий каталізатор та основу, одержуючи макроцикл (LII).

Спосіб O



В загальному способі синтезу, сполуки загальної структури, представлені сполукою (LVIII), одержують відповідно до способу N.



5

Утворення амідного зв'язку між кислотою (LIII) та аміном (LIV) можуть здійснювати, застосовуючи прийнятний конденсуючий агент, такий як HATU. Наступне відновлення ацетофенонової функціональності до спирту (LV) можуть виконувати, застосовуючи реагент, такий як  $NaBH_4$ . Утворення етерного зв'язку між (LV) та спиртом (LVI) можуть здійснювати, застосовуючи спосіб, такий як реакцію Міцунобу, одержуючи сполуку (LVII). Арилдигалогенід (LVII) можуть внутрішньомолекулярно конденсувати, застосовуючи умови Сузукі сполучення, де *in situ* утворена боронова кислота, згенерована з одним галогенідом, реагує з іншим галогенідом в молекулі, одержуючи сполуку (LVIII).

10

Для деяких стадій описаного вище в даному документі процесу одержання сполук за винаходом може бути необхідним захистити потенційні реакційноздатні функціональні групи, які не повинні реагувати, та згодом відщеплювати зазначені захисні групи. В такому випадку, можуть застосовувати будь-який сумісний захисний радикал. Зокрема, способи захисту та зняття захисту, такі як ті, що описані T.W. GREENE (*Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) або P. J. Kocienski (*Protecting groups*, Georg Thieme Verlag, 1994), можуть бути застосовані.

15

20

Всі зазначені вище реакції та отримання нових вихідних речовин, застосованих в попередніх способах є загальноприйнятими, та відповідні реагенти та умови реакції для їх здійснення або одержання, а також способи виділення потрібних продуктів будуть добре відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі з посилань на прецеденти в літературі та приклади й одержання, зазначенні в них. Сполуки за винаходом, а також проміжні речовини для одержання їх можуть чистити відповідно до різних добре відомих способів, таких як, наприклад, кристалізація або хроматографія.

25

Приклади

30

Одержання та приклади, що далі ілюструють винахід, не обмежують винахід. Всі вихідні речовини є комерційно доступними або є описаними в літературі. Всі температури представлені

в °С. Флеш колоночну хроматографію виконували, застосовуючи Merck силікагель 60 (9385). Тонко-шарову хроматографію (ТШХ) виконували на пластинках силікагель 60 (5729) фірми Merck. “R<sub>f</sub>” представляє собою відстань, пройдену сполукою, що ділять, відповідно до відстані, пройденій фронтом розчинника на ТШХ пластині. Температури плавлення визначали, застосовуючи прилад Gallenkamp MPD350 та є некоректними. ЯМР виконували, застосовуючи Varian-Unity Inova 400 МГц ЯМР спектрометр або Varian Mercury 400 МГц ЯМР спектрометр. Мас-спектроскопію виконували, застосовуючи Finnigan Navigator одноквадрупольний електроспрей мас-спектрометр або Finnigan aQa APCI мас-спектрометр.

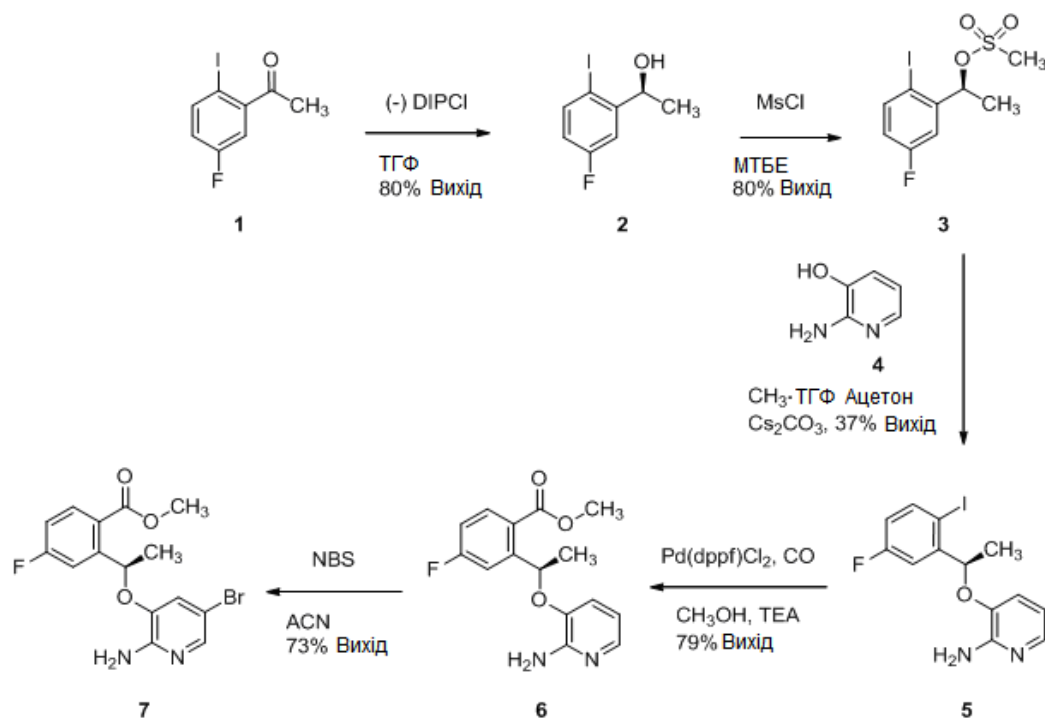
Коли встановлено, що сполуки одержували за способом, описаним для більш раннього одержання або прикладу, кваліфікований фахівець оцінить, що час реакції, кількість еквівалентів реагентів та температури реакцій можуть бути модифікованими для кожної конкретної реакції, та що це може все-таки бути необхідним або бажаним, щоб застосувати різні умови розробки або очистки.

Винахід є проілюстрованим наступними необмежуваними прикладами, в яких застосовуються наступні скорочення та визначення:

“Et” означає етил, “Ac” означає ацетил, “Me” означає метил, “Ph” означає феніл, “Boc”, “BOC”, “t-Boc”, або “t-BOC” означає *tert*-бутоксикарбоніл, “EtOAc” означає етилацетат, “TEA”, “NEt<sub>3</sub>” або “Et<sub>3</sub>N” означає триетиламін, “ТГФ” означає тетрагідрофуран, “MeТГФ” означає метилтетрагідрофуран, “MeOH” означає метанол, “DMCO” означає диметилсульфоксид, “CDCl<sub>3</sub>” означає дейтерований хлороформ, “ТБМЕ” або “MTBE” означає метил-трет-бутиловий етер, “DMF” означає диметилформамід, “DMAP” означає 4-диметиламінопіридин, “dppf” означає дифенілфосфінофероцен, “DME” означає етиленгліколь-диметиловий етер, “ТШХ” означає тонко-шарова хроматографія, “SFC” означає хроматографію з надкритичною рухомою фазою, “г.”, “год.” або “години” означає години, “хв” або “хв.” означає хвилини, “ДХМ” або “CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>” означає метиленхлорид, “Et<sub>2</sub>O” означає діетиловий етер, “РХ-МС” або “РХМС” означає рідинну хроматографію-мас-спектрометрію, “МС” означає мас-спектрометрію, “к.т.” або “К.Т.” означає кімнатна температура, “NBS” означає N-бромсукцинімід, “MeCN” або “CH<sub>3</sub>CN” означає ацетонітрил, “насичений сольовий розчин” означає насичений водний розчин хлориду натрію, “HATU” означає 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуранію гексафлуорфосфат, “APCI” означає хімічну іонізацію при атмосферному тиску, “CD<sub>3</sub>OD” означає дейтерований метанол, “(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO” означає дейтерований диметилсульфоксид, “δ” означає хімічний зсув, “д” означає дублет, “DAD” означає детектор з діодною матрицею, г означає грами, “ESCI” означає електроспрей хімічну іонізацію, “ВЕРХ” означає вискоєфективну рідинну хроматографію, “LRMS” означає мас-спектр з низькою роздільною здатністю, “М” означає молярний, “м” означає мультиплет, “мг” або “мг.” означає міліграми, “МГц” означає мегагерц, “мл” означає мілілітр, “мкл” означає мікролітр, “ммоль” означає мілімолі, “моль” означає молі, “ЯМР” означає ядерно-магнітний резонанс, “кв” означає квартет, “Rt” означає час утримування, “с” означає синглет, “т” означає триплет, “ТФО” означає трифлуороцтову кислоту, “SFC” означає хроматографію з надкритичною рухомою фазою, “MeMgBr” означає метилмагнію бромід, “DMCO-d<sub>6</sub>” означає дейтерований диметилсульфоксид, “DiBAL” або “DIBAL-H” означає діізобутилалюмогідрид, “CH<sub>3</sub>I” означає метилйодид, “м.ч.” означає частин на мільйон, “mCPBA” означає мета-хлорпероксибензойну кислоту, “DIPCI” означає β-хлордіізопінокамфенілборан (DIP-Хлорид®), “N<sub>2</sub>” означає газоподібний азот, “MeI” означає метилйодид, “NBS” означає N-бромсукцинімід, “NIS” означає N-йодсукцинімід, “DIAD” означає діізопропілазодикарбоксилат, “ДХЕ” означає 1,2-дихлоретан, “HOBT” означає гідроксибензотриазол, “EDCI” означає 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід, “CDI” означає 1,1'-карбонілдіімідазол, “ДМС” означає диметилсульфід, “DIEA”, “DІPEA” або “основа Хюніга” означає N,N-діізопропілетиламін, “MsCl” означає метансульфонілхлорид, “AIBN” означає азобісисобутиронітрил, “cataCXium” означає ді(1-адамантил)-н-бутилфосфін, “HATU” означає 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуранію гексафлуорфосфат, “AgOTf” означає срібну сіль трифлуорметансульфонової кислоти, “ТФОА” означає трифлуороцтову кислоту, “SCX картридж” означає картридж для сильно катіонно-обмінної колонки та “DMAC” означає диметилацетамід

Одержання синтетичних проміжних сполук

Одержання (R)-метил 2-(1-((2-аміно-5-бромпіридин-3-іл)оксі)етил)-4-флуор бензоату (7).



## Стадія 1:

Розчин (-)-DIPCI (57,1 г, 178 ммоль) в ТГФ (100 мл) охолоджували до від -20 до -30 °С. Розчин сполуки 1 (31,3 г, 119 ммоль) в ТГФ (100 мл) потім додавали по краплям, через 2 год., реакційну суміш охолоджували до -30 °С та додавали іншу порцію (-)-DIPCI (38,0 г, 119 ммоль). Через 30 хв, реакційній суміші давали нагрітися до к.т. та через 1 год., розчинники видаляли в вакуумі та залишок перерозчиняли в МТБЕ (200 мл). Розчин діетаноламіну (31 г, 296 ммоль) в етанолі/ТГФ (15 мл/30 мл) додавали через крапельну воронку до реакційної суміші на крижаній бані. Спостерігалось утворення білого осаду. Суспензію нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 2 годин, потім охолоджували до кімнатної температури, фільтрували та маточні розчини концентрували в вакуумі. Залишок суспендували в суміші гептан/ЕтОАс (7:3, 200 мл) та знову фільтрували. Дану процедуру повторювали доки не могли спостерігати не збільшення твердої речовини після того, як рідини концентрували. Кінцеву жовту олію чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (елюент: циклогексан/ЕтОАс- 99:1 - 96:4). Одержану в результаті безбарвну олію додатково чистили шляхом перекристалізації з гептанів, одержуючи спиртову сполуку 2 (25 г, 80% вихід, 99% чистота та 96% ен) у вигляді білих кристалів. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,73 (дд, 1 Н), 7,32 (дд, 1 Н), 6,74 (ддд, 1 Н), 4,99 - 5,04 (м, 1 Н), 2,01 (д, 1 Н), 1,44 (д, 3 Н). РХМС-ЕС: Без іонізації, Чистота 99%. Хіральні GC (колонокка CP-Chirasil-DexnCB): 96% ен; Rt (незначний) 17,7 хвилин та Rt (основний) 19,4 хвилини.

## Стадія 2:

Розчин сполуки 2 (22 г, 83 ммоль) в МТБЕ (350 мл) охолоджували на крижаній бані, та додавали триетиламін (23 мл, 166 ммоль), після чого по краплям мезилхлорид (9,6 мл, 124 ммоль). Реакційну суміш потім нагрівали до к.т та перемішували протягом 3 год. Реакційну суміш фільтрували та тверді речовини промивали ЕтОАс. Маточні розчини концентрували в вакуумі, одержуючи сполуку 3 (35 г, 80% вихід) у вигляді світло-жовтої олії. Дану речовину брали на наступну стадію без додаткової очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,78 (дд, 1 Н), 7,24 (дд, 1 Н), 6,82 (ддд, 1 Н), 2,92 (с, 3 Н), 1,64 (д, 3 Н). РХМС-ЕС без іонізації.

## Стадія 3:

Суспензію Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (65 г, 201 ммоль) та сполуки 4 (13,3 г, 121 ммоль) в CH<sub>3</sub>-ТГФ (600 мл) та ацетоні (300 мл) перемішували при к.т. протягом 30 хвилин потім нагрівали при 40 °С перед додаванням по краплям розчину сполуки 3 (34,4 г, 80 ммоль) в CH<sub>3</sub>-ТГФ (300 мл) за допомогою крапельної воронки. Одержану в результаті суміш залишали перемішуватись при 75 - 80 °С протягом 24 год. Реакційну суміш потім фільтрували через целіт з МТБЕ, розчинники видаляли в вакуумі, та залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, який

елюювали сумішшю циклогексан/EtOAc (від 9:1 до 1:1), одержуючи сполуку 5 (14,3 г, 39 % вихід, 90% ен) у вигляді білої твердої речовини. Тверді речовини потім перекристалізовували з сумішші гептан/EtOAc, одержуючи сполуку 5 (10,8 г, 37% вихід, 95% ен).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38 (дд, 1 H), 7,62 (дд, 1 H), 7,10 (дд, 1 H), 6,75 (ддд, 1 H), 6,44 - 6,51 (м, 2 H), 5,34 - 5,39 (м, 1 H), 4,73 (ш с, 2 H), 1,61 (д, 3 H). РХМС-ЕС  $m/z$  359  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . ВЕРХ (Chiralpak IC 4,6 x 250 мм): 95% ен; Rt (незначний) 10,4 хвилини; Rt (основний) 14,7 хвилини; елюєнт: Гептан 80%/ІПС 20% з 0,2% ДЕА, 0,7 мл/хв.

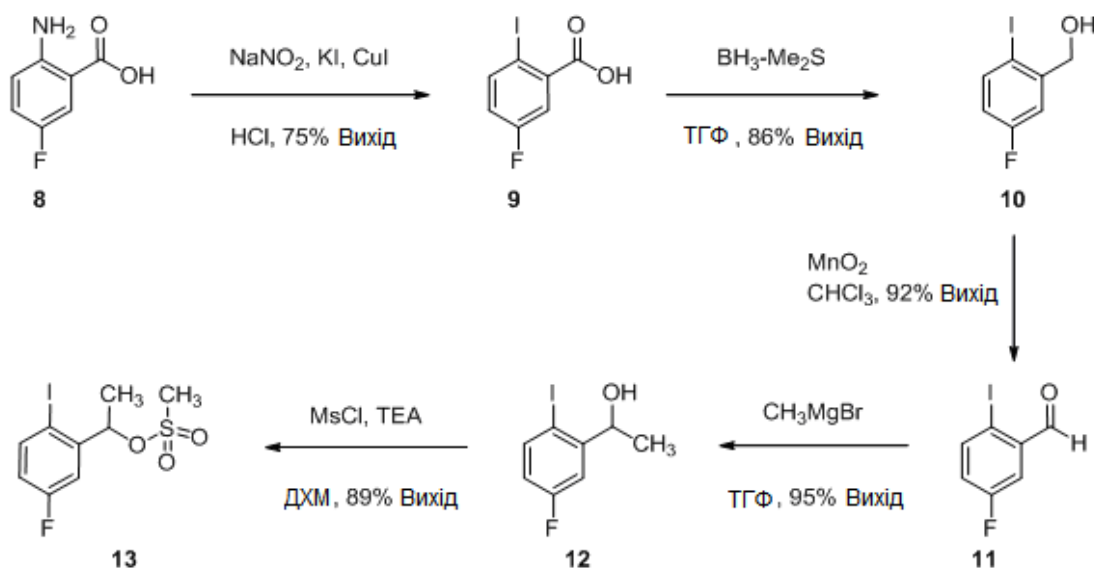
Стадія 4:

Сполуку 5 (20 г, 57 ммоль) розчиняли в метанолі (300 мл), та послідовно обробляли триетиламіном (15,4 мл, 113 ммоль) та  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (4,1 г, 5,7 ммоль). Дану суміш нагрівали при  $100^\circ\text{C}$  протягом 16 годин, в атмосфері монооксиду карбону під тиском 100 фунт/кв.дюйм. РХМС показала витрату вихідної речовини. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту, та фільтрат випаровували до коричневої олії. Сирий продукт чистили, застосовуючи флеш-хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю від 50% до 75% етилацетату в циклогексані, одержуючи чистий продукт 6 у вигляді цегляно-червоної твердої речовини (13,0 г, 79% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,65 (д, 3 H), 3,94 (с, 3 H), 4,75 (ш с, 2 H), 6,32 (кв, 1 H), 6,42 (дд, 1 H), 6,61 (дд, 1 H), 7,00 (ддд, 1 H), 7,28 (дд, 1 H), 7,60 (дд, 1 H), 8,03 (дд, 1 H). РХМС ЕС  $m/z$  291 для  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадія 5:

Сполуку 6 (13,0 г, 45 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (195 мл), та охолоджували до  $<10^\circ\text{C}$  на бані крига з водою. NBS (7,9 г, 45 ммоль) додавали по краплям до охолодженої реакційної суміші, як розчину в ацетонітрилі (195 мл), контролюючи внутрішню температуру, щоб гарантувати, що вона не підвищиться вище  $10^\circ\text{C}$ . Коли додавання завершили, суміш перемішували протягом 15 хвилин. ТШХ (1:1 циклогексан/етилацетат) показала витрату вихідної речовини. Реакційну суміш випаровували, та залишок перерозчиняли в етилацетаті (400 мл) та промивали 2М водним NaOH (2 x 300 мл) та 10% водним розчином тіосульфату натрію (300 мл). Органічні екстракти сушили над  $\text{MgSO}_4$ , та випаровували до червоної олії (17,6 г). Сирий продукт чистили на силікагелі, який елюювали сумішшю від 10% до 50% етилацетату в циклогексані, одержуючи сполуку 7 (12,0 г, 73% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,65 (д, 3 H), 3,96 (с, 3 H), 4,74 - 4,81 (ш с, 2 H), 6,33 (кв, 1 H), 6,75 (д, 1 H), 7,03 (ддд, 1 H), 7,25 (дд, 1 H), 7,66 (д, 1 H), 8,06 (дд, 1 H). РХМС ЕС  $m/z$  369/371  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Chiralpak AD-H (4,6 x 100 мм, 5 мікрон) колонку елюювали 10% MeOH (0,1% ДЕА) в  $\text{CO}_2$  при 120 бар. Швидкість потоку 5,0 мл/хв давала незначну кількість ізомеру Rt 0,6 хвилини та основний ізомер Rt 0,8 хвилини (99% ен). Обертання плоскості поляризації світла:  $[\alpha]_D^{20} = -92,4$  град. ( $c=1,5$ , MeOH).

Одержання 1-(5-флуор-2-йодфеніл)етилметансульфонату (11).



Стадія 1:

До розчину сполуки 8 (25 г, 0,162 моль) в 2 N розчині HCl (350 мл) додавали розчин нітриту натрію (11,2 г, 0,16 моль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (150 мл) по краплям, в той же час утримуючи температуру  $0 - 5^\circ\text{C}$ . Коли додавання завершили, суміш перемішували при  $0-5^\circ\text{C}$  протягом 90 хвилин. Потім,

суміш додавали до розчину йодиду калію (53 г, 0,32 моль) та йодиду купруму (I) (15,2 г, 0,081 моль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (150 мл) по краплям, утримуючи температуру при  $\sim 5^\circ\text{C}$ . Коли додавання завершили, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, після чого ТШХ (EtOAc) показала, що реакція завершилась. Суміш фільтрували та корж сушили. Залишок розбавляли МТБЕ (500 мл), кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 20 хвилин та фільтрували. Фільтрат концентрували, одержуючи сполуку 9 у вигляді жовтої твердої речовини (30 г, 75% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,04 - 8,00 (м, 1 Н), 7,59 - 7,56 (м, 1 Н), 7,08 - 7,03 (м, 1 Н).

Стадія 2:

До розчину сполуки 9 (67 г, 0,26 моль) в безводному ТГФ (500 мл) додавали розчин  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$  (50,9 мл, 0,51 моль, 1,0 М) в сухому ТГФ (150 мл) по краплям при  $0^\circ\text{C}$  під  $\text{N}_2$ . Коли додавання завершили, суміш перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 30 хв, та потім кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. ТШХ (петролейний етер/EtOAc 1/1) показала, що реакція завершилась. Суміш гасили насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (300 мл). Леткі речовини видаляли *в вакуумі*, та залишок екстрагували EtOAc (200 мл  $\times$  3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (200 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, елюючи сумішшю петролейний етер:EtOAc (від 50/1 до 25/1) та одержували сполуку 10 у вигляді білої твердої речовини (55 г, 86% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,69 - 7,66 (м, 1 Н), 7,20 - 7,17 (м, 1 Н), 6,72 - 6,67 (м, 1 Н), 4,57 (д, 2 Н), 1,98 (т, 1 Н).

Стадія 3:

До суміші сполуки 10 (55 г, 221 ммоль) в  $\text{CHCl}_3$  (500 мл) додавали  $\text{MnO}_2$  (115 г, 1,33 моль), та суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 18 годин. ТШХ (петролейний етер : EtOAc = 10 : 1) показала, що реакція завершилась. Суміш фільтрували, та фільтрат концентрували, одержуючи сполуку 11 у вигляді жовтої твердої речовини (50 г, 97% вихід).

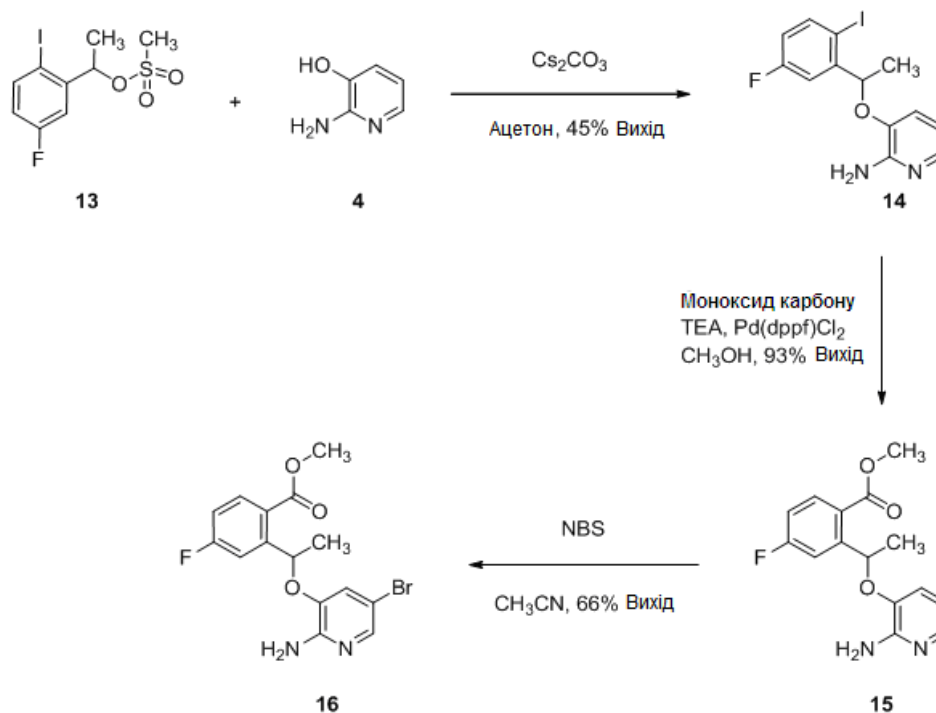
Стадія 4:

До розчину сполуки 11 (50 г, 200 ммоль) в безводному ТГФ (500 мл) додавали  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  (200 мл, 600 ммоль, 3 М в діетиловому етері) по краплям при  $-60^\circ\text{C}$  під  $\text{N}_2$ . Одноразове додавання завершили, потім суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом додаткових 2 годин. ТШХ (петролейний етер:EtOAc 10:1) показала, що реакція завершилась. Суміш гасили насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (300 мл), та екстрагували EtOAc (200 мл  $\times$  3). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином (200 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували *в вакуумі* та одержували сполуку 12 у вигляді жовтої твердої речовини (50 г, 95% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,69 - 7,64 (м, 1 Н), 7,27 - 7,24 (м, 1 Н), 6,71 - 6,65 (м, 1 Н), 4,96 - 4,94 (м, 1 Н), 1,38 (д, 3 Н).

Стадія 5:

До розчину, що перемішували, сполуки 12 (57 г, 0,213 моль) та ТЕА (38,5 мл, 0,277 моль) в сухому ДХМ (1 л) додавали по краплям  $\text{MsCl}$  (35,7 г, 0,213 моль), утримуючи температуру при  $0^\circ\text{C}$ . Коли додавання завершили, реакційну суміш перемішували при даній температурі протягом 30 хвилин та потім суміші давали нагрітися та перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. ТШХ (петролейний етер/EtOAc 10: 1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш промивали послідовно 1 N  $\text{HCl}$  (200 мл  $\times$  3), насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (200 мл  $\times$  3) та насиченим сольовим розчином (100 мл  $\times$  3), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували *в вакуумі*, та одержували сполуку 13 у вигляді жовтої олії (65 г, 89% вихід).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$   $\square$  7,79 (1 Н, дд), 7,24 (1 Н, дд), 6,82 (1 Н, тд), 5,88 (1 Н, кв), 2,92 (3 Н, с), 1,64 (3 Н, д).

Одержання метил 2-(1-((2-аміно-5-бромпіридин-3-іл)оксі)етил)-4-флуорбензоату (16).



## Стадія 1:

До суспензії, що перемішували, сполуки 13 (57 г, 0,16 моль) та сполуки 4 (18,1 г, 0,16 моль) в ацетоні (1 л) додавали Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (70 г, 0,21 моль) порціями при кімнатній температурі. Коли додавання завершили, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин та потім перемішували при 45 °C протягом 18 годин. ТШХ (петролейний етер/EtOAc=3:1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат концентрували в вакуумі, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію, елюючи сумішшю петролейний етер/EtOAc (від 10:1 до 3:1) та одержували сполуку 14 у вигляді коричневої твердої речовини (47 г, 65% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,73 - 7,69 (м, 1 H), 7,54 (д, 1 H), 7,03 (дд, 1 H), 6,71 - 6,68 (м, 1 H), 6,44 - 6,37 (м, 2 H), 5,32 - 5,27 (м, 1 H), 4,68 (ш с, 2 H), 1,54 (д, 3 H).

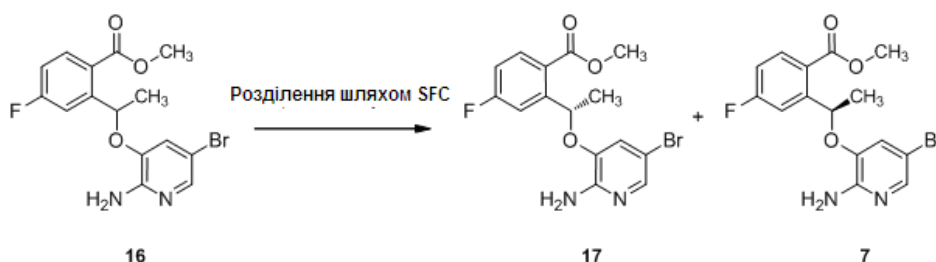
## Стадія 2:

Порядок дій, описаний на стадії 4 для сполуки 6, застосовували, щоб одержати сполуку 15 (35,5 г, 93% вихід). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 (1 H, дд), 7,61 (1 H, д), 7,10 (1 H, дд), 6,75 (1 H, тд), 6,51 - 6,44 (2 H, м), 5,36 (1 H, кв), 4,75 (2 H, ш с), 1,61 (3 H, д).

## Стадія 3:

Порядок дій, описаний на стадії 5 для сполуки 7 застосовували, щоб одержати сполуку 16 (29 г, 66% вихід). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06 (1 H, дд), 7,67 (1 H, д), 7,25 (1 H, дд), 7,03 (1 H, тд), 6,75 (1 H, д), 6,33 (1 H, кв), 4,76 (2 H, ш с), 3,96 (3 H, с), 1,65 (3 H, д). РХМС *m/z* 181 (стирольний фрагмент з розщеплення на етерному зв'язку).

Одержання (S)-метил 2-(1-((2-аміно-5-бромпіридин-3-іл)оксі)етил)-4-флуорбензоату (17) та (R)-метил 2-(1-((2-аміно-5-бромпіридин-3-іл)оксі)етил)-4-флуорбензоату (7).



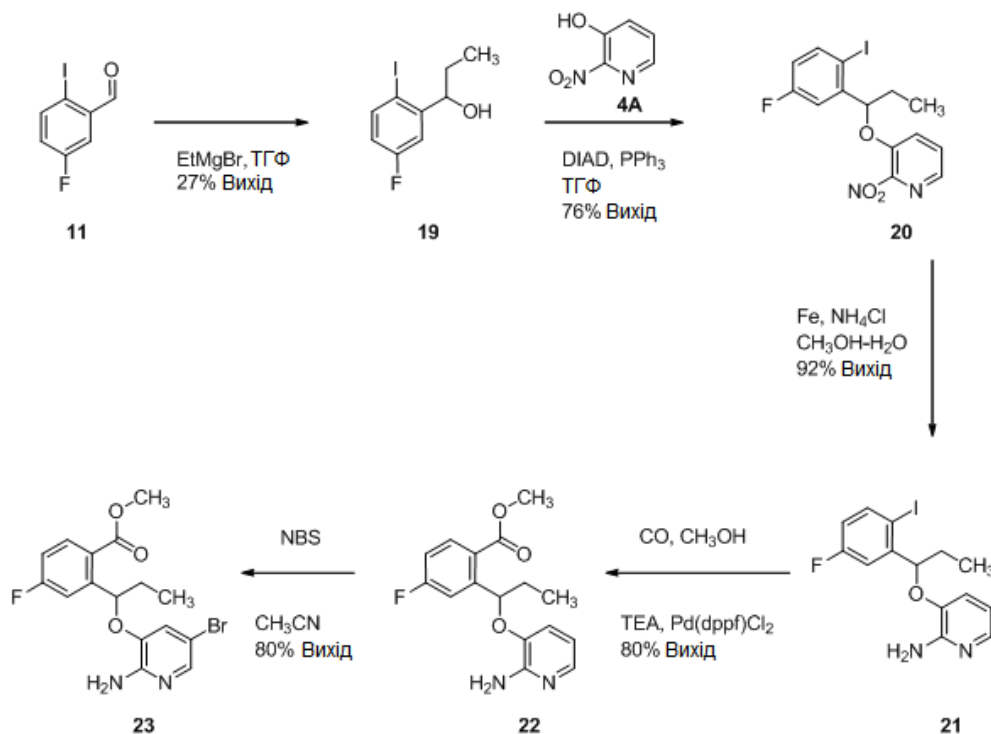
Сполуку 16 (24 г) розділяли, застосовуючи SFC та одержували сполуку 17 (Пік 1) (10,6 г, 88% вихід) та сполуку 7 (Пік 2) (10,2 г, 85% вихід) у вигляді жовтих твердих речовин. Chiralpak AD-H (250 × 4,6 мм I.D., 5 мікрон розмір частинки) колонку елювали 5% - 40% етанолом

(0,05% DEA) в CO<sub>2</sub> зі швидкістю потоку 2,3 мл/хв та одержували Пік 1 час утримування 4,1 хвилини та Пік 2 час утримування 5,8 хвилини.

Сполука 17 (Пік 1): 99 % ен. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,99 (дд, 1 H), 7,60 (д, 1 H), 7,18 (т, 1 H), 6,99 - 6,94 (м, 1 H), 6,68 (д, 1 H), 6,28 - 6,24 (дд, 1 H), 4,69 (с, 2 H), 3,89 (с, 3 H), 1,58 (д, 3 H). РХМС *m/z* 369/371 [M+H]<sup>+</sup>. [α]<sub>D</sub> = +108,0 град. (с=0,5, MeOH).

Сполука 7 (Пік 2): 100% ен. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,99 (дд, 1 H), 7,60 (д, 1 H), 7,18 (т, 1 H), 6,99 - 6,95 (м, 1 H), 6,68 (д, 1 H), 6,24 (дд, 1 H), 4,69 (с, 2 H), 3,89 (с, 3 H), 1,58 (д, 3 H). РХМС *m/z* 369/371 [M+H]<sup>+</sup>. [α]<sub>D</sub> = -100,0 град. (с=0,5, MeOH).

Одержання метил 2-(1-((2-аміно-5-бромпіридин-3-іл)окси)пропіл)-4-флуорбензоату (23).



#### Стадія 1:

До розчину сполуки 11 (40 г, 0,16 моль) в сухому ТГФ (400 мл) додавали по краплям EtMgBr (320 мл, 1 М в ТГФ) при 0 °С. Після додавання, одержану в результаті суміш перемішували при даній температурі протягом 2 годин. ТШХ (петролейний етер/ЕтОАс= 10:1) показала, що реакція завершилась. Реакційна суміш гасили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl (200 мл) при 0 °С, та суміш екстрагували ЕтОАс (300 мл × 2). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (500 мл × 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували. Залишок чистили, застосовуючи Biotage (петролейний етер/ЕтОАс від 20:1 до 10:1), одержуючи сполуку 19 у вигляді світло-жовтої олії (12 г, 27% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 - 7,64 (м, 1 H), 7,20 - 7,17 (м, 1 H), 6,66 (т, 1 H), 4,72 - 4,70 (м, 1 H), 2,20 (с, 1 H), 1,77 - 1,69 (м, 1 H), 1,61 - 1,52 (м, 1 H), 0,98 (т, 3 H).

#### Стадія 2:

До розчину, що перемішували, сполуки 19 (11 г, 0,039 моль), сполуки 4А (5,5 г, 0,039 моль) та PPh<sub>3</sub> (14 г, 0,055 моль) в безводному ТГФ (200 мл) додавали по краплям DIAD (11 г, 0,055 моль) при 0 °С. Після додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. ТШХ (петролейний етер/ЕтОАс 10:1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш концентрували в вакуумі та залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (петролейний етер/ЕтОАс від 10:1 до 3:1), одержуючи сполука 20 (12 г, 76% вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,11 (д, 1 H), 7,83 - 7,81 (м, 1 H), 7,47 - 7,42 (м, 1 H), 7,22 - 7,19 (м, 1 H), 7,09 - 7,07 (м, 1 H), 6,85 - 6,82 (м, 1 H), 5,36 - 5,32 (м, 1 H), 1,88 - 1,85 (м, 1 H), 1,09 (т, 3 H).

#### Стадія 3:

Суспензію сполуки 20 (12 г, 0,029 моль) та Fe (10 г, 0,18 моль) в метанолі (100 мл) та насиченого водного розчину NH<sub>4</sub>Cl (100 мл) перемішували при 80 °С протягом 2 годин. ТШХ (петролейний етер/ЕтОАс=1:1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат концентрували в вакуумі, одержуючи водний розчин, який



екстрагували EtOAc (150 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували в вакуумі, одержуючи сполуку 21 у вигляді світло-коричневої твердої речовини (10 г, 92% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,96 - 7,93 (м, 1 H), 7,50 (д, 1 H), 7,34 (д, 1 H), 7,02 (т, 1 H), 6,59 - 6,57 (м, 1 H), 6,41 - 6,40 (м, 1 H), 5,94 (с, 2 H), 5,24 (т, 1 H), 1,96 - 1,85 (м, 2 H), 1,08 (т, 3 H).

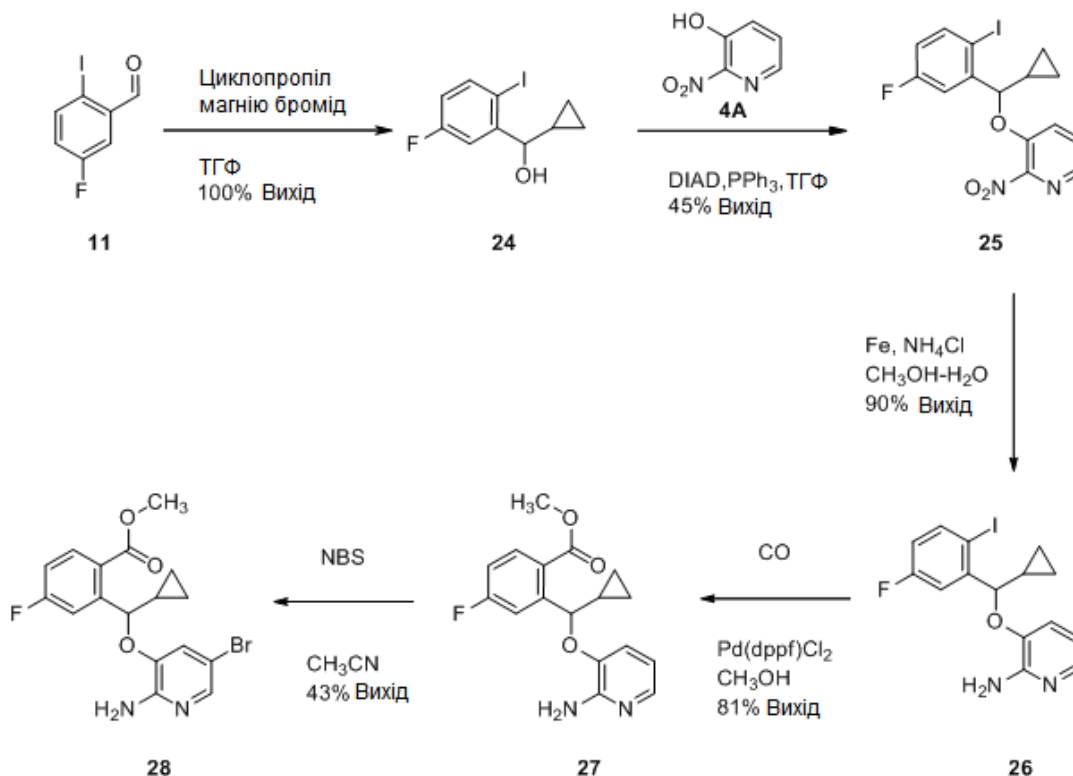
Стадія 4:

Суміш сполуки 21 (10 г, 0,027 моль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2,6 г, 0,0027 моль) та TEA (10 мл, 0,08 моль) в метанолі (250 мл) герметизували під CO (2 МПа) при 100 °C протягом 16 годин. ТШХ (петролейний етер/EtOAc=1:1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат концентрували в вакуумі, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, (петролейний етер/EtOAc від 5:1 до 2:1), одержуючи сполуку 22 у вигляді світло-жовтої твердої речовини (6,5 г, 80% вихід).

Стадія 5:

До розчину, що перемішували, сполуки 22 (6,5 г, 0,02 моль) в CH<sub>3</sub>CN (50 мл) додавали по краплям розчин NBS (3,8 г, 0,02 моль) в CH<sub>3</sub>CN (40 мл) при 0 °C протягом періоду часу 30 хвилин. Після додавання, реакційну суміш перемішували при даній температурі протягом 30 хвилин. ТШХ (петролейний етер/EtOAc =1:1) показала, що реакція завершилась. Суміш розбавляли EtOAc (200 мл), промивали насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> (100 мл), насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю петролейний етер/EtOAc (від 10:1 до 3:1), одержуючи сполуку 23 у вигляді світло-жовтої твердої речовини (5,8 г, 76% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01 - 7,98 (м, 1 H), 7,59 (с, 1 H), 7,12 (д, 1 H), 6,96 - 6,94 (м, 1 H), 6,69 (с, 1 H), 6,09 - 6,06 (м, 1 H), 4,74 (с, 2 H), 3,89 (с, 3 H), 1,88 - 1,82 (м, 2 H), 1,02 - 0,96 (м, 3 H). РХМС m/z 383/385 [M+H]<sup>+</sup>.

Одержання метил 2-(((2-аміно-5-бромпіридин-3-іл)окси)(циклопропіл)метил)-4-флуорбензоату (28).



Стадія 1:

Порядок дій, описаний на стадії 1 для сполуки 23 застосовували, щоб одержати сполуку 24 у вигляді світло-жовтої олії (29 г, 100% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,68 (дт, 1 H), 7,21 (дд, 1 H), 6,68 (дт, 1 H), 4,45 (д, 1 H), 4,10 - 4,00 (м, 1 H), 1,97 (с, 1 H), 1,20 - 1,11 (м, 1 H), 0,56 - 0,36 (м, 4 H).

Стадія 2:



Порядок дій, описаний на стадії 2 для сполуки 23 застосовували, щоб одержати сполуку 25 у вигляді жовтої твердої речовини (18 г, 44% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,96 (д, 1 Н), 7,74 (дд, 1 Н), 7,32 - 7,29 (м, 1 Н), 7,16 - 7,07 (м, 2 Н), 6,76 - 6,68 (м, 1 Н), 5,22 (д, 1 Н), 1,38 - 1,19 (м, 1 Н), 0,71 - 0,56 (м, 4 Н).

5 Стадія 3:

Порядок дій, описаний на стадії 3 для сполуки 23 застосовували, щоб одержати сполуку 26 у вигляді світло-коричневої твердої речовини (15 г, 90% вихід).

Стадія 4:

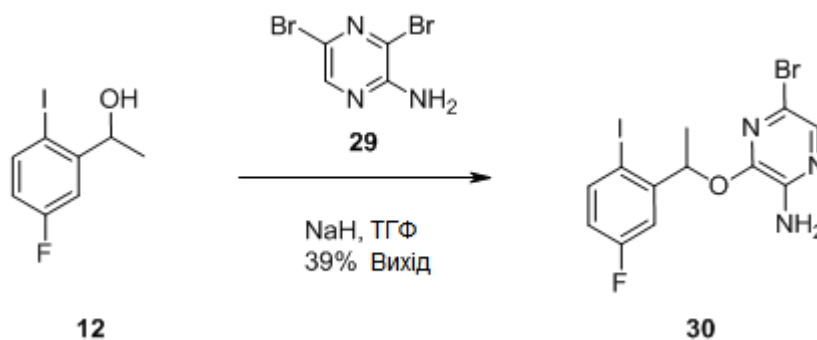
10 Порядок дій, описаний на стадії 4 для сполуки 23 застосовували, щоб одержати сполуку 27 у вигляді жовтої твердої речовини (10 г, 81% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,98 (кв, 1 Н), 7,59 (д, 1 Н), 7,32 - 7,26 (м, 1 Н), 7,03 - 6,99 (м, 1 Н), 6,74 - 6,72 (м, 1 Н), 6,44 - 6,40 (м, 1 Н), 6,04 (д, 1 Н), 4,73 (с, 2 Н), 3,94 (с, 3 Н), 1,35 - 1,28 (м, 1 Н), 0,62 - 0,52 (м, 4 Н).

Стадія 5:

15 Порядок дій, описаний на стадії 5 для сполуки 23 застосовували, щоб одержати сполуку 28 у вигляді світло-жовтої твердої речовини (5,3 г, 43% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,01 - 7,98 (м, 1 Н), 7,49 - 7,45 (м, 2 Н), 7,16 - 7,11 (м, 1 Н), 6,99 (д, 1 Н), 5,90 (кв, 1 Н), 3,96 (с, 3 Н), 1,42 - 1,41 (м, 1 Н), 0,69 - 0,68 (м, 1 Н), 0,56 - 0,49 (м, 3 Н). РХМС  $m/z$  395/397  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання 5-бром-3-(1-(5-флуор-2-йодфеніл)етокси)піразин-2-аміну (30).

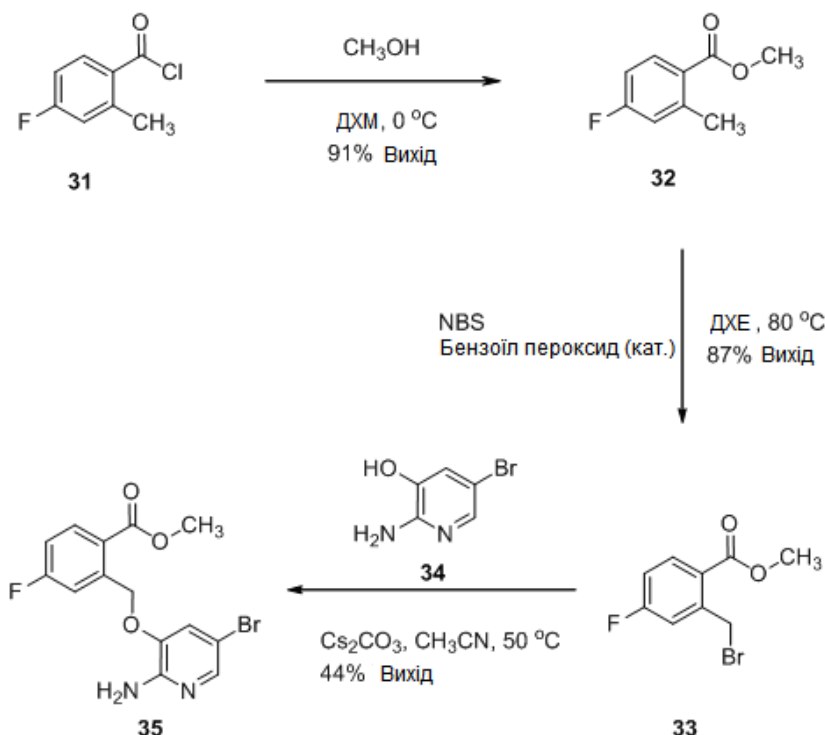
20



25 До розчину сполуки 12 (17,8 г, 67,9 ммоль) в безводному ТГФ (350 мл) додавали NaH (2,7 г, 67,9 ммоль, 60% в олії) при 0 °С під азотом. Суміш перемішували протягом додаткових 30 хвилин. Розчин сполуки 29 (17,1 г, 67,9 ммоль) в безводному ТГФ (150 мл) додавали до зазначеної вище суміші при 0 °С, та суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 18 годин. РХМС показала, що 90% вихідний спирт був витрачений. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, та залишок розбавляли сумішшю  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл) та EtOAc (100 мл). Суміш фільтрували, органічний шар видаляли, та водний шар додатково екстрагували EtOAc (100 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи силікагелеву колонку, елюючи сумішшю петролейний етер : EtOAc (від 30/1 до 20/1), одержуючи сполуку 30 у вигляді жовтої твердої речовини (11,5 г, 39% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,69 - 7,73 (м, 1 Н), 7,55 (с, 1 Н), 7,04 (д,  $J = 6,8$  Гц, 1 Н), 6,65 - 6,71 (м, 1 Н), 6,10 (кв,  $J = 6,4$  Гц, 1 Н), 4,81 (ш с, 2 Н), 1,55 (д,  $J = 6,4$  Гц, 3 Н). РХМС  $m/z$  438/440  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

35

Одержання метил 2-(((2-аміно-5-бромпіридин-3-іл)окси)метил)-4-флуорбензоату (35).



## Стадія 1:

До крижаного охолодженого крижаного розчину сполуки 31 (24,3 г, 141 ммоль) в ДХМ (300 мл) додавали метанол (100 мл) по краплям протягом 20 хвилин. Реакційній суміші потім давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш потім концентрували в вакуумі, та залишок розчиняли в ДХМ (200 мл) та потім промивали насиченим водним розчином натрію бікарбонату (150 мл). Органічні шари потім сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували в вакуумі, одержуючи сполуку 32 у вигляді безбарвної олії (19,5 г, 91% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95 (1 H, м), 6,95 - 6,85 (2 H, м), 3,90 (3 H, с), 2,60 (3 H, с). РХМС ЕС без іонізації.

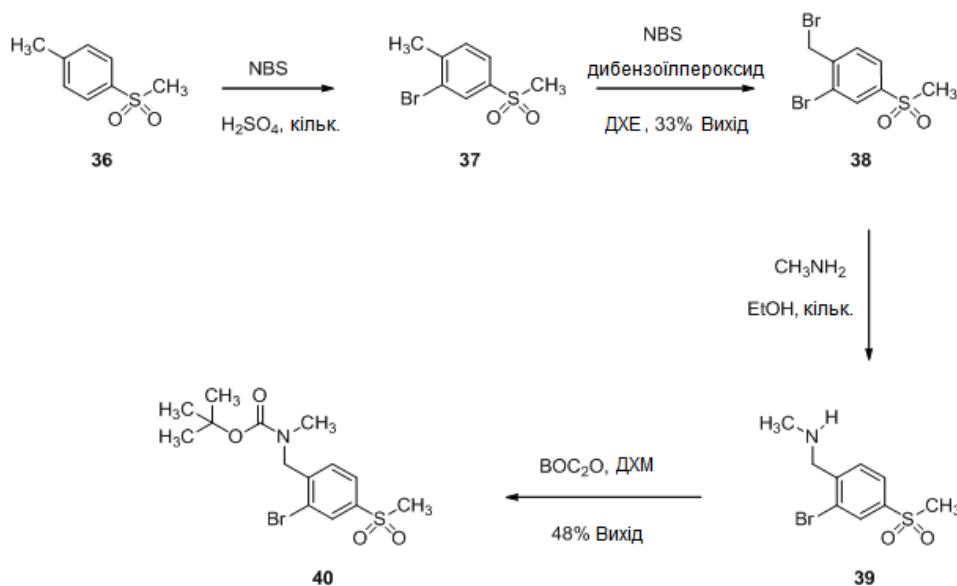
## Стадія 2:

До розчину сполуки 32 (6,3 г, 41,4 ммоль) в ДХЕ (100 мл) додавали NBS (8,1 г, 46 ммоль) після чого каталітичну кількість бензоїлперокси (200 мг, 0,82 ммоль). Реакційну суміш потім нагрівали при  $80\text{ }^\circ\text{C}$  протягом 8 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та осаджену тверду речовину видаляли фільтрацією та промивали МТБЕ. Фільтрат концентрували в вакуумі та залишок розподіляли між 2 N NaOH (150 мл) та МТБЕ (150 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували, одержуючи сполуку 33 (8,9 г, 87% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (1 H, м), 7,20 (1 H, м), 7,10 (1 H, м), 4,90 (2 H, с), 3,95 (3 H, с).

## Стадія 3:

До сполуки 33 (15,0 г, 61 ммоль) в ацетонітрилі (150 мл) при кімнатній температурі додавали сполуку 34 (10,9 г, 58 ммоль), після чого карбонат цезію (23 г, 69 ммоль). Суміш потім нагрівали при  $50\text{ }^\circ\text{C}$  протягом 5 годин, потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш потім концентрували в вакуумі, видаляючи  $\sim 80\%$  ацетонітрилу, далі залишок розподіляли між водою (400 мл) та етилацетатом (400 мл). Два шари розділяли, та водний шар знову екстрагували етилацетатом (400 мл). Об'єднані органічні шари потім концентрували в вакуумі, одержуючи темно-коричневу тверду речовину. (Відмітьте, що водний шар був ще дуже темним та нерозчинні тверді речовини, які містилися, – вихід, досить ймовірно, буде зниженим через втрати щодо розчинності продукту в органічних розчинниках). Твердий залишок потім суспендували в МТБЕ (300 мл) протягом 20 хвилин, та сполуку 35 збирали у вигляді темно-сірої твердої речовини (11,5 г, 52% вихід). Даний продукт потім чистили, додатково застосовуючи колоночну хроматографію на силкагелі, елюючи етилацетатом та циклогексаном (33% EtOAc до чистого EtOAc), одержуючи сполуку 35 (9,5 г, 44% вихід) у вигляді майже білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,10 (1 H, м), 7,75 (1 H, с), 7,35 (1 H, м), 7,10 (1 H, м), 7,05 (1 H, с), 5,50 (2 H, с), 4,75 (1 H, ш с), 3,90 (3 H, с). РХМС ЕС  $m/z$  355/357  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання *трет*-бутил 2-бром-4-(метилсульфоніл)бензил(метил)карбамату (40).



## Стадія 1:

- 5 До суміші, що перемішували, NBS (12,0 г, 68 ммоль), та сполуки 36 (10,0 г, 58 ммоль) додавали концентровану сульфатну кислоту (50 мл). Розчин спочатку зеленішав, після чого продовжував ставати світло-жовтого кольору. Розчин перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Суміш обережно виливали на кригу (400 мл), та потім екстрагували етилацетатом (500 мл). Органічний шар промивали 2 М водним гідроксидом натрію (2х 300 мл),
- 10 потім сушили над сульфатом магнію, та випаровували, одержуючи сполуку 37 у вигляді білої твердої речовини (14,7 г, кількісний вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,48 (с, 3 H), 3,05 (с, 3 H), 7,43 (д, 1 H), 7,77 (дд, 1 H), 8,10 (д, 1 H).

## Стадія 2:

- 15 Сполуку 37 (10,0 г, 40 ммоль) розчиняли в 1,2-дихлоретані (250 мл), з наступним додаванням NBS (7,1 г, 40 ммоль) та дибензоїлпероксиду (970 мг, 4,0 ммоль), невеликими порціями. Після перемішування при 85 °C протягом 2 годин, ТШХ (8:2 циклогексан/етил ацетат) показала майже повну витрату вихідної речовини, та появу незначної плями дибромованої речовини. Суміші давали охолонути, розбавляли до 500 мл дихлорметаном, та промивали водою (2 x 250 мл). Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$ , та випаровували до жовтої олії. В'язку олію охолоджували на крижаній бані, одержуючи тверду речовину. Розтирання твердої речовини з діетиловим етером давало сполуку 38 (4,4 г, 33% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,05 (с, 3 H), 4,60 (с, 2 H), 7,66 (д, 1 H), 7,87 (дд, 1 H), 8,15 (д, 1 H). РХМС ЕС Без іонізації сполуки 11 очевидний.

## Стадія 3:

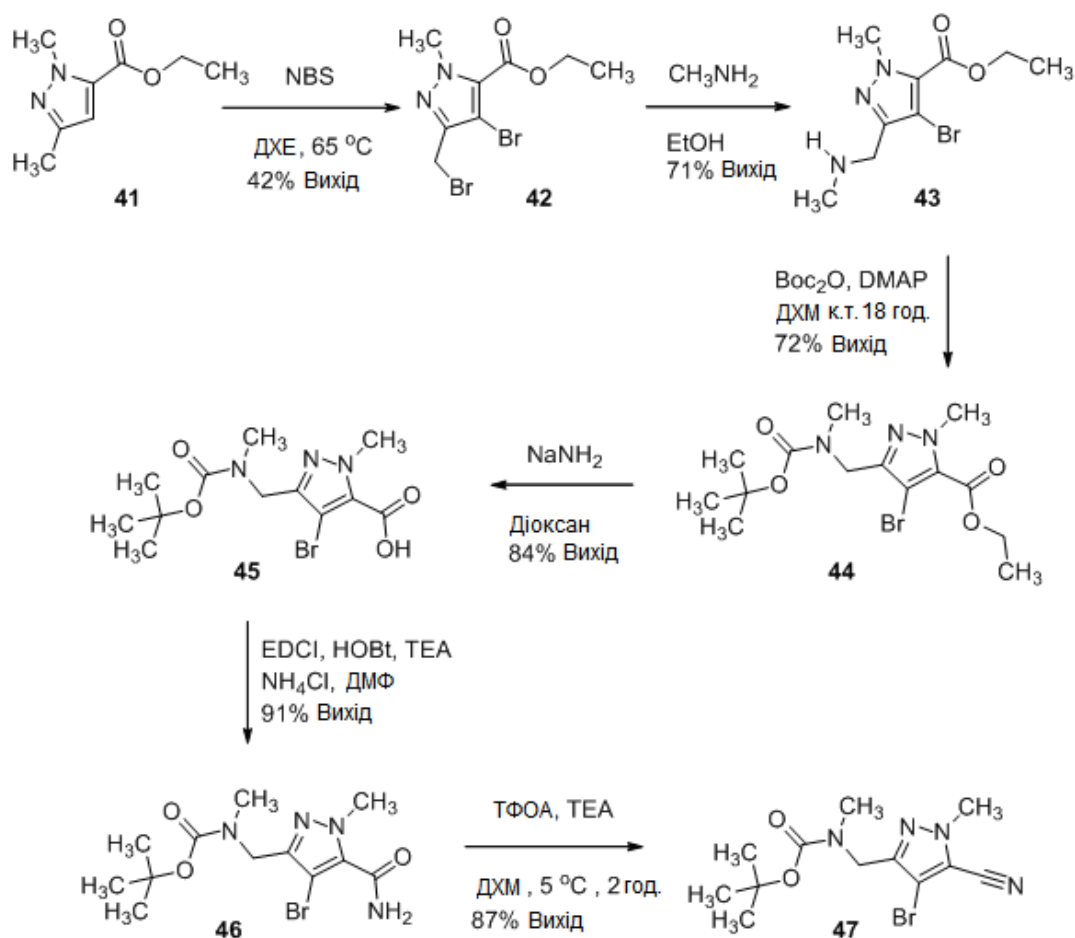
- 25 Сполуку 38 (4,3 г, 13 ммоль) розчиняли в розчині метиламіну (33% розчин в етанолі, 100 мл), та перемішували при к.т. протягом 16 годин. ТШХ (етилацетат) та РХМС показала витрату вихідної речовини та основний пік продукту. Суміш випаровували до сполуки 39 у вигляді білої твердої речовини (3,7 г, кількісний вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  2,49 (с, 3 H), 3,15 (с, 3 H), 3,97 (с, 2 H), 7,71 (д, 1 H), 7,94 (дд, 1 H), 8,16 (д, 1 H). РХМС  $m/z$  278/280  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 4:

- 30 Сполуку 39 (3,7 г, 13 ммоль) розчиняли в дихлорметані (40 мл), та суміш охолоджували до 0 °C. Розчин ди(*трет*-бутил)дикарбонату (3,5 г, 16 ммоль) в дихлорметані (35 мл) додавали по краплям. Крижану баню видаляли, та суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. РХМС та ТШХ (1:1 циклогексан/етил ацетат) показала витрату сполуки 12, далі реакційну суміш розбавляли до 150 мл дихлорметаном, та промивали водою (2 x 100 мл). Органічні екстракти сушили над сульфатом магнію та випаровували до світло-жовтої олії. Сирий продукт чистили на силікагелі, який елюювали сумішшю градієнта від 10% до 20% етилацетату в циклогексані, одержуючи сполуку 40 (2,4 г, 48% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  1,36 - 1,52 (ш, 9 H, трет-Бу ротамери), 2,95 (с, 3 H), 3,15 (с, 3 H), 4,58 (с, 2 H), 7,40 (д, 1 H), 7,95 (д, 1 H), 8,15 (д, 1 H). РХМС ЕС  $m/z$  378/380  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання *трет*-бутил ((4-бром-5-ціано-1-метил-1H-піразол-3-іл)метил)-(метил)карбамату

(47).



## 5 Стадія 1:

Порядок дій, описаний на стадії 2 для сполуки 40 застосовували, щоб одержати сполуку 42 (4,1 г, 42% вихід). ТШХ (EtOAc/циклогексан; 1:10; KMnO<sub>4</sub>): R<sub>f</sub>~0,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,47 (с, 2 H), 4,41 (кв, 2 H), 4,15 (с, 3 H), 1,42 (т, 3 H). РХМС ЕС *m/z* 324/326/328 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадія 2:

10 Порядок дій, описаний на стадії 3 для сполуки 40 застосовували, щоб одержати сполуку 43 (1,8 г, 71% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,39 (кв, 2 H), 4,14 (с, 3 H), 4,05 (с, 2 H), 2,62 (д, 3 H), 1,41 (т, 3 H). РХМС ЕС *m/z* 276/278 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадія 3:

15 Порядок дій, описаний на стадії 4 для сполуки 40 застосовували, щоб одержати сполуку 44 (1,8 г, 72% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,48 - 4,44 (м, 2 H), 4,41 (кв, 2 H), 4,12 (с, 3 H), 2,82 - 2,79 (м, 3 H), 1,47 (с, 9 H), 1,41 (т, 3 H). РХМС ЕС *m/z* 376/378 [M+H]<sup>+</sup> та 276/278 [M-BOC]<sup>+</sup>.

## Стадія 4:

20 Сполуку 44 (4 г, 11 ммоль) розчиняли в діоксані (43 мл). Натрію амід (1 г, 27 ммоль) додавали однією порцією. Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 24 год. Після цього часу, розчинник видаляли при зниженому тиску, одержуючи білу тверду речовину. Речовину суспендували в EtOAc (100 мл) та промивали 5% розчином лимонної кислоти (100 мл). Органічну фазу відокремлювали та промивали водою (100 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували, та розчинник видаляли в вакуумі, одержуючи сполуку 45 у вигляді жовтої смоли (3,1 г, 84% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 4,27 (с, 2 H), 3,92 (с, 3 H), 2,70 (с, 3 H), 1,40 (с, 9 H). РХМС ЕС *m/z* 348/350 [M+H]<sup>+</sup> та 248/250 [M-BOC]<sup>+</sup>.

## Стадія 5:

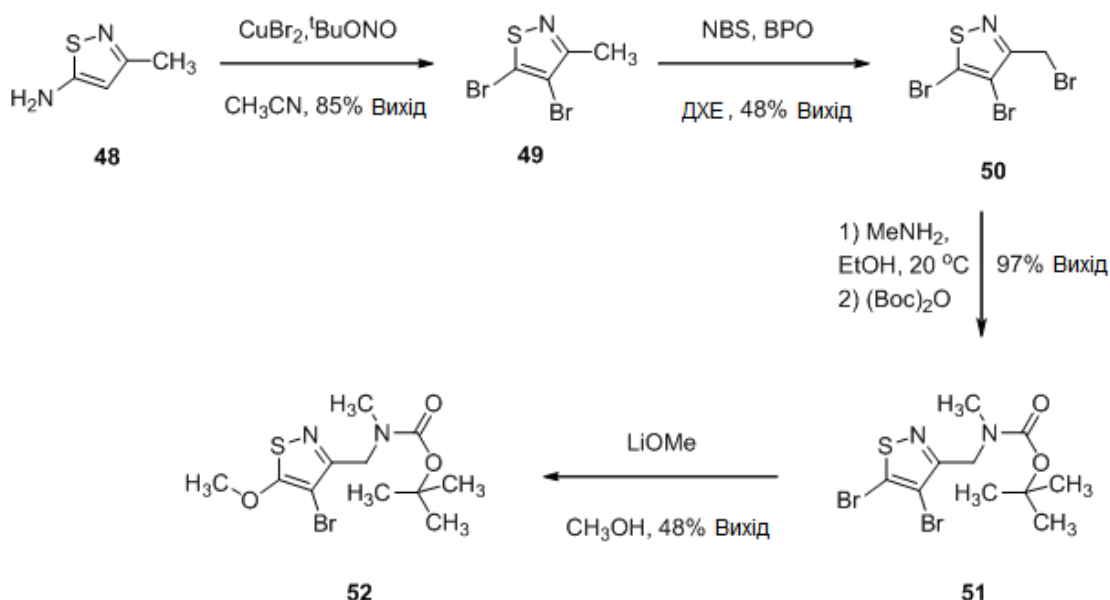
25 Сполуку 45 (3 г, 8,6 ммоль) розчиняли в ДМФ (43 мл, 0,2 М). Додавали HOBT (1,2 г, 8,6 ммоль), після чого додавали амонію хлорид (0,9 г, 17,2 ммоль). Потім додавали EDCI (2,5 г, 13 ммоль), після чого додавали TEA (2,4 мл, 17 ммоль). Реакційну суміш перемішували при

кімнатній температурі. Через 18 годин, розчинник видаляли при зниженому тиску, одержуючи жовту олію (8,0 г). Залишок розчиняли в EtOAc (75 мл). Органічну фазу промивали NaHCO<sub>3</sub> (нас. розчин, 70 мл) та потім насиченим сольовим розчином (100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub>, та розчинник видаляли в вакуумі, одержуючи сполуку 46 у вигляді темно-жовтої олії (2,7 г, 91% вихід). Дану речовину застосовували безпосередньо на наступній стадії без додаткової очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,74 (ш с, 1 H), 5,95 (ш с, 1 H), 4,49 (ш с, 2 H), 4,16 (с, 3 H), 2,81 (ш с, 3 H), 1,47 (с, 9 H). РХМС ЕС *m/z* 347/349 [M+H]<sup>+</sup> та 247/249 [M-BOC]<sup>+</sup>.

Стадія 6:

Сполуку 46 (2,7 г, 7,9 ммоль) розчиняли в ДХМ (80 мл, 0,1 М). Потім додавали TEA (3,3 мл, 23,8 ммоль), та реакційну суміш охолоджували до -5 °С. Трифлуороцтовий ангідрид (2,2 мл, 15,8 ммоль) в ДХМ (15 мл) додавали по краплям протягом 30 хв. Після додавання, реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. Після цього часу, розчинники видаляли при зниженому тиску, одержуючи темно-жовту олію. Даний залишок розбавляли в ДХМ (100 мл), промивали 5% розчином лимонної кислоти, нас. NaHCO<sub>3</sub> та насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та розчинники видаляли в вакуумі, одержуючи темно-жовту олію (2,6 г). Сирий продукт чистили застосовуючи хроматографію з оберненою фазою, одержуючи сполуку 47 у вигляді жовтої олії (2,3 г, 87% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,46 (ш с, 2 H), 4,01 (с, 3 H), 2,83 (ш с, 3 H), 1,47 (с, 9 H). РХМС ЕС *m/z* 331/329 [M+H]<sup>+</sup> та 229/231 [M-BOC]<sup>+</sup> як основний іон.

Одержання *трет*-бутил ((4-бром-5-метоксіізотіазол-3-іл)метил)(метил)карбамату (52).



Стадія 1:

*Трет*-бутилнітрит (47,4 г, 0,46 моль) додавали повільно до суміші, що перемішували, CuBr<sub>2</sub> (103 г, 0,46 моль) та CH<sub>3</sub>CN (900 мл) при 0 °С протягом 2 хвилин. Після перемішування протягом 5 хвилин, HCl сіль сполуки 48 (35 г, 0,23 моль) додавали порціями у вигляді твердої речовини протягом 20 хвилин. Під час додавання спостерігалась незначна екзотерма 10 °С, але швидко падала при завершенні додавання сполуки 48. Після завершення додавання сполуки 48, реакційну суміш перемішували, в той же час повільно нагріваючи до кімнатної температури протягом 20 хвилин. HCl (aq, 1 М, 2,5 л) повільно додавали з перемішуванням (деяке вспінювання та виділення NO<sub>2</sub> газу). Суміш екстрагували в діетиловий етер (2 x 800 мл). Об'єднані органічні шари промивали HCl (вод., 1 М, 2 x 1 л), потім насиченим сольовим розчином (1 л), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, та розчинник видаляли при зниженому тиску, одержуючи сполуку 49 у вигляді жовтої/оранжевої твердої речовини (45 г, 76% вихід). ТШХ: R<sub>f</sub> = 0,75 (10% EtOAc в гептанах). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,46 (с, 3 H). РХМС ЕС без детектованої іонізації.

Стадія 2:

Суміш сполуки 49 (45 г, 175 ммоль), NBS (47 г, 265 ммоль) та дибензоїлпероксиду (70% в H<sub>2</sub>O, 9,7 г, 40 ммоль) в ДХЕ (400 мл) перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником

протягом 12 годин. ТШХ (10% ДХМ в гептанах) показала приблизно 50% вихідної речовини ( $R_f = 0,50$ ) та 50% продукту ( $R_f = 0,55$ ). Додавали додаткову порцію NBS (10 г, 56 ммоль), та реакційну суміш перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 6 годин. Після охолодження, суміш фільтрували, щоб видавити сукцинімід, та фільтрат концентрували.

5 Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю 5% EtOAc в гептанах, одержуючи 50 г нерозділюваної суміші, яка складається з вихідної речовини 49 та продукту 50 та дибромметильного побічного продукту в приблизному співвідношенні 1 : 2,7 : 1, відповідно. Сполука 50 одержували з 48% виходом.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  6,77 (с, 1 H, відповідає дибромметильному побічному продукту); 4,59 (с, 2 H, відповідає сполуці 31); 2,55 (с, 3 H, відповідає вихідній речовині 30). РХМС ЕС без іонізації.

#### Стадія 3:

Розчин суміші, одержаної зі стадії 2 (50 г, розраховано, що містить 28 г, 83 ммоль чистої сполуки 31) в ТГФ (20 мл), додавали повільно до розчину  $\text{CH}_3\text{NH}_2$  (33% в EtOH, 200 мл, 2,1 моль), розбавляли додатковим EtOH (200 мл) при 0 °C протягом 10 хвилин. Після завершення

15 додавання, реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 25 хвилин. Реакційну суміш потім концентрували в вакуумі, приблизно до об'єму 300 мл. Додавали етанол (150 мл), та суміш знову концентрували приблизно до 300 мл в об'ємі. Одержаний в результаті розчин потім охолоджували до 0 °C, та  $(\text{BOC})_2\text{O}$  (33 г, 150 ммоль) додавали порціями протягом 5 хвилин ( $\text{CO}_2$  виділення). Після завершення додавання суміш залишали перемішуватись при 20 °C протягом

20 ночі. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, та залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю 10% EtOAc в гептанах, одержуючи сполуку 51 у вигляді твердої речовини кремового кольору (32 г, 97% вихід). ТШХ ( $R_f = 0,30$ , 10% EtOAc в гептанах).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,50 - 4,60 (м, 2 H), 2,90 - 2,99 (м, 3 H), 1,35 - 1,55 (м, 9 H). РХМС ЕС  $m/z$  287 ES  $[\text{M}-\text{BOC}]^+$ .

#### Стадія 4:

Літій (40 мг, 5,7 ммоль) обережно додавали до метанолу (6 мл) з перемішуванням, в реакційній колбі, оснащений зворотним холодильником. Після того як літій розчинився, сполуку 51 (350 мг, 0,91 ммоль), розчинену в метанолі (2 мл), додавали однією порцією, та одержаний в результаті розчин перемішували при 60 °C протягом 20 годин. ТШХ (10% EtOAc в гептанах)

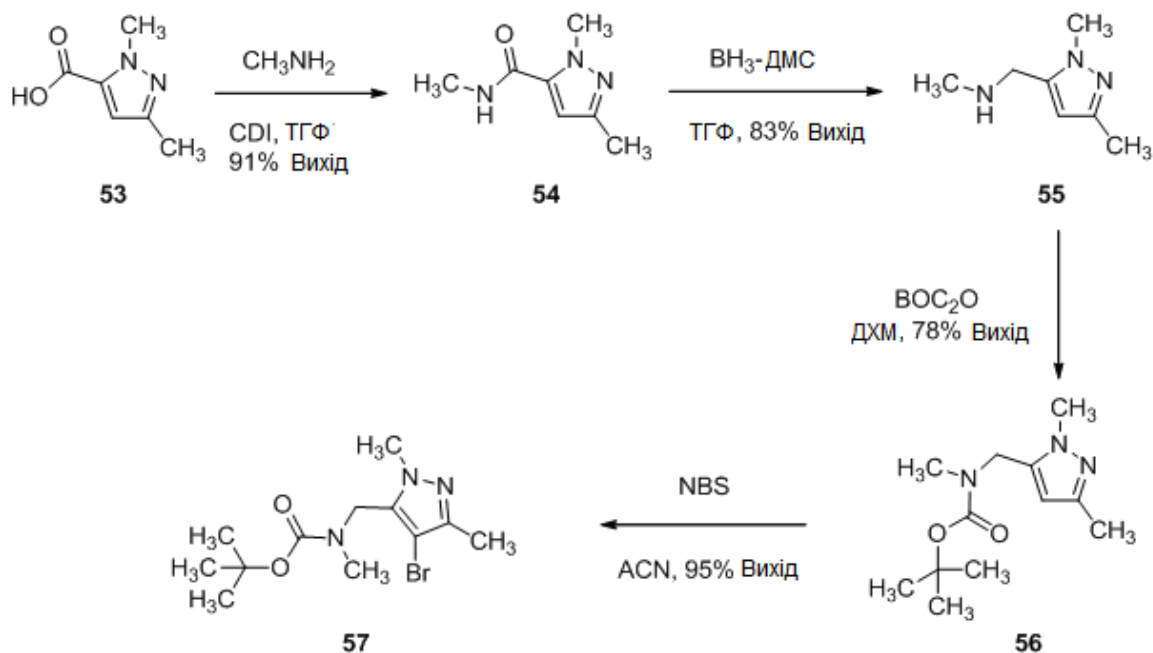
30 показала основну нову пляму ( $R_f = 0,20$ ), разом з приблизно 20% сполуки 51 ( $R_f = 0,30$ ) та слідами двох інших продуктів ( $R_f$ 's = 0,25 та базова лінія). Після охолодження, реакційну суміш (зараз таку, що містить суспензію) додавали до води (30 мл) та суміш екстрагували в EtOAc (20 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випаровували. Залишок чистили, застосовуючи колоночну

35 хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю 10% EtOAc в гептанах, одержуючи сполуку 52 у вигляді світло-жовтої олії (150 мг, 48% вихід). ТШХ:  $R_f = 0,20$  (10% EtOAc в гептанах).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,40 - 4,55 (м, 2 H), 4,04 (с, 3 H), 2,85 - 2,95 (м, 3 H), 1,40 - 1,50 (м, 9 H). РХМС ЕС  $m/z$  237/239  $[\text{M}-\text{BOC}]^+$ .

Одержання *трет*-бутил ((4-бром-1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)метил)(метил) карбамату (57).

40





## Стадія 1:

CDI (2,8 г, 17 ммоль) додавали до суспензії сполуки 53 (2,0 г, 14 ммоль) в ТГФ (25 мл) при 20 °С. Суміш потім нагрівали до 50 °С з перемішуванням протягом 30 хв (виділення газу). Суміш потім охолоджували до -10 °С та MeNH<sub>2</sub> (2 М в ТГФ, 20 мл, 40,0 ммоль) додавали однією порцією. Крижану баню видаляли, та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 60 хвилин. Суміш потім концентрували та чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю 100% EtOAc, одержуючи сполуку 54 (2,0 г, 91% вихід) у вигляді прозорої олії. ТШХ: R<sub>f</sub> = 0,60 (100% EtOAc). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,23 (с, 3 Н), 2,93 (д, 3 Н), 4,09 (с, 3 Н), 6,00 (ш с, 1 Н), 6,12 (с, 1 Н). РХМС ЕС *m/z* 154 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадія 2:

BH<sub>3</sub>·ДМС (8,0 г, 105 ммоль) додавали повільно до розчину сполуки 54 (2,0 г, 13,0 ммоль) в ТГФ при -5 °С. Після завершення додавання, суміш перемішували при 50 °С протягом 3 год., перед охолодженням та перемішуванням при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш потім охолоджували до 0 °С та 6 М HCl (30 мл) додавали повільно (відбувалось спінення). Після завершення додавання суміш перемішували при 70 °С протягом 30 хв, після чого охолоджували до 0 °С та підлучнювали NaOH (30% водн. розчин) до рН 13 (рН папірець). Суміш концентрували при зниженому тиску, видалити ТГФ, та потім екстрагували в ДХМ (5 x 40 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та випаровували, одержуючи сполуку 55 (1,5 г, 83% вихід). ТШХ: R<sub>f</sub> = 0,20 (98% EtOAc та 2% 7 М NH<sub>3</sub> в MeOH). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,20 (с, 3 Н), 2,40 (с, 3 Н), 3,68 (с, 2 Н), 3,78 (с, 3 Н), 5,91 (с, 1 Н).

## Стадія 3:

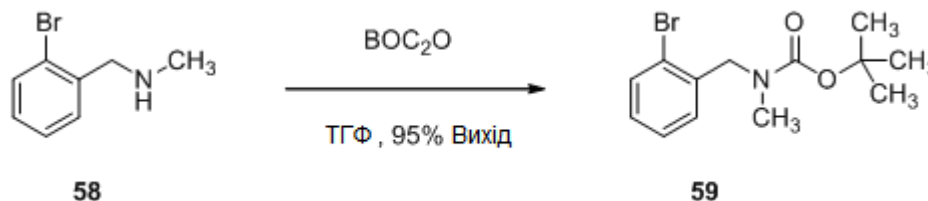
До розчину сполуки 55 (1,5 г, 10,7 ммоль) в ДХМ (30 мл) додавали (BOC)<sub>2</sub>O (3,27 г, 15 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі, концентрували при зниженому тиску та залишок чистили, застосовуючи флеш-хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю 30-50% EtOAc в циклогексані, та отримували сполуку 56 (2,0 г, 78% вихід) у вигляді безбарвної олії. ТШХ: R<sub>f</sub> = 0,50 (1:1 EtOAc/циклогексан). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48 (с, 9 Н), 2,20 (с, 3 Н), 2,78 (с, 3 Н), 3,78 (с, 3 Н), 4,61 (с, 2 Н), 5,94 (с, 1 Н).

## Стадія 4:

Сполуку 56 (2,1 г, 8,8 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (31 мл), додавали натрію бікарбонат (0,88 г, 10 ммоль) та суміш охолоджували до 0 °С. Додавали NBS (1,6 г, 9,2 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 1 години при ~5 °С. РХМС показала витрату сполуки 56. Реакційну суміш потім нагрівали до к.т, фільтрували та концентрували в вакуумі, одержуючи жовту олію. Додавали МТБЕ та спостерігали білу тверду речовину та фільтрували. Маточний розчин концентрували та МТБЕ додавали знову. Білу тверду речовину, що утворилась, фільтрували та маточний розчин промивали розбавленим водним розчином тіосульфату натрію, водою, потім насиченим сольовим розчином. Розчин сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували в вакуумі, одержуючи сполуку 57 у вигляді білої твердої речовини (2,7 г, 95%

вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,50 (с, 2 Н), 3,79 (с, 3 Н), 2,70 (с, 3 Н), 2,20 (с, 3 Н), 1,45 (с, 9 Н). РХМС ЕС  $m/z$  318/320  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання *трет*-бутил 2-бромбензил(метил)карбамату (59).

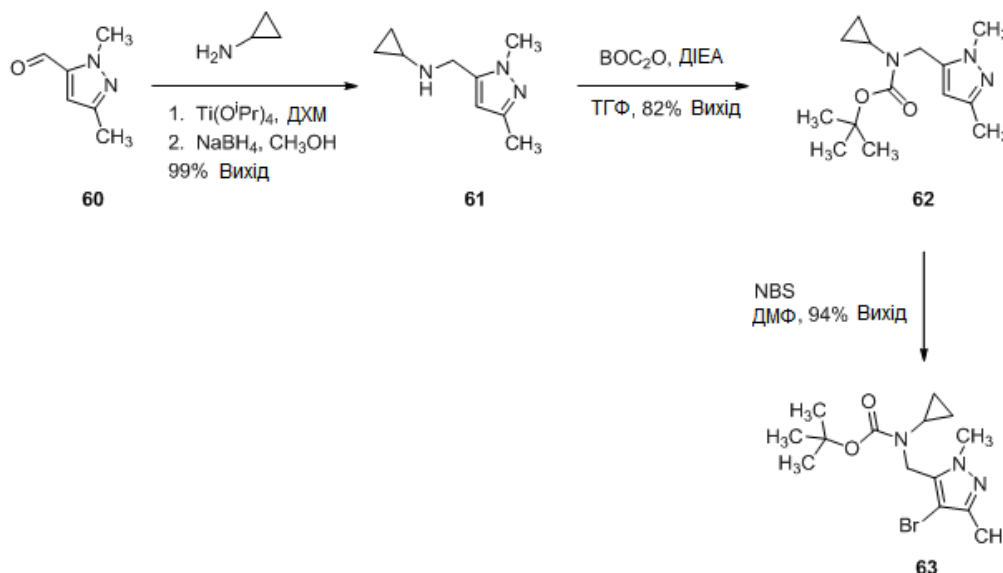


5

Розчин сполуки 58 (2,0 г, 10,0 ммоль) та  $\text{Boc}_2\text{O}$  (2,29 г, 10,5 ммоль) в ТГФ (40 мл) перемішували при к.т. протягом 16 годин. Суміш потім концентрували в вакуумі. Сирий продукт чистили, застосовуючи флеш-колоночну хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю 10% EtOAc в гептанах, та одержували сполуку 59 у вигляді безбарвної олії (2,8 г, 95% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,54 (д, 1 Н), 7,30 (т, 1 Н), 7,13 (м, 2 Н), 4,53 (ш д, 2 Н), 2,87 (ш с, 3 Н), 1,46 (ш д, 9 Н).

Одержання *трет*-бутил ((4-бром-1,3-диметил-1Н-піразол-5-іл)метил)-(циклопропіл)карбамату (63).

15



Стадія 1:

До розчину сполуки 60 (1,00 г, 8,06 ммоль) в ДХМ (80 мл) додавали циклопропіламін (0,850 мл, 12 ммоль), потім  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  (4,7 мл, 16 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім додавали MeOH (20 мл) з наступним додаванням  $\text{NaBH}_4$  (610 мг, 16 ммоль) порціями (виділявся газ). Реакційну суміш гасили насиченим  $\text{NaHCO}_3$ , утворюючи білу тверду речовину. Суміш фільтрували через целіт потім маточний розчин екстрагували EtOAc (2х). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували та одержували сполуку 61 (1,38 г).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  5,88 (с, 1 Н), 3,68 - 3,66 (м, 2 Н), 3,65 (с, 3 Н), 2,57 (ш с, 1 Н), 2,07 (с, 3 Н), 2,06 - 2,01 (м, 1 Н), 0,40 - 0,30 (м, 2 Н), 0,25 - 0,18 (м, 2 Н).

Стадія 2:

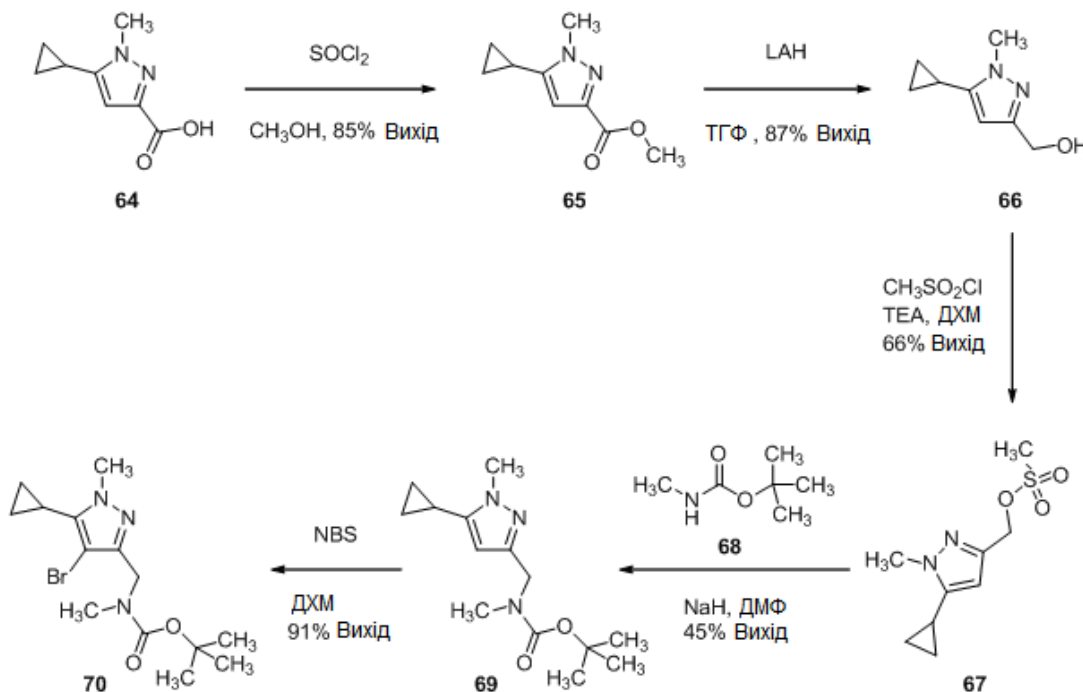
Розчин сполуки 61 (1,33 г, 8,06 ммоль), DIEA (2,81 мл, 16,1 ммоль) та  $\text{Boc}_2\text{O}$  (2,64 г, 12,1 мл) в ТГФ (27 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Розчин концентрували та чистили, застосовуючи флеш-хроматографію, елюючи сумішшю гептани/EtOAc (0-50%), одержуючи сполуку 62 (1,75 г, 82% вихід за 2 стадіями).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  5,85 (с, 1 Н), 4,34 (с, 2 Н), 3,68 (с, 3 Н), 2,36 (ш с, 1 Н), 2,08 (с, 3 Н), 1,40 (с, 9 Н), 0,68 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2 Н), 0,61 (ш с, 2 Н).

Стадія 3:



До розчину сполуки 62 (1,75 г, 6,60 ммоль) в ДМФ (44 мл) додавали NBS (1,2 г, 6,6 ммоль). Через 1 годину розчин розбавляли EtOAc, промивали 50% насиченим  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2х) та насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували та концентрували, одержуючи сполуку 63 у вигляді жовтої смоли (2,14 г, 94% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  4,45 (с, 2 Н), 3,73 (с, 3 Н), 2,23 - 2,14 (м, 1 Н), 2,09 (с, 3 Н), 1,41 (с, 9 Н), 0,70 - 0,52 (м, 4 Н).

Одержання *трет*-бутил ((4-бром-5-циклопропіл-1-метил-1Н-піразол-3-іл)метил)-(метил)карбамату (70).



#### Стадія 1:

До розчину сполуки 64 (2,9 г, 17,4 ммоль) в сухому метанолі (100 мл) по краплям додавали  $\text{SOCl}_2$  (20 мл) при 0 °C. Після додавання, реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. ТШХ (дихлорметан/метанол 10/1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш концентрували в вакуумі та одержували залишок, який розчиняли EtOAc (200 мл). Органічний шар промивали насиченим  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл x 3), насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували в вакуумі та одержували сполуку 65 у вигляді світло-жовтої олії (2,7 г, 85% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,63 (с, 1 Н), 4,19 (с, 3 Н), 4,12 (с, 3 Н), 1,99 - 1,92 (м, 1 Н), 1,27 - 1,23 (м, 2 Н), 0,94 - 0,91 (м, 2 Н).

#### Стадія 2:

До суміші  $\text{LiAlH}_4$  (0,85 г, 22,5 ммоль) в сухому ТГФ (40 мл) додавали по краплям сполуку 65 (2,7 г, 15 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -10 ~ 0 °C. Після додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. ТШХ (петролейний етер/EtOAc 1/1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш гасили 20% водн.  $\text{NaOH}$  (4 мл). Суміш фільтрували, та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт чистили, застосовуючи флеш-хроматографію на силікагелі, який елювали сумішшю петролейний етер/EtOAc (3/1) та одержували сполуку 66 у вигляді білої твердої речовини (2,3 г, 87% вихід).

#### Стадія 3:

До розчину сполуки 66 (2,5 г, 16,4 ммоль) та  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,48 г, 24,6 ммоль) в сухому ДХМ (100 мл) додавали по краплям  $\text{MsCl}$  (2,13 г, 18,1 ммоль) при 0 °C. Після додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. ТШХ (петролейний етер/EtOAc 3/1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш промивали водою (100 мл x 3), насиченим  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл x 3), насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували в вакуумі, та одержували сполуку 67 у вигляді червоної олії (2,5 г, 66% вихід).

#### Стадія 4:

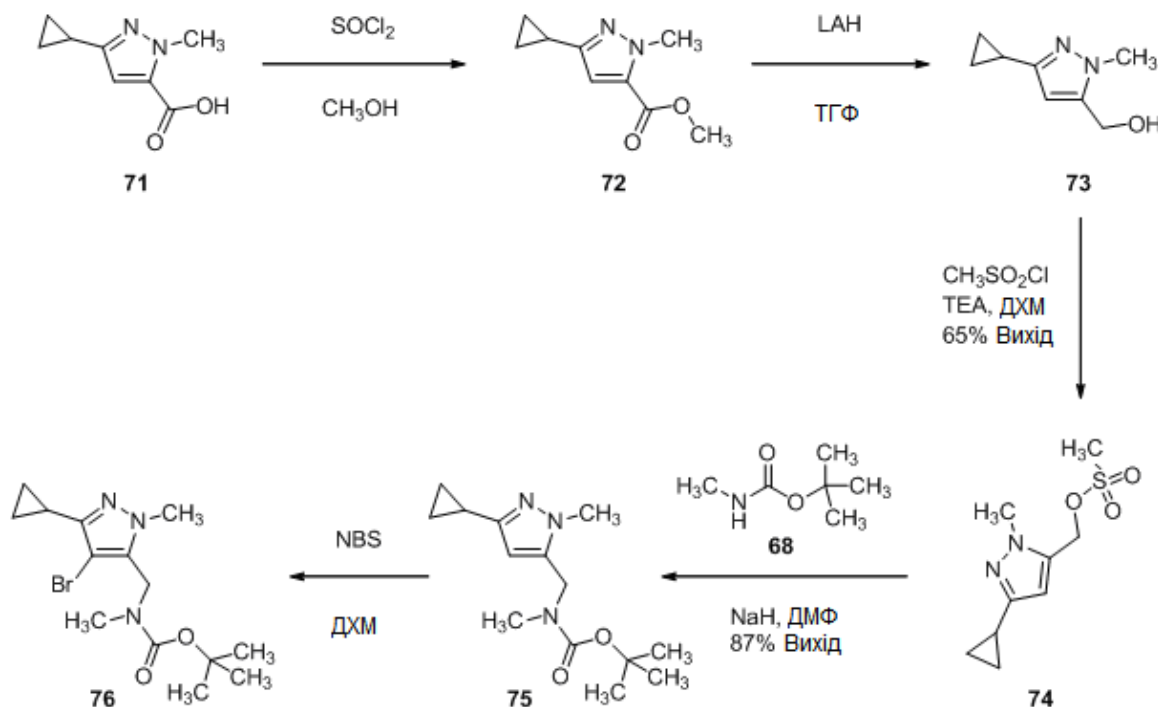
До розчину сполуки 68 (2,8 г, 21,3 ммоль) в сухому ДМФ (40 мл) додавали  $\text{NaN}$  (60% в олії,

0,96 г, 121 ммоль) при 0 °С невеликими порціями. Після додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Сполуку 67 (2,5 г, 10,8 ммоль) в ДМФ (10 мл) потім додавали по краплям до аніону при 0 °С. Одержану в результаті суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Ніякої сполуки 67 не виявили за ТШХ (петролейний етер/EtOAc 3/1). Реакційну суміш виливали у крижану воду (100 мл). Суміш потім екстрагували EtOAc (50 мл x 3). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт чистили, застосовуючи флеш-колоночну хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю петролейний етер/EtOAc (3/1) та отримували сполуку 69 у вигляді майже білої твердої речовини (1,3 г, 45% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,32 (д, 1 H), 4,30 (с, 2 H), 3,84 (с, 3 H), 2,82 (с, 3 H), 1,62 - 1,54 (м, 1 H), 1,48 (с, 9 H), 0,96-0,94 (м, 2 H), 0,64 - 0,63 (м, 2 H).

Стадія 5:

До розчину сполуки 69 (1,2 г, 4,14 ммоль) в ДХМ (50 мл) поступово додавали NBS (0,77 г, 4,35 ммоль) при 0 °С. Після додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Ніякої сполуки 69 не виявили за ТШХ (петролейний етер/EtOAc 3/1). Реакційну суміш промивали насиченим NaHCO<sub>3</sub> (50 мл x 3), насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю петролейний етер/EtOAc (4/1) та одержували сполуку 70 у вигляді світло-жовтої олії (1,3 г, 91% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,35 - 4,33 (с, 2 H), 3,79 (с, 3 H), 2,71 (с, 3 H), 1,62 - 1,54 (м, 1 H), 1,41 (с, 9 H), 0,96 - 0,94 (м, 2 H), 0,80 - 0,78 (м, 2 H).

Одержання *трет*-бутил ((4-бром-3-циклопропіл-1-метил-1Н-піразол-5-іл)метил) (метил)карбамату (76).



Стадія 1:

Порядок дій, описаний на стадії 1 для сполуки 70 застосовували, щоб одержати сполуку 72. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,43 (с, 1 H), 4,05 (с, 3 H), 3,78 (с, 3 H), 1,83 - 1,81 (м, 1 H), 0,87 - 0,83 (м, 2 H), 0,65 - 0,62 (м, 2 H).

Стадія 2:

Порядок дій, описаний на стадії 2 для сполуки 70 застосовували, щоб одержати сполуку 73. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,87 - 5,77 (д, 1 H), 4,53 (с, 3 H), 3,74 - 3,71 (т, 3 H), 1,83 - 1,77 (м, 3 H), 1,60 (с, 1 H), 0,84 - 0,80 (м, 2 H), 0,61 - 0,57 (м, 2 H).

Стадія 3:

Порядок дій, описаний на стадії 2 для сполуки 70 застосовували, щоб одержати сполуку 74

(1,7 г, 65% вихід).

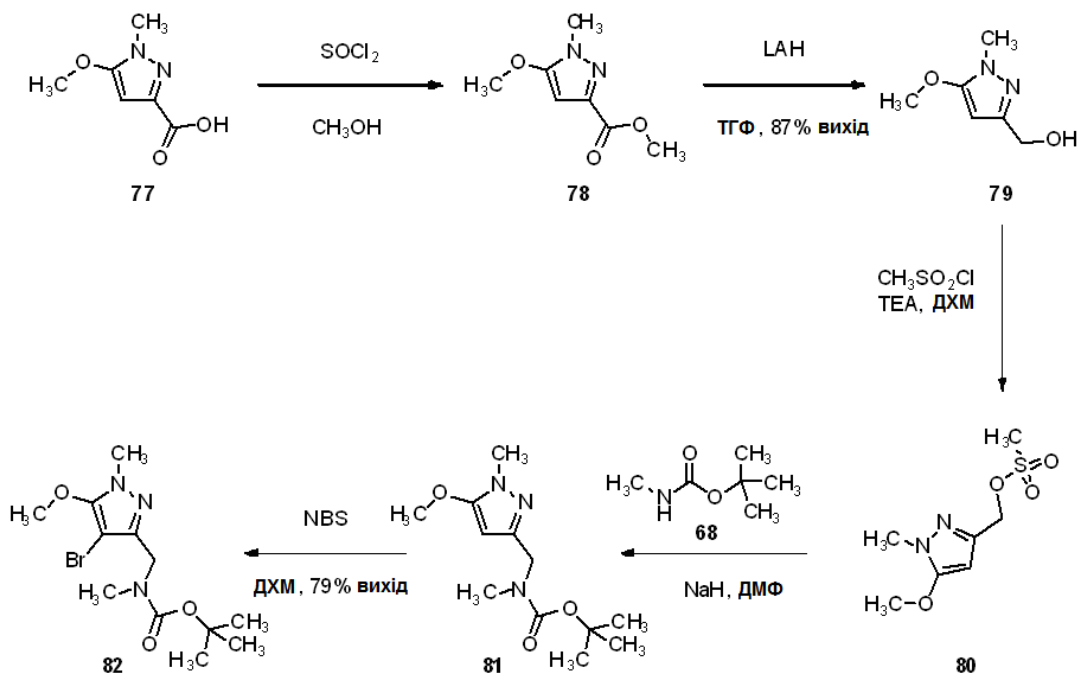
Стадія 4:

Порядок дій, описаний на стадії 4 для сполуки 70 застосовували, щоб одержати сполуку 75 (1,6 г, 87% вихід).

5 Стадія 5:

Порядок дій, описаний на стадії 5 для сполуки 70 застосовували, щоб одержати сполуку 76.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,43 (с, 2 Н), 4,06 - 4,04 (с, 3 Н), 2,66 (с, 3 Н), 1,77 - 1,76 (м, 1 Н), 1,41 (с, 9 Н), 0,83 - 0,79 (м, 4 Н).

Одержання *трет*-бутил ((4-бром-5-метокси-1-метил-1Н-піразол-3-іл)метил) (метил)карбамату (82).



Стадія 1:

Порядок дій, описаний на стадії 1 для сполуки 70 застосовували, щоб одержати сполуку 78.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,08 (с, 1 Н), 3,94 - 3,92 (м, 6 Н), 3,75 - 3,72 (м, 3 Н).

Стадія 2:

Порядок дій, описаний на стадії 2 для сполуки 70 застосовували, щоб одержати сполуку 79 (0,6 г, 87% вихід).

Стадія 3:

Порядок дій, описаний на стадії 3 для сполуки 70 застосовували, щоб одержати сполуку 80.

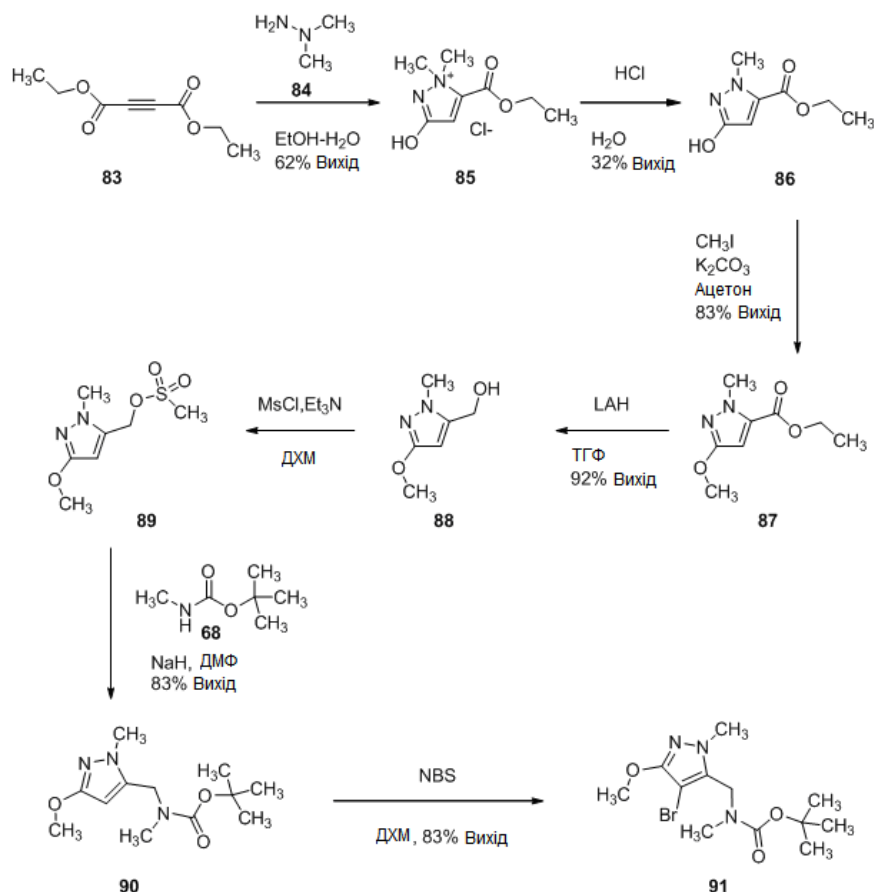
Стадія 4:

Порядок дій, описаний на стадії 4 для сполуки 70 застосовували, щоб одержати сполуку 81.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,47 (с, 1 Н), 4,27 (с, 2 Н), 3,83 (с, 3 Н), 3,57 (с, 3 Н), 2,82 (с, 3 Н), 1,48 (с, 9 Н).

Стадія 5:

Порядок дій, описаний на стадії 5 для сполуки 70 застосовували, щоб одержати сполуку 82 (3,9 г, 79% вихід). РХМС  $m/z$  333  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання *трет*-бутил ((4-бром-3-метокси-1-метил-1Н-піразол-5-іл)метил)(метил) - карбамату(91).



## Стадія 1:

До суміші сполуки 83 (10,7 мл, 0,067 моль) в 1:1  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$  (120 мл) повільно додавали при 0 °С розчин сполуки 84 (7,72 г, 0,08 моль) та  $\text{NaOH}$  (3,2 г, 0,08 моль) в 1:1  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$  (40 мл). Розчин перемішували при 0 °С протягом 30 хв, та нагрівали до кімнатної температури протягом 1 години. Суміш концентрували, та залишок розподіляли між водою (100 мл) та  $\text{EtOAc}$  (100 мл). Водний шар концентрували та одержували сполуку 85 у вигляді коричневої олії (7,6 г, 62% вихід).

## Стадія 2:

Суміш сполуки 85 (7,6 г, 41 ммоль) в 1 N  $\text{HCl}$  (75 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Суміш екстрагували ДХМ (50 мл), водний шар концентрували та одержували залишок. Сирий продукт чистили, застосовуючи флеш-хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю петролейний етер /  $\text{EtOAc}$  6:1 та одержували сполуку 86 у вигляді білої твердої речовини (2,2 г, 32% вихід).

## Стадія 3:

Суміш сполуки 86 (1,6 г, 9,1 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,7 г, 27,5 ммоль) та метилйодиду (6,5 г, 46 ммоль) нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 3 годин. ТШХ (петролейний етер /  $\text{EtOAc}$  = 6:1) показала, що реакція завершилась. Суміш фільтрували та фільтрат концентрували, одержуючи залишок. Сирий продукт чистили, застосовуючи флеш-хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю петролейний етер /  $\text{EtOAc}$  (20:1) та одержували сполуку 87 у вигляді жовтої олії (1,4 г, 83% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,18 (с, 1 H), 4,30 (кв, 2 H), 4,05 (с, 3 H), 3,83 (с, 3 H), 1,36 (т, 3 H).

## Стадія 4:

Порядок дій, описаний на стадії 2 для сполуки 70 застосовували, щоб одержати сполуку 88 (1,0 г, 92% вихід).

## Стадія 5:

Порядок дій, описаний на стадії 3 для сполуки 70 застосовували, щоб одержати сполуку 89.

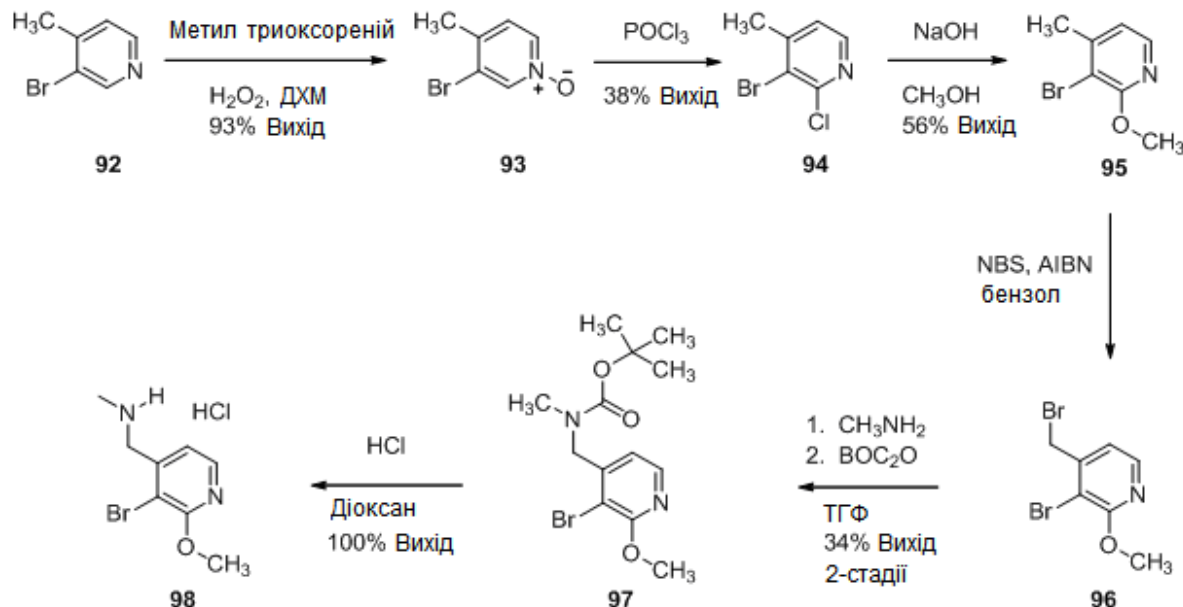
## Стадія 6:

Порядок дій, описаний на стадії 4 для сполуки 70 застосовували, щоб одержати сполуку 90 (1,5 г, 83% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,57 (с, 1 H), 4,36 (с, 2 H), 3,84 (с, 3 H), 3,67 (с, 3 H), 2,77 (с, 3 H), 1,47 (с, 9 H).

## Стадія 7:

Порядок дій, описаний на стадії 5 для сполуки 70 застосовували, щоб одержати сполуку 91 (1,3 г, 83% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,47 (с, 2 Н), 3,93 (с, 3 Н), 3,75 (с, 3 Н), 2,73 (с, 3 Н), 1,32 (с, 9 Н). РХМС  $m/z$  335  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 Одержання 1-(3-бром-2-метоксипіридин-4-іл)-N-метилметанамін (98)



## Стадія 1:

10 До розчину сполуки 92 (5,0 г, 29 ммоль) в ДХМ (15 мл) додавали метилтриоксореній (73 мг, 0,29 ммоль) з наступним додаванням  $\text{H}_2\text{O}_2$  (50% у воді, 3,6 мл, 58 ммоль). Жовту двофазну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували ДХМ (2х). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували, одержуючи сполуку 93 у вигляді білої твердої речовини (5,1 г, 93% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,53 (с, 1 Н), 8,15 (д,  $J = 6,5$  Гц, 1 Н), 7,40 (д,  $J = 6,5$  Гц, 1 Н), 2,35 - 2,27 (м, 3 Н).

## Стадія 2:

20 Сполуку 93 (4,0 г, 21 ммоль) додавали порціями до чистого  $\text{POCl}_3$  (14 мл) при 0 °С одержуючи в результаті глинисту суспензію. Крижану баню видаляли, та реакційну суміш нагрівали при 70 °С протягом ночі. Більшість  $\text{POCl}_3$  видаляли в вакуумі. Кригу повільно додавали до залишку з наступним обережним додаванням 1 N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Коли одноразове вивільнення  $\text{CO}_2$  завершилось, розчин екстрагували EtOAc (3х). Об'єднані органічні екстракти сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували. Сирий продукт чистили, застосовуючи флеш-хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю гептани/EtOAc (0-20%), одержуючи сполуку 94 у вигляді білої твердої речовини (1,65 г, 38% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,27 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1 Н), 7,42 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1 Н), 2,48 - 2,38 (м, 3 Н).

## Стадія 3:

25 В герметичній пробірці, NaOMe (25% в MeOH, 3,1 мл, 13 ммоль) додавали до розчину сполуки 94 (1,8 г, 8,7 ммоль) в MeOH (17 мл). Реакційна суміш нагрівали при 75 °С протягом 3 днів. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc, промивали насиченим  $\text{NH}_4\text{Cl}$  та насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували. Сирий продукт чистили, застосовуючи флеш-хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю гептани/EtOAc (0-15%), одержуючи сполуку 95 у вигляді прозорої олії (991 мг, 56% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,00 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1 Н), 6,98 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1 Н), 3,90 (с, 3 Н), 2,35 (с, 3 Н).

## Стадія 4:

40 До розчину сполуки 95 (990 мг, 4,9 ммоль) в бензолі (33 мл) додавали NBS (870 мг, 4,9 ммоль) з наступним додаванням AIBN (40 мг, 0,25 ммоль). Суміш ставили на 80 °С олійну баню. Через шість годин, реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали 1 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  та насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували. Сирий

продукт чистили, застосовуючи флеш-хроматографію, елюючи гептани/EtOAc (0-10%) одержуючи сполуку 96 у вигляді олії (669 мг, 70% чистоти за ЯМР).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,14 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1 Н), 7,22 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1 Н), 4,68 (с, 2 Н), 3,93 (с, 3 Н).

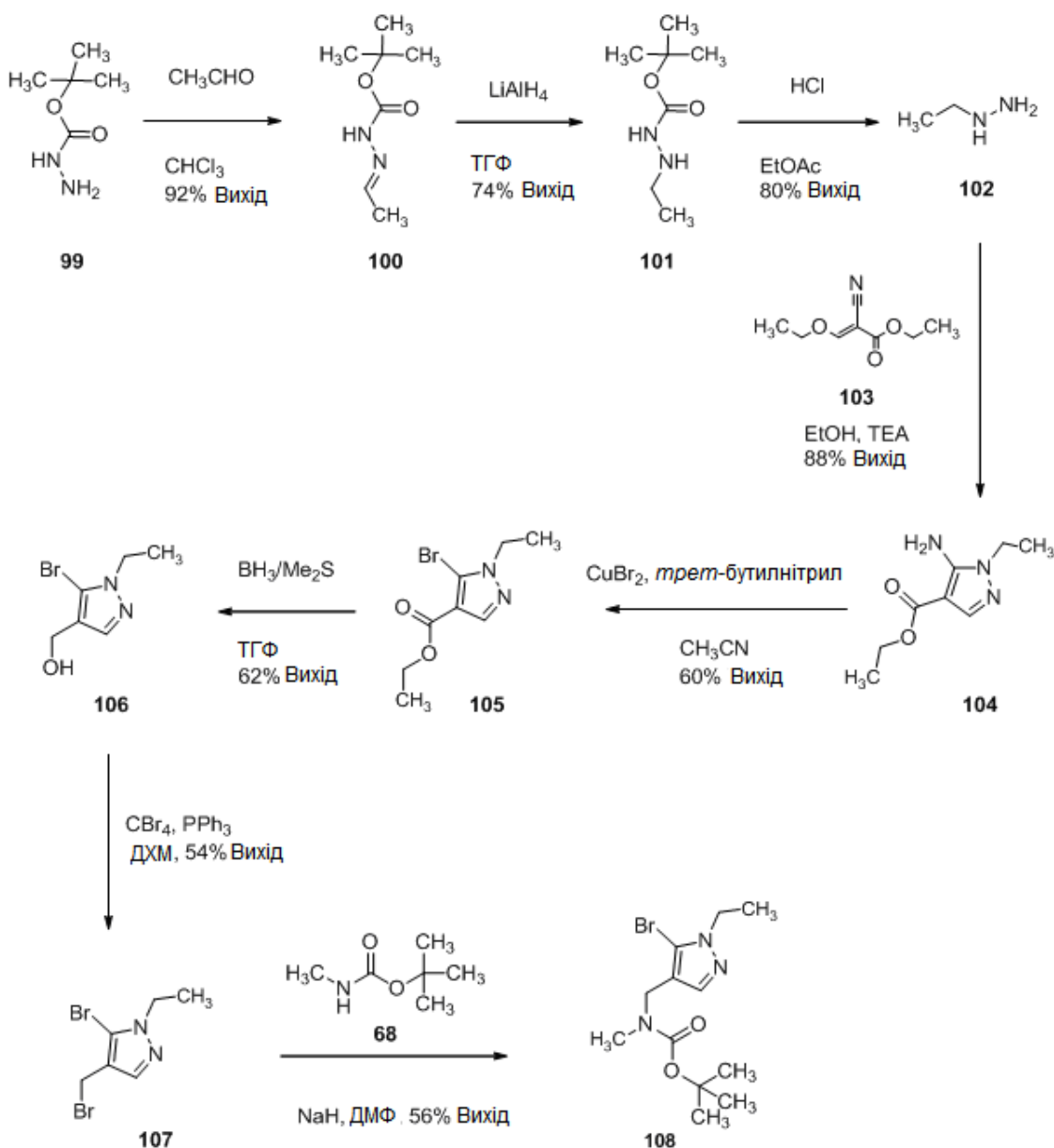
Стадія 5:

- 5 До розчину сполуки 96 (665 мг, 70% чистий) в ТГФ (12 мл) додавали метиламін (2 М в ТГФ, 3,5 мл, 6,9 ммоль). Через 2 години,  $\text{Vos}_2\text{O}$  (1,5 г, 6,9 ммоль) додавали. Через інші 2 години, реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт чистили, застосовуючи флеш-хроматографію, елюючи сумішшю гептани/EtOAc (0-20%), одержуючи сполука 97 у вигляді прозорої смоли (552 мг, 34% за 2 стадії).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,13 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1 Н), 6,71 (ш с, 1 Н), 4,42 (с, 2 Н), 3,93 (с, 3 Н), 2,87 (с, 3 Н), 1,56 - 1,16 (м, 9 Н).

Стадія 6:

- 15 До охолодженого (0 °C) розчину сполуки 97 (530 мг, 1,6 ммоль) в ДХМ (8,0 мл) додавали HCl (4 N в діоксані, 8 мл). Крижану баню видаляли та утворювався білий осад. Після завершення за РХМС, суміш концентрували, одержуючи сполуку 98 у вигляді білої твердої речовини (кількісний).

Одержання *трет*-бутил ((5-бром-1-етил-1Н-піразол-4-іл)метил)(метил)карбамату (108).



## Стадія 1:

До розчину, що перемішували, сполуки 99 (145 г, 1,1 моль) в  $\text{CHCl}_3$  (1,4 л) додавали по краплям  $\text{MeCHO}$  (40% у воді, 500 г, 4,5 моль) при кімнатній температурі. Після додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. ТШХ (петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  = 1/1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат концентрували в вакуумі, одержуючи сполуку 100 у вигляді світло-жовтої олії (160 г, 92% вихід).

## Стадія 2:

До суспензії, що перемішували  $\text{LiAlH}_4$  (22,5 г, 0,505 моль) в сухому ТГФ (1 л) додавали по краплям розчин сполуки 100 (80 г, 0,505 моль) при  $-10^\circ\text{C}$ . Після додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. ТШХ (петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  = 3/1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш гасили насиченим  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 мл) при нижче  $0^\circ\text{C}$ ,  $\text{EtOAc}$  (500 мл) вливали в зазначену вище реакційну суміш та перемішували протягом 10 хвилин. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат промивали насиченим сольовим розчином (100 мл x 3), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували в вакуумі та одержували залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (на силікагелі петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  20/1~10/1), одержуючи сполуку 101 у вигляді безбарвної олії (60 г, 74% вихід).

## Стадія 3:

До розчину, що перемішували, сполуки 101 (60 г, 0,375 моль) в  $\text{EtOAc}$  (100 мл) додавали по краплям 4 N  $\text{HCl}$  в  $\text{EtOAc}$  (200 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Після додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 годин. ТШХ (петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  = 3/1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш фільтрували, корж збирали та сушили при зниженому тиску, одержуючи сполуку 102 у вигляді білої твердої речовини (40 г, 80% вихід).

## Стадія 4:

Суміш сполуки 102 (40 г, 0,3 моль) та сполуки 103 (56 г, 0,33 моль) та  $\text{TEA}$  (105 мл, 0,76 моль) в  $\text{EtOH}$  (500 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 24 годин. ТШХ (петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  = 3/1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, одержуючи залишок, який розбавляли  $\text{EtOAc}$  (500 мл). Розчин промивали насиченим сольовим розчином (100 мл x 3), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували в вакуумі, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  (10/1~3/1), одержуючи сполуку 104 у вигляді білої твердої речовини (48 г, 88% вихід).

## Стадія 5:

До розчину, що перемішували, *трет*-бутилнітриту (35 мл, 0,31 моль) та  $\text{CuBr}_2$  (56,3 г, 0,252 моль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 л) додавали по краплям розчин сполуки 104 (38 г, 0,21 моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Після додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. ТШХ (петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  = 3/1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш виливали в 6 N водн.  $\text{HCl}$  (400 мл) та екстрагували ДХМ (200 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (100 мл x 3), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували в вакуумі, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  (20/1~1/1), одержуючи сполуку 105 у вигляді світло-жовтої олії (35 г, 60% вихід).

## Стадія 6:

До розчину, що перемішували, сполуки 105 (20 г, 81 ммоль) в сухому ТГФ (200 мл) додавали по краплям  $\text{BH}_3/\text{Me}_2\text{S}$  (1 N, 81 мл, 0,81 моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Після додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години та далі кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 годин. ТШХ (петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  = 3/1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Суміш фільтрували, та фільтрат екстрагували  $\text{EtOAc}$  (100 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл x 3), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували в вакуумі, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  (6/1~3/1), одержуючи сполуку 106 у вигляді світло-жовтої олії (10 г, 62% вихід).

## Стадія 7:

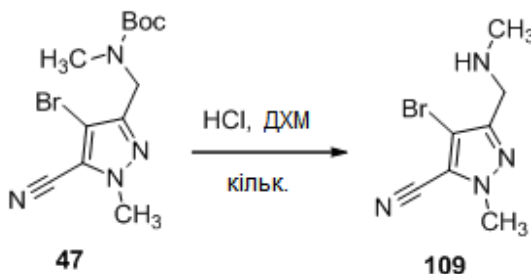
До розчину, що перемішували, сполуки 106 (10 г, 48,8 ммоль) та  $\text{PPh}_3$  (15,4 г, 58,5 ммоль) в сухому ДХМ (200 мл) додавали по краплям розчин  $\text{CBr}_4$  (19,3 г, 58,8 ммоль) в ДХМ при  $0^\circ\text{C}$ . Після додавання, реакційна суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. ТШХ (петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  = 3/1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  (50/1~10/1), одержуючи сполуку 107 у вигляді білої твердої речовини (7,0 г, 54% вихід).



## Стадія 8:

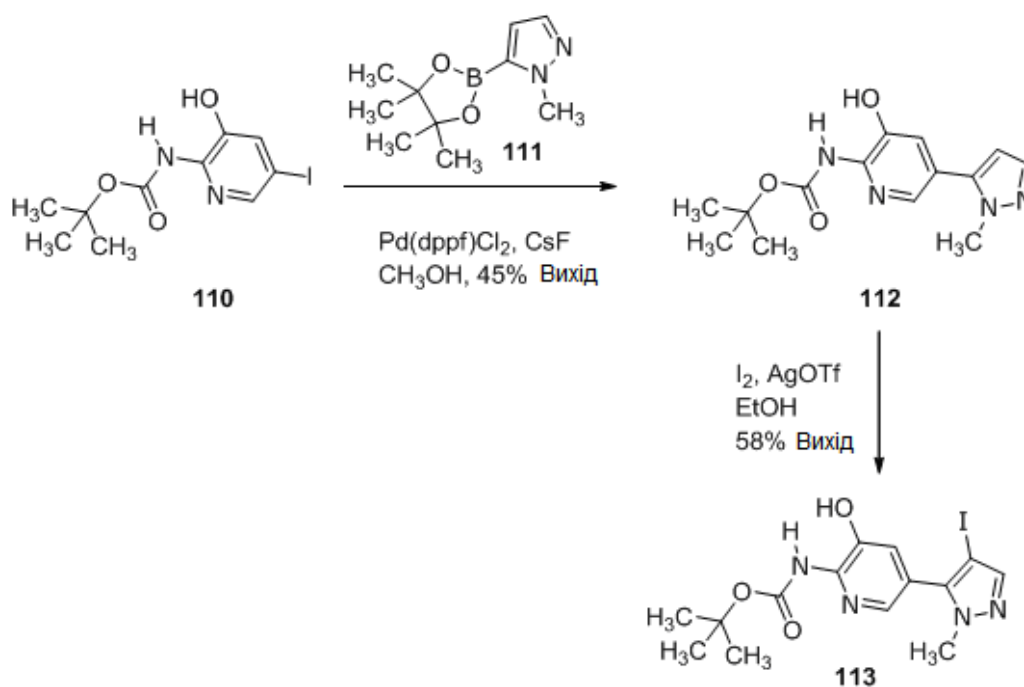
Порядок дій, описаний на стадії 4 для сполуки 70 застосовували, щоб одержати сполуку 108 у вигляді безбарвної олії (4,8 г, 56% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,53 (с, 1 H), 4,28 - 4,25 (м, 2 H), 4,23 (д, 2 H), 2,83 (с, 3 H), 1,50 (с, 9 H), 1,44 - 1,38 (м, 3 H). РХМС  $m/z$  318/320  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 Одержання 4-бром-1-метил-3-[(метиламіно)метил]-1*H*-піразол-5-карбонітрилу (109)



10 До охолодженого до 0 °С розчину сполуки 47 (1,0 г, 3,0 ммоль) в ДХМ (15 мл) додавали 4 N HCl в діоксані (3,8 мл, 15 ммоль). Давали перемішуватись при кімнатній температурі протягом 3 годин, потім концентрували в вакуумі, одержуючи сполуку 109 (810 мг, кількісний) у вигляді білої твердої речовини.

15 Одержання *трет*-бутил (3-гідрокси-5-(4-йод-1-метил-1*H*-піразол-5-іл)піридин-2-іл)карбамату (113).



## Стадія 1:

20 До суміші сполуки 110 та сполуки 111 в MeOH додавали 2 M CsF у воді. Суміш барботували азотом протягом 5 хвилин, потім додавали  $\text{PdCl}_2\text{dppf}$  1:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом ночі, потім розбавляли EtOAc, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували та концентрували. Сирий продукт чистили, застосовуючи флеш-хроматографію, елюючи гептани/EtOAc (0-75%). Фракції, які містять

25 бажаний продукт, концентрували та продукт вивільняли, застосовуючи ДХМ/ $\text{Et}_2\text{O}$ , одержуючи сполуку 112 (960 мг, 45% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,46 (с, 9 H) 3,85 (с, 3 H) 6,44 (с, 1 H) 7,31 (с, 1 H) 7,48 (с, 1 H) 7,99 (с, 1 H) 9,02 (с, 1 H) 10,12 (с, 1 H).

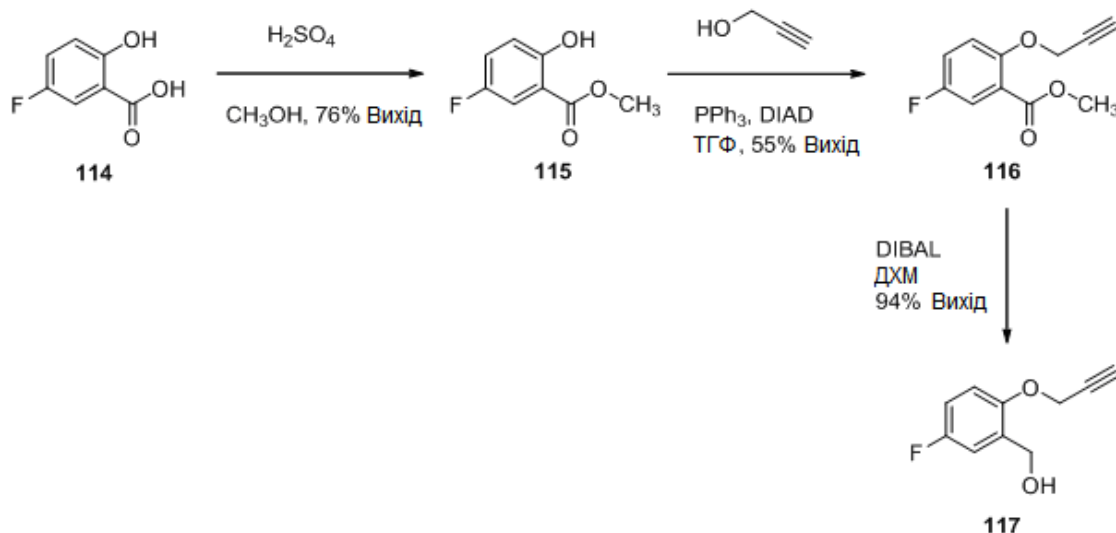
## Стадія 2:

До суміші сполуки 112 (960 мг, 3,3 ммоль) та AgOTf (850 мг, 3,3 ммоль) в EtOH (30 мл)



додавали розчин  $I_2$  (0,25 М в EtOH, 13 мл, 3,31 ммоль). Через 1 годину, додавали додатковий AgOTf (425 мг, 1,66 ммоль) та  $I_2$  (0,25 М в EtOH, 6,6 мл, 1,66 ммоль). Одноразовий РХМС показала, що реакція завершилась, суміш фільтрували та маточний розчин розбавляли EtOAc, промивали 1 N  $Na_2CO_3$ , насиченим  $Na_2S_2O_3$ /вода та насиченим сольовим розчином. Об'єднані водні шари нейтралізували 4 N HCl та екстрагували ДХМ (2х). Об'єднані органічні екстракти сушили над  $(MgSO_4)$ , фільтрували та концентрували. Сирий продукт чистили, застосовуючи флеш-хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю гептани/EtOAc (0-100%) та одержували сполуку 113 у вигляді кремової твердої речовини (800 мг, 58% вихід).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  1,47 (с, 9 H), 3,80 (с, 3 H), 7,25 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1 H), 7,63 (с, 1 H), 7,89 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1 H), 9,02 (с, 1 H), 10,28 (ш с, 1 H).

Одержання (5-флуор-2-(проп-2-ін-1-ілокси)феніл)метанол (117).



#### Стадія 1:

До розчину сполуки 114 (2,5 г, 16 ммоль) в метанолі (32 мл) додавали сульфатну кислоту (2,0 мл, 21 ммоль). Розчин нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі, охолоджували до кімнатної температури та концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc, промивали насиченим  $NaHCO_3$  (3х), насиченим сольовим розчином, сушили  $(MgSO_4)$ , фільтрували та концентрували, одержуючи сполуку 115 у вигляді кремової твердої речовини (2,1 г, 76% вихід).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  3,89 (с, 3 H), 7,01 (дд,  $J = 9,1, 4,5$  Гц, 1 H), 7,40 (тд,  $J = 8,6, 3,2$  Гц, 1 H), 7,45 - 7,54 (м, 1 H), 10,28 (с, 1H).

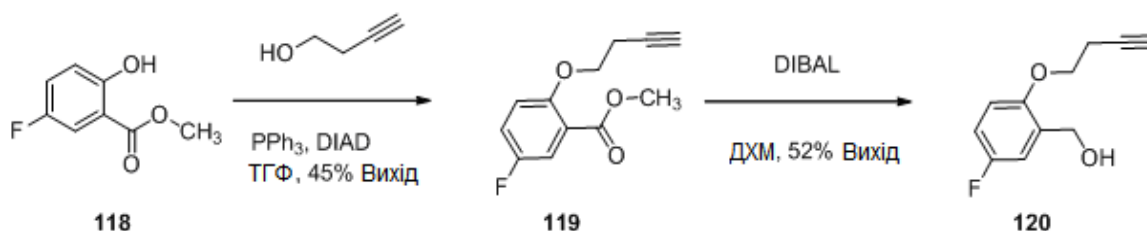
#### Стадія 2:

До розчину сполуки 115 (2,1 г, 12 ммоль), пропаргілового спирту (830 мкл, 14 ммоль), та трифенілфосфіну (4,8 г, 18 ммоль) в ТГФ (31 мл) додавали ТЕА (1,7 мл, 12 ммоль), після чого DIAD (3,7 мл, 18 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та концентрували. Залишок чистили, застосовуючи флеш-хроматографію, елюючи гептани/EtOAc (0-30%), одержуючи сполуку 116 у вигляді голкоподібної твердої речовини (1,4 г, 55% вихід).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  3,51 - 3,64 (м, 1 H), 3,80 (с, 3 H), 4,86 (д,  $J = 2,3$  Гц, 2 H), 7,25 (дд,  $J = 9,1, 4,3$  Гц, 1 H), 7,38 - 7,55 (м, 2 H).

#### Стадія 3:

До охолодженого ( $-78^\circ C$ ) розчину сполуки 116 (1,4 г, 6,7 ммоль) в ДХМ (34 мл) додавали DiBAL (1 М в гексанах, 18,5 мл, 18,5 ммоль) по краплям за допомогою шприцевого насоса при  $\sim 1$  мл/хв. Реакційну суміш гасили MeOH (10 мл) при  $-78^\circ C$ . Суху крижану баню видаляли, потім додавали насичений розчин натрію калію тартрату (40 мл), та реакційну суміш розбавляли EtOAc (50 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім розбавляли EtOAc, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над  $MgSO_4$ , фільтрували та концентрували, одержуючи сполуку 117 у вигляді прозорої олії (1,1 г, 94% вихід).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  3,55 (т,  $J = 2,4$  Гц, 1 H), 4,48 (д,  $J = 5,8$  Гц, 2 H), 4,79 (д,  $J = 2,3$  Гц, 2 H), 5,20 (т,  $J = 5,7$  Гц, 1 H), 7,03 (дд,  $J = 6,2, 1,6$  Гц, 2 H), 7,13 - 7,21 (м, 1 H).

Одержання (2-(бут-3-ін-1-ілокси)-5-флуорфеніл)метанолу (120).



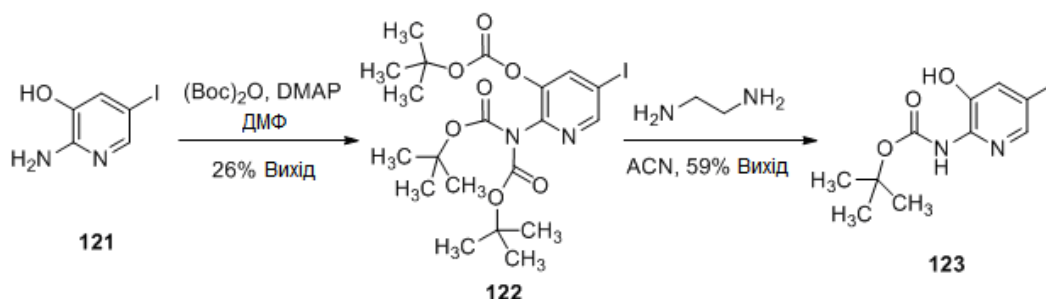
## Стадія 1:

Порядок дій, описаний на стадії 2 для сполуки 117 застосовували, щоб одержати сполуку 119 (13 г, 45% вихід).

## Стадія 2:

Порядок дій, описаний на стадії 3 для сполуки 117 застосовували, щоб одержати сполуку 120 (13 г, 52% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,20 - 7,17 (м, 1 Н), 7,05 - 6,96 (м, 2 Н), 5,20 (т, 1 Н), 4,54 (т, 2 Н), 4,08 (т, 2 Н), 2,90 (т, 1 Н), 2,66 - 2,62 (м, 2 Н). РХМС  $m/z$  176  $[\text{M} - \text{OH}]^+$ .

Одержання *трет*-бутилового естеру (3-гідрокси-5-йодпіридин-2-іл)карбамінової кислоти (123)



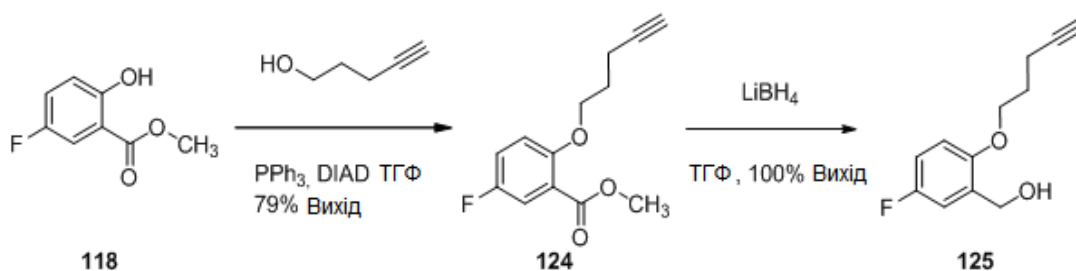
## Стадія 1:

Суміш 2-аміно-5-йодпіридин-3-ольної сполуки 121 (623 мг, 2,64 ммоль), 4-диметамінопіридину (64,5 мг, 0,528 ммоль) та ди-*трет*-бутилдикарбонату (1,73 г, 7,92 ммоль) в ДМФ (7,5 мл) перемішували при к.т. протягом ночі. Суміш розбавляли EtOAc, промивали насиченим водним розчином бікарбонату (2х), насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували досуха. Залишок чистили, застосовуючи флеш-хроматографію (ISCO 40г картридж), застосовуючи градієнт 0-35% EtOAc/гептан як елюєнт, одержуючи сполуку 122 (372 мг, 26,3%) у вигляді смоли.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  м.ч. 8,62 (д,  $J=1,77$  Гц, 1 Н) 8,36 (д,  $J=1,77$  Гц, 1 Н), 1,48 (с, 9 Н), 1,39 (с, 18 Н)

## Стадія 2:

Суміш сполуки 122 (106 мг, 0,98 ммоль) та N,N-діетилендіаміну (30,6 мкл, 0,218 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл) перемішували при к.т. протягом 5 год. Вихідну речовину все ще спостерігали на РХМС. Додавали більше N,N-діетилендіаміну (28 мкл, 0,198 ммоль). Після перемішування при к.т. протягом іншої 1 години, РХМС показала, що реакція завершилась. Суміш концентрували досуха, та залишок чистили, застосовуючи флеш-хроматографію, застосовуючи градієнт 0-50% дихлорметан/гептан як елюєнт, одержуючи сполуку 123 у вигляді білої твердої речовини з 59% виходом.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  м.ч. 10,29 (ш с, 1 Н), 8,83 (с, 1 Н), 8,00 (д,  $J=1,52$  Гц, 1 Н), 7,48 (д,  $J=1,77$  Гц, 1 Н), 1,43 (с, 9 Н).

Одержання (5-флуор-2-(пент-4-ін-1-ілокси)феніл)метанолу (125).



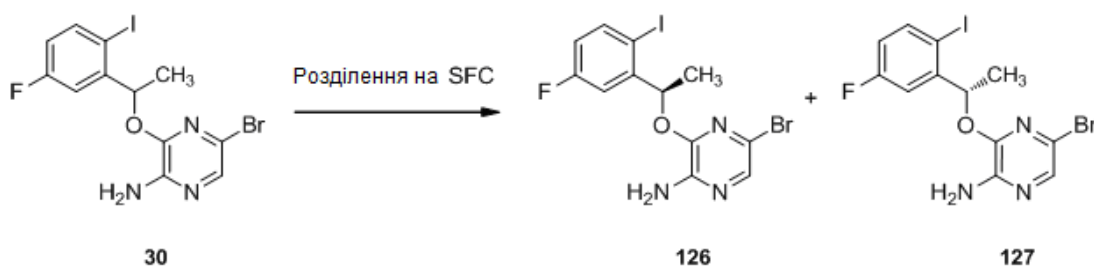
Стадія 1:

Порядок дій, описаний на стадії 2 для сполуки 117 застосовували, щоб одержати сполуку 124 (10,0 г, 79% вихід).

Стадія 2:

До розчину, що перемішували, сполуки 124 (9,0 г, 38,1 ммоль) в сухому ТГФ (180 мл) додавали порціями  $\text{LiBH}_4$  (2,1 г, 95,2 ммоль) при 0 °С під азотом. Після додавання, суміш перемішували при 50 °С протягом 5 годин. ТШХ (петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  = 6: 1) показала, що реакція завершилась. Суміш охолоджували до 0 °С, та додавали воду (50 мл) по краплям. Водний шар екстрагували  $\text{EtOAc}$  (150 мл  $\times$  2). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином (150 мл  $\times$  2), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (петролейний етер /  $\text{EtOAc}$  = 15:1), одержуючи сполуку 125 у вигляді жовтої олії (9,0 г, 100% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,22 - 7,19 (м, 1 H), 7,08 - 6,98 (м, 2 H), 5,23 (т, 1 H), 4,55 (т, 2 H), 4,08 (т, 2 H), 2,88 (т, 1 H), 2,40 - 2,38 (м, 2 H), 1,97 - 1,91 (м, 2 H). РХМС  $m/z$  191  $[\text{M} - \text{OH}]^+$ .

SFC розділення 5-бром-3-[1-(5-флуор-2-йодфеніл)етокси]піразин-2-аміну (30) на 5-бром-3-[(1*R*)-1-(5-флуор-2-йодфеніл)етокси]піразин-2-амін (126) та 5-бром-3-[(1*S*)-1-(5-флуор-2-йодфеніл)етокси]піразин-2-амін (127)

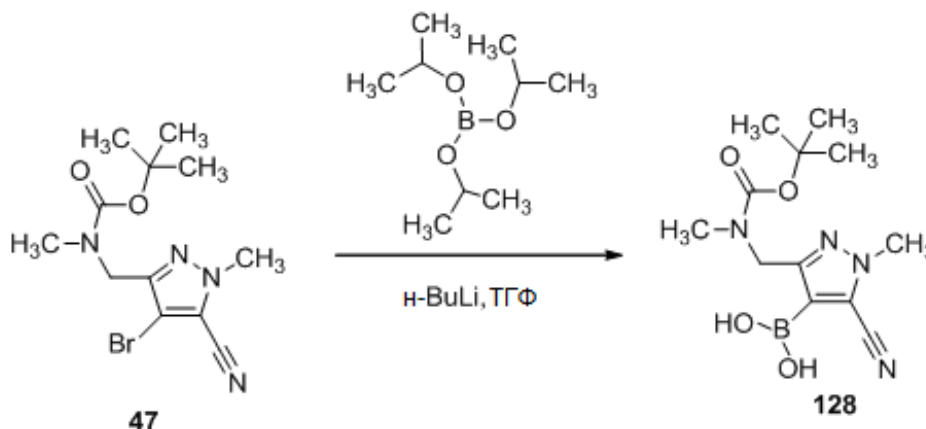


Сполуку 30 (18 г) розділяли, застосовуючи SFC та одержували сполуку 126 (Пік 1) (7,75 г, 86%) та сполуку 127 (Пік 2) (7,72 г, 85%) у вигляді жовтих твердих речовин. Chiralpak AD-H (250  $\times$  4,6 мм I.D., 5 мікрон розмір частинки) колонку елюювали 15% метанолом в  $\text{CO}_2$  @ 140 бар зі швидкістю потоку 3 мл/хв та одержували Пік 1 час утримування 3,76 хвилин та Пік 2 час утримування 4,51 хвилин.

Сполука 126 (Пік 1): 99 % ен.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,87 (дд,  $J$  = 5,8, 8,8 Гц, 1 H), 7,61 - 7,54 (м, 2 H), 6,98 (дт,  $J$  = 3,0, 8,6 Гц, 1 H), 6,71 (с, 2 H), 6,18 - 6,04 (м, 1 H), 1,53 (д,  $J$  = 6,3 Гц, 1 H). РХМС  $m/z$  437/439  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

Сполука 127 (Пік 2): > 98% ен.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,86 (дд,  $J$  = 5,8, 8,8 Гц, 1 H), 7,62 - 7,54 (м, 2 H), 6,97 (дт,  $J$  = 3,1, 8,5 Гц, 1 H), 6,71 (с, 2 H), 6,17 - 6,04 (м, 1 H), 1,52 (д,  $J$  = 6,5 Гц, 3 H). РХМС  $m/z$  437/439  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

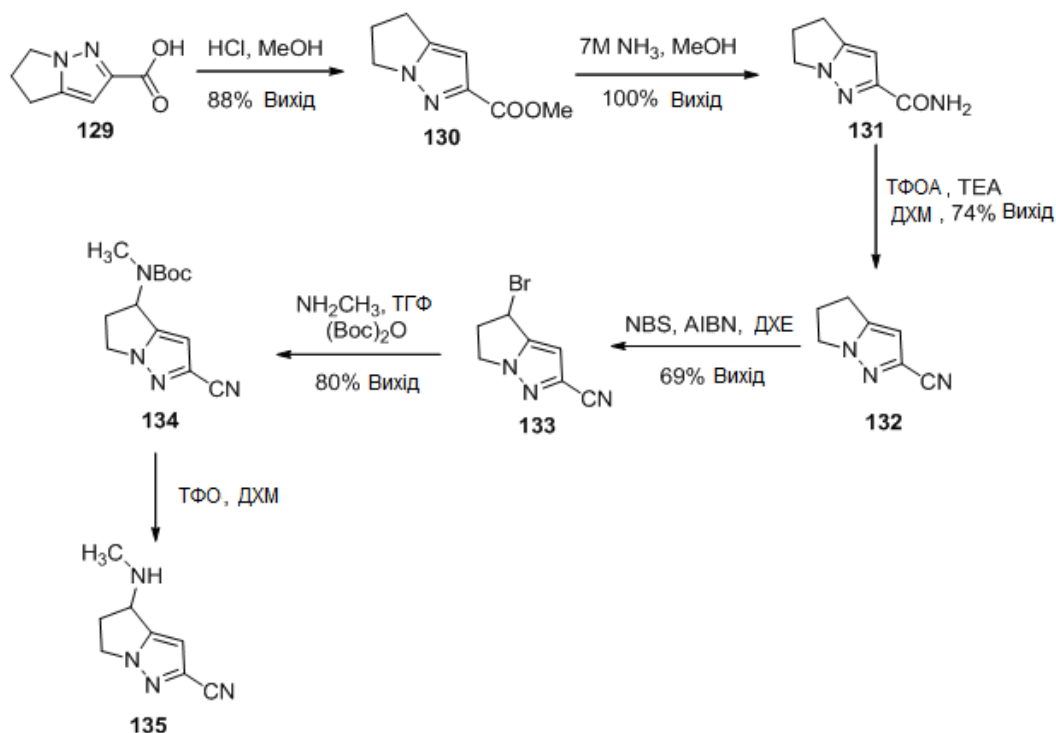
Одержання 3-[[*трет*-бутоксикарбоніл](метил)аміно]метил-5-ціано-1-метил-1*H*-піразол-4-іл)боронової кислоти (128)



До розчину сполуки 47 (800 мг, 2,43 ммоль) в безводному ТГФ (30 мл) при -78 °С додавали  $n\text{-BuLi}$  (1,2 мл, 2,5М в гексанах, 3,2 ммоль) по краплям за допомогою шприця. Суміш ставала

оранжевого кольору та її перемішували при  $-78^{\circ}\text{C}$  протягом 30 хвилин. Розчин триізопропілборату (0,85 мл, 3,64 ммоль) в ТГФ (5 мл) додавали по краплям за допомогою крапельної воронки. Одержану в результаті суміш перемішували при  $-78^{\circ}\text{C}$  протягом 30 хвилин. 1N HCl (6 мл) додавали по краплям та охолоджуючу баню видаляли. Суміші давали нагрітися до кімнатної температури. Суміш розподіляли між EtOAc/насиченим сольовим розчином та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над  $(\text{MgSO}_4)$  та об'єм зменшували до мінімального, одержуючи 738 мг залишку, який повертали в MeOH (17,2 мл), одержуючи 0,14M розчин сполуки 128, який застосовували без додаткової очистки.

Одержання 4-(метиламіно)-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-карбонітрилу (135)



#### Стадія 1:

Розчин сполуки 129 (284 мг, 1,87 ммоль) в MeOH (10 мл) обробляли 4 краплями конц. HCl. Реакційну суміш нагрівали при  $50^{\circ}\text{C}$  протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрували, та розподіляли між EtOAc та насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$ . Реакційну суміш екстрагували EtOAc, та об'єднані органічні шари сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), та концентрували, одержуючи сполуку 130 (273 мг, 88%) у вигляді майже білої твердої речовини. РХМС ЕС  $m/z$  167  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Стадія 2:

Суміш сполуки 130 (273 мг, 1,64 ммоль) в 7M  $\text{NH}_3$  в MeOH (5 мл) нагрівали при  $80^{\circ}\text{C}$  в герметично закритій пробірці протягом 20 годин. Реакційну суміш концентрували до майже білої твердої речовини, яку перерозчиняли в 7M  $\text{NH}_3$  в MeOH (5 мл), та нагрівали протягом додаткових 60 годин. Реакційну суміш концентрували, одержуючи сполуку 131 (276 мг, 100%) у вигляді коричнюватої твердої речовини, яку застосовували на наступній стадії без додаткової очистки. РХМС ЕС  $m/z$  152  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Стадія 3:

До суспензії сполуки 131 (248 мг, 1,64 ммоль) в ДХМ (10 мл) додавали TEA (0,686 мл, 4,92 ммоль). Одержану в результаті суміш охолоджували до  $0^{\circ}\text{C}$  та додавали ТФОА (0,456 мл, 3,28 ммоль). Через 1,5 години РХМС показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш концентрували та чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-50% EtOAc/гептан), одержуючи 5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-карбонітрил, сполуку 132 (168 мг, 74%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  6,70 (с, 1 H) 4,13 - 4,21 (м, 2 H) 2,89 (т,  $J = 7,33$  Гц, 2 H), 2,53 - 2,62 (м, 2 H).

#### Стадія 4:

Сполуку 132 (165 мг, 1,24 ммоль), NBS (451 мг, 2,51 ммоль) та AIBN (10,2 мг, 0,062 ммоль) загрузжали в ДХЕ (8 мл), та реакційну суміш нагрівали при  $85^{\circ}\text{C}$  протягом 60 годин. Реакційну суміш концентрували, одержуючи кремову тверду речовину. Додавали воду (10 мл), та водний

шар екстрагували EtOAc (2x). Органічні шари сушили над (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), концентрували та чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-30% EtOAc/гептани), одержуючи сполуку 133 (182 мг, 69%) у вигляді густої оранжевої олії. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,59 (с, 1 Н) 5,35 (дд, *J* = 6,82, 1,77 Гц, 1 Н) 4,35 - 4,46 (м, 1 Н) 4,21 - 4,29 (м, 1 Н) 3,28 (ддт, *J* = 14,81, 8,32, 8,32 Гц, 1 Н) 2,95 (ддт, *J* = 14,59, 6,76, 1,96 Гц, 1 Н).

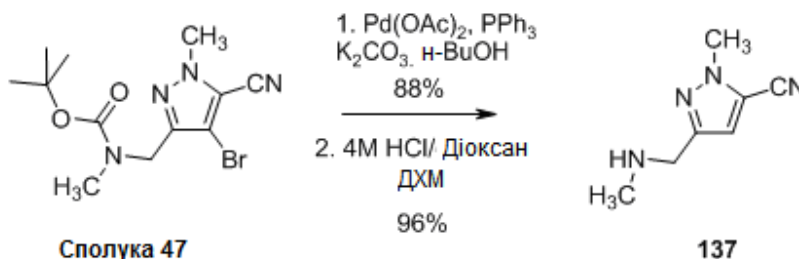
Стадія 5:

До охолодженого розчину сполуки 133 (182 мг, 0,858 ммоль) в ТГФ (8 мл) додавали 2М NH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> в ТГФ (1,27 мл). Суміш перемішували при 50 °С протягом 14 годин. РХМС показує ~50% завершення. Додавали додаткових 4 мл 2М NH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> в ТГФ, та одержану в результаті суміш нагрівали при 50 °С протягом 16 годин. Реакційній суміші давали охолонути, додавали (Вос)<sub>2</sub>O (281 мг, 1,29 ммоль), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували, та розподіляли між водою та EtOAc. Органічну фазу відокремлювали, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), та концентрували, одержуючи коричневий залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-50% EtOAc/гептан), одержуючи сполуку 134 (180 мг, 80%) у вигляді безбарвної олії. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,44 (д, *J* = 0,76 Гц, 1 Н) 5,53 - 5,82 (м, 1 Н) 4,33 (ддд, *J* = 11,68, 9,28, 4,55 Гц, 1 Н) 4,13 (ддд, *J* = 11,75, 8,72, 6,82 Гц, 1 Н) 2,98 (дтд, *J* = 13,58, 8,94, 4,67 Гц, 1 Н) 2,64 (ш с, 3 Н) 2,49 (д, *J* = 5,56 Гц, 1 Н) 1,43 (с, 9 Н). РХМС ЕС *m/z* 263 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадія 6:

До розчину сполуки 134 (180 мг, 0,686 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали ТФО (2 мл). Реакція завершилась через 1 годину. Реакційну суміш концентрували, одержуючи сполуку 135 (237 мг) у вигляді густої жовтої олії, яку застосовували без додаткової очистки. РХМС ЕС *m/z* 163 [M+H]<sup>+</sup>.

Одержання 1-метил-3-((метиламіно)метил)-1*H*-піразол-5-карбонітрилу (137)



Стадія 1:

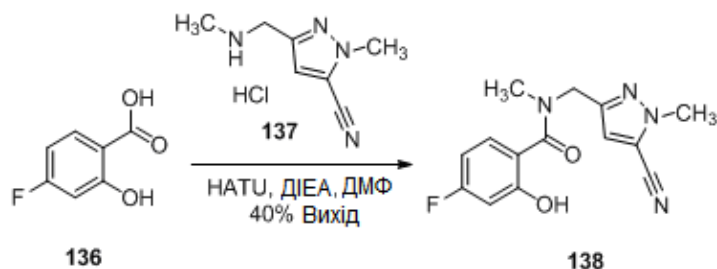
Суспензію сполуки 47 (118 г, 358 ммоль) в н-бутанолі (1,20 л) дегазували та розміщали під азотом. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (99,0 г, 716 ммоль), потім додавали трифенілфосфін (18,7 г, 71,3 ммоль) та паладій (II) ацетат (4,00 г, 17,8 ммоль), та суміш нагрівали протягом 4 годин, досягаючи 80 °С через 1 годину, та досягаючи кипіння через 3 години. Суміші давали охолонути до кімнатної температури, потім розбавляли EtOAc (1 л) та промивали водою (1 л) та насиченим сольовим розчином (1 л). Органічний шар сушили (MgSO<sub>4</sub>) та фільтрували. При стоянні протягом ночі утворилась невелика кількість осаду, та, таким чином, суміш фільтрували та потім концентрували в вакуумі, одержуючи 117,4 г коричневої олії. Очистка, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (10-30% EtOAc/гептан), дала Вос-захищену проміжну сполуку 137A у вигляді жовтої олії (74,8 г, 83,5%). Нечисті фракції об'єднували, одержуючи 5,98 г жовтої олії, яку далі чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, елюючи 10% EtOAc в гептані, підвищуючи полярність до чистого EtOAc. Це дало додаткові 3,92 г сполуки 137A у вигляді жовтої олії (4,4%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,68 (с, 1Н), 4,38 (с, 2Н), 4,01 (с, 3Н), 2,84 (с, 3Н), 1,47 (с, 9Н). РХМС ЕС *m/z* 251 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадія 2:

Розчин сполуки 137 (78,7 г, 314 ммоль) в дихлорметані (400 мл) охолоджували до 0 °С під азотом та додавали 4М розчин HCl в діоксані (400 мл, 1,6 моль) протягом 5 хвилин. Після перемішування при 0 °С протягом 30 хвилин суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом додаткових 3 годин. Реакційну суміш концентрували до приблизно 150 мл, охолоджували та фільтрували, промиваючи ТБМЕ 100 мл). Залишок сушили на повітрі, одержуючи сполуку 137 у вигляді безбарвної кристалічної твердої речовини (56,12 г, 96%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,50 (с, 2Н), 7,31 (с, 1Н), 4,13 (с, 2Н), 4,03 (с, 3Н), 2,52 (с, 3Н). РХМС ЕС *m/z* 151 [M+H]<sup>+</sup>.

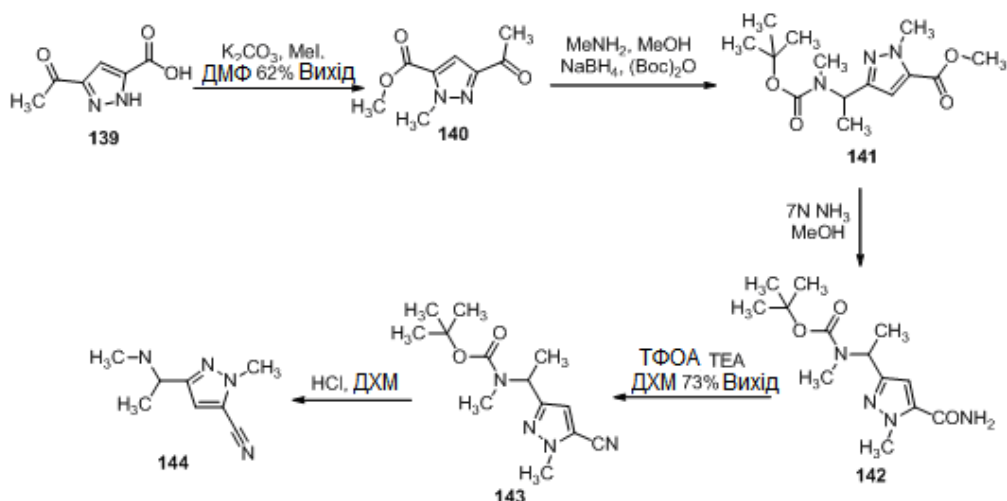
Одержання N-[(5-ціано-1-метил-1*H*-піразол-3-іл)метил]-4-флуор-2-гідрокси-*N*-метил бензаміду (138)





До розчину 4-флуор-2-гідроксибензойної кислоти 136 (500 мг, 3,2 ммоль), (5-ціано-1-метил-1H-піразол-3-іл)-N-метилметанамонію хлориду 137 (600 мг, 3,2 ммоль) та HATU (1,4 г, 3,5 ммоль) в ДМФ (21 мл) додавали ДІЕА (2,8 мл, 16 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 14 годин, розчин концентрували та чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, елюючи гептан/етилацетат (0-75%), одержуючи сполуку 138 (370 мг, 40%) у вигляді напівтвердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, 80  $^\circ\text{C}$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,08 (с, 1 H) 7,19 (м, 1 H) 6,94 (с, 1 H) 6,70 - 6,59 (м, 2 H) 4,52 (с, 2 H) 3,98 (д,  $J = 0,8$  Гц, 3 H) 2,86 (с, 3 H). РХМС АРСІ  $m/z$  298  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання 1-метил-3-[1-(метиламіно)етил]-1H-піразол-5-карбонітрилу (144)



#### Стадія 1:

До суспензії, що перемішували, сполуки 139 (200 мг, 1,3 ммоль), калію карбонату (450 мг, 3,26 ммоль) в ДМФ (5 мл) додавали метилйодид (456 мг, 3,21 ммоль) по краплях при кімнатній температурі. Ємність герметизували, та суміш нагрівали при 50  $^\circ\text{C}$  протягом 1 години. РХМС показує повну витрату вихідної речовини та 2 продукти в співвідношенні  $\sim 3 : 1$ . Суміш розподіляли між EtOAc/насиченим сольовим розчином. Водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали водою (2х), насиченим сольовим розчином (1х), сушили над  $\text{MgSO}_4$  та об'єм зменшували до мінімуму. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, застосовуючи градієнт 10-75% EtOAc/гептан як елюєнт. Виділяли два ізомери, де основним ізомером є сполука 140 (146 мг білої твердої речовини, 62 %) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,32 (с, 1 H) 4,25 (с, 3 H) 3,91 (с, 3 H) 2,59 (с, 3 H). Незначний регіоізомер (49 мг, 21%)  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38 (с, 1 H) 4,24 (с, 3 H) 3,96 (с, 3 H) 2,56 (с, 3 H).

#### Стадія 2:

До розчину сполуки 140 (1,13 г, 6,2 ммоль) в метанолі (50 мл) додавали розчин метиламіну (3,8 мл, 2 М в ТГФ, 7,6 ммоль), давали перемішуватись при кімнатній температурі протягом 20 годин. До реакційної суміші додавали  $\text{NaBH}_4$  (235 мг, 6,21 ммоль). Спочатку спостерігалось інтенсивне виділення газу, яке припинялось через  $\sim 30$  хвилин. РХМС показала повне перетворення в амін. До одержаної в результаті суміші додавали  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (2 г, 9,1 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш концентрували досуха. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, застосовуючи

градієнт 10-75% EtOAc/гептан як елюєнт. Потрібні фракції об'єднували та концентрували, одержуючи сполуку 141 (1,6 г, ~85% чистий) у вигляді олії. Дану речовину безпосередньо брали на наступну стадію без додаткової очистки,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, 80 °С,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6,67 (с, 1 Н) 5,26 (кв,  $J=7,05$  Гц, 1 Н) 4,05 (с, 3 Н) 3,84 (с, 3 Н) 2,60 (с, 3 Н) 1,43 (д,  $J=7,30$  Гц, 12 Н).

5 Стадія 3:

Сполуку 141 (1,6 г, 5,4 ммоль) розчиняли в 7М розчині аміаку в метанолі (20 мл). Ємність герметизували, та суміш нагрівали при 50 °С протягом 5 днів. РХМС показала повне перетворення в потрібний продукт. Суміш концентрували, одержуючи сполуку 142 (1,496 г ~85% чистота) у вигляді смоли. Дану речовину безпосередньо брали на наступну стадію без додаткової очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, 80 °С,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,38 (ш с, 2 Н) 6,69 (с, 1 Н) 5,26 (кв,  $J=6,97$  Гц, 1 Н) 4,01 (с, 3 Н) 2,60 (с, 3 Н) 1,44 (с, 9 Н) 1,41 (д,  $J=7,05$  Гц, 3 Н).

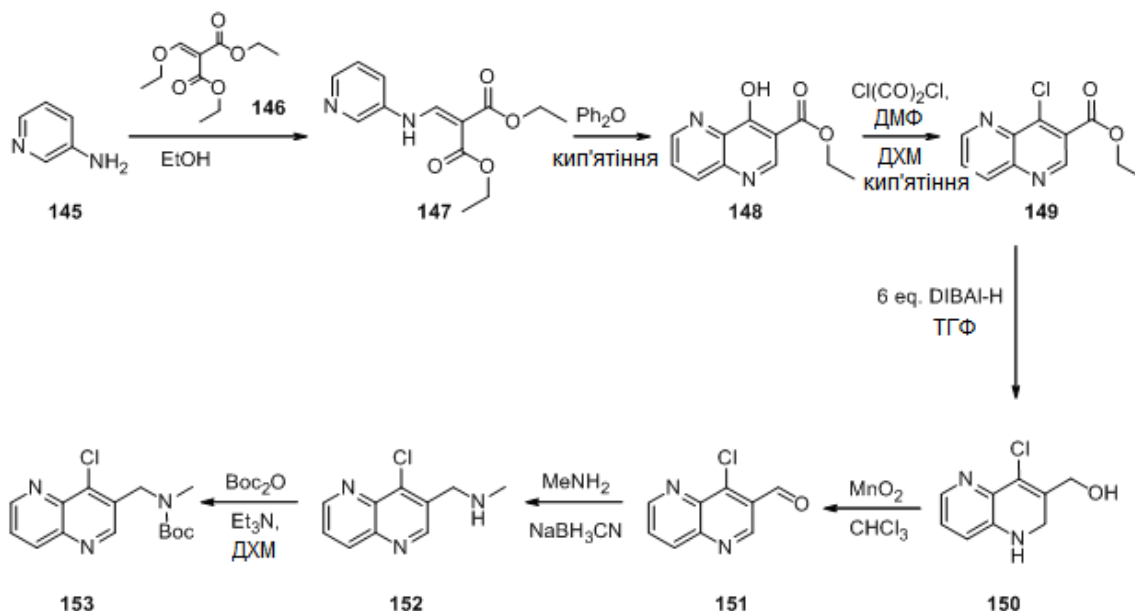
Стадія 4:

До суспензії сполуки 142 (1,496 г, 5,3 ммоль) в дихлорметані (20 мл) додавали триетиламін (2,2 мл, 15,9 ммоль). Одержану в результаті суспензію охолоджували до -10 °С, та розчин трифлуороцтового ангідриду (1,5 мл, 10,6 ммоль) в дихлорметані (10 мл) додавали по краплям протягом 20 хвилин. Після того, як додавання завершили, реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години. Суміш розподіляли між дихлорметаном та водним  $\text{NaHCO}_3$ . Водний шар екстрагували дихлорметаном (2х). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$  та концентрували одержуючи темно-жовту олію. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, застосовуючи градієнт 10-75% EtOAc/гептан як елюєнт. Потрібні фракції концентрували, одержуючи сполуку 143 (1,026 г, 73%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, 80 °С,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6,90 (с, 1 Н) 5,27 (кв,  $J=7,13$  Гц, 1 Н) 3,97 (с, 3 Н) 2,61 (с, 3 Н) 1,37 - 1,51 (м, 12 Н).

Стадія 5:

До розчину сполуки 143 (300 мг, 1,14 ммоль) в дихлорметані (4,5 мл) додавали розчин  $\text{HCl}$  в діоксані (4М, 4,5 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години, одержаний в результаті розчин зменшували до мінімального об'єму. Залишок концентрували з толуолу та сушили при 50 °С в вакуумній шафі протягом 1,5 години, одержуючи сполуку 144 (228 мг, кількісний) у вигляді білої твердої речовини. Речовину безпосередньо брали на наступну стадію без очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, 80 °С,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,39 (ш с, 2 Н) 7,30 (с, 1 Н) 4,42 (кв,  $J=6,88$  Гц, 1 Н) 4,03 (с, 3 Н) 2,46 (с, 3 Н) 1,59 (д,  $J=6,80$  Гц, 3 Н).

Одержання *трет*-бутил [(4-хлор-1,5-нафтиридин-3-іл)метил]метилкарбамату (153)



Стадія 1:

Суміш сполуки 145 (35 г, 0,372 моль) та сполуки 146 (96,5 г, 0,447 моль) в EtOH (300 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. ТШХ (РЕ/EtOAc 1/1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, одержуючи залишок. Петролейний етер (200 мл) додавали, та потім перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Суміш фільтрували, одержуючи сполуку 147 (95 г, 97%) у вигляді майже білої твердої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,03-11,00 (д, 1H), 8,50-8,41 (м, 3H), 7,49-7,47 (д, 1H), 7,34-7,30 (м, 1H), 4,35-4,20 (м, 4H), 1,62-1,18 (м, 6H).

Стадія 2:

До киплячого розчинника  $\text{Ph}_2\text{O}$  (200 мл) додавали порціями сполуку 147 (30 г, 0,113 моль). Після додавання, одержану в результаті суміш перемішували при 250~260 °C протягом 30 хвилин. ТШХ (PE/EtOAc 1/1) показала, що вихідна речовина повністю витратилась. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та потім виливали в EtOAc (200 мл). Суміш фільтрували, та вологий корж промивали EtOH (50 мл), EtOAc (50 мл) та петролейним етером (50 мл), одержуючи сполуку 148 (11 г, 45%) у вигляді коричневої твердої речовини.

Стадія 3:

До суспензії сполуки 148 (12 г, 55 ммоль) та ДМФ (5 мл) в ДХМ (200 мл) додавали по краплям оксалілхлорид (20 мл) при нижче 0 °C. Після додавання, одержану в результаті суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом трьох годин. ТШХ (PE/EtOAc 3/1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш обережно виливали в крижану воду. Суміш концентрували *в вакуумі*, щоб видалити ДХМ. Суміш екстрагували МТБЕ (500 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (100 мл x 2), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували *в вакуумі*, одержуючи залишок, який чистили, *застосовуючи* колоночну хроматографію (силікагель, PE/EtOAc 5/1), одержуючи сполуку 149 (6 г, 46%) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,26 (с, 1H), 9,17-9,16 (д, 1H), 8,49-8,16 (д, 1H), 7,81-7,78 (т, 1H), 4,56-4,51 (кв, 2H), 1,50-1,47 (м, 3H).

Стадія 4:

До розчину сполуки 149 (4 г, 16,9 ммоль) в сухому ТГФ (100 мл) додавали по краплям DIBAL-H (101,4 мл, 101,4 ммоль, 1M в толуолі) при нижче 0 °C. Після додавання, одержану в результаті суміш перемішували при даній температурі протягом 3 годин. ТШХ (PE/EtOAc 1/1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш гасили насиченим водн.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (100 мл) при нижче 0 °C та перемішували при даній температурі протягом 30 хвилин та потім при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Суміш фільтрували. Вологий корж промивали EtOAc (100 мл x 5). Об'єднані фільтрати промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували *в вакуумі*, одержуючи залишок, який чистили кристалізацією з ДХМ (10 мл), одержуючи сполуку 150 (2,5 г, 75,1%) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,96-7,95 (д, 1H), 6,94-6,91 (м, 1H), 6,75-6,68 (т, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,42 (с, 2H), 3,79-3,71 (ш с, 1H), 1,70-1,63 (ш с, 1H).

Стадія 5:

Суміш сполуки 150 (2,5 г, 12,7 ммоль) та  $\text{MnO}_2$  (10 г, 115 ммоль) в  $\text{CHCl}_3$  (100 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. ТШХ (PE/EtOAc 1/1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш фільтрували, та вологий корж промивали ДХМ (20 мл x 5). Об'єднані фільтрати сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували *в вакуумі*, одержуючи сполуку 151 (2,1 г, 86%) у вигляді майже білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,80 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 9,19-9,11 (м, 1H), 8,51-8,44 (м, 1H), 7,86-7,79 (м, 1H).

Стадія 6:

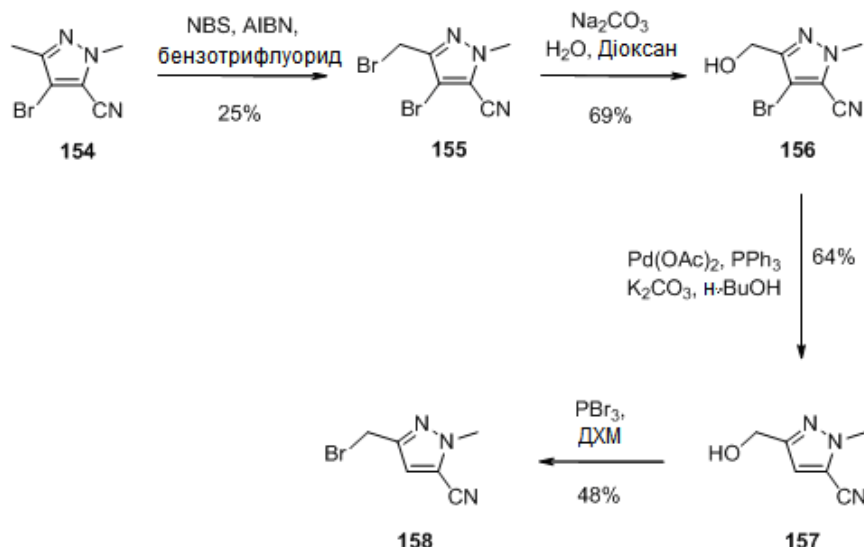
Суміш сполуки 151 (2,7 г, 14,02 ммоль),  $\text{MeNH}_2\cdot\text{HCl}$  (1,9 г, 28,04 ммоль),  $\text{MgSO}_4$  (5 г) та  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,83 г, 158,04 ммоль) в метанолі (50 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім додавали  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (2,5 г, 42,06 ммоль) до зазначеної вище суміші та потім перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. ТШХ (PE/EtOAc 1/1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш концентрували *в вакуумі*, одержуючи сирю сполуку 152, яку застосовували на наступній стадії без будь-якої додаткової очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,11-9,10 (д, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,46-8,44 (д, 1H), 7,73-7,70 (м, 1H), 4,19 (с, 2H), 2,55 (с, 3H).

Стадія 7:

До розчину сирої сполуки 152 (~ 14,02 ммоль) та  $(\text{Voc})_2\text{O}$  (6,1 г, 28,06 ммоль) в ДХМ (100 мл) додавали по краплям  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,86 г, 28,04 ммоль) при кімнатній температурі протягом ночі. Після додавання, одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. ТШХ (PE/EtOAc 3/1) показала, що реакція завершилась. Реакційна суміш концентрували *в вакуумі*, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (PE/EtOAc 3/1, Rf, 0,15), одержуючи сполуку 153 (1,7 г, 36% за дві стадії) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,10-9,09 (д, 1H), 8,88-8,86 (д, 1H), 8,45-8,43 (д, 1H), 7,72-7,71 (м, 1H), 4,87-4,83 (д, 2H), 2,99-2,93 (д, 3H), 1,51-1,47 (д, 9H). РХМС  $m/z$  308  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання 3-(бромметил)-1-метил-1H-піразол-5-карбонітрилу (158)





## Стадія 1:

5 Сполуку 154 (25,0 г, 124,9 ммоль) розчиняли в бензотрифлуориді (300 мл) та додавали NBS (31,1 г, 174,9 ммоль) та AIBN (0,25 г, 1,53 ммоль) при 45 °С. Температуру потім підвищували до 80 °С та нагрівали протягом однієї години. Додавали додатковий AIBN (0,25 г, 1,53 ммоль) та продовжували нагрівання протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та розчинник видаляли в вакуумі, одержуючи жовту смолу. Смолу брали в ДХМ (300 мл) та тверді речовини, що залишились, видаляли фільтрацією. Фільтрат концентрували, та додавали холодний MeOH до жовтої олії. Після стояння при 0 °С протягом двох годин, одержану в результаті безбарвну тверду речовину збирали фільтрацією та промивали холодним MeOH (2 x 20 мл). Тверду речовину потім перекристалізовували з метилциклогексану, одержуючи сполуку 155 у вигляді безбарвної твердої речовини (9,4 г, 25% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,42 (с, 2H), 4,05 (с, 3H).

## Стадія 2:

10 Сполуку 155 (16,0 г, 57,36 ммоль) розчиняли в діоксані (200 мл), та додавали розчин  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (30,4 г, 286,8 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (200 мл), та двофазну суміш нагрівали при 60 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та діоксан видаляли в вакуумі. Залишок розподіляли між ДХМ (150 мл) та насиченим сольовим розчином (100 мл) та фази розділяли. Водну фазу екстрагували ДХМ (3 x 50 мл), та об'єднані органічні екстракти сушили над  $\text{MgSO}_4$  та концентрували, одержуючи жовту олію. Сиру олію чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (від 1:3 EtOAc:гептан до 1:1 EtOAc:гептан), одержуючи сполуку 156 у вигляді безбарвної твердої речовини (8,60 г, 69% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,68 (д,  $J = 6,1$  Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 1,99 (т,  $J = 6,1$  Гц, 1H).

## Стадія 3:

15 Сполуку 156 (8,60 г, 39,81 ммоль) розчиняли в н-бутанолі (90 мл), та додавали  $\text{PPh}_3$  (2,09 г, 7,97 ммоль),  $\text{Pd(OAc)}_2$  (440 мг, 1,96 ммоль) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (11,0 г, 79,6 ммоль), та реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні протягом 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розбавляли EtOAc (150 мл) та промивали насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл) та насиченим сольовим розчином (100 мл). Органічну фазу сушили над  $\text{MgSO}_4$ , та концентрували, одержуючи жовту олію. Сиру олію чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (1:1 EtOAc : гептан), одержуючи сполуку 157 у вигляді безбарвної твердої речовини (3,49 г, 64%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,68 (д,  $J = 6,1$  Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 1,99 (т,  $J = 6,1$  Гц, 1H).

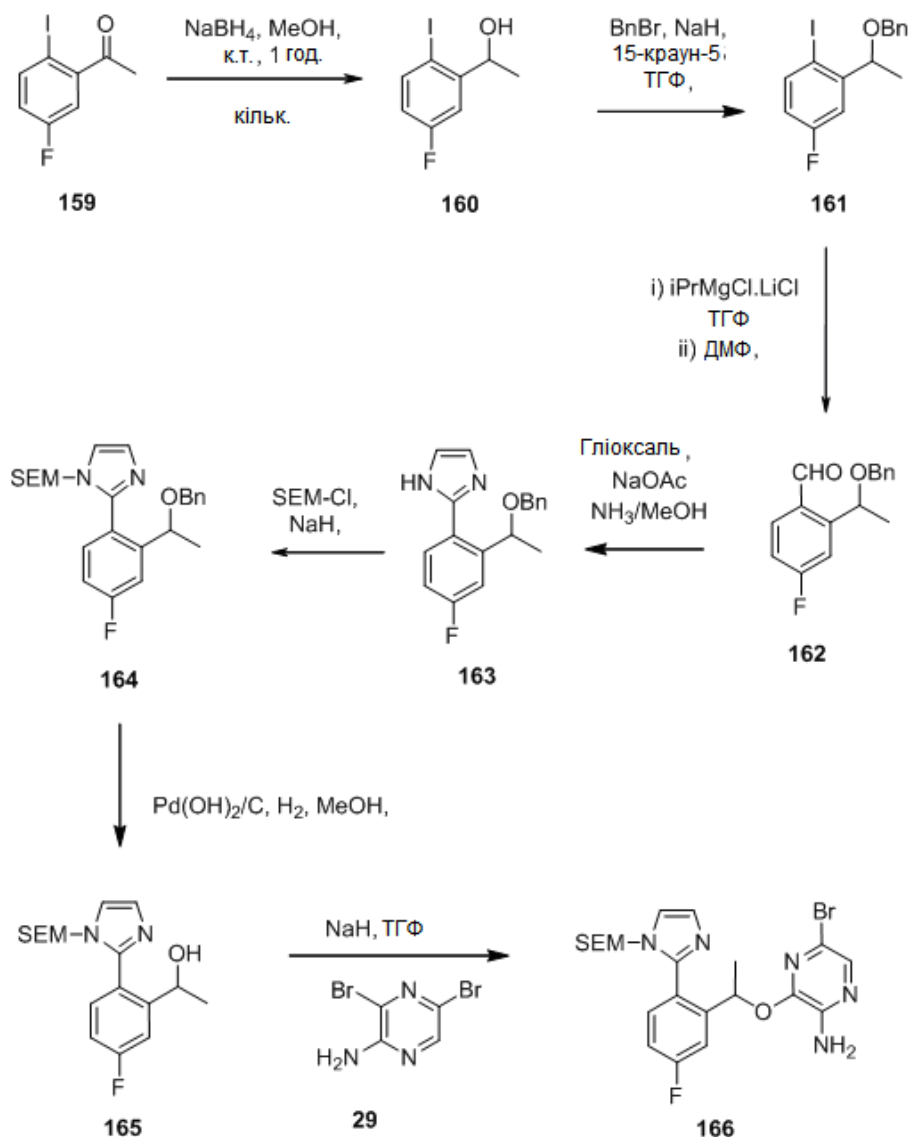
## Стадія 4:

20 Сполуку 157 (3,47 г, 25,30 ммоль) розчиняли в ДХМ (50 мл) та охолоджували до 0 °С.  $\text{PBr}_3$  (3,12 мл, 32,89 ммоль) додавали по краплям, одержуючи білу суспензію, яку перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержаний в результаті розчин, що містить світло-жовту смолу розбавляли ДХМ (30 мл) та гасили шляхом обережного додавання  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) та нейтралізували насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Фази розділяли, та водну фазу екстрагували ДХМ (2 x 60 мл). Об'єднані ДХМ екстракти сушили над  $\text{MgSO}_4$  та концентрували, одержуючи жовту олію. Сиру олію чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (1:1 ДХМ :

гептан), одержуючи сполуку 158 у вигляді безбарвної олії (2,43 г, 48% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,82 (с, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,03 (с, 3H).

Одержання 5-бром-3-{1-[5-флуор-2-(1-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-1*H*-імідазол-2-іл)феніл]етокси}піразин-2-аміну (166)

5



#### Стадія 1:

Реакційну суміш робили 2 серіями по 50 г кожні для порційного додавання  $\text{NaBH}_4$ . До охолодженого (крижана баня) розчину сполуки 159 (100 г, 379 ммоль) в ТГФ (800 мл), та додавали MeOH (400 мл), порціями  $\text{NaBH}_4$  (28,7 г, 757 ммоль) (2 г кожна) протягом 2 годинного періоду (спостерігали інтенсивне виділення газу). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. ТШХ аналіз показав завершення. Реакційну суміш гасили водним  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (300 мл). Суміш екстрагували EtOAc (500 мл), органічні шари розділяли та знову промивали  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (300 мл), водою (1x 300 мл), потім насиченим сольовим розчином (1x 400 мл). Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4$ , та розчинники видаляли в вакуумі, одержуючи сполуку 160 (104,1 г, кількісний) у вигляді світло-жовтої олії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,80 (дд,  $J = 8,6, 5,7$  Гц, 1H), 7,31 (дд,  $J = 10,4, 3,2$  Гц, 1H), 6,92 (тд,  $J = 8,4, 3,2$  Гц, 1H), 5,55 (д,  $J = 4,1$  Гц, 1H), 4,71-4,76 (м, 1H), 1,26 (д,  $J = 6,3$  Гц, 3H).

20

#### Стадія 2:

Розчин сполуки 160 (119,7 г, 450 ммоль) в ТГФ (300 мл) додавали, застосовуючи крапельну воронку, до охолодженої кригою суспензії NaH (60% мас., 19,8 г, 495 ммоль) в ТГФ (500 мл) (час додавання - ~1 години). Додавали 15-краун-5 (13,3 мл, 67,5 ммоль), та реакційній суміші давали

нагрітись до кімнатної температури. Через 2 години додавали розчин  $\text{VnBr}$  (51 мл, 427 ммоль) в ТГФ (300 мл) (~20 хв, спостерігали невелику екзотерму аж до ~40 °C). Реакційну суміш залишали перемішуватись при кімнатній температурі протягом ночі, потім гасили  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 мл). Суміш розбавляли  $\text{EtOAc}$  (200 мл), органічні шари розділяли, потім знову промивали  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 мл), водою (300 мл), потім насиченим сольовим розчином (2x 300 мл). Об'єднані органічні шари сушили над  $(\text{MgSO}_4)$ , розчинники видаляли в вакуумі, одержуючи оранжеву олію, яку чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (елюент: Гептан/ $\text{EtOAc}$  – від 99:1 до 8:2), одержуючи сполуку 161 (144,3 г, 90%), у вигляді безбарвної рідини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  7,87 (дд,  $J = 8,7, 5,7$  Гц, 1H), 7,53 – 7,24 (м, 6H), 7,00 (тд,  $J = 8,5, 3,1$  Гц, 1H), 4,63 (кв д,  $J = 6,4, 1,5$  Гц, 1H), 4,40 (д,  $J = 12,0$  Гц, 1H), 4,32 (д,  $J = 11,9$  Гц, 1H), 1,34 (д,  $J = 6,4$  Гц, 3H).

#### Стадія 3:

Розчин сполуки 161 (50 г, 140 ммоль) в ТГФ (500 мл) охолоджували до -45 °C (внутрішня Т). Розчин  $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$  (1,3 М в ТГФ, 121 мл, 160 ммоль) додавали за допомогою крапельної воронки (період додавання ~20 хв), зберігаючи внутрішню Т реакційної суміші від -40 до -50 °C. Після перемішування протягом 1 години, утворювалась біла суспензія. Через іншу годину додавали розчин ДМФ (15,5 мл, 201 ммоль) в ТГФ (100 мл) (період додавання ~30 хв). Одержаний в результаті прозорий реакційний суміш давали нагрітись повільно до кімнатної температури. Через 16 годин, реакційну суміш розбавляли  $\text{EtOAc}$  (200 мл), промивали  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3x 300 мл), потім насиченим сольовим розчином (2x 400 мл). Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4$ , та розчинники видаляли в вакуумі, одержуючи 2-(1-(бензилоксі)етил)-4-флуорбензальдегід, сполуку 162 (37,9 г, кількісний) у вигляді світло-жовтої олії, яку застосовували на наступній стадії без додаткової очистки,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  10,19 (с, 1H), 8,02 (дд,  $J = 8,6, 5,9$  Гц, 1H), 7,62 – 7,16 (м, 8H), 5,61 – 5,38 (м, 1H), 4,41 (с, 2H), 1,42 (д,  $J = 6,4$  Гц, 3H).

#### Стадія 4:

Гліюксаль (88,2 мл, 771,6 мл), потім  $\text{NaOAc}$  (95,5 г, 701,5 ммоль) додавали до охолодженого (крижана баня) розчину сполуки 162 (38,22 г, 140,3 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (100 мл). Після перемішування протягом 5 хв, додавали 7N розчин  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}$  (425 мл), та одержану в результаті суміш перемішували при 0 °C протягом інших 10 хв, після чого герметизували в автоклаві та нагрівали при 120 °C протягом 5 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури, розчинники видаляли в вакуумі, одержуючи чорну пасту, яку перерозчиняли в ДХМ (600 мл), потім промивали 1:1  $\text{NH}_4\text{Cl}/1\text{M HCl}$  водним розчином (2x 500 мл), потім насиченим сольовим розчином (1x 500 мл). Об'єднані органічні шари сушили над  $(\text{MgSO}_4)$ , розчинники видаляли в вакуумі та залишок (адсорбували на целіті) чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (елюент: Гептан/ $\text{EtOAc}$  – від 9:1 до 1:1). Виділені коричневі тверді речовини додатково чистили шляхом суспензування в мінімальній кількості  $\text{EtOAc}$ , після чого фільтрували. Після висушування в вакуумі, виділяли сполуку 163 (16,2 г, 39%) у вигляді майже білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  12,47 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,40 (дд,  $J = 10,4, 2,7$  Гц, 1H), 7,35 – 7,19 (м, 8H), 5,47 (с, 1H), 4,43 – 4,12 (м, 2H), 1,40 (д,  $J = 5,1$  Гц, 3H).  $\text{PXMS EC } m/z$  297  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Стадія 5:

$\text{NaN}$  (60% мас., 2,23 г, 55,7 ммоль) додавали порціями до охолодженого (крижана баня) розчину сполуки 163 (14 г, 47,2 ммоль) в ТГФ (250 мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім додавали по краплям  $\text{SEM-Cl}$  (9,28 мл, 55,7 ммоль). Одержаний в результаті суміші давали нагрітись до кімнатної температури. Через 6 годин, реакційну суміш поміщали на крижану баню потім гасили, повільно додаючи воду (150 мл), потім розбавляли  $\text{EtOAc}$ . Фази розділяли, та водний шар знову екстрагували  $\text{EtOAc}$  (2x 100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над  $(\text{MgSO}_4)$ , та розчинники видаляли в вакуумі, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (елюент: Гептан/ $\text{EtOAc}$  – від 7:3 до 1:1), одержуючи сполуку 164 (32 г, 70%) у вигляді жовтої олії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  7,36-7,49 (м, 2H), 7,34 – 7,18 (м, 7H), 7,04 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 5,22 – 5,05 (м, 2H), 4,57 (кв д,  $J = 6,4, 1,6$  Гц, 1H), 4,37 – 4,12 (м, 2H), 3,54 – 3,38 (м, 2H), 1,33 (д,  $J = 6,4$  Гц, 3H), 0,85 – 0,63 (м, 2H), -0,08 (с, 9H).  $\text{PXMS APCI } m/z$  427  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Стадія 6:

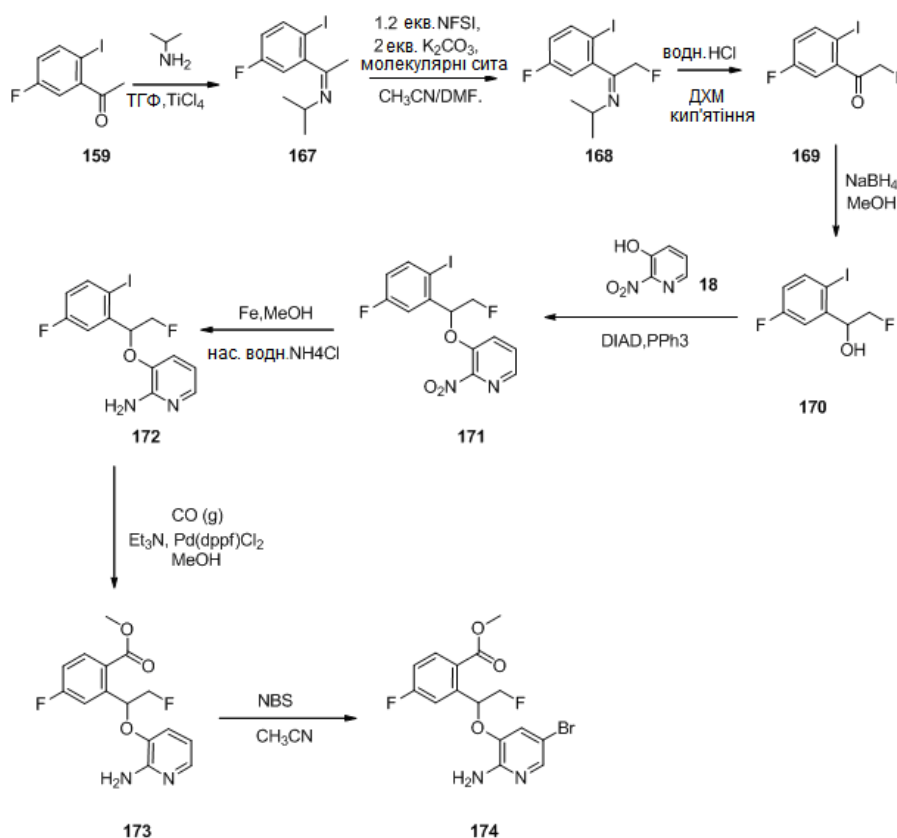
До розчину, що перемішували, сполуки 164 (24 г, 56,3 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (375 мл) додавали 20% мас.  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (5 г), та одержану в результаті суміш нагрівали при 50 °C в атмосфері  $\text{H}_2$  (30 фунт/кв.дюйм) протягом 6 годин, потім при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту, промиваючи фільтрати  $\text{MeOH}$ . Маточні розчини концентрували в вакуумі, та одержаний в результаті залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (елюент: Гептан/ $\text{EtOAc}$  – від 3:1 до 1:1), одержуючи сполуку 165 (18,19 г, 96%) у

вигляді світло-жовтої олії. Дану речовину брали на наступну стадію без додаткової очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  7,45 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 7,44 – 7,37 (м, 2H), 7,16 (тд,  $J = 8,4, 2,8$  Гц, 1H), 7,05 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 5,40 (д,  $J = 4,5$  Гц, 1H), 4,68–4,74 (м, 1H), 3,41 (дд,  $J = 9,0, 7,3$  Гц, 2H), 1,15 (д,  $J = 6,4$  Гц, 3H), 0,83 – 0,73 (м, 2H), -0,06 (с, 9H). РХМС АРСІ  $m/z$  337  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 Стадія 7:

Розчин сполуки 165 (18,19 г, 54,06) в ТГФ (200 мл) охолоджували на крижаній бані, потім додавали NaH (60% мас, 2,59 г, 64,87 ммоль) (3 порціями). Після перемішування протягом 30 хвилин, реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури. Розчин сполуки 29 (16,4 г, 64,87 ммоль) в ТГФ (50 мл) додавали за допомогою крапельної воронки. Реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом 16 годин, потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розбавляли EtOAc (300 мл), потім промивали водою (2x 300 мл). Органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4$ , та розчинники видаляли в вакуумі, одержуючи сиру темну тверду речовину. Їх чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (елюент: Гептан/EtOAc – від 9:1 до 1:1), одержуючи сполуку 166 (19,36 г, 70%) у вигляді майже білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  7,71 (дд,  $J = 10,3, 2,8$  Гц, 1H), 7,63 – 7,49 (м, 3H), 7,29 (тд,  $J = 8,5, 2,8$  Гц, 1H), 7,15 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 6,71 (с, 2H), 6,08 – 5,89 (м, 1H), 5,32 (д,  $J = 10,9$  Гц, 1H), 5,16 (д,  $J = 10,9$  Гц, 1H), 3,66 – 3,48 (м, 2H), 1,65 (д,  $J = 6,4$  Гц, 3H), 0,85 (ддд,  $J = 10,1, 6,2, 2,5$  Гц, 2H), -0,00 (с, 9H). РХМС АРСІ  $m/z$  508/509  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання метил 2-{1-[(2-аміно-5-бромпіридин-3-іл)окси]-2-флуоретил}-4-флуор бензоату (174)



Стадія 1:

До розчину сполуки 159 (40 г, 0,153 моль) та ізопропіламіну (36,2 г, 0,613 моль) в сухому ТГФ (500 мл) додавали TiCl<sub>4</sub> (10 мл) по краплям при 0 °С. Після додавання суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. ТШХ (петролейний етер/EtOAc 10/1) показала, що реакція завершилась. Суміш фільтрували. Фільтрат виливали в 0,5 М розчин NaOH (500 мл). Органічний шар відокремлювали, та водний шар екстрагували EtOAc (200 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (200 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували, одержуючи сполуку 167 (43 г, 93,5%) у вигляді жовтої олії.

Стадія 2:

До суміші NFSI (25 г, 79,4 ммоль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18,4 г, 132,4 ммоль) та 4Å молекулярних сит (25 г)

в сухому  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{ДМФ}$  (250 мл/50 мл) перемішували при  $0^\circ\text{C}$  під азотом протягом 15 хвилин. Сполуку 167 (20 г, 66,2 ммоль) додавали до суміші. Після додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом двох днів. ТШХ (петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  = 10:1) показала, що витратилось 90% сполуки 167.  $\text{Et}_3\text{N}$  (5 мл) додавали до реакційної суміші при  $0^\circ\text{C}$ , та суміш перемішували протягом інших 15 хвилин. Суміш фільтрували. Фільтрат виливали в 0,5 М розчин  $\text{NaOH}$  (300 мл). Органічний шар відокремлювали, та водний шар екстрагували  $\text{EtOAc}$  (100 мл  $\times$  3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (100 мл  $\times$  3), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , та концентрували, одержуючи сполуку 168 (20 г, 95%) у вигляді коричневої олії, яку застосовували безпосередньо без додаткової очистки.

#### Стадія 3:

До розчину сполуки 168 (27,8 г, 86,3 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  (250 мл/200 мл) додавали концентровану  $\text{HCl}$  (50 мл). Після додавання суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години. ТШХ (петролейний етер:  $\text{EtOAc}$  = 50:1) показала, що реакція завершилась. Суміш охолоджували до кімнатної температури. Органічний шар відокремлювали, та водний шар екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл  $\times$  3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували. Залишок чистили застосовуючи препаративну ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи сполуку 169 (13 г, 54%) у вигляді жовтої твердої речовини.

#### Стадія 4:

До розчину сполуки 169 (13 г, 45,9 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (100 мл) додавали  $\text{NaBH}_4$  (3,4 г, 91,9 ммоль) порціями при  $0^\circ\text{C}$ . Після додавання, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. ТШХ (петролейний етер:  $\text{EtOAc}$  = 10:1) показала, що реакція завершилась. Суміш концентрували, залишок розбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл) та екстрагували  $\text{EtOAc}$  (100 мл  $\times$  3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (100 мл  $\times$  3), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували, одержуючи сполуку 170 (13 г, 100%) у вигляді жовтої олії.

#### Стадія 5:

До розчину, що перемішували, сполуки 170 (4,5 г, 15,8 ммоль), сполуки 18 (2,23 г, 15,8 ммоль) та  $\text{PPh}_3$  (5,59 г, 22 ммоль) в безводному ТГФ (80 мл) додавали по краплям  $\text{DIAD}$  (4,4 г, 0,22 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Після додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. ТШХ (петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  3:1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, та залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  від 20:1 до 10:1), одержуючи сполуку 171 (5 г, 78 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

#### Стадія 6:

Суспензію сполуки 171 (6 г, 14,7 ммоль) та  $\text{Fe}$  (3,3 г, 59 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (80 мл) та насиченого водного розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (80 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. ТШХ (петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  = 2:1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат концентрували, одержуючи водний розчин, який екстрагували  $\text{EtOAc}$  (100 мл  $\times$  3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, елюючи сумішшю петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  6/1 ~ 3/1, одержуючи сполуку 172 (5 г, 91%) у вигляді жовтої твердої речовини.

#### Стадія 7:

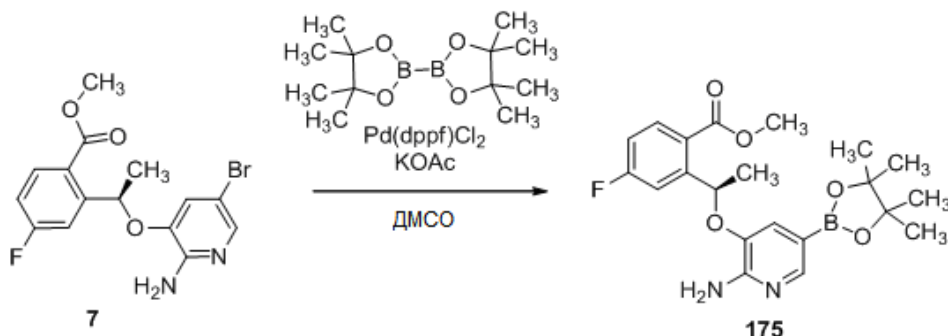
Суміш сполуки 172 (5 г, 13,3 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (1,15 г, 1,33 ммоль) та  $\text{TEA}$  (2,65 г, 26,5 ммоль) в метанолі (100 мл) герметизували під  $\text{CO}$  (4 бар) при  $100^\circ\text{C}$  протягом 16 годин. ТШХ (петролейний етер/ $\text{EtOAc}$ =1:1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат концентрували, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, (петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  від 8:1 до 6:1), одержуючи сполуку 173 (3,5 г, 84%) у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

#### Стадія 8:

До розчину, що перемішували, сполуки 173 (3,5 г, 11,3 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50 мл) додавали по краплям розчин  $\text{NBS}$  (2 г, 11,3 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (30 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Після додавання, реакційну суміш перемішували при даній температурі протягом 30 хвилин. ТШХ (петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  =1:1) показала, що реакція завершилась. Суміш розбавляли  $\text{EtOAc}$  (200 мл), промивали насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл). Водний шар екстрагували  $\text{EtOAc}$  (50 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  3:1), одержуючи сполуку 174 (3,5 г, 79 %) у вигляді світло-коричневої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,17-8,22 (м, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,37-7,40 (д, 1H), 7,14-7,19 (м, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,45-6,51 (м, 1H), 4,85-4,9 (с, 2H), 4,59-4,76 (м, 2H), 4,01(с, 3H).

РХМС  $m/z$  388  $[M+H]^+$ .

Одержання метил 2-[(1*R*)-1-[[2-аміно-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-3-іл]окси]етил]-4-флуорбензоату (175)

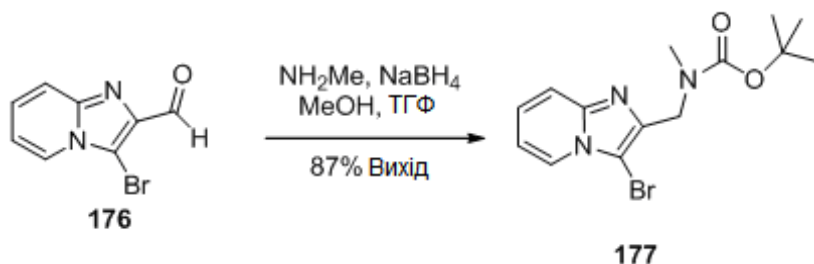


5

Порядок дій, описаний для стадії 1 прикладу 45 застосовували, щоб одержати сполуку 175.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,94 (дд,  $J = 8,80, 5,87$  Гц, 1 Н), 7,74 (с, 1 Н), 7,68 (дд,  $J = 10,56, 2,35$  Гц, 1 Н), 7,25 (тд,  $J = 8,36, 2,64$  Гц, 1 Н), 6,87 (с, 1 Н), 6,36 (с, 2 Н), 6,26 (кв,  $J = 6,46$  Гц, 1 Н), 3,91 (с, 3 Н), 1,57 (д,  $J = 5,87$  Гц, 3 Н), 1,21 (д,  $J = 5,87$  Гц, 12 Н).

10

Одержання *трет*-бутил [(3-бромімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)метил]метилкарбамату (177)



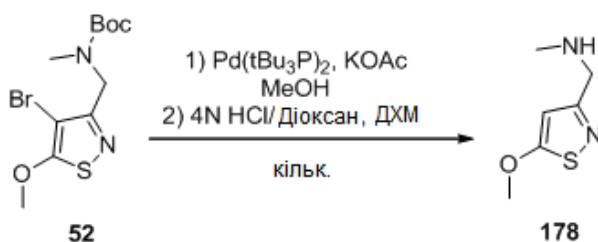
15

До розчину сполуки 176 (0,5 г, 2,22 ммоль) в MeOH (20 мл) додавали розчин метиламіну (2М в ТГФ, 1,33 мл, 2,67 ммоль). Одержану в результаті суміш перемішували при к.т. протягом 1 год. До реакційної суміші додавали  $\text{NaBH}_4$  (84 мг, 2,22 ммоль). Спостерігали інтенсивне виділення газу. Виділення газу припинялось через 30 хвилин. РХМС показує повне перетворення в амін. Додавали ди-*трет*-бутилдикarbonat (735 мг, 3,33 ммоль), та суміш перемішували при к.т. протягом 18 год. РХМС показує повне перетворення в бажаний продукт. Розчин концентрували, та залишок чистили за допомогою Biotage (40+S картридж), застосовуючи градієнт 10-75% EtOAc/гептан як елюент, одержуючи сполуку 177 (654 мг, 86,5 %) у вигляді олії.  $^1\text{H}$  ЯМР робили при 80°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, 80°C,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  м.ч. 8,21 - 8,44 (м, 1 Н), 7,50 - 7,64 (м, 1 Н), 7,27 - 7,43 (м, 1 Н), 6,96 - 7,14 (м, 1 Н), 4,54 (с, 2 Н), 2,86 (с, 3 Н), 1,42 (с, 8 Н).

20

25

Одержання 1-(5-метокси-1,2-тіазол-3-іл)-*N*-метилметанаміну (178)

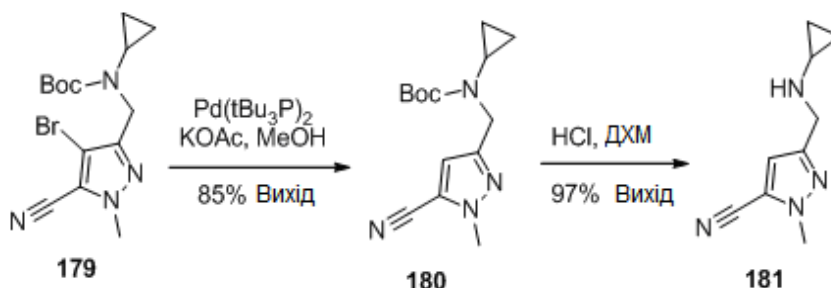


30

В герметичній 20 мл мікрохвильовій ємності нагрівали розчин сполуки 52 (340 мг, 1,01 ммоль), KOAc (297 мг, 3,02 ммоль) та  $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$  (52,7 мг, 0,101 ммоль) в MeOH (5 мл) в мікрохвильовій печі протягом 45 хв. при 100 °C. Розбавляли EtOAc, промивали водою та

насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок розчиняли в ДХМ (2,50 мл), потім додавали 4 N  $\text{HCl}$  в діоксані (2,52 мл, 10,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі та концентрували в вакуумі, одержуючи сполуку 178 (196 мг, кількісний) у вигляді твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,46 (ш с, 2 H), 6,92 (с, 1 H), 4,15 (с, 2 H), 4,00 (с, 3 H), 2,58 (с, 3 H).

Одержання 3-[(циклопропіламіно)метил]-1-метил-1*H*-піразол-5-карбонітрилу (181).



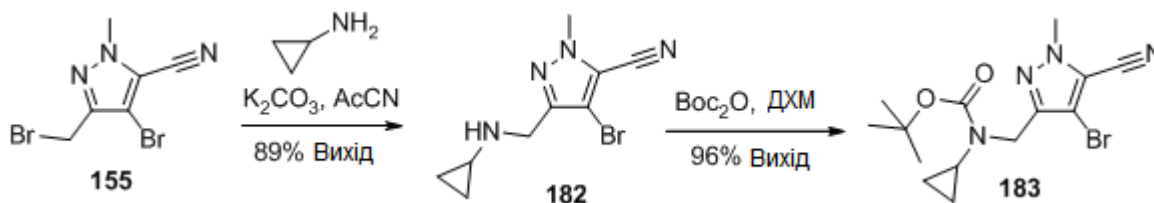
#### Стадія 1:

До розчину сполуки 179 (1,50 г, 4,22 ммоль) в дегазованому  $\text{MeOH}$  додавали  $\text{KOAc}$  (1,24 г, 3,00 ммоль) та  $\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2$  (220 мг, 0,10 ммоль). Нагрівали до  $120^\circ\text{C}$  в мікрохвильовій печі протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (0-40%  $\text{EtOAc}$ /гептани), одержуючи сполуку 180 (990 мг, 85%) у вигляді прозорої олії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  6,91 (с, 1 H), 4,31 (с, 2 H), 3,96 (с, 3 H), 2,49 - 2,43 (м, 1 H), 1,39 (с, 9 H), 0,72 - 0,53 (м, 4 H).

#### Стадія 2:

До розчину сполуки 180 (990 мг, 3,58 ммоль) в ДХМ (9 мл) додавали 4 N  $\text{HCl}$  в діоксані (8,96 мл, 35,8 ммоль). Суспензію перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, потім реакційну суміш концентрували в вакуумі, одержуючи сполуку 181 (739 мг, 97%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,72 (ш с, 2 H), 7,33 (с, 1 H), 4,22 (с, 2 H), 4,03 (с, 3 H), 2,66 (тт,  $J = 3,8, 7,4$  Гц, 1 H), 0,95 - 0,83 (м, 2 H), 0,77 - 0,66 (м, 2 H).

Одержання *трет*-бутил [(4-бром-5-ціано-1-метил-1*H*-піразол-3-іл)метил] циклопропілкарбамату (183).



#### Стадія 1:

Циклопропіламін (31,07 г, 544 ммоль) розбавляли в ацетонітрилі (30 мл), потім додавали калію карбонат (8,4 г, 61 ммоль), далі сполуку 155 (8,5 г, 279 ммоль), розчинену в ацетонітрилі (30 мл). Реакційна суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. До реакційної суміші додавали  $\text{EtOAc}$  (400 мл) та воду (80 мл). Фази розділяли, потім органічну фазу випаровували, щоб видалити надлишок циклопропіламіну. До сирової сполуки додавали  $\text{EtOAc}$  (400 мл) та 1 M водний розчин  $\text{HCl}$  (80 мл). Водну фазу доводили до pH 7 1M водним розчином  $\text{NaOH}$  та екстрагували  $\text{EtOAc}$  (3\*400 мл). Органічні фази об'єднували, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та розчинники видаляли при зниженому тиску, одержуючи сполуку 182 у вигляді світло-жовтої твердої речовини (6,95 г, 89% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3,99 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 2,05 (тт, 1H,  $J = 6,65, 3,53$  Гц), 0,34 (тд, 2H,  $J = 4,06, 6,43$  Гц), 0,23 - 0,19 (м, 2H),  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 257,06 - 258,14$  (1/1).

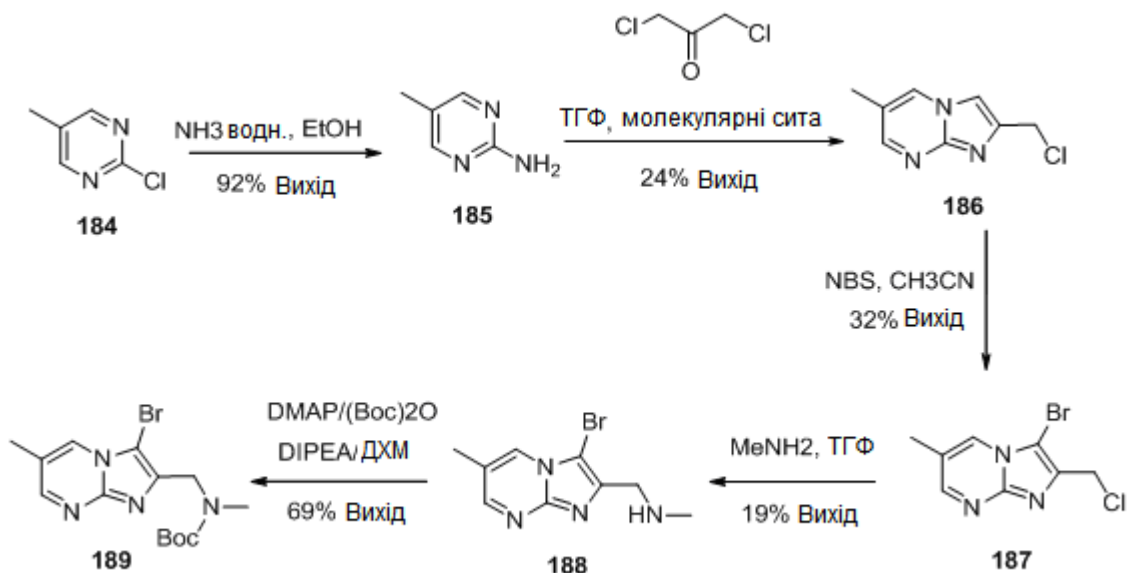
#### Стадія 2:

Сполуку 182 (6,95 г, 27,2 ммоль, 1 екв.) розчиняли в дихлорметані (90 мл, 0,3 M), потім додавали  $\text{Boc}$  ангідрид (5,94 г, 27,2 ммоль, 1 екв.) невеликою порцією. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 60 годин. Розчинники видаляли в вакуумі. Сирчу речовину об'єднували з меншою кількістю реакції (792 мг) та чистили, застосовуючи



флеш-хроматографію, одержуючи сполуку 183 у вигляді білої твердої речовини (10,29 г, 96% вихід, 97% чистота за РХ-МС).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  4,35 (с, 2H), 3,99 (с, 3H), 2,42 (тт,  $J = 6,6, 4,0$  Гц, 1H), 1,37 (с, 8H), 0,63 (ддт,  $J = 5,1, 3,4, 2,1$  Гц, 4H).  $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}] = 255,01 - 256,99$  (1/1).

- 5 Одержання *трет*-бутил((3-бром-6-метилімідазо[1,2-а]піримідин-2-іл)метил) (метил)-карбамату (189).



- 10 Стадія 1:

До розчину сполуки 184 (10,0 г, 77,79 ммоль) в IMS (100 мл) додавали водний аміак (35%, 100 мл). Реакційну суміш переносили в герметичну бомбу та нагрівали при 200 °С протягом 4 год. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та концентрували, щоб видалити більшість розчинника, та додавали воду (25 мл). Одержану тверду речовину  
15 фільтрували та сушили в вакуумі, одержуючи бажану сполуку 185 у вигляді майже білої твердої речовини (7,85 г, 92% вихід),  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,06 (с, 2H), 6,30 (с, 2H), 2,03 (с, 3H). РХМС  $m/z$  110  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадія 2:

Реакцію здійснювали в дві серії, використовуючи 1 г та 9,36 г сполуки 185, та сиру речовину,  
20 одержану з обох серій об'єднували для очистки. До глинистої суспензії сполуки 185 (9,36 г, 85,82 ммоль) в сухому ТГФ (250 мл) додавали дихлорацетон (21,80 г, 171,64 ммоль) та 4А° молекулярні сита (25 г). Реакційну суміш нагрівали при 90 °С протягом 3 днів, потім реакційну суміш концентрували, та одержаний в результаті залишок розчиняли у воді (200 мл). Розчин обробляли твердим  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10 г) та перемішували протягом 10 хв., потім екстрагували етилацетатом (3 x 400 мл). Об'єднані етилацетатні екстракти промивали насиченим сольовим  
25 розчином (100 мл) та концентрували, одержуючи сирий продукт, у вигляді густої коричневої олії. Водну фазу піддавали екстрагуванню рідини рідиною з ДХМ (500 мл), та одержаний в результаті продукт об'єднували з сирою олією, одержаною з екстракцій етилацетатом для очистки. Очистка хроматографією на силікагелевій колонці, застосовуючи 0,5% - 1% MeOH в  
30 ДХМ, давала сполуку 186 у вигляді майже білої твердої речовини (4,2 г, 24% вихід),  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,44 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 8,23 (дд,  $J = 2,4, 1,2$  Гц, 1H), 7,56 (д,  $J = 0,8$  Гц, 1H), 4,79 (д,  $J = 0,8$  Гц, 2H), 2,37 (д,  $J = 1,1$  Гц, 3H). РХМС  $m/z$  182  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадія 3:

Реакцію здійснювали в дві серії, використовуючи 2,0 г та 2,2 г сполуки 186, та сиру речовину,  
35 одержану з обох серій, об'єднували для очистки. До розчину сполуки 186 (2,0 г, 11,01 ммоль) в ацетонітрилі (30 мл) додавали NBS (2,14 г, 12,0 ммоль), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли в вакуумі, та об'єднаний сирий продукт розчиняли в EtOAc (100 мл). Тверду речовину, яка осаджувалась, видаляли  
40 фільтрацією, та фільтрат випаровували, одержуючи сирий продукт у вигляді світло-жовтої смоли. Очистка сирого продукту хроматографією на силікагелевій колонці, застосовуючи 0,5% MeOH в ДХМ, давала чисту сполуку 187 у вигляді майже білої твердої речовини (1,9 г, 32%



вихід),  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,47 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 8,14 (дд,  $J = 2,4, 1,2$  Гц, 1H), 4,78 (с, 2H), 2,44 (с, 3H). РХМС  $m/z$  260/262  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

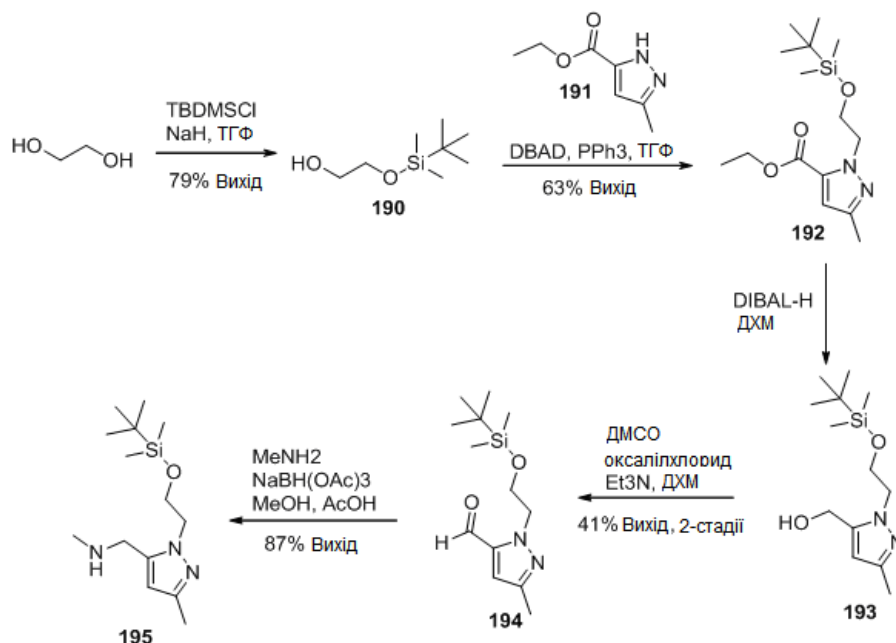
Стадія 4:

До суспензії сполуки 187 (1,68 г, 6,45 ммоль) в ТГФ (20 мл), яку нагрівали при 60 °С, повільно додавали розчин метиламіну в ТГФ (2М, 53,2 мл, 96,75 ммоль) протягом періоду часу 30 хв., використовуючи шприцевий насос. Коли одноразове додавання завершили, реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом 4 год. Сирий продукт, одержаний після концентрування реакційної суміші, чистили флеш-хроматографією на силікагелевій колонці, застосовуючи 10% MeOH в ДХМ разом з 0,1% - 35% водним аміаком. Знайдено, що одержаний продукт містить невелику кількість небажаного димеру, та тому додатково чистили застосовуючи обернену фазу, використовуючи  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  градієнт розчинника. Одержаний таким чином продукт був забруднений слідами домішок, та чистили знову флеш-хроматографією на силікагелевій колонці, застосовуючи 4% MeOH в ДХМ (що містить 7N аміак), що давало сполуку 188 у вигляді жовтої твердої речовини (254 мг, 15% вихід),  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,89 – 8,22 (м, 2H), 3,88 (с, 2H), 2,45 (д,  $J = 1,1$  Гц, 3H), 2,42 (с, 3H). РХМС  $m/z$  255/257  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадія 5:

До розчину сполуки 188 (250 мг, 0,980 ммоль), ДІЕА (0,512 мл, 2,94 ммоль) та DMAP (23,9 мг, 0,196 ммоль) в ДХМ (4 мл) додавали  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (856 мг, 3,92 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при к.т. протягом ночі. Концентрували та чистили за допомогою ISCO (24 г), використовуючи 0% - 75% EtOAc/Гептани, одержуючи сполуку 189 у вигляді смоли (241 мг, 69% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,59 (с, 1H), 8,48 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 2,85 (ш с, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,39 (д,  $J=15,9$  Гц, 9H). РХМС  $m/z$  355/357  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання 1-[1-(2-{[*трет*-бутил(диметил)силіл]оксі}етил)-3-метил-1*H*-піразол-5-іл]-*N*-метилметанаміну (195).



Стадія 1:

В інертній атмосфері при 0 °С (баня крига/вода), до суспензії NaH (60% в мінеральній олії, 6,44 г, 0,161 моль) (внутрішня  $T=4$  °С) додавали етиленгліколь (10,0 г, 0,161 моль). Внутрішня температура після додавання становила 6 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 45 хвилин на бані крига/вода (внутрішня  $T=4$  °С). *Трет*-бутилхлордиметилсилан (29,121 г, 0,161 моль) додавали порціями протягом 15 хвилин, утримуючи температуру нижче 10 °С. Після додавання *трет*-бутилхлордиметилсилану реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 2,5 годин. Реакційну суміш потім гасили додаванням нас. розчину  $\text{NaHCO}_3$  (250 мл) та води (100 мл). Суміш екстрагували ТБМЕ (250 мл  $\times$  2), об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (250 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випаровували досуха, одержуючи жовту олію. Сирий продукт чистили фільтрацією на шарі силікагелю, використовуючи гептани/EtOAc (елювання градієнтом 95/5 потім 9/1, 8/2, 7/3). Потрібні фракції об'єднували та випаровували досуха, одержуючи сполуку

190 у вигляді безбарвної олії (22,5 г, 79%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,00 (с, 6H), 0,82 (с, 9H), 2,00 (т, 1H), 3,54-3,58 (м, 2H), 3,62-3,64 (м, 2H).

Стадія 2:

В інертній атмосфері, до розчину сполуки 191 (20,00 г, 129,7 ммоль), 2-((*трет*-бутилдиметилсиліл)оксі)етанолу 190 (27,45 г, 155,7 ммоль) та трифенілфосфіну (40,83 г, 155,7 ммоль) в ТГФ (400 мл), охолодженого до 0 °С, додавали по краплям розчин DBAD (35,85 г, 155,7 ммоль) в ТГФ (200 мл) протягом 1 години. Після перемішування протягом 3 годин при кімнатній температурі, додавали 0,1 екв. 2-((*трет*-бутилдиметилсиліл)оксі)етанолу (2,2 г, 12,48 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом інших 18 годин, потім концентрували. Одержану в результаті жовту олію розтирали з гептаном (1 л), утворюючи білу тверду речовину, яку видаляли фільтрацією. Фільтрат концентрували та олійний залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (силікагель, 2% - 6%  $\text{EtOAc}$  в гептані), одержуючи сполуку 192 у вигляді світло-жовтої олії (25,47 г, 63%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,11 (с, 6H), 0,78 (с, 9H), 1,33 (т, 3H), 2,25 (с, 3H), 3,89 (т, 2H), 4,29 (кв, 2H), 4,63 (т, 2H), 6,57 (с, 1H),  $[\text{M}]^+ 313$ .

Стадія 3:

В інертній атмосфері, до розчину сполуки 192 (24,8 г, 79,4 ммоль) в ДХМ (600 мл), охолодженого до – 78 °С, додавали по краплям DIBAL-H (1М розчин в ДХМ, 250 мл, 250 ммоль). Після перемішування протягом 1 години при – 78 °С, реакційну суміш гасили метанолом (60 мл), потім нагрівали до кімнатної температури. Додавали воду та насичений сольовий розчин, утворювався сірий осад. Спроба проведення екстракції не була успішною, так як обидві фази були важко візуалізувати. Реакційну суміш потім фільтрували через целіт та промивали великими кількостями ДХМ (4 л). Водний шар відокремлювали, та органічну фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували, одержуючи сполуку 193 у вигляді олії (20 г), яку застосовували як є на наступній стадії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,04 (с, 6H), 0,79 (с, 9H), 2,23 (с, 3H), 3,96 (т, 2H), 4,22 (т, 2H), 4,55 (д, 2H), 5,97 (с, 1H),  $[\text{M}]^+ 271$ .

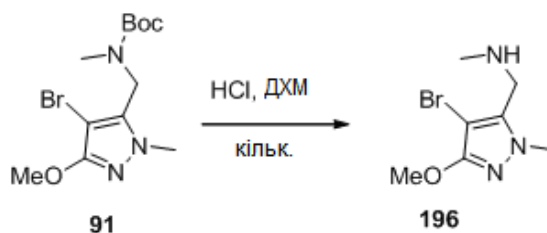
Стадія 4:

В інертній атмосфері, до розчину оксалілхлориду (8,70 мл, 103 ммоль) в ДХМ (188 мл), охолодженого до – 78 °С, додавали протягом 30 хв. розчин ДМСО (14,4 мл, 205 ммоль) в ДХМ (75 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. при – 78 °С, потім по краплям додавали розчин сполуки 193 (20 г) в ДХМ (188 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1,25 години при – 78 °С з наступним додаванням по краплям триетиламіну (66,0 мл, 474 ммоль). Реакційну суміш потім нагрівали до кімнатної температури, та додавали воду (600 мл). Фази розділяли, та водний шар екстрагували ДХМ (3 x 500 мл). Об'єднані органічні шари сушили над ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували. Одержаний в результаті олійний залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (силікагель, 0% - 2%  $\text{EtOAc}$  в ДХМ), одержуючи сполуку 194 у вигляді світло-жовтої олії (8,75 г, 41% за дві стадії).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,11 (с, 6H), 0,78 (с, 9H), 2,29 (с, 3H), 3,90 (т, 2H), 4,56 (т, 2H), 6,63 (с, 1H), 9,80 (с, 1H),  $[\text{M}]^+ 269$ .

Стадія 5:

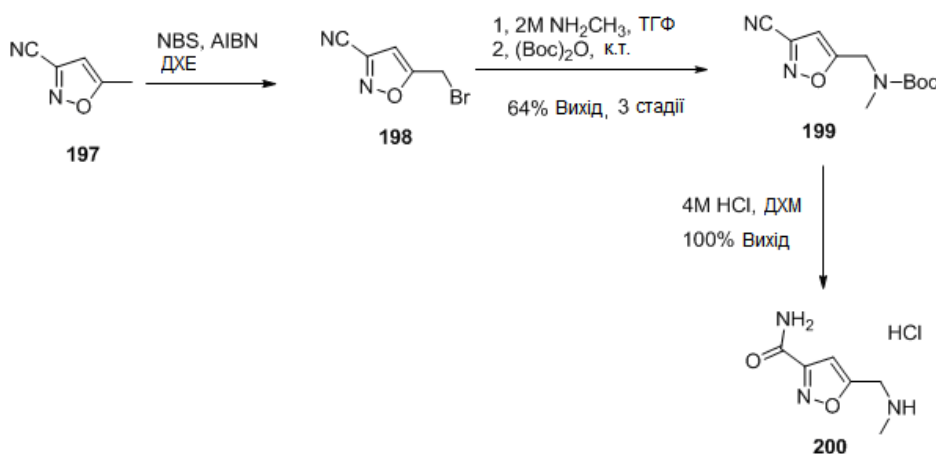
В інертній атмосфері, до розчину сполуки 194 (11,15 г, 41,54 ммоль) та метиламіну (33% мас./мас. в  $\text{EtOH}$ , 14,77 г, 157,22 ммоль) в метанолі (280 мл) додавали оцтову кислоту (2,50 мл, 41,54 ммоль) по краплям. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,3 години, охолоджували до 0 °С, обробляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (13,2 г, 62,31 ммоль), потім перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Після цього часу, додавали деяку кількість аміну (3,90 мг, 41,92 ммоль), потім 30 хвилин пізніше  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (8,80 г, 41,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом інших 40 хвилин, концентрували, повертали в  $\text{EtOAc}$  (375 мл) та промивали нас. водн.  $\text{NaHCO}_3$  (275 мл) та насиченим сольовим розчином (200 мл). Органічний шар сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували. Одержаний в результаті олійний залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (нейтралізований силікагель, 0% - 6% 7N  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  в ДХМ), одержуючи сполуку 195 (10,3 г, 87%),  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,10 (с, 6H), 0,80 (с, 9H), 1,60 (ш, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 3,71 (с, 2H), 3,92 (т, 2H), 4,11 (т, 2H), 5,88 (с, 1H),  $[\text{M}]^+ 284$ .

Одержання 1-(4-бром-3-метокси-1-метил-1*H*-піразол-5-іл)-*N*-метилметанаміну (196)



До розчину сполуки 91 (1613 мг, 4,826 ммоль) в ДХМ (10 мл) додавали 4N HCl в діоксані. (10 мл). Розчину давали перемішуватись при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім реакційну суміш концентрували, одержуючи сполуку 196 (1357 мг, 104%) у вигляді жовтої твердої речовини.

Одержання 5-((метиламіно)метил)ізоксазол-3-карбоксаміду (200)



#### Стадія 1:

До розчину сполуки 197 (800 мг, 7,40 ммоль) в ДХЕ (30 мл) додавали NBS (2,79 г, 15,5 ммоль) та AIBN (60,8 мг, 0,375 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 85 °С протягом ночі. Концентрат давав кремову тверду речовину. Додавали воду (20 мл) та екстрагували EtOAc (30 мл × 2). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували, одержуючи сполуку 198 (1,44 г, 2,90 ммоль) у вигляді майже білої напівтвердої речовини, яку брали на наступну стадію без додаткової очистки.

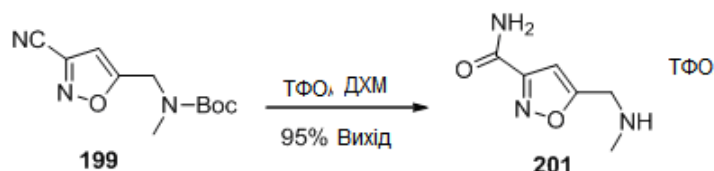
#### Стадія 2:

До розчину сполуки 198 (1,44 г, 2,90 ммоль) в ТГФ (15 мл), охолодженого до 0 °С, додавали 2M NH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> в ТГФ (4,36 мл, 8,73 ммоль). Суміш перемішували при 0 °С протягом 2,5 год. Додавали (Boc)<sub>2</sub>O (635 мг, 2,91 ммоль). Давали реагувати протягом ночі при к.т. РХМС показує новий пік та вихідну речовину. Додавали 380 мг (Boc)<sub>2</sub>O. Одержану в результаті суміш перемішували при к.т. протягом 3 год. РХМС показує, що новий пік ріс. Через інші 2 год, не спостерігалось ніякого прогресу за РХМС. Додавали 283 мг (Boc)<sub>2</sub>O. Перемішували при к.т. протягом ночі. Розчинник видаляли в вакуумі, та реакційну суміш розподіляли між водою та EtOAc (50 мл/50 мл). Органічну фазу розділяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували. Чистили, використовуючи ISCO з 0-40% EtOAc/Гептан, одержуючи сполуку 199 у вигляді безбарвної олії (445 мг, 64% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,47 (ш с, 9 H) 2,98 (с, 3 H) 4,60 (ш с, 2 H) 6,56 (ш с, 1 H).

#### Стадія 3:

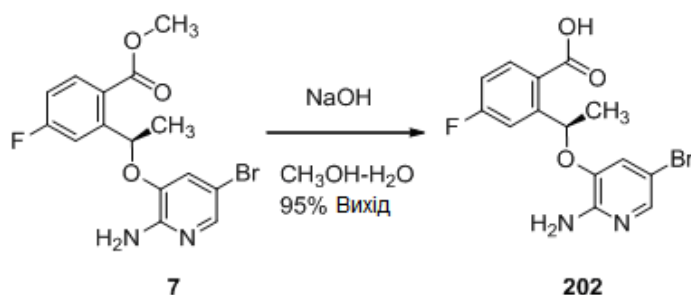
До розчину сполуки 199 (445 мг, 1,88 ммоль) в ДХМ (5 мл) додавали 4M HCl в діоксані (5 мл) по краплям. Реакція завершилась через 2 години за РХМС. Концентрували та сушили в вакуумній шафі при 60 °С протягом ночі, одержуючи HCl сіль сполуки 200 у вигляді білої твердої речовини (333 мг, 100% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,59 (с, 3 H) 4,44 (с, 2 H) 7,00 (с, 1 H) 7,90 (ш с, 1 H) 8,21 (ш с, 1 H) 9,77 (ш с, 2 H). РХМС *m/z* 156 [M+H]<sup>+</sup>.

Одержання 5-[(метиламіно)метил]-1,2-оксазол-3-карбонітрилу (201)



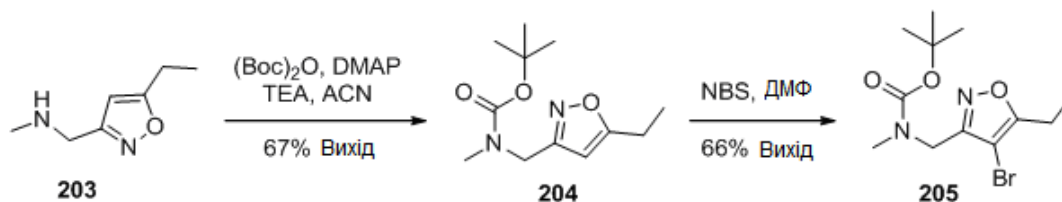
До розчину сполуки 199 (850 мг, 2,90 ммоль) в ДХМ (3 мл) по краплям додавали ТФО (3 мл, 38,9 ммоль). Реакція завершилась через 1,5 години за РХМС. Концентрували та сушили в вакуумній шафі при 60 °С протягом ночі, одержуючи сполуку 201 у вигляді коричневої смоли (686 мг, 95% вихід).

Одержання 2-((1*R*)-1-[(2-аміно-5-бромпіридин-3-іл)оксі]етил)-4-флуорбензойної кислоти (202)



Порядок дій, описаний для стадії 2 прикладу 41, застосовували, щоб одержати сполуку 202 (731 мг, 95%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 13,43 (ш с, 1 H) 7,97 (дд, *J*=8,59, 6,06 Гц, 1 H) 7,47 - 7,64 (м, 2 H) 7,18 - 7,30 (м, 1 H) 6,87 (с, 1 H) 6,20 - 6,48 (м, 3 H) 1,58 (д, *J*=6,32 Гц, 3 H).

Одержання *трет*-бутил [(4-бром-5-етил-1,2-оксазол-3-іл)метил]метилкарбамату (205).



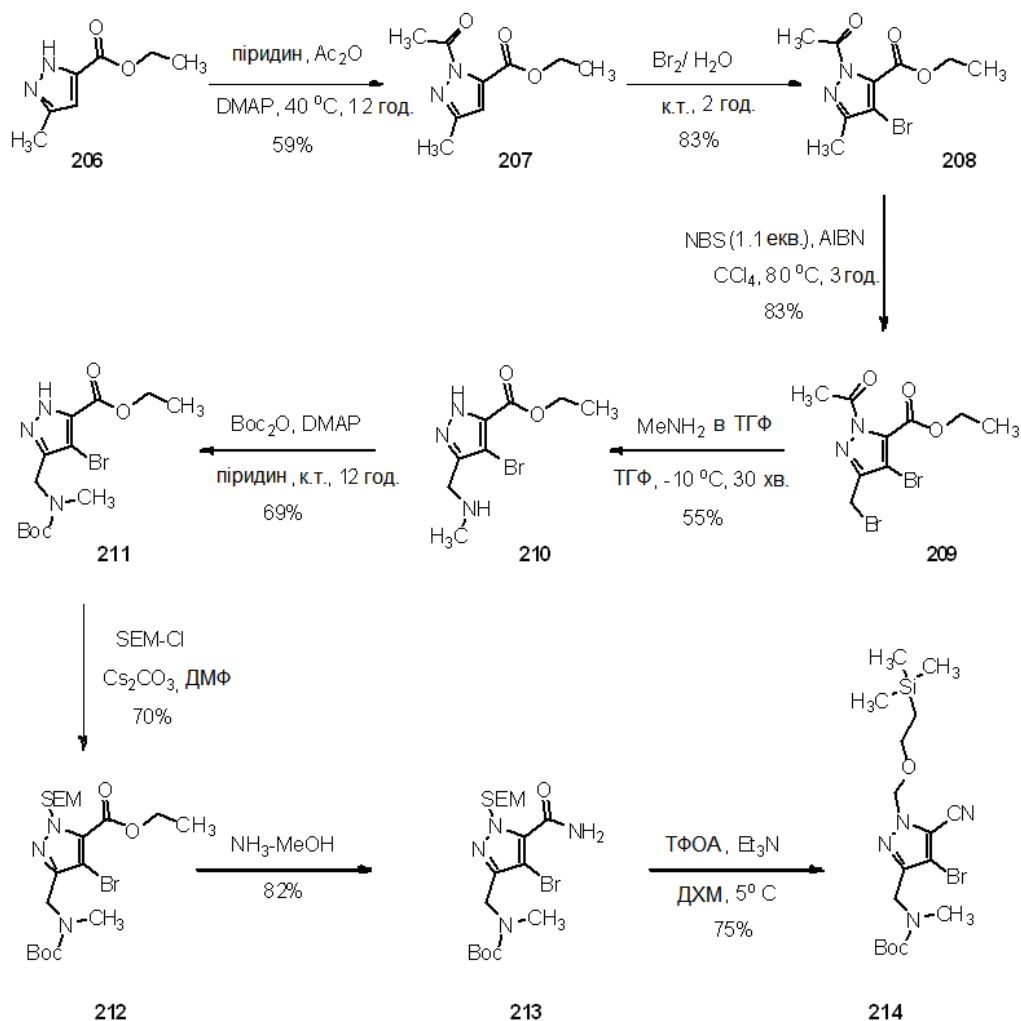
Стадія 1:

До при 0 °С суспензії сполуки 203 (1,81 г, 12,9 ммоль), TEA (9,10 мл, 64,6 ммоль) та DMAP (0,315 г, 2,58 ммоль) в ACN (50 мл) додавали ди-*трет*-бутилдикарбонат (3,38 г, 15,5 ммоль). Реакційній суміші давали перемішуватись при кімнатній температурі протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали воду та EtOAc. Водний шар екстрагували 2 x EtOAc. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (2 - 30 % EtOAc/Гептан), одержуючи сполуку 204 (2,09 г, 67%) у вигляді безбарвної олії. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-*d*<sub>4</sub>) δ 1,28 (т, *J*=7,58 Гц, 3 H) 1,47 (ш с, 9 H) 2,77 (кв, *J*=7,58 Гц, 2 H) 2,88 (с, 3 H) 4,42 (с, 2 H) 6,04 (с, 1 H).

Стадія 2:

До розчину сполуки 204 (500 мг, 2,08 ммоль) в ДМФ (2,2 мл) додавали N-бромсукцинімід (444 мг, 2,50 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 60 °С протягом 1 години. До реакційної суміші додавали EtOAc (22 мл), потім промивали водою (1 x 22 мл) та насиченим сольовим розчином (22 мл). Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (3% - 30% EtOAc/Гептан), одержуючи сполуку 205 (441 мг, 66%) у вигляді безбарвної олії. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-*d*<sub>4</sub>) δ 1,28 (т, *J*=7,71 Гц, 3 H) 1,48 (с, 4 H) 1,43 (с, 5 H) 2,82 (кв, *J*=7,66 Гц, 2 H) 2,89 (с, 3 H) 4,50 (с, 2 H).

Синтез *трет*-бутил ((4-бром-5-ціано-1-((-2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1*H*-піразол-3-іл)метил)карбамату (Сполука 214)



## Стадія 1:

До розчину сполуки 206 (120 г, 0,779 моль) в піридині (800 мл) додавали  $\text{Ac}_2\text{O}$  (400 мл) та потім каталітичну кількість DMAP (13 г, 0,106 моль) при кімнатній температурі. Одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. ТШХ (петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  = 3:1) показала, що реакція завершилась. Суміш концентрували в вакуумі, одержуючи залишок, який розподіляли між  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 л) та  $\text{H}_2\text{O}$  (200 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином (100 мл) та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували в вакуумі, одержуючи сирий продукт. Сирий продукт чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  = 10:1), одержуючи сполуку 207 (90 г, 59%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,57 (с, 1H), 4,40-4,35 (кв, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 1,39-1,35 (т, 3H).

## Стадія 2:

До суспензії сполуки 207 (50 г, 0,255 моль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (1,5 л) додавали по краплям  $\text{Br}_2$  (44 г, 0,281 моль) при кімнатній температурі. Одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. ТШХ (петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  = 5:1) показала, що реакція завершилась. Суміш екстрагували  $\text{EtOAc}$  (500 мл x 3). Органічні шари об'єднували, промивали насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$  (200 мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл) та насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували в вакуумі, одержуючи сирий продукт, який чистили шляхом перекристалізації із суміші петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  (5:1, 120 мл), одержуючи сполуку 208 (58 г, 83%) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,47-4,42 (кв, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 1,44-1,40 (т, 3H).

## Стадія 3:

До суспензії сполуки 208 (56 г, 0,204 моль) в  $\text{CCl}_4$  (800 мл) додавали NBS (40 г, 0,225 моль) та AIBN (9,6 г) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Одержану в результаті суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 3 годин. ТШХ (петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  = 3:1) показала, що реакція завершилась. Суміш охолоджували до кімнатної

температури, та потім фільтрували, та тверді речовини промивали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл). Фільтрат промивали насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$  розчином (100 мл х 2),  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл) та насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували *в вакуумі*, одержуючи сирий продукт, який перекристалізовували із суміші петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  (5:1, 120 мл), одержуючи

5 сполуку 209 (60 г, 83%) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,88 (с, 2H), 4,48-4,42 (кв, 2H), 2,80 (с, 3H), 1,45-1,41 (т, 3H).

#### Стадія 4:

До розчину сполуки 209 (59 г, 0,167 моль) в ТГФ (300 мл) додавали по краплям  $\text{CH}_3\text{NH}_2$  в ТГФ (2 N, 419 мл, 0,835 моль) при  $-10^\circ\text{C}$ . Одержану в результаті суміш перемішували при  $-10^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин. ТШХ (петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  = 3:1) показала, що реакція завершилась. Суміш фільтрували, та фільтрат концентрували *в вакуумі* при  $25^\circ\text{C}$  протягом 20 хвилин, та потім при більш високій температурі, одержуючи сирий продукт, який чистили, застосовуючи

10 колоночну хроматографію на силікагелі ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  = 100:1~20:1,  $R_f$  = 0,3 в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  = 10:1), одержуючи сполуку 210 (24 г, 55%) у вигляді жовтої олії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,90-7,55 (ш, 2H), 6,85 (с, 1H), 5,29 (с, 0,62H, залишковий  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 4,36-4,31 (кв, 2H), 4,21 (с, 2H), 3,49 (с, 1,56H, залишковий  $\text{MeOH}$ ), 2,68 (с, 3H), 1,37-1,24 (т, 3H).

#### Стадія 5:

До розчину сполуки 210 (24 г, 0,092 моль) в піридині (300 мл) додавали DMAP (5,66 г, 0,046 моль) та  $\text{Woc}_2\text{O}$  (29,81 г, 0,138 моль) при кімнатній температурі. Одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. ТШХ (петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  = 3:1) показала, що реакція завершилась. Суміш концентрували *в вакуумі*, одержуючи сирий продукт, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (Петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  = 10:1~2:1) одержуючи сполуку 211 (23 г, 69%) у вигляді жовтої олії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,44-4,38 (м, 4H), 2,91 (с, 3H), 1,49 (с, 9H), 1,25-1,24 (т, 3H).

#### Стадія 6:

До суспензії сполуки 211 (23 г, 0,0637 моль) в безводному ДМФ (400 мл) додавали  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (46,8 г, 0,14 моль) при кімнатній температурі. Одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Через 30 хвилин, SEM-Cl (24,39 г, 0,146 моль) додавали в суміш. Одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі

30 протягом 2 годин. ТШХ (петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  = 3:1) показала, що реакція завершилась. Суміш розбавляли  $\text{EtOAc}$  (1 л) та насиченим сольовим розчином (200 мл). Органічний шар відокремлювали та промивали  $\text{H}_2\text{O}$  (200 мл х 2), насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували *в вакуумі*, одержуючи сирий продукт, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  = 10:1), одержуючи сполуку 212 (22 г, 70%) у вигляді жовтої олії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,90-5,76 (с, 1H), 4,72-4,65 (м, 2H), 4,47-4,40 (кв, 2H), 3,55-3,51 (м, 2H), 2,95-2,76 (м, 3H), 1,49 (с, 9H), 1,43-1,39 (т, 3H), 0,96-0,85 (м, 2H), 0-0,05 (м, 9H).

#### Стадія 7:

Розчин сполуки 212 (22 г, 0,0448 моль) в  $\text{NH}_3\text{-MeOH}$  (5 N, 350 мл) нагрівали при  $60^\circ\text{C}$  протягом 12 годин в герметичній пробірці. ТШХ (петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  = 1:1) показала, що реакція завершилась. Суміш концентрували *в вакуумі*, одержуючи залишок, який розподіляли між  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл) та лимонною кислотою (2 N, 30 мл). Органічний шар відокремлювали та промивали водним  $\text{NaHCO}_3$  (2 N, 30 мл), насиченим сольовим розчином (20 мл) та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували *в вакуумі*, одержуючи сирий продукт, який чистили,

45 застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  = 5:1~3:1), одержуючи сполуку 213 (17 г, 82%) у вигляді жовтої олії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,89 (с, 1H), 5,80 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,53-4,48 (м, 2H), 3,62-3,55 (м, 2H), 2,83-2,77 (м, 2H), 1,48 (с, 9H), 0,93-0,87 (м, 2H), 0 (с, 9H).

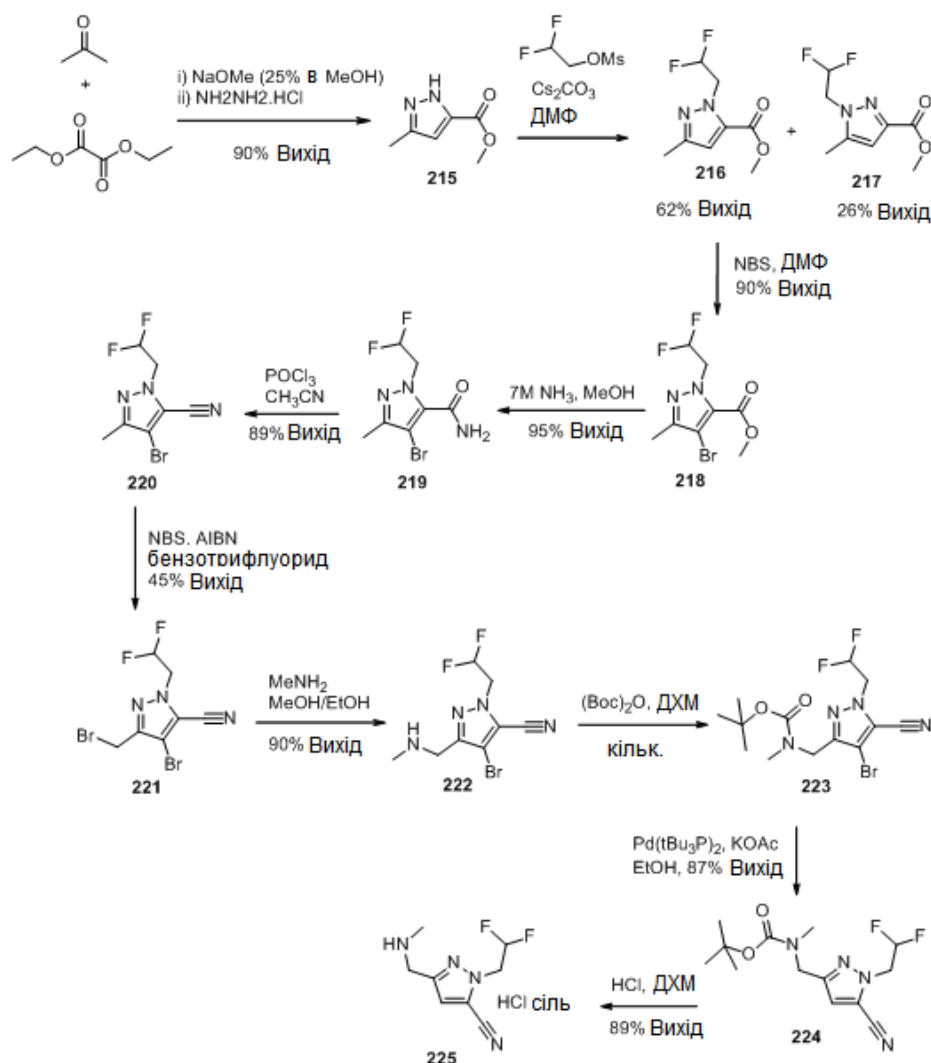
#### Стадія 8:

До розчину сполуки 213 (16 г, 0,0346 моль) в безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 мл) додавали  $\text{Et}_3\text{N}$  (14,4 мл, 0,104 моль) та потім ТФОА (9,6 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Одержану в результаті суміш перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 2 годин. ТШХ (петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  = 3:1) показала, що реакція завершилась. Суміш концентрували *в вакуумі*, одержуючи сирий продукт, який розподіляли між  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 мл) та лимонною кислотою (40 мл, 2 N). Органічний шар відокремлювали, промивали водним  $\text{NaHCO}_3$  (2 N, 50 мл), насиченим сольовим розчином (20 мл) та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували *в вакуумі*, одержуючи сирий продукт, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  = 50:1), одержуючи сполуку 214 (11,5 г, 74,8%) у вигляді жовтої олії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,52 (с, 2H), 4,61-4,42 (м, 2H), 3,63-3,51 (м, 2H), 2,83-2,79 (м, 2H), 1,47 (с, 9H), 0,95-0,86 (м, 2H), 0 (с, 9H). PX-MS  $m/z$  468  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

60

Одержання трет-бутил  
метил}метилкарбамат (225)

{[4-бром-5-ціано-1-(2,2-дифлуоретил)-1H-піразол-3-іл]}



5

#### Стадія 1:

В 5 літрову колбу, оснащену верхньоприводною мішалкою, додавали NaOMe розчин (25% в MeOH, 500 мл, 2,31 моль) в атмосфері N<sub>2</sub>. До цього додавали MeOH (1,50 л), потім повільно додавали розчин діетилоксалату (337 г, 2,31 моль) в ацетоні (168 мл, 2,31 моль) протягом 50 хв. (через 35 хв. реакційна суміш ставала твердою речовиною такою, що додавали додаткові 500 мл MeOH). По завершенню додавання густій світло-жовтій реакційній суміші давали постояти при кімнатній температурі протягом 2 днів під N<sub>2</sub>. Реакційну суміш потім охолоджували до 0 °C з перемішуванням, та повільно додавали конц. 37% водн. HCl (190 мл, 2,31 моль), з наступним повільним додаванням гідрозину моногідрату (112 мл, 2,31 моль) протягом 60 хв., утримуючи внутрішню температуру реакції менше, ніж 20 °C. Реакційну суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш потім фільтрували через целіт, промиваючи шар MeOH (200 мл). Розчинник видаляли до дуже малого об'єму, та залишок розподіляли між EtOAc (2,5 л) та водою/насиченим сольовим розчином (2,0 л, 1:1). Органічну фазу збирали та водн. фазу екстрагували додатковим EtOAc (500 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (1,0 л), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та випаровували досуха, одержуючи сполуку 215 (226 г, 70%) у вигляді твердої речовини кремового кольору. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,64 (с, 1H), 6,58 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,37 (д, J = 0,7 Гц, 3H), [M]<sup>+</sup> 140,99.

#### Стадія 2:

Суміш сполуки 215 (30,8 г, 0,22 моль), 2,2-дифлуоретилметансульфонату (38,0 г, 0,24 моль) та Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (94,3 г, 0,29 моль) в ДМФ (150 мл) перемішували при 80 °C протягом 3,5 годин. Після



охолодження, реакційну суміш розбавляли EtOAc (200 мл) та водою (800 мл). Органічні шари збирали, та водний шар екстрагували EtOAc (2 x 300 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (500 мл), насиченим сольовим розчином (500 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та випаровували. Очистка із застосуванням флеш-хроматографії (20% - 50% EtOAc в гептанах) дала сполуку 216 (28 г, 62%) та сполуку 217 (12 г, 26%).

Сполука 216:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  6,64 (с, 1H), 6,09 (тт, J = 55,9, 4,5 Гц, 1H), 4,87 (тд, J = 13,1, 4,5 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,26 (с, 3H).

Сполука 217:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  6,55 (с, 1H), 6,09 (тт, J = 55,5, 4,5 Гц, 1H), 4,41 (тд, J = 13,1, 4,5 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,30 (с, 3H),  $[\text{M}]^+ 205,06$ .

Стадія 3:

NBS (32,0 г, 180 ммоль) додавали до розчину сполуки 216 (35,0 г, 172 ммоль) в ДМФ (100 мл) та перемішували при 20 °C протягом 20 год. Додавали воду (200 мл) та 2% водн.  $\text{NaHSO}_4$  (150 мл), та суміш перемішували протягом 10 хв., потім екстрагували в EtOAc/гептани (2:1, 400 мл). Органічний шар відокремлювали та промивали насиченим сольовим розчином (200 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та випаровували, одержуючи сполуку 218 (41 г, 90%) у вигляді олії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  6,36 (тт, J = 55,0, 3,8 Гц, 1H), 4,90 (тд, J = 14,6, 3,8 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,20 (с, 3H),  $[\text{M}]^+ 283$  та 285 (100%).

Стадія 4:

Суміш сполуки 218 (41 г, 0,145 моль) та 7M  $\text{NH}_3$  в MeOH (500 мл) перемішували при 25 °C протягом 5 днів. Реакційну суміш потім випаровували, одержуючи сполуку 219 (37 г, 95%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,04 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 6,31 (тт, J = 55,1, 3,7 Гц, 1H), 4,74 (тд, J = 15,0, 3,7 Гц, 2H), 2,16 (с, 3H),  $[\text{M}]^+ 268$  та 270 (100%).

Стадія 5:

$\text{POCl}_3$  (74 г, 0,483 моль) додавали до розчину сполуки 219 (37 г, 0,138 моль) в ацетонітрилі (250 мл) при 25 °C. Реакційну суміш потім перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 6 годин. Після охолодження реакційну суміш повільно виливали у воду (1000 мл), в той же час контролюючи екзотерму, утримуючи суміш нижче 40 °C шляхом додавання до води, скільки потрібно. Після перемішування протягом 5 хвилин, та подальша екзотерма не була поміченою, суміш екстрагували в EtOAc/гептани (1:1, 500 мл). Органічний шар відокремлювали та промивали насиченим водн.  $\text{NaHCO}_3$  (200 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та випаровували, одержуючи сполуку 220 (27 г, 78%) у вигляді світло-коричневої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  6,43 (тт, J = 53,9, 2,9 Гц, 1H), 4,81 (тд, J = 15,9, 2,8 Гц, 2H), 2,23 (с, 3H).

Стадія 6:

Суміш сполуки 220 (15 г, 60 ммоль), NBS (14,95 г, 84 ммоль) та AIBN (492 мг, 3,0 ммоль) в бензотрифлуориду (200 мл) перемішували при 80 °C протягом 12 годин. Після охолодження, суміш фільтрували через невеликий шар силікагелю та відфільтрований корж промивали толуолом (20 мл). Фільтрат випаровували, одержуючи сполуку 221 (9,0 г, 45% вихід) у вигляді світло-жовтої олії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  6,72 – 6,21 (м, 1H), 5,03 – 4,72 (м, 2H), 4,64 (с, 2H).

Стадія 7:

Розчин сполуки 221 (18 г, 27,4 ммоль) в EtOH (50 мл) повільно додавали до розчину  $\text{MeNH}_2$  (40% в MeOH, 56 мл, 0,55 моль) в додатковому EtOH (50 мл) при 0 °C протягом 15 хв. Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 годин. Суміш потім концентрували в вакуумі до об'єму приблизно 50 мл. Додавали EtOH (50 мл), та суміш знову концентрували в вакуумі до об'єму приблизно 40 мл. Додавали 1M водн. HCl (90 мл), з наступним додаванням ТБМЕ (150 мл), та суміш перемішували інтенсивно протягом 5 хвилин. Водний шар збирали та промивали більше одного разу ТБМЕ (100 мл). Водний шар збирали та підлужнювали до pH приблизно 12-13 (pH папірець), застосовуючи конц. водн.  $\text{NH}_3$ . Одержану в результаті суміш екстрагували в ДХМ (3 x 150 мл). Органічні шари сушили над ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та випаровували, одержуючи сполуку 222 (6,8 г, 90%) у вигляді світло-коричневої олії, яка затвердівала при стоянні.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  6,44 (тт, J = 53,8, 2,8 Гц, 1H), 4,84 (тд, J = 15,9, 2,8 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,24 (с, 3H),  $[\text{M}]^+ 279,0$  та 281,0 (60%).

Стадія 8:

Ди-трет-бутилдикарбонат (5,6 г, 25,6 ммоль) додавали порціями (тверда речовина) до розчину сполуки 222 (6,8 г, 24,4 ммоль) в ДХМ (100 мл) при 20 °C протягом 5 хвилин. Суміш потім концентрували в вакуумі, та залишок чистили, застосовуючи флеш-хроматографію (20% EtOAc в гептані), одержуючи сполуку 223 (9,24 г, кільк.) у вигляді олії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  6,44 (тт, J = 53,7, 2,7 Гц, 1H), 4,86 (тд, J = 16,0, 2,7 Гц, 2H), 4,42 (с, 2H), 2,78 (с, 3H), 1,47 – 1,28 (м, 9H),  $[\text{M}^+\text{H}]^+ 268$  та 270 (40%).



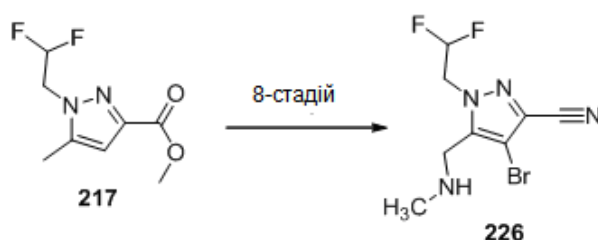
## Стадія 9:

$\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$  (240 мг) додавали однією порцією до суміші сполуки 223 (1,80 г, 4,75 ммоль), KOAc (1,39 г, 14,3 ммоль) та дегазований IMS (95% EtOH, 18,0 мл). Суміш потім перемішували під дією мікрохвильового випромінення (120 °C) протягом 60 хв. Після охолодження, суміш концентрували та чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (30% EtOAc в гептанах), одержуючи сполуку 224 (1,25 г, 87%) у вигляді олії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,08 (с, 1H), 6,42 (тт,  $J = 54,0, 2,9$  Гц, 1H), 4,80 (тд,  $J = 15,8, 2,9$  Гц, 2H), 4,36 (с, 2H), 2,79 (с, 3H), 1,38 (с, 9H),  $[\text{MH}^+\text{Boc}] + 201,06$ .

## Стадія 10:

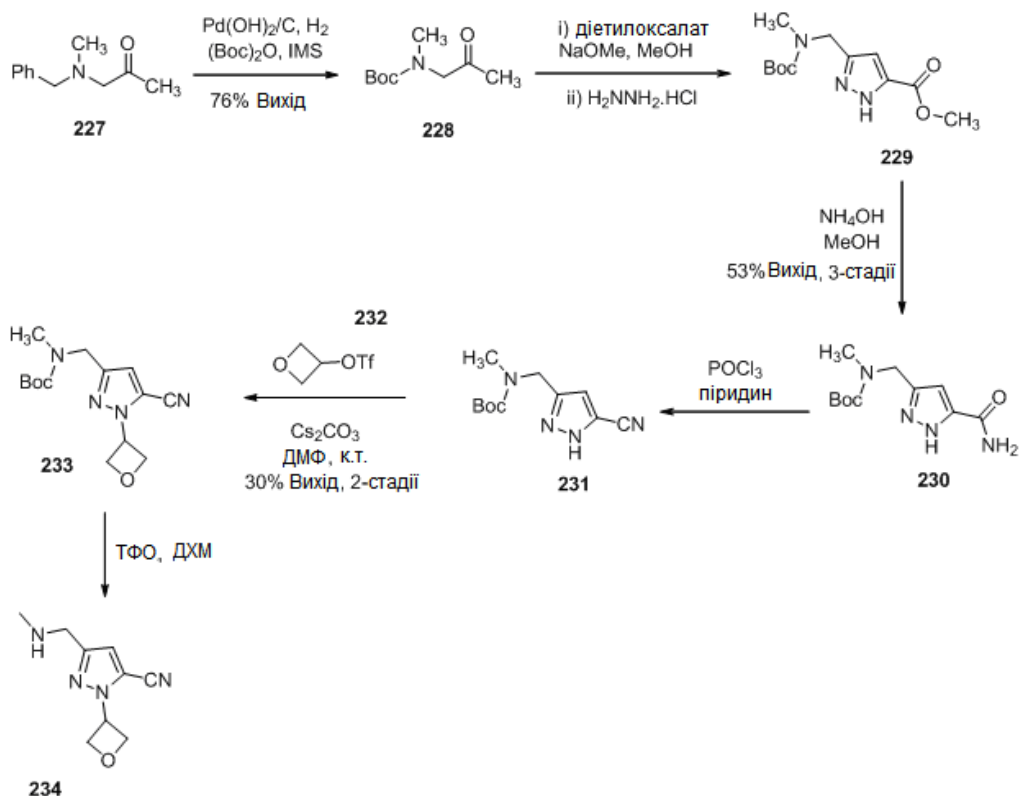
HCl (4M в діоксані, 5,0 мл) додавали до розчину сполуки 224 (1,40 г, 4,66 ммоль) та суміш перемішували при 25 °C протягом ночі. Суміш концентрували в вакуумі та залишок суспендували EtOAc (10 мл) та збирали фільтрацією. Сполуку 225 (980 мг, 89%) одержували у вигляді гідрохлоридної солі (тверда речовина кремового кольору).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,47 (с, 2H), 7,44 (с, 1H), 6,46 (тт,  $J = 53,8, 2,8$  Гц, 1H), 4,88 (тд,  $J = 16,0, 2,7$  Гц, 2H), 4,18 (с, 2H), 2,54 (с, 3H),  $[\text{MH}]^+ 201,11$ .

Одержання *трет*-бутил  $\{[4\text{-бром-5-ціано-1-(2,2-дифлуоретил)-1H-піразол-3-іл] метил\}$ метилкарбамату (226)



Порядок дій, описаний на стадіях 3-10 для сполуки 225 застосовували для одержання сполуки 226 (30% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,57 (с, 2H), 7,30 (с, 1H), 6,47 (тт,  $J = 54,2, 3,4$  Гц, 1H), 4,96 (тд,  $J = 15,2, 3,4$  Гц, 2H), 4,36 (с, 2H), 2,59 (с, 3H),  $[\text{MH} + \text{CH}_3\text{CN}]^+ 242,04$ .

Синтез *трет*-бутил ((5-ціано-1-оксетан-3-іл)-1H-піразол-3-іл)метил(метил) карбамату (Сполука 234)



## Стадія 1:

Сполуку 227 (45,3 г, 0,256 моль) розчиняли в IMS (475 мл) та  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (58,6 г, 0,269 моль), та додавали  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (4,0 г, 9 мас.%). Реакційну суміш потім перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню (50 фунт/кв.дюйм) протягом трьох годин, потім нагрівали при 50 °C протягом додаткових двох годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували через целіт, елюючи додатковий IMS та фільтрат концентрували, одержуючи коричневу олію. Більшість сирової речовини (43,2 г) чистили, застосовуючи флеш-хроматографію на силікагелі (10% - 30% EtOAc в гептанах), одержуючи сполуку 228 у вигляді жовтої олії (29,5 г, 76% вихід, > 95% чистота за  $^1\text{H}$  ЯМР).  $^1\text{H}$  ЯМР показує ~1:1,1 суміш таутомерів.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,01 (с, 2H), 3,90 (с, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,89 (с, 3H), 2,12 (с, 6H), 1,47 (с, 9H), 1,42 (с, 9H).

## Стадія 2:

Розчин 5,4M NaOMe в MeOH (29,2 мл, 0,157 моль) розбавляли додатковою кількістю MeOH (150 мл) та перемішували при кімнатній температурі під азотом. Розчин сполуки 228 (29,5 г, 0,157 моль) та діетилоксалат (21,3 мл, 0,157 моль) в MeOH (40 мл) додавали з крапельної воронки протягом 10 хвилин, та одержану в результаті жовту реакційну суміш нагрівали до 50 °C. Через 3 години, додавали додатковий діетилоксалат (2 мл, 0,015 моль) та NaOMe розчин (2 мл, 0,011 моль) та продовжували нагрівання протягом додаткових 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до 5-10 °C та додавали гідразину моногідрохлорид (10,7 г, 0,157 моль) порціями протягом 10 хвилин, утримуючи температуру в даному діапазоні. Реакційну суміш потім залишали нагріватися до кімнатної температури та перемішували протягом 60 годин. До реакційної суміші додавали  $\text{H}_2\text{O}$  (200 мл) та насичений сольовий розчин (100 мл), потім екстрагували EtOAc (3 x 200 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$  та концентрували, одержуючи сполуку 229 у вигляді жовтої олії, яку застосовували без очистки (43,2 г).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,72 (с, 1H), 4,47 – 4,32 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,86 (с, 3H), 1,47 (с, 9H). PX-MC ES  $m/z$  268  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 3:

Сполуку 229 (21,1 г, 78,3 ммоль) розчиняли в MeOH (60 мл) та додавали 33% водний розчин  $\text{NH}_3$  (100 мл), потім реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Об'єм MeOH зменшували в вакуумі, до початку утворення осаду. Суміш залишали кристалізуватися та осад збирали фільтрацією, промивали  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 30 мл) та ретельно сушили в вакуумній шафі (40 °C, протягом ночі), одержуючи таутомерну суміш (~1:1) сполуки 230 у вигляді майже білої твердої речовини (10,4 г, 53% вихід за дві стадії).  $^1\text{H}$  ЯМР показує ~1:1,2 суміш таутомерів.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  13,27 (с, 1H), 13,11 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,55 – 7,33 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 6,68 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 6,43 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,30 (с, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 1,41 (с, 18H). PX-MC ES  $m/z$  252  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 4:

Сполуку 230 (10,5 г, 41,3 ммоль) розчиняли в піридині (105 мл), та повільно додавали  $\text{POCl}_3$  (9,6 мл, 103,2 ммоль) з крапельної воронки, утримуючи температуру приблизно 15 °C, застосовуючи охолоджуючу баню крига/ $\text{H}_2\text{O}$ . Реакційну суміш перемішували протягом 90 хвилин, протягом якого суміш переходила в жовтий та потім більш темно-коричневий колір. Потім порціями суміш виливали в  $\text{H}_2\text{O}$  (250 мл), утримуючи температуру приблизно 30 °C шляхом додавання криги. Одноразово гідролізовану суміш екстрагували EtOAc (3 x 100 мл), та об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (150 мл), потім сушили над  $\text{MgSO}_4$  та концентрували. Залишок азеотропно дистильовали з толуолом (3 x 100 мл) та потім гептанами (3 x 100 мл), щоб видалити залишковий піридин, одержуючи сполуку 231 у вигляді коричневої смоли, яку застосовували без очистки (9,1 г, >85% чистота за  $^1\text{H}$  ЯМР).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,56 (с, 1H), 4,31 (с, 2H), 2,89 (с, 3H), 1,48 (с, 9H). PX-MC ES  $m/z$  235  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 5:

Сиру сполуку 231 (9,1 г) розчиняли в ДМФ (85 мл) під азотом та додавали  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (37,6 г). Розчин оксетан-3-ілтрифлуорметансульфонату 232 (9,5 г) в ДМФ (15 мл) потім додавали повільно з крапельної воронки, утримуючи температуру 15-20 °C. Після завершення додавання, реакційну суміш перемішували протягом 90 хвилин, потім розбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл) та екстрагували EtOAc (3 x 100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$  та концентрували, одержуючи коричневий залишок. Сиру речовину чистили, застосовуючи флеш-хроматографію на силікагелі (від 1:2 EtOAc : гептани до 1:1 EtOAc : гептани), одержуючи сполуку 233 у вигляді жовтої олії (4,00 г, 30% вихід за дві стадії).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  7,14 – 6,89 (м, 1H), 5,71 (тт,  $J = 7,6, 6,0$  Гц, 1H), 4,96

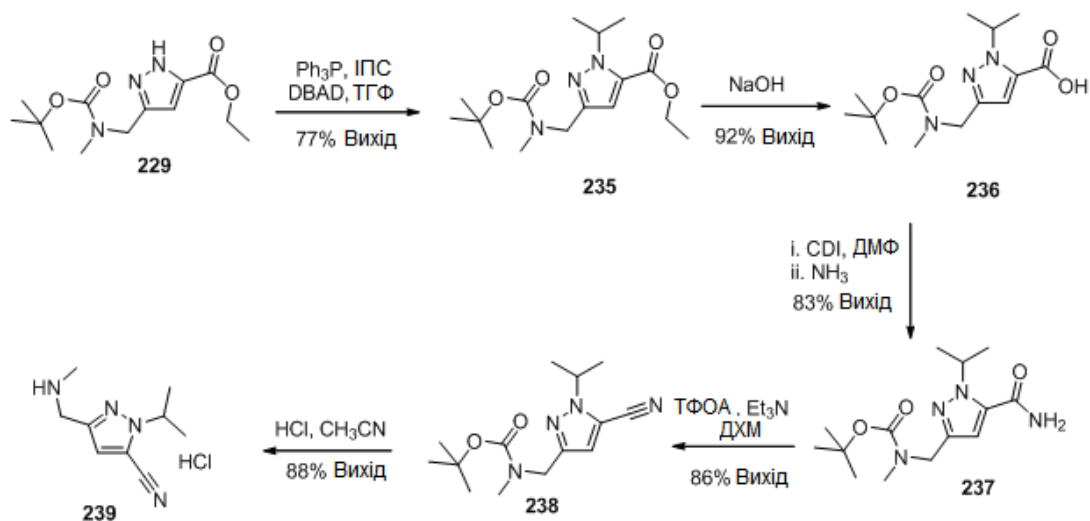
(т,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 4,88 (т,  $J = 6,5$  Гц, 2H), 4,41 (с, 2H), 2,81 (с, 3H), 1,47 – 1,34 (м, 9H). Подальшим елюванням одержували регіоізомерний піразол у вигляді безбарвної твердої речовини (3,28 г, 25% вихід за дві стадії).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  6,93 (с, 1H), 5,77 (с, 1H), 4,91 – 4,81 (м, 4H), 4,47 (с, 2H), 2,72 (с, 3H), 1,41 (с, 9H).

5 Стадія 6:

Сполуку 233 (0,50 г, 1,71 ммоль) розчиняли в ДХМ (5 мл) та охолоджували на бані криг-  
вода під азотом. Потім додавали ТФО (5 мл), та реакційну суміш перемішували протягом двох  
годин, протягом яких її нагрівали до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували, та  
залишковий ТФО видаляли із залишку спільним випаровуванням з ДХМ (2 x 10 мл) та потім  
толуолу (2 x 10 мл). ТФО сіль сполуки 234 одержували у вигляді жовтої смоли (0,85 г).  $^1\text{H}$  ЯМР  
(400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,00 (с, 2H), 7,25 (с, 1H), 5,78 (тт,  $J = 7,6, 5,9$  Гц, 1H), 5,00 (т,  $J = 7,2$  Гц,  
2H), 4,89 (т,  $J = 6,4$  Гц, 2H), 4,27 (т,  $J = 5,6$  Гц, 2H), 2,61 (т,  $J = 5,2$  Гц, 3H).

Одержання гідрохлориду 3-[(метиламіно)метил]-1-(пропан-2-іл)-1*H*-піразол-5-карбонітрилу  
(1:1) (239)

15



Стадія 1:

20 Ди-трет-бутилазодикарбоксилат (6,5 г, 28,2 ммоль) додавали порціями (тверда речовина) до  
розчину сполуки 229 (8,0 г, 28,2 ммоль),  $\text{Ph}_3\text{P}$  (7,4 г, 28,2 ммоль) та ізопропанолу (2,55 г, 42,5  
ммоль) в ТГФ (80 мл) при  $0^\circ\text{C}$  протягом 5 хвилин. Реакційну суміш потім перемішували при  $0^\circ\text{C}$   
-  $20^\circ\text{C}$  протягом 2 годин. Реакційну суміш потім концентрували, та залишок чистили,  
застосовуючи флеш-хроматографію (10% - 40%  $\text{EtOAc}$  в гептанах), одержуючи сполуку 235 (7,1  
г, 77%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  6,63 (д,  $J = 15,6$  Гц, 1H), 5,36 (гепт,  $J = 6,6$  Гц, 1H), 4,37 –  
25 4,23 (м, 4H), 2,76 (с, 3H), 1,39 (т,  $J = 5,6$  Гц, 15H), 1,29 (т,  $J = 7,1$  Гц, 3H),  $[\text{M}]^+ 326,12$ .

Стадія 2:

30 NaOH (3,4 г, 87,3 ммоль) розчиняли у воді (6,0 мл), та розчин додавали до розчину сполуки  
235 в MeOH, та реакційну суміш перемішували при  $25^\circ\text{C}$  протягом 2 годин. Суміш потім  
розбавляли водою (250 мл) та підкислювали до pH приблизно 2 (pH папірець), застосовуючи 5%  
водн.  $\text{NaHSO}_4$ . Суміш потім екстрагували в  $\text{EtOAc}$  (2 x 120 мл). Органічні шари промивали  
насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та випаровували, одержуючи сполуку  
236 (6,0 г, 92%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13,26 (с, 1H),  
6,58 (д,  $J = 11,4$  Гц, 1H), 5,42 (гепт,  $J = 6,6$  Гц, 1H), 4,30 (с, 2H), 2,76 (с, 3H), 1,38 (м, 15H),  $[\text{M}]^+$   
298,07.

35 Стадія 3:

Карбонілдіімідазол (3,56 г, 22,0 ммоль) додавали до розчину сполуки 236 в ДМФ (35 мл) при  
кімнатній температурі. Після перемішування протягом 45 хвилин, реакційну суміш  
охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  та газоподібний аміак барботували крізь суміш протягом 10 хвилин.  
Реакційну суміш потім давали перемішуватись протягом 2 годин при кімнатній температурі,  
40 потім розбавляли водою (250 мл). Суміш екстрагували в  $\text{EtOAc}$  (2 x 100 мл). Об'єднані органічні  
шари промивали насиченим сольовим розчином (200 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та випаровували,  
одержуючи сполуку 237 (4,9 г, 83%) у вигляді олії, яка ставала твердою речовиною при стоянні.  
 $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,92 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,51 (гепт,  $J = 6,6$  Гц, 1H),  
4,38 – 4,24 (м, 2H), 2,76 (с, 3H), 1,40 (д,  $J = 4,1$  Гц, 9H), 1,34 (д,  $J = 6,6$  Гц, 6H),  $[\text{M}]^+ 297,11$ .

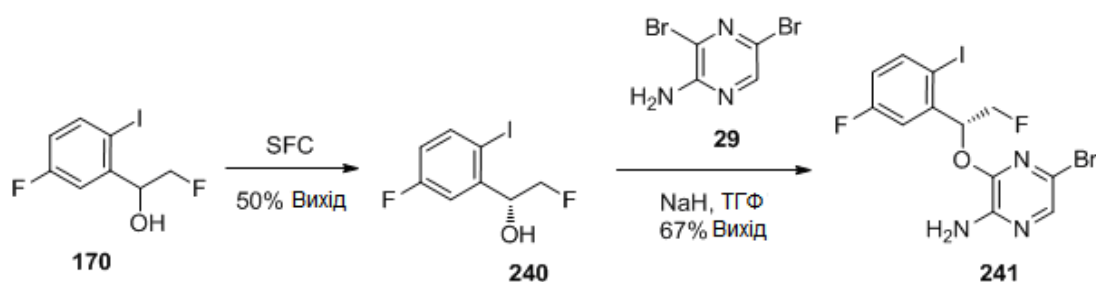
## Стадія 4:

Розчин трифлуороцтового ангідриду в ДХМ (50 мл) повільно додавали до розчину сполуки 237 (4,90 г, 16,55 ммоль) та Et<sub>3</sub>N (5,10 г, 50,0 ммоль) в ДХМ (50 мл) при 0 °С протягом 10 хвилин. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 60 хвилин, перед додаванням води (100 мл) та перемішували протягом 10 хвилин. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та випаровували. Залишок чистили, застосовуючи флеш-хроматографію (20% EtOAc в гептанах), одержуючи сполуку 238 (3,95 г, 86%) у вигляді безбарвної олії. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 6,95 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 4,72 (гепт, J = 6,6 Гц, 1H), 4,34 (с, 2H), 2,78 (с, 3H), 1,45 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 1,43 – 1,34 (м, 9H), [MН-Вос]<sup>+</sup> 179,14.

## Стадія 5:

HCl (4М в діоксані, 5,0 мл) додавали до розчину сполуки 238 (3,90 г, 14,0 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN та перемішували при 50 °С протягом 60 хв. Після охолодження, реакційну суміш концентрували, потім додавали EtOAc (35 мл), та суміш фільтрували, збираючи сполуку 239 (2,20 г, 88%) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,49 (с, 2H), 7,34 (с, 1H), 4,79 (гепт, J = 6,6 Гц, 1H), 4,16 (с, 2H), 2,53 (с, 3H), 1,47 (д, J = 6,6 Гц, 6H), [MН]<sup>+</sup> 179,14.

Одержання 5-бром-3-[(1*R*)-2-флуор-1-(5-флуор-2-йодфеніл)етокси]піразин-2-аміну (241)



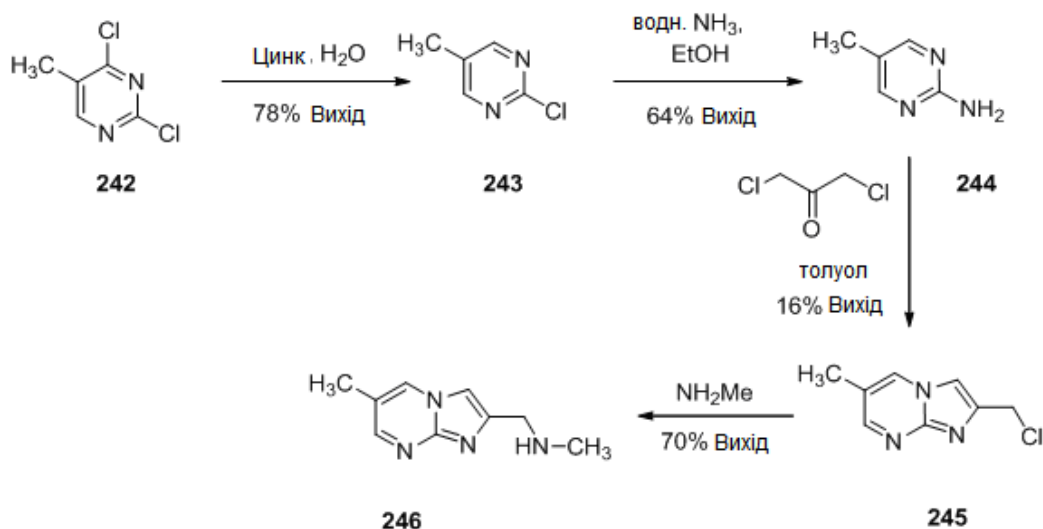
## Стадія 1:

Сполуку 170 відокремлювали, застосовуючи препаративну SFC, одержуючи чисту сполуку 240 (4 г, 50%) у вигляді жовтої олії. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,75-7,78 (м, 1H), 7,34-7,37 (м, 1H), 6,79-6,84 (м, 1H), 5,17-5,24 (м, 1H), 4,57-4,70 (м, 1H), 4,17-4,34 (м, 1H), 2,652-2,658 (с, 1H).

## Стадія 2:

До розчину сполуки 240 (3 г, 10,6 ммоль) в безводному ТГФ (100 мл) додавали NaH (464 мг, 11,6 ммоль, 60% в олії) при 0 °С під N<sub>2</sub>, та суміш перемішували протягом інших 30 хв. Розчин сполуки 12 (2,141 г, 8,5 ммоль) в сухому ТГФ (10 мл) додавали до зазначеної вище суміші при 0 °С, та суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 10 годин. ТГФ видаляли при зниженому тиску, та залишок розбавляли H<sub>2</sub>O (100 мл)/EtOAc (100 мл). Суміш фільтрували, та фільтрат екстрагували EtOAc (100 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували, одержуючи залишок, який чистили за допомогою силікагелевої колонки, елюючи сумішшю петролейний етер : EtOAc = 60/1 ~ 10/1, одержуючи сполуку 241 (2,6 г, 67%) у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,81-7,84 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,09-7,12 (д, 1H), 6,79-6,84(т, 1H), 6,35-6,42 (кв, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,59-4,81 (м, 2H), [M+H]<sup>+</sup> 457,8.

Синтез N-метил-1-(6-метилімідазо[1,2-а]піримідин-2-іл)метанаміну (Сполука 246)



## Стадія 1:

Суспензію сполуки 242 (50,0 г, 307 ммоль) та свіже активованого (промийтий кислотою) Zn (59,8 г, 920 ммоль) у воді (500 мл) нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 3 годин. ТШХ показала витрату вихідної речовини. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через шар целіту, та промивали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 мл). Фази фільтрату розділяли, та органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином (300 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та обережно концентрували в вакуумі, одержуючи сполуку 243 у вигляді бежевого порошку (30,6 г, 78% вихід, 95% чистота за  $^1\text{H}$  ЯМР),  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,63 (д,  $J = 0,9$  Гц, 2H), 2,27 (т,  $J = 0,8$  Гц, 3H).

## Стадія 2:

Сполуку 243 (30,6 г, 239 ммоль) розчиняли в етанолі (300 мл) та водному аміаку (35%, 300 мл). Розчин загрузжали в реакційну бомбу та нагрівали при 200 °С протягом 6 годин, охолоджували при кімнатній температурі, потім залишали відкритою при даній температурі протягом 72 годин. Етанол випаровували, та знову додавали водний аміак (35%, 200 мл). Розчин нагрівали при 200 °С протягом 22 годин, потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш концентрували в вакуумі, потім додавали воду (50 мл) та одержану суспензію фільтрували. Одержаний бежевий порошок сушили в вакуумній шафі протягом 20 годин, одержуючи чисту сполуку 244 (16,7 г, 64% вихід, >95% чистота за  $^1\text{H}$  ЯМР).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,07 (с, 2H), 6,33 (с, 2H), 2,03 (с, 3H). РХ-МС  $m/z$  109  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 3:

Сполуку 244 (5,0 г, 45,9 ммоль) та дихлорацетон (29,1 г, 229,3 ммоль) змішували з толуолом (1 л). Колбу оснащували насадкою Діна-Старка, та суміш нагрівали при 155 °С протягом 1 години (настільки швидко як спостерігали кипіння толуолу у верхній частині Діна-Старка). Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 мл) та силікагель. Одержану суміш безпосередньо вигражували у верхню частину колонки для хроматографії, та чистили, застосовуючи даний метод (елюенти  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  від 100:0 до 80:20). Фракції, що містили сполуку 245, об'єднували, концентрували в вакуумі та чистили, застосовуючи SCX-2 колонку. Фракції, що містили очікувану сполуку 245, чистили, знову застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (елюенти  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  від 100:0 до 95:5), одержуючи очікувану сполуку 245 у вигляді світло-жовтої олії (1,4 г, 16% вихід, 95% чистота за РХ-МС).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,76 (д кв,  $J = 2,3, 1,1$  Гц, 1H), 8,45 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 4,85 (д,  $J = 0,6$  Гц, 2H), 2,29 (д,  $J = 1,1$  Гц, 3H). РХ-МС  $m/z$  182/184  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

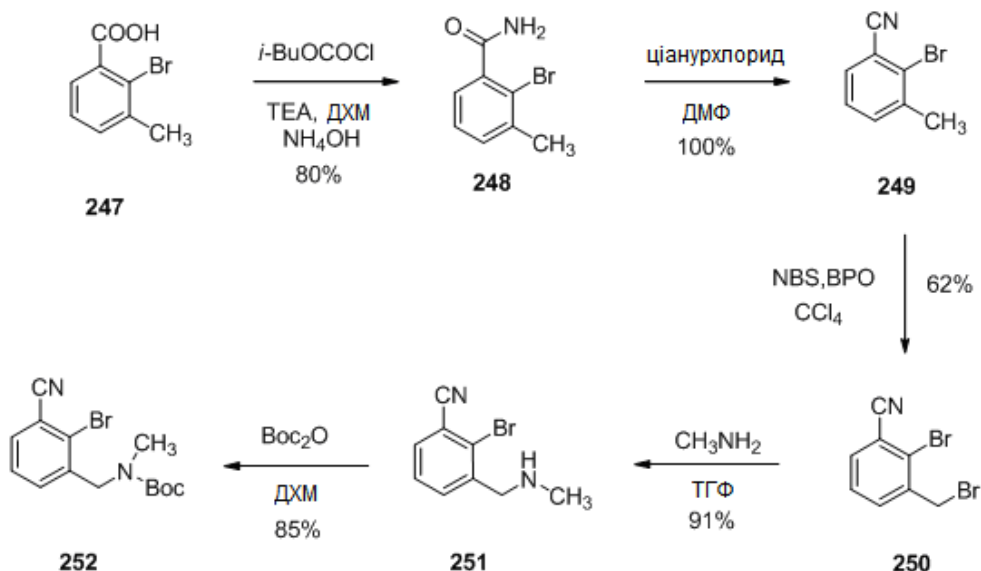
## Стадія 4:

Сполуку 245 (1,4 г, 7,7 ммоль) розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 мл), та даний розчин додавали до розчину N-метиламіну в  $\text{MeOH}/\text{TGF}$  (2 М, 145 мл,  $\text{MeOH}/\text{TGF} = 1:4$ ). Колбу герметизували, та жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. ТШХ показала витрату вихідної речовини. Розчин  $\text{HCl}$  в діоксані (1 мл, 4 М) додавали по краплям до розчину. Суміш концентрували, потім додавали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл). Одержану суспензію фільтрували, одержуючи бежеву тверду речовину, що містить гідрохлоридну сіль, як очікуваного аміну, так і N-метиламіну. Тверді речовини розчиняли в  $\text{MeOH}$  (150 мл) та додавали амберліст А-26 (40 мл). Суміш концентрували в вакуумі, та потім фільтрували. Фільтрат концентрували, одержуючи

сполуку 246 (500 мг, 37% вихід, 99% чистота за РХ-МС).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,73 (д кв,  $J = 2,3, 1,1$  Гц, 1H), 8,35 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 3,73 (д,  $J = 0,8$  Гц, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,28 (д,  $J = 1,0$  Гц, 3H). РХ-МС  $m/z$  177  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання *трет*-бутил-2-бром-3-ціанобензил(метил)карбамату (Сполука 252)

5



#### Стадія 1:

До розчину сполуки 247 (15 г, 69,8 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) додавали ТЕА (7,76 г, 76,7 ммоль) та ізо-бутилхлорформіат (10,4 г, 76,7 ммоль) при 0 °С. Після додавання, суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин, ТШХ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{MeOH} = 10:1$ ) показала, що реакція завершилась. Потім,  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (27,9 г, 0,28 моль, 35% в  $\text{H}_2\text{O}$ ) додавали до суміші при 0 °С. Одержану в результаті суміш перемішували при даній температурі протягом 30 хвилин. ТШХ (петролейний етер /  $\text{EtOAc} = 8:1$ ) показала, що реакція завершилась. Суміш виливали у кригу з водою (200 мл). Тверду речовину фільтрували, та вологий корж промивали  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл), сушили, одержуючи сполуку 248 (12 г, 80%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,70 (ш с, 1H), 7,55 (ш с, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,15 (м, 1H), 2,38 (с, 3H).

#### Стадія 2:

До розчину сполуки 248 (12 г, 56,1 ммоль) в ДМФ (100 мл) додавали розчин ціанурхлориду (15,47 г, 84,1 ммоль) в ДМФ (50 мл) при 0 °С в атмосфері азоту. Після додавання, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. ТШХ (петролейний етер /  $\text{EtOAc} = 1:1$ ) показала, що реакція завершилась. Суміш виливали у воду (500 мл) та екстрагували  $\text{EtOAc}$  (200 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (200 мл x 2), насичений сольовий розчином (200 мл x 4), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували, одержуючи сполуку 249 (11 г, 100%) у вигляді майже білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,51-7,45 (м, 2H), 7,33-7,29 (м, 1H), 2,47 (с, 3H).

#### Стадія 3:

Суміш сполуки 249 (11 г, 56,1 ммоль), NBS (10 г, 56,1 ммоль) та BPO (81 мг, 0,34 ммоль) в  $\text{CCl}_4$  (150 мл) нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі. ТШХ (петролейний етер /  $\text{EtOAc} = 5:1$ ) показала, що реакція завершилась. Суміш фільтрували, та фільтрат концентрували. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (петролейний етер /  $\text{EtOAc} = 20:1$ ), одержуючи сполуку 250 (9,6 г, 62%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,69-7,67 (д, 1H), 7,63-7,61 (д, 1H), 7,45-7,41 (т, 1H), 4,61 (с, 2H).

#### Стадія 4:

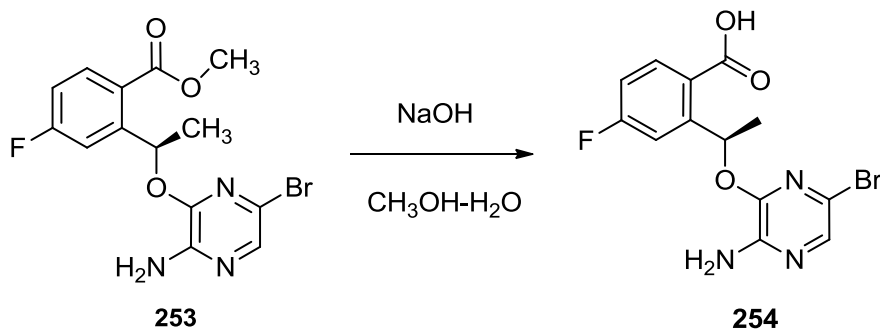
До розчину сполуки 250 (11,9 г, 43,3 ммоль) в ТГФ (100 мл) додавали розчин метиламіну (2М в ТГФ, 215 мл, 0,43 моль) при -10 °С ~ 0 °С в атмосфері азоту. Після додавання, суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 2 годин. ТШХ (петролейний етер /  $\text{EtOAc} = 5:1$ ) показала, що реакція завершилась. Суміш розбавляли водою (200 мл), та екстрагували  $\text{EtOAc}$  (200 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (200 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували, одержуючи сполуку 251 (8,9 г, 91%) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,67-7,65 (д, 1H),

7,58-7,56 (д, 1H), 7,43-7,39 (т, 1H), 3,87 (с, 2H), 2,47 (с, 3H).

Стадія 5:

До розчину сполуки 251 (8,7 г, 38,6 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) додавали TEA (11,7 г, 0,11 моль) та  $\text{Woc}_2\text{O}$  (8,9 г, 40,5 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. ТШХ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{MeOH}$  = 10:1) показала, що реакція завершилась. Суміш концентрували та чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (петролейний етер /  $\text{EtOAc}$  = 40:1), одержуючи сполуку 252 (10,71 г, 85%) у вигляді безбарвної смоли.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,58 (м, 1H), 7,45-7,38 (м, 2H), 4,56-4,50 (м, 2H), 2,93-2,89 (м, 3H), 1,52-1,40 (м, 9H). МС  $m/z$  347  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

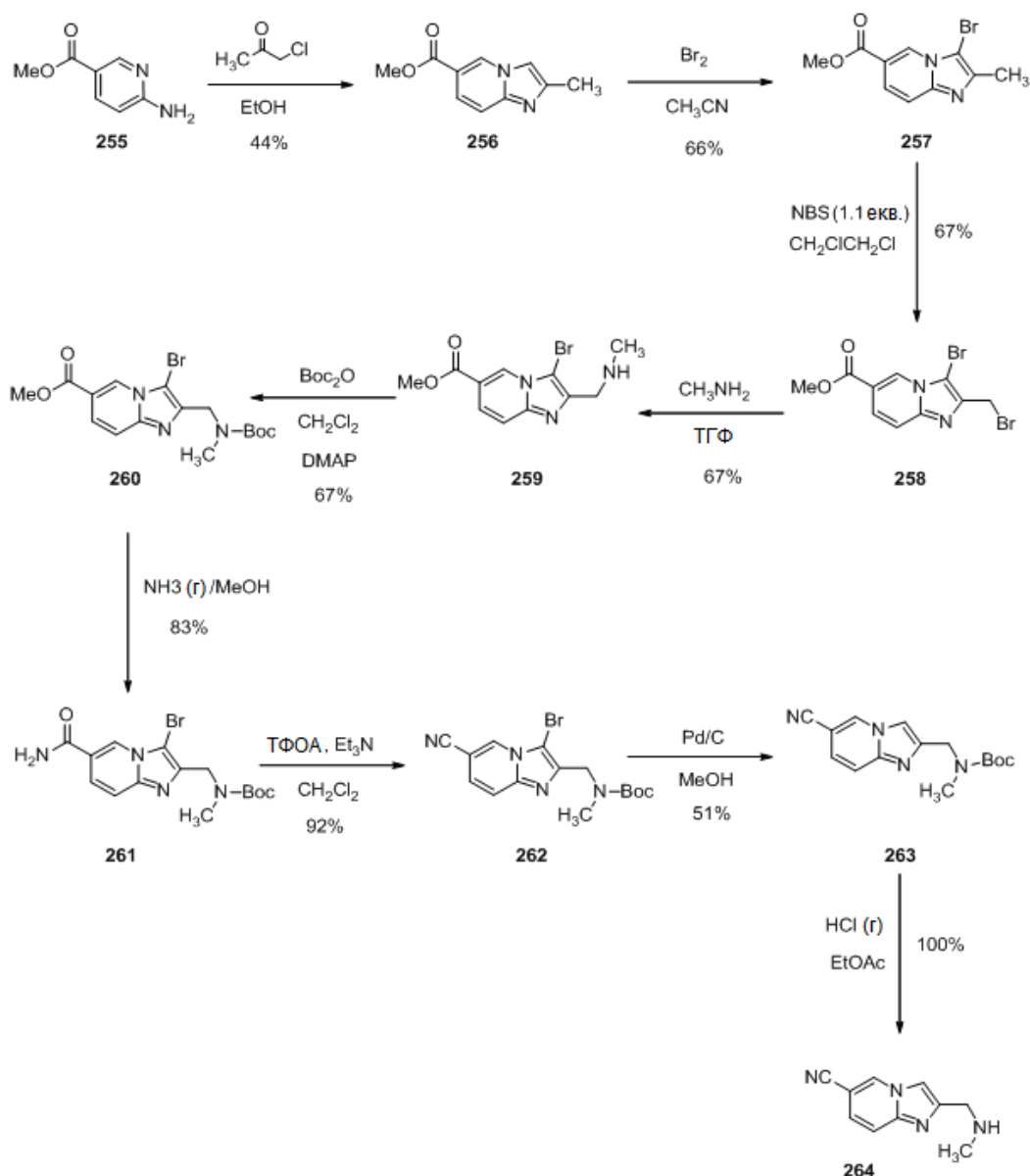
Одержання 2-((1*R*)-1-[(3-аміно-6-бромпіразин-2-іл)оксі]етил)-4-флуорбензойної кислоти (254)



Порядок дій, описаний для стадії 2 прикладу 41 застосовували, щоб одержати сполуку 254 (0,56 г, 89% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,92 (дд,  $J$  = 8,7, 6,0 Гц, 1H), 7,67 (дд,  $J$  = 10,5, 2,7 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,19 (тд,  $J$  = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,88 (кв,  $J$  = 6,4 Гц, 1H), 6,68 (с, 2H), 1,57 (д,  $J$  = 6,3 Гц, 3H),  $[\text{MH}]^+$  356,03 (8%) та 357,95 (8%).

Одержання 2-((метиламіно)метил)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу (264)





## Стадія 1:

Суміш сполуки 255 (50 г, 0,329 ммоль) та 1-хлорпропан-2-ону (448,4 г, 4,87 ммоль) в EtOH (150 мл) нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 24 годин. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що приблизно половина сполуки 255 залишилась. Зміну не спостерігали після кип'ятіння протягом додаткових 12 годин. Суміш концентрували *в вакуумі*, одержуючи залишок, який розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл), промивали водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (2 N, 50 мл) та насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували *в вакуумі*, одержуючи сирій продукт, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (петролейний етер/EtOAc = 2:1~1:1), одержуючи сполуку 256 (18 г, 44%) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,82 (с, 1H), 7,67-7,65 (м, 1H), 7,81-7,48 (м, 1H), 7,41 (с, 1H), 3,94 (с, 1H), 2,47 (с, 1H).

## Стадія 2:

До розчину сполуки 256 (16 г, 0,089 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (400 мл) додавали  $\text{Br}_2$  (15,62 г, 0,098 ммоль) при кімнатній температурі. Одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. ТШХ (EtOAc) показала, що реакція завершилась. Суміш розбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 мл) та потім промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл), насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували *в вакуумі*, одержуючи сирій продукт, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (петролейний етер/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  = 2:1~1:1), одержуючи сполуку 257 (15 г, 66%) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,02 (с, 1H), 8,44-8,42 (м, 1H), 8,37-8,34 (м, 1H),



4,07 (с, 3H), 2,74 (с, 3H).

Стадія 3:

До суміші сполуки 257 (16 г, 0,0625 моль) та NBS (9,95 г, 0,05625 моль) в  $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$  (375 мл) додавали AIBN (1,025 г, 0,00625 моль) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Одержану в результаті суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 2 годин. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 3:1) показала, що більшість сполуки 257 витратилась. Суміш охолоджували до кімнатної температури та промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл), насиченим сольовим розчином (50 мл) та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували в вакуумі, одержуючи сирий продукт, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (петролейний етер/EtOAc = 4:1~1:1) та потім перекристалізовували з суміші петролейний етер/EtOAc (5:1, 30 мл), одержуючи сполуку 258 (14 г, 67%) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,85-8,75 (м, 1H), 7,88-7,80 (м, 1H), 7,62-7,55 (м, 1H), 4,67 (с, 2H), 4,00 (с, 3H).

Стадія 4:

До розчину сполуки 258 (14 г, 41,92 ммоль) в безводному ТГФ (200 мл) додавали метиламін в ТГФ (520 мл, 1,048 моль, 2 М в ТГФ) протягом однієї хвилини. Одержану в результаті суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години та потім при кімнатній температурі протягом 1 години. ТШХ (Петролейний етер/EtOAc = 3:1) показала, що більшість сполуки 258 витратилась. Суміш концентрували в вакуумі при 25 °С протягом 20 хвилин та потім при більш високій температурі, одержуючи сирий продукт, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, (петролейний етер/EtOAc = 1:1~ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH = 50:1), одержуючи сполуку 259 (8,4 г, 67%) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,85 (м, 1H), 7,84-7,81 (м, 1H), 7,60-7,52 (м, 1H), 4,18-4,15 (с, 2H), 4,00 (с, 3H), 2,65 (с, 3H).

Стадія 5:

До суспензії сполуки 259 (8,4 г, 28,28 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 мл) додавали  $\text{Woc}_2\text{O}$  (12,5 г, 56,56 ммоль) та DMAP (3,47 г, 28,28 ммоль) при кімнатній температурі. Одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. ТШХ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH = 20:1) показала, що реакція завершилась. Суміш концентрували в вакуумі, одержуючи сирий продукт, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (петролейний етер/EtOAc = 10:1~5:1), одержуючи сполуку 260 (7,5 г, 67%) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,86 (с, 1H), 7,80-7,78 (м, 1H), 7,59-7,56 (м, 1H), 4,68 (с, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 1,50 (с, 9H).

Стадія 6:

Реакцію проводили 3 x 1 г серіями: Розчин сполуки 260 (1 г, 2,519 ммоль) в  $\text{NH}_3(\text{r})$ /MeOH (7 N, 70 мл) герметизували та нагрівали при 80 °С протягом 12 годин. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що реакція завершилась. Реакційні суміші об'єднували, та концентрували в вакуумі, одержуючи сирий продукт, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (петролейний етер/EtOAc = 5:1~1:1), одержуючи сполуку 261 (2,4 г, 83%) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,90 (с, 1H), 7,90-7,82 (м, 1H), 7,65-7,55 (м, 1H), 4,65 (с, 2H), 2,95-2,84 (м, 3H), 1,45 (с, 9H).

Стадія 7:

До розчину сполуки 261 (2,4 г, 6,28 ммоль) в безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) додавали  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,6 мл, 18,85 ммоль) та потім по краплям ТФОА (1,73 мл, 12,57 ммоль) при 0 °С. Одержану в результаті суміш перемішували при 0 °С протягом 2 годин. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що реакція завершилась. Суміш концентрували в вакуумі, одержуючи залишок, який розподіляли між  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) та насиченим сольовим розчином (20 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали лимонною кислотою (1 N, 10 мл), насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) та насиченим сольовим розчином (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували в вакуумі, одержуючи сирий продукт, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (петролейний етер/EtOAc = 5:1~1:1), одержуючи сполуку 262 (2,1 г, 92%) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,55 (с, 1H), 7,68-7,65 (м, 1H), 7,35-7,26 (м, 1H), 4,66 (с, 2H), 2,93 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).  $\text{PXMC } m/z$  308  $[\text{M}-55]^+$ .

Стадія 8:

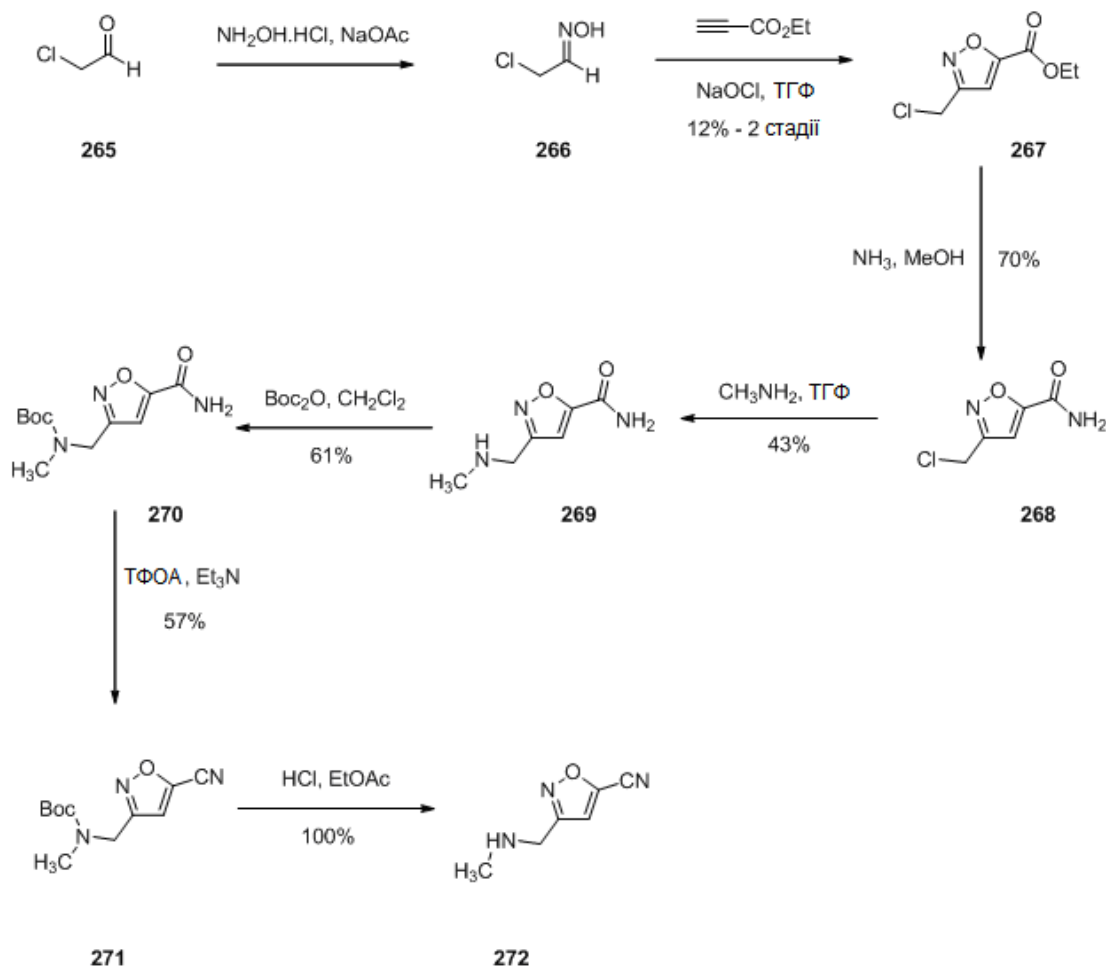
До розчину сполуки 262 (0,45 г, 1,23 ммоль) в MeOH (80 мл) додавали Pd/C (150 мг) при кімнатній температурі. Одержану в результаті суміш тричі продували  $\text{H}_2$  та перемішували під тиском  $\text{H}_2$  (15 фунт/кв.дюйм) при кімнатній температурі протягом 2 годин. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 3:1) показала, що реакція завершилась. Суміш фільтрували та промивали MeOH (30 мл). Фільтрат концентрували в вакуумі, одержуючи сирий продукт, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, (петролейний етер/EtOAc = 5:1), одержуючи сполуку 263 (0,18 г, 51%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,

метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,52 (с, 1H), 7,64-7,50 (м, 2H), 7,27 (с, 1H), 4,59 (с, 2H), 2,98 (с, 3H), 1,50 (с, 9H)

Стадія 9:

До розчину сполуки 263 (0,18 г, 0,627 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) додавали  $\text{HCl}$  (г)/ $\text{EtOAc}$  (7 N, 20 мл) при кімнатній температурі. Одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. Суміш концентрували в вакуумі, одержуючи сполуку 264 (0,15 г, 100%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,48 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,15-8,05 (м, 2H), 4,58 (с, 2H), 2,85 (с, 3H).

Одержання 3-((метиламіно)метил)ізоксазол-5-карбонітрилу (Сполука 272)



Стадія 1:

До розчину, що перемішували, сполуки 265 (52 г, 0,64 моль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (830 мл) додавали  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (50 г, 0,71 моль) та  $\text{NaOAc}$  (59 г, 0,71 моль) при кімнатній температурі. Після додавання, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім, розчин екстрагували МТБЕ (2 x 500 мл), об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (200 мл x 3), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , та концентрували, одержуючи сиру сполуку 266 (40 г) у вигляді світло-жовтої олії, яку застосовували на наступній стадії без очистки.

Стадія 2:

До розчину, що перемішували, сполуки 266 (40 г, 0,437 моль) в ТГФ (150 мл) додавали по краплям етилпропіонат (50 мл, 0,5 моль) при  $0^\circ\text{C}$ .  $\text{NaOCl}$  (10%, 1,5 л) додавали по краплям до зазначеної вище суміші при  $0^\circ\text{C}$ . Після додавання суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш концентрували, щоб видалити ТГФ, екстрагували  $\text{EtOAc}$  (2 x 500 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (200 мл x 3), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі ( $R_f \sim 0,5$ , петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  = 10:1-5:1), одержуючи сполуку 267 (11 г, 12,2 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,05 (с, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,49-4,41 (м, 2H), 11,46-1,43 (т, 3H).

Стадія 3:

До розчину, що перемішували,  $\text{NH}_3$  (г) в MeOH (12N, 100 мл) додавали сполуку 267 (11 г, 0,058 моль) при 0 °C. Після додавання, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що реакція завершилась. Суміш концентрували, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі ( $R_f$  = 0,2, петролейний етер/EtOAc = 1:1-2:1), одержуючи сполуку 268 (6,5 г, 70 %) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,06 (с, 1H), 6,2 (с, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,63 (с, 2H).

#### Стадія 4:

Дану реакцію проводили 3 x 2 г серіями. Суміш сполуки 268 (2 г, 13 ммоль) та метиламіну (2M в ТГФ, 15 мл) нагрівали в герметичній ємності при 110 °C протягом 18 годин. ТШХ (EtOAc) показала, що реакція завершилась. Реакційні суміші об'єднували, фільтрували, та фільтрати концентрували, одержуючи сиру сполуку 269 (2,5 г, 43%) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,00 (с, 1H), 3,89-3,88 (с, 1H), 2,44 (с, 3H).

#### Стадія 5:

До розчину, що перемішували, сполуки 269 (2,5 г, 16 ммоль) та  $\text{Wos}_2\text{O}$  (5,2 г, 24 ммоль) в сухому ТГФ (30 мл) додавали TEA (3,2 г, 32 моль) при 0 °C. Після додавання, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що реакція завершилась. Суміш концентрували, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі ( $R_f$  = 0,46, петролейний етер/EtOAc = 3:1), одержуючи сполуку 270 (2,5 г, 61 %) у вигляді жовтої олії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,96 (с, 1H), 6,51 (с, 1H), 6,02 (с, 1H), 4,52 (с, 2H), 2,89-2,86 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

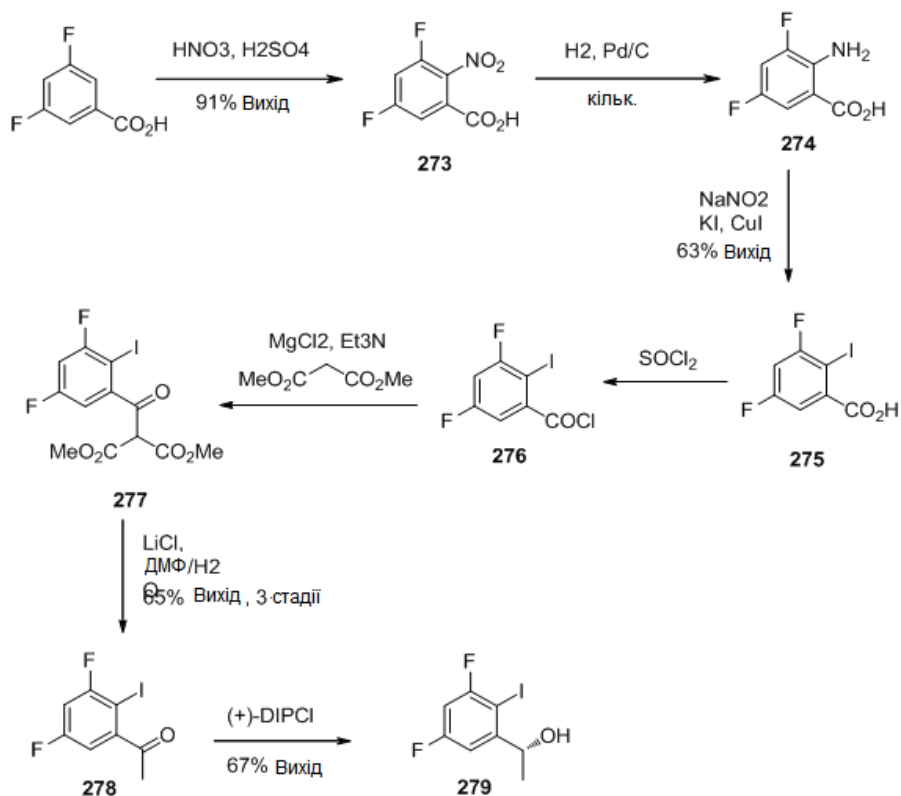
#### Стадія 6:

До розчину, що перемішували, сполуки 270 (2,5 г, 10 ммоль) та TEA (4,2 мл, 30 ммоль) в сухому ДХМ (30 мл) додавали ТФОА (4,32 г, 20 моль) при 0 °C в атмосфері азоту. Після додавання, суміш перемішували при 0 °C протягом 12 годин. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 3:1) показала, що реакція завершилась. Суміш промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл) та насиченим сольовим розчином (50 мл x 2), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі ( $R_f$  = 0,4, петролейний етер/EtOAc = 10:1), одержуючи сполуку 271 (1,3 г, 56,5 %) у вигляді світло-жовтої олії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,96 (с, 1H), 4,52 (с, 2H), 2,87 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

#### Стадія 7:

До розчину, що перемішували, сполуки 271 (1,3 г, 5,5 ммоль) в EtOAc (2 мл) додавали HCl (г)/EtOAc (6N, 10 мл) при кімнатній температурі. Після додавання, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що реакція завершилась. Суміш концентрували, одержуючи сполуку 272 (1 г, 100%) у вигляді гідрохлоридної солі.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,72 (с, 2H), 7,85 (с, 1H), 4,43 (с, 2H), 2,63 (с, 3H).

Одержання (1*R*)-1-(3,5-дифлуор-2-йодфеніл)етанолу (Сполука 279)



## Стадія 1:

3,5-Дифлуорбензойну кислоту (80 г, 506 ммоль) та сульфатну кислоту (250 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Потім додавали нітратну кислоту (90 мл), утримуючи внутрішню температуру нижче  $45^\circ\text{C}$  за допомогою водяної бані. Суміш залишали при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали повільно на кригу, та одержану в результаті тверду речовину фільтрували та промивали холодною водою, одержуючи сполуку 273 у вигляді білої твердої речовини (93,0 г, 91% вихід). Дану речовину брали на наступну стадію без додаткової очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,01(ddd,  $J=10,9, 8,5, 2,8$  Гц, 1H), 7,71(дт,  $J= 8,4, 2,2$  Гц, 1H).

## Стадія 2:

Сполуку 273 (80 г, 394 ммоль) та паладій на вугіллі (9 г, 10% мас.) в EtOAc (900 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері  $\text{H}_2$  (50 бар) протягом 4 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь шар силікагелю та целіту, та розчинник видаляли в вакуумі, одержуючи сполуку 274 у вигляді світло-жовтої твердої речовини (67,39 г, 99% вихід, ~95% чистота-ЯМР). Дану речовину брали на наступну стадію без додаткової очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,39 (ddd,  $J= 11,5, 8,4, 3,0$  Гц, 1H), 7,3 (ddd,  $J=9,6, 3,0, 1,8$  Гц, 1H).

## Стадія 3:

Сполуку 274 (53,8 г, 311 ммоль) розчиняли у водному розчині  $\text{HCl}$  (2M, 800 мл) та охолоджували до  $0-5^\circ\text{C}$ . Нітрит натрію (21,44 г, 311ммоль) розчиняли у воді (344 мл) та додавали до попереднього розчину протягом періоду часу 15 хвилин. Дану суміш перемішували при  $0-5^\circ\text{C}$  протягом 2 годин, потім переносили до конічної колби та тримали холодним. В нову кругло донну колбу додавали йодид калію (103,25 г, 622 ммоль) та йодид купруму (29,61 г, 156 ммоль) у воді (344 мл). Дану суміш охолоджували при  $0-5^\circ\text{C}$ , потім повільно додавали попередню суміш. Після додавання, реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 16 годин. Суспензію фільтрували, та одержану в результаті тверду речовину суспендували в етилацетаті (860 мл) протягом 1 години. Даний розчин фільтрували знову, та маточний розчин промивали метабісульфатом натрію (10%, 4\*600 мл) та насиченим сольовим розчином (600 мл). Після висушування  $\text{MgSO}_4$  та видалення розчинників в вакуумі, сполуку 275 виділяли у вигляді світло-жовтої твердої речовини (55,35 г, 63% вихід, 90% чистота-ЯМР),  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,60 (ddd,  $J=8,5, 2,9, 1,5$  Гц, 1H), 7,07 ( $J=7,8, 2,8$  Гц, 1H),  $[\text{M-H}]^+-282,74$ .

## Стадія 4:

Тіонілхлорид (142 мл, 1940 ммоль) додавали до сполуки 275 (55,0 г, 194 ммоль), та суміш

нагрівали при 80 °С протягом 3,5 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури, та видаляли тіонілхлорид при зниженому тиску та потім азеотропно дистильовали з толуолом. Сполуку 276 виділяли у вигляді оранжевої олії (56 г, кількісний), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ □7,6 (ддд, J=8,4, 2,8, 1,4 Гц, 1H), 7,09 (тд, J= 7,7, 2,8 Гц, 1H), [M+H<sup>+</sup>]-298.

5 Стадія 5:

Дану реакцію проводили в 7 серій по 5 г кожна сполуки 276. Магнію хлорид (2,35 г, 24,6 ммоль) та діетилмалонат (3,95 г, 24,6 ммоль) суспендували в ацетонітрилі (50 мл). Одержану в результаті суміш охолоджували до 0 °С потім по краплям додавали триетиламін (3,42 мл, 24,6 ммоль) при 0 °С, та реакційна суміш перемішували протягом 45 хв. при 0 °С. Розчин сполуки 276 (5 г, 16,4 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) додавали швидко до даної суміші при 0 °С. Розчин потім нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 3 годин. Розчинники видаляли при зниженому тиску, та залишок розбавляли EtOAc (350мл) та водним розчином HCl (1M, 300 мл). Водну фазу промивали EtOAc (3\*300 мл), потім органічні фази об'єднували, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та розчинники видаляли при зниженому тиску, одержуючи сполуку 277 у вигляді оранжевої олії (об'єднаний сирий продукт 68,9 г) <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,49-7,43 (м, 1H), 7,22 (ддд, J= 8,5, 2,7, 1,2 Гц, 1H), 4,11-3,99 (м, 4H), 1,99 (с, 1H), 1,20 (м, 6H); [M-H<sup>+</sup>]= 424,89, 426,14, 426,92 (10/1).

15 Стадія 6:

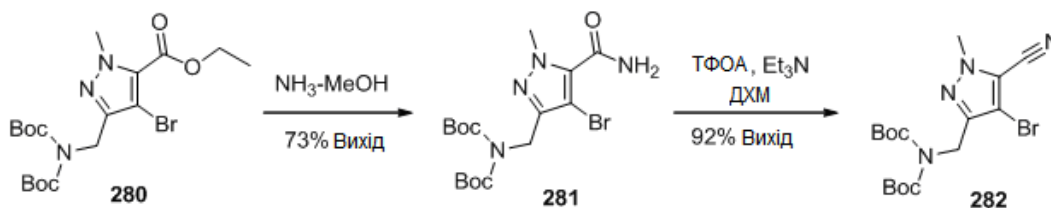
Дану реакцію проводили 2 серіями, які об'єднували перед виділенням продукту реакції (37,6 г + 31,34 г).

Сполуку 277 (37,6 г, 88,2 моль) та хлорид літію (3,74 г, 88,2 ммоль) розчиняли в ДМФ (170 мл) та воді (17 мл) та нагрівали при 100 °С протягом 4 годин. Реакційній суміші давали охолонути до к.т. потім додавали воду (150 мл) та ТБМЕ (150 мл). Фази розділяли, та водний шар промивали ТБМЕ (3\*150 мл). Органічні фази об'єднували та промивали водою (500 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували, потім випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи суху флеш-хроматографію (елюент: гептан/EtOAc від 98:2 до 9:1), одержуючи сполуку 278 у вигляді оранжевої твердої речовини (21,34 г, 65% вихід за 3 стадії, 88% чистий за РХМС). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ □7,53-7,51 (м, 1H), 7,50-7,48 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), [M-F+MeCN]= 293,03, 293,79(1/10).

30 Стадія 7:

Розчин (+)DIP-Cl (17,1 г, 53,2 ммоль) в ТГФ(24 мл) охолоджували до -35 °С. Потім по краплям додавали розчин сполуки 278 (7,5 г, 26,5 ммоль) в ТГФ (20 мл), утримуючи внутрішню температуру реакції від -35 до -30 °С. Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 12 годин. ТШХ аналіз підтвердив, що реакція завершилась. Розчинники видаляли в вакуумі, та залишок розбавляли в ТБМЕ (64,5 мл). Додавали суміш діетаноламіну (9,16 г, 87,45 ммоль) в етанолі/ТГФ (3,75 мл / 7,5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при кип'ятінні зі зворотним холодильником, потім охолоджували до кімнатної температури та фільтрували. Маточні розчини концентрували в вакуумі, та одержаний в результаті залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (елюент: гептан/EtOAc від 99:1 до 9:1). Одержану безбарвну олію додатково чистили шляхом перекристалізації з гептану, одержуючи сполуку 279 у вигляді білої твердої речовини (5,02 г, 67% вихід, 95% чистий за ЯМР, 99% ен-хіральні ГХ аналіз). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 7,28-7,12 (м, 2H), 5,64 (д, J= 4,2 Гц, 1H), 4,86 (кв, J= 6,4 Гц, 1H), 1,27 (д, J+ 6,4 Гц, 3H), [M-F+H<sub>2</sub>O-H<sup>+</sup>]-279,12/280,92 (1:1), ВЕРХ (CP-хіральна sil-dex- СВ колонка ): 99% ен; Rt(незначний)- 18,23 хв; Rt(основний)-18,55 хв; від 40 °С до 225 °С з 6 °С на хвилину.

Одержання ди-трет-бутил [(4-бром-5-ціано-1-метил-1H-піразол-3-іл)метил]імідо-дикарбонату (Сполука 282)



50 Стадія 1:

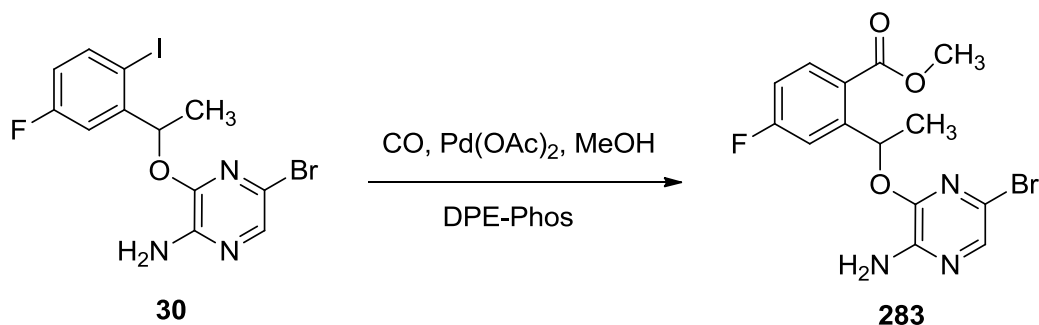
Розчин сполуки 280 (10 г, 0,21 моль) в  $\text{NH}_3(\text{г})/\text{MeOH}$  (150 мл) перемішували при 45 °С протягом ночі в герметичній пробірці. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 3: 1) показала витрату

сполуки 9. Реакційну суміш концентрували. Залишок перекристалізовували з суміші  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /петролейний етер, одержуючи сполуку 281 (6,6 г, 72,6%) у вигляді світло-коричневої твердої речовини,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,00 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 1,38 (с, 18H).

5 Стадія 2:

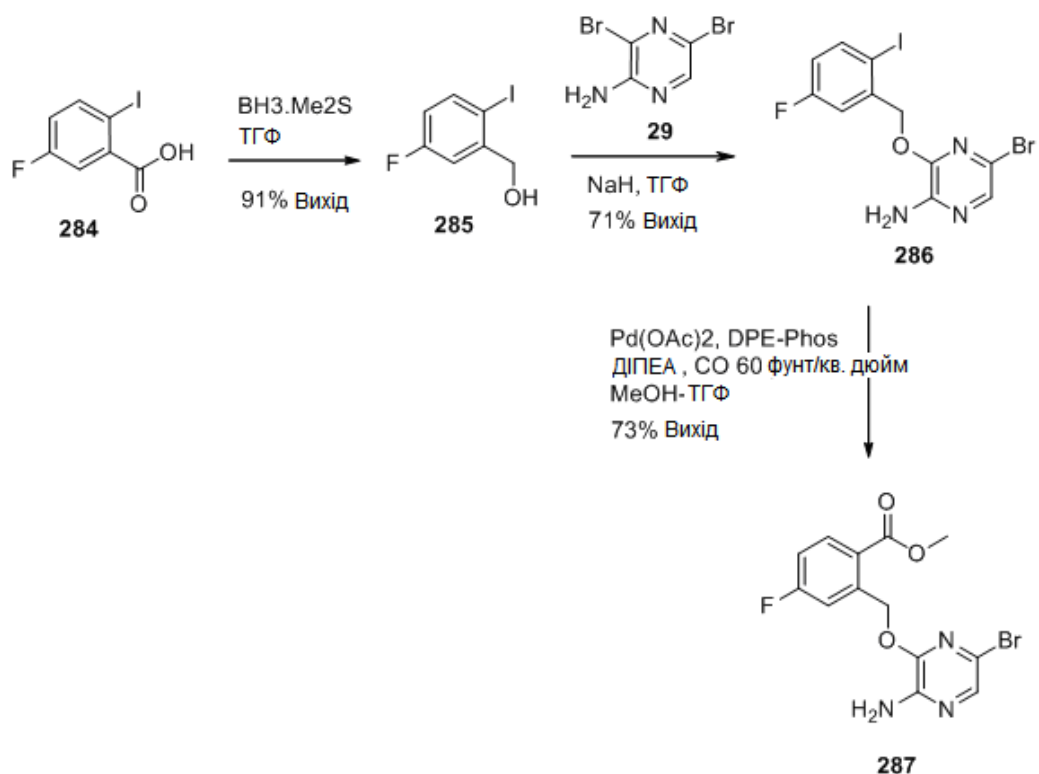
До суміші сполуки 281 (58 г, 20,5 моль) та  $\text{Et}_3\text{N}$  (4,6 г, 45,6 ммоль) в сухому  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) додавали ТФОА (6,4 г, 30,5 моль) по краплям при  $0 \sim -5^\circ\text{C}$ . Після додавання, суміш перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 1,5 години. ТШХ (петролейний етер:  $\text{EtOAc} = 1:1$ ) показала, що реакція завершилась. Суміш розбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл), промивали 5% розчином лимонної кислоти (50 мл), нас.  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл) та насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над сульфатом натрію та концентрували. Залишок чистили застосовуючи Biotage (петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  6/1,  $R_f = 0,5$ ), одержуючи сполуку 282 (5,8 г, 92,2%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,797 (с, 2H), 3,988 (с, 3H), 1,481 (с, 18H). РХ-МС:  $m/z$  для  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BrN}_4\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  439,2.

15 Одержання метил 2-{1-[(3-аміно-6-бромпіразин-2-іл)окси]етил}-4-флуорбензоату (283).



Порядок дій, описаний для стадії 1 прикладу 89 застосовували, щоб одержати сполуку 283.

20 Одержання метил 2-{1-[(3-аміно-6-бромпіразин-2-іл)окси]метил}-4-флуорбензоату (Сполука 287)



25 Стадія 1:

Сполуку 284 (5,00 г, 18,80ммоль) розчиняли в ТГФ (50 мл) та охолоджували до 0°C під азотом. Боран-диметилсульфід (3,57 мл, 37,60 ммоль) додавали по краплям з перемішуванням, та реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш обережно гасили шляхом виливання на кригу та додаванням 10% водного K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> розчину (50 мл). Суміш екстрагували ДХМ (2 x 50 мл) та об'єднані органічні екстракти сушили над MgSO<sub>4</sub> та концентрували в вакуумі, одержуючи сполуку 285 у вигляді безбарвної твердої речовини (4,80 г, 91% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,68 (дд, 1H, J = Гц), 7,19 (дд, 1H, J = Гц), 6,70 (тд, 1H, J = Гц), 4,57 (д, 2H, J = Гц), 1,95 (т, 1H, J = Гц).

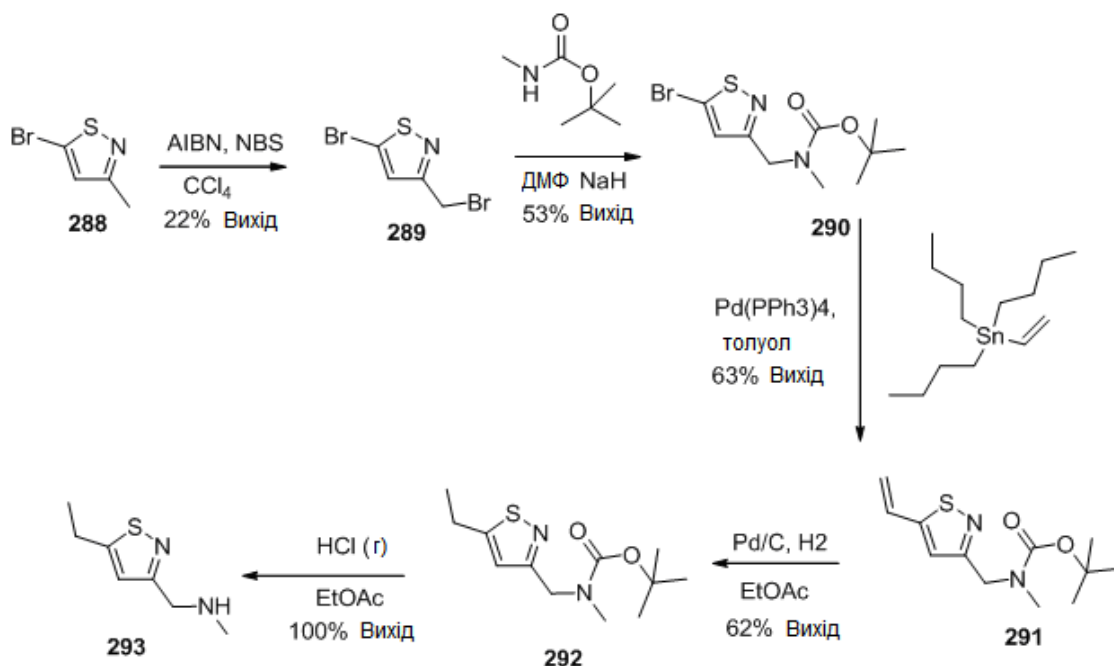
Стадія 2:

Сполука 285 (4,80 г, 19,05ммоль) розчиняли в сухому ТГФ (80мл) та охолоджували до 0°C під азотом. NaN (60% дисперсія в мінеральній олії, 831 мг, 20,77ммоль) додавали порціями, та суміш перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Охолоджували знову до 0°C, та додавали розчин 3,5-дибромпіразин-2-аміну (4,38 г, 17,31 ммоль) в ТГФ (40мл). Реакційну суміш потім нагрівали при кип'ятінні протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш випаровували в вакуумі, одержуючи темну коричневую олію. До даної олії додавали 10% водн. розчин K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100мл) та екстрагували EtOAc (3 x 100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> та випаровували в вакуумі, одержуючи жовтуато-коричневую тверду речовину. Її чистили, застосовуючи флеш-хроматографію, елюючи ДХМ:гептани 3:1 та потім ДХМ, одержуючи сполуку 286 у вигляді світло-жовтої твердої речовини (5,80 г, 79% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,84 (дд, 1H, J = 8,7, 5,5 Гц), 7,70 (с, 1H), 7,21 (дд, 1H, J = 9,7, 3,0 Гц), 6,84 (тд, 1H, J = 8,3, 3,0 Гц), 5,38 (с, 2H), 4,82 (ш с, 2H); [M<sup>+</sup>]-425,80.

Стадія 3:

Сполука 286 (5,20 г, 12,26ммоль) частково суспендували в MeOH (50мл) та ТГФ (25мл) додавали, щоб розчинити в реакційній бомбі. Додавали ДІПЕА (10,61 мл, 61,30 ммоль), DPE-Phos (792 мг, 12 мол.%) та Pd(OAc)<sub>2</sub> (165 мг, 6 мол.%). Реакційну бомбу наповнювали CO (60 фунт/кв.дюйм), та реакційну суміш нагрівали до 40°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища та потім випаровували в вакуумі, одержуючи рожево-бузкову тверду речовину. Дану тверду речовину розтирали в гарячому ДХМ, потім охолоджували, потім відфільтровували жовту тверду речовину по суті чистої сполуки 4 (2,65 г, 61% вихід). Фільтрат чистили, застосовуючи флеш-хроматографію, елюючи 25-33% EtOAc в гептанах, одержуючи більше сполуку 287 у вигляді світло-коричневої твердої речовини (540 мг 12% вихід). Загалом 3,19 г одержували (73% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,06 (дд, 1H, J = 8,7, 5,9 Гц), 7,69 (с, 1H), 7,24 (дд, 1H, J = 9,9, 2,6 Гц), 7,08 (ддд, 1H, J = 8,7, 7,8, 2,7 Гц), 5,82 (с, 2H), 4,81 (ш с, 2H), 3,90 (с, 3H), [M<sup>+</sup>]-358,02.

Одержання 1-(5-етил-1,2-тіазол-3-іл)-N-метилметанаміну (293).





## Стадія 1:

Суміш сполуки 288 (13 г, 73 ммоль), AIBN (1,19 г, 7,3 ммоль) та NBS (32,5 г, 182,5 ммоль) в хлороформі (200 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником під азотом протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, елюючи сумішшю петролейний етер/EtOAc 200/1, одержуючи сполуку 289 (4 г, 21,5%) у вигляді жовтої олії.

## Стадія 2:

До розчину, що перемішували, *трет*-бутилметилкарбамату (2,4 г, 18,7 ммоль) в ДМФ (30 мл) додавали NaN (0,75 г, 17,8 ммоль, 60% в мінеральній олії) при 0 °C під азотом. Після додавання, реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години. Сполуку 289 (4 г, 15,6 ммоль) додавали до суміші при 0 °C, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли H<sub>2</sub>O (100 мл) та екстрагували EtOAc (100 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (100 мл × 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, елюючи сумішшю петролейний етер/EtOAc 20/1, одержуючи сполуку 290 (2,5 г, 53,2%) у вигляді жовтої олії.

## Стадія 3:

Суміш сполуки 290 (2,5 г, 8,2 ммоль), трибутил(етеніл)станану (3,7 г, 12,3 ммоль) та Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,474 г, 0,41 ммоль) в сухому толуолі (30 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником під азотом протягом 4 годин. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, елюючи сумішшю петролейний етер/EtOAc 50/1~10/1, одержуючи сполуку 291 (1,6 г, 62,5%) у вигляді жовтої олії.

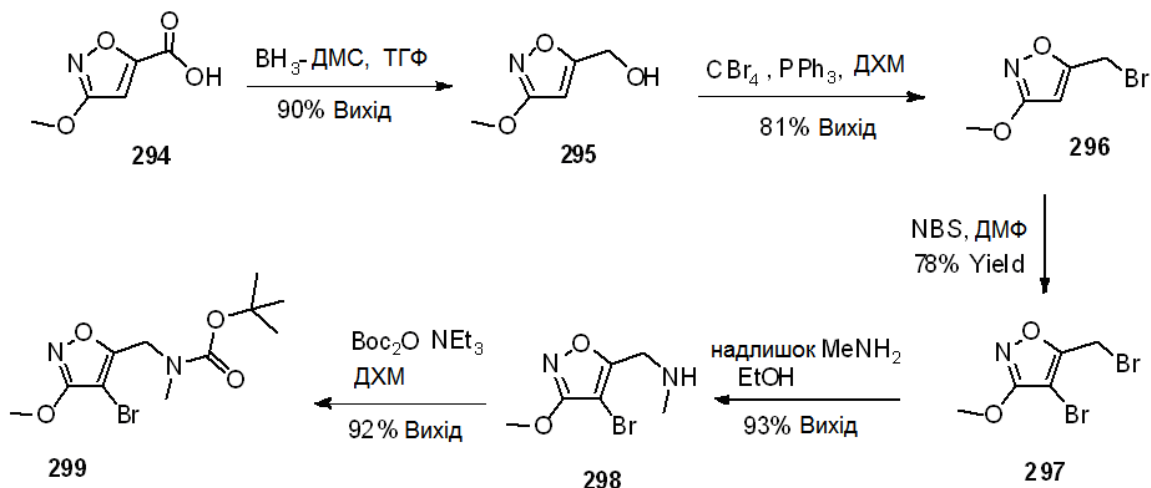
## Стадія 4:

Суміш сполуки 291 (1,6 г, 6,3 ммоль) та Pd/C (180 мг) в EtOAc (30 мл) перемішували при 30 °C під воднем протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат концентрували в вакуумі, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, елюючи сумішшю петролейний етер/ EtOAc 50/1~10/1, одержуючи сполуку 292 (1,0 г, 62,1%) у вигляді світло-жовтої олії. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 6,973 (с, 1H), 4,50 (с, 2H), 2,96-3,0 (кв, 2H), 2,93-2,91 (т, 3H), 1,53 (с, 9H), 1,35-1,28 (т, 3H) PX-МС: 127144-146-Р m/z для C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S [M-вос+H]<sup>+</sup> 157,0.

## Стадія 5:

До розчину сполуки 292 (0,42 г, 1,6 ммоль) в EtOAc (10 мл) додавали по краплям HCl (г)/EtOAc (5 мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Суміш концентрували, одержуючи сполуку 293 у вигляді жовтої твердої речовини (0,32 г, 100%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 7,17 (с, 1H), 4,33 (с, 2H), 2,98-2,92 (кв, 2H), 2,77 (с, 3H), 1,32-1,29 (т, 3H).

Одержання *трет*-бутил [(4-бром-3-метоксі-1,2-оксазол-5-іл)метил]метил карбамату (299).



## Стадія 1:

До розчину 3-метоксіізоксазол-5-карбонової кислоти 294 (7,6 г, 53,14 ммоль) в безводному тетрагідрофурані (80мл) при 0 °C під азотом, додавали по краплям протягом 10 хвилин розчин комплексу боран-диметилсульфід (5,18 г, 6,47 мл, 69,0 ммоль) в ТГФ (30мл). Суміші давали нагрітися до кімнатної температури, та потім нагрівали до 60 °C протягом 2 годин, потім



охолоджували до кімнатної температури. Суміш обережно гасили додаванням по краплям 10 мл води, перемішували протягом 10 хвилин, потім екстрагували EtOAc (2 x 80мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, та розчинник видаляли в вакуумі, одержуючи сполуку 295 у вигляді світло-жовтої олії (6,0 г, 88%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d6-DMCO): δ 6,087 (с, 1H), 4,438 (с, 2H), 5,60 (ш с, 1H), 3,867 (с, 3H), [M+H 130,03].

#### Стадія 2:

До розчину сполуки 295 (411 мг, 3,18 ммоль) в дихлорметані ( 5мл) при 0 °С під азотом, додавали трифенілфосфін (833 мг, 3,18 ммоль) та карбонтетрабромід (1,029 г, 3,10 ммоль) (який був свіжо висушений азеотропним дистилюванням 3 рази з толуолом). Суміш, яка перетворилась на оранжеву, перемішували при 0 °С протягом 1 години, потім давали нагрітися до кімнатної температури. Суміш концентрували шляхом видалення розчинника в вакуумі, та потім чистили, застосовуючи флеш-колоночну хроматографію, елюючи 3:1 гептан:EtOAc, одержуючи сполуку 296 у вигляді безбарвної олії (486 мг, 81%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d6-DMCO): δ 6,350 (с, 1H), 4,696 (с, 2H), 3,889 (с, 3H), [M+H 192,2 та 194,2].

#### Стадія 3:

До розчину сполуки 296 (4,4 г, 23 ммоль) в безводному диметилформаміді (20мл) додавали при кімнатній температурі N-бромсукцинімід (4,1 г, 23,1 ммоль), та суміш нагрівали до 45 °С протягом 2 годин. Далі додавали N-бромсукцинімід (2,0 г, 11,3 ммоль), та суміш перемішували при 45 °С протягом 2 годин. Далі додавали N-бромсукцинімід (1,3 г, 7,4 ммоль), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Далі додавали N-бромсукцинімід (1,1 г, 11,3 ммоль), та суміш перемішували при 45 °С протягом ночі. Суміш концентрували шляхом видалення розчинника в вакуумі, потім екстрагували EtOAc (2 x 100мл), органічний шар промивали водою (50мл), насиченим сольовим розчином (20мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та розчинник видаляли в вакуумі. Залишок додавали до 0,9 г нечистого продукту з іншої ідентичної реакції та чистили, застосовуючи флеш-колоночну хроматографію, елюючи 100:0 – 80:20 гептан:EtOAc, одержуючи сполуку 297 у вигляді безбарвної олії, яка далі кристалізувалась при стоянні у безбарвну тверду речовину (5,66 г, 91% - однак, беручи в розрахунок додавали речовину в колонку, розрахований вихід 78%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d6-DMCO): δ 4,72 (с, 2H), 3,98 (с, 3H).

#### Стадія 4:

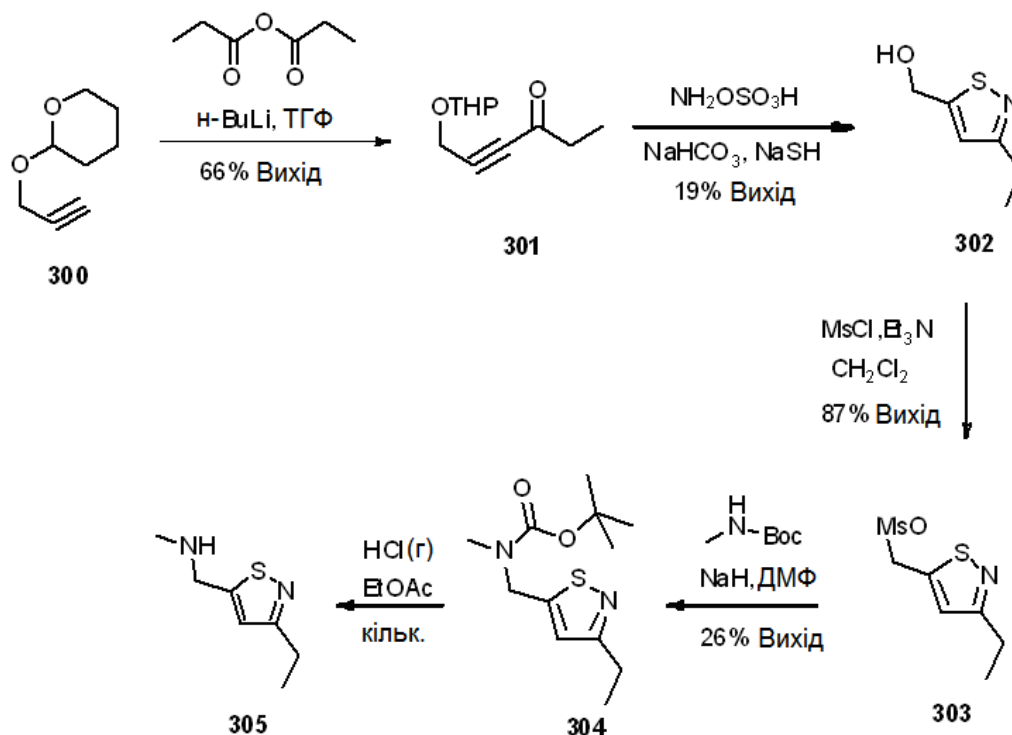
До розчину метиламіну 33% в етанолі (77 мл, 653 ммоль) при 0 °С під азотом, додавали по краплям протягом 10 хвилин розчин сполуки 297 в етанолі (20мл), та суміші давали нагрітися до кімнатної температури протягом ночі. Суміш концентрували шляхом видалення розчинника в вакуумі, потім додавали насичений водний розчин натрію гідрогенкарбонату (20 мл), потім суміш екстрагували EtOAc (100мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та розчинник видаляли в вакуумі, одержуючи сполуку 298 у вигляді світло-жовтої олії 4,5 г (93,5%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d6-DMCO): δ 3,956 (с, 3H), 3,686 (с, 2H), 2,287 (ш с, 1H), 2,234 (с, 3H), [M+H 220,95 та 222,95].

#### Стадія 5:

До розчину сполуки 298 (4,5 г, 20,4 ммоль) в дихлорметані при кімнатній температурі під азотом додавали триетиламін (2,12 г, 2,92 мл, 21 ммоль), потім порціями протягом 3 хвилин ди-*трет*-бутилдикарбонат (4,58 г, 21 ммоль). Спостерігали дуже помірне виділення бульбашок газу. Суміш перемішували при кімнатній температурі під азотом протягом 3 годин. Суміш концентрували шляхом видалення розчинника в вакуумі, азеотропно дистилювали з 150 мл гептану, потім залишок розподіляли між EtOAc (100мл) та водою (20мл). Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та розчинник видаляли в вакуумі, одержуючи сполуку 299 (6 г, 92% вихід).

Одержання 1-(3-етил-1,2-тіазол-5-іл)-*N*-метилметанаміну (305).



## Стадія 1:

Розчин сполуки 300 (55 г, 0,39 моль) в сухому ТГФ (600 мл) додавали  $n\text{-BuLi}$  (157 мл, 0,39 моль, 2,5 М) по краплям при  $-70^\circ\text{C}$  під  $\text{N}_2$ . Після додавання, суміш перемішували при  $-70^\circ\text{C}$  протягом 1 години. Суміш потім нагрівали до  $-20^\circ\text{C}$ , та перемішували при даній температурі протягом 20 хв. Реакційну суміш охолоджували до  $-70^\circ\text{C}$ , та переносили за допомогою двосторонньої голки до розчину пропанового ангідриду (61,3 г, 0,47 моль) в сухому ТГФ (400 мл), та витримували при  $-70^\circ\text{C}$ . Реакційній суміші давали повільно нагрітися до кімнатної температури, та перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (500 мл) та  $\text{EtOAc}$  (500 мл), та розділяли. Водний шар екстрагували  $\text{EtOAc}$  (500 мл  $\times$  3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (500 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , та концентрували. Залишок дистильовали при зниженому тиску, одержуючи сполуку 301 (50 г, 65,7%) у вигляді жовтої олії.

## Стадія 2:

До суміші сполуки 301 (58 г, 0,296 моль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (1 л) додавали  $\text{NH}_2\text{OSO}_3\text{H}$  (36,78 г, 0,326 моль) при  $0^\circ\text{C}$ , та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин.  $\text{NaHCO}_3$  (27,38 г, 0,326 моль) обережно додавали до суміші. Потім додавали  $\text{NaSH}$  (24,86 г, 0,444 моль), та суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. ТШХ (петролейний етер:  $\text{EtOAc}$  = 3:1) показала, що реакція завершилась. Суміш фільтрували. Фільтрат екстрагували  $\text{EtOAc}$  (500 мл  $\times$  3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (500 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , та концентрували. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонку, елюючи сумішшю петролейний етер/  $\text{EtOAc}$  15/1 ~ 10/1, одержуючи сполуку 302 (8 г, 19%) у вигляді коричневої олії.

## Стадія 3:

До розчину сполуки 302 (8 г, 55,9 ммоль) та  $\text{Et}_3\text{N}$  (16,9 г, 0,168 моль) в сухому  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) додавали  $\text{MsCl}$  (8,32 г, 72,7 ммоль) по краплям при  $0^\circ\text{C}$ . Після додавання суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. ТШХ (петролейний етер:  $\text{EtOAc}$  = 3:1) показала, що реакція завершилась. Суміш розбавляли  $\text{EtOAc}$  (250 мл), та фільтрували. Фільтрат промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , та концентрували, одержуючи сполуку 303 (11 г, 87%) як коричневу рідину.

## Стадія 4:

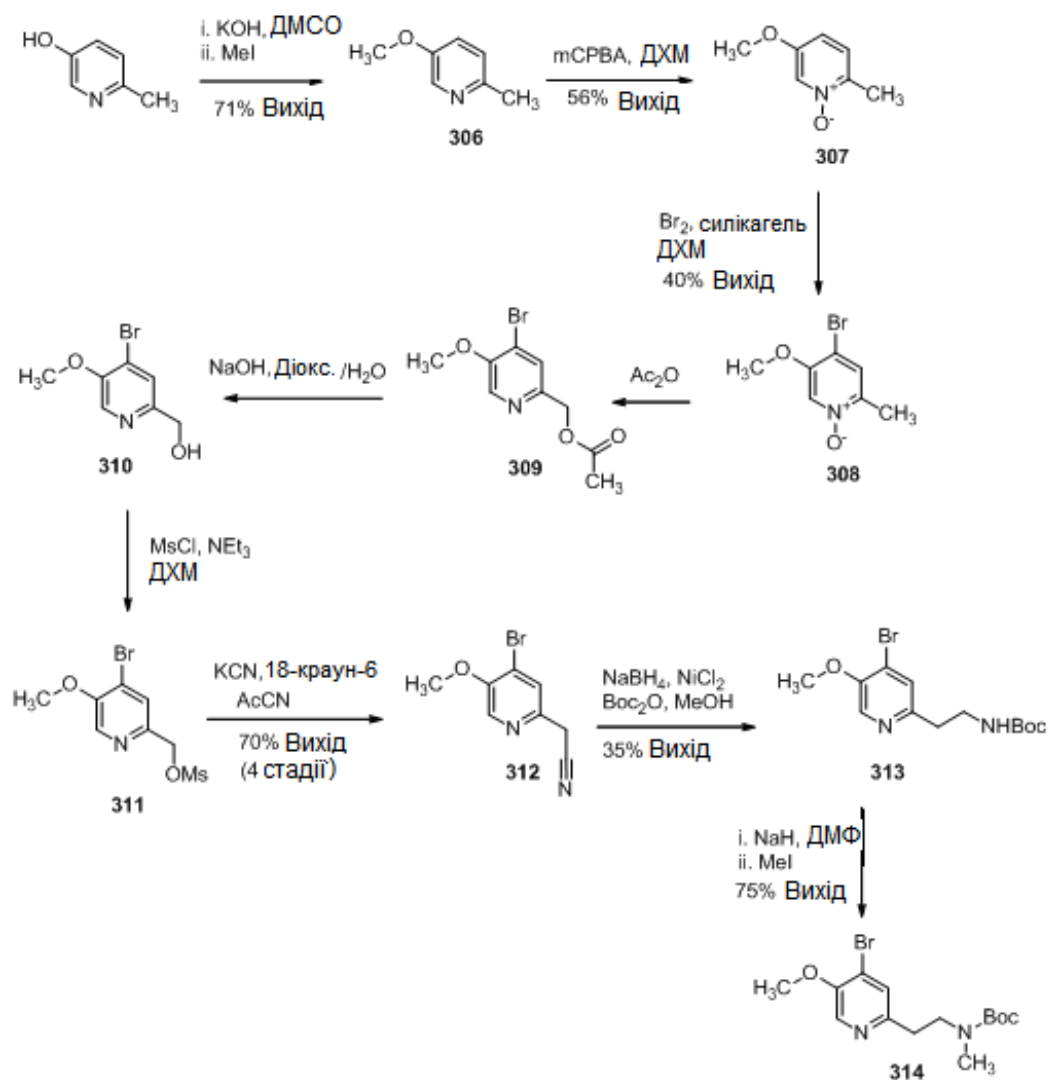
До розчину *трет*-бутилметилкарбамату (11 г, 90,5 ммоль) в сухому ДМФ (100 мл) додавали  $\text{NaNH}$  (3,6 г, 90,5 ммоль, 60% в олії) порціями при  $0^\circ\text{C}$  під  $\text{N}_2$ . Після додавання, реакційна суміш перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 30 хв. Сполуку 303 (10 г, 45,2 ммоль) додавали до суміші при  $0^\circ\text{C}$ , та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш розбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл), та екстрагували  $\text{EtOAc}$  (100 мл  $\times$  3). Об'єднані органічні шари

промивали насиченим сольовим розчином (100 мл × 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували. Залишок чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ за основних умов, одержуючи сполуку 304 (3 г, 26%) у вигляді жовтої олії. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,926 (с, 1H), 4,626 (с, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,84-2,86 (кв, 2H), 1,53 (с, 9H), 1,33-1,36 (т, 3H), [M+H]<sup>+</sup> 257.

5 Стадія 5:

До розчину сполуки 304 (0,42 г, 1,6 ммоль) в EtOAc (10 мл) додавали по краплям HCl (г)/EtOAc (5 мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин. Суміш концентрували, одержуючи сполуку 305 (0,32 г, 100%) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 7,30 (с, 1H), 4,51 (с, 2H), 2,81-2,75 (кв, 2H), 2,72 (с, 3H), 1,222-1,18 (т, 3H).

10 Одержання *трет*-бутил [2-(4-бром-5-метоксипіридин-2-іл)етил]метилкарбамату (314).



Стадія 1:

15 KOH (141 г, 2,52 моль) додавали до розчину 2-метил-3-гідроксипіридину (55,0 г, 0,50 моль) в ДМСО (840 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години (KOH не повністю розчинився), потім охолоджували при 0°C. Додавали по краплям MeI (34,6 мл, 0,55 моль), потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. До реакційної суміші повільно додавали воду (1,25 л). Водну фазу екстрагували МТБЕ (3 × 500 мл), потім EtOAc (3 × 400 мл). Водну фазу насичували NaCl, потім екстрагували знову EtOAc (3 × 200 мл). Органічні фази об'єднували, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували обережно в вакуумі (продукт є летким). Одержану олію чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (елюент: гептани:EtOAc від 1:1 до 0:1), одержуючи сполуку 306 (44,1 г, 71% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,14 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 7,27 (дд, J = 8,5, 3,1 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,38 (с, 3H).

25

## Стадія 2:

До розчину сполуки 306 (44,1 г, 358 ммоль) в ДХМ (890 мл) додавали  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (76,2 г, 537 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв., потім порціями додавали mCPBA (88,0 г, 358 ммоль) (екзотермічний процес). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Додавали додаткову кількість mCPBA (8,0 г, 36 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш фільтрували, потім промивали 1 М КОН (500 мл). Водну фазу екстрагували ДХМ (3 x 200 мл), потім органічні фази об'єднували, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували в вакуумі. Одержану олію розчиняли в ДХМ (600 мл), потім додавали  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (17 г), з наступним додаванням mCPBA (8,0 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, потім промивали 1 М КОН (500 мл). Водну фазу насичували NaCl екстрагували ДХМ (3 x 300 мл). Органічні фази об'єднували, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували в вакуумі, одержуючи сполуку 307 у вигляді білої твердої речовини (28,7 г, 56% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,07 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,96 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,27 (с, 3H).

## Стадія 3:

Воду (100 мл) додавали по краплям до силікагелю (280 г). Суміш перемішували 30 хв при к.т., одержуючи пухнастий порошок. Додавали ДХМ (420 мл), суміш перемішували, одержуючи гомогенну суспензію, потім додавали розчин сполуки 307 (27,7 г, 199 ммоль) в ДХМ (275 мл). Після одержання гомогенної суспензії, по краплям додавали розчин  $\text{Br}_2$  в ДХМ (1 М, 285 мл, 199 ммоль) протягом 30 хв. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Додавали додаткову порцію силікагелю (100 г) та розчину  $\text{Br}_2$  в ДХМ (1 М, 142 мл, 100 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин, потім додавали таку саму кількість силікагелю та розчину  $\text{Br}_2$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, потім фільтрували. Шар силікагелю промивали EtOAc (500 мл), потім сумішшю ДХМ/MeOH (8:2, 400 мл). Маточний розчин концентрували в вакуумі, перерозчиняли в ДХМ (500 мл), та даний розчин промивали 10% водним розчином натрію метабісульфіту (250 мл). Фази розділяли. Водну фазу насичували NaCl, потім обережно екстрагували ДХМ (8 x 150 мл). Органічні фази об'єднували, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували. Одержану олію швидко чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (елюенти: EtOAc/MeOH від 15:1 до 8:1). Тверді речовини виділяли (27 г, суміш 4-бром- та 2-бромпіридину ~6:4), суспендували в EtOAc (100 мл) та розтирали протягом 1 години. Тверду речовину фільтрували (білий порошок, 24 г), потім суспендували в ДХМ (100 мл) та перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Суспензію охолоджували до кімнатної температури, та тверду речовину фільтрували, одержуючи сполуку 308. Маточний розчин концентрували та суспендували в ДХМ, та розтирання повторювали, одержуючи другу порцію сполуки 308 (білий порошок, 14,9 г, 34% вихід). Змішані фракції, що залишились, (8,0 г, 1:1 суміш) чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (елюенти: EtOAc/MeOH від 15:1 до 8:1), одержуючи додаткову сполуку 308 у вигляді білого порошку (2,6 г, 6% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,23 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,27 (с, 3H).

## Стадія 4:

Сполуку 308 (2,8 г, 13 ммоль) розчиняли в  $\text{As}_2\text{O}$  (24 мл), та розчин нагрівали при 60°C протягом 18 годин. Суміш концентрували в вакуумі. Додавали циклогексан (50 мл), та суміш концентрували в вакуумі. Це повторювали 3 рази. Одержану олію розчиняли в EtOAc (150 мл), та розчин промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл). Фази розділяли, та водну фазу екстрагували EtOAc (2 x 100 мл). Органічні фази об'єднували, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували в вакуумі, одержуючи сиру сполуку 309, яку застосовували на наступній стадії без додаткової очистки (світло-коричневі кристали, 3,18 г).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,36 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 5,06 (с, 2H), 3,97 (с, 3H), 2,09 (с, 3H).

## Стадія 5:

Сполуку 309 (3,2 г, 12 ммоль) розчиняли в діоксані (86 мл), потім додавали водний розчин NaOH (2 М, 28 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Розчин підкислювали 1 М водним розчином HCl до pH 7. Водну фазу екстрагували EtOAc (3 x 150 мл). Органічні фази об'єднували, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували, одержуючи сполуку 310 у вигляді світло-жовтої олії (2,5 г), яку застосовували на наступній стадії без додаткової очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,28 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 5,43 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 4,49 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,95 (с, 3H).

## Стадія 6:

Сполуку 310 (2,5 г, 12 ммоль) розчиняли в ДХМ (80 мл), потім додавали триетиламін (2,0 мл, 15 ммоль), та розчин охолоджували при 0 °C. Додавали по краплям метансульфоніл хлорид

(1,0 мл, 13 ммоль), та суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години. До охолодженого розчину обережно додавали воду (100 мл). Після цього залишали її нагріватись до кімнатної температури протягом 30 хв, фази розділяли, та водну фазу екстрагували ДХМ (2 x 100 мл). Органічні фази об'єднували, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували в вакуумі (ротаторний випарник з баньєю при к.т.), одержуючи сполуку 311 у вигляді коричневої олії (3,4 г), яку застосовували безпосередньо на наступній стадії (спостерігали розкладання, якщо зберігали при кімнатній температурі протягом 24 годин).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,42 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,27 (с, 3H).

Стадія 7:

Сполуку 311 (3,4 г, 12 ммоль) розчиняли в ACN (8,5 мл) та додавали 18-краун-6 (4,8 г, 18 ммоль), потім KCN (1,0 г, 15 ммоль). Суміш нагрівали при 50 °С протягом 1,5 години, потім охолоджували до к.т. Додавали водний розчин NaOH (1 М, 200 мл). Фази розділяли, та водну фазу екстрагували EtOAc (3 x 100 мл). Органічні фази об'єднували, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували в вакуумі. Одержану олію чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (елюенти: гептан/EtOAc від 3:1 до 1:1), одержуючи сполуку 312 у вигляді бежевої твердої речовини (2,5 г, 70% вихід за 4 стадії).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,37 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,97 (с, 3H).

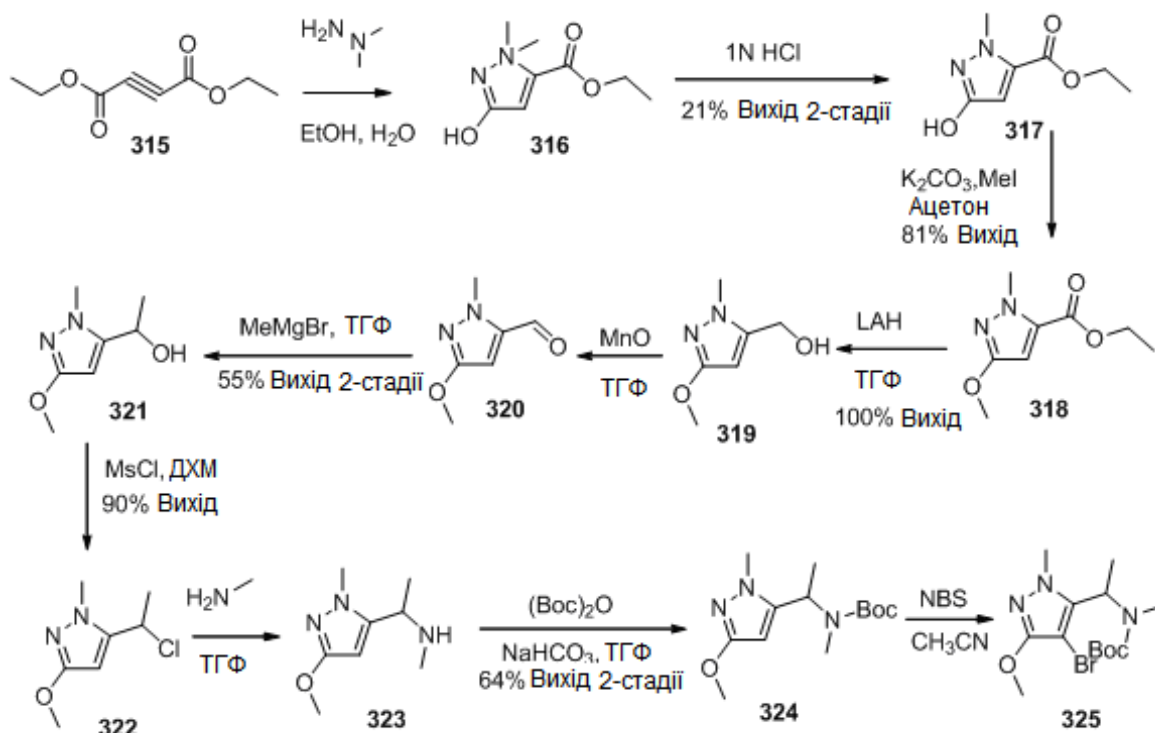
Стадія 8:

Сполуку 312 (2,0 г, 8,8 ммоль) розчиняли в MeOH (135 мл) та додавали  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (0,21 г, 0,88 ммоль), потім  $\text{Woc}_2\text{O}$  (3,9 г, 18 ммоль). Суміш охолоджували при -10 °С, потім додавали порціями  $\text{NaBH}_4$  (1,0 г, 27 ммоль) протягом 9 годин. Додавали діетилентриамін (2 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш концентрували в вакуумі, потім додавали EtOAc (100 мл). Розчин промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл). Фази розділяли, та водну фазу екстрагували EtOAc (3 x 100 мл). Органічні фази об'єднували, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували в вакуумі. Одержану олію чистили, застосовуючи хроматографію з оберненою фазою (елюенти  $\text{H}_2\text{O}/\text{AcCN}$  від 95:5 до 5:95). Сполуку 313 одержували у вигляді безбарвної олії (1,0 г, 35% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,35 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,85-6,81 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,24-3,20 (м, 2H), 2,80-2,76 (м, 2H), 1,38 (с, 9H).

Стадія 9:

Сполуку 313 (1,0 г, 3,0 ммоль) розчиняли в ДМФ (135 мл). Розчин охолоджували при 0°C, потім порціями додавали NaH (60% в олії, 180 мг, 4,5 ммоль) протягом 10 хв. Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години, потім додавали по краплям MeI (0,19 мл, 3,0 ммоль) протягом 10 хв. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчин охолоджували знову при 0 °С, потім обережно додавали  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл). Суміш екстрагували  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 150 мл). Органічні фази об'єднували, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували. Одержану олію об'єднували з двома іншими зразками (виходячи зі 100 мг кожен) та чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (елюенти гептани/EtOAc від 3:1 до 1:1). Спостерігали 10% вихідної речовини, таким чином попередній зразок розчиняли в ДМФ (30 мл), розчин охолоджували до 0 °С потім NaH (37 мг, 1,0 ммоль) додавали порціями. Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години, потім додавали MeI (29 мкл, 0,45 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім охолоджували при 0 °С. Обережно додавали воду (50 мл) та екстрагували  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 100 мл). Органічні фази об'єднували, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували, одержуючи сполуку 314 у вигляді світло-жовтої олії (920 мг, 75% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,28 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,54-3,36 (м, 2H), 2,84 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,74 (с, 3H), 1,48-1,11 (м, 9H).

Одержання *трет*-бутил [1-(4-бром-3-метокси-1-метил-1*H*-піразол-5-іл)етил]метилкарбамату (325).



## Стадія 1:

Суміш сполуки 315 (55 мл, 0,35 моль) в 1:1  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$  (600 мл) повільно додавали при  $0^\circ\text{C}$  розчин 1,1-диметилгідразину (25,74 г, 0,44 мол. мас./мас. 40% у воді) в 1:1  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$  (200 мл). Розчин перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 30 хв, потім давали нагрітися до кімнатної температури протягом 1 год. Суміш концентрували, та залишок розподіляли між водою (300 мл) та  $\text{EtOAc}$  (300 мл). Водний шар концентрували, одержуючи сполуку 316, яку безпосередньо застосовували на наступній стадії.

## Стадія 2:

Суміш сполуки 316 в  $1\text{N HCl}$  (200 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. Суміш екстрагували ДХМ (150 мл), водний шар концентрували, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (сілікагель, петролейний етер /  $\text{EtOAc}$  = 6:1), одержуючи сполуку 317 (13 г, 21%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,148 (с, 1H), 4,34-4,26 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 1,38-1,30 (м, 3H).

## Стадія 3:

Суміш сполуки 317 (4 г, 23,5 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (9,7 г, 70,5 ммоль) та  $\text{MeI}$  (16,8 г, 0,11 моль) нагрівали при кип'ятінні протягом 3 годин. ТШХ (петролейний етер /  $\text{EtOAc}$  = 6:1) показала, що реакція завершилась. Суміш фільтрували, та фільтрат концентрували, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (сілікагель, петролейний етер /  $\text{EtOAc}$  = 20:1), одержуючи сполуку 318 (3,5 г, 81%) у вигляді жовтої олії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,18 (с, 1H), 4,34-4,29 (кв, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 1,38-1,34 (т, 3H).

## Стадія 4:

До суміші сполуки 318 (2 г, 11,5 ммоль) в ТГФ (50 мл) додавали  $\text{LiAlH}_4$  (0,52 г, 13,8 ммоль) порціями при  $0^\circ\text{C}$ . Після додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. ТШХ (петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  1/1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш гасили 20% водн.  $\text{NaOH}$  (4 мл). Суміш фільтрували, та фільтрат концентрували в вакуумі, одержуючи сполуку 319 (1,7 г, ~100 %) як безбарвну олію.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,58 (с, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,83 (с, 3H), 3,65 (с, 3H).

## Стадія 5:

Розчин сполуки 319 (2 г, 14,3 ммоль),  $\text{MnO}_2$  (6,2 г, 71,4 ммоль) в сухому ТГФ (50 мл) нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі. ТШХ (петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  6/1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат (сполука 320) безпосередньо застосовували на наступній стадії.

## Стадія 6:

До розчину сполуки 320 (~14,3 ммоль) в сухому ТГФ (100 мл) додавали  $\text{MeMgBr}$  (24 мл, 71,4

ммоль, 3,0М) при -50 °С. Після додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. ТШХ (петролейний етер/ЕтОАс 6/1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш гасили нас. NH<sub>4</sub>Cl (20 мл). Суміш потім екстрагували ЕтОАс (100 мл х 3). Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином (100 мл х 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували в вакуумі, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (силікагель, петролейний етер/ЕтОАс 10/1), одержуючи сполуку 321 (1,2 г, 55 %) у вигляді жовтої олії. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,58-5,57 (д, 1H), 4,84-4,80 (кв, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,73-3,72 (д, 3H), 2,03-2,02 (шс, 1H), 1,55-1,53 (д, 3H).

Стадія 7:

До розчину сполуки 321 (1,2 г, 7,6 ммоль) та Et<sub>3</sub>N (1,1 г, 11,4 ммоль) в сухому ДХМ (30 мл) додавали по краплям MsCl (1,3 г, 11,4 ммоль) при 0 °С. Після додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. ТШХ (петролейний етер/ЕтОАс 1/1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш промивали насиченим сольовим розчином (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували в вакуумі, одержуючи сирий залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (силікагель, петролейний етер/ЕтОАс 20/1), одержуючи сполуку 322 (1,2 г, 90 %) у вигляді жовтої олії. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,61 (с, 1H), 5,04-4,99 (кв, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 1,88-1,86 (д, 3H).

Стадія 8:

Розчин сполуки 322 (0,3 г, 1,72 ммоль) в розчині CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> (20 мл, 2М в ТГФ) нагрівали до 80 °С в герметичній пробірці протягом 12 годин. ТШХ (петролейний етер/ЕтОАс 6/1) показала, що реакція завершилась. Сполуку 323 безпосередньо застосовували на наступній стадії.

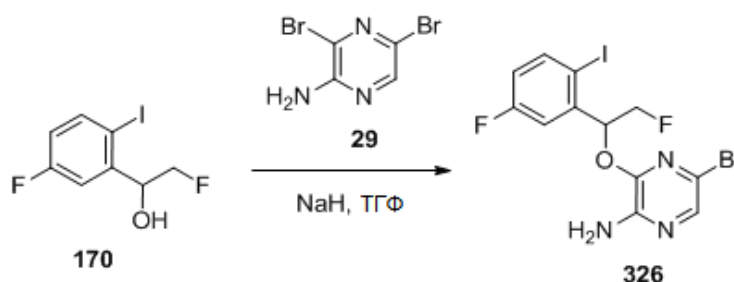
Стадія 9:

До суміші сполуки 323 в ДХМ (20 мл) додавали Et<sub>3</sub>N (347 мг, 3,44 ммоль) та (Вос)2О (743 мг, 3,44 ммоль), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. ТШХ (петролейний етер/ЕтОАс 6/1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш розподіляли між водою (20 мл) та ДХМ (50 мл). Відокремлений органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували в вакуумі, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (силікагель, петролейний етер/ЕтОАс 20/1), одержуючи сполуку 324 (300 мг, 64% за дві стадії) у вигляді безбарвної олії. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,59 (с, 1H), 5,47 (ш, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 1,48 (с, 9H); РХМС: m/z для C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 270,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадія 10:

До розчину сполуки 324 (2,1 г, 7,78 ммоль) в ДХМ (20 мл) додавали порціями NBS (1,46 г, 8,16 ммоль) при 0 °С. Після додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. ТШХ (петролейний етер/ЕтОАс 6/1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш промивали нас. NaHCO<sub>3</sub> (30 мл х 4), насиченим сольовим розчином (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували в вакуумі, одержуючи сполуку 325 (2,5 г, 91 %) у вигляді жовтої олії. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,79 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,68 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 1,66-1,64 (д, 3H), 1,47 (с, 9H).

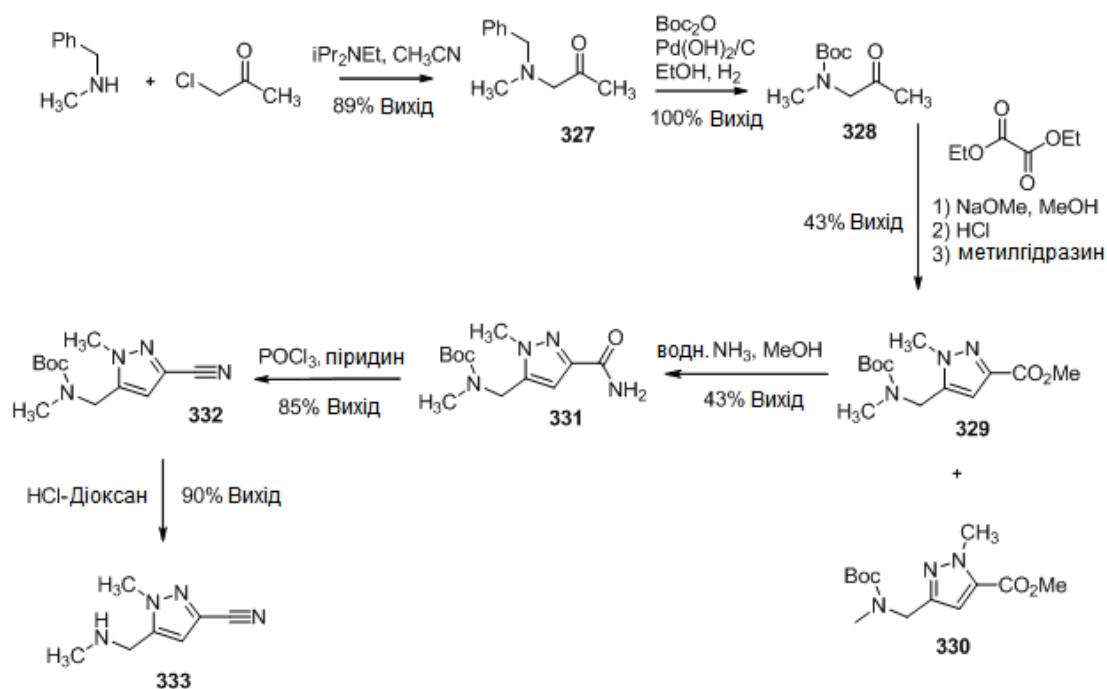
Одержання 5-бром-3-[2-флуор-1-(5-флуор-2-йодфеніл)етокси]піразин-2-аміну (326).



Порядок дій, описаний на стадії 2 для сполуки 241 застосовували, щоб одержати сполуку 326.

Одержання 1-метил-5-[(метиламіно)метил]-1H-піразол-3-карбонітрилу (333).





## Стадія 1:

Хлорацетон (207 мл, 2,59 моль) додавали по краплям протягом 45 хв. до розчину ДІЕА (410 мл, 310 г, 2,40 моль) та N-метилбензиламіну (286 г, 2,36 моль) в ацетонітрилі (1500 мл), утримуючи температуру при 18 - 20°C обережно охолоджуючи за допомогою холодної водяної бані. Одноразове додавання завершили охолоджуючу баню залишали на місці протягом додаткових 30 хв., після чого видаляли. Перемішування продовжували протягом додаткових 5,5 год, протягом яких внутрішня температура реакції зростала до 27°C протягом 1 години, зупиняли ріст протягом 2 годин, та потім повільно опускалась. Реакційну суміш концентрували в вакуумі до приблизно 1 л, потім залишали стояти протягом ночі. Кристалічний осад видаляли фільтрацією, промивали ацетонітрилом (50 мл), та фільтрат концентрували в вакуумі. Концентрований фільтрат повертали в  $\text{EtOAc}$  (1 л), та фільтрували через невеликий шар силікагелю (1200 мл силікагель), промиваючи додатковим  $\text{EtOAc}$  (2 x 1L). Фільтрат концентрували в вакуумі, одержуючи сполуку 327 у вигляді оранжево-коричневої олії (374 г, 89%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,39 – 7,22 (м, 5H), 3,59 (с, 2H), 3,16 (с, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,14 (с, 3H).

## Стадія 2:

Паладій гідроксид на вугіллі (20%, 36 г) та ди-*трет*-бутилдикарбонат (565 г, 2,59 моль) додавали до розчину сполуки 327 (439 г, 2,48 моль) в етанолі (3,25 л), та суміш гідрогенували при 50°C та тиску  $\text{H}_2$  50 фунт/кв.дюйм протягом 8 годин. Нагрівання зупиняли, та реакційну суміш залишали під воднем протягом вихідних. Каталізатор видаляли фільтруванням через целіт, промиваючи метанолом, та розчинник видаляли в вакуумі, одержуючи сполуку 328 у вигляді коричневої олії, що містить невелику кількість суспендованої твердої речовини (476,5 г). Дану речовину застосовували без додаткової очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) 2 ротамери  $\delta$  4,00 та 3,90 (2 x с, 2H), 2,92 та 2,88 (2 x с, 2H), 2,12 (с, 3H), 1,47 та 1,42 (2 x с, 9H).

## Стадія 3:

Суміш діетилхлоридату (187 мл, 1,38 моль) та сполуки 328 (258 г, 1,38 моль) в  $\text{MeOH}$  (200 мл) додавали по краплям протягом 30 хв. до розчину  $\text{NaOMe}$  в  $\text{MeOH}$  (5,38 M, 257 мл, 1,38 моль) в  $\text{MeOH}$  (1800 мл). Коли одноразове додавання завершили, реакційну суміш нагрівали до 55°C та перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш потім нагрівали при 65°C протягом 30 хв., після чого охолоджували до -7°C. Розчин метилгідрозину гідрохлориду в  $\text{MeOH}$  (одержували шляхом додавання по краплям конц.  $\text{HCl}$  [115 мл, 1,38 моль] до охолодженого на кризі розчину метилгідрозину [72,7 мл, 63,6 г, 1,38 моль] в  $\text{MeOH}$  [100 мл]) потім додавали по краплям, так що утримували температуру нижче -5°C. Одноразове додавання завершили, реакційній суміші давали повільно нагрітись до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували та концентрували в вакуумі. Коричневу напівтверду масу потім повертали в 10% ДХМ в гептані (500 мл + 250 мл, щоб промити), фільтрували та об'єднували з речовиною з



другої реакції (207 г *трет*-бутилметил(2-оксопропіл)карбамату, 1,10 моль). Об'єднані фільтрати загрузали в верхню частину сухої флеш-колонки (3,7 л силікагелю), та колонку елюювали гептаном/EtOAc (5-25%), одержуючи сполуки 329 та 330 (співвідношення 3:1). Сполука 329: (302 г, 43%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,65 (с, 1H), 4,30 (с, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 2,76 (с, 3H), 1,40 (с, 9H).

Стадія 4:

Сполуку 330 (7,55 г, 26,6 ммоль) розчиняли в MeOH (7 мл), потім додавали водний розчин аміаку (35%, 70 мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суспензію, що утворилась, фільтрували та білу тверду речовину, яку виділили, сушили, одержуючи сполуку 331 (3,4 г, 43% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,42 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,49 (с, 1H), 4,46 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,76 (с, 3H), 1,41 (с, 9H).

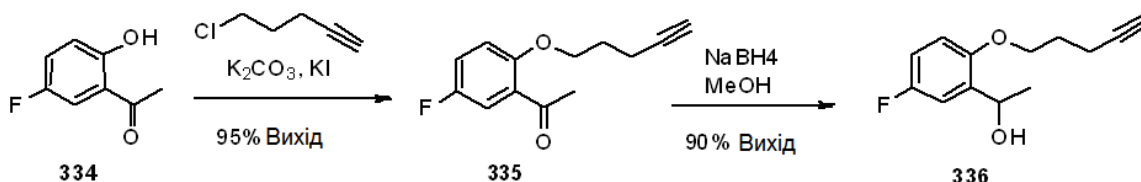
Стадія 5:

Сполуку 331 (3,4 г, 13 ммоль) розчиняли в піридині (34 мл), та розчин охолоджували при 0°C. POCl<sub>3</sub> (2,32 мл, 25,4 ммоль) додавали по краплям, утримуючи температуру меншу ніж 25 °C. Суміш потім перемішували при 0°C протягом додаткових 5 хвилин та потім при к.т. протягом 20 хвилин. Реакційну суміш гасили повільним додаванням води (200 мл). Температуру суміші утримували нижче 30 °C додаванням криги. В кінці додавання, суміш перемішували при к.т. протягом 40 хвилин, потім екстрагували EtOAc (3 x 200 мл). Органічні фази об'єднували, промивали водним насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> (200 мл), потім насиченим сольовим розчином (200 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували в вакуумі. Одержану коричневу олію чистили, застосовуючи колоночну хроматографію, одержуючи сполуку 332 у вигляді жовтої олії (2,71 г, 85% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,84 (с, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 1,40 (с, 9H).

Стадія 6:

Сполуку 332 (2,71 г, 10,8 ммоль) розчиняли в ДХМ (15 мл), та розчин охолоджували при 0°C. Додавали по краплям HCl (4 М в діоксані, 15 мл, 60 ммоль), розчин перемішували при 0°C протягом 10 хвилин, потім при кімнатній температурі протягом 3 годин. Одержану суспензію концентрували в вакуумі до одержання половини початкового об'єму. Суспензію фільтрували, тверді речовини промивали ДХМ (10 мл) та сушили, одержуючи гідрохлорид сполуки 333 у вигляді білої твердої речовини (1,80 г, 90% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 6,99 (с, 1H), 4,42 (с, 2H), 4,03 (с, 3H), 2,81 (с, 3H).

Одержання 1-[5-флуор-2-(пент-4-ін-1-ілокси)феніл]етанолу (336).



Стадія 1:

1-(5-флуор-2-гідроксифеніл)етанон 334 (5,0 г, 32,5 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,96 г, 64,9 ммоль) та KI (8,08 г, 48,7 ммоль) змішували в ДМФ (150 мл). Додавали 5-хлорпент-1-ін (5,15 мл, 48,7 ммоль), та суміш нагрівали при 80 °C протягом 18 годин. РХ-МС показала повне перетворення. Суміш охолоджували при к.т. та додавали EtOAc (1 л), потім промивали водою (6 x 200 мл). Органічну фазу сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували в вакуумі. Одержану олію чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (елюєнти гептани/EtOAc від 6:1 до 3:1), одержуючи сполуку 335 у вигляді світло-жовтої олії (6,82 г, 95% вихід, 100% чистота за РХ-МС). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,45 – 7,31 (м, 2H), 7,20 (дд, J = 9,1, 4,2 Гц, 1H), 4,15 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 2,7 Гц, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,37 (тд, J = 7,1, 2,7 Гц, 2H), 2,10 – 1,85 (м, 2H).

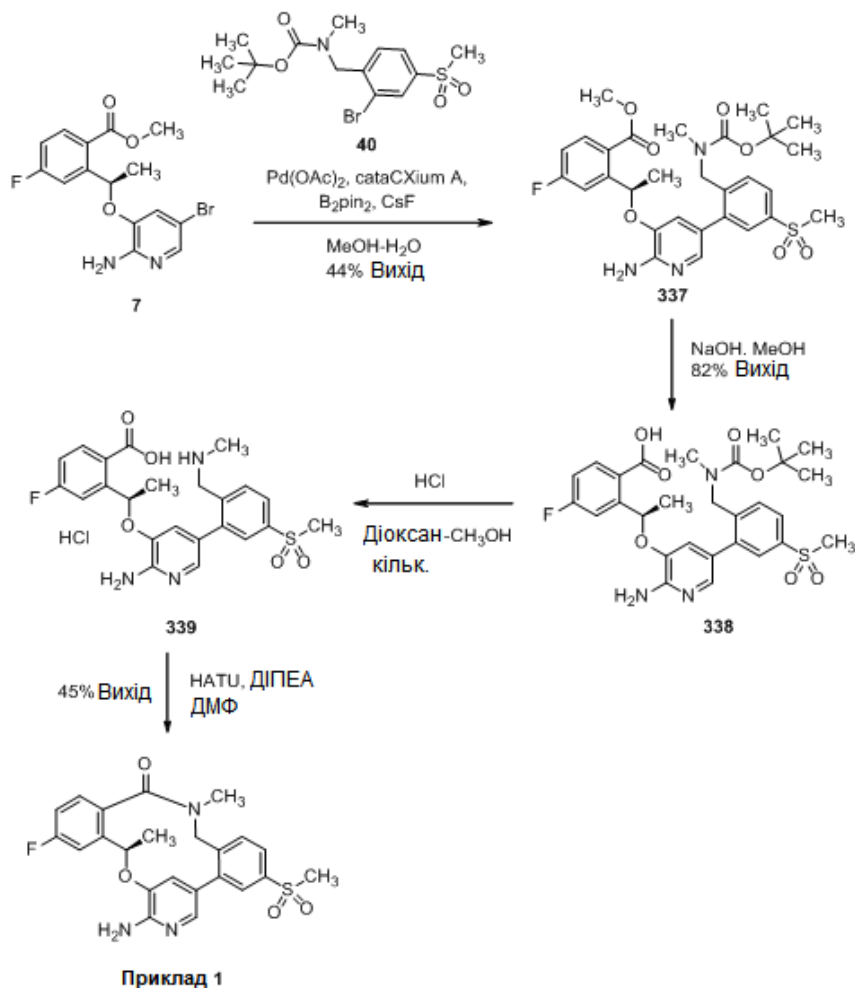
Стадія 2:

Сполуку 335 (6,62 г, 30,1 ммоль) розчиняли в MeOH (120 мл). Розчин охолоджували при 0 °C та додавали порціями NaBH<sub>4</sub> (1,47 г, 39,1 ммоль). Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години, при к.т. протягом 30 хвилин. ТШХ показала повне завершення. До суміші повільно додавали воду (300 мл) та екстрагували EtOAc (2 x 200 мл). Органічні фази об'єднували, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували в вакуумі. Одержану олію чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (елюєнти гептани/EtOAc від 9:1 до 3:1), одержуючи сполуку 336 у вигляді світло-жовтої олії (6,04 г, 90% вихід, 97% чистота за РХ-МС). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,17 (дд, J = 9,7, 3,1 Гц, 1H), 7,05 – 6,85 (м, 2H), 5,13 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 4,95 (п,

$J = 6,2$  Гц, 1H), 4,12 – 3,91 (м, 2H), 2,81 (т,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 2,34 (тд,  $J = 7,1, 2,7$  Гц, 2H), 1,96 – 1,84 (м, 2H), 1,26 (д,  $J = 6,3$  Гц, 3H).

Приклади

Одержання (5*R*)-8-аміно-3-флуор-5,17-диметил-13-(метилсульфоніл)-16,17-дигідро-7,11-(метено)дibenзо[*g,l*][1,4,10]оксадіазациклотетрадецин-18(5*H*)-ону (Приклад 1).



Приклад 1

Стадія 1:

Паладій (II) ацетат (70 мг, 0,31 ммоль) та *cataCXium*<sup>®</sup> А (221 мг, 0,62 ммоль) змішували разом в толуолі (2,5 мл, дегазований), та одержаний в результаті розчин додавали за допомогою піпетки до розчину, що перемішували, сполуки 7 (1,10 г, 3,1 ммоль), біс-пінаколатидиборону (1,6 г, 6,2 ммоль) та  $\text{CsF}$  (1,87 г, 12,4 ммоль) в  $\text{MeOH/H}_2\text{O}$  (4:1, 24 мл, дегазований) при  $50^\circ\text{C}$ . Через 4 - 5 хвилин, реакційна суміш ставала темного сірого/коричневого кольору та додавали розчин сполуки 40 (900 мг, 2,4 ммоль) в метанолі (5 мл, дегазований) весь одноразово. Одержану в результаті суміш потім перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 3 год., за який ТШХ ( $\text{EtOAc}$ /циклогексан 6:4) показала повну витрату як арил бромідів, так і перетворення в основну нову більш полярну пляму ( $R_f = 0,35$ ). Після охолодження до кімнатної температури, суміш розбавляли  $\text{EtOAc}$  (150 мл) та промивали водою (100 мл), потім насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та випаровували. Залишок чистили, застосовуючи флеш-хроматографію на силікагелі, який елювали сумішшю 6:4  $\text{EtOAc}$ /циклогексан, та одержували сполуку 110 у вигляді світло-коричневої піни (950 мг). ТШХ:  $R_f = 0,35$  ( $\text{EtOAc}$ /циклогексан 6:4).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,00 (дд, 1 H,  $J = 9,1, 6,1$  Гц), 7,83 - 7,84 (м, 1 H), 7,63 (д, 1 H,  $J = 2,1$  Гц), 7,56 - 7,59 (м, 1 H), 7,34 - 7,37 (м, 1 H), 6,97 - 7,04 (м, 2 H), 6,58 - 6,61 (м, 1 H), 6,39 - 6,45 (м, 1 H), 4,98 (ш с, 2 H), 4,05 - 4,30 (м, 2 H), 3,84 (ш с, 3 H), 3,05 (ш с, 3 H), 2,54 - 2,68 (м, 3 H), 1,67 (д, 3 H,  $J = 6,3$  Гц), 1,32 - 1,51 (м, 9 H). РХМС ЕС  $m/z$  588  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 2:

До розчину сполуки 337 (65% чистота, 1,1 г, передбачено 1,2 ммоль) в MeOH (25 мл) додавали NaOH (1,2 г, 30 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою (60 мл) та промивали МТБЕ (60 мл). Водний шар потім обережно підкислювали 1 М водн. HCl до приблизно pH 4 (pH папірець). Натрію хлорид (10 г) додавали до суміші, та суміш екстрагували EtOAc (80 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та випаровували. Залишок чистили, застосовуючи флеш-хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю 2% AcOH в EtOAc, одержуючи сполуку 338 (550 мг, 82% вихід) у вигляді майже білої піни. ТШХ: R<sub>f</sub> = 0,5 (2% AcOH в EtOAc). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,98 (дд, 1 H, J = 8,2, 5,8 Гц), 7,88 (дд, 1 H, J = 8,0, 1,7 Гц), 7,62 (с, 1 H), 7,40 - 7,44 (м, 2 H), 7,34 (дд, 1 H, J = 10,1, 2,7 Гц), 7,05 - 7,09 (м, 1 H), 6,90 - 6,83 (м, 1 H), 6,53 (ш с, 1 H), 4,00 - 4,33 (м, 2 H), 3,12 (с, 3 H), 2,55 - 2,75 (м, 3 H), 1,70 (д, 3 H, J = 6,55 Гц), 1,25 - 1,48 (м, 9 H). РХМС ЕС m/z 574 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадія 3:

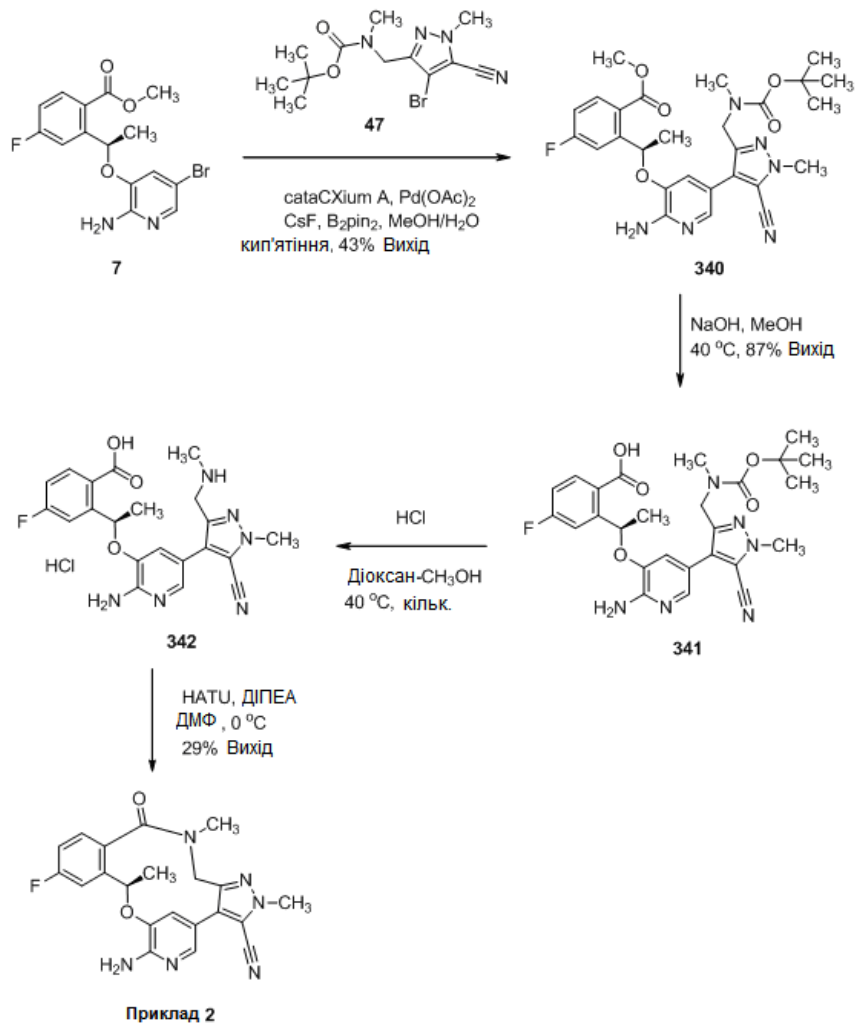
Розчин HCl в діоксані (4 М, 5,0 мл) додавали до розчину сполуки 338 (550 мг, 0,96 ммоль) в діоксані/MeOH (4:1, 15 мл), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш потім концентрували досуха при зниженому тиску. Залишок повертали в MeOH (50 мл), та додавали толуол (100 мл), та суміш потім знову випаровували досуха, одержуючи сполуку 339 у вигляді майже білої твердої речовини (500 мг, передбачено кількісний вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,10 (дд, 1 H, J = 8,0, 2,0 Гц), 8,06 (дд, 1 H, J = 8,9, 5,9 Гц), 7,85 (д, 1 H, J = 8,0 Гц), 7,78 (д, 1 H, J = 2,0 Гц), 7,56 (д, 1 H, J = 1,7 Гц), 7,48 (дд, 1 H, J = 9,9, 2,7 Гц), 7,26 (д, 1 H, J = 1,7 Гц), 7,19 (дт, 1 H, J = 8,31, 2,85 Гц), 6,70 (кв, 1 H, J = 6,5 Гц), 4,19 (д, 1 H, J = 14,5 Гц), 4,13 (д, 1 H, J = 14,6 Гц), 3,17 (с, 3 H), 2,61 (с, 3 H), 1,76 (д, 3 H, J = 6,0 Гц). РХМС ЕС m/z 474 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадія 4:

Розчин сполуки 339 (500 мг, передбачено 0,96 ммоль) у вигляді HCl солі та ДІПЕА (2,0 г, 15,5 ммоль) в ДМФ (6,0 мл) та ТГФ (1,0 мл) додавали по краплям до розчину НАТУ (510 мг, 1,34 ммоль) в ДМФ (6,0 мл) при 0 °C протягом 35 хвилин. Після завершення додавання, суміш перемішували при 0 °C протягом додаткових 60 хв. Додавали воду (100 мл), та суміш екстрагували в EtOAc (2 x 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним NaHCO<sub>3</sub> (100 мл), насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та випаровували. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, який елюювали 100% EtOAc, одержуючи липку тверду речовину. Тверді речовини розчиняли в ацетонітрилі (2,5 мл) та повільно додавали МТБЕ (30 мл) з інтенсивним перемішуванням до осадження продукту. Після перемішування протягом 20 хвилин, суміш фільтрували, та Приклад 1 збирали у вигляді твердої речовини кремового кольору (200 мг, 45% вихід). ТШХ: R<sub>f</sub> = 0,5 (100% EtOAc). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,84 - 7,92 (м, 3 H), 7,69 (дд, 1 H, J = 10,4, 2,8 Гц), 7,51 (д, 1 H, J = 2,0 Гц), 7,36 (дд, 1 H, J = 8,8, 6,0 Гц), 7,14 (дт, 1 H, J = 8,4, 2,4 Гц), 7,09 (д, 1 H, J = 2,0 Гц), 6,13 (с, 2H), 5,71 - 5,67 (м, 1 H), 4,45 (д, 1 H, J = 13,2 Гц), 4,22 (д, 1 H, J = 13,2 Гц), 3,29 (с, 3 H), 3,01 (с, 3 H), 1,69 (д, 3 H, J = 6,4 Гц). РХМС ЕС m/z 456 [M+H]<sup>+</sup>.

Кристали Прикладу 1 вирощували шляхом дифузії парів пентану в етанольний розчин, та данні збирали в потік газоподібного азоту при 120(2) К. Дивись фігуру 1.

Одержання (10R)-7-аміно-12-флуор-2,10,16-триметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагідро -2H-8,4-(метено)піразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-3-карбо нітрилу (Приклад 2).



## Стадія 1:

Паладій (II) ацетат (53 мг, 0,24 ммоль) та cataCXium® А (180 мг, 0,5 ммоль) змішували разом в толуолі (1,5 мл, дегазований), та одержаний в результаті розчин додавали за допомогою піпетки до розчину, що перемішували, сполуки 7 (0,9 г, 2,4 ммоль), сполуки 47 (1,0 г, 3,0 ммоль), біс-пінаколатидиборону (0,9 г, 3,6 ммоль) та CsF (1,9 г, 12,6 ммоль) в MeOH/H<sub>2</sub>O (9:1, 12 мл, дегазований) при 60 °C. Одержану в результаті суміш потім перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 3 год. Додавали додаткову порцію паладію (II) ацетату (26 мг, 0,12 ммоль) та cataCXium® А (90 мг, 0,25 ммоль) в толуолі (1,5 мл, дегазований), та жовту реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, суміш розбавляли EtOAc (150 мл) та фільтрували через целіт. Фільтрат промивали водою (100 мл), потім насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та випаровували. Залишок чистили, застосовуючи флеш-хроматографію на силікагелі, який елювали сумішшю 1:1 EtOAc/циклогексан, та одержували сполуку 340 у вигляді жовтої олії (570 мг, 43% вихід). ТШХ (R<sub>f</sub> = 0,40, 1:1 EtOAc/циклогексан). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03 (м, 1 Н), 7,65 (с, 1 Н), 7,27 (дд, 1 Н, J = 9,9, 2,7 Гц), 7,01 (м, 1 Н), 6,68 (м, 1 Н), 6,40 (м, 1 Н), 4,90 (ш с, 2 Н), 4,20 - 4,30 (м, 2 Н), 3,96 (с, 3 Н), 3,94 (с, 3 Н), 2,55 - 2,85 (м, 3 Н), 1,68 (д, 3 Н, J = 6,6 Гц), 1,24 (с, 9 Н). РХМС ЕС m/z 539 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадія 2:

До розчину сполуки 340 (69% чистота, 0,95 г, передбачено 1,05 ммоль) в MeOH (20 мл) додавали розчин NaOH (1,0 г, 25 ммоль) у воді (2 мл). Суміш перемішували при 40 °C протягом 3,5 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (80 мл), концентрували шляхом видалення 20 мл MeOH використовуючи роторний випарник, та промивали МТБЕ (100 мл). Водний шар потім обережно підкислювали 1 М водн. HCl до приблизно pH 2 (pH папірець). До суміші додавали натрію хлорид (15 г), та суміш екстрагували EtOAc (100 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та випаровували, одержуючи сполуку 341 у вигляді світло-жовтої твердої

речовини (480 мг, 87% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,05 (м, 1 H), 7,45 (с, 1 H), 7,37 (дд, 1 H,  $J = 10,4, 2,8$  Гц), 7,10 (дт, 1 H,  $J = 8,5, 2,4$  Гц), 6,50 - 6,60 (м, 2 H), 4,05 - 4,30 (м, 2 H), 3,99 (с, 3 H), 2,60 - 2,80 (м, 3 H), 1,72 (д, 3 H,  $J = 6,5$  Гц). РХМС ЕС  $m/z$  525  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

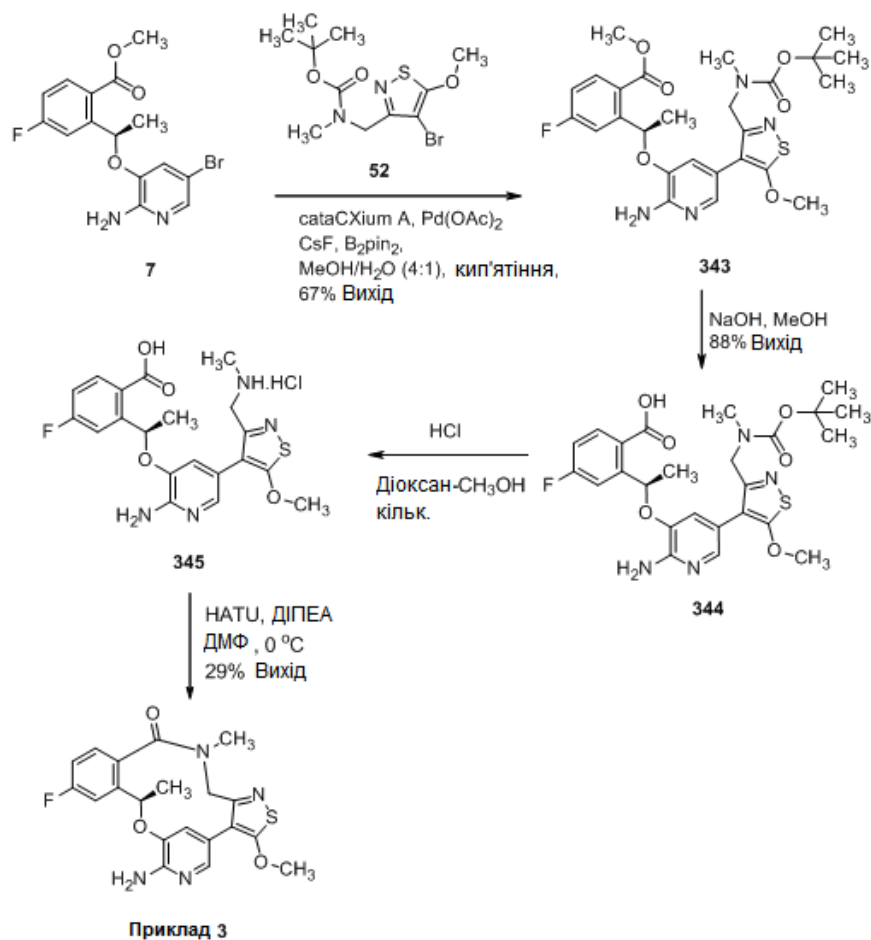
Стадія 3:

- 5 Розчин  $\text{HCl}$  в діоксані (4 М, 6,0 мл) додавали до розчину сполуки 341 (480 мг, 0,91 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (6 мл), та реакційну суміш перемішували при  $40^\circ\text{C}$  протягом 2,5 годин. Реакційну суміш потім концентрували досуха при зниженому тиску. Залишок повертали в  $\text{MeOH}$  (50 мл) та додавали ацетонітрил (100 мл), та суміш потім знову випаровували досуха, одержуючи сполуку 342 у вигляді майже білої твердої речовини (400 мг, 87% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,07 (дд, 1 H,  $J = 8,9, 5,9$  Гц), 7,51 (д, 1 H,  $J = 1,7$  Гц), 7,42 (дд, 1 H,  $J = 9,8, 2,6$  Гц), 7,23 (д, 1 H,  $J = 1,6$  Гц), 7,16 (дт, 1 H,  $J = 8,5, 2,7$  Гц), 6,73 (дд, 1 H,  $J = 11,9, 6,9$  Гц), 4,22 (д, 1 H,  $J = 14,7$  Гц), 4,14 (д, 1 H,  $J = 14,7$  Гц), 4,07 (с, 3 H), 2,75 (с, 3 H), 1,75 (д, 3 H,  $J = 5,5$  Гц). РХМС ЕС  $m/z$  425  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадія 4:

- 15 Розчин сполуки 342 (400 мг, передбачено 0,91 ммоль) у вигляді  $\text{HCl}$  солі та ДІПЕА (1,17 г, 9,1 ммоль) в ДМФ (5,0 мл) та ТГФ (0,5 мл) додавали по краплям до розчину НАТУ (482 мг, 1,27 ммоль) в ДМФ (10,0 мл) при  $0^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин. Після завершення додавання, суміш перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом додаткових 30 хв. Додавали воду (70 мл), та суміш екстрагували в  $\text{EtOAc}$  (2 x 60 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 100 мл), насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , та випаровували. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю 70%  $\text{EtOAc}$ /циклогексан, одержуючи 205 мг світло-жовтого залишку (напівтверда речовина). Тверді речовини розчиняли в МТБЕ (7 мл) та повільно додавали циклогексан (20 мл) з інтенсивним перемішуванням до осадження продукту. Після перемішування протягом 30 хвилин, суміш фільтрували, та Приклад 2 збирали у вигляді білої твердої речовини (110 мг, 29% вихід). ТШХ ( $R_f = 0,40$ , 70%  $\text{EtOAc}$  в циклогексані).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,83 (д, 1 H,  $J = 2,0$  Гц), 7,30 (дд, 1 H,  $J = 9,6, 2,4$  Гц), 7,21 (дд, 1 H,  $J = 8,4, 5,6$  Гц), 6,99 (дт, 1 H,  $J = 8,0, 2,8$  Гц), 6,86 (д, 1 H,  $J = 1,2$  Гц), 5,75 - 5,71 (м, 1 H), 4,84 (с, 2 H), 4,45 (д, 1 H,  $J = 14,4$  Гц), 4,35 (д, 1 H,  $J = 14,4$  Гц), 4,07 (с, 3 H), 3,13 (с, 3 H), 1,79 (д, 3 H,  $J = 6,4$  Гц). РХМС ЕС  $m/z$  407  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання (10*R*)-7-аміно-12-флуор-3-метокси-10,16-диметил-16,17-дигідро-8,4-(метено)ізотіазоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10*H*)-он (Приклад 3).



## Стадія 1:

Порядок дій, описаний для стадії 1 прикладу 1, застосовували, щоб одержати сполуку 343 (1,3 г, 67% вихід). ТШХ ( $R_f = 0,30$ , 1:1 EtOAc/циклогексан).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  7,95 (м, 1 Н), 7,52 (дд, 1 Н,  $J = 10,4$ , 3,0 Гц), 7,41 (м, 1 Н), 7,25 (м, 1 Н), 6,60 (м, 1 Н), 6,20 (м, 1 Н), 6,00 - 6,05 (м, 2 Н), 4,00 - 4,25 (м, 2 Н), 3,89 (с, 3 Н), 3,85 (с, 3 Н), 2,70 - 2,78 (м, 3 Н), 1,60 (д, 3 Н,  $J = 6,7$  Гц), 1,08 - 1,38 (м, 9 Н). РХМС ЕС  $m/z$  547  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 2:

Порядок дій, описаний для стадії 2 прикладу 1, застосовували, щоб одержати сполуку 344 (600 мг, 88% вихід). ТШХ:  $R_f = 0,25$  (EtOAc + 1% AcOH).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  7,95 - 8,10 (м, 3 Н), 7,50 - 7,60 (м, 2 Н), 7,25 (м, 1 Н), 6,95 - 7,10 (м, 1 Н), 6,52 (м, 1 Н), 4,10 - 4,40 (м, 2 Н), 3,91 (с, 3 Н), 2,50 - 2,75 (м, 3 Н), 1,65 (д, 3 Н), 1,08 - 1,30 (м, 9 Н). РХМС ЕС  $m/z$  533  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

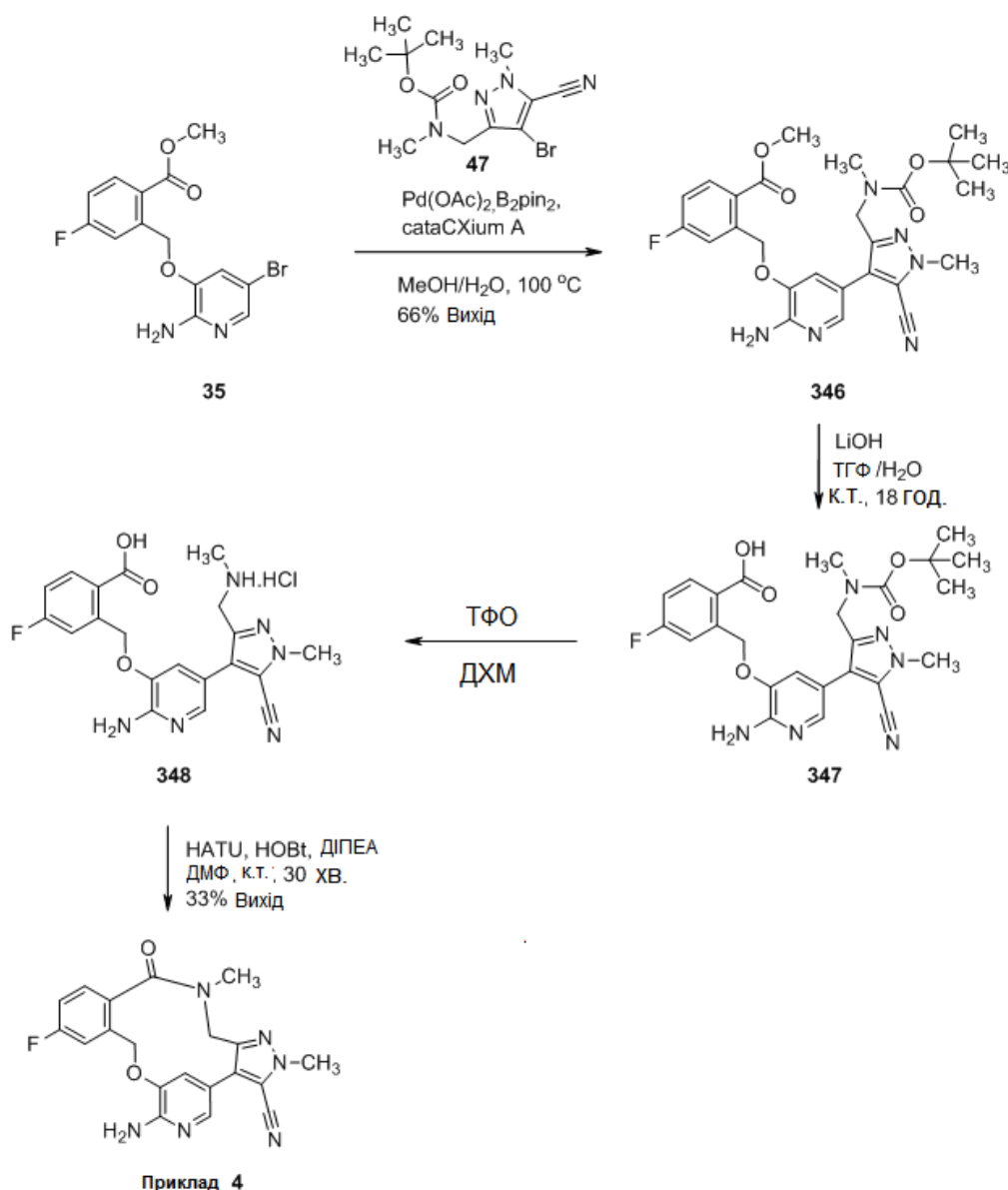
## Стадія 3:

Порядок дій, описаний для стадії 3 прикладу 1, застосовували, щоб одержати сполуку 345 (540 мг, кількісний вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  9,29 (ш с, 2 Н), 8,10 - 8,30 (м, 2 Н), 8,03 (дд, 1 Н,  $J = 9,4$ , 6,8 Гц), 7,65 (м, 1 Н), 7,56 (дд, 1 Н,  $J = 11,1$ , 2,6 Гц), 7,28 (дт, 1 Н,  $J = 7,9$ , 2,8 Гц), 7,10 (с, 1 Н), 6,52 (кв, 1 Н,  $J = 6,7$  Гц), 4,00 - 4,20 (м, 2 Н), 3,94 (с, 3 Н), 2,54 - 2,57 (м, 3 Н), 1,66 (д, 3 Н,  $J = 6,1$  Гц). РХМС ЕС  $m/z$  433  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 4:

Порядок дій, описаний для стадії 4 прикладу 1, застосовували, щоб одержати Приклад 3 (130 мг, 29% вихід). ТШХ ( $R_f = 0,40$ , 100% EtOAc).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  7,63 (дд, 1 Н,  $J = 12,0$ , 4,0 Гц), 7,50 (д, 1 Н,  $J = 1,6$  Гц), 7,42 (дд, 1 Н,  $J = 8,4$ , 5,6 Гц), 7,13 (дт, 1 Н,  $J = 8,4$ , 2,8 Гц), 6,82 (д, 1 Н,  $J = 1,6$  Гц), 5,96 (с, 2 Н), 5,66 - 5,62 (м, 1 Н), 4,31 (д, 1 Н,  $J = 13,5$  Гц), 4,18 (д, 1 Н,  $J = 13,5$  Гц), 4,05 (с, 3 Н), 3,03 (с, 3 Н), 1,67 (д, 3 Н,  $J = 6,4$  Гц). РХМС ЕС  $m/z$  415  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання 7-аміно-12-флуор-2,16-диметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагідро-2H-8,4-(метено)піразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-3-карбонітрилу (Приклад 4).



## Стадія 1:

Порядок дій, описаний для стадії 1 прикладу 1, застосовували, щоб одержати сполуку 346 (232 мг, 54% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,03 - 8,12 (м, 2 Н), 7,69 - 7,75 (м, 1 Н), 7,36 (дд, 1 Н), 7,07 (тд, 1 Н), 5,56 (ш с, 2 Н), 5,07 (ш с, 0,2 Н), 4,94 (ш с, 1,8 Н), 4,50 (ш с, 2 Н), 4,02 (с, 3 Н), 3,90 (с, 3 Н), 2,71 (ш с, 3 Н), 1,35 (ш с, 9 Н). РХМС ЕС  $m/z$  525  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 2:

Порядок дій, описаний для стадії 2 прикладу 1, застосовували, щоб одержати сполуку 347, де LiOH застосовували замість NaOH (210 мг, кількісний вихід). РХМС ЕС  $m/z$  511  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 3:

Сполуку 347 (210 мг, ~0,44 ммоль) розчиняли в ДХМ (6 мл) та додавали ТФО (0,12 мл, 1,6 ммоль). Суміш перемішували при к.т. протягом 18 годин. Додавали ТФО (0,06 мл, 0,8 ммоль), та суміш перемішували при к.т. протягом 2 годин. РХМС показала витрату сполуку 347. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, та додавали діетиловий етер (3 мл) та МТБЕ (3 мл). Суміш перемішували при к.т. протягом 1 години та декантували. Маточний розчин видаляли, та одержану білу тверду речовину сушили в вакуумі, одержуючи сполуку 348 (216 мг, кількісний вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,23 - 8,13 (м, 1 Н), 7,66 (ш с, 1 Н), 7,58 - 7,49 (м, 2 Н), 7,26 - 7,18 (м, 1 Н), 5,80 - 5,77 (м, 2 Н), 4,30 (с, 1 Н), 4,11 (с, 2 Н), 4,05 (с, 1 Н), 3,21 (с, 3 Н), 2,77 (с, 3 Н). РХМС ЕС  $m/z$  411  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 4:

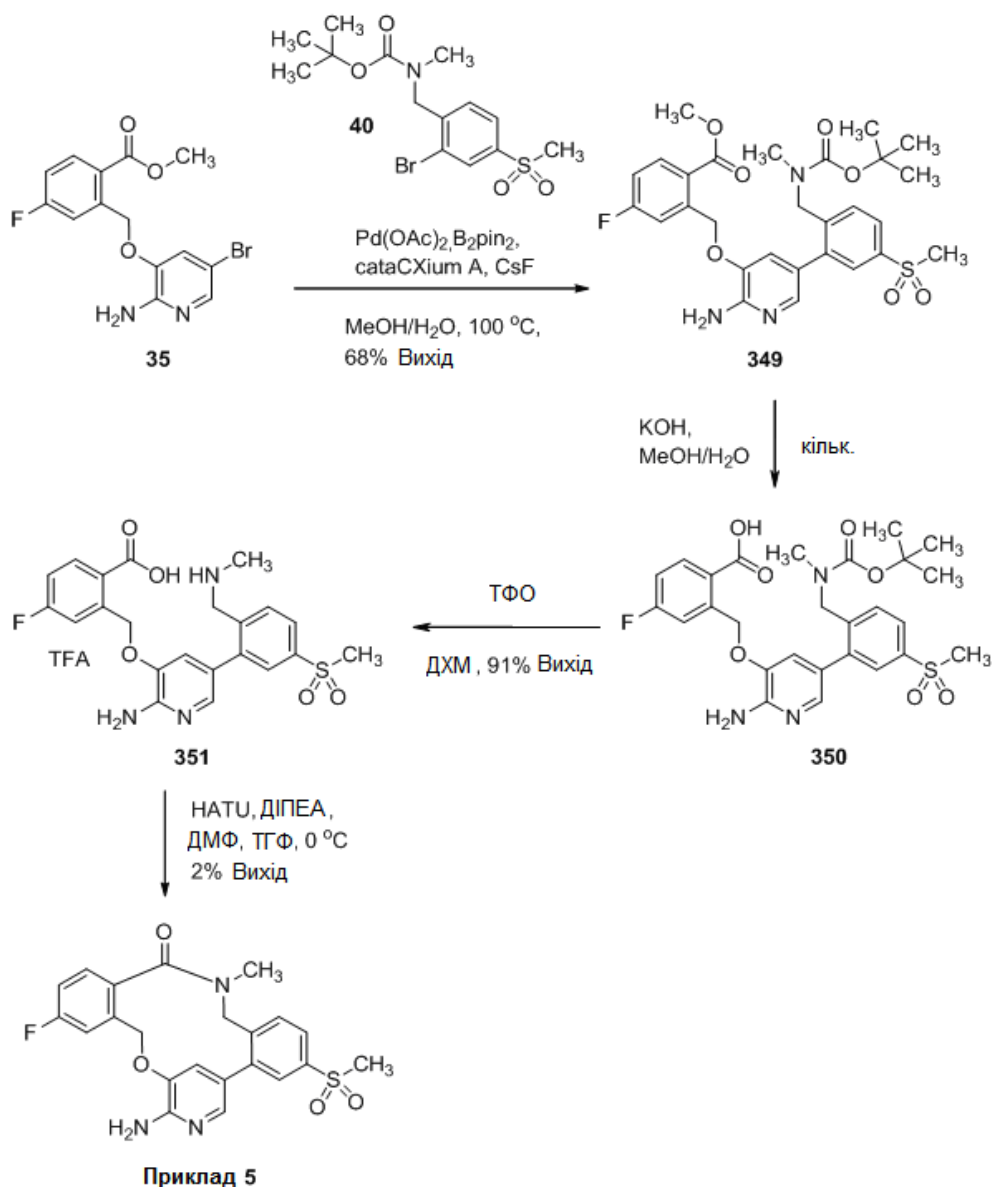
НАТУ (380 мг, 0,99 ммоль) та НОВt (20 мг, кат.) розчиняли в ДМФ (10 мл). Розчин сполуки 348 (210 мг, ~0,33 ммоль) та ДІПЕА (0,42 мл, 2,31 ммоль) в ДМФ (10 мл) додавали по краплям протягом 25 хв. В кінці додавання, РХМС показала витрату вихідної речовини. Додавали насичений сольовий розчин (100 мл) та екстрагували етилацетатом (6 x 50 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та випаровували. Чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю циклогексану та етилацетату (від 1:1 до 0:1), одержували Приклад 4 (45 мг, 35% вихід за 3 стадії).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,84 (д, 1 Н,  $J = 1,6$  Гц), 7,34 (дд, 1 Н,  $J = 9,2, 2,4$  Гц), 7,22 - 7,27 (м, 1 Н), 7,02 (тд, 1 Н,  $J = 8,4, 2,8$  Гц), 6,84 (д, 1 Н,  $J = 2,0$  Гц), 5,49 (дд, 1 Н,  $J = 13,6, 1,6$  Гц), 5,23 (д, 1 Н,  $J = 13,6$  Гц), 4,88 (ш с, 2 Н), 4,48 (д, 1 Н,  $J = 14,4$  Гц), 4,38 (д, 1 Н,  $J = 14,4$  Гц), 4,07 (с, 3 Н), 3,12 (с, 3 Н). РХМС ЕС  $m/z$  393  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Аналітичне хіральне розділення шляхом SFC здійснювали, застосовуючи Chiralpak OD-H (4,6 мм x 250 мм колонка, розмір частинки - 5 мікрон), що елюювали сумішшю 30% MeOH в  $\text{CO}_2$  утримували при 35 °C та 140 бар. Швидкість потоку 3 мл/хвилина давала  $R_t(\text{Пік 1}) = 4,3$  хвилин ( $[\alpha]_d^{20} = -121,4^\circ$  (C=0,23, MeOH) та  $R_t(\text{Пік 2}) = 5,4$  хвилин ( $[\alpha]_d^{20} = 103,3^\circ$  (C=0,23, MeOH)).

Приклад 4a (Атропоізомер пік 1): 91,6% ен.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  7,45 - 7,63 (3 Н, м), 7,17 - 7,27 (1 Н, м), 6,77 (1 Н, с), 6,20 (2 Н, ш с), 5,29 (1 Н, д,  $J = 14,3$  Гц), 5,24 (1 Н, д,  $J = 13,2$  Гц), 4,46 (1 Н, д,  $J = 14,2$  Гц), 4,23 (1 Н, д,  $J = 15,3$  Гц), 4,02 (3 Н, с), 2,97 (3 Н, с).

Приклад 4b (Атропоізомер пік 2): 89,6% ен.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  7,45 - 7,62 (3 Н, м), 7,18 - 7,27 (1 Н, м), 6,77 (1 Н, с), 6,20 (2 Н, ш с), 5,30 (1 Н, д,  $J = 14,3$  Гц), 5,24 (1 Н, д,  $J = 13,2$  Гц), 4,46 (1 Н, д,  $J = 14,2$  Гц), 4,23 (1 Н, д,  $J = 14,2$  Гц), 4,02 (3 Н, с), 2,97 (3 Н, с).

Одержання 8-аміно-3-флуор-17-метил-13-(метилсульфоніл)-16,17-дигідро-7,11-(метено)добензо[*g*,*l*][1,4,10]оксадіазациклотетрадецин-18(5*H*)-ону (Приклад 5).





## Стадія 1:

Порядок дій, описаний для стадії 1 прикладу 1, застосовували, щоб одержати сполуку 349 (312 мг, 68% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,09 (дд, 1 H,  $J = 8,4, 5,8$  Гц), 7,89 (дд, 1 H,  $J = 8,0, 1,6$  Гц), 7,77 (д, 1 H,  $J = 2,0$  Гц), 7,63 (ш с, 1 H), 7,43 (д, 1 H,  $J = 8,4$  Гц), 7,39 (ш д, 1 H,  $J = 10,0$  Гц), 7,08 (дт, 1 H,  $J = 8,4, 2,4$  Гц), 6,86 - 6,89 (м, 1 H), 5,55 (с, 2 H), 4,92 (ш с, 2 H), 4,34 - 4,42 (м, 2 H), 3,89 (с, 3 H), 3,08 (с, 3 H), 2,68 - 2,76 (м, 3 H), 1,38 - 1,47 (м, 9 H). РХМС ЕС  $m/z$  574  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 2:

Порядок дій, описаний для стадії 2 прикладу 1, застосовували, щоб одержати сполуку 350, де  $\text{KOH}$  застосовували замість  $\text{NaOH}$  (200 мг, 67% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,05 (дд, 1 H,  $J = 8,8, 6,0$  Гц), 7,98 (дд, 1 H,  $J = 7,6, 2,0$  Гц), 7,78 (д, 1 H,  $J = 2,0$  Гц), 7,63 - 7,70 (м, 2 H), 7,46 - 7,50 (м, 2 H), 7,29 (дт, 1 H,  $J = 2,8, 8,4$  Гц), 5,65 (с, 2 H), 5,39 - 4,41 (м, 2 H), 3,25 (с, 3 H), 2,66 (ш с, 3 H), 1,25 - 1,36 (м, 9 H). РХМС ЕС  $m/z$  560  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 3:

Порядок дій, описаний для стадії 3 прикладу 4, застосовували, щоб одержати сполуку 351 (170 мг, 91% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,31 - 9,32 (м, 2 H), 8,02 - 8,09 (м, 3 H), 7,88 (д, 1 H,  $J = 2,0$  Гц), 7,70 - 7,73 (м, 2 H), 7,54 (с, 1 H), 7,30 - 7,33 (м, 1 H), 5,65 (с, 2 H), 4,13 - 4,15 (м, 2 H), 3,30 (с, 3 H), 3,17 (с, 3 H). РХМС ЕС  $m/z$  460  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

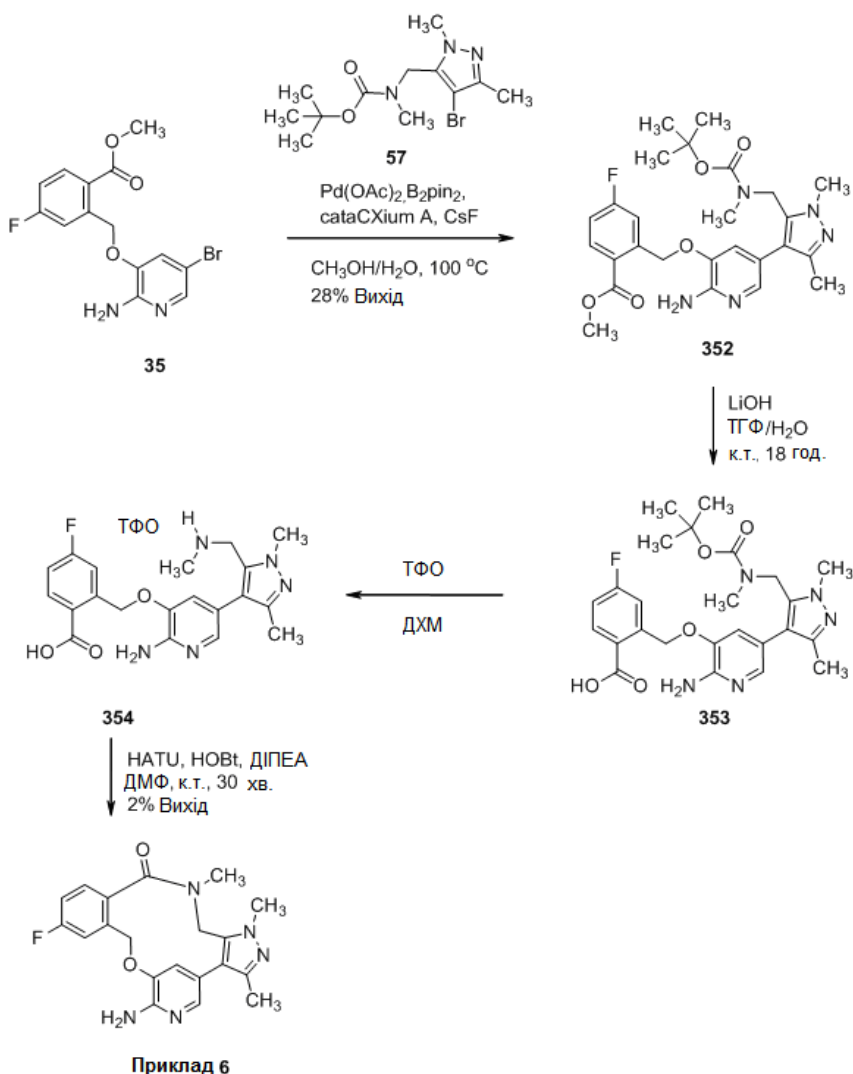
## Стадія 4:

Розчин сполуки 351 (527 мг, 1,1 ммоль) та  $\text{DIPEA}$  (2,24 мл, 15,9 ммоль) в  $\text{DMF}$  (9 мл) та  $\text{TfO}$

(1 мл) при  $-10^{\circ}\text{C}$  додавали по краплям протягом 10 хвилин до розчину, що перемішували, НАТУ (566 мг, 1,5 ммоль) в ДМФ (9 мл) охолоджували на бані крига/NaCl/MeOH. РХМС показала повну витрату сполуки 351. Додавали воду (30 мл) та EtOAc (30 мл), та суміш насичували

- 5 Органічні шари об'єднували, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , та розчинник видаляли в вакуумі. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю EtOAc/гептан (від 8:2 до 1:0, потім EtOAc/MeOH 9:1), одержуючи фракцію, що містить Приклад 5 (110 мг, ~70% чистота, але забруднена ДМФ) та більш полярну фракцію (основний компонент сирової суміші, 83 мг, біла тверда речовина,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  883), яка можливо є циклізованим димером.
- 10 Попередню фракцію додатково чистили, застосовуючи хроматографію з оберненою фазою, одержуючи Приклад 5 у вигляді білої твердої речовини (10 мг, 2% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,01 (д, 1 Н,  $J = 2,0$  Гц), 7,92 (дд, 1 Н,  $J = 8,0, 2,0$  Гц), 7,65 (д, 1 Н,  $J = 8,0$  Гц), 7,59 (д, 1 Н,  $J = 2,0$  Гц), 7,33 (дд, 1 Н,  $J = 9,2, 2,8$  Гц), 7,21 (дд, 1 Н,  $J = 8,6, 5,4$  Гц), 7,11 (д, 1 Н,  $J = 1,6$  Гц), 7,00 (дт, 1 Н,  $J = 8,4, 2,4$  Гц), 5,59 (дд, 1 Н,  $J = 13,6, 2,0$  Гц), 5,22 (д, 1 Н,  $J = 13,6$  Гц), 4,84 (ш с, 2 Н), 4,63 (д, 1 Н,  $J = 13,2$  Гц), 4,28 (д, 1 Н,  $J = 13,2$  Гц), 3,12 (с, 3 Н), 3,11 (с, 3 Н).

15 Одержання 7-аміно-12-флуор-1,3,16-триметил-16,17-дигідро-1*H*-8,4-(метено)-піразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10*H*)-ону (Приклад 6).



20

Стадія 1:

Порядок дій, описаний для стадії 1 прикладу 1, застосовували, щоб одержати сполуку 352 (350 мг, 28% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,09 (дд, 1 Н,  $J = 8,8, 6,0$  Гц), 7,55 (с, 1 Н), 7,35 (дд, 1 Н,  $J = 10,0, 2,8$  Гц), 7,06 (тд, 1 Н,  $J = 8,4, 2,4$  Гц), 6,74 (д, 1 Н,  $J = 1,6$  Гц), 5,54 (с, 2 Н), 4,81 (с, 2 Н), 4,40 (с, 2 Н), 3,89 (с, 3 Н), 3,79 (с, 3 Н), 2,45 (с, 3 Н), 2,10 (с, 3 Н), 1,45 (с, 9 Н). РХМС ЕС

25

$m/z$  514  $[M+H]^+$ .

Стадія 2:

Порядок дій, описаний для стадії 2 прикладу 1, застосовували, щоб одержати сполуку 353, де LiOH застосовували замість NaOH (310 мг, 88% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,90 - 7,85 (м, 1 Н), 7,36 (с, 1 Н), 7,24 (дд, 1 Н,  $J = 10,0, 2,4$  Гц), 6,99 (тд, 1 Н,  $J = 8,4, 2,4$  Гц), 6,87 (с, 1 Н), 5,60 (с, 2 Н), 4,37 (с, 2 Н), 3,75 (с, 3 Н), 2,40 (с, 3 Н), 2,04 - 2,00 (м, 3 Н), 1,42 (с, 9 Н). РХМС ЕС  $m/z$  500  $[M+H]^+$ .

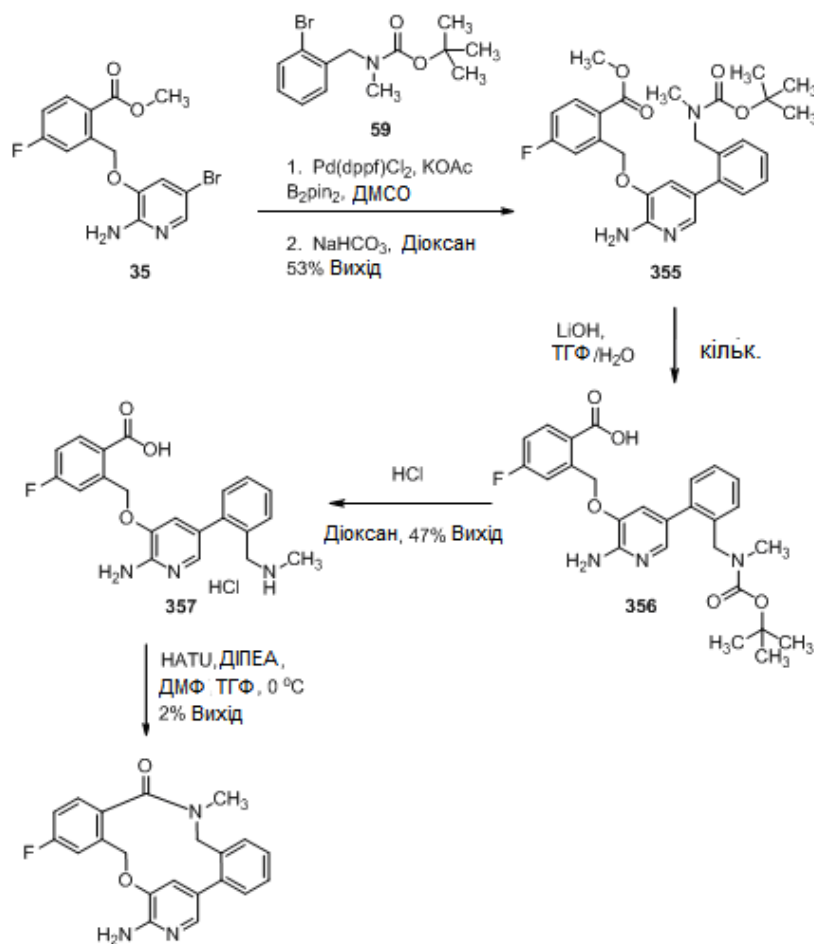
Стадія 3:

Порядок дій, описаний для стадії 3 прикладу 4, застосовували, щоб одержати сполуку 354 (408 мг, кількісний вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,75 (ш с, 2 Н), 8,06 (дд, 1 Н,  $J = 8,4, 6,0$  Гц), 7,67 (дд, 1 Н,  $J = 10,0, 2,4$  Гц), 7,57 (д, 1 Н,  $J = 1,6$  Гц), 7,26 - 7,35 (м, 2 Н), 5,65 (с, 2 Н), 4,20 (ш с, 2 Н), 3,86 (с, 3 Н), 2,44 (ш с, 3 Н), 2,05 (с, 3 Н). РХМС ЕС  $m/z$  400  $[M+H]^+$ .

Стадія 4:

Порядок дій, описаний для стадії 4 прикладу 4, який здійснювали при  $0^\circ\text{C}$ , застосовували, щоб одержати сполуку Прикладу 6 (130 мг, 29% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,56 (дд, 1 Н,  $J = 9,6, 2,4$  Гц), 7,44 - 7,38 (м, 2 Н), 7,22 (тд, 1 Н,  $J = 8,4, 2,8$  Гц), 6,73 (д, 1 Н,  $J = 1,6$  Гц), 5,82 (ш с, 2 Н), 5,30 (д, 1 Н,  $J = 13,6$  Гц), 5,17 (д, 1 Н,  $J = 13,6$  Гц), 4,65 (д, 1 Н,  $J = 15,2$  Гц), 4,20 (д, 1 Н,  $J = 15,2$  Гц), 3,89 (с, 3 Н), 2,97 (с, 3 Н), 2,54 (с, 1 Н), 2,22 (с, 3 Н). РХМС ЕС  $m/z$  382  $[M+H]^+$ .

Одержання 8-аміно-3-флуор-17-метил-16,17-дигідро-7,11-(метено)добензо[*g*,*l*]-[1,4,10]оксадіазациклотетрадецин-18(5*H*)-ону (Приклад 7).



Приклад 7

Стадія 1:

До дегазованого розчину сполуки 35 (350 мг, 0,99 ммоль), біс(неопентилгліколято)дйборону (289 мг, 1,3 ммоль) та KOAc (339 мг, 3,4 ммоль) в ДМСО (10 мл) додавали  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (80 мг, 0,1 ммоль). Одержану в результаті суміш перемішували при  $75^\circ\text{C}$  протягом 1 год. РХМС аналіз показав, що утворилась проміжна сполука боронової кислоти. Після охолодження до к.т,

додавали сполуку 59 (311 мг, 1,03 ммоль) та  $\text{NaHCO}_3$  (водн.) (1 М розчин, 3,0 мл, 3,0 ммоль) та діоксан (10 мл). Суміш дегазували з наступним додаванням  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (80 мг, 0,1 ммоль). Одержану в результаті суміш перемішували при 80 °С протягом 2 годин та концентрували в вакуумі, додавали етилацетат (100 мл) та воду (150 мл) та потім розподіляли. Водний шар екстрагували  $\text{EtOAc}$  (2 x 100 мл), та об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (400 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , та потім концентрували в вакуумі. Чистили, застосовуючи флеш-колоночну хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю 1%  $\text{MeOH}$  та 10% гептану в ДХМ, одержували сполуку 355 у вигляді жовтої твердої речовини (260 мг, 53% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,06 (дд, 1 Н), 7,66 (с, 1 Н), 7,16 - 7,30 (м, 5 Н), 7,05 (ддд, 1 Н), 6,86 (д, 1 Н), 5,53 (с, 2 Н), 4,80 (ш с, 2Н), 4,33 (ш с, 2 Н), 3,96 (с, 3 Н), 2,63 (ш д, 3 Н), 1,42 (ш д, 9 Н). РХМС ЕС  $m/z$  440  $[\text{M}-^1\text{Bu}]^+$ .

Стадія 2:

Порядок дій, описаний для стадії 2 прикладу 1, застосовували, щоб одержати сполуку 356, де  $\text{LiOH}$  застосовували замість  $\text{NaOH}$  (123 мг, кількісний вихід). РХМС ЕС  $m/z$  482  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

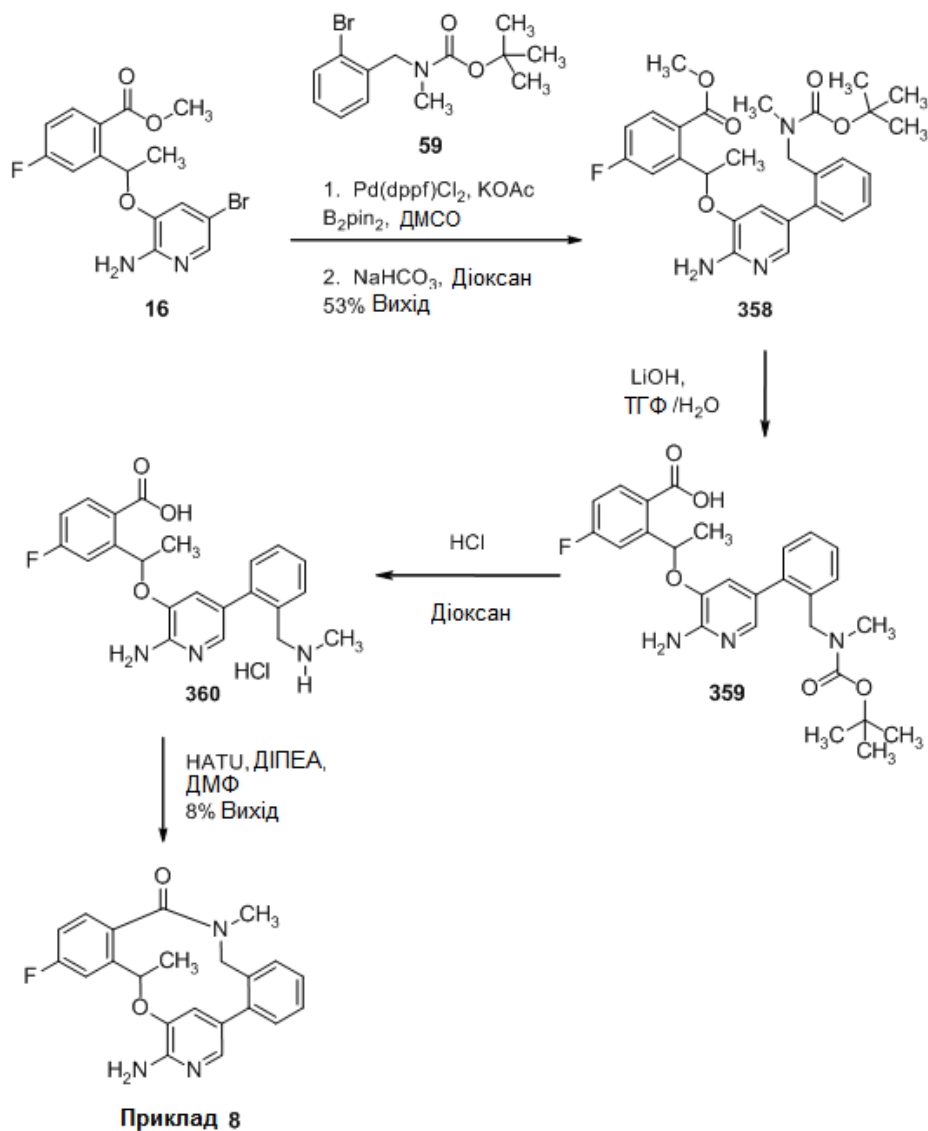
Стадія 3:

Порядок дій, описаний для стадії 3 прикладу 1, застосовували, щоб одержати сполуку 357 (36 мг, 47% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,70 (дд, 1 Н), 7,63 (м, 1 Н), 7,45 (м, 3 Н), 7,32 (м, 2 Н), 7,22 (д, 1 Н), 7,02 (ддд, 1 Н), 5,55 (с, 2 Н), 4,08 (с, 2 Н), 2,56 (с, 3 Н). РХМС ЕС  $m/z$  383  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадія 4:

До суспензії сполуки 357 (36 мг, 0,09 ммоль) в ДМФ (6 мл) додавали ДІПЕА (84 мкл, 0,48 ммоль), потім НАТУ (72 мг, 0,19 ммоль). Одержаний в результаті розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. РХМС аналіз показав, що утворилась суміш бажаного продукту та димеру (співвідношення 2:1). Після того, як концентрували в вакуумі, залишок чистили, застосовуючи препаративну-ВЕРХ з оберненою фазою (вода/ $\text{MeCN}$  градієнт, 30 хв. перебіг), одержуючи сполуку Прикладу 7 у вигляді коричневої твердої речовини (14 мг, 41% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,56 (м, 2 Н), 7,37 - 7,45 (м, 5 Н), 7,15 (д, 1 Н), 7,10 (ддд, 1 Н), 5,53 (д, 1 Н), 5,24 (д, 1 Н), 4,47 (д, 1 Н), 4,38 (д, 1 Н), 3,10 (с, 3 Н). РХМС ЕС  $m/z$  364  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання 8-аміно-3-флуор-5,17-диметил-16,17-дигідро-7,11-(метено)добензо[*g*,*l*]-[1,4,10]-оксадіазациклотетрадецин-18(5*H*)-ону (Приклад 8).



## Стадія 1:

Порядок дій, описаний для стадії 1 прикладу 7, застосовували, щоб одержати сполуку 358 (820 мг, 53% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,01 (дд, 1 H), 7,54 (ш с, 1 H), 7,34 - 7,18 (м, 4 H), 7,07 (дд, 1 H), 6,99 (ш с, 1 H), 6,62 - 6,49 (м, 1 H), 6,44 - 6,32 (м, 1 H), 4,86 (ш с, 2 H), 4,11 - 4,02 (м, 2 H), 3,86 (ш с, 3 H), 2,60 - 2,45 (м, 3 H), 1,67 (д, 3 H), 1,55 - 1,31 (м, 9 H). РХМС ЕС  $m/z$  510  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 2:

Порядок дій, описаний для стадії 2 прикладу 1, застосовували, щоб одержати сполуку 359, де LiOH застосовували замість NaOH (629 мг, кількісний вихід). РХМС ЕС  $m/z$  496  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

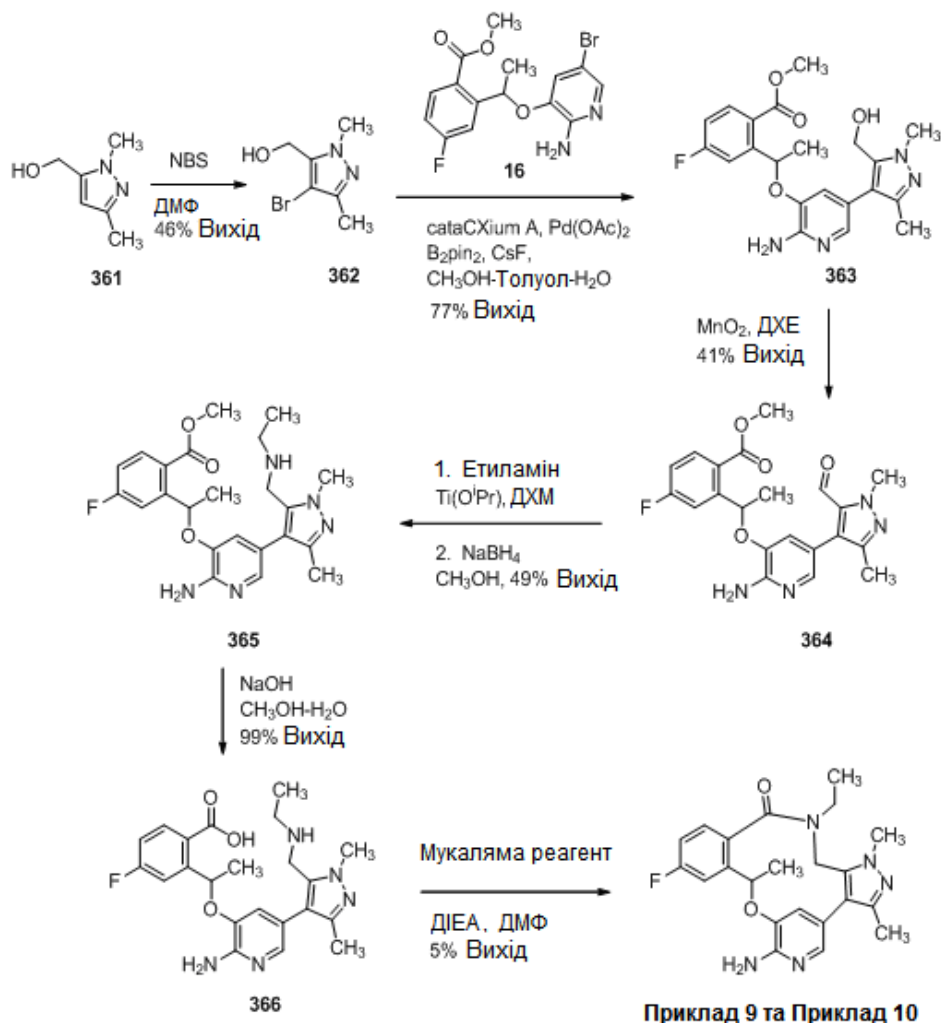
## Стадія 3:

Порядок дій, описаний для стадії 3 прикладу 1, застосовували, щоб одержати сполуку 360 (810 мг, кількісний вихід). РХМС ЕС  $m/z$  396  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 4:

Порядок дій, описаний для стадії 4 прикладу 7, застосовували, щоб одержати Приклад 8 (49 мг, 8% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,53 (д, 1 H,  $J = 2,0$  Гц), 7,48 - 7,32 (м, 4 H), 7,28 (дд, 1 H,  $J = 10,0, 2,8$  Гц), 7,17 - 7,13 (м, 2 H), 6,94 (тд, 1 H,  $J = 8,0, 2,4$  Гц), 5,83 (кв д, 1 H,  $J = 6,0, 2,0$  Гц), 4,75 (ш с, 2 H), 4,50 (д, 1 H,  $J = 13,2$  Гц), 4,16 (д, 1 H,  $J = 13,6$  Гц), 3,12 (с, 3 H), 1,78 (д, 3 H,  $J = 6,4$  Гц). РХМС ЕС  $m/z$  378  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання 7-аміно-16-етил-12-флуор-1,3,10-триметил-16,17-дигідро-1H-8,4-(метено)піразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10H)-ону (Приклад 9 та Приклад 10).



## Стадія 1:

- До розчину сполуки 361 (1,0 г, 7,9 ммоль) в ДМФ (53 мл) додавали NBS (1,4 г, 7,9 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім концентрували. До твердої речовини додавали 1 N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 мл), та суміш концентрували, щоб видалити вода. Тверду речовину суспендували в ДХМ/МеОН та фільтрували. Маточний розчин концентрували та чистили, застосовуючи флеш-хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю ДХМ/7 N NH<sub>3</sub> в МеОН (0-10%), одержуючи сполуку 362 (749 мг, 46% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 5,31 (т, *J* = 5,4 Гц, 1 Н), 4,43 (д, *J* = 5,3 Гц, 2 Н), 3,77 (с, 3 Н), 2,08 (с, 3 Н).

## Стадія 2:

- В герметичній пробірці суміш сполуки 16 (500 мг, 1,35 ммоль), сполуки 362 (555 мг, 2,03 ммоль), диборонового пінаколового естеру (1,38 г, 5,42 ммоль) та флуорид цезію (1,03 г, 6,77 ммоль) в МеОН (9,0 мл) та воді (0,90 мл) нагрівали при 60 °С та барботували азотом. Додавали розчин Pd(OAc)<sub>2</sub> (30 мг, 0,14 ммоль) та ді(1-адамантил)-*n*-бутилфосфіну (100 мг, 0,72 ммоль) в толуолі (0,5 мл), та суміш нагрівали при 100 °С. Через ~6 годин, суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавляли EtOAc, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Залишок чистили, застосовуючи флеш-хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю ДХМ/ МеОН (0-9%) та одержували сполуку 363 у вигляді жовтої смоли (433 мг, 77% вихід). РХМС ЕС *m/z* 415 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадія 3:

- До розчину сполуки 363 (560 мг, 1,35 ммоль) в ДХЕ (13,5 мл) додавали MnO<sub>2</sub> (1,2 г, 10,0 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 50 °С протягом ночі. Суміш фільтрували, та маточний розчин концентрували та чистили, застосовуючи флеш-хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю гептани/EtOAc (0-75%) та одержували сполуку 364 (226 мг, 41% вихід за 2 стадії). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,40 (с, 1 Н), 7,94 (дд, *J* = 5,9, 8,7 Гц, 1 Н), 7,55 (дд, *J* = 2,6, 10,4 Гц, 1 Н), 7,50 (д, *J* = 1,8 Гц, 1 Н), 7,26 (дт, *J* = 2,8, 8,4 Гц, 1 Н), 6,71 (д, *J* = 1,8 Гц, 1 Н),

6,25 (кв,  $J = 6,1$  Гц, 1 Н), 6,16 (с, 2 Н), 4,00 (с, 3 Н), 3,84 (с, 3 Н), 1,92 (с, 3 Н), 1,62 (д,  $J = 6,3$  Гц, 3 Н). РХМС ЕС  $m/z$  413  $[M+H]^+$ .

Стадія 4:

До розчину сполуки 364 (226 мг, 0,548 ммоль) в ДХМ (5,5 мл) додавали етиламін (2 М в ТГФ, 548 мкл, 1,10 ммоль), потім  $Ti(O^iPr)_4$  (642 мкл, 2,19 ммоль). Через 1 годину додавали MeOH (2,0 мл) та  $NaBH_4$  (104 мг, 2,74 ммоль) (виділявся газ). Реакційну суміш гасили водою, та утворювалась біла тверда речовина. Суміш фільтрували через целіт, та маточний розчин розбавляли EtOAc, промивали насиченим  $NH_4Cl$  та насиченим сольовим розчином, сушили над  $MgSO_4$ , фільтрували та концентрували. Залишок чистили, застосовуючи флеш-хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю гептани/EtOAc (0-100%), потім MeOH/ДХМ (0-10%) та одержували сполуку 365 (119 мг, 49% вихід).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  7,96 (дд,  $J = 6,0$ , 8,8 Гц, 1 Н), 7,52 (дд,  $J = 2,5$ , 10,3 Гц, 1 Н), 7,42 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1 Н), 7,25 (дт,  $J = 2,8$ , 8,4 Гц, 1 Н), 6,58 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1 Н), 6,22 (кв,  $J = 6,0$  Гц, 1 Н), 5,86 (с, 2 Н), 3,86 (с, 3 Н), 3,72 (с, 3 Н), 3,48 - 3,35 (м, 2 Н), 2,32 (кв,  $J = 7,1$  Гц, 2 Н), 1,83 (с, 3 Н), 1,79 (ш с, 1 Н), 1,61 (д,  $J = 6,3$  Гц, 3 Н), 0,88 (т,  $J = 7,1$  Гц, 3 Н). РХМС ЕС  $m/z$  442  $[M+H]^+$ .

Стадія 5:

До розчину сполуки 365 (115 мг, 0,26 ммоль) в MeOH (520 мкл) додавали 15% NaOH (68 мкл, 0,26 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 50 °С. Після завершення за РХМС, реакційну суміш концентрували, одержуючи натрієву сіль сполуки 366 (116 мг, 99% вихід).

Стадія 6:

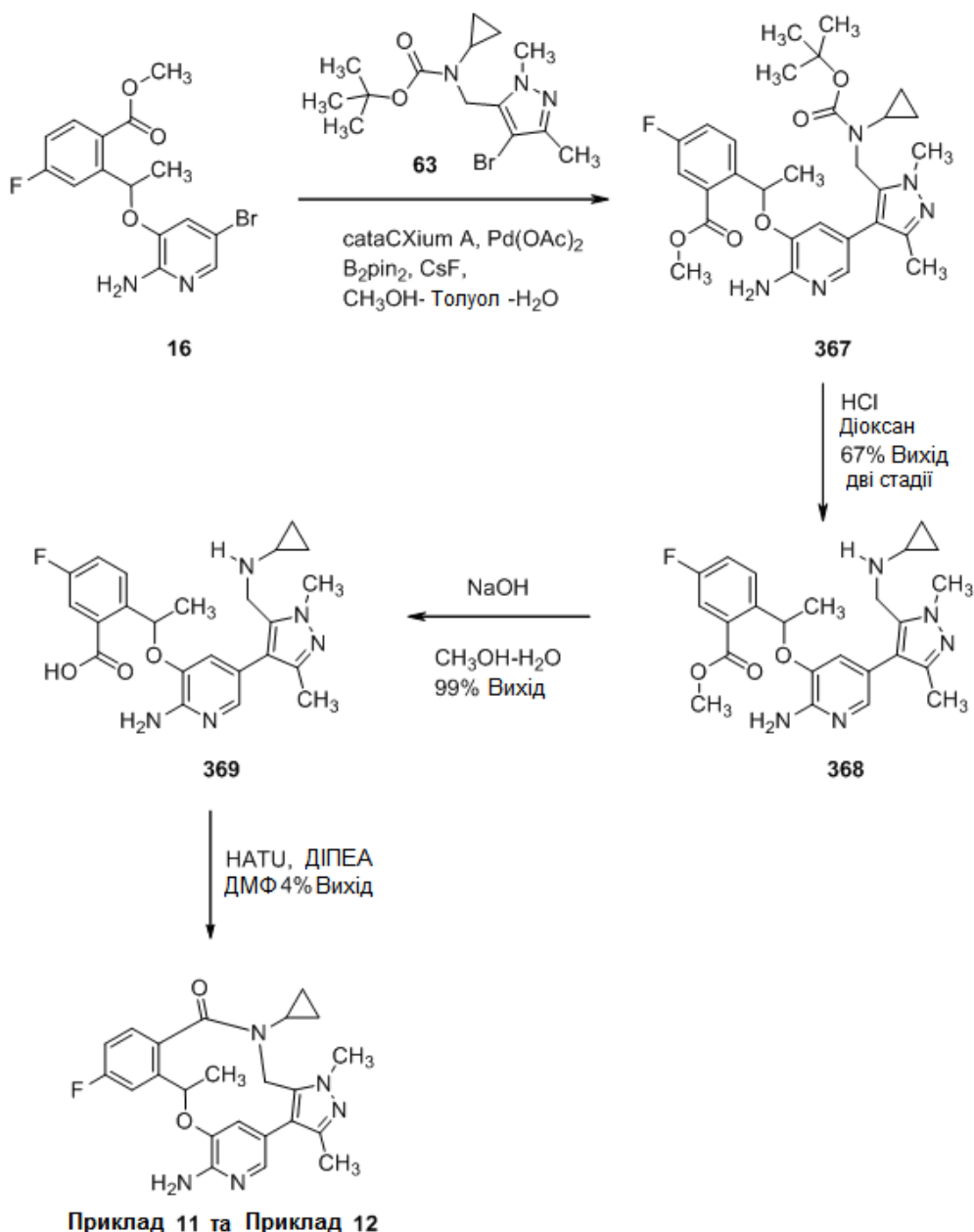
До розчину натрієвої солі сполуки 366 (90 мг, 0,20 ммоль) в ДМФ (13 мл) додавали ДІЕА (70 мкл, 0,40 ммоль), потім 2-хлор-1-метилпіридинію йодид (57 мг, 0,22 ммоль). Через 30 хв. реакційну суміш концентрували та чистили, застосовуючи флеш-хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю ДХМ/MeOH (0-10%), з наступним хірально розділенням шляхом SFC, одержуючи обидва енантіомери названої сполуки. Аналітичне хіральне розділення шляхом SFC здійснювали, застосовуючи колонку Regis Whelk-01 (с,S) (4,6 мм x 100 мм колонка, розмір частинки - 5 мікрон), який елюювали сумішшю 30% MeOH в  $CO_2$  витримували при 25 °С при 140 бар. Швидкість потоку 5 мл/хв давала  $Rt_{(Пік 1)} = 1,28$  хвилини та  $Rt_{(Пік 2)} = 1,78$  хвилини.

Приклад 9 (Пік 1): 3,7 мг, >98% ен, 4,5% вихід.  $^1H$  ЯМР ( $DMCO-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,59 (дд,  $J = 2,5$ , 10,4 Гц, 1 Н), 7,37 (с, 1 Н), 7,34 (дд,  $J = 5,6$ , 8,4 Гц, 1 Н), 7,16 (дт,  $J = 2,5$ , 8,4 Гц, 1 Н), 6,83 (с, 1 Н), 5,80 (с, 2 Н), 5,60 (д,  $J = 6,4$  Гц, 1 Н), 4,68 (д,  $J = 15,3$  Гц, 1 Н), 4,07 (д,  $J = 15,5$  Гц, 1 Н), 3,87 (с, 3 Н), 3,37 (д,  $J = 6,9$  Гц, 1 Н), 2,19 (с, 3 Н), 1,66 (д,  $J = 6,4$  Гц, 3 Н), 1,02 (т,  $J = 7,0$  Гц, 3 Н). РХМС ЕС  $m/z$  410  $[M+H]^+$ .

Приклад 10 (Пік 2): 4,0 мг, 90% ен, 4,9% вихід.  $^1H$  ЯМР ( $DMCO-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,59 (дд,  $J = 2,5$ , 10,2 Гц, 1 Н), 7,37 (с, 1 Н), 7,34 (дд,  $J = 5,6$ , 8,4 Гц, 1 Н), 7,16 (д,  $J = 2,5$  Гц, 1 Н), 6,83 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1 Н), 5,80 (с, 2 Н), 5,60 (д,  $J = 5,6$  Гц, 1 Н), 4,68 (д,  $J = 15,3$  Гц, 1 Н), 4,07 (д,  $J = 15,5$  Гц, 1 Н), 3,87 (с, 3 Н), 2,19 (с, 3 Н), 1,66 (д,  $J = 6,1$  Гц, 3 Н), 1,02 (т,  $J = 7,0$  Гц, 3 Н). РХМС  $m/z$  410  $[M+H]^+$ .

Синтез

7-аміно-16-циклопропіл-12-флуор-1,3,10-триметил-16,17-дигідро-1Н-8,4-(метено)піразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10Н)-ону (Приклад 11 та Приклад 12).



## Стадія 1:

Порядок дій, описаний для стадії 2 прикладу 9 та 10, застосовували, щоб одержати сполуку 367 (191 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 7,89 (дд, *J* = 5,8, 8,8 Гц, 1 H), 7,49 (дд, *J* = 2,4, 10,4 Гц, 1 H), 7,32 (с, 1 H), 7,20 (дт, *J* = 2,4, 8,5 Гц, 1 H), 6,49 (с, 1 H), 6,22 (кв, *J* = 6,0 Гц, 1 H), 5,89 (с, 2 H), 4,34 (д, *J* = 15,9 Гц, 1 H), 4,07 (д, *J* = 15,6 Гц, 1 H), 3,85 (с, 3 H), 3,66 (с, 3 H), 1,87 (с, 3 H), 1,69 (ш с, 1 H), 1,61 (д, *J* = 6,3 Гц, 3 H), 1,35 (с, 9 H), 0,09 - 0,15 (м, 4 H). РХМС ЕС *m/z* 554 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадія 2:

До розчину сполуки 367 (191 мг) в ДХМ (1,7 мл) додавали HCl (4 N в діоксані, 1,7 мл). Розбавляли EtOAc промивали насиченим NaHCO<sub>3</sub> (2х) та насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували. Чистили, застосовуючи флеш-хроматографію, елюючи сумішшю гептани/EtOAc (50-100%), потім ДХМ/MeOH (0-10%), одержуючи сполуку 368 (104 мг, 67% вихід за 2 стадії). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 7,95 (дд, *J* = 5,8, 8,8 Гц, 1 H), 7,52 (дд, *J* = 2,6, 10,2 Гц, 1 H), 7,44 (д, *J* = 1,0 Гц, 1 H), 7,24 (дт, *J* = 2,8, 8,3 Гц, 1 H), 6,57 (с, 1 H), 6,22 (кв, *J* = 6,1 Гц, 1 H), 5,86 (с, 2 H), 3,85 (с, 3 H), 3,69 (с, 3 H), 3,48 (с, 2 H), 2,40 (ш с, 1 H), 1,82 (с, 4 H), 1,60 (д, *J* = 6,3 Гц, 3 H), 0,24 - 0,15 (м, 2 H), 0,11 - 0,04 (м, 2 H). РХМС ЕС *m/z* 454 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадія 3:



Порядок дій, описаний для стадії 5 прикладу 9 та 10, застосовували, щоб одержати сполуку 369 (105 мг натрієвої солі).

Стадія 4:

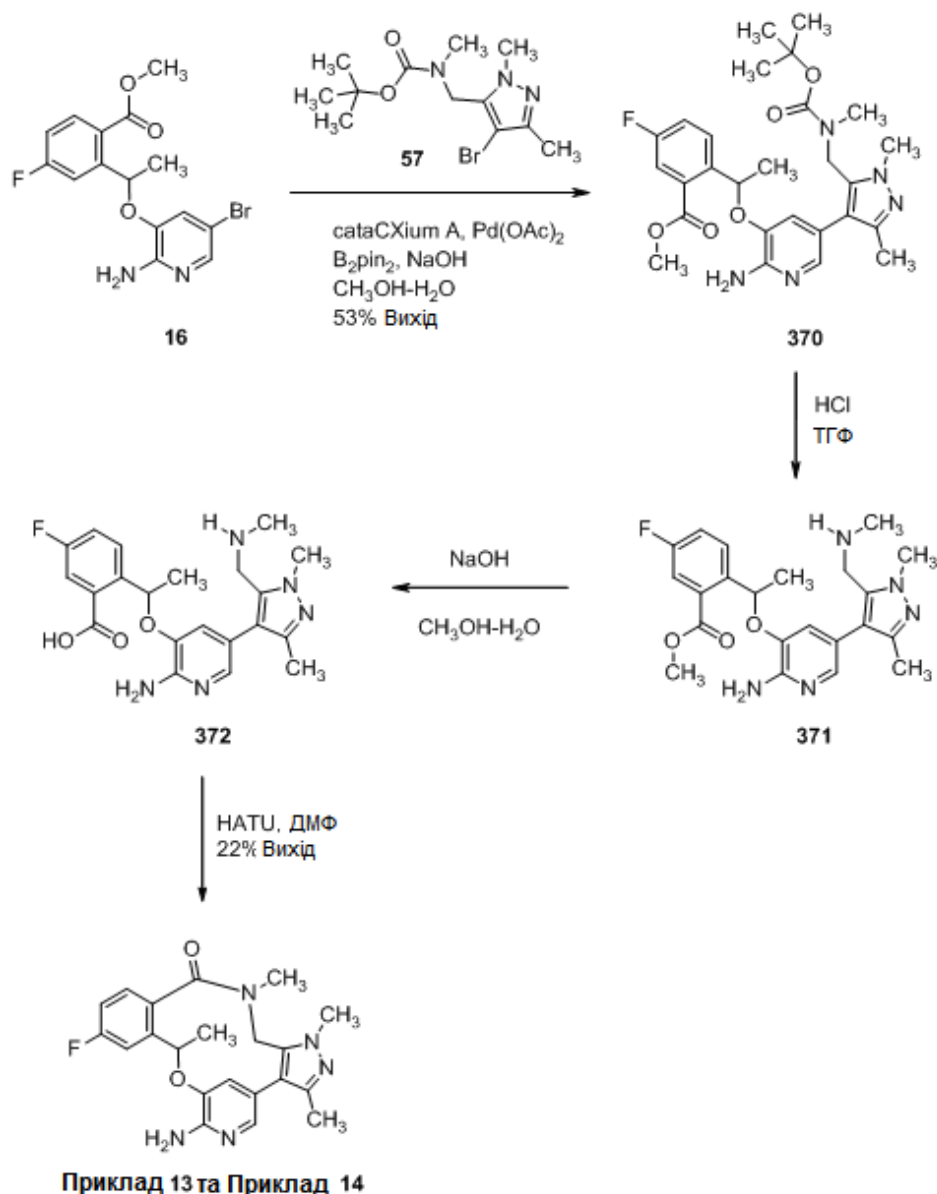
Порядок дій, описаний для стадії 6 прикладу 9 та 10, застосовували, щоб одержати

5 Приклади 11 та 12. Аналітичне хіральне розділення шляхом SFC здійснювали, застосовуючи колонку Regis Whelk-01 (с,S) 4,6 мм х 100 мм (розмір частинки - 5 мікрон), який елюювали сумішшю 30% MeOH в CO<sub>2</sub> витримували при 35 °C при 120 бар. Швидкість потоку 5 мл/хв давала Rt<sub>(Пік 1)</sub> = 1,69 хвилин та Rt<sub>(Пік 2)</sub> = 2,73 хвилин.

10 Приклад 11 (Пік 2): 1,8 мг; 85% ен, 2% вихід. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 7,57 (дд, *J* = 2,5, 10,4 Гц, 1 H), 7,37 - 7,32 (м, 2 H), 7,13 (дт, *J* = 2,8, 8,4 Гц, 1 H), 6,74 (с, 1 H), 5,80 - 5,75 (м, 2 H), 5,70 - 5,64 (м, 1 H), 4,64 (д, *J* = 15,3 Гц, 1 H), 4,09 (д, *J* = 15,0 Гц, 1 H), 3,91 (с, 3 H), 2,44 - 2,39 (м, 1 H), 2,19 (с, 3 H), 1,65 (д, *J* = 6,1 Гц, 3 H), 1,10 (ш с, 1 H), 0,97 - 0,91 (м, 1 H), 0,86 - 0,77 (м, 2 H). РХМС ЕС *m/z* 422 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Приклад 12 (Пік 1): 2,2 мг; 85% ен, 2% вихід. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 7,57 (д, *J* = 9,7 Гц, 1 H), 7,37 - 7,32 (м, 2 H), 7,13 (т, *J* = 8,4 Гц, 1 H), 6,74 (с, 1 H), 5,77 (с, 2 H), 5,70 - 5,64 (м, 1 H), 4,64 (д, *J* = 15,3 Гц, 1 H), 4,09 (д, *J* = 15,5 Гц, 1 H), 3,91 (с, 3 H), 2,44 - 2,39 (м, 1 H), 2,19 (с, 3 H), 1,65 (д, *J* = 5,8 Гц, 3 H), 1,13 - 1,06 (м, 1 H), 0,98 - 0,90 (м, *J* = 6,9 Гц, 1 H), 0,82 (ш с, 2 H). РХМС ЕС *m/z* 422 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Одержання 7-аміно-12-флуор-1,3,10,16-тетраметил-16,17-дигідро-1*H*-8,4-(метено) піразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10*H*)-ону (Приклад 13 та Приклад 14).



## Стадія 1:

До розчину сполуки 57 (689 мг, 2,2 ммоль) та сполуки 16 (400 мг, 1,1 ммоль) та біс-пінаколового естеру (825 мг, 3,25 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (11,6 мл) додавали 1 N  $\text{NaOH}$  у воді (2,2 мл, 2,2 ммоль). Реакційну суміш продували азотом. Далі, послідовно додавали  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (30,3 мг, 0,14 ммоль) та ді(1-адамантил)-*n*-бутилфосфін (4 мг, 0,14 ммоль), та реакційну суміш продували азотом. Реакційну суміш нагрівали при  $80^\circ\text{C}$  на олійній бані протягом ночі, та охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту та промивали  $\text{MeOH}$ . Одержаний в результаті розчин концентрували та чистили, застосовуючи хроматографію з оберненою фазою та одержували сполуку 370 у вигляді олії (300 мг, 53% вихід). РХМС  $m/z$  528  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 2:

До сполуки 370 (50 мг, 0,09 ммоль) в  $\text{ТГФ}$  (3 мл) додавали 0,5 мл 38%  $\text{HCl}$  при кімнатній температурі. Реакційна суміш утворювала два шари. Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при  $60^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин, одержуючи сполуку 371.

## Стадія 3:

Сполуку 371 охолоджували до кімнатної температури та до реакційної суміші додавали 50%  $\text{NaOH}$  (приблизно 1,0 мл) до  $\text{pH} \sim 12$ , та  $\text{MeOH}$  (3 мл). Після нагрівання при  $60^\circ\text{C}$  протягом 30 хв. на олійній бані, реакційну суміш концентрували та ліофілізували протягом ночі та одержували сполуку 372. Передбачений теоретичний вихід становив 39 мг.

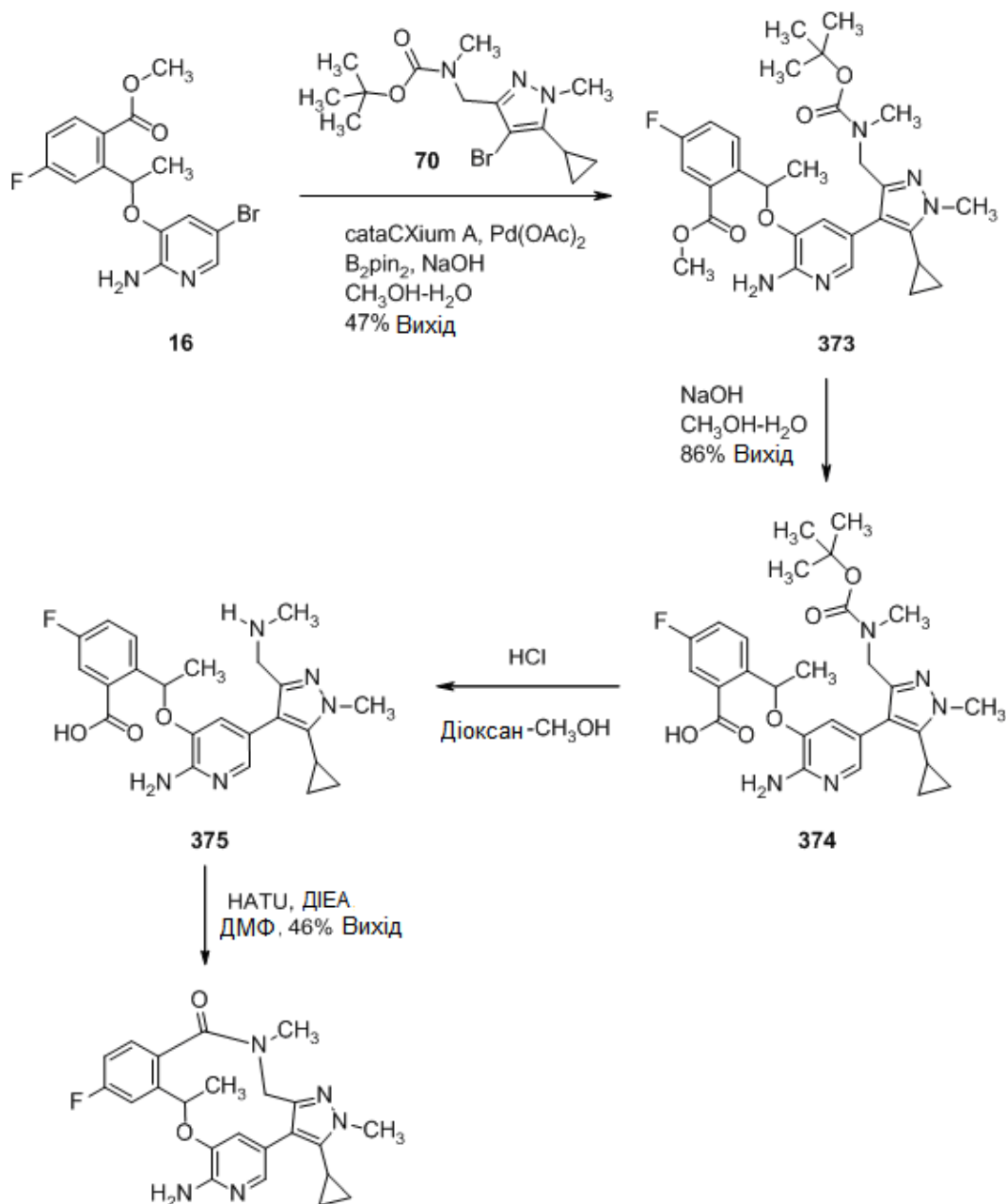
## Стадія 4:

До реакційної суміші, що містить сполуку 372 (39 мг, 0,09 ммоль), в безводному ДМФ (3 мл) при рН ~10 додавали НАТУ (72 мг, 0,18 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі. Через 4 години, РХМС реакційної суміші показала завершене перетворення в потрібний продукт. Реакційну суміш розбавляли MeOH та фільтрували через шар целіту, та концентрували. Після очистки з оберненою фазою, застосовуючи ацетат амонію як добавку, потрібний продукт одержували у вигляді твердої речовини (8 мг 22% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,59 - 7,63 (м, 1 Н), 7,36 - 7,41 (м, 2 Н), 7,17 (д,  $J = 2,5$  Гц, 1 Н), 6,75 (с, 1 Н), 5,81 (с, 2 Н), 5,50 - 5,64 (м, 1 Н), 4,61 (д,  $J = 14,9$  Гц, 1 Н), 4,08 (д,  $J = 15,2$  Гц, 1 Н), 3,87 (с, 3 Н), 2,98 (с, 3 Н), 2,20 (с, 3 Н), 1,65 (д,  $J = 6,4$  Гц, 3 Н). Аналітичне хіральне розділення шляхом SFC здійснювали, застосовуючи Chiralcel OD-3 (4,6 мм x 100 мм колонка, розмір частинки - 3 мікрона), який елюювали сумішшю 30% MeOH в  $\text{CO}_2$  витримували при 25 °С при 120 бар. Швидкість потоку 5 мл/хв. давала  $R_{t(\text{Пік } 1)} = 0,75$  хвилин та  $R_{t(\text{Пік } 2)} = 1,3$  хвилин.

Приклад 13 (Пік 1):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,62 (дд,  $J = 2,5, 10,3$  Гц, 1 Н), 7,33 - 7,43 (м, 2 Н), 7,15 - 7,23 (м, 1 Н), 6,76 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1 Н), 5,81 (с, 2 Н), 5,60 (ш с, 1 Н), 4,62 (д,  $J = 15,1$  Гц, 1 Н), 4,08 (д,  $J = 15,1$  Гц, 1 Н), 3,88 (с, 3 Н), 2,99 (с, 3 Н), 2,21 (с, 3 Н), 1,65 (д,  $J = 6,0$  Гц, 3 Н).

Приклад 14 (Пік 2):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,57 - 7,65 (м, 1 Н), 7,33 - 7,44 (м, 2 Н), 7,12 - 7,23 (м, 1 Н), 6,76 (с, 1 Н), 5,80 (с, 2 Н), 5,61 (ш с, 1 Н), 4,62 (д,  $J = 15,4$  Гц, 1 Н), 4,09 (д,  $J = 15,1$  Гц, 1 Н), 3,88 (с, 3 Н), 2,99 (с, 3 Н), 2,21 (с, 3 Н), 1,66 (д,  $J = 6,0$  Гц, 3 Н).

Одержання 7-аміно-3-циклопропіл-12-флуор-2,10,16-триметил-16,17-дигідро-2H-8,4-(метено)піразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10H)-ону (Приклад 15 та Приклад 16).



Приклад 15 та Приклад 16

Стадія 1:

Порядок дій, описаний для стадії 1 прикладу 13 та 14, застосовували, щоб одержати сполуку 373 (380 мг, 43% вихід). РХМС  $m/z$  554 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадія 2:

Суміш сполуки 373 (380 мг, 0,557 ммоль) та NaOH (0,55 г, 13,74 ммоль) в метанолі (10 мл) та воді (10 мл) перемішували при 40 °С протягом 3 годин. Ніякої сполуки 374 не виявили за РХМС. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та одержаний в результаті залишок розчиняли у воді (20 мл). Водний шар екстрагували МТБЕ (20 мл). Органічний шар відкидали, та водний шар підкислювали 6 N HCl до pH ~5. Суміш насичували твердим NaCl та екстрагували EtOAc (30 мл x 5). Об'єднані EtOAc шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували в вакуумі, та одержували сполуку 374 у вигляді жовтої твердої речовини (320 мг, 86% вихід). РХМС  $m/z$  540 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадія 3:

До розчину сполуки 374 (320 мг, 0,515 ммоль) в метанолі (5 мл) додавали по краплям ~ 4 M HCl в діоксані (10 мл). Реакційну суміш перемішували при 40 °С протягом 3 годин. Ніякої

сполуки 147 не виявили за РХМС. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та одержаний в результаті залишок розчиняли в толуолі та концентрували. Це повторювали двічі та одержували сполуку 375. РХМС  $m/z$  440  $[M+H]^+$ .

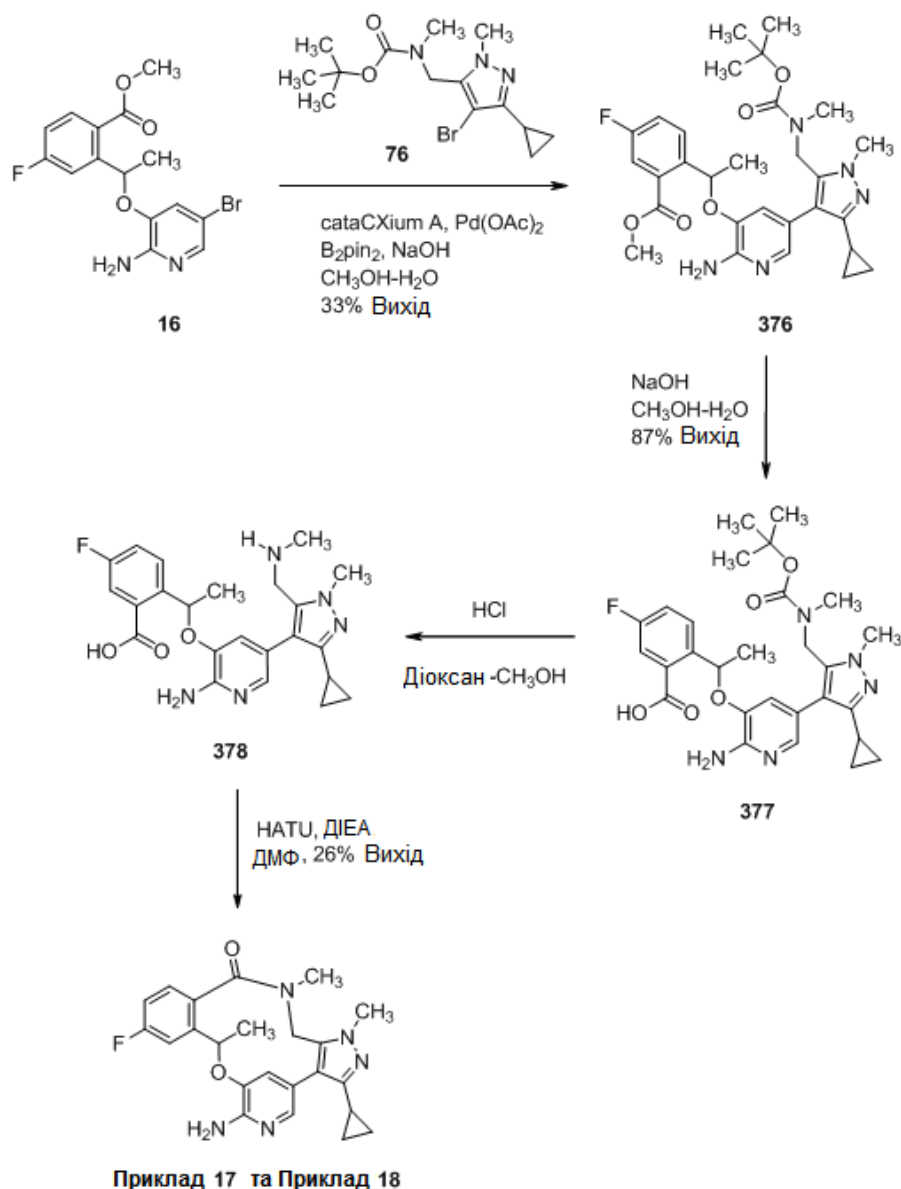
Стадія 4:

- 5 До розчину НАТУ (338 мг, 0,89 ммоль) в ДМФ (70 мл) додавали по краплям розчин сполуки 375 (0,515 ммоль) та ДІПЕА (1,2 г, 9,5 ммоль) в ДМФ (20 мл) при 0 °С. Після додавання, одержану в результаті суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години. Ніякої сполуки 375 не виявили за РХМС. Суміш виливали у крижану воду (50 мл) та водний шар екстрагували EtOAc (40 мл x 5). Об'єднані EtOAc шари промивали насиченим сольовим розчином (20 мл x 5), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт чистили, застосовуючи флеш-хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю EtOAc та одержували чисту суміш Прикладу 15 та Прикладу 16 у вигляді майже білої твердої речовини (100 мг, 46% вихід). Аналітичне хіральне розділення здійснювали шляхом SFC на Chiralpak AS-H (150 x 4,6 мм I.D., розмір частинки - 5 мікрон), який елюювали сумішшю 5-40% етанолу (0,05% ДЕА) в CO<sub>2</sub>. Швидкість потоку 3 мл/хв давала Rt(Пік 1) = 3,08 хвилин та Rt(Пік 2) = 3,47 хвилин. Рацемічну суміш чистили, застосовуючи препаративну SFC, та одержували пік 1 у вигляді білої твердої речовини (27 мг) та пік 2 у вигляді білої твердої речовини (22 мг).

- 20 Приклад 16 (Пік 1): 98% ен. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,42 - 7,39 (м, 2 H), 7,29 (дд, 1 H), 7,00 (дд, 1 H), 6,77 (с, 1 H), 5,63 - 5,58 (м, 1 H), 4,22 (кв, 2 H), 3,84 (с, 3 H), 2,99 (с, 3 H), 1,78 - 1,72 (м, 1 H), 1,68 - 1,67 (д, 3 H), 0,98 - 0,94 (м, 1 H), 0,86 - 0,82 (м, 1 H), 0,46 - 0,42 (м, 1 H), 0,28 - 0,24 (м, 1 H). РХМС  $m/z$  422  $[M+H]^+$ .

- 25 Приклад 15 (Пік 2): 100% ен. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,42 - 7,39 (м, 2 H), 7,29 (дд, 1 H), 7,00 (дд, 1 H), 6,77 (с, 1 H), 5,63 - 5,58 (м, 1 H), 4,22 (кв, 2 H), 3,84 (с, 3 H), 2,99 (с, 3 H), 1,78 - 1,72 (м, 1 H), 1,68 - 1,67 (д, 3 H), 0,98 - 0,94 (м, 1 H), 0,86 - 0,82 (м, 1 H), 0,46 - 0,42 (м, 1 H), 0,28 - 0,24 (м, 1 H). РХМС  $m/z$  422  $[M+H]^+$ .

Одержання 7-аміно-3-циклопропіл-12-флуор-1,10,16-триметил-16,17-дигідро-1*H*-8,4 - (метено)піразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10*H*)-ону (Приклад 17 та Приклад 18).



Стадія 1:

Порядок дій, описаний для стадії 1 прикладу 13 та 14, застосовували, щоб одержати сполуку 376 (495 мг, 33% вихід). РХМС  $m/z$  554 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадія 2:

Порядок дій, описаний для стадії 3 прикладу 13 та 14, застосовували, щоб одержати сполуку 377 (420 мг, 87% вихід). РХМС  $m/z$  540 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадія 3:

Порядок дій, описаний для стадії 2 прикладу 13 та 14, застосовували, щоб одержати сполуку 378. РХМС  $m/z$  439 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадія 4:

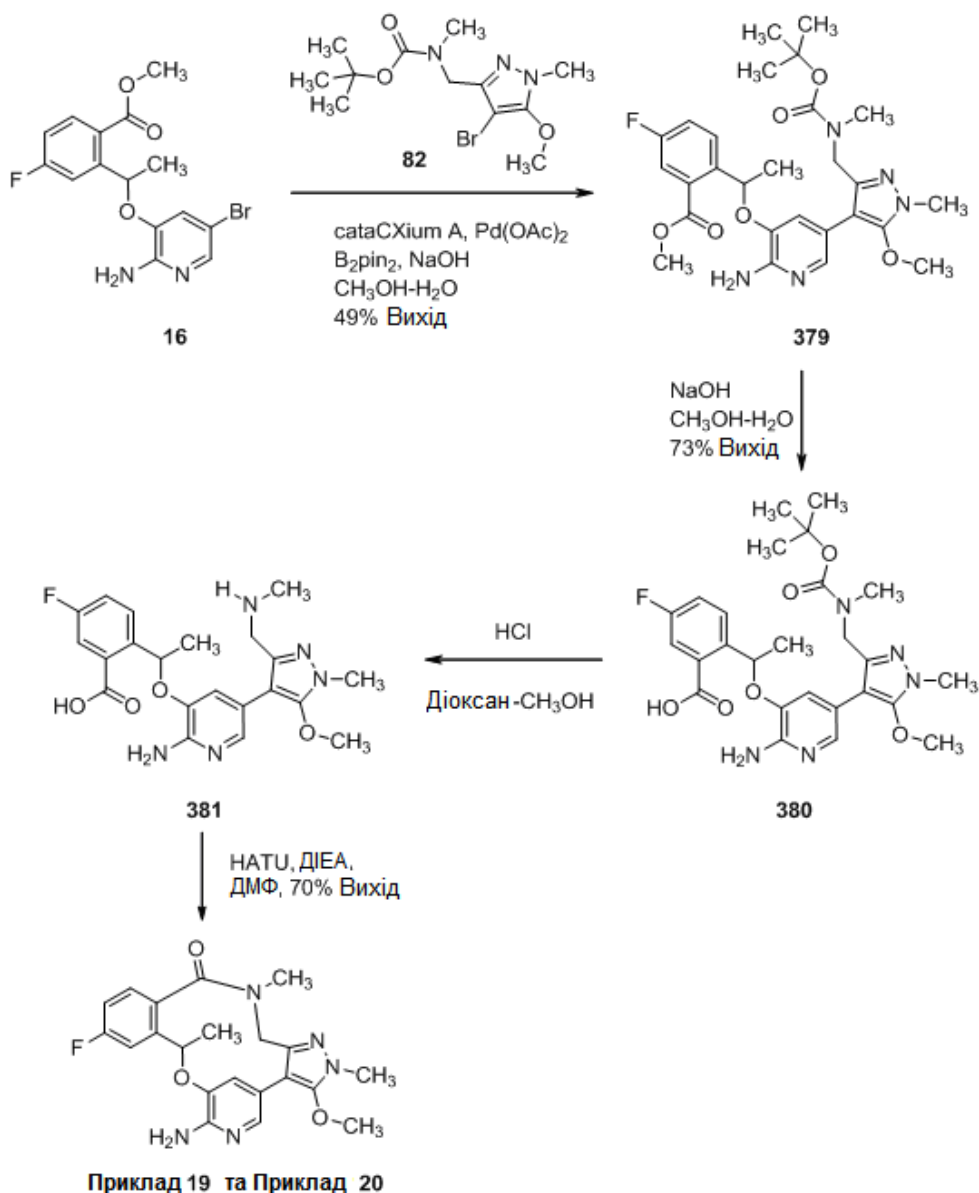
До розчину NATU (520 мг, 1,4 ммоль) в ДМФ (100 мл) додавали по краплям розчин сполуки 378 (0,91 ммоль) та ДІПЕА (1,88 г, 14,6 ммоль) в ДМФ (20 мл) при 0 °С. Одержану в результаті суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години. Ніякої сполуки 378 не виявили за РХМС. Суміш виливали у крижану воду (50 мл), та водний шар екстрагували EtOAc (40 мл x 5). Об'єднані EtOAc шари промивали насиченим сольовим розчином (20 мл x 5), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували в вакуумі. Сирий продукт чистили, застосовуючи флеш-хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю EtOAc та одержували суміш Прикладу 17 та Прикладу 18 у вигляді темної твердої речовини (100 мг, 26% вихід). Аналітичне хіральні розділення здійснювали шляхом SFC на Chiralcel (50 x 4,6 мм I.D., розмір частинки - 3 мікрона),

який елюювали сумішшю 5-40% метанолу (0,05% ДЕА) в CO<sub>2</sub>. Швидкість потоку 4 мл/хв давала Rt(пік 1) = 1,47 хв. та Rt(пік 2) = 1,74 хв. Рацемічний суміш розділяли, застосовуючи препаративну SFC, та одержували пік 1 у вигляді білої твердої речовини (30 мг) та пік 2 у вигляді білої твердої речовини (39 мг).

5      Приклад 17 (Пік 1): 93,7% ен. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 - 7,75 (м, 1 H), 7,25 (дд, 1 H), 7,10 (дд, 1 H), 6,93 - 6,90 (м, 1 H), 6,80 (м, 1 H), 5,70 - 5,68 (с, 1 H), 4,54 (с, 2 H), 4,40 (д, 1 H), 4,22 (д, 1 H), 3,85 (с, 3 H), 3,06 (с, 3 H), 1,85 (м, 1 H), 1,70 (д, 3 H), 1,02 - 1,01 (м, 1 H), 0,95 - 0,93 (м, 1 H), 0,81 - 0,79 (м, 1 H), 0,63 (м, 1 H). РХМС *m/z* 422 [M+H]<sup>+</sup>.

10      Приклад 18 (Пік 2): 94,6% ен. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 (с, 1 H), 7,22 (дд, 1 H), 7,18 (дд, 1 H), 6,93 - 6,90 (м, 1 H), 6,81 (м, 1 H), 5,70 - 5,68 (с, 1 H), 4,67 (с, 2 H), 4,32 (д, 1 H), 4,26 (д, 1 H), 3,85 (с, 3 H), 3,06 (с, 3 H), 1,85 (м, 1 H), 1,70 (д, 3 H), 1,02 - 1,01 (м, 1 H), 0,95 - 0,93 (м, 1 H), 0,81 - 0,79 (м, 1 H), 0,63 (м, 1 H). РХМС *m/z* 422 [M+H]<sup>+</sup>.

15      Одержання 7-аміно-12-флуор-3-метокси-2,10,16-триметил-16,17-дигідро-2H-8,4-(метено)піразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10H)-ону (Приклад 19 та Приклад 20).



Стадія 1:

20      Порядок дій, описаний для стадії 1 прикладу 13 та 14, застосовували, щоб одержати сполуку 379 (1,0 г, 49% вихід). РХМС *m/z* 544 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадія 2:

Порядок дій, описаний для стадії 3 прикладу 13 та 14, застосовували, щоб одержати сполуку 380 (700 мг, 73% вихід). РХМС  $m/z$  540  $[M+H]^+$ .

Стадія 3:

Порядок дій, описаний для стадії 3 прикладу 15 та 16, застосовували, щоб одержати сполуку 381. РХМС  $m/z$  430  $[M+H]^+$ .

Стадія 4:

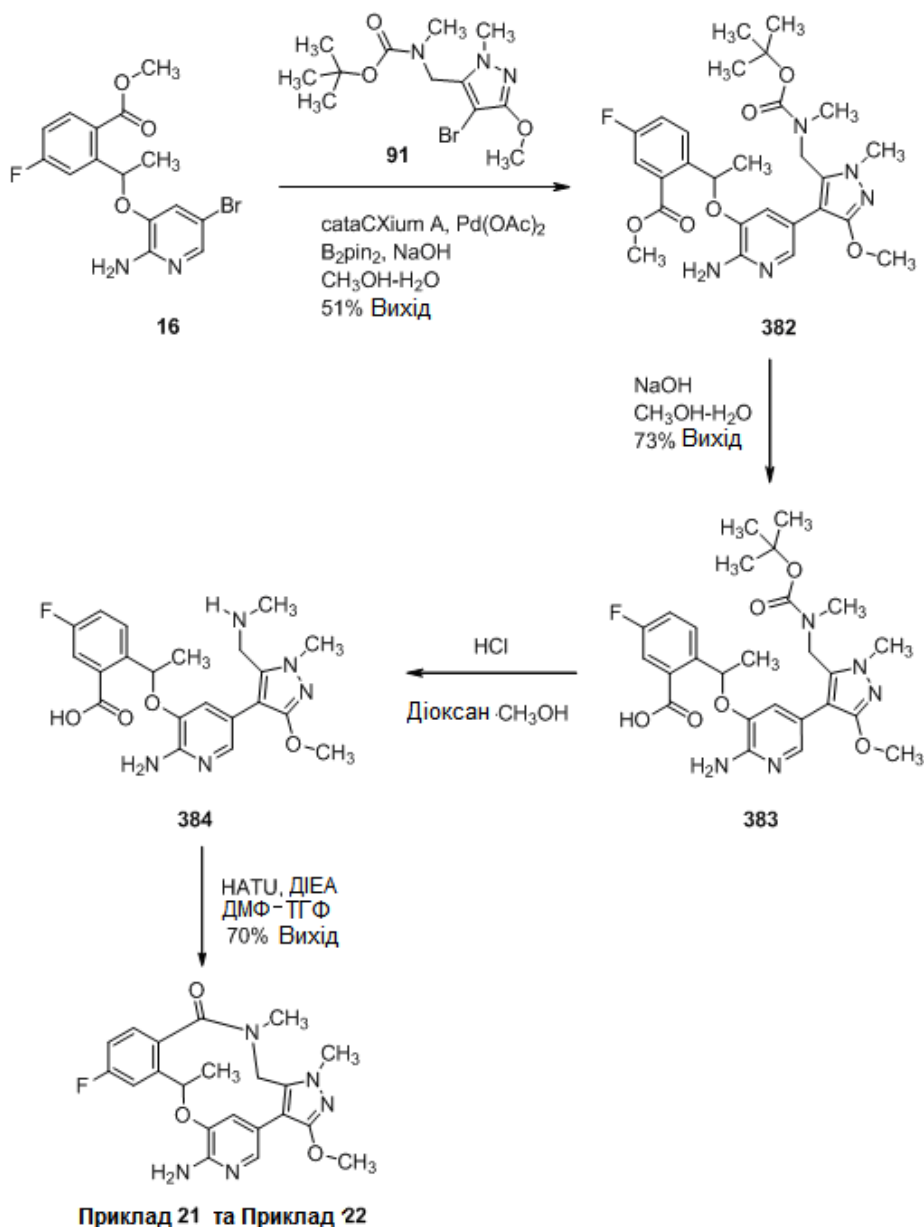
До розчину НАТУ (710 мг, 1,85 ммоль) в ДМФ (30 мл) додавали по краплям розчин сполуки 381 (1,32 ммоль) та ДІПЕА (2,7 г, 21,1 ммоль) в ДМФ (30 мл) та ТГФ (6 мл) при 0 °С. Після додавання, одержану в результаті суміш перемішували при тій самій температурі протягом 1 години. РХМС показала, що реакція завершилась. Суміш виливали у крижану воду (100 мл), та водний шар екстрагували EtOAc (60 мл х 5). Об'єднані EtOAc шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл х 5), сушили над  $Na_2SO_4$  та концентрували в вакуумі, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю ДХМ/MeOH = 15:1 ( $R_f$  = 0,3) та одержували суміш Прикладу 19 та Прикладу 20 у вигляді жовтої твердої речовини (390 мг, 70% вихід). Аналітичне хіральне розділення здійснювали шляхом SFC на Chiralpak AD-3 (150 x 4,6 мм I.D., розмір частинки - 3 мікрона), який елюювали сумішшю 5-40% метанолу (0,05% DEA) в  $CO_2$ .  $Rt_{(Пік\ 1)} = 4,85$  хвилини та  $Rt_{(Пік\ 2)} = 5,79$  хвилини. Рацемічну суміш розділяли, застосовуючи препаративну SFC, одержуючи Пік 1 у вигляді білої твердої речовини (130 мг) та пік 2 у вигляді білої твердої речовини (128 мг).

Приклад 19 (Пік 1): 100% ен.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,41 - 7,38 (м, 2 H), 7,30 (дд, 1 H), 7,00 (дд, 1 H), 6,80 (с, 1 H), 5,64 - 5,60 (м, 1 H), 4,26 (д, 1 H), 4,12 (д, 1 H), 3,73 (с, 3 H), 3,56 (с, 3 H), 3,02 (с, 3 H), 1,68 (д, 3 H). РХМС  $m/z$  412  $[M+H]^+$ .

Приклад 20 (Пік 2): 98,2% ен.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,41 - 7,38 (м, 2 H), 7,30 (дд, 1 H), 7,00 (дд, 1 H), 6,80 (с, 1 H), 5,64 - 5,60 (м, 1 H), 4,26 (д, 1 H), 4,12 (д, 1 H), 3,73 (с, 3 H), 3,61 (с, 3 H), 3,02 (с, 3 H), 1,68 (д, 3 H). РХМС  $m/z$  412  $[M+H]^+$ .

Одержання 7-аміно-12-флуор-3-метокси-1,10,16-триметил-16,17-дигідро-1H-8,4-(метено)піразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10H)-ону (Приклад 21 та Приклад 22).





Стадія 1:

Порядок дій, описаний для стадії 1 прикладу 13 та 14, застосовували, щоб одержати сполуку 382 у вигляді коричневої олії (300 мг, 51% вихід). РХМС  $m/z$  544 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадія 2:

Порядок дій, описаний для стадії 3 прикладу 13 та 14, застосовували, щоб одержати сполуку 383 у вигляді жовтої твердої речовини (320 мг, 73% вихід). РХМС  $m/z$  529 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадія 3:

Порядок дій, описаний для стадії 2 прикладу 15 та 16, застосовували, щоб одержати сполуку 384. РХМС  $m/z$  430 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадія 4:

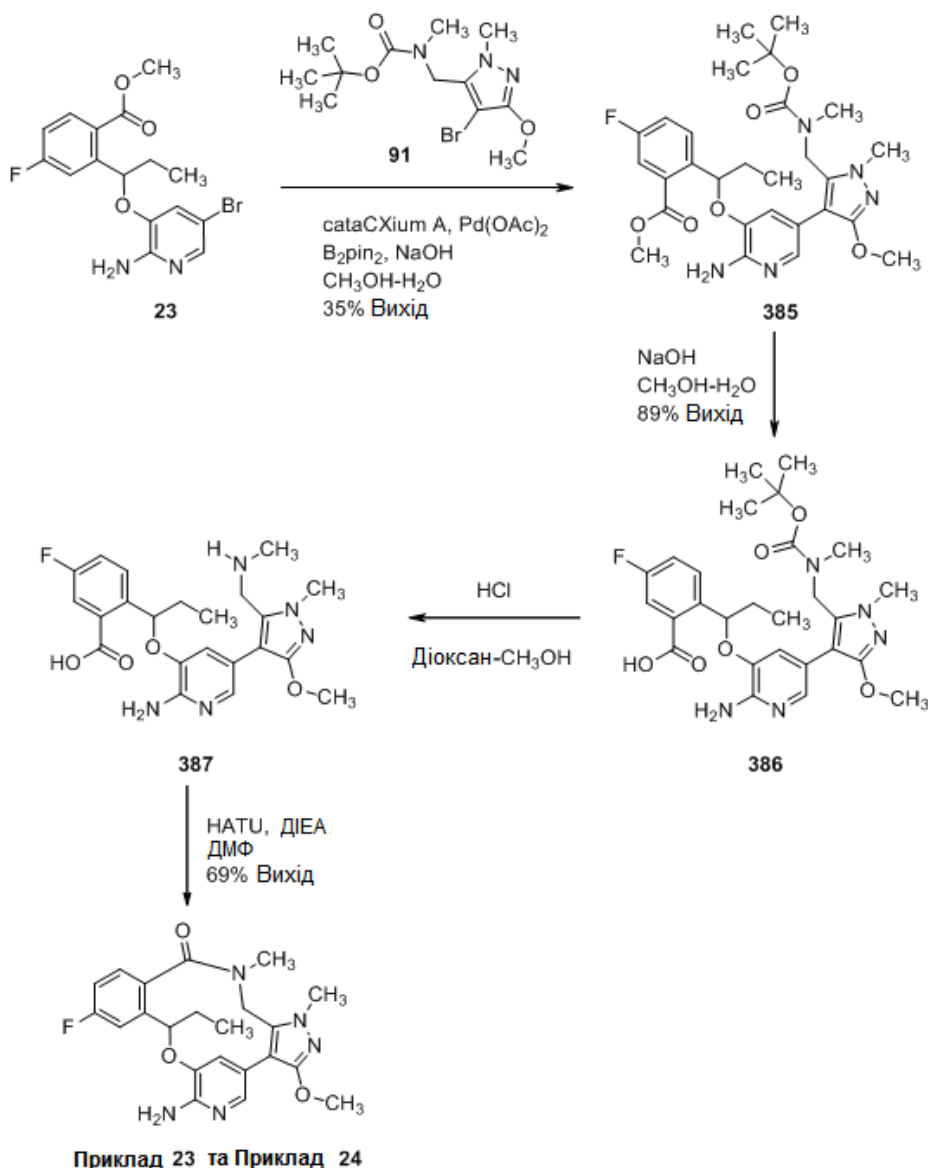
До розчину NATU (280 мг, 0,74 ммоль) в ДМФ (25 мл) додавали по краплям розчин сполуки 384 (0,53 ммоль) та ДІПЕА (1,09 г, 8,48 ммоль) в ДМФ (25 мл) та ТГФ (5 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при тій самій температурі протягом 1 години. РХМС показала, що реакція завершилась. Суміш виливали у крижану воду (100 мл) та водний шар екстрагували EtOAc (60 мл x 5). Об'єднані EtOAc шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл x 5), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували в вакуумі, одержуючи залишок, який чистили застосовуючи Biotage (ДХМ/MeOH = 15:1, Rf=0,3), одержуючи суміш сполук Прикладу 21 та Прикладу 22 у вигляді жовтої твердої речовини (170 мг, 78%). Аналітичне хіральне розділення здійснювали застосовуючи SFC на Chiralpak OD-3 (50 x 4,6 мм I.D., розмір частинки - 3 мікрона),

який елюювали сумішшю 5-40% метанолу (0,05% ДЕА) в CO<sub>2</sub>. Rt (Пік 1) = 1,44 хвилин та Rt (Пік 2) = 1,59 хвилин. Рацемічну суміш розділяли, застосовуючи препаративну SFC та одержували Пік 1 у вигляді білої твердої речовини (62 мг) та Пік 2 у вигляді білої твердої речовини (72 мг).

Приклад 21 (Пік 1): 96,6% ен. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,62 (д, 1 H), 7,50 (дд, 1 H), 7,43 (дд, 1 H), 7,16 - 7,11 (м, 1 H), 6,90 (д, 1 H), 5,64 - 5,60 (м, 1 H), 4,84 (д, 1 H), 4,37 (д, 1 H), 3,92 (д, 6 H), 3,17 (с, 3 H), 1,78 (д, 3 H). РХМС *m/z* 412 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 22 (Пік 2): 96,9% ен. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,61 (д, 1 H), 7,50 (дд, 1 H), 7,42 (дд, 1 H), 7,15 - 7,10 (м, 1 H), 6,90 (д, 1 H), 5,68 - 5,64 (м, 1 H), 4,82 (д, 1 H), 4,36 (д, 1 H), 3,90 (д, 6 H), 3,15 (с, 3 H), 1,78 (д, 3 H). РХМС *m/z* 412 [M+H]<sup>+</sup>.

Одержання 7-аміно-10-етил-12-флуор-3-метокси-1,16-диметил-16,17-дигідро-1*H*-8,4-(метено)піразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазициклотетрадецин-15(10*H*)-ону (Приклад 23 та Приклад 24).



15

Стадія 1:

Порядок дій, описаний для стадії 1 прикладу 13 та 14, застосовували, щоб одержати сполуку 385 у вигляді коричневої твердої речовини (470 мг, 35% вихід).

Стадія 2:

20

Порядок дій, описаний для стадії 3 прикладу 13 та 14, застосовували, щоб одержати сполуку 386 у вигляді світло-жовтої твердої речовини (410 мг, 89% вихід).

Стадія 3:

Порядок дій, описаний для стадії 2 прикладу 15 та 16, застосовували, щоб одержати сполуку

387 у вигляді світло-жовтої твердої речовини (410 мг, кількісний).

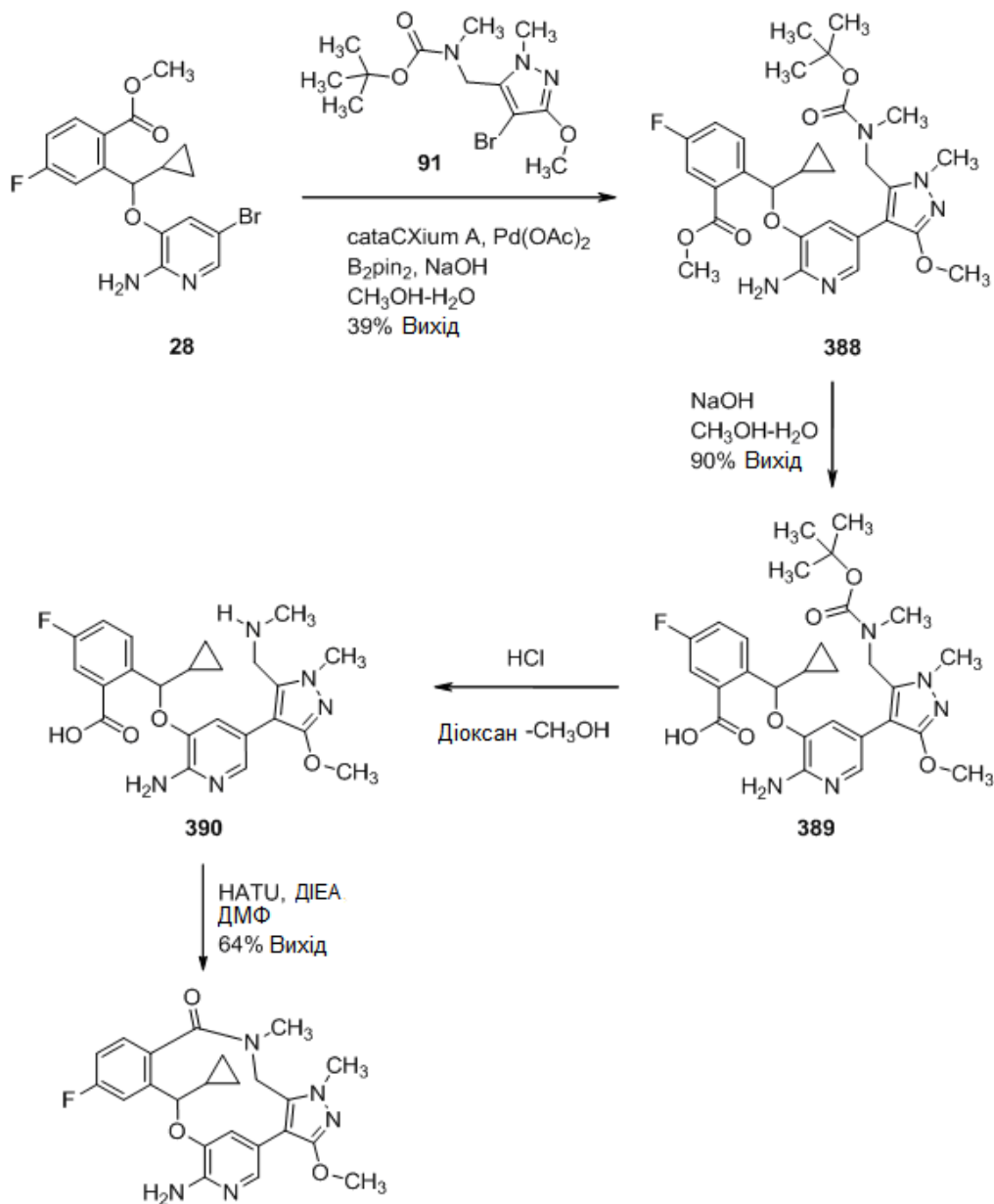
Стадія 4:

До розчину НАТУ (399 мг, 1,05 ммоль) в ДМФ (80 мл) додавали по краплям розчин сполуки 387 (0,75 ммоль) та ДІПЕА (1,4 г, 11,3 ммоль) в ДМФ (20 мл) при 0 °С. Після додавання, одержану в результаті суміш перемішували при тій самій температурі протягом 1 години. РХМС показала, що реакція завершилась. Суміш виливали у крижану воду (100 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (50 мл x 2). Об'єднані EtOAc шари промивали H<sub>2</sub>O (40 мл x 2), насиченим сольовим розчином (40 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували в вакуумі, одержуючи залишок, який чистили застосовуючи Biotage (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH від 15:1 до 10:1), одержуючи сполуку Прикладу 23 та Прикладу 24 у вигляді майже білої твердої речовини (220 мг, 69% вихід). Аналітичне хіральне розділення здійснювали застосовуючи SFC на Chiralcel AD-H (250 x 4,6 мм I.D., розмір частинки - 5 мікрон), який елюювали сумішшю 5-40% етанолу (0,05% DEA) в CO<sub>2</sub>. Швидкість потоку 2,3 мл/хв давала Rt (Пік 1) = 7,6 хвилини та Rt (Пік 2) = 8,7 хвилини. Рацемічну суміш розділяли, застосовуючи препаративну SFC, одержуючи Пік 1 у вигляді майже білої твердої речовини (65 мг) та пік 2 у вигляді майже білої твердої речовини (79 мг).

Приклад 23 (Пік 1): 99,0% ен. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (с, 1 H), 7,28 (м, 1 H), 7,19 - 7,17 (м, 1 H), 7,01 - 6,98 (м, 1 H), 6,90 (с, 1 H), 5,41 - 5,38 (м, 1 H), 4,76 (м, 2 H), 4,44 (д, 1 H), 4,28 (д, 1 H), 3,93 (с, 3 H), 3,72 (с, 3 H), 3,13 (с, 3 H), 2,26 - 2,16 (м, 1 H), 2,04 - 1,97 (м, 1 H), 1,05 (т, 3 H). РХМС *m/z* 426 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 24 (Пік 2): 94,4% ен. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79 (с, 1 H), 7,27 (м, 1 H), 7,17 - 7,15 (м, 1 H), 6,94 - 6,90 (м, 1 H), 6,72 (с, 1 H), 5,35 - 5,32 (м, 1 H), 4,63 (с, 2 H), 4,38 (д, 1 H), 4,21 (д, 1 H), 3,87 (с, 3 H), 3,66 (с, 3 H), 3,08 (с, 3 H), 2,21 - 2,09 (м, 1 H), 1,97 - 1,92 (м, 1 H), 1,02 (т, 3 H). РХМС *m/z* 426 [M+H]<sup>+</sup>.

Одержання 7-аміно-10-циклопропіл-12-флуор-3-метокси-1,16-диметил-16,17-дигідро-1*H*-8,4-(метено)піразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10*H*)-ону (Приклад 25 та Приклад 26).



Приклад 25 та Приклад 26

Стадія 1:

Порядок дій, описаний для стадії 1 прикладу 13 та 14, застосовували, щоб одержати сполуку 388 у вигляді світло-коричневої твердої речовини (550 мг, 39% вихід).

Стадія 2:

Порядок дій, описаний для стадії 2 прикладу 13 та 14, застосовували, щоб одержати сполуку 389 у вигляді світло-жовтої твердої речовини (482 мг, 90% вихід).

Стадія 3:

Порядок дій, описаний для стадії 3 прикладу 13 та 14, застосовували, щоб одержати сполуку 390 у вигляді світло-жовтої твердої речовини (480 мг, кількісний).

Стадія 4:

До розчину HATU (456 мг, 1,2 ммоль) в ДМФ (80 мл) додавали по краплям розчин сполуки 390 (0,86 ммоль) та ДІПЕА (1,6 г, 12,4 ммоль) в ДМФ (20 мл) при 0 °С. Після додавання, одержану в результаті суміш перемішували при тій самій температурі протягом 1 години. РХМС показала, що реакція завершилась. Суміш виливали у крижану воду (100 мл). Суміш екстрагували EtOAc (60 мл x 2). Об'єднані EtOAc шари промивали H<sub>2</sub>O (50 мл x 2), насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували в вакуумі, одержуючи

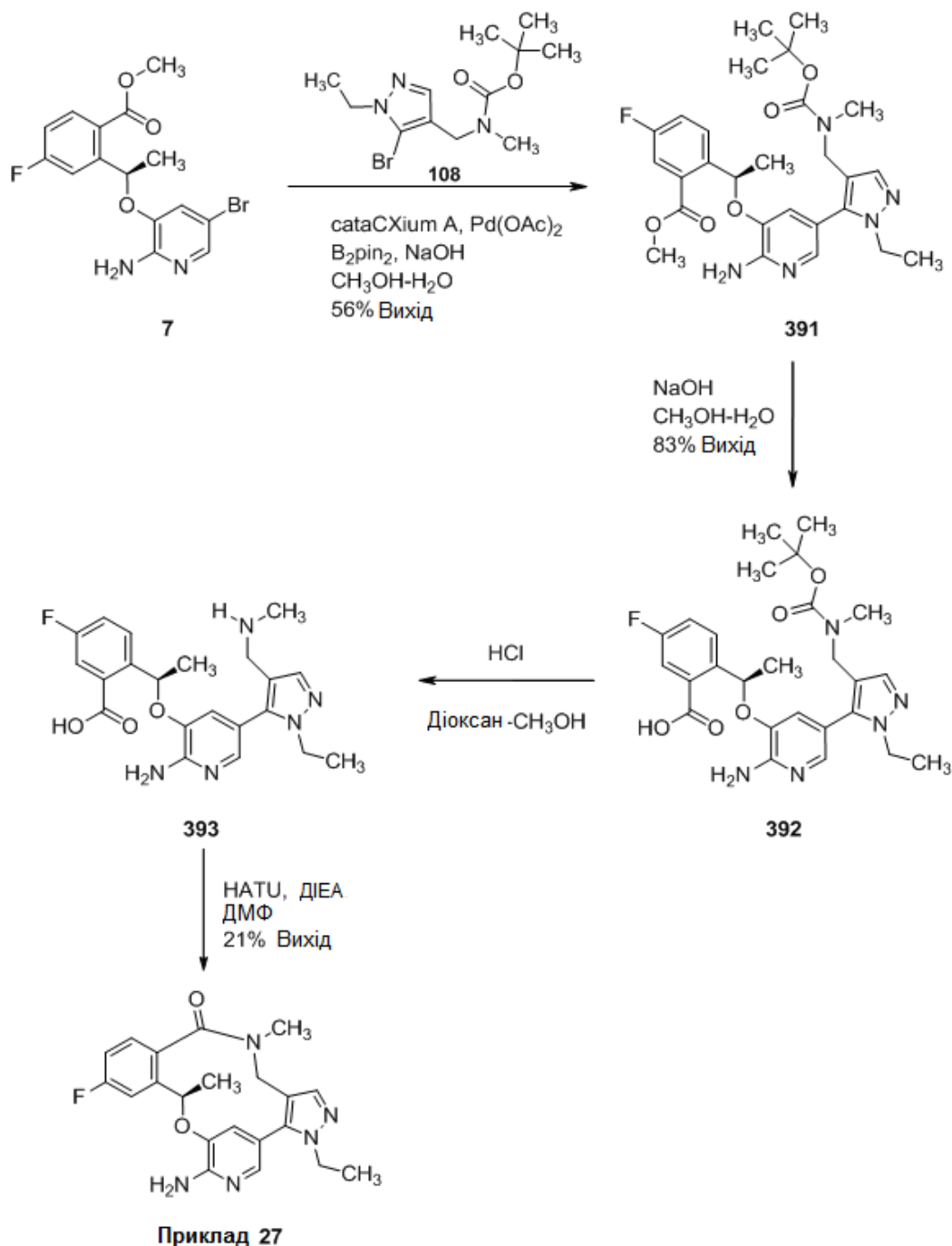
залишок, який чистили, *застосовуючи* Biotage (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH від 15:1 до 10:1) одержуючи суміш сполук Прикладу 25 та Прикладу 26 у вигляді майже білої твердої речовини (240 мг, 64% вихід). Аналітичне хіральне розділення здійснювали, *застосовуючи* SFC на Chiralcel AD-H (250 x 4,6 мм I.D., розмір частинки - 5 мікрон), який елюювали сумішшю 5-40% етанолу (0,05% ДЕА) в CO<sub>2</sub>.

5 Швидкість потоку 2,3 мл/хв давала Rt<sub>(Пік 1)</sub> = 8,1 хвилини та Rt<sub>(Пік 2)</sub> = 9,1 хвилини. Рацемічну суміш розділяли, застосовуючи препаративну SFC, одержуючи Пік 1 у вигляді майже білої твердої речовини (75 мг) та Пік 2 у вигляді майже білої твердої речовини (76 мг).

Приклад 25 (Пік 1): 100% ен. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 (с, 1 H), 7,35 - 7,32 (м, 1 H), 7,16 - 7,12 (м, 1 H), 6,95 - 6,92 (м, 1 H), 6,60 (с, 1 H), 4,65 - 4,61 (м, 3 H), 4,35 (д, 1 H), 4,20 (д, 1 H), 3,86 (с, 3 H), 3,73 (с, 3 H), 3,06 (с, 3 H), 1,41 - 1,36 (м, 1 H), 0,85 - 0,82 (м, 2 H), 0,60 - 0,52 (м, 2 H). РХМС *m/z* 438 [M+H]<sup>+</sup>

10 Приклад 26 (Пік 2): 94,8% ен. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 (с, 1 H), 7,34 - 7,32 (м, 1 H), 7,15 - 7,12 (м, 1 H), 6,96 - 6,93 (м, 1 H), 6,61 (с, 1 H), 4,64 - 4,62 (м, 3 H), 4,34 (д, 1 H), 4,20 (д, 1 H), 3,85 (с, 3 H), 3,71 (с, 3 H), 3,04 (с, 3 H), 1,42 - 1,37 (м, 1 H), 0,84 - 0,81 (м, 2 H), 0,61 - 0,53 (м, 2 H). РХМС *m/z* 438 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Одержання (10*R*)-7-аміно-3-етил-12-флуор-10,16-диметил-16,17-дигідро-3*H*-8,4-(метено)піразоло[3,4-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10*H*)-ону (Приклад 27).



Стадія 1:

Порядок дій, описаний для стадії 1 прикладу 13 та 14, застосовували, щоб одержати сполуку 391 у вигляді коричневої твердої речовини (400 мг, 56% вихід).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,99 - 7,95 (м, 1 H), 7,45 (с, 1 H), 7,39 (с, 1 H), 7,18 - 7,15 (м, 1 H), 6,94 (д, 1 H), 6,38 (с, 1 H), 6,33 (д, 1 H), 4,93 (с, 2 H), 3,84 (д, 2 H), 3,71 (д, 3 H), 3,69 - 3,67 (м, 2 H), 2,34 (с, 3 H), 1,62 (д, 3 H), 1,36 (с, 9 H), 1,07 (т, 3 H).

Стадія 2:

Порядок дій, описаний для стадії 2 прикладу 13 та 14, застосовували, щоб одержати сполуку 392 у вигляді жовтої твердої речовини (320 мг, 83% вихід). РХМС *m/z* 514 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадія 3:

Порядок дій, описаний для стадії 3 прикладу 13 та 14, застосовували, щоб одержати сполуку 393 у вигляді світло-жовтої твердої речовини (320 мг, кількісний).

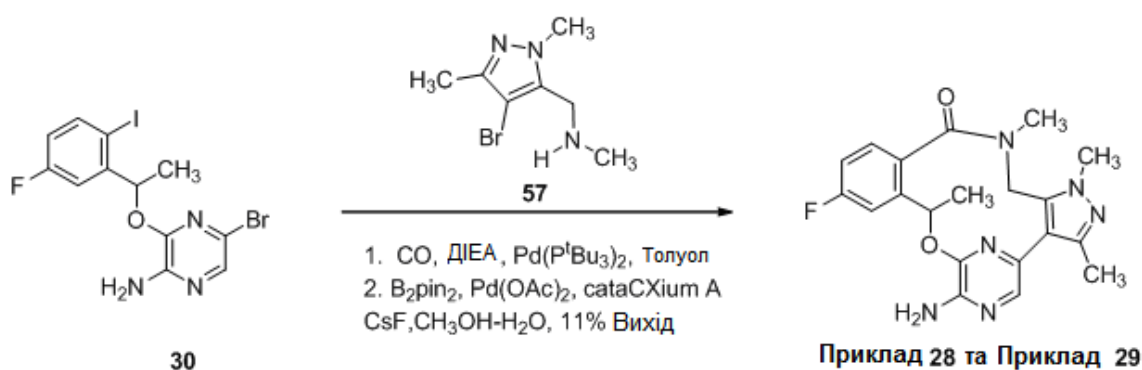
Стадія 4:

До розчину НАТУ (684 мг, 1,8 ммоль) в ДМФ (60 мл) додавали по краплям розчин сполуки 393 (0,62 ммоль) та ДІПЕА (2,5 г, 19,2 ммоль) в ДМФ (20 мл) при 0 °С. Після додавання, одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. РХМС показала, що реакція завершилась. Суміш виливали у крижану воду (50 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (40 мл x 5). Об'єднані EtOAc шари промивали насиченим сольовим розчином (20 мл x 5), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували в вакуумі, одержуючи залишок. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю петролейний етер/EtOAc (2:1~1:2), та одержували сполуку Прикладу 27 у вигляді рожевої твердої речовини (52 мг, 21% вихід).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 (с, 1 H), 7,48 (д, 1 H), 7,21 (с, 1 H), 7,19 (с, 1 H), 7,10 (д, 1 H), 6,85 (м, 1 H), 5,79 (с, 1 H), 4,94 (с, 2 H), 4,19 - 4,16 (м, 2 H), 4,11 (м, 2 H), 3,05 (с, 3 H), 1,72 (д, 3 H), 1,39 (т, 3 H). РХМС *m/z* 396 [M+H]<sup>+</sup>.

Аналіз за допомогою хіральної хроматографії із застосуванням Chiralcel OD-3 (150 × 4,6 мм I.D., розмір частинки - 3 мікрон) та, елюючи метанолом (від 5% до 40% з 0,05% ДЕА) в CO<sub>2</sub> зі швидкістю потоку 2,5мл/хв давав час утримання 6,23 хвилин (100% ен).

Одержання 7-аміно-12-флуор-1,3,10,16-тетраметил-16,17-дигідро-1H-8,4-(азено)-піразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10H)-ону (Приклад 28 та Приклад 29).



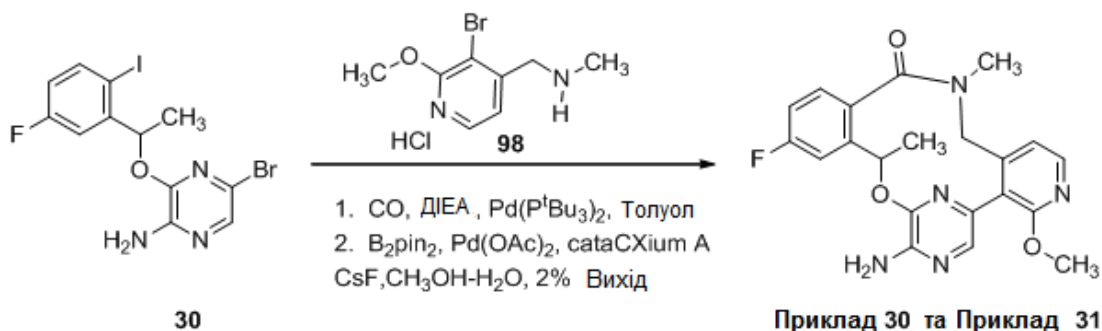
До розчину сполуки 30 (266 мг, 0,607 ммоль), сполуки 57 (166 мг, 0,759) та ДІЕА (211 мкл, 1,21 ммоль) в толуолі (60 мл) додавали Pd(P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (32 мг, 0,61 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 100 °С при тиску 4 бар СО протягом ночі, потім концентрували. Залишок повертали в MeOH (12 мл) та воду (1,3 мл) та додавали до ємності, що містить дибороновий пінаколовий естер (771 мг, 3,04 ммоль) та CsF (461 мг, 3,04 ммоль). Ємність герметизували, та реакційну суміш барботували азотом, потім додавали розчин Pd(OAc)<sub>2</sub> (14 мг, 0,61 ммоль) та ді(1-адамантил)-н-бутилфосфіну (45 мг, 0,12 ммоль) в толуолі (0,5 мл). Після нагрівання протягом 30 хв. при 60 °С, температуру підвищували до 90 °С протягом 6 годин. Реакційній суміші давали стояти при кімнатній температурі протягом ночі, потім додавали додатковий Pd(OAc)<sub>2</sub> (14 мг, 0,61 ммоль) та ді(1-адамантил)-н-бутилфосфін (45 мг, 0,12 ммоль) в толуолі (0,5 мл). Після нагрівання протягом 2 годин при 100 °С, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували. Маточний розчин розбавляли EtOAc, промивали водою (2x) та насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували. Сирий продукт чистили, застосовуючи флеш-хроматографію, елюючи ДХМ/MeOH (0-8%), з наступним застосуванням другої колонки, елюючи сумішшю гептани/EtOAc (50-100%), потім ДХМ/MeOH (0-6%), та зрештою хіральне розділення шляхом SFC одержували обидва енантіомери названої сполуки. Хіральне розділення здійснювали шляхом SFC на колонці Chiralcel OD-H (4,6 мм x 250 мм, розмір частинки - 5 мікрон), яку елюювали сумішшю 25% MeOH в CO<sub>2</sub>, яку витримували при 25 °С при 140 бар. Швидкість потоку 3,0 мл/хв давала Пік 1 Rt(Пік 1) = 4,23 хв. ([α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -77,1° (C=0,23, MeOH), та Пік 2 Rt(Пік 2) = 5,60 хв. ([α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +78,6° (C=0,24, MeOH).

Приклад 28 (Пік 1): 14 мг, >99% ен, 6% вихід. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,51 (с, 1 H), 7,51 - 7,46 (м, 1 H), 7,36 (дд, J = 5,8, 8,3 Гц, 1 H), 7,17 (дт, J = 2,5, 8,6 Гц, 1 H), 6,29 (с, 2 H), 5,95 - 5,84 (м, 1 H), 4,47 (д, J = 14,7 Гц, 1 H), 4,27 (д, J = 14,4 Гц, 1 H), 3,87 (с, 3 H), 2,87 (с, 3 H), 2,26 (с, 3 H), 1,62 (д, J = 6,6 Гц, 3 H). РХМС ЕС *m/z* 397 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 29 (Пік 2): 13 мг, 99% ен, 5% вихід. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,51 (с, 1 H), 7,49 (дд, J = 2,7, 10,2 Гц, 1 H), 7,36 (дд, J = 5,7, 8,5 Гц, 1 H), 7,17 (дт, J = 2,5, 8,5 Гц, 1 H), 6,29 (с, 2 H), 5,95 - 5,82 (м, 1 H), 4,47 (д, J = 14,7 Гц, 1 H), 4,27 (д, J = 14,4 Гц, 1 H), 3,87 (с, 3 H), 2,87 (с, 3 H), 2,26 (с, 3 H), 1,62 (д, J = 6,6 Гц, 3 H). РХМС ЕС *m/z* 397 [M+H]<sup>+</sup>.

Одержання 8-аміно-13-флуор-4-метокси-11,17-диметил-17,18-дигідро-9,5-(азено)піrido[3,4-

h][2,5,11]бензоксадіазаціклотетрадецин-16(11H)-ону (Приклад 30 та Приклад 31).

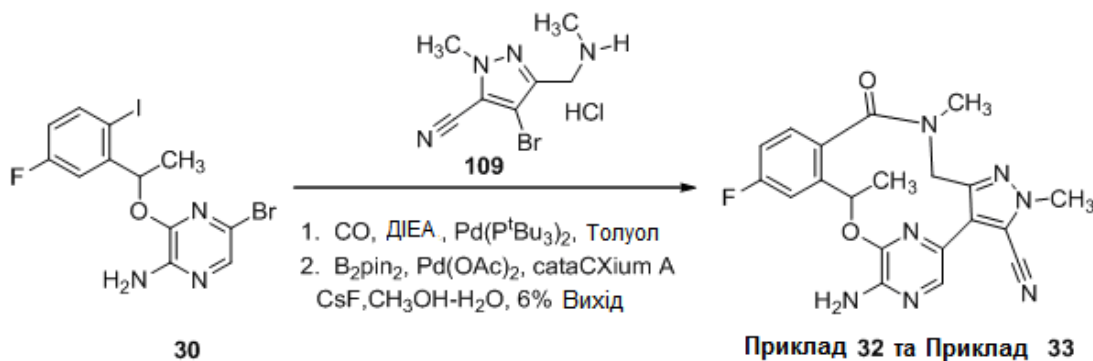


Порядок дій, описаний для прикладу 28, застосовували, щоб одержати Приклад 30 та Приклад 31. Аналітичне хіральне розділення здійснювали, застосовуючи SFC на Chiralcel OD-H (4,6 x 250 мм, розмір частинки - 5 мікрон), яку елюювали сумішшю 25% метанол в CO<sub>2</sub> при 140 бар. Швидкість потоку 3,0 мл/хв давала Rt(Пік 1) = 4,4 хвилини та Rt(Пік 2) = 5,3 хвилини.

Приклад 30 (Пік 1): 4 мг; >98% ен, 1% вихід. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,14 (д, J = 5,3 Гц, 1 H), 7,66 (с, 1 H), 7,63 (дд, J = 2,5, 10,3 Гц, 1 H), 7,28 (дд, J = 5,8, 8,6 Гц, 1 H), 7,22 (д, J = 5,3 Гц, 1 H), 7,11 (дт, J = 2,6, 8,5 Гц, 1 H), 6,52 (с, 2 H), 6,08 - 5,98 (м, 1 H), 4,20 (д, J = 12,4 Гц, 1 H), 4,16 (д, J = 12,1 Гц, 1 H), 3,82 (с, 3 H), 2,89 (с, 3 H), 1,65 (д, J = 6,5 Гц, 3 H). РХМС ЕС m/z 410 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 31 (Пік 2): 3 мг, ~80% ен, 1% вихід. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,14 (д, J = 5,0 Гц, 1 H), 7,65 (с, 1 H), 7,62 (дд, J = 2,6, 10,2 Гц, 1 H), 7,28 (дд, J = 5,7, 8,4 Гц, 1 H), 7,22 (д, J = 5,0 Гц, 1 H), 7,15 - 7,06 (м, 1 H), 6,51 (с, 2 H), 6,07 - 5,97 (м, 1 H), 4,20 (д, J = 12,3 Гц, 1 H), 4,16 (д, J = 12,4 Гц, 1 H), 3,82 (с, 3 H), 2,88 (с, 3 H), 1,65 (д, J = 6,5 Гц, 3 H). РХМС ЕС m/z 410 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 7-аміно-12-флуор-2,10,16-триметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагідро-2H-8,4-(азено)піразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадіазаціклотетрадецин-3-карбонітрилу (Приклад 32 та Приклад 33).



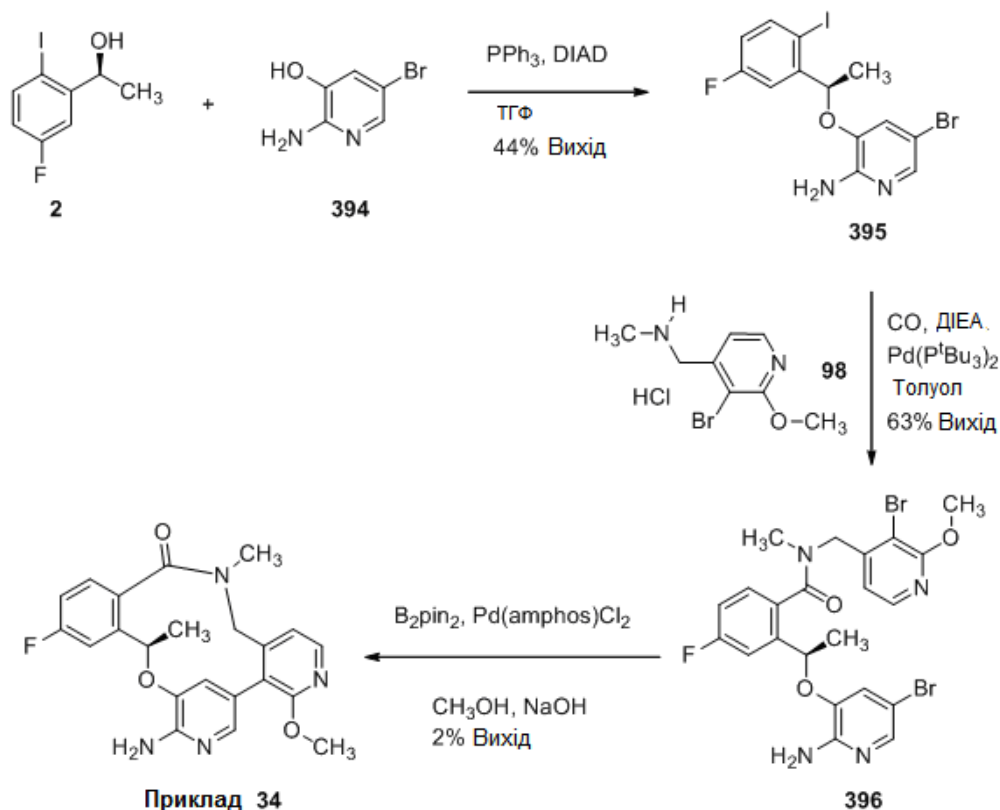
Порядок дій, описаний для прикладу 28 та 29 застосовували, щоб одержати Приклад 32 та Приклад 33. Аналітичне хіральне розділення здійснювали застосовуючи SFC на Regis Whelk-01 (R, R) (4,6 x 250 мм, розмір частинки - 5 мікрон), яку елюювали сумішшю 20% метанол в CO<sub>2</sub> при 140 бар. Швидкість потоку 3,0 мл/хв давала Rt(Пік 1) = 4,5 хвилини та Rt(Пік 2) = 6,6 хвилини.

Приклад 32 (Пік 1): 8 мг; >99% ен, 3% вихід. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,77 (с, 1 H), 7,47 (дд, J = 2,8, 10,1 Гц, 1 H), 7,41 (дд, J = 5,7, 8,4 Гц, 1 H), 7,16 (дт, J = 2,8, 8,6 Гц, 1 H), 6,72 (с, 2 H), 5,97 - 5,81 (м, 1 H), 4,30 (AB q, J = 13,9 Гц, 1 H), 4,03 (с, 3 H), 2,89 (с, 3 H), 1,64 (д, J = 6,5 Гц, 3 H). РХМС m/z 408 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 33 (Пік 2): 10 мг, 96% ен, 3% вихід. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,77 (1 H, с), 7,47 (1 H, dd, J = 10,0, 2,7 Гц), 7,41 (1 H, dd, J = 8,3, 5,8 Гц), 7,16 (1 H, td, J = 8,5, 2,7 Гц), 6,74 (2 H, с), 5,84 - 5,98 (1 H, м), 4,31 (2 H, AB q, J = 13,7 Гц), 4,03 (4 H, с), 2,89 (3 H, с), 1,64 (3 H, д, J = 6,6 Гц). РХМС m/z 408 [M+H]<sup>+</sup>.

Одержання (11R)-8-аміно-13-флуор-4-метокси-11,17-диметил-17,18-дигідро-9,5-(метено)піридо[3,4-h][2,5,11]бензоксадіазаціклотетрадецин-16(11H)-ону (Приклад 34).





## Стадія 1:

До розчину як сполуки 2 (338 мг, 1,27 ммоль), сполуки 394 (200 мг, 1,06 ммоль) так і трифенілфосфіну (333 мг, 1,27 ммоль) в ТГФ (11 мл) додавали DIAD (260 мкл, 1,27 ммоль). Розчин ставав темно-коричневим. Через 30 хвилин при кімнатній температурі, РХМС показала в основному продукт. Розчинник видаляли при зниженому тиску, та сирий продукт чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю 0 - 13% EtOAc-ДХМ, одержуючи сполуку 395 у вигляді жовтої смоли (205 мг, 44% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,89 (дд,  $J = 5,7, 8,7$  Гц, 1 Н), 7,54 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1 Н), 7,42 (дд,  $J = 3,0, 10,1$  Гц, 1 Н), 6,99 (дт,  $J = 3,0, 8,6$  Гц, 1 Н), 6,75 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1 Н), 6,18 (с, 2 Н), 5,45 (кв,  $J = 6,1$  Гц, 1 Н), 1,54 (д,  $J = 6,3$  Гц, 3 Н). РХМС ЕС  $m/z$  437/439.

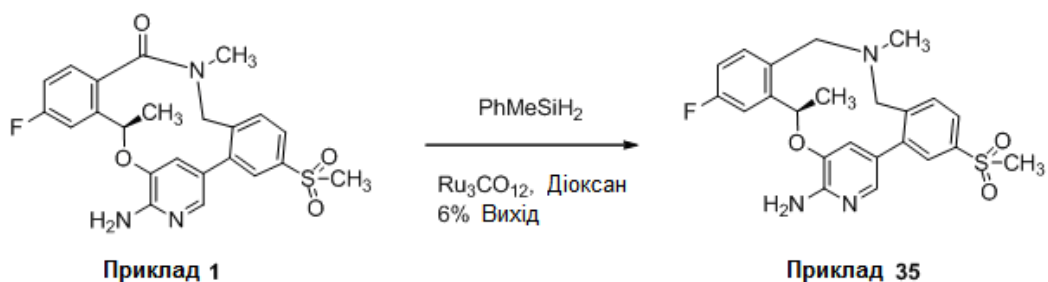
## Стадія 2:

Суміш сполуки 395 (200 мг, 0,46 ммоль), сполуки 98 (135 мг, 0,50 ммоль), DIEA (0,32 мл, 1,8 ммоль) та  $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$  (24 мг, 0,05 ммоль) в толуолі (42 мл) нагрівали при  $85^\circ\text{C}$  в атмосфері монооксиду карбону при 4 бар. Через 18 годин реакційну суміш концентрували та чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю 0-100% EtOAc-гептан та одержували сполуку 396 (165 мг, 63% вихід). РХМС ЕС  $m/z$  566/568/571.

## Стадія 3:

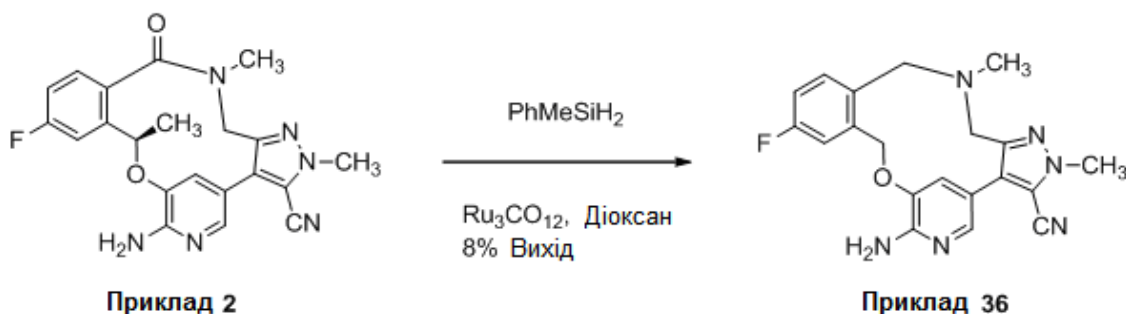
Суміш сполуки 396 (165 мг, 0,29 моль), диборонового пінаколового естеру (368 мг, 1,45 ммоль), натрію гідроксиду (58 мг, 1,45 ммоль) та  $\text{Pd}(\text{amphos})\text{Cl}_2$  (20 мг, 0,03 ммоль) в метанолі (10 мл) дегазували та продували азотом. Суміш нагрівали при  $100^\circ\text{C}$  протягом 18 годин та охолоджували до кімнатної температури. Сиру реакційну суміш розбавляли EtOAc та послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю 0-100% EtOAc-гептан з наступною очисткою шляхом хроматографії з оберненою фазою, одержуючи Приклад 34 (3 мг, 2% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,14 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1 Н), 7,72 (дд,  $J = 2,5, 10,3$  Гц, 1 Н), 7,44 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1 Н), 7,29 (дд,  $J = 5,7, 8,4$  Гц, 1 Н), 7,22 (д,  $J = 5,3$  Гц, 1 Н), 7,09 (дт,  $J = 2,5, 8,4$  Гц, 1 Н), 6,96 (с, 1 Н), 5,95 (с, 2 Н), 5,73 - 5,61 (м,  $J = 6,0$  Гц, 1 Н), 4,26 (д,  $J = 12,8$  Гц, 1 Н), 4,04 (д,  $J = 12,8$  Гц, 1 Н), 3,81 (с, 3 Н), 2,99 (с, 3 Н), 1,68 (д,  $J = 6,0$  Гц, 3 Н). РХМС  $m/z$  409  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання (5*R*)-3-флуор-5,17-диметил-13-(метилсульфоніл)-5,16,17,18-тетрагідро-7,11-(метено)дibenзо[*g,h*][1,4,10]оксадіазациклотетрадецин-8-аміну (Приклад 35).



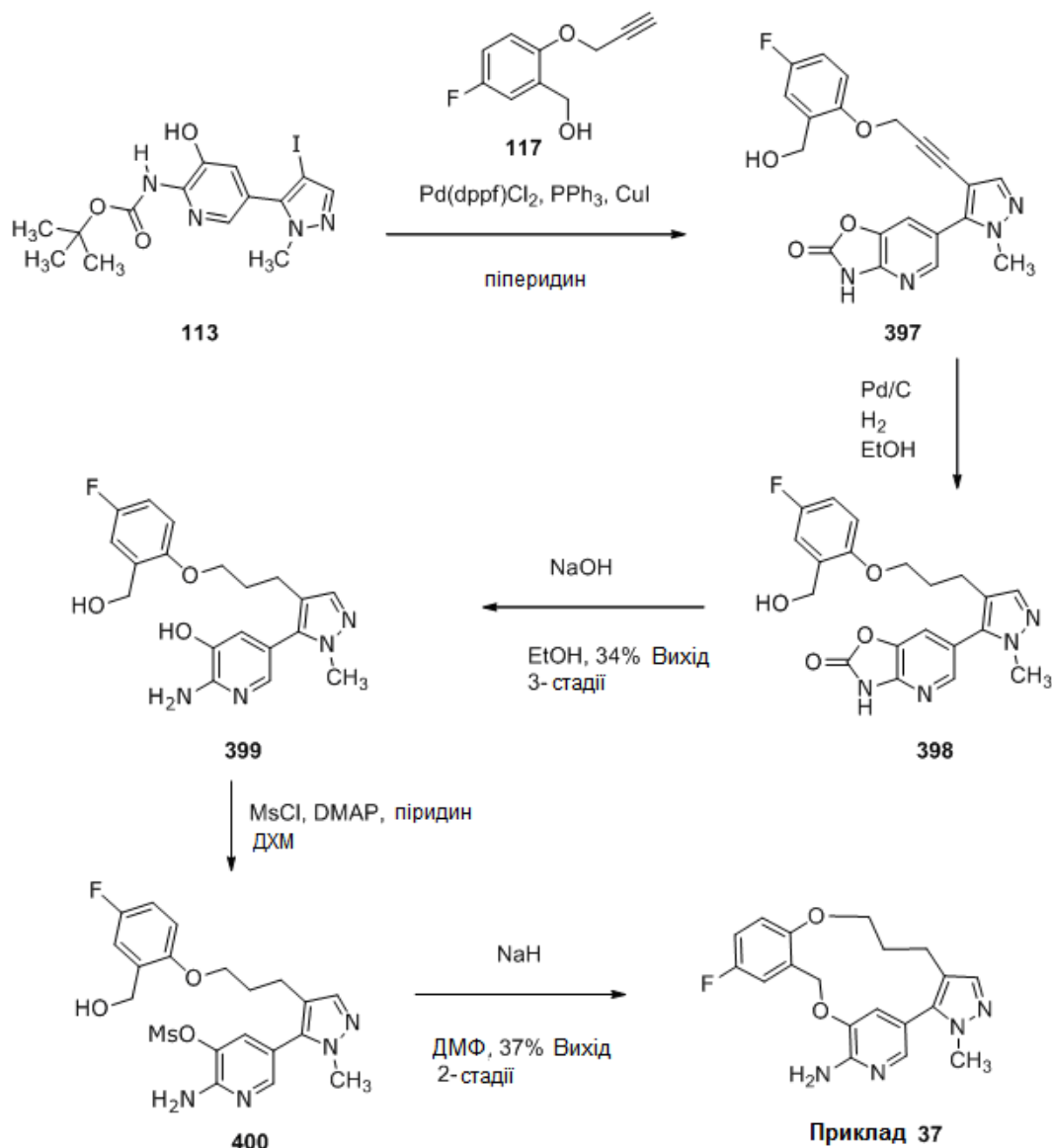
До розчину, що перемішували, Прикладу 1 (18,2 мг, 0,04 ммоль) в сухому діоксані (4 мл) додавали  $\text{Ru}_3\text{CO}_{12}$  (4,0 мг, 0,006 ммоль), потім  $\text{PhMeSiH}_2$  (200 мкл, 1,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 90 °C протягом 18 годин. Через 18 годин реакційну суміш концентрували до 1 мл та чистили, застосовуючи препаративну хроматографію з оберненою фазою та одержували Приклад 35 (1 мг, 6% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,51 (м, 1 Н), 7,87 (д,  $J = 2$  Гц, 1 Н), 7,76 (дд,  $J = 8,0, 2,0$  Гц, 1 Н), 7,56 (м, 1 Н), 7,36 (м, 2 Н), 7,19 (дд,  $J = 8,3, 6,0$  Гц, 1 Н), 6,97 (дт,  $J = 8,3, 2,8$  Гц, 1 Н), 6,08 (ш с, 2 Н), 6,00 (кв,  $J = 6,4$  Гц, 1 Н), 4,33 (д,  $J = 10,2$  Гц, 2 Н), 3,17 (с, 2 Н), 2,80 (д,  $J = 10,2$  Гц, 1 Н), 2,53 (с, 3 Н), 2,35 (с, 3 Н), 1,65 (д,  $J = 6,4$  Гц, 3 Н). РХМС  $m/z$  442  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання (10*R*)-7-аміно-12-флуор-2,10,16-триметил-10,15,16,17-тетрагідро-2*H*-4,8-(метено)піразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазициклотетрадецин-3-карбонітрилу (Приклад 36).



Порядок дій, описаний для прикладу 2, застосовували, щоб одержати сполука Приклад 36 (3 мг, 8%).  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,64 (м, 1 Н), 7,61 (м, 1 Н), 7,42 (м, 1 Н), 7,24 (м, 1 Н), 6,98 (м, 2 Н), 6,09 (ш с, 2 Н), 5,88 (кв,  $J = 6,4$  Гц, 1 Н), 4,33 (д,  $J = 15,5$  Гц, 2 Н), 3,26 (д,  $J = 15,5$  Гц, 2 Н), 3,16 (д,  $J = 13,8$  Гц, 2 Н), 2,94 (д,  $J = 13,8$  Гц, 2 Н), 3,34 (с, 3 Н), 1,65 (д,  $J = 6,4$  Гц, 3 Н). РХМС  $m/z$  393  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез 12-флуор-3-метил-3,16,17,18-тетрагідро-10*H*-8,4-(метено)піразоло[4,3-*e*][1,12,9]бензодіоксазациклопентадецин-7-аміну (Приклад 37).



## Стадія 1:

Суміш сполуки 174 (270 мг, 0,65 ммоль), сполуки 117 (176 мг, 0,974 ммоль), купруму йодиду (6 мг, 0,032 ммоль), трифенілфосфіну (17 мг, 0,065 ммоль) та  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (23 мг, 0,032 ммоль) в чистому піперидині (4,3 мл) барботували азотом, потім нагрівали при 80 °С. Через 5 годин реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали насиченим  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2х) та насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували та концентрували. Речовину чистили, застосовуючи флеш-хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю ДХМ/MeOH (0 - 5%), одержуючи сполуку 397.

## Стадія 2:

До розчину сполуки 397 (0,65 ммоль) в EtOH (50 мл) додавали  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (50 мг). Суміш нагрівали при 50 °С під тиском водню 3-4 бар протягом 18 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт, та маточний розчин концентрували, одержуючи сполуку 398.

## Стадія 3:

Сполуку 398 розчиняли в EtOH (5 мл), потім додавали 15% NaOH (5 мл) та розчин нагрівали при 85 °С протягом ночі. Реакційну суміш нейтралізували 1 N HCl та екстрагували EtOAc (3х). Насичений  $\text{NaHCO}_3$  додавали до водного шару, який екстрагували EtOAc (2х). Об'єднані органічні шари сушили над ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували та концентрували. Залишок чистили, застосовуючи флеш-хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю ДХМ/MeOH (0-10%), одержуючи сполуку 399 (82 мг, 34% вихід за 3 стадії).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,85 (кв,  $J = 6,9$  Гц, 2 H), 2,42 - 2,49 (м, 2 H), 3,64 (с, 3 H), 3,87

(т,  $J = 6,2$  Гц, 2 Н), 4,43 (ш с, 2 Н), 5,11 (ш с, 1 Н), 5,75 (с, 2 Н), 6,80 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1 Н), 6,83 (дд,  $J = 9,1$ , 4,5 Гц, 1 Н), 6,89 - 7,00 (м, 1 Н), 7,12 (дд,  $J = 9,6$ , 3,0 Гц, 1 Н), 7,33 (с, 1 Н), 7,41 (с, 1 Н), 9,72 (ш с, 1 Н). РХМС  $m/z$  373  $[M+H]^+$ .

Стадія 4:

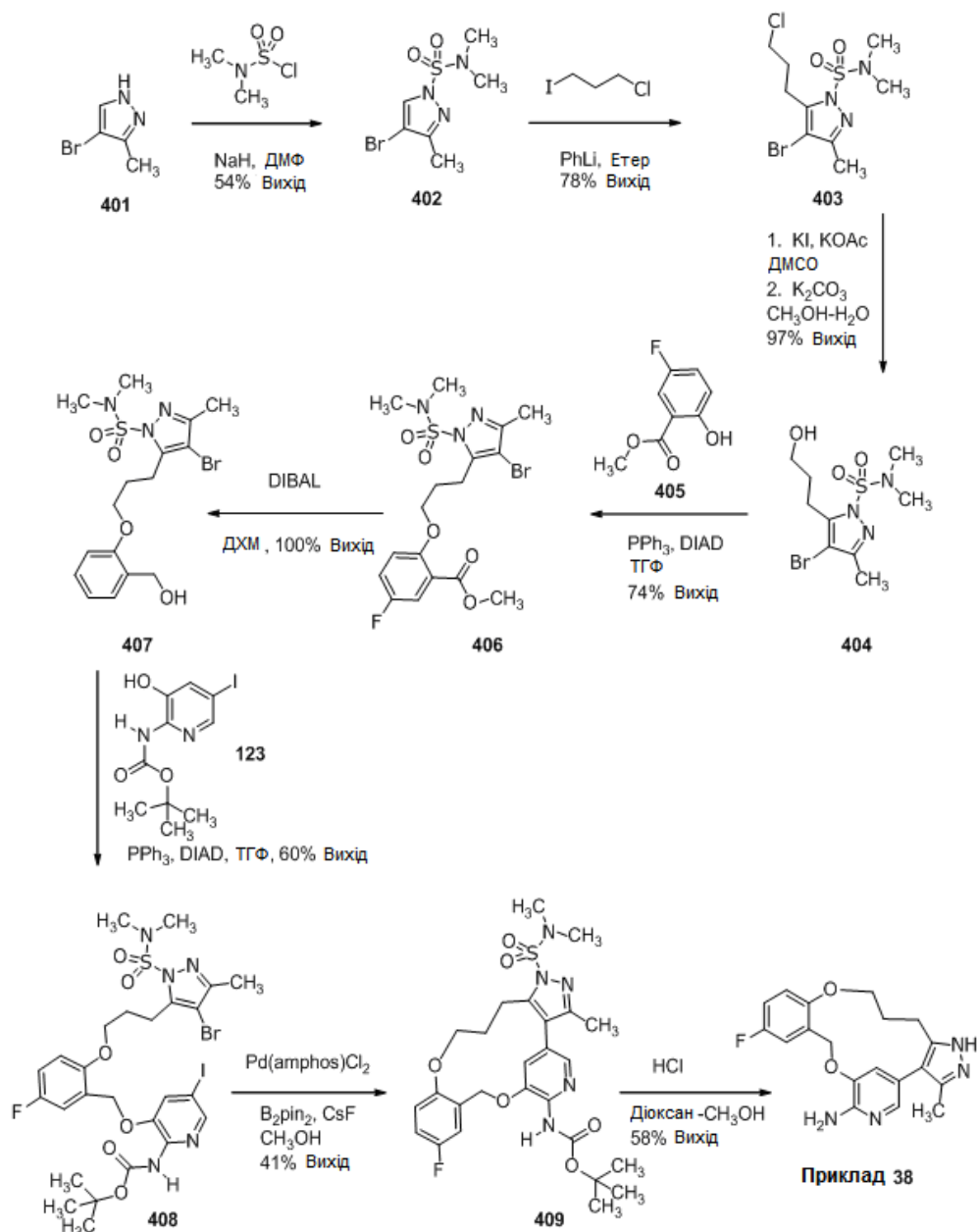
- 5 До охолодженого (0 °С) розчину сполуки 399 (80 мг, 0,22 ммоль), DMAP (1,3 мг, 0,011 ммоль) та піридину (200 мкл, 2,5 ммоль) в ДХМ (1,4 мл) додавали розчин MsCl (17 мкл, 0,22 ммоль) в ДХМ (0,5 мл). Через 1 годину реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали насиченим  $NH_4Cl$  (2х) та насиченим сольовим розчином, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували та концентрували, одержуючи сполуку 400 (96 мг).

- 10 Стадія 5:

До розчину сполуки 400 (96 мг, 0,21 ммоль) в ДМФ (4,1 мл) додавали NaH (60% дисперсія в мінеральній олії, 9,1 мг, 0,23 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 50 °С протягом 30 хвилин потім розбавляли EtOAc, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували та концентрували. Залишок чистили, застосовуючи флеш-хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю ДХМ/MeOH (0-10%), одержуючи Приклад 37 (27 мг, 37% вихід за 2 стадії).

- 15  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  2,04 - 2,20 (м, 2 Н), 2,65 (т,  $J = 6,8$  Гц, 2 Н), 3,78 (с, 3 Н), 3,97 - 4,14 (м, 2 Н), 5,22 (с, 2 Н), 5,68 (ш с, 2 Н), 6,99 - 7,16 (м, 2 Н), 7,25 - 7,36 (м, 2 Н), 7,38 (с, 1 Н), 7,65 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1 Н). РХМС 355  $[M+H]^+$ .

- 20 Одержання 12-флуор-3-метил-1,16,17,18-тетрагідро-10Н-8,4-(метено)піразоло[3,4-е][1,12,9]бензодіоксазациклопентадецин-7-амін (Приклад 38).



## Стадія 1:

До охолодженого ( $0^\circ\text{C}$ ) розчин сполуки 401 (2,50 г, 15,5 ммоль) в ДМФ (40 мл) додавали  $\text{NaH}$  (60% дисперсія в мінеральній олії, 745 мг, 18,6 ммоль). Через 30 хв розчин додавали *N,N*-диметилсульфамойлхлорид (1,67 мл, 15,5 ммоль) в ДМФ (5 мл). Реакційну суміш поступово нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 5 годин. Реакційну суміш гасили насиченим  $\text{NH}_4\text{Cl}$  та розбавляли  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар послідовно промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт чистили, застосовуючи флеш-хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю гептани/ $\text{EtOAc}$  (0-30%) та одержували сполуку 402 у вигляді білої воскоподібної твердої речовини (2,3 г, 54% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,47 (с, 1 Н), 2,85 (с, 6 Н), 2,23 (с, 3 Н).

## Стадія 2:

До охолодженого ( $-78^\circ\text{C}$ ) розчину сполуки 402 (2,3 г, 8,4 ммоль) в  $\text{Et}_2\text{O}$  (25,5 мл) додавали по краплям феніллітію (1,8 М в дибутиловому етері, 5,2 мл, 9,3 ммоль), утримуючи внутрішню температуру меншу, ніж  $-65^\circ\text{C}$ . Утворився білий осад, та суміш стала густою. Суміш потім нагрівали до  $0^\circ\text{C}$  та перемішували протягом 30 хвилин, та охолоджували знову до нижче  $-78^\circ\text{C}$  та додавали розчин 1-хлор-3-йодпропану (2,7 мл, 25,3 ммоль) в ТГФ (5,0 мл). Реакційну суміш потім нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Розчин розбавляли

EtOAc, промивали послідовно насиченим  $\text{NH}_4\text{Cl}$  та насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт чистили, застосовуючи флеш-хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю гептани/EtOAc (0-20%), та одержували сполуку 403 у вигляді прозорої смоли (2,3 г, 78% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  3,67 (т,  $J$  = 6,3 Гц, 2 Н), 3,03 - 2,97 (м, 2 Н), 2,95 (с, 6 Н), 2,20 (с, 3 Н), 2,07 - 1,93 (м, 2 Н).

#### Стадія 3:

Суміш сполуки 403 (1,82 г, 5,28 ммоль), калію йодиду (544 мг, 3,27 ммоль) та калію ацетату (1,04 г, 10,6 ммоль) в ДМСО (13,2 мл) нагрівали при 80 °C протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали водою (2х) та насиченим сольовим розчином, потім концентрували, одержуючи смолу. Залишок розчиняли в метанолі (26 мл), потім додавали воду (870 мкл) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (737 мг, 5,33 ммоль). Через 30 хвилин реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували та концентрували, одержуючи сполуку 404 у вигляді блідої жовтувато-оранжевої смоли (1,67 г, 97% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  4,57 (т,  $J$  = 5,3 Гц, 1 Н), 3,47 - 3,37 (м, 2 Н), 2,94 (с, 6 Н), 2,89 - 2,82 (м, 2 Н), 2,19 (с, 3 Н), 1,77 - 1,58 (м, 2 Н).

#### Стадія 4:

До розчину сполуки 404 (1,1 г, 3,37 ммоль), сполуки 405 (602 мг, 3,54 ммоль) та трифенілфосфіну (1,11 г, 4,22 ммоль) в ТГФ (16,9 мл) дуже повільно додавали DIAD (859 мкл, 4,22 ммоль) по краплям протягом 1,5 годин. Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш концентрували та чистили, застосовуючи флеш-хроматографію, елюючи гептани/EtOAc (0-30%), одержуючи сполуку 406 у вигляді прозорої смоли (1,2 г, 74 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,91 - 2,05 (м, 2 Н), 2,19 (с, 3 Н), 2,95 (с, 6 Н), 3,04 (дд,  $J$  = 8,6, 6,8 Гц, 2 Н), 3,81 (с, 3 Н), 4,04 (т,  $J$  = 5,8 Гц, 2 Н), 7,15 (дд,  $J$  = 9,2, 4,4 Гц, 1 Н), 7,38 (м, 1 Н), 7,44 (дд,  $J$  = 8,8, 3,3 Гц, 1 Н).

#### Стадія 5:

До охолодженого (-78 °C) розчину сполуки 406 (1,2 г, 2,51 ммоль) в ДХМ (12,5 мл) додавали DiBAL (1 М в гексанах, 6,27 мл, 6,27 ммоль) по краплям. Після завершення додавання реакційну суміш гасили метанолом при -78 °C. Крижану баню видаляли, додавали насичений розчин натрію калію тартрату (5 мл) та колбу наповнювали EtOAc. Після утворення прозорого розчину, двофазну суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували та концентрували, одержуючи сполуку 407 у вигляді прозорої смоли (1,2 г, 100% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  , 95 - 2,05 (м, 2 Н), 2,14 - 2,23 (м, 3 Н), 2,87 - 2,99 (м, 6 Н), 2,98 - 3,09 (м, 2 Н), 3,91 - 4,01 (м, 2 Н), 4,50 (д,  $J$  = 5,8 Гц, 2 Н), 5,15 (т,  $J$  = 5,7 Гц, 1 Н), 6,83 - 6,92 (м, 1 Н), 6,92 - 7,03 (м, 1 Н), 7,14 (дд,  $J$  = 9,6, 3,3 Гц, 1 Н).

#### Стадія 6:

До розчину сполуки 407 (660 мг, 1,47), сполуки 123 (493 мг, 1,47 ммоль) та трифенілфосфіну (481 мг, 1,83 ммоль) в ТГФ (9,8 мл) додавали DIAD по краплям протягом 1 години. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години, розчин концентрували та чистили, застосовуючи флеш-хроматографію, елюючи сумішшю гептани/EtOAc (0-40%), одержуючи сполуку 408 (660 мг, 60% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,40 (с, 9 Н), 1,98 - 2,10 (м, 2 Н), 2,19 (с, 3 Н), 2,96 (с, 6 Н), 3,02 - 3,12 (м, 2 Н), 4,07 (т,  $J$  = 5,5 Гц, 2 Н), 5,12 (с, 2 Н), 6,98 - 7,06 (м, 1 Н), 7,13 (тд,  $J$  = 8,7, 3,3 Гц, 1 Н), 7,36 (дд,  $J$  = 9,2, 3,2 Гц, 1 Н), 7,78 (д,  $J$  = 1,8 Гц, 1 Н), 8,16 (д,  $J$  = 1,8 Гц, 1 Н), 9,01 (с, 1 Н).

#### Стадія 7:

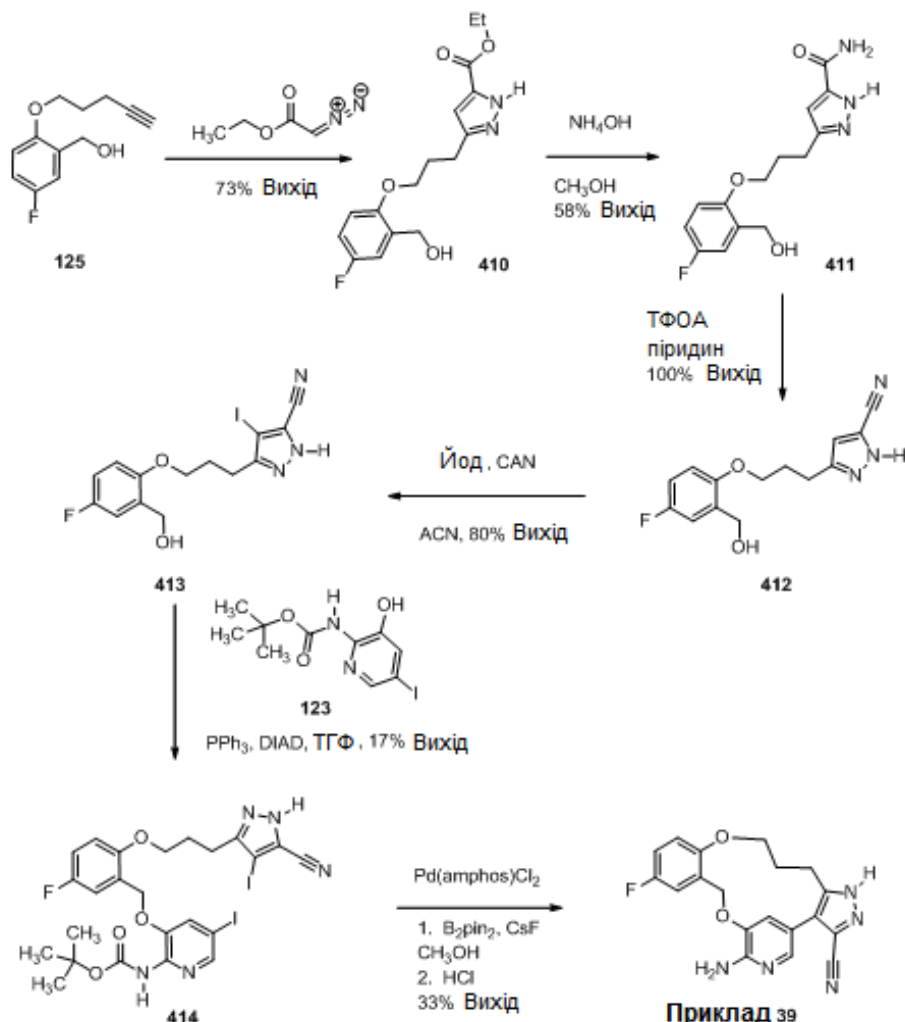
Теплий (60 °C) розчин сполуки 408 (569 мг, 0,740 ммоль), диборонового пінаколового естеру (752 мг, 2,96 ммоль) та 1 N флуориду цезію (3,7 мл) в MeOH (37 мл) барботували азотом. Додавали розчин біс(ди-*трет*-бутил(4-диметиламінофеніл)фосфін)-дихлорпаладію (II) (79 мг, 0,11 ммоль) в толуолі (0,5 мл). Суміш нагрівали при 60 °C протягом 30 хвилин, потім розбавляли EtOAc, промивали насиченим сольовим розчином (2х), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, концентрували та чистили, застосовуючи флеш-хроматографію, елюючи сумішшю ДХМ/MeOH (0-6%). Фракції, які містять бажаний продукт концентрували та одержані в результаті тверді речовини суспендували в 25% EtOAc/гептани. Тверді речовини збирали вакуумною фільтрацією, одержуючи сполуку 409 у вигляді кремової твердої речовини [сеп://00110686-2007-A/](#) (170 мг, 41% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,46 (с, 9 Н), 2,31 (с, 5 Н), 2,91 - 3,06 (м, 8 Н), 4,19 (ш с, 2 Н), 5,29 (ш с, 2 Н), 7,04 - 7,23 (м, 2 Н), 7,39 (дд,  $J$  = 8,9, 2,9 Гц, 1 Н), 7,69 (д,  $J$  = 1,5 Гц, 1 Н), 7,94 (д,  $J$  = 1,5 Гц, 1 Н), 8,85 (с, 1 Н).

#### Стадія 8:

До розчину сполуки 409 (170 мг, 0,303 ммоль) в діоксані (3,0 мл) додавали HCl (4 N в діоксані, 1,52 мл, 6,06 ммоль). Додавали метанол (0,5 мл), та розчин нагрівали при 40 °C. Через

4 години реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали насиченим натрію бікарбонатом та насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, концентрували. Залишок суспендували в ДХМ, та тверді речовини збирали вакуумною фільтрацією, одержуючи Приклад 38 у вигляді білої твердої речовини (62 мг, 58% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2,19 (с, 5 Н), 2,71 - 2,98 (м, 2 Н), 4,04 (ш с, 2 Н), 5,18 (ш с, 2 Н), 5,56 (с, 2 Н), 6,99 - 7,16 (м, 2 Н), 7,19 - 7,35 (м, 2 Н), 7,48 (с, 1 Н), 12,32 (ш с, 1 Н). РХМС  $m/z$  355  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання 7-аміно-12-флуор-2,16,17,18-тетрагідро-10Н-8,4-(метено)піразоло[3,4-е][1,12,9]бензодіоксазациклопентадецине-3-карбонітрилу (Приклад 39).



#### Стадія 1:

Етил діазоацетат (2,44 мл, 23,5 ммоль) та сполуку 125 (4,45 г, 21,4 ммоль) нагрівали при 100 °С в герметичній пробірці протягом 2 днів. Сирий продукт чистили, застосовуючи флеш-хроматографію, елюючи сумішшю гептани/EtOAc (0-75%), одержуючи сполуку 410 як основний регіоізомерний піразол (5,0 г, 4:1 суміш регіоізомерів, 73% вихід).

#### Стадія 2:

В герметичній пробірці нагрівали розчин сполуки 410 (5,0 г, 16 ммоль) в MeOH (31 мл) при 60 °С протягом 1 години. Додавали амонію гідроксид, та розчин нагрівали при 60 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С, та тверді речовини збирали вакуумною фільтрацією, одержуючи один регіоізомер сполуки 411 (2,7 г, 58% вихід).

#### Стадія 3:

До охолодженої (0 °С) суміші сполуки 411 (1,50 г, 5,11 ммоль) в піридині (26 мл) по краплям додавали ТФОА (2,87 мл, 20,5 ммоль). Через 1 годину при 0 °С розчин розбавляли EtOAc, промивали насиченим  $\text{NaHCO}_3$  (2х), насиченим сольовим розчином, 1 N HCl (2х), насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували. Залишок розчиняли в 20% MeOH/ДХМ та пропускали через SCX картридж, та маточний розчин концентрували, одержуючи сполуку 412 (1,4 г, 100% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13,71 (ш с, 1 Н), 7,14

(дд,  $J = 3,1, 9,4$  Гц, 1 Н), 7,03 - 6,94 (м, 1 Н), 6,94 - 6,88 (м, 1 Н), 6,76 (с, 1 Н), 4,48 (с, 2 Н), 3,96 (т,  $J = 6,0$  Гц, 2 Н), 2,82 (т,  $J = 7,7$  Гц, 2 Н), 2,12 - 1,96 (м, 2 Н).

Стадія 4:

До розчину сполуки 412 (1,4 г, 5,1 ммоль) та церію амонію нітрату (1,95 г, 3,56 ммоль) в ACN (45 мл) додавали розчин йоду (904 мг, 3,56 ммоль) в ACN (5 мл). Реакційну суміш нагрівали при 60 °C та перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали насиченим  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (2х) та насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували. Сирий продукт чистили, застосовуючи флеш-хроматографію, елюючи сумішшю гептани/EtOAc (0-50%), одержуючи сполуку 413 (1,2 г, 80% чистий), яка містить 20% альдегіду.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,15 (дд,  $J = 3,1, 9,4$  Гц, 1 Н), 7,02 - 6,94 (м, 1 Н), 6,91 - 6,87 (м, 1 Н), 4,50 (с, 2 Н), 3,94 (т,  $J = 5,9$  Гц, 2 Н), 2,81 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2 Н), 2,08 - 1,99 (м, 2 Н).

Стадія 5:

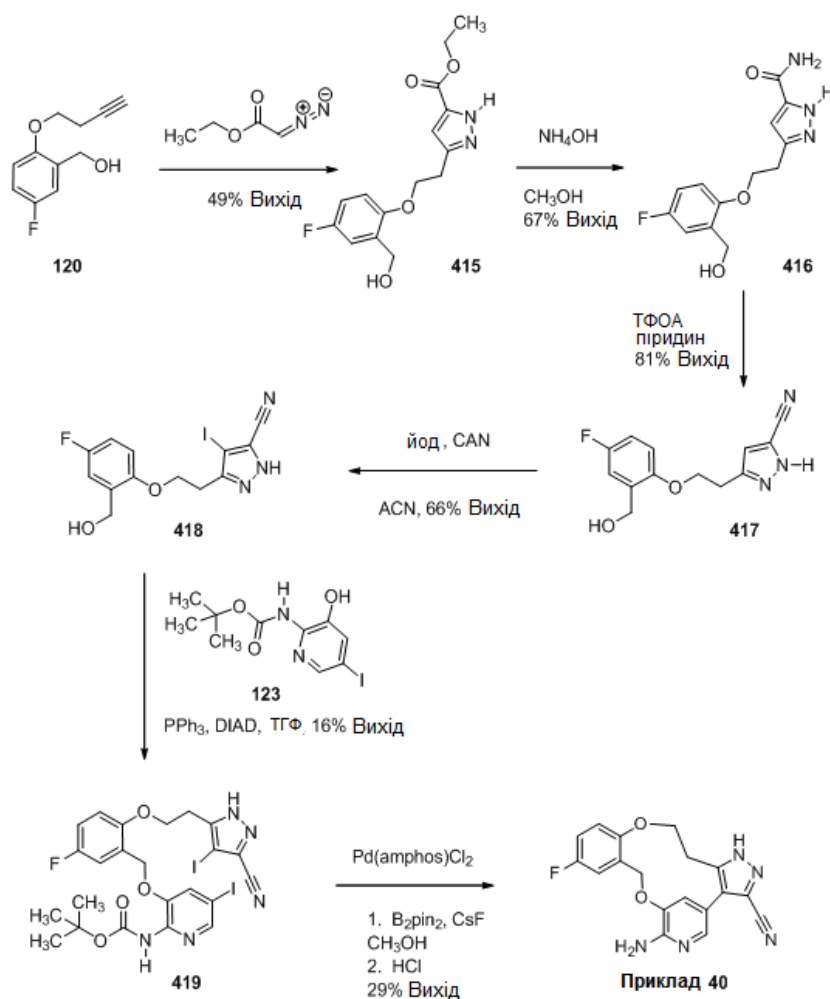
До розчину сполуки 413 (500 мг, 80% чистий, 1,0 ммоль), сполуки 123 (340 мг, 1,0 ммоль) та трифенілфосфіну (327 мг, 1,25 ммоль) в ТГФ (6,7 мл) додавали DIAD (254 мкл, 1,25 ммоль) по краплям протягом 1 години. Після завершення реакції за РХМС, розчин концентрували та чистили, застосовуючи флеш-хроматографію, елюючи сумішшю гептани/EtOAc (0 - 50%). Фракції, які містять бажаний продукт, концентрували та тверді речовини розтирали з  $\text{Et}_2\text{O}$ , одержуючи сполуку 414 (125 мг, 17% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,40 (с, 9 Н), 1,99 - 2,15 (м, 2 Н), 2,85 (т,  $J = 7,4$  Гц, 2 Н), 4,02 (т,  $J = 5,7$  Гц, 2 Н), 5,12 (с, 2 Н), 7,02 (дд,  $J = 9,2, 4,4$  Гц, 1 Н), 7,13 (тд,  $J = 8,8, 3,2$  Гц, 1 Н), 7,35 (дд,  $J = 9,2, 3,2$  Гц, 1 Н), 7,80 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1 Н), 8,15 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1 Н), 9,00 (с, 1 Н), 14,14 (ш с, 1 Н).

Стадія 6:

В герметичній ємності барботували азотом суміш сполуки 414 (120 мг, 0,17 ммоль), диборонового пінаколового естеру (212 мг, 0,84 ммоль), та флуориду цезію (127 мг, 0,835 ммоль) в MeOH (8,4 мл) та воді (0,80 мл). Додавали розчин біс(ди-*трет*-бутил(4-диметиламінофеніл)фосфін)дихлорпаладію (II) (18 мг, 0,025 ммоль) в толуолі (0,5 мл). Суміш нагрівали при 60 °C протягом 1 години, потім розбавляли EtOAc, промивали насиченим сольовим розчином (2х), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували, концентрували. Залишок розчиняли в ДХМ (1 мл) та додавали HCl (4 N в діоксані, 1 мл, 4,2 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі, реакційну суміш концентрували та чистили, застосовуючи флеш-хроматографію, елюючи ДХМ/7 N  $\text{NH}_3$  MeOH (0-6%). Фракції, які містять бажаний продукт, концентрували та одержані в результаті тверді речовини розтирали з  $\text{Et}_2\text{O}$ , одержуючи Приклад 39 (20 мг, 33% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2,23 (ш с, 2 Н), 3,03 (ш с, 2 Н), 3,55 - 4,55 (м, 2 Н), 5,21 (ш с, 2 Н), 5,90 (с, 2 Н), 7,04 - 7,16 (м, 2 Н), 7,30 (дд,  $J = 8,9, 2,4$  Гц, 1 Н), 7,38 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1 Н), 7,75 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1 Н), 13,88 (ш с, 1 Н). РХМС  $m/z$  366  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання 7-аміно-12-флуор-16,17-дигідро-1Н,10Н-8,4-(метено)піразоло-[3,4-*d*][1,11,8]бензодіоксазациклотетрадецин-3-карбонітрилу (Приклад 40).





## Стадія 1:

Порядок дій, описаний для стадії 1 прикладу 39, застосовували, щоб одержати сполуку 415 (1,6 г, 49% вихід).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,28 (т,  $J = 7,0$  Гц, 3 Н), 3,07 (ш с, 2 Н), 4,13 - 4,22 (м, 2 Н), 4,25 (д,  $J = 6,6$  Гц, 2 Н), 4,40 (с, 2 Н), 4,95 - 5,34 (м, 1 Н), 6,63 (ш с, 1 Н), 6,89 - 7,06 (м, 2 Н), 7,13 (дд,  $J = 9,4, 2,6$  Гц, 1 Н), 13,29 (ш с, 1 Н).

## Стадія 2:

Порядок дій, описаний для стадії 2 прикладу 39, застосовували, щоб одержати сполуку 416 (930 мг, 67% вихід).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,97 (ш с, 1 Н), 7,38 (ш с, 1 Н), 7,18 - 7,05 (м, 2 Н), 7,02 - 6,90 (м, 2 Н), 6,49 (с, 1 Н), 5,19 (т,  $J = 5,4$  Гц, 1 Н), 4,41 (д,  $J = 5,0$  Гц, 2 Н), 4,18 (т,  $J = 6,4$  Гц, 2 Н), 3,06 (т,  $J = 5,9$  Гц, 2 Н).

## Стадія 3:

Порядок дій, описаний для стадії 3 прикладу 39, застосовували, щоб одержати сполуку 417 (700 мг, 81% вихід).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3,10 (т,  $J = 6,2$  Гц, 2 Н), 4,19 (т,  $J = 6,3$  Гц, 2 Н), 4,37 (с, 2 Н), 6,82 (с, 1 Н), 6,91 - 7,05 (м, 2 Н), 7,13 (дд,  $J = 9,6, 3,0$  Гц, 1 Н), 13,77 (ш с, 1 Н).

## Стадія 4:

Порядок дій, описаний для стадії 4 прикладу 39, застосовували, щоб одержати сполуку 418 (630 мг, 66% вихід).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3,10 (т,  $J = 6,2$  Гц, 2 Н), 4,20 (т,  $J = 6,2$  Гц, 2 Н), 4,34 (с, 2 Н), 6,91 - 7,05 (м, 2 Н), 7,13 (дд,  $J = 9,4, 3,2$  Гц, 1 Н).

## Стадія 5:

Порядок дій, описаний для стадії 5 прикладу 39, застосовували, щоб одержати сполуку 419 (180 мг, 16% вихід).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,41 (с, 9 Н) 3,16 (т,  $J = 6,2$  Гц, 2 Н) 4,25 (т,  $J = 6,3$  Гц, 2 Н) 5,00

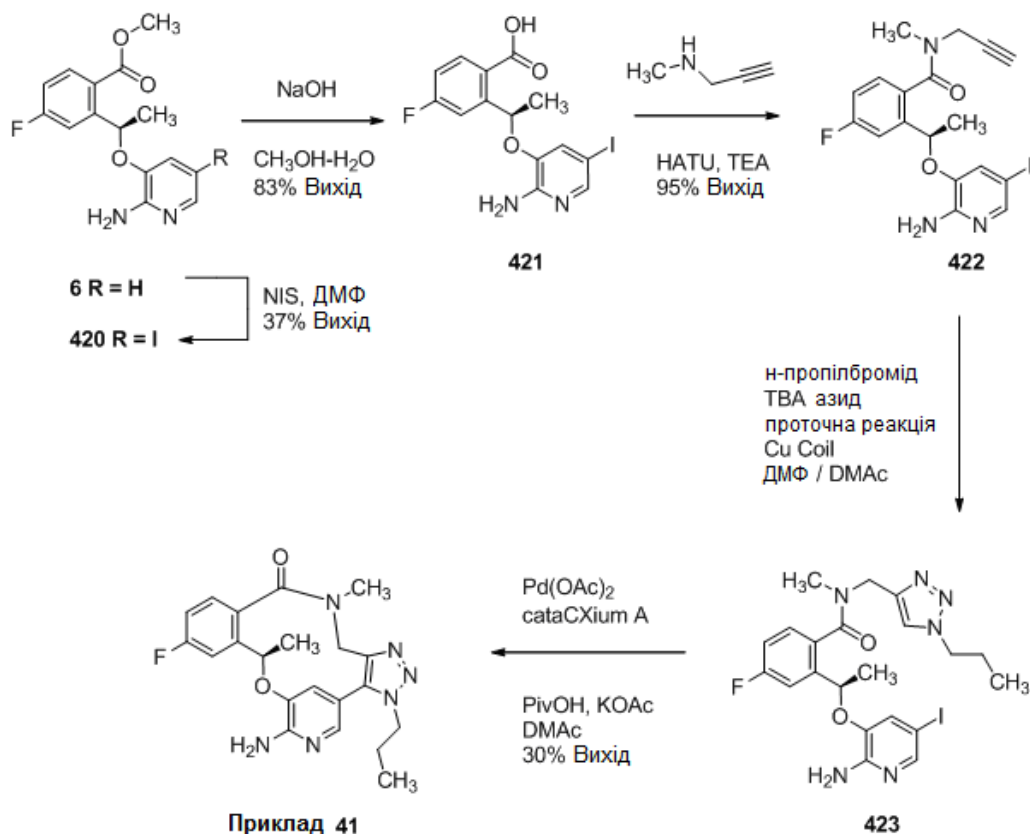
(с, 2 Н) 6,96 - 7,19 (м, 2 Н) 7,33 (дд,  $J = 9,3, 3,0$  Гц, 1 Н) 7,74 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1 Н) 8,17 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1 Н) 9,03 (с, 1 Н) 14,23 (ш с, 1 Н).

Стадія 6:

Порядок дій, описаний для стадії 6 прикладу 39, застосовували, щоб одержати Приклад 40 (25 мг, 29% вихід).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  3,06 - 3,17 (м, 2 Н), 4,51 (ш с, 2 Н), 5,19 (ш с, 2 Н), 5,54 (ш с, 2 Н), 7,02 - 7,19 (м, 2 Н), 7,37 (дд,  $J = 9,1, 3,0$  Гц, 1 Н), 7,67 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1 Н), 7,86 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1 Н), 13,46 (с, 1 Н). РХМС ЕС  $m/z$  352  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання (10*R*)-7-аміно-12-флуор-10,16-диметил-3-пропіл-16,17-дигідро-3*H*-8,4-(метено)[1,2,3]триазоло[4,5-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10*H*)-ону (Приклад 41).



Стадія 1:

Сполуку 6 (7,6 г, 26,2 ммоль) розчиняли в ДМФ (76 мл), одержуючи коричневий розчин, який охолоджували до  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  в атмосфері азоту. Н-йодсукцинімід (5,9 г, 26,2 ммоль) додавали порціями (7 порцій) без виявленої помітної екзотермії. Після нагрівання до кімнатної температури, ТШХ (50% EtOAc/гептан) показала, що була присутньою сполука 6. Реакційну суміш знову охолоджували до  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  та додавали ще NIS (5,6 г, 24,9 ммоль) протягом 2,5 год. Реакційна суміш гасили 10% водним розчином тиосульфату натрію (50 мл) та насиченим натрію бікарбонатом (30 мл). Коричневу суміш випаровували до залишку (приб. 60 мл), який розподіляли між EtOAc (200 мл) та 10% водним розчином тиосульфату натрію (200 мл). Після розділення, органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (100 мл) та потім насиченим сольовим розчином (100 мл). Водний шар знову екстрагували EtOAc (50 мл). Об'єднані EtOAc шари сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та випаровували, одержуючи а коричневий олійний залишок (приб. 7 г). Сирий продукт абсорбували на силікагелі та чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (елюент: від 20 до 40% EtOAc/гептан) та одержували сполуку 420 у вигляді коричневої твердої речовини (4,0 г, 37% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,88 (1 Н, м), 7,57 (2 Н, м), 7,21 (1 Н, t), 6,91 (1 Н, с), 6,13 (1 Н, м), 6,10 (2 Н, с), 3,85 (3 Н, с), 1,51 (3 Н, д). РХМС ЕС  $m/z$  417  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадія 2:

До розчину сполуки 420 (400 мг, 0,961 ммоль) в MeOH, додавали 2 М NaOH (1,0 мл, 2,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 6 годин, реакція пройшла тільки

на ~20% за РХМС. Додавали додатковий 4 М NaOH (1,0 мл, 4,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 11 год., реакція завершилась. Приблизно 70% розчинник видаляли при зниженому тиску, та залишок регулювали до pH = ~7 2N HCl. Осад збирали фільтрацією та промивали MeOH/вода, одержуючи сполуку 421 у вигляді твердої речовини (321 мг, 83% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  1,56 (д,  $J$  = 6,3 Гц, 3 Н), 6,19 (ш с, 2 Н), 6,33 (кв,  $J$  = 6,4 Гц, 1 Н), 6,93 (д,  $J$  = 1,5 Гц, 1 Н), 7,23 (тд,  $J$  = 8,5, 2,8 Гц, 1 Н), 7,54 (дд,  $J$  = 10,4, 2,5 Гц, 1 Н), 7,61 (д,  $J$  = 1,8 Гц, 1 Н), 7,97 (дд,  $J$  = 8,7, 5,9 Гц, 1 Н), 13,42 (ш с, 1 Н). РХМС АРСІ  $m/z$  403  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Стадія 2:

До розчину сполуки 421 (300 мг, 0,746 ммоль), N-метилпропаргіловий амін (57 мг, 0,82 ммоль), ДІЕА (289 мг, 2,24 ммоль) в ДМФ (3 мл) додавали НАТУ (340 мг, 0,895). Одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 1,5 год., реакція пройшла тільки на ~15%. Реакційну суміш нагрівали аж до 55 °С. Через 1 год., реакція завершилась. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розбавляли EtOAc та промивали водою, насиченим  $\text{NaHCO}_3$  та насиченим сольовим розчином. Органічний шар фільтрували, концентрували та чистили, застосовуючи флеш-хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю 3% - 50% EtOAc/гептан, та одержували сполуку 422 у вигляді світло-коричневої смоли (323 мг, 95% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  1,54 (д,  $J$  = 6,3 Гц, 3 Н), 2,85 (с, 3 Н), 3,07 (с, 1 Н), 4,33 - 4,40 (м, 2 Н), 5,35 - 5,50 (м, 1 Н), 6,12 (с, 1 Н), 7,17 - 7,28 (м, 1 Н), 7,30 - 7,37 (м, 1 Н), 7,50 (д,  $J$  = 8,1 Гц, 1 Н), 7,62 (д,  $J$  = 1,8 Гц, 1 Н). РХМС АРСІ  $m/z$  454  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

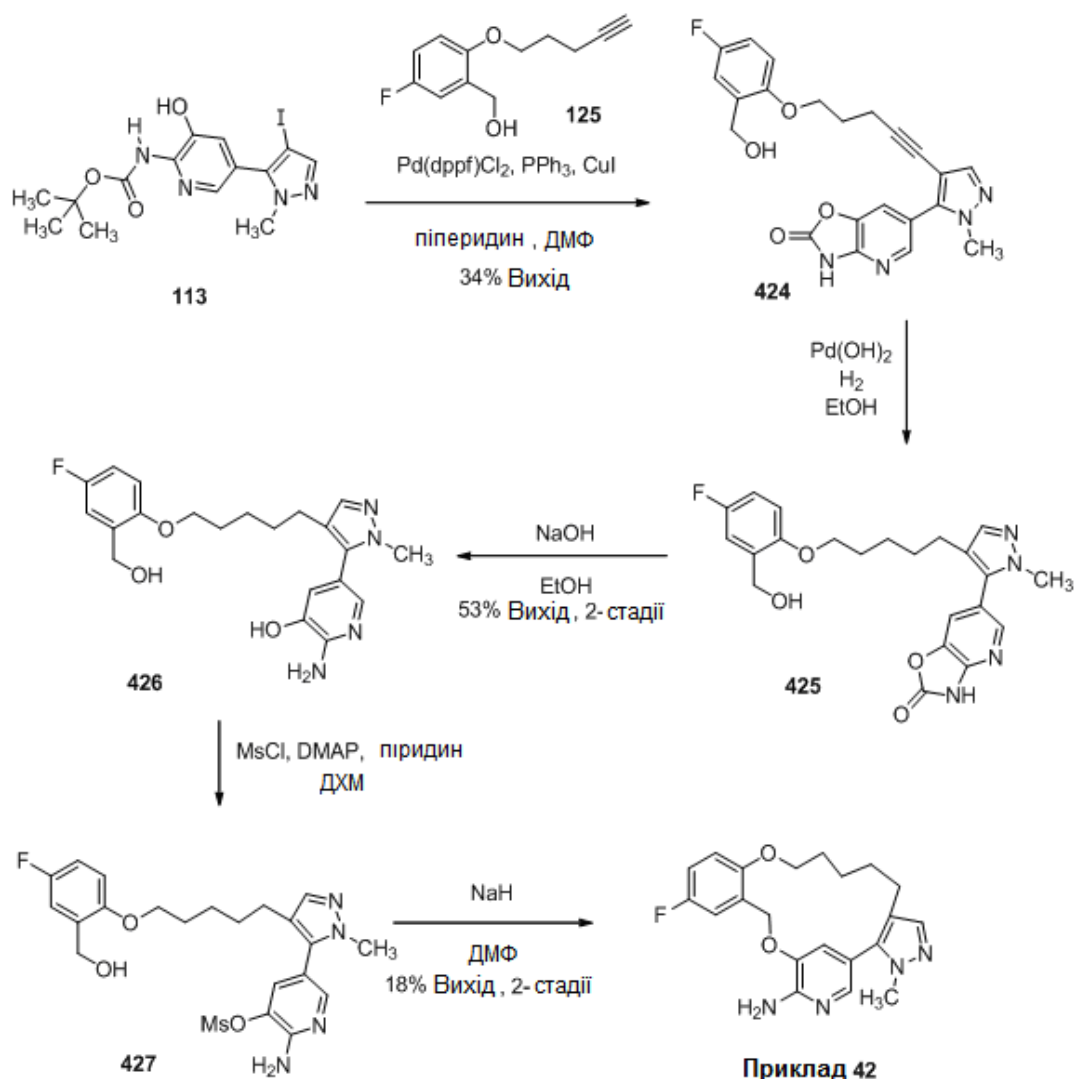
#### Стадія 3:

До розчину, що перемішували, 1-бромпропану (0,4 ммоль) в DMAc (200 мкл) додавали тетрабутиламонію азид (0,4 ммоль) по краплям (200 мкл/хв) як розчин в ДМФ (400 мкл). До даного розчину потім додавали сполуку 422 (91 мг, 0,2 ммоль) по краплям (200 мкл/хв) як розчин в DMAc (200 мкл). Через 30 секунд частину реакційної суміші (800 мкл) вприскували в пристрій проточний реактор та пропускали через змійовик з мідної трубки протягом 3 хвилин при 150 °С. Частину реакційної суміші потім охолоджували та збирали за УФ (280 нм), ініціюючи збирач фракцій. РХМС аналіз даної частини показав присутність потрібного масового іону для сполуки 423. РХМС  $m/z$  539  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Розчинник видаляли при продуванні  $\text{N}_2$  при 50 °С та застосовували сирий продукт на наступній стадії.

#### Стадія 4:

До сполуки 423 (108 мг, 0,2 ммоль) додавали сухий, дегазований DMAc (3 мл),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,0021 ммоль), cataCXium® А (0,0042 ммоль), півалеву кислоту (0,0067 ммоль) та KOAc (0,167 ммоль) в контрольованих умовах герметизованого робочого боксу (<50 м.ч.  $\text{O}_2$ , <50 м.ч.  $\text{H}_2\text{O}$ ). Реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розбавляли водою та EtOAc. Органічний шар збирали та промивали насиченим  $\text{NaHCO}_3$  та водою. Органічний шар фільтрували, та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, який елюювали сумішшю 30-90% EtOAc-гептан та одержували нечистий продукт. Зразок знову чистили, застосовуючи хроматографію з оберненою фазою, одержуючи Приклад 41 у вигляді білої твердої речовини (16 мг, 30% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  7,55 - 7,72 (м, 2 Н), 7,44 (дд,  $J$  = 5,7, 8,5 Гц, 1 Н), 7,16 (дт,  $J$  = 2,8, 8,5 Гц, 1 Н), 6,77 (с, 1 Н), 6,33 (с, 2 Н), 5,65 (кв,  $J$  = 7,2, 3,6 Гц, 1 Н), 4,51 (д,  $J$  = 14,4 Гц, 1 Н), 4,29 - 4,43 (м, 2 Н), 4,15 (д,  $J$  = 14,7 Гц, 1 Н), 2,99 (с, 3 Н), 1,73 - 1,83 (м, 2 Н), 1,67 (д,  $J$  = 6,1 Гц, 3 Н), 0,78 (т,  $J$  = 7,3 Гц, 3 Н). РХМС АРСІ  $m/z$  412  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання 12-флуор-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-14Н-16,20-(метено)піразоло[4,3-*g*][1,14,11]бензодіоксазациклогептадецин-17-аміну (Приклад 42).



## Стадія 1:

Суміш сполуки 113 (300 мг, 0,72 ммоль), сполуки 125 (300 мг, 1,4 ммоль), купруму йодиду (6,9 мг, 0,036 ммоль), трифенілфосфіну (9,4 мг, 0,036 ммоль) та  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (50,5 мг, 0,072 ммоль) в суміші ДМФ (4,81 мл) та піперидину (4,81 мл) барботували азотом, та потім нагрівали на олійній бані до 90 °С. Через 4 години реакційній суміші давали охолонути, та розбавляли етилацетатом. Розчин промивали насиченим водним  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3 x), насиченим сольовим розчином, та органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Розчин фільтрували, концентрували, та залишок піддавали колоночній хроматографії на силікагелі (50-100% ЕА/гептан), одержуючи сполуку 424 (102 мг, 34%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,69 (ш с, 1 Н), 8,22 (д,  $J=1,77$  Гц, 1 Н), 7,88 (д,  $J=1,77$  Гц, 1 Н), 7,64 (с, 1 Н), 7,12 (дд,  $J=9,35, 3,28$  Гц, 1 Н), 6,90 - 6,99 (м, 1 Н), 6,82, (дд,  $J=8,84, 4,55$  Гц, 1 Н), 5,12 (ш с, 1 Н), 4,45 (ш с, 2 Н), 3,96 (т,  $J=6,06$  Гц, 2 Н), 3,80 (с, 3 Н), 1,88 (квін,  $J=6,51$  Гц, 2 Н). РХМС  $m/z$  423  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 2:

Сполуку 424 (100 мг, 0,237 ммоль) розчиняли в етанолі (0,5 мл), та додавали паладію гідроксид (25 мг, 20% на вугіллі). Суміш обробляли сильним струменем азоту, потім піддавали дії водню під тиском 3-4 бар. Реакційну суміш перемішували та нагрівали до 60 °С протягом 12 годин. Реакційній ємності давали охолонути, та РХМС показала, що основний продукт був бажаним, але містив незначні кількості етилкарбамату. Реакційну суміш фільтрували через целітовий картридж, щоб видалити каталізатор, та промивали метанолом. Фільтрат концентрували, та до залишку (сполука 425) додавали 2N водний  $\text{NaOH}$  (2 мл) та метанол (0,8 мл). Реакційну суміш нагрівали до 90 °С протягом 4 годин, давали охолонути та перемішували протягом додаткових 48 годин. Суміш розбавляли  $\text{EtOAc}$  та промивали насиченим водним  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Водний шар регулювали до рН 6, застосовуючи 4N  $\text{HCl}$ , та далі екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4$ , концентрували та чистили, застосовуючи колоночну

хроматографію на силікагелі (0-10% MeOH/ДХМ), одержуючи сполуку 426 (5 мг, 53%) у вигляді безбарвної твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,72 (ш с, 1 H), 7,40 (д,  $J = 1,76$  Гц, 1 H), 7,31 (с, 1 H), 7,12 (дд,  $J = 9,57, 3,27$  Гц, 1 H), 6,93 - 7,02 (м, 1 H), 6,83 - 6,92 (м, 1 H), 6,79 (д,  $J = 1,76$  Гц, 1 H), 5,75 (с, 2 H), 5,13 (ш с, 1 H), 4,45 (с, 2 H), 3,88 (т,  $J = 6,42$  Гц, 2 H), 3,63 (с, 3 H), 2,31 (т,  $J = 7,55$  Гц, 2 H), 1,56 - 1,69 (м, 2 H), 1,41 - 1,56 (м, 2 H), 1,27 - 1,41 (м, 2 H). РХМС  $m/z$  401  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

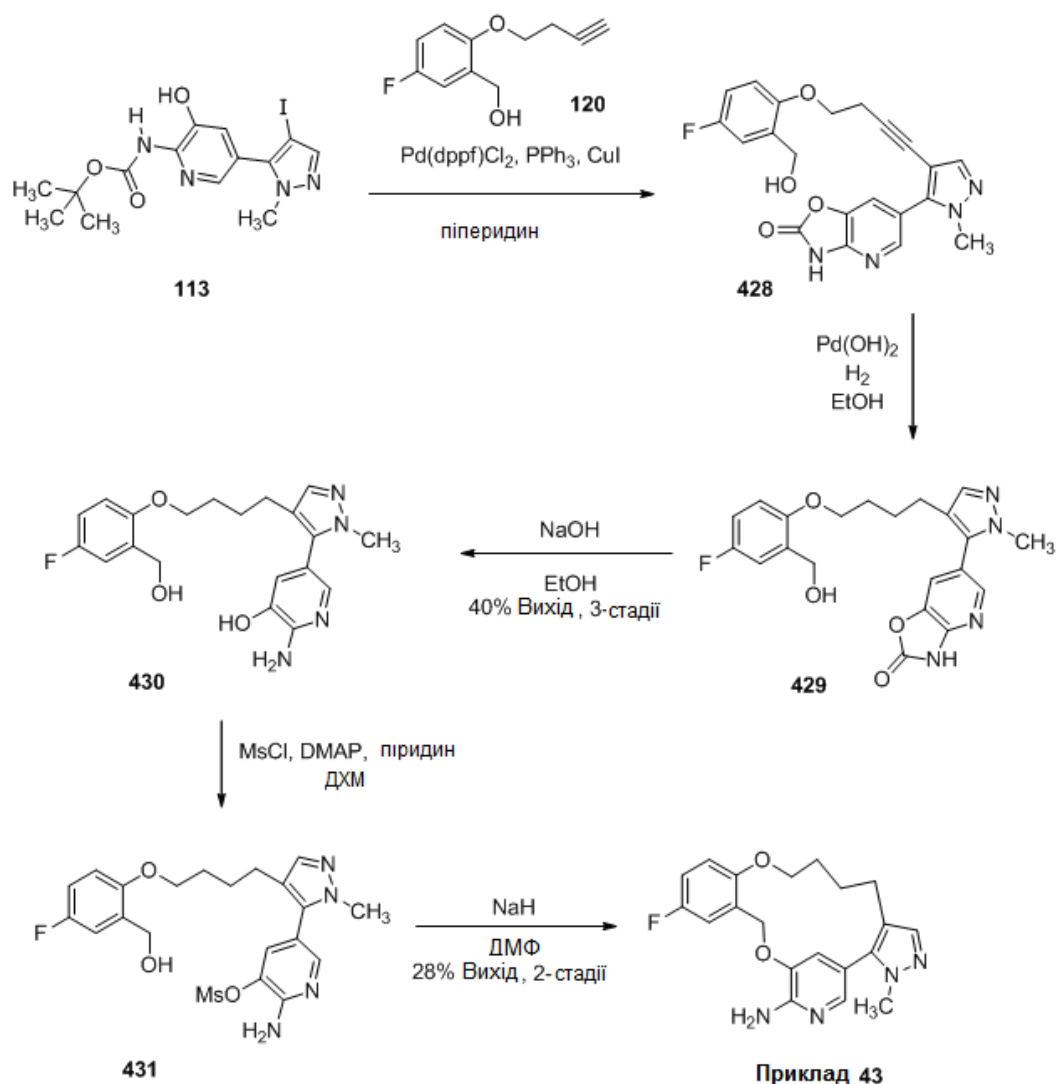
#### Стадія 3:

До охолодженого до 0 °С розчину сполуки 426 в ДХМ (500 мкл) додавали ТЕА (20,9 мкл, 0,15 ммоль), та каталітичну кількість DMAP (0,6 мг), потім розчин MsCl (9,7 мкл, 0,125 ммоль) в ДХМ (250 мкл). Реакційній суміші давали повільно нагрітися до кімнатної температури, та через одну годину РХМС показала, що бажаний продукт був основним утвореним компонентом. Реакційну суміш розбавляли ДХМ та промивали водою. Органічні шари сушили над ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували та концентрували. Після того як сушили протягом ночі у високому вакуумі, сполуку 427 (53 мг, 89%) виділяли у вигляді світлої пінної твердої речовини, яку застосовували без

#### Стадія 4:

До розчину сполуки 427 (50 мг, 0,1 ммоль) в ДМФ (2,08 мл) додавали NaH (5,6 мг, 0,15 ммоль, 60% дисперсія). Реакційну суміш нагрівали до 50 °С протягом 3 годин. Додавали додаткову порцію NaH (5 мг), та реакційну суміш нагрівали протягом додаткових години. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали сумішшю насичений водний  $\text{NH}_4\text{Cl}$ /вода, насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували та концентрували. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-10% MeOH/ДХМ), одержуючи Приклад 42 (6 мг, 20%) у вигляді жовтої кремової твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,55 (с, 1 H), 7,23 - 7,30 (м, 2 H), 7,02 - 7,10 (м, 1 H), 6,95 - 7,02 (м, 1 H), 6,86 (с, 1 H), 5,77 (ш с, 2 H), 5,26 (с, 2 H), 4,01 (т,  $J = 5,41$  Гц, 2 H), 3,65 (с, 3 H), 2,30 (т,  $J = 6,29$  Гц, 2 H), 1,68 (м,  $J = 5,29$  Гц, 2 H) 1,41 - 1,58 (м, 4 H). РХМС APCL  $m/z$  383  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання 12-флуор-3-метил-16,17,18,19-тетрагідро-3H,10H-8,4-(метено)піразоло [4,3- $f$ ][1,13,10]бензодіоксазациклогексадецин-7-аміну (Приклад 43)



Приклад 43

## Стадія 1:

Суміш сполуки 113 (400 мг, 0,96 ммоль), сполуки 120 (233 мг, 1,2 ммоль), купруму йодиду (9,1 мг, 0,048 ммоль), трифенілфосфіну (25,2 мг, 0,096 ммоль) та  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (33,7 мг, 0,048 ммоль) в піперидині (6,4 мл) барботували азотом, та потім нагрівали на олійній бані до 90 °C. Через 4 години реакційній суміші давали охолонути, та розбавляли EtOAc. Розчин промивали насиченим водним  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3x), насиченим сольовим розчином, та органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Розчин фільтрували, концентрували, та залишок піддавали колоночній хроматографії на силікагелі (0-10% MeOH/ДХМ), одержуючи сполуку 428 у вигляді смолистої твердої речовини, забрудненої надлишком піперидину. Дану речовину застосовували без додаткової очистки на наступній стадії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,22 (с, 1 H), 8,06 (д,  $J = 2,01$  Гц, 1 H), 7,64 (с, 1 H) 7,45 (д,  $J = 1,76$  Гц, 1 H), 7,13 (дд,  $J = 9,32, 2,77$  Гц, 1 H), 6,92 - 7,01 (м, 2 H), 5,13 (ш с, 1 H), 4,48 (д,  $J = 2,27$  Гц, 2 H), 4,06 (т,  $J = 6,67$  Гц, 2 H), 3,82 (с, 3 H), 2,78 (т,  $J = 6,55$  Гц, 2 H). РХМС  $m/z$  409  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 2:

Сполуку 428 (400 мг, 0,979 ммоль) розчиняли в етанолі (9,8 мл) та додавали паладію гідроксид (40 мг, 20% на вугіллі). Суміш обробляли сильним струменем азоту, потім піддавали дії водню під тиском 3-4 бар. Реакційну суміш перемішували та нагрівали до 50 °C протягом 18 годин. Реакційній ємності давали охолонути, та РХМС показала, що основний продукт був бажаним, але містив незначні кількості етилкарбамату. Реакційну суміш фільтрували через целітовий картридж, щоб видалити каталізатор, та промивали метанолом. Фільтрат концентрували, розчиняли в етанолі (10 мл) та додавали 15% водний NaOH (7,83 мл). Реакційну суміш нагрівали до 85 °C протягом 12 годин та давали охолонути. Суміш нейтралізували 1N водним HCl та екстрагували EtOAc. Органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4$ , концентрували та чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-10% MeOH/ДХМ), одержуючи сполуку 430 (151 мг, 40%) у вигляді безбарвної твердої речовини.  $^1\text{H}$

ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,72 (ш с, 1 H), 7,41(д,  $J = 1,76$  Гц, 1 H), 7,33 (с, 1 H), 7,12 (дд,  $J = 9,44, 3,15$  Гц, 1 H), 6,91 - 7,02 (м, 1 H), 6,85 (дд,  $J = 8,81, 4,53$  Гц, 1 H), 6,79 (д,  $J = 2,01$  Гц, 1 H), 5,75 (с, 2 H), 5,13 (ш с, 1 H), 4,45 (с, 2 H), 3,87 (т,  $J = 6,04$  Гц, 2 H), 3,64 (с, 3 H), 2,35 (т,  $J = 7,30$  Гц, 2 H), 1,47 - 1,74 (м, 4 H). РХМС  $m/z$  387  $[M+H]^+$ .

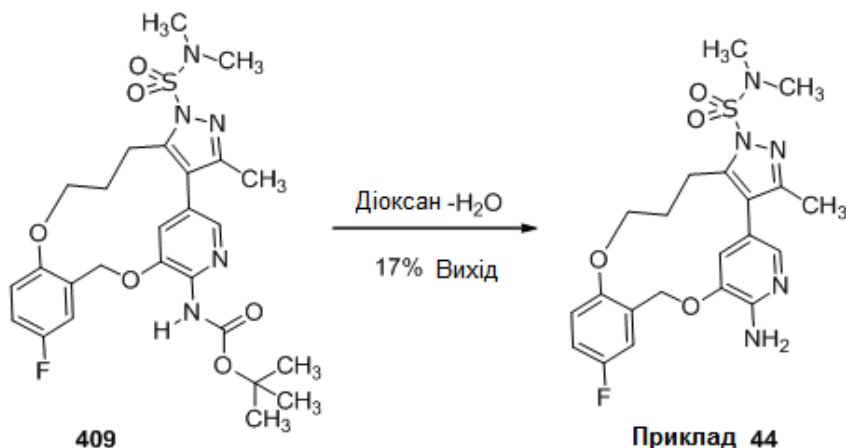
5 Стадія 3:

До охолодженого до 0 °С розчину сполуки 430 (150 мг, 0,388 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали ТЕА (65 мкл, 0,47 ммоль) та каталітичну кількість DMAP (2-3 мг), потім розчин MsCl (30 мкл, 0,39 ммоль) в ДХМ (0,5 мл). Реакційній суміші давали повільно нагрітися до кімнатної температури. Через 2 години, піридин (2 мл) та MsCl (15 мкл, 0,2 ммоль) додавали до реакційної суміші, якій давали перемішуватись протягом додаткової години. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, та промивали насиченим водним  $NH_4Cl$ , та насиченим сольовим розчином. Органічні шари сушили над ( $MgSO_4$ ), фільтрували та концентрували. Після того, як сушили протягом ночі у високому вакуумі, сполуку 431 (156 мг, 86%), виділяли у вигляді оранжевої смоли, яку застосовували без очистки на стадії циклізації.

15 Стадія 4:

До розчину сполуки 431 (156 мг, 0,34 ммоль) в ДМФ (2,08 мл) додавали NaH (13,4 мг, 0,34 ммоль, 60% дисперсія). Реакційну суміш нагрівали до 50 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали сумішшю насичений водний  $NH_4Cl$ /вода, насиченим сольовим розчином, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували та концентрували. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-8% MeOH/ДХМ), одержуючи Приклад 43 (40 мг, 32%) у вигляді жовтої кремової твердої речовини.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, 80 °С, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,50 - 7,57 (м, 2 H), 7,29 - 7,33 (м, 2 H), 7,01 - 7,09 (м, 1 H), 6,92 - 7,00 (м, 1 H), 5,77 (ш с, 2 H), 5,28 (с, 2 H), 4,02 (т,  $J = 5,54$  Гц, 2 H), 3,69 (с, 3 H), 2,18 - 2,34 (м, 2 H), 1,71 - 1,89 (м, 4 H). РХМС APCL  $m/z$  369  $[M+H]^+$ .

25 Одержання 7-аміно-12-флуор-*N,N*,3-триметил-17,18-дигідро-10*H*-8,4-(метено) піразоло[3,4-*e*][1,12,9]бензодіоксазациклопентадецин-1(16*H*)-сульфонаміду (Приклад 44)

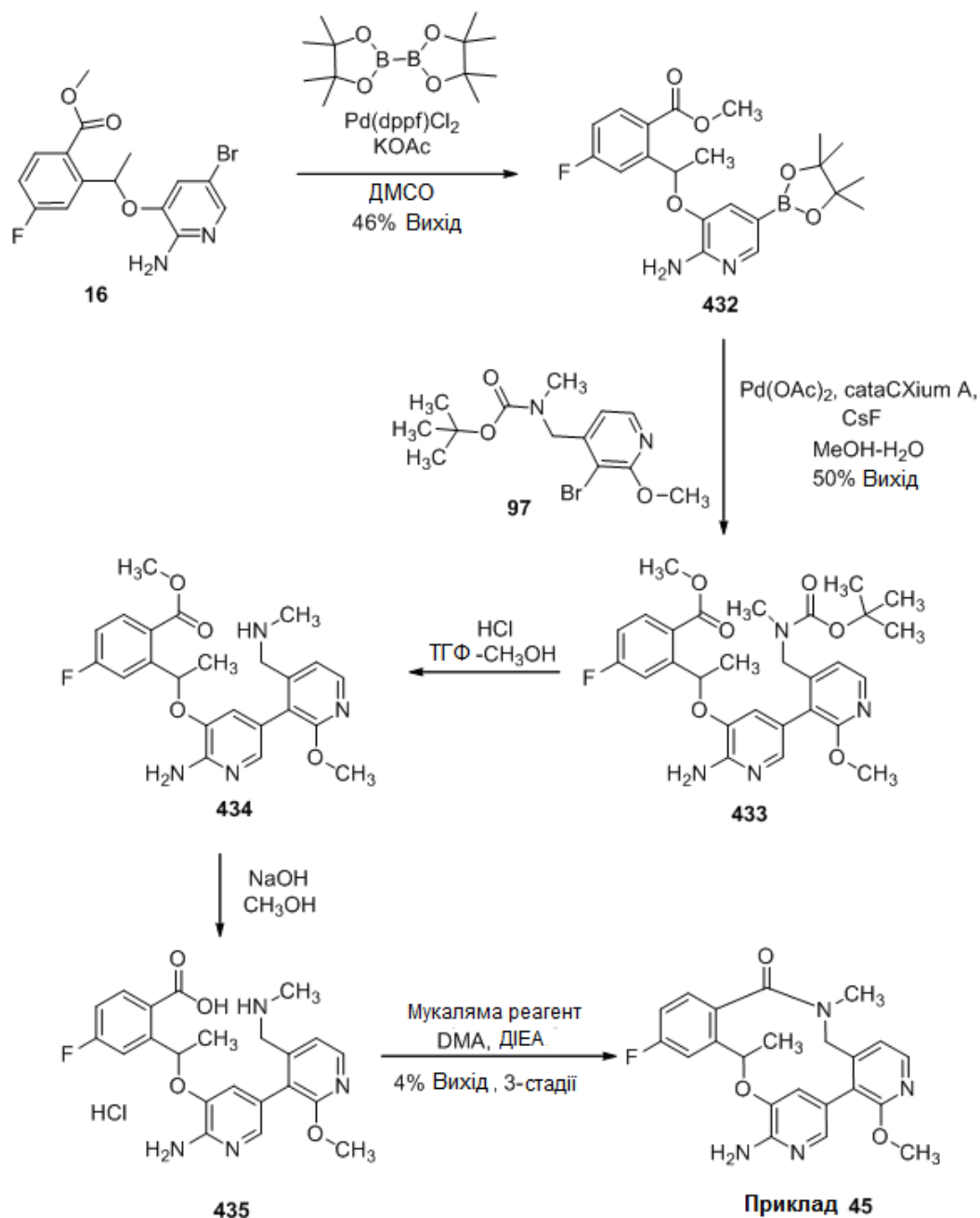


30 Сполуку 409 (30 мг, 0,053 ммоль) розчиняли в суміші діоксані/вода (500 мкл/50 мкл), та нагрівали до 100 °С протягом 14 годин. Реакційну суміш концентрували та чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-60% EtOAc/ДХМ), далі застосовуючи ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи Приклад 44 (13 ммоль, 17% - визначену за ELSD аналізом ДМСО розчину), який відправляли безпосередньо на скринінг.  $^1H$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,51 (д,  $J = 1,65$  Гц, 1 H), 7,37 (дд,  $J = 8,78, 2,74$  Гц, 1 H), 7,33 (д,  $J = 1,65$  Гц, 1 H), 7,07 - 7,17 (м, 2 H), 5,85 (с, 2H), 5,22 (с, 2 H), 4,18 (м,  $J = 4,94$  Гц, 2 H), 2,96 (с, 6 H), 2,88 (ш с, 2 H), 2,30 (с, 2 H), 2,24 (с, 3 H). РХМС EC  $m/z$  462  $[M+H]^+$ .

35 Одержання 8-аміно-13-флуор-4-метокси-11,17-диметил-17,18-дигідро-9,5-(метено) піридо[3,4-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклопентадецин-16(11*H*)-ону (Приклад 45)

40





## Стадія 1:

Суміш бромвмісної вихідної сполуки 16 (1,364 г, 3,70 ммоль), біс(пінаcolato)диборону (1,44 г, 5,54 ммоль), KOAc (1,27 г, 12,9 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (272 мг, 0,333 ммоль) та безводного ДМСО (17 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, одержуючи темно-оранжеву суспензію. Суміш потім нагрівали до 80 °C протягом 5 годин. EtOAc додавали до суміш, до Si-Thiol. Суспензії давали охолонути до кімнатної температури з перемішуванням. Через 30 хвилин, суміш фільтрували та тверді речовини промивали EtOAc. Фільтрат (прозорий темно-оранжевий) далі розбавляли EtOAc та промивали водою (2x) та потім насиченим сольовим розчином. Водні шари знову екстрагували EtOAc (2x). Органічні шари об'єднували та промивали 1M HCl. Водні шари збирали та потім охолоджували до 0 °C та нейтралізували 10 M NaOH (водн.) до pH = 7. Суспензію потім екстрагували EtOAc та органічні шари об'єднували та промивали насиченим сольовим розчином. Органічний шар потім сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували, одержуючи 1,42 г сирого продукту у вигляді коричневої твердої речовини. Речовину розчиняли в мінімальну кількість EtOAc та потім гептан додавали. Утворювався осад. Суміші давали постояти протягом 1 години, та потім фільтрували та промивали гептаном, одержуючи сполуку 432 (702,2 мг, 46%) у вигляді світло-коричневої



твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  7,94 (дд,  $J = 8,80, 5,87$  Гц, 1 Н), 7,74 (с, 1 Н), 7,68 (дд,  $J = 10,56, 2,35$  Гц, 1 Н), 7,25 (тд,  $J = 8,36, 2,64$  Гц, 1 Н), 6,87 (с, 1 Н), 6,36 (с, 2 Н), 6,26 (кв,  $J = 6,46$  Гц, 1 Н), 3,91 (с, 3 Н), 1,57 (д,  $J = 5,87$  Гц, 3 Н), 1,21 (д,  $J = 5,87$  Гц, 12 Н).

#### Стадія 2:

- 5 До мікрохвильової ємності додавали сполуку 97 (100 мг, 0,3 ммоль), сполуку 432 (189 мг, 0,45 ммоль), флуорид цезію (138 мг, 0,91 ммоль), cataCXium A (12,9 мг, 0,036 ммоль), паладію ацетат (8,1 мг, 0,036 ммоль), метанол (3 мл) та воду (0,3 мл). Реакційну суміш дегазували, та ємність герметизували та нагрівали до 80 °C протягом 2 годин. Суміш розбавляли EtOAc, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували та концентрували. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (20-50% EtOAc/Гептан, потім 5-10% MeOH/EtOAc), одержуючи сполуку 433 (82 мг, 50%) у вигляді коричневої смоли.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,96 - 8,10 (м, 2 Н), 7,46 (д,  $J = 13,64$  Гц, 1 Н), 7,27 - 7,35 (м, 1 Н), 7,00 (т,  $J = 7,33$  Гц, 1 Н), 6,75 (д,  $J = 5,31$  Гц, 1 Н), 6,51 (ш с, 1 Н), 6,30 - 6,37 (м, 1 Н), 4,96 (ш с, 2 Н), 3,87 (с, 3 Н), 3,66 - 3,77 (м, 3 Н), 2,53 - 2,68 (м, 3 Н), 1,63 - 1,69 (м, 3 Н), 1,41 (ш с, 9 Н). РХМС  $m/z$  541  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

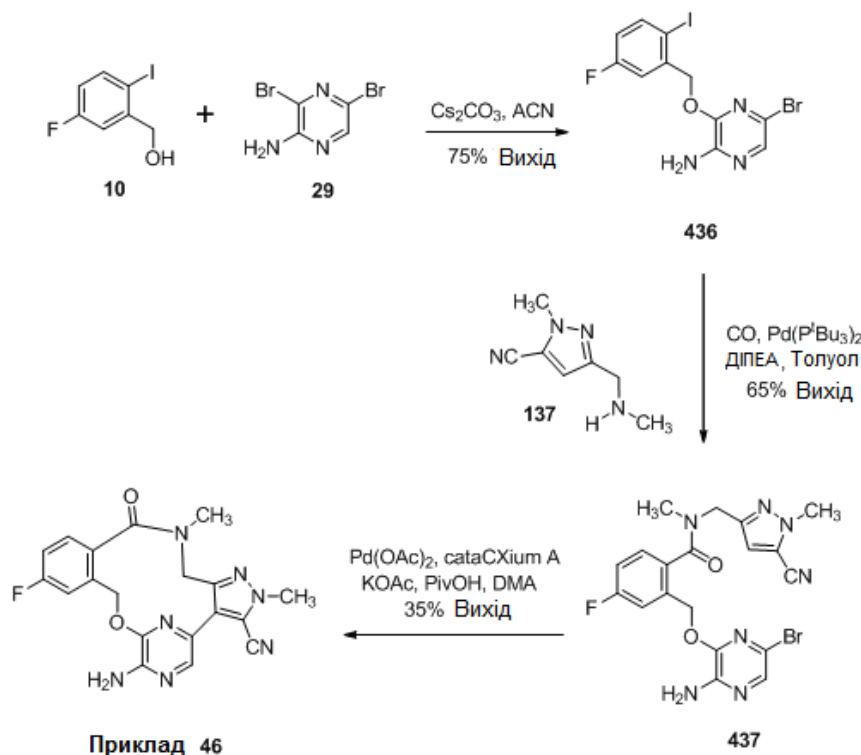
#### Стадія 3:

- 20 Сполуку 433 (82 мг, 0,15 ммоль) розчиняли в ТГФ (1 мл) та MeOH (0,3 мл), потім додавали 38% HCl (0,1 мл). Реакційну суміш нагрівали, застосовуючи олійну баню при 50 °C протягом 4 годин. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та додавали 50% водний NaOH до досягнення pH 12 (~0,2 мл). Додавали 0,3 мл MeOH, та реакційну суміш нагрівали при 50 °C протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували, та піддавали ліофілізації. Тверду речовину фільтрували та промивали EtOAc, потім MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та фільтрати концентрували, одержуючи сполуку 435 (126 мг) у вигляді білої твердої речовини, яку застосовували на наступній стадії без додаткової очистки.

#### Стадія 4:

- 25 Сполуку 435 (65 мг, 0,15 ммоль) розчиняли в DMA (15 мл), та розчин охолоджували до 0 °C. Додавали DІЕА (53 мкл, 0,3 ммоль), потім CMP1 (43,1 мг, 0,17 ммоль), та суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли водою, та піддавали ліофілізації. Тверду речовину промивали EtOAc та MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , фільтрати концентрували та чистили, застосовуючи ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи Приклад 45 (2,38 мг, 4%) у вигляді майже білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Ацетон- $d_6$ )  $\delta$  8,03 - 8,15 (м, 1 Н), 7,59 (дд,  $J = 10,11, 2,53$  Гц, 1 Н), 7,53 (д,  $J = 2,02$  Гц, 1 Н), 7,31 (дд,  $J = 8,46, 5,68$  Гц, 1 Н), 7,19 (с, 1 Н), 6,96 - 7,06 (м, 2 Н), 5,76 - 5,85 (м, 1 Н), 5,47 (с, 1 Н), 4,28 (с, 2 Н), 3,79 - 3,87 (м, 3 Н), 3,06 (с, 3 Н), 1,69 - 1,74 (м, 3 Н). РХМС APC1  $m/z$  409  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 35 Одержання 7-аміно-12-флуор-2,16-диметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагідро-2H-8,4-(азено)піразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-3-карбонітрилу (Приклад 46)



## Стадія 1:

Сполуку 10 (1,89 г, 7,5 ммоль), сполуку 29 (2,28 г, 9 ммоль) та карбонат цезію (6,11 г, 18,7 ммоль) змішували в ацетонітрилі (75 мл) та нагрівали при 80°C протягом 18 годин. Сиру суспензію додавали до насиченого сольового розчину (400 мл), та одержані в результаті рудуватого кольору тверді речовини збирали фільтрацією та промивали водою. Частково висушені тверді речовини перекристалізовували з гарячого ацетонітрилу (~200 мл), одержуючи сполуку 436 (2,37 г, 75%) у вигляді оранжевої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,92 (дд, 1 H), 7,58 - 7,69 (м, 2 H), 7,05 (тд,  $J = 8,65, 3,24$  Гц, 1 H), 6,69 (с, 2 H), 5,27 (с, 2 H). РХМС  $m/z$  423/425  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 2:

Сполуку 436 (450 мг, 1,06 ммоль), сполуку 137 (155 мг, 0,30 ммоль), ДІЕА (0,578 мл, 3,32 ммоль) та  $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$  (43,3 мг, 0,083 ммоль) розчиняли в толуолі (40 мл) в бомбі з нержавіючої сталі та нагрівали до 85 °C при тиску 4 бар СО протягом 15 годин. Суміш концентрували та чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (25-100% EtOAc/гептан), одержуючи сполуку 437 (255 мг, 65%) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, 80°C,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  м.ч. 7,64 (с, 1 H), 7,51 (дд,  $J = 10,20, 2,64$  Гц, 1 H), 7,40 (дд,  $J = 8,31, 5,79$  Гц, 1 H), 7,15 - 7,32 (м, 1 H), 6,94 (с, 1 H), 6,23 (ш с, 2 H), 5,34 (с, 2 H), 4,13 - 4,83 (м, 2 H), 3,95 (с, 3 H), 2,87 (ш с, 3 H). РХМС  $m/z$  474/476  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 3:

Сполуку 437 (125 мг, 0,264 ммоль), cataCXium A (29,2 мг, 0,079 ммоль), паладію ацетат (9 мг, 0,04 ммоль), KOAc (130 мг, 1,32 ммоль), та півалеву кислоту (8,1 мг, 0,079 ммоль) розчиняли в DMA (5,29 мл) в мікрохвильовій ємності. Ємність обробляли сильним струменем азоту, та нагрівали в мікрохвильовій печі при 150 °C протягом 1 години. Суміш розбавляли водою, та тверді речовини видаляли фільтрацією. Водну фазу екстрагували EtOAc, промивали насиченим сольовим розчином. Тверді речовини об'єднували з органічними шарами та сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Органічні шари фільтрували, та концентрували. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (25-100% 3:1 ДХМ в гептанах/5% MeOH в EtOAc). Розтиранням продукту, що містить фракції МТБЕ одержували Приклад 46 (36 мг, 35%) у вигляді безбарвної твердої речовини як суміш атропоізомерів.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,80 (с, 1 H), 7,35 - 7,53 (м, 2 H), 7,19 (тд,  $J = 8,50, 2,64$  Гц, 1 H), 6,75 (с, 2 H), 5,57 (дд,  $J = 12,46, 1,64$  Гц, 1 H), 5,10 (д,  $J = 12,59$  Гц, 1 H), 4,23 - 4,50 (м, 2 H), 4,04 (с, 3 H), 2,88 (с, 3 H). РХМС АРСІ  $m/z$  394  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Аналітичне хіральне розділення шляхом SFC здійснювали, застосовуючи Chiralpak OD-H (4,6 мм x 250 мм колонка, розмір частинки - 5 мікрон), який елюювали сумішшю 30% MeOH в  $\text{CO}_2$  витримували при 35 °C при 140 бар. Швидкість потоку 3 мл/хвилину давала  $R_t(\text{Пік } 1) = 4,85$

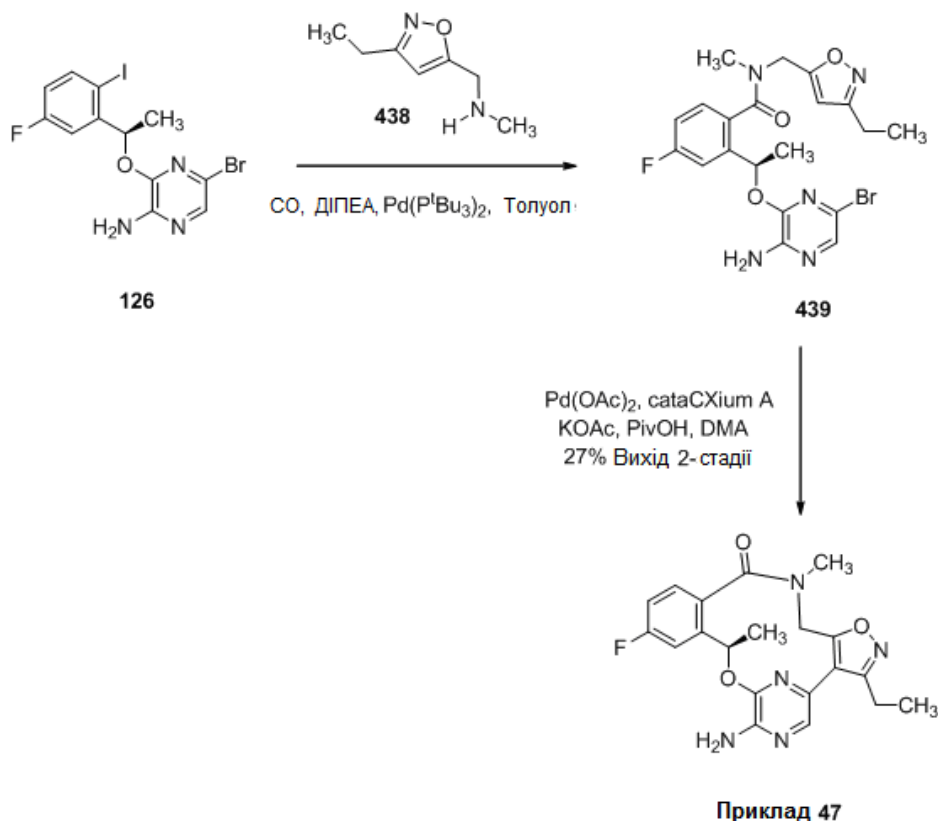
хвилини та  $Rt_{(пик\ 2)} = 5,79$  хвилини.

Приклад 46 (Атропоізомерний пік 1): 99% ен.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  7,79 (с, 1 H), 7,37 - 7,56 (м, 2 H), 7,19 (тд,  $J = 8,46, 2,78$  Гц, 1 H), 6,77 (с, 2 H), 5,57 (дд,  $J = 12,51, 1,64$  Гц, 1 H), 5,10 (д,  $J = 12,38$  Гц, 1 H), 4,25 - 4,41 (м, 2 H), 4,04 (с, 3 H), 2,88 (с, 3 H).

5 Приклад 46 (Атропоізомерний пік 2): 96% ен.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  м.ч. 7,79 (с, 1 H), 7,37 - 7,53 (м, 2 H), 7,19 (тд,  $J = 8,53, 2,65$  Гц, 1 H), 6,77 (с, 2 H), 5,57 (дд,  $J = 12,38, 1,52$  Гц, 1 H), 5,10 (д,  $J = 12,63$  Гц, 1 H), 4,24 - 4,47 (м, 2 H), 4,04 (с, 3 H), 2,88 (с, 3 H).

Одержання (10*R*)-7-аміно-3-етил-12-флуор-10,16-диметил-16,17-дигідро-8,4-(азено)[1,2]оксазоло[4,5-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10*H*)-ону (Приклад 47)

10



Стадія 1:

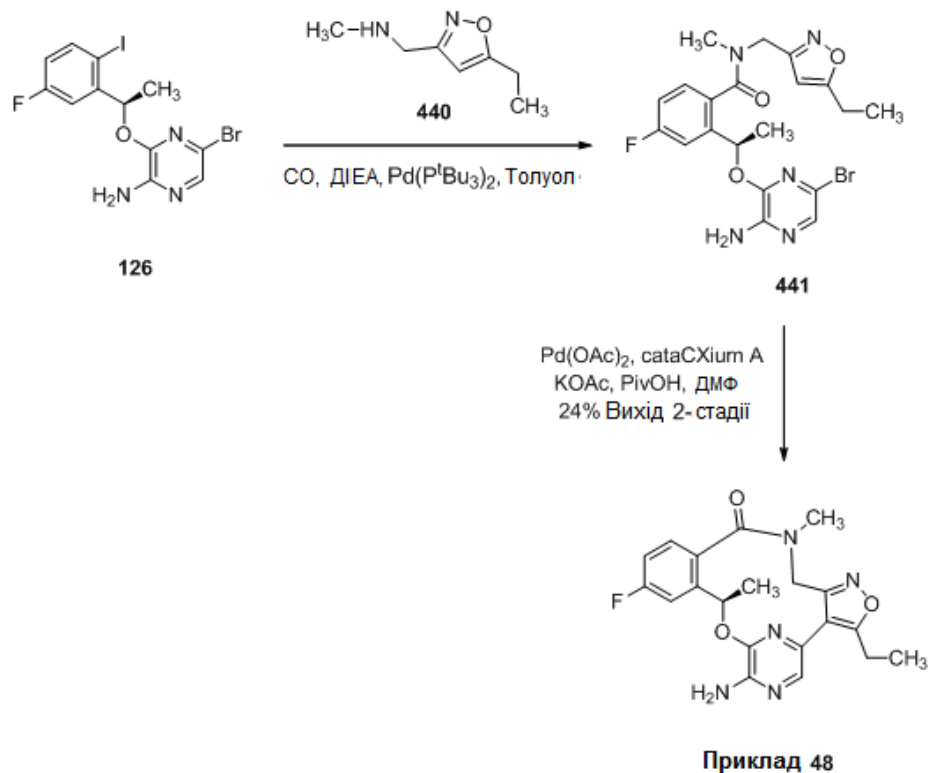
15 Сполуку 126 (286 мг, 0,653 ммоль), сполуку 438 (115 мг, 0,653 ммоль), ДІЕА (0,455 мл, 2,61 ммоль),  $Pd(P^tBu_3)_2$  (33,9 мг, 0,05 ммоль) розчиняли в толуолі (20 мл) в ємності з нержавіючої сталі. Реактор витримували під тиском 4 бар CO та нагрівали до 85 °C протягом 14 годин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали водою, насиченим водним  $NH_4Cl$  та насиченим сольовим розчином. Органічні шари сушили над ( $MgSO_4$ ) та концентрували. Залишок, сполуку 439, застосовували на наступній стадії без додаткової очистки.

20 Стадія 2:

25 Сполуку 439 (312 мг, 0,653 ммоль), KOAc (320 мг, 3,26 ммоль), півалеву кислоту (16,8 мг, 0,163 ммоль) змішували в ДМФ (4,35 мл), та розчин продували азотом. Потім додавали  $Pd(OAc)_2$  (14,6 мг, 0,065 ммоль) та cataCXium A (48,4 мг, 0,131 ммоль), та реакційну суміш нагрівали до 150 °C протягом 45 хвилин в мікrohrильовій печі. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували та концентрували. Очисткою із застосуванням ВЕРХ з оберненою фазою одержували Приклад 47 (71 мг, 27%) у вигляді безбарвної твердої речовини.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,31 - 7,25 (м, 3 H), 7,08 (дт,  $J = 2,6, 8,2$  Гц, 1 H), 6,30 - 6,22 (м, 1 H), 4,57 (д,  $J = 13,6$  Гц, 1 H), 4,41 (д,  $J = 13,4$  Гц, 1 H), 3,12 (с, 3 H), 3,01 - 2,77 (м, 2 H), 1,84 (д,  $J = 6,6$  Гц, 3 H), 1,39 (т,  $J = 7,6$  Гц, 3 H). РХМС АРСІ  $m/z$  398  $[M+H]^+$ .

30

Одержання (10*R*)-7-аміно-3-етил-12-флуор-10,16-диметил-16,17-дигідро-8,4-(азено)-[1,2]оксазоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10*H*)-ону (Приклад 48)



Приклад 48

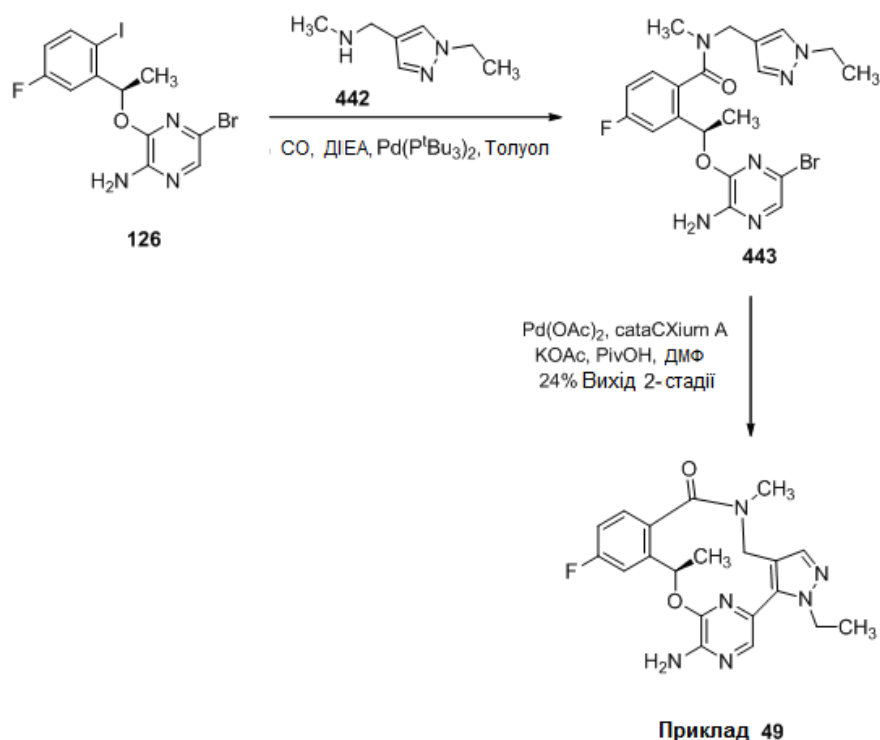
## Стадія 1:

Сполуку 126 (285 мг, 0,650 ммоль), сполуку 440 (115 мг, 0,650 ммоль), DIEA (0,453 мл, 2,61 ммоль), Pd (P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (33,9 мг, 0,05 ммоль) розчиняли в толуолі (20 мл) в ємності з нержавіючої сталі. Реактор витримували під тиском до 4 бар CO та нагрівали до 85 °C протягом 14 годин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали водою, насиченим водним NH<sub>4</sub>Cl та насиченим сольовим розчином. Органічні шари сушили над (MgSO<sub>4</sub>) та концентрували. Залишок, сполуку 441, застосовували на наступній стадії без додаткової очистки.

## Стадія 2:

Сполуку 441 (311 мг, 0,650 ммоль), KOAc (320 мг, 3,26 ммоль), півалеву кислоту (16,8 мг, 0,163 ммоль) змішували в ДМФ (5 мл), та розчин продували азотом. Потім додавали Pd(OAc)<sub>2</sub> (14,6 мг, 0,065 ммоль) та cataCXium A (48,6 мг, 0,131 ммоль), та реакційну суміш нагрівали до 150°C протягом 45 хвилин в мікрохвильовій печі. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували. Очисткою із застосуванням ВЕРХ з оберненою фазою одержували Приклад 48 (62 мг, 24%) у вигляді безбарвної твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (с, 1 H), 7,31 - 7,27 (м, 1 H), 7,21 (дд, *J* = 5,5, 8,4 Гц, 1 H), 7,01 (дт, *J* = 2,6, 8,3 Гц, 1 H), 6,16 - 6,03 (м, 1 H), 5,01 (ш с, 2 H), 4,67 (д, *J* = 14,1 Гц, 1 H), 4,33 (д, *J* = 14,1 Гц, 1 H), 3,11 (с, 3 H), 2,95 - 2,75 (м, 2 H), 1,76 (д, *J* = 6,6 Гц, 3 H), 1,34 (т, *J* = 7,5 Гц, 3 H). РХМС АРСІ *m/z* 398 [M+H]<sup>+</sup>.

Одержання (10*R*)-7-аміно-3-етил-12-флуор-10,16-диметил-16,17-дигідро-3*H*-8,4-(азено)піразоло[3,4-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10*H*)-ону (Приклад 49)



## Стадія 1:

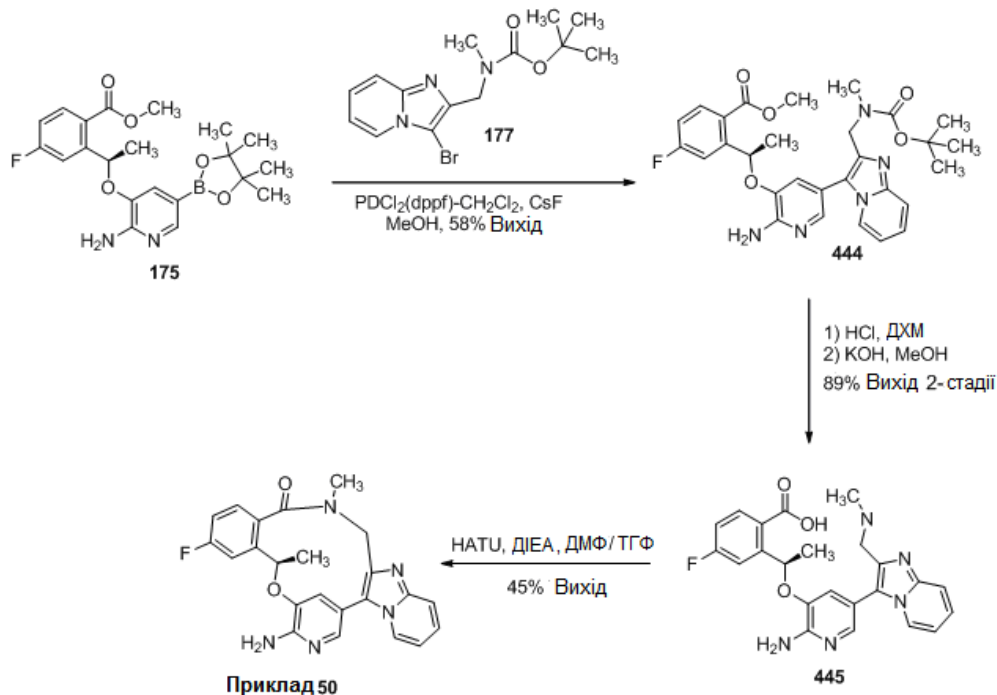
Сполуку 126 (314 мг, 0,718 ммоль), сполуку 442 (100 мг, 0,718 ммоль), ДІЕА (0,5 мл, 2,87 ммоль), Pd (P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (37,5 мг, 0,072 ммоль) розчиняли в толуолі (20 мл) в ємності з нержавіючої сталі. Реактор витримували під тиском до 4 бар CO, та нагрівали до 85 °C протягом 14 годин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали водою, насиченим водним NH<sub>4</sub>Cl та насиченим сольовим розчином. Органічні шари сушили над (MgSO<sub>4</sub>) та концентрували. Залишок, сполуку 443, застосовували на наступній стадії без додаткової очистки. РХМС *m/z* 477/479 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадія 2:

Сполуку 443 (258 мг, 0,540 ммоль), KOAc (265 мг, 2,7 ммоль), півалеву кислоту (13,9 мг, 0,135 ммоль) змішували в ДМФ (4 мл), та розчин продували азотом. Потім додавали Pd(OAc)<sub>2</sub> (12,1 мг, 0,054 ммоль) та cataCXium A (39,9 мг, 0,108 ммоль), та реакційну суміш нагрівали до 150 °C протягом 30 хвилин в мікрохвильовій печі. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували. Очисткою із застосуванням ВЕРХ з оберненою фазою одержували Приклад 49 (52 мг, 24%) у вигляді безбарвної твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,67 (с, 1 H), 7,60 (с, 1 H), 7,54 (дд, *J* = 2,6, 10,1 Гц, 1 H), 7,31 (дд, *J* = 5,7, 8,4 Гц, 1 H), 7,12 (дт, *J* = 2,6, 8,5 Гц, 1 H), 6,75 (с, 2 H), 6,09 - 5,96 (м, 1 H), 4,20 - 4,13 (м, 2 H), 4,13 - 4,04 (м, 2 H), 2,90 (с, 3 H), 1,64 (д, *J* = 6,6 Гц, 3 H), 1,33 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H). РХМС АРСІ *m/z* 397 [M+H]<sup>+</sup>.

## Одержання

(5*R*)-8-аміно-3-флуор-5,19-диметил-18,19-дигідро-7,11-(метено)піридо-[2',1':2,3]імідазо[4,5-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-20(5*H*)-ону (Приклад 50)



## Стадія 1:

Суміш сполуки 175 (355 мг, 0,852 ммоль), сполуки 177 (348 мг, 1,02 ммоль) та CsF (388 мг, 2,56 ммоль) в MeOH (10 мл) продували азотом перед додаванням PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35,1 мг, 0,043 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 120 °C в мікрохвильовій печі протягом 1 години та потім розподіляли між EtOAc та насиченим сольовим розчином. Водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>) та зменшували до мінімального об'єму. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-10% MeOH : 10% водний NH<sub>4</sub>OH/ДХМ : EtOAc, 1:1), одержуючи сполуку 444 (272 мг, 58%), продукт у вигляді світло-оранжевої піни. РХМС *m/z* 550 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадія 2:

До розчину сполуки 444 (440 мг, 0,801 ммоль) в ДХМ (4 мл) додавали HCl (4 мл, 4М в діоксані, 20 ммоль). Суміш швидко ставала каламутною та утворювалась суспензія. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, та потім концентрували досуха. Залишок азеотропно дистилювали з МТБЕ, та сушили в вакуумній шафі при ~50 °C протягом 1 години, одержуючи світло-оранжеву тверду речовину. Тверду речовину розчиняли в MeOH (8 мл) та додавали твердий KOH (378 мг, 6,74 ммоль). Одержану в результаті суспензію перемішували при 50 °C протягом ночі. рН одержаної в результаті суспензії регулювали до 5-6 додаванням по краплям 6N HCl. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат концентрували в вакуумі. Залишок азеотропно дистилювали з толуолом, одержуючи коричневу тверду речовину, яку сушили у вакуумній печі при 50 °C протягом 1 години, одержуючи сполуку 445 (401 мг, 89%), яку застосовували без очистки.

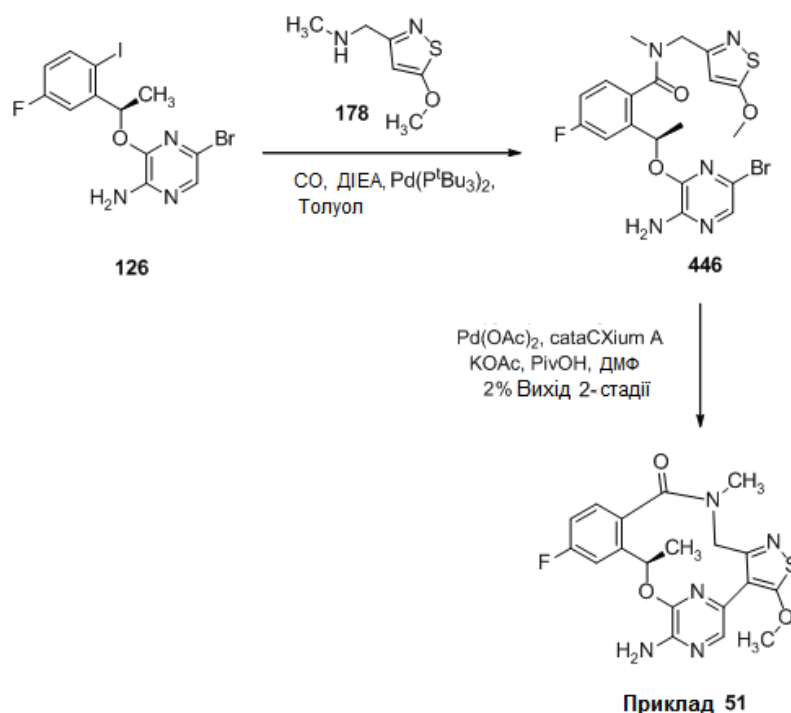
## Стадія 3:

До розчину NATU (439 мг, 1,12 ммоль) в суміші ДМФ /ТГФ(20 мл/4 мл) при 0 °C додавали по краплям розчин сполуки 445 (348 мг, 0,8 ммоль) та DIEA (0,7 мл, 4 ммоль) в суміші ДМФ/ТГФ (20 мл/4 мл). Додавання займало 35 хвилин. Після додавання, одержану в результаті суміш перемішували при 0 °C протягом 20 хвилин. Суміш виливали у водний NaHCO<sub>3</sub> (400 мл). Суміш фільтрували, та фільтрат екстрагували EtOAc (3х). Об'єднані EtOAc шари промивали водою (2х), насиченим сольовим розчином (1х), сушили над MgSO<sub>4</sub> та концентрували в вакуумі, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-10% Метанол/ДХМ:EtOAc 1:1). Потрібні фракції концентрували в вакуумі, одержуючи залишок, який розтирали з МТБЕ, одержуючи Приклад 50 (164 мг, 45%) у вигляді майже білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,52 (д, 1 H), 7,79 (д, *J* = 1,52 Гц, 1 H), 7,59 - 7,70 (м, 2 H), 7,46 (дд, *J* = 8,59, 5,81 Гц, 1 H), 7,28 (ддд, *J* = 9,03, 6,76, 1,14 Гц, 1 H), 7,17 (тд, *J* = 8,46, 2,78 Гц, 1 H), 6,94 (тд, *J* = 6,82, 1,01 Гц, 1 H), 6,89 (д, *J* = 1,52 Гц, 1 H), 6,18 (с, 2 H), 5,62 - 5,82 (м, 1 H), 4,47 (д, *J* = 13,89 Гц, 1 H), 4,31 (д, *J* = 13,89 Гц, 1 H), 3,06 (с, 3 H), 1,69 (д, *J* = 6,32 Гц, 3 H). РХМС APCL

$m/z$  418  $[M+H]^+$ .

Одержання (10*R*)-7-аміно-12-флуор-3-метокси-10,16-диметил-16,17-дигідро-8,4-(азено)[1,2]тіазоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10*H*)-ону (Приклад 51)



5

Стадія 1:

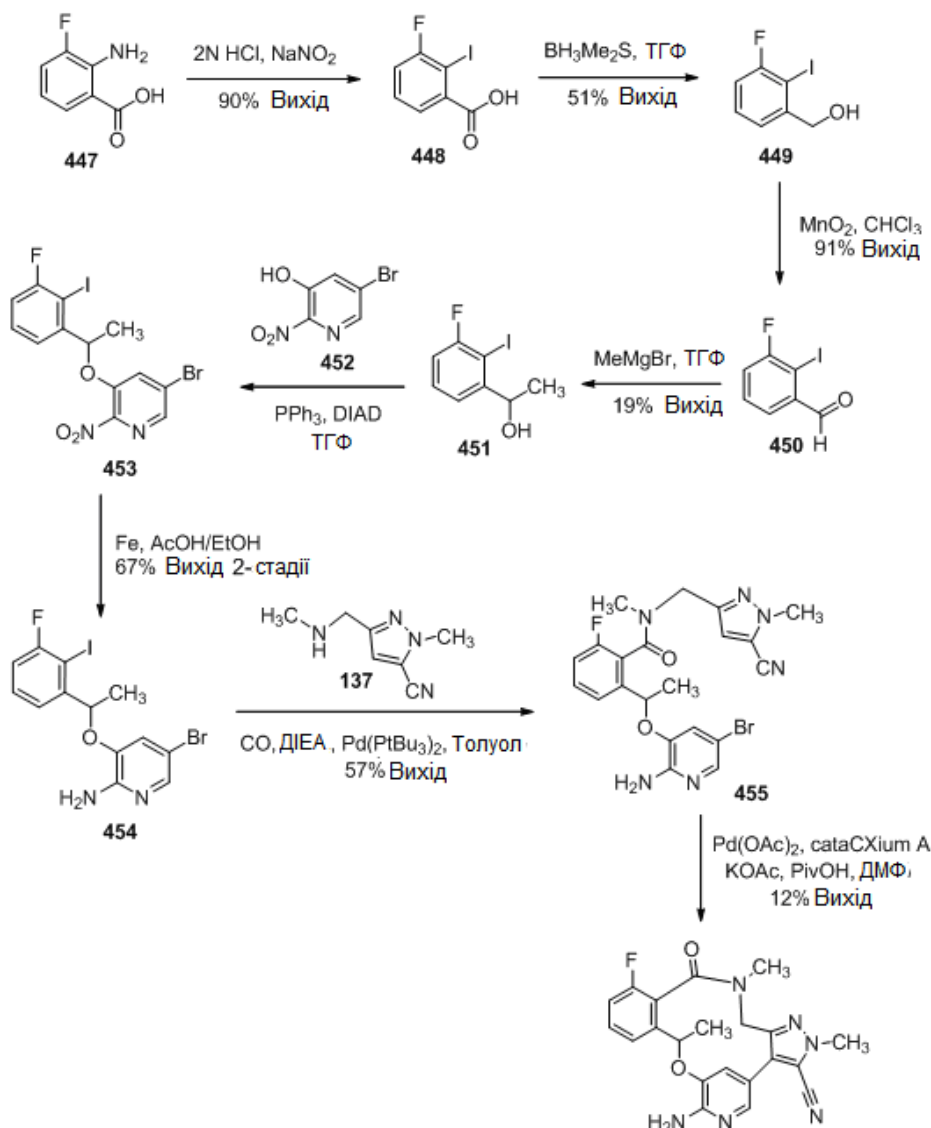
Сполуку 126 (442 мг, 1,01 ммоль), сполуку 178 (197 мг, 1,01 ммоль), ДІПЕА (0,704 мл, 4,04 ммоль),  $Pd(P^tBu_3)_2$  (52,7 мг, 0,101 ммоль) розчиняли в толуолі (20 мл) в ємності з нержавіючої сталі. Реактор витримували під тиском до 4 бар CO, та нагрівали до 85 °C протягом 14 годин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали водою, насиченим водним  $NH_4Cl$  та насиченим сольовим розчином. Органічні шари сушили над ( $MgSO_4$ ) та концентрували. Залишок, сполуку 446, застосовували на наступній стадії без додаткової очистки. РХМС АРСІ  $m/z$  497  $[M+H]^+$ .

Стадія 2:

Сполуку 446 (440 мг, 0,886 ммоль), KOAc (435 мг, 4,43 ммоль), півалеву кислоту (22,9 мг, 0,222 ммоль) змішували в ДМФ (9 мл), та розчин продували азотом. Потім додавали  $Pd(OAc)_2$  (20 мг, 0,089 ммоль) та cataCXium A (65,4 мг, 0,177 ммоль), та реакційна суміш нагрівали до 120 °C протягом 60 хвилин в мікрохвильовій печі. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували та концентрували. Очисткою із застосуванням ВЕРХ з оберненою фазою одержували Приклад 51 (5,2 мг, 2%) у вигляді безбарвної твердої речовини.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  7,71 (с, 1 H), 7,51 (дд,  $J = 2,5, 10,1$  Гц, 1 H), 7,38 (дд,  $J = 5,8, 8,6$  Гц, 1 H), 7,14 (дт,  $J = 2,5, 8,6$  Гц, 1 H), 6,50 (с, 2 H), 5,99 - 5,85 (м, 1 H), 4,36 (д,  $J = 12,8$  Гц, 1 H), 4,18 (д,  $J = 12,8$  Гц, 1 H), 4,08 (с, 3 H), 2,94 (с, 3 H), 1,63 (д,  $J = 6,5$  Гц, 3 H). РХМС АРСІ  $m/z$  416  $[M+H]^+$ .

Одержання 7-аміно-14-флуор-2,10,16-триметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагідро-2*H*-8,4-(метено)піразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-3-карбонітрилу (Приклад 52 та 53)





Приклади 52/53

## Стадія 1:

До охолодженого (0 °C) розчину сполуки 447 (2,5 г, 166 ммоль) в 2N водному HCl (32 мл) додавали розчин NaNO<sub>2</sub> (1,14 г, 16,1 ммоль) у воді 16 мл, утримуючи внутрішню температуру при 0-5 °C. Після завершення додавання, суміш перемішували при 0 °C протягом 1,5 годин. Даний розчин потім додавали по краплям (утримуючи внутрішню Т <10 °C) до суміші KI (5,35 г, 32,2 ммоль) та CuI (1,54 г, 8,06 ммоль) у воді (16 мл). Крижану баню видаляли, та реакційну суміш перемішували протягом ночі. Суміш фільтрували, та одержані в результаті тверді речовини суспендували в МТБЕ та нагрівали до 40 °C протягом 1 години. Тверді речовини фільтрували знову, та потім фільтрати концентрували, одержуючи сполуку 448 (3,86 г, 90%) у вигляді оранжевої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 13,51 (ш с, 1 H), 7,53 - 7,44 (м, 2 H), 7,43 - 7,32 (м, 1 H).

## Стадія 2:

До охолодженого (0 °C) розчину сполуки 448 (3,8 г, 14 ммоль) в ТГФ (30 мл) додавали BH<sub>3</sub>Me<sub>2</sub>S (28,6 мл 1M в ТГФ, 28,6 ммоль). Крижану баню видаляли, та розчин нагрівали до 60 °C протягом трьох годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та гасили насиченим водним NH<sub>4</sub>Cl. Реакційну суміш екстрагували EtOAc (2x), та об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-50% EtOAc/гептани), одержуючи сполуку 449 (1,82 г, 51%) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,42 (дт, J = 5,9, 7,9 Гц, 1 H), 7,31 (д, J = 7,6 Гц, 1 H), 7,14 (т, J = 8,1 Гц, 1 H), 5,53 (т, J = 5,7



Гц, 1 Н), 4,45 (д,  $J = 5,0$  Гц, 2 Н).

Стадія 3:

До розчину сполуки 449 (1,82 г, 7,22 ммоль) в  $\text{CHCl}_3$  (40 мл) додавали активований  $\text{MnO}_2$  (3,77 г, 43,3 ммоль). Суміш нагрівали до  $50^\circ\text{C}$  протягом ночі, фільтрували через скляний фільтр та концентрували, одержуючи сполуку 450 (1,65 г, 91%) у вигляді жовтої твердої речовини, яку застосовували без додаткової очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,00 (с, 1 Н), 7,66 - 7,61 (м, 1 Н), 7,61 - 7,56 (м, 2 Н).

Стадія 4:

До охолодженого ( $-78^\circ\text{C}$ ) розчину сполуки 450 (1,65 г, 6,6 ммоль) в ТГФ (33 мл) додавали  $\text{MeMgBr}$  (6,6 мл, 3 М в діетиловому етері, 19,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин, гасили насиченим водним  $\text{NH}_4\text{Cl}$  та потім екстрагували  $\text{EtOAc}$  (2х). Органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували до оранжево-коричневої смоли. Даний залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-25%  $\text{EtOAc}$ /гептан), одержуючи сполуку 451 (330 мг, 19%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,45 - 7,34 (м, 2 Н), 7,13 (дт,  $J = 1,8, 7,9$  Гц, 1 Н), 5,49 (д,  $J = 4,3$  Гц, 1 Н), 4,90 - 4,81 (м, 1 Н), 1,27 (д,  $J = 6,3$  Гц, 3 Н).

Стадія 5:

До розчину сполуки 452 (302 мг, 1,38 ммоль) та сполуки 451 (333 мг, 1,25 ммоль) в ТГФ (6 мл) додавали розчин  $\text{PPh}_3$  (410 мг, 1,56 ммоль) та  $\text{DIAD}$  (330 мг, 1,56 ммоль) в ТГФ (6 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин, концентрували та чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-25%  $\text{EtOAc}$ /гептан), одержуючи сполуку 453 (379 мг, 69%) у вигляді безбарвної твердої речовини. Речовина містила 10-15% відновленого  $\text{DIAD}$ , але її застосовували без додаткової очистки на наступній стадії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,29 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1 Н), 7,87 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1 Н), 7,48 (дт,  $J = 5,9, 8,0$  Гц, 1 Н), 7,30 - 7,23 (м, 2 Н), 5,92 (кв,  $J = 6,3$  Гц, 1 Н), 1,61 (д,  $J = 6,3$  Гц, 3 Н).

Стадія 6:

Суміш сполуки 453 (379 мг, 0,811 ммоль) та заліза (453 мг, 8,11 ммоль) в  $\text{AcOH/EtOH}$  (5,4 мл/5,4 мл) нагрівали до  $80^\circ\text{C}$ . Реакція завершилась через 1,5 години. Додавали воду, та реакційну суміш нейтралізували твердим  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Реакційну суміш екстрагували  $\text{EtOAc}$  (2х), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували та концентрували. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-50%  $\text{EtOAc}$ /гептан), одержуючи сполуку 454 (235 мг, 67%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,52 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1 Н), 7,47 - 7,37 (м, 1 Н), 7,32 (дд,  $J = 1,5, 7,8$  Гц, 1 Н), 7,20 (дт,  $J = 1,5, 8,1$  Гц, 1 Н), 6,68 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1 Н), 6,14 (с, 2 Н), 5,54 (кв,  $J = 6,4$  Гц, 1 Н), 1,56 (д,  $J = 6,3$  Гц, 3 Н). РХМС  $m/z$  436/438  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадія 7:

Сполуку 454 (230 мг, 0,526 ммоль), сполуку 137 (103 мг, 0,552 ммоль),  $\text{DIEA}$  (0,366 мл, 2,1 ммоль),  $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$  (27,6 мг, 0,053 ммоль) розчиняли в толуолі (20 мл) в ємності з нержавіючої сталі. Реактор витримували під тиском до 4 бар  $\text{CO}$ , та нагрівали до  $85^\circ\text{C}$  протягом 14 годин. Реакція, як було показано, не пройшла повністю, та знову додавали  $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$  (27,6 мг, 0,053 ммоль), та реакційну суміш нагрівали при  $85^\circ\text{C}$  при 4 бар  $\text{CO}$  протягом додаткових 4 годин. Реакційну суміш розбавляли  $\text{EtOAc}$ , промивали водою, насиченим водним  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , та насиченим сольовим розчином. Органічні шари сушили над ( $\text{MgSO}_4$ ), та концентрували. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-75%  $\text{EtOAc}$ /гептан, потім 0-10%  $\text{MeOH/DXM}$ ), одержуючи сполуку 455 (198 мг, 57%) у вигляді жовтої твердої речовини.

Стадія 8:

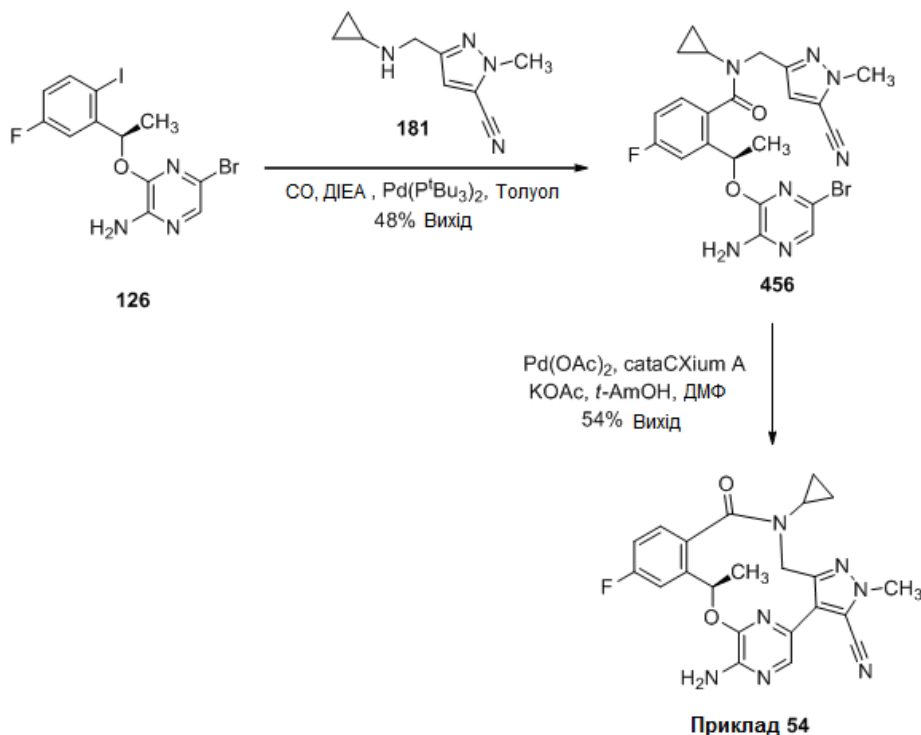
Сполуку 455 (198 мг, 0,406 ммоль),  $\text{KOAc}$  (199 мг, 2,03 ммоль), півалеву кислоту (10,5 мг, 0,102 ммоль) загрузжали в трет-аміловий спирт (6,44 мл) та воду (7,3 мкл). Розчин продували азотом. Потім додавали  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5,6 мг, 0,025 ммоль) та  $\text{cataCXium A}$  (18,9 мг, 0,0510 ммоль), та реакційну суміш нагрівали до  $150^\circ\text{C}$  протягом 60 хвилин в мікрохвильовій печі. Реакційну суміш розбавляли  $\text{EtOAc}$ , промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували та концентрували. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-10%  $\text{MeOH/DXM}$ ), одержуючи Приклади 52 та 53 як суміш енантіомерів (20 мг, 12%), яку піддавали хіральному розділенню шляхом SFC, одержуючи обидва енантіомери названої сполуки. Аналітичне хіральне розділення шляхом SFC здійснювали, застосовуючи Regis Whelk-01 ( $R,R$ ) колонка (4,6 мм x 250 мм колонка, розмір частинки - 5 мікрон), яку елюювали сумішшю 20%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CO}_2$  витримували при  $25^\circ\text{C}$  при 140 бар. Швидкість потоку 3 мл/хв давала  $R_{\text{т}}(\text{Пік 1}) = 1,28$  хвилини та  $R_{\text{т}}(\text{Пік 2}) = 1,78$  хвилини.

Приклад 52 (Пік 1): 5,56 мг, >99% ен, 8,3% вихід.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,66 - 7,46 (м, 3 Н), 7,22 (т,  $J = 8,6$  Гц, 1 Н), 6,90 (с, 1 Н), 6,18 (с, 2 Н), 5,55 (кв,  $J = 5,9$  Гц, 1 Н), 4,36 (д,  $J = 14,1$  Гц, 1 Н), 4,24 - 4,16 (м, 1 Н), 4,04 (с, 3 Н), 3,02 (с, 3 Н), 1,67 (д,  $J = 6,0$  Гц, 3 Н). РХМС ЕС

$m/z$  407  $[M+H]^+$ .

Приклад 53 (Пік 2): 5,06 мг, 90% ен, 7,6% вихід.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  7,62 - 7,55 (м, 2 H), 7,54 - 7,47 (м, 1 H), 7,22 (т,  $J = 8,8$  Гц, 1 H), 6,90 (с, 1 H), 6,18 (с, 2 H), 5,55 (кв,  $J = 6,1$  Гц, 1 H), 4,36 (д,  $J = 14,1$  Гц, 1 H), 4,24 - 4,15 (м, 1 H), 4,04 (с, 2 H), 3,02 (с, 2 H), 1,67 (д,  $J = 6,3$  Гц, 2 H). РХМС ЕС  $m/z$  407  $[M+H]^+$ .

Одержання (10*R*)-7-аміно-16-циклопропіл-12-флуор-2,10-диметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагідро-2*H*-8,4-(азено)піразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-3-карбонітрилу (Приклад 54)



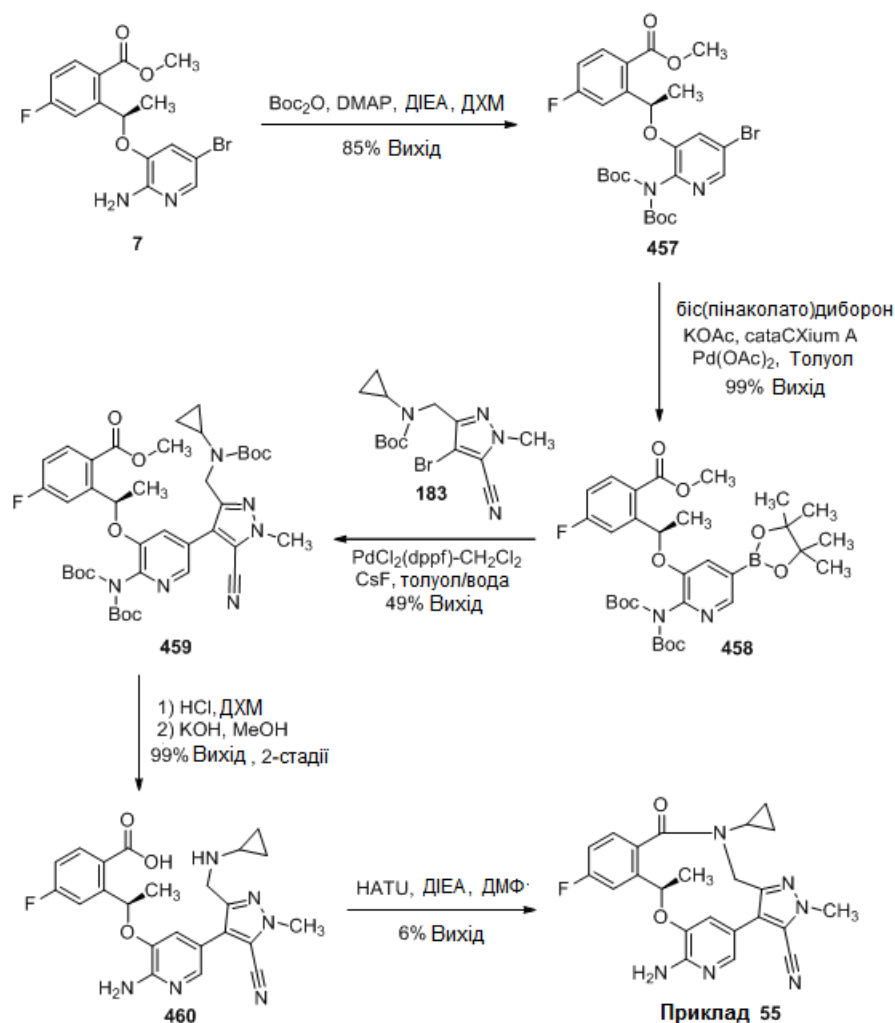
#### Стадія 1:

Сполуку 126 (300 мг, 0,685 ммоль), сполуку 181 (146 мг, 0,685 ммоль), ДІЕА (0,597 мл, 3,42 ммоль),  $Pd(P^tBu_3)_2$  (36мг, 0,069 ммоль) розчиняли в толуолі (20 мл) в ємності з нержавіючої сталі. Реактор витримували під тиском до 4 бар  $CO$ , та нагрівали до 85 °C протягом 14 годин. Реакційну суміш концентрували, та піддавали колоночній хроматографії на силікагелі (0-75% EtOAc/гептан), одержуючи сполуку 456 (168 мг, 48%) у вигляді кремової твердої речовини.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, 80°C,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  7,63 - 7,50 (м, 2 H), 7,47 - 7,36 (м, 1 H), 7,14 (дт,  $J = 2,8, 8,6$  Гц, 1 H), 7,01 (с, 1 H), 6,41 (ш с, 2 H), 6,17(д,  $J = 5,5$  Гц, 1 H), 4,74 - 4,48 (м, 2 H), 3,97 (с, 3 H), 2,83 (ш с, 1 H), 1,59 (д,  $J = 6,5$  Гц, 3 H), 0,57 (ш с, 4 H).

#### Стадія 2:

Суміш сполуки 456 (165 мг), півалевої кислоти (9,9 мг, 0,096 ммоль) та KOAc (158 мг, 1,6 ммоль) в *трет*-AmOH (8,68 мл) з 1 краплею води додавали продували азотом протягом 10 хвилин. Додавали CataCXium A (35,5 мг, 0,096 ммоль) та  $Pd(OAc)_2$  (10,8 мг, 0,048 ммоль), та ємність нагрівали до 140 °C протягом 1 години в мікрохвильовій печі. Реакційну суміш концентрували та чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-100% EtOAc/гептан). Фракції, які містять бажаний продукт суспендували у воді, фільтрували та сушили у вакуумній шафі, одержуючи Приклад 54 (75 мг, 54%) у вигляді кремової твердої речовини.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  7,74 (с, 1 H), 7,47 (дд,  $J = 2,5, 10,1$  Гц, 1 H), 7,31 (дд,  $J = 5,8, 8,6$  Гц, 1 H), 7,12 (дт,  $J = 2,6, 8,5$  Гц, 1 H), 6,71 (с, 2 H), 6,16 - 6,05 (м, 1 H), 4,33 - 4,26 (м, 1 H), 4,22 - 4,15 (м, 1 H), 4,02 (с, 3 H), 2,16 - 2,06 (м, 1 H), 1,66 (д,  $J = 6,5$  Гц, 3 H), 1,11 - 1,00 (м, 1 H), 0,97 - 0,84 (м, 1 H), 0,81 - 0,71 (м, 1 H), 0,70 - 0,61 (м, 1 H). РХМС АРСІ  $m/z$  434  $[M+H]^+$ .

Одержання (10*R*)-7-аміно-16-циклопропіл-12-флуор-2,10-диметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагідро-2*H*-8,4-(метено)піразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-3-карбонітрилу (Приклад 55)



## Стадія 1:

До розчину сполуки 7 (30 г, 81,3 ммоль) в ДХМ (325 мл) додавали ДІЕА (42,5 мл, 244 ммоль),  
 5 DMAP (1,99 г, 16,3 ммоль) та  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (53,2 г, 244 ммоль). Реакційну суміш перемішували  
 протягом ночі та потім концентрували. Очисткою із застосуванням колоночної хроматографії на  
 силікагелі (0-25% EtOAc/гептан) одержували сполуку 457 (39,3 г, 85%) у вигляді в'язкої смоли.  $^1\text{H}$   
 ЯМР (400 МГц, 30°C,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,16 (д,  $J=2,0$  Гц, 1 Н), 8,00 (дд,  $J=5,9, 8,7$  Гц, 1 Н), 7,53 (д,  
 10  $J=2,0$  Гц, 1 Н), 7,35-7,25 (м, 2 Н), 6,38-6,26 (м, 1 Н), 3,91 (с, 3 Н), 1,55 (д,  $J=6,3$  Гц, 3 Н), 1,38 (с,  
 18 Н). РХМС АРСІ  $m/z$  469  $[\text{M} - \text{Boc}]^+$ .

## Стадія 2:

Суміш сполуки 457 (22 г, 39 ммоль), біс(пінаколато)диборону (10,8 г, 42,5 ммоль) та KOAc  
 (11,4 г, 116 ммоль) в толуолі (260 мл) барботували азотом протягом 30 хвилин перед  
 додаванням cataCXium A (1,43 г, 3,86 ммоль) та  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (434 мг, 1,93 ммоль). Реакційну суміш  
 15 нагрівали до 100 °C, застосовуючи олійну баню протягом 16 годин. Реакційній суміші давали  
 охолонути, та розбавляли EtOAc. Органічні шари промивали водою (2х) та насиченим сольовим  
 розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували та концентрували. Очисткою із застосуванням  
 колоночної хроматографії на силікагелі (0-10% MeOH/ДХМ) одержували сполуку 458 (24,9 г,  
 20 99%) у вигляді жовтої в'язкої смоли.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,17 (д,  $J=1,3$  Гц, 1 Н), 8,01  
 (дд,  $J=6,0, 8,8$  Гц, 1 Н), 7,92 (с, 1 Н), 7,37 (с, 1 Н), 7,36-7,25 (м, 2 Н), 6,38 (кв,  $J=6,0$  Гц, 1 Н),  
 3,92 (с, 3 Н), 1,54 (д,  $J=6,3$  Гц, 3 Н), 1,37 (с, 18 Н), 1,27 (д,  $J=5,5$  Гц, 12 Н).

## Стадія 3:

Суміш сполуки 458 (684 мг, 0,887 ммоль), сполуки 183 (315 мг, 0,887 ммоль) та флуориду  
 цезію (404 мг, 2,66 ммоль) в суміші толуол/вода (6 мл/0,2 мл) обробляли сильним струменем  
 25 азоту. Додавали  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (73 мг, 0,089 ммоль), та суміш нагрівали при кип'ятінні зі  
 зворотним холодильником протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли  
 EtOAc, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) та концентрували.  
 Очисткою залишку із застосуванням колоночної хроматографії на силікагелі (0-50%

EtOAc/гептан) одержували сполуку 459 (332мг, 49%) у вигляді склоподібної твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР(400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,11 (д,  $J=2,0$ Гц, 1 Н), 7,98 (дд,  $J=5,8$ , 8,8Гц, 1 Н), 7,36 (дд,  $J=2,8$ , 10,3Гц, 1 Н), 7,27-7,19 (м, 2 Н), 6,35 (кв,  $J=6,0$  Гц, 1 Н), 4,36-4,26 (м, 1 Н), 4,18-4,10 (м, 1 Н), 4,01 (с, 3 Н), 3,90 (с, 3 Н), 2,43-2,33 (м, 1 Н), 1,61 (д,  $J=6,3$  Гц, 3 Н), 1,43 (с, 18 Н), 1,30 (с, 9 Н), 0,61-0,35 (м, 4 Н).

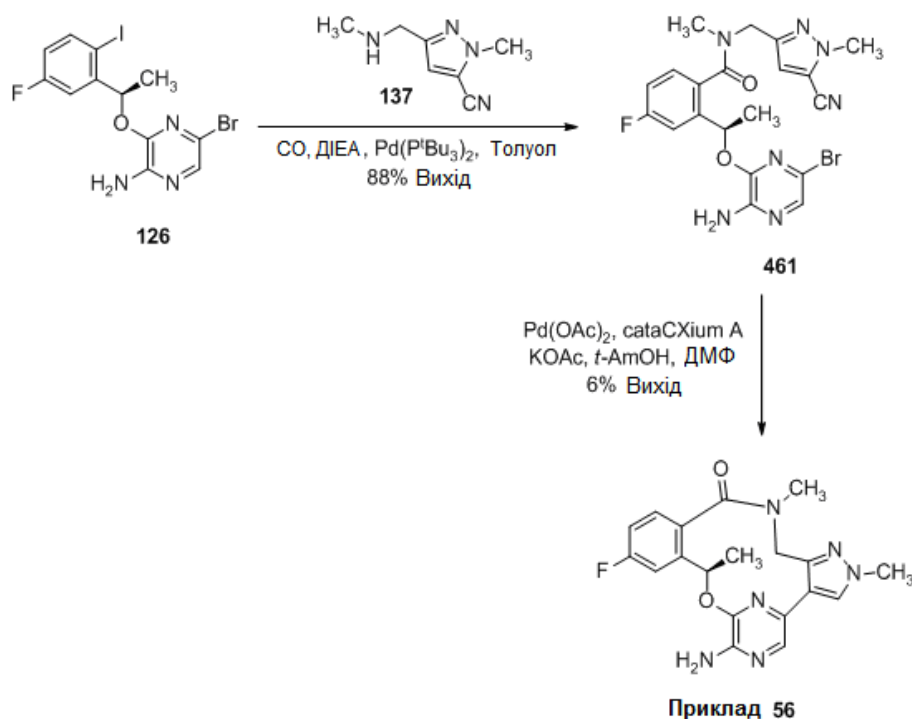
Стадія 4:

До охолодженого (0 °С) розчину сполуки 459 (330 мг, 0,431 ммоль) в ДХМ (2,16 мл) додавали НСІ (2,16 мл, 4М в діоксані, 8,63 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім концентрували. Залишок розчиняли в MeOH (2 мл) та додавали КОН (0,242 г, 4,31 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 50 °С протягом 48 годин. Після того, як охолоджували до 0 °С, реакційну суміш нейтралізували концентрованою НСІ. Тверді речовини фільтрували, та фільтрат концентрували та сушили у вакуумній шафі. Даний залишок розчиняли в метанолі, фільтрували знову, концентрували та сушили, одержуючи сполуку 460 (272 мг, 99%), яку застосовували без додаткової очистки. РХМС АРСІ  $m/z$  451  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадія 5:

До охолодженого (0 °С) розчину НАТУ (186 мг, 0,474 ммоль) в ДМФ (8,5 мл) додавали по краплям розчин сполуки 460 (200 мг, 0,431 ммоль) та ДІЕА (375 мкл, 2,16 ммоль) в ДМФ (8,5 мл). По завершенню додавання, реакційній суміші давали нагрітиса до кімнатної температури, та перемішували протягом 14 годин. Реакційну суміш потім концентрували, та залишок розчиняли в EtOAc. Органічні шари промивали насиченим водним  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2х) та насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували та концентрували. Реакційну суміш чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (25-100% EtOAc/гептан). Фракції, які містять бажаний продукт, концентрували та суспендували у воді. Тверді речовини фільтрували та сушили у вакуумній шафі протягом ночі, одержуючи Приклад 55 (11 мг, 6%) у вигляді кремової твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,60 (дд,  $J = 2,6$ , 10,2 Гц, 1 Н), 7,56 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1 Н), 7,39 (дд,  $J = 5,8$ , 8,6 Гц, 1 Н), 7,15 (дт,  $J = 2,5$ , 8,4 Гц, 1 Н), 6,74 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1 Н), 6,17 (с, 2 Н), 5,86 - 5,70 (м, 1 Н), 4,47 (д,  $J = 14,4$  Гц, 1 Н), 4,06 - 3,98 (м, 4 Н), 2,40 - 2,23 (м, 1 Н), 1,69 (д,  $J = 6,3$  Гц, 3 Н), 1,19 - 1,08 (м, 1 Н), 0,99 - 0,87 (м, 1 Н), 0,79 (тд,  $J = 7,2$ , 14,5 Гц, 1 Н), 0,75 - 0,64 (м, 1 Н). РХМС АРСІ  $m/z$  433  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання (10*R*)-7-аміно-12-флуор-2,10,16-триметил-16,17-дигідро-2*H*-8,4-(азено)піразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10*H*)-ону (Приклад 56)



Стадія 1:

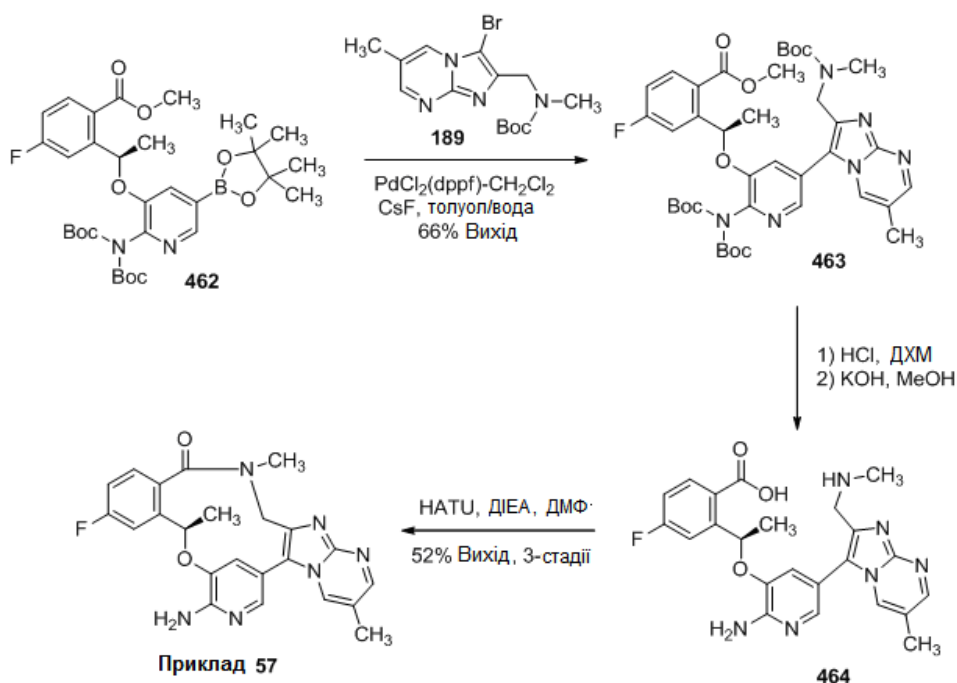
Суміш сполуки 126 (8,5 г, 19 ммоль), сполуки 137 (3,69 г, 19,8 ммоль), ДІЕА (13,5 мл, 77,6

ммоль) та  $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$  (1,01 г, 1,94 ммоль) в толуолі (320 мл) нагрівали до 85 °С під тиском 4 бар СО протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували, концентрували та чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-60% EtOAc/гептан), одержуючи сполуку 461 (8,25 г, 88%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС АРСІ  $m/z$  488/490  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

# 5 Стадія 2:

Сполуку 461 (10,23 г, 20,95 ммоль), KOAc (10,3 г, 105 ммоль), cataCXium A (968 мг, 2,62 ммоль) та  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (294 мг, 1,31 ммоль) загрузжали в *трет*-аміловий спирт (300 мл) в 500 мл ємності з нержавіючої сталі. Реакційну суміш герметизували, та нагрівали до 120 °С протягом 16 годин. Реакційній суміші давали охолонути, та ємність відкривали. Суміш розбавляли EtOAc, промивали водою, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), та розчинник випаровували. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (1-6% MeOH/EtOAc), одержуючи Приклад 56 (415 мг, 6%) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,60 (с, 1 H), 7,55 (с, 1 H), 7,18 - 7,30 (м, 2 H), 6,97 (тд,  $J = 8,27, 2,65$  Гц, 1 H), 6,07 (дд,  $J = 6,57, 1,77$  Гц, 1 H), 4,95 (с, 2 H), 4,60 (д,  $J = 13,39$  Гц, 1 H), 4,20 (д,  $J = 13,14$  Гц, 1 H), 3,91 (с, 3 H), 3,04 (с, 3 H), 1,38 (д,  $J = 12,38$  Гц, 3 H). РХМС АРСІ  $m/z$  383  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання (5*R*)-8-аміно-3-флуор-5,14,19-триметил-18,19-дигідро-7,11-(метено)-піримідо[2',1':2,3]імідазо[4,5-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-20(5*H*)-ону (Приклад 57)



20

# Стадія 1:

Сполуку 462 (489 мг, 0,56 ммоль), сполуку 189 (197 мг, 0,56 ммоль), флуорид цезію (253 мг, 1,66 ммоль) змішували в суміші толуол/вода (3,7 мл/370 мкл), та сильний стркмінь азоту пропускали через суміш. Додавали  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (45,7 мг, 0,056 ммоль) та реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 14 годин. Реакційній суміші давали охолонути, розбавляли EtOAc, промивали водою (2x) та насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) фільтрували та концентрували. Очисткою із застосуванням колоночної хроматографії на силікагелі (0-100% EtOAc/гептан) одержували сполуку 463 (280 мг, 66%) у вигляді в'язкої смоли.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,46 (с, 1H), 8,20 (с, 2H), 7,97 (дд,  $J = 6,2, 8,7$  Гц, 1H), 7,44 - 7,33 (м, 2H), 7,28 - 7,21 (м, 1H), 6,41 - 6,30 (м, 1H), 4,45 - 4,25 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,61 (д,  $J = 6,3$  Гц, 3H), 1,47 (с, 18H), 1,30 (ш с, 9H).

# Стадія 2:

Сполуку 463 (280 мг, 0,37 ммоль) розчиняли в ДХМ (2 мл), та додавали HCl (2 мл, 4М в діоксані, 7,32 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 38 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім концентрували, залишок розчиняли в метанолі (2 мл), та додавали КОН (0,205 г, 3,66 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 60 °С протягом 6 годин, охолоджували та нейтралізували концентрованою HCl. Тверді речовини фільтрували, та фільтрат концентрували, та сушили протягом ночі у вакуумній шафі, одержуючи сполуку 307 у

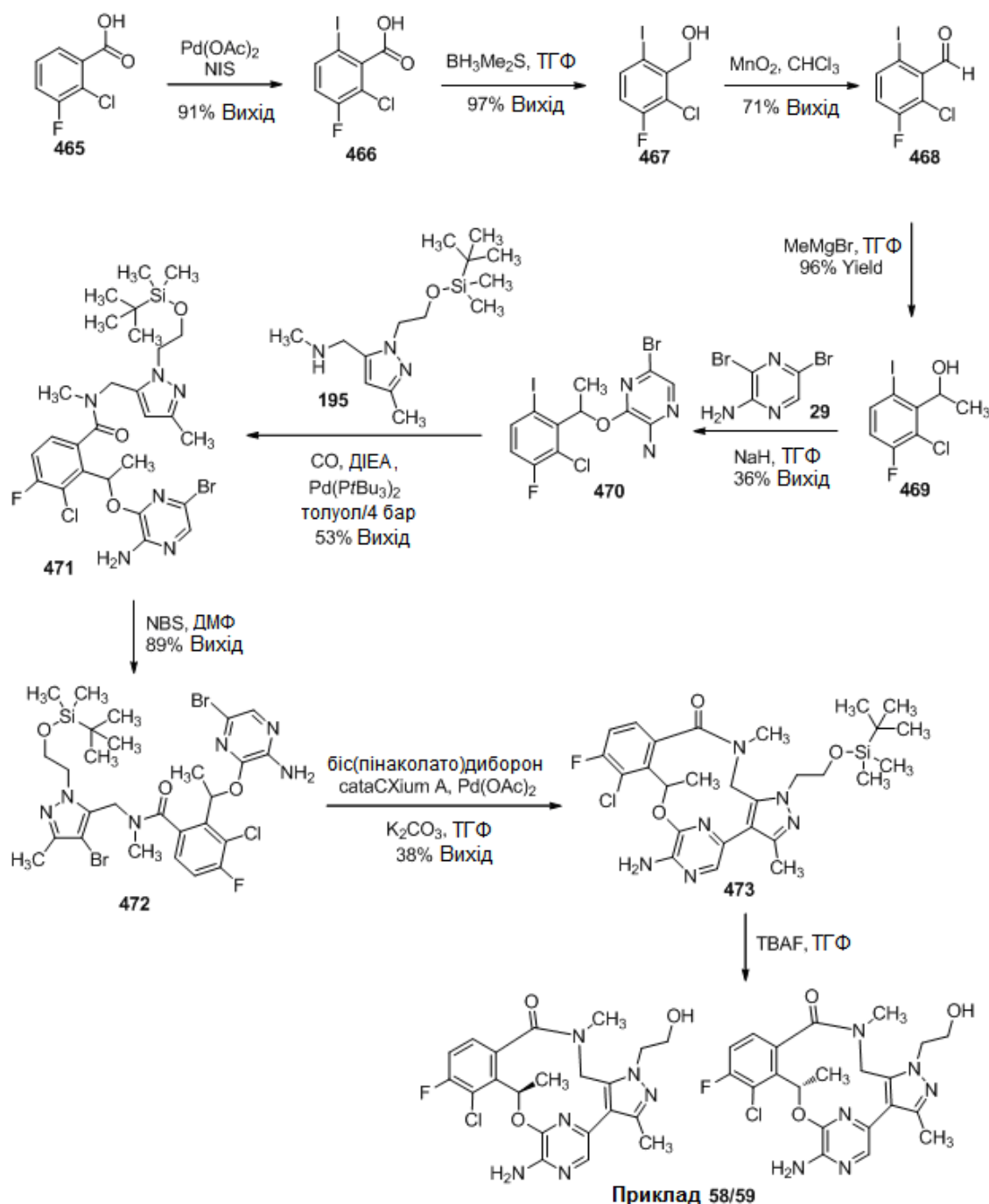
35

вигляді оранжево-коричневої твердої речовини, яку застосовували без додаткової очистки.

Стадія 3:

До охолодженого (0°C) розчину НАТУ (158 мг, 0,403 ммоль) в ДМФ (7,3 мл) додавали розчин сполуки 464 (165 мг, 0,366 ммоль) та ДІЕА (0,319 мл, 1,83 ммоль) в ДМФ (7,3 мл). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури, та перемішували протягом 14 годин. Суміш розбавляли EtOAc, промивали насиченим водним NH<sub>4</sub>Cl (3х), насиченим водним Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3х), насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (25-100% EtOAc/гептан, потім 0-10% MeOH/ДХМ), одержуючи Приклад 57 (83 мг, 52%) у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,79 (дд, *J* = 1,2, 2,1 Гц, 1H), 8,45 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,82 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,66 (дд, *J* = 2,6, 10,3 Гц, 1H), 7,47 (дд, *J* = 5,8, 8,5 Гц, 1H), 7,17 (дт, *J* = 2,7, 8,4 Гц, 1H), 6,88 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,22 (с, 2H), 5,73 - 5,63 (м, 1H), 4,50 (д, *J* = 13,9 Гц, 1H), 4,31 (д, *J* = 13,8 Гц, 1H), 3,06 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,69 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H). РХМС АРСІ *m/z* 433 [M+H]<sup>+</sup>.

Одержання (10*R*)-7-аміно-11-хлор-12-флуор-1-(2-гідроксіетил)-3,10,16-триметил-16,17-дигідро-1*H*-8,4-(азено)піразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10*H*)-ону/(10*S*)-7-аміно-11-хлор-12-флуор-1-(2-гідроксіетил)-3,10,16-триметил-16,17-дигідро-1*H*-8,4-(азено)піразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10*H*)-ону (Приклад 58 та 59)



## Стадія 1:

5 Pd(OAc)<sub>2</sub> (642 мг, 2,86 ммоль) додавали до дегазованого розчину сполуки 465 (4,99 г, 28,61 ммоль) та NIS (7,08 г, 31,5 ммоль) в ДМФ (143 мл). Одержаний в результаті розчин перемішували при 100 °С протягом 24 годин. Реакційну суміш фільтрували, розбавляли EtOAc, та об'єднані органічні шари промивали водою (3х), насиченим сольовим розчином (2х) та сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Розчин фільтрували, концентрували, та залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-100% EtOAc/гептан), одержуючи сполуку 466 (7,9 г, 91%) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,74 (дд, J = 4,58, 8,74 Гц, 1H), 7,00 (т, J = 8,56 Гц, 1H).

## Стадія 2:

15 До розчину сполуки 466 (7,26 г, 24,16 ммоль) в сухому ТГФ (100 мл) додавали розчин BH<sub>3</sub>•SMe<sub>2</sub> (5,32 мл, 10 М в ТГФ, 53,2 ммоль) по краплям при 0 °С під азотом. Після завершення додавання, суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин, та потім кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш гасили насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl, та реакційну



суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували. Реакційну суміш чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-30% EtOAc/гептан), одержуючи сполуку 467 (6,7 г, 97%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,76 (дд,  $J$  = 5,07, 8,74 Гц, 1H), 6,90 (т,  $J$  = 8,50 Гц, 1H), 5,00 (д,  $J$  = 6,97 Гц, 2H), 2,11 (т,  $J$  = 7,03 Гц, 1H).

#### Стадія 3:

До розчину сполуки 467 (6,67 г, 23,35 ммоль) в  $\text{CHCl}_3$  (60 мл) додавали активований  $\text{MnO}_2$  (135 г, 140 ммоль), та реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником (70 °C) протягом 18 годин. Реакція не пройшла повністю, та додавали додаткову порцію  $\text{MnO}_2$  (9 г) та  $\text{CHCl}_3$  (5 мл). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом додаткових 12 годин. Реакційну суміш охолоджували, фільтрували, та тверді речовини промивали ДХМ. Органічні шари сушили над ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували, одержуючи жовту тверду речовину. Її чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-20% EtOAc/гептан), одержуючи сполуку 468 (4,73 г, 71%) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,13 (с, 1H), 7,91 (дд,  $J$  = 4,77, 8,68 Гц, 1H), 7,07 (т,  $J$  = 8,44 Гц, 1H).

#### Стадія 4:

До розчину сполуки 468 (4,72 г, 16,59 ммоль) в сухому ТГФ (70 мл) додавали  $\text{MeMgBr}$  (6,08 мл, 3М в діетиловому етері, 18,3 ммоль) при 0 °C під азотом. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 10 хвилин та давали нагрітися до кімнатної температури. Реакційну суміш гасили насиченим водним  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-30% EtOAc/гептан), одержуючи сполуку 469 (4,8 г, 96%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,76 (дд,  $J$  = 5,26, 8,68 Гц, 1H), 6,81 (т,  $J$  = 8,50 Гц, 1H), 5,39 (дд,  $J$  = 6,97, 8,93 Гц, 1H), 2,85 (с, 1H), 1,62 (д,  $J$  = 6,85 Гц, 3H).

#### Стадія 5:

До розчину спирту 469 (4,76 г, 15,85 ммоль) в ТГФ (16 мл) додавали  $\text{NaNH}$  (697 мг, 17,4 ммоль, 60% дисперсія). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин, та потім додавали піразин 29 (3,81 г, 15,1 ммоль) у вигляді твердої речовини. Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 4 годин. Реакційній суміші давали охолонути, розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Органічні екстракти сушили над ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували. Розтиранням з діетиловим етером одержували сполуку 470 (2,8 г, 37%) у вигляді білої твердої речовини. Маточний розчин об'єднували, концентрували та чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-20% EtOAc/гептан). Розтиранням продукту, який містить фракції, з діетиловим етером одержували другу порцію сполуки 470 (2,7 г, 36%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,71-7,86 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 6,82 (т,  $J$  = 8,72 Гц, 1H), 6,47-6,60 (м,  $J$  = 6,10 Гц, 1H), 4,91 (ш с, 2H), 1,80 (д,  $J$  = 6,82 Гц, 3H).

#### Стадія 6:

Сполуку 470 (2,97 г, 6,29 ммоль), піразол 195 (1,87 г, 6,61 ммоль), ДІЕА (4,39 мл, 25,2 ммоль) та  $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$  (161 мг, 0,315 ммоль) загрузали в толуол (63 мл) в ємність з нержавіючої сталі. Реакційну суміш нагрівали до 85 °C під тиском CO 4 бар протягом 16 годин. Ємності потім давали охолонути, та реакційна суміш фільтрували. Фільтрат концентрували, та залишок піддавали колоночній хроматографії на силікагелі (0-100% EtOAc/гептан), одержуючи сполуку 471 (2,2 г, 53%) у вигляді в'язкої смоли.  $\text{PXMC APCI } m/z$  655/660  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Стадія 7:

До охолодженого крижаного розчину сполуки 471 (500 мг, 0,762 ммоль) в ДМФ (15 мл) додавали NBS (137 мг, 0,762 ммоль). Через 10 хвилин, реакційну суміш розбавляли EtOAc та насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$ . Органічні шари відокремлювали, промивали водою, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-100% EtOAc/гептан), одержуючи сполуку 472 (498 мг, 89%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.  $\text{PXMC APCI } m/z$  737/740  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Стадія 8:

До розчину сполуки 472 (400 мг, 0,544 ммоль), біс(пінаcolato)дифторборон (414 мг, 1,63 ммоль) в ТГФ (5,5 мл) додавали безводний  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (376 мг, 2,72 ммоль). Систему обробляли сильним струменем азоту, та потім додавали cataCXium A (50,3 мг, 0,136 ммоль) з наступним додаванням  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (15,3 мг, 0,068 ммоль). Реакційну суміш продували знову, та перемішували при 80 °C протягом 7 годин. Реакція пройшла на 50%, додавали додаткову порцію  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (15,3 мг, 0,068 ммоль), з наступним продуванням азотом. Реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом інших 5 годин. Після охолодження, реакційну суміш фільтрували, концентрували, та залишок піддавали колоночній хроматографії на силікагелі (0-100%



EtOAc/гептан), одержуючи сполуку 473 (120 мг, 38%, 80% чистий) у вигляді жовтої смоли. Дану речовину застосовували безпосередньо на наступній стадії. РХМС АРСІ  $m/z$  575/578  $[M+H]^+$ .

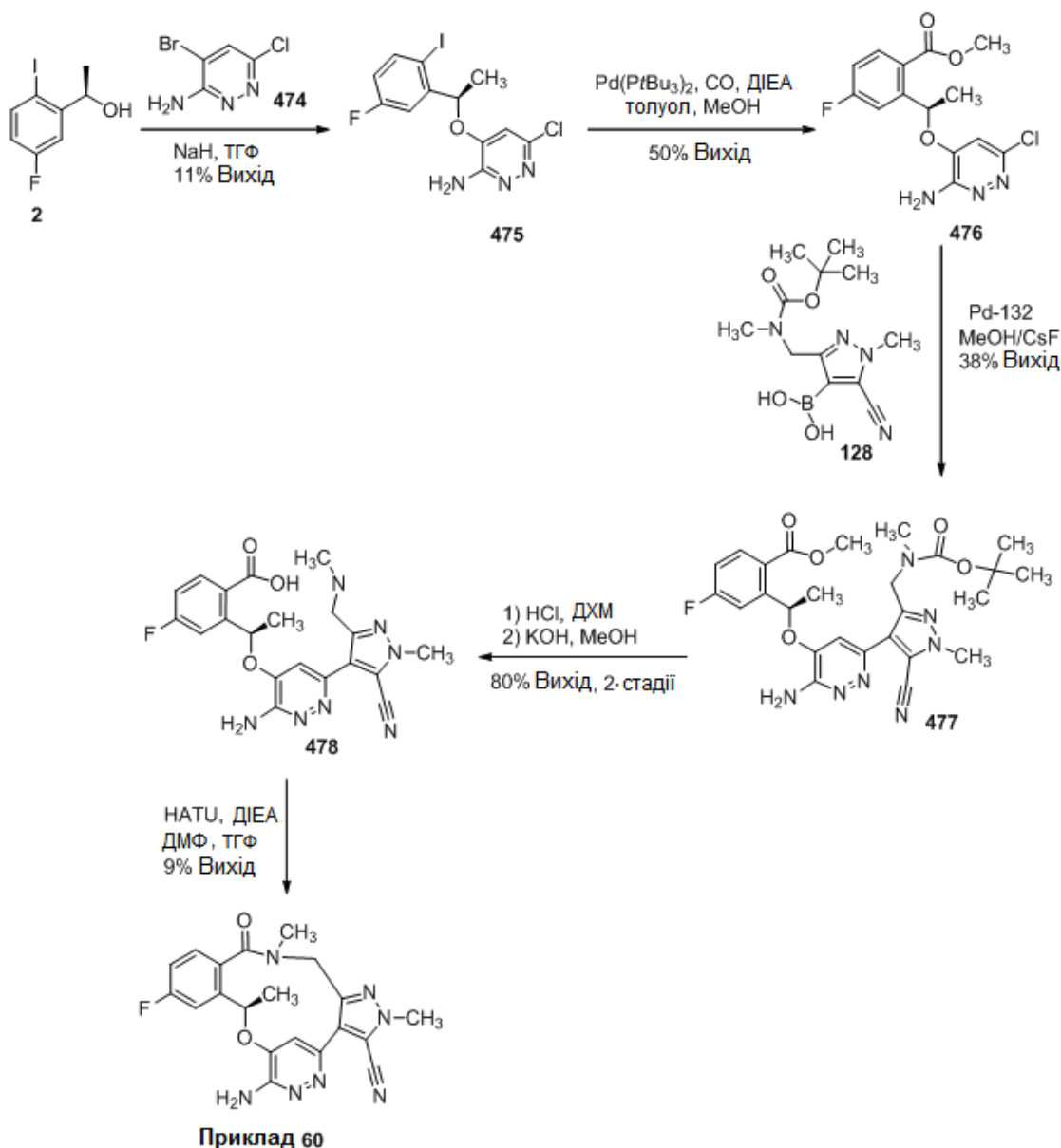
Стадія 9:

До розчину сполуки 473 (120 мг, 0,209 ммоль) в ТГФ (5 мл) додавали TBAF (0,209 мл, 1М в ТГФ, 0,209 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин та концентрували. Залишок розбавляли ДХМ, промивали водою, сушили ( $Na_2SO_4$ ) та концентрували, одержуючи 155 мг 80% чистої речовини, як суміші, яку далі піддавали хіральному розділенню шляхом SFC, одержуючи обидва енантіомери названої сполуки. Аналітичне хіральне розділення шляхом SFC здійснювали, застосовуючи Regis Whelk-01 (*R, R*) колонку (4,6 мм x 100 мм колонка, розмір частинки - 5 мікрон), яку елюювали сумішшю 40% MeOH в  $CO_2$ , витримували при 25 °C при 140 бар. Швидкість потоку 3 мл/хв давала  $R_{t(Пік\ 1)} = 2,62$  хвилини та  $R_{t(Пік\ 2)} = 3,61$  хвилини.

Приклад 58 (Пік 1): 13,7 мг, >99% ен (-), 13% вихід.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  7,58 (с, 1H), 7,35-7,48 (м, 2H), 6,20 (с, 2H), 6,08-6,16 (м,  $J = 7,00$  Гц, 1H), 4,78-4,89 (м, 1H), 4,60 (д,  $J = 14,43$  Гц, 1H), 4,14-4,40 (м, 3H), 3,74-3,81 (м, 1H), 3,65-3,73 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,81 (д,  $J = 6,97$  Гц, 3H). РХМС АРСІ  $m/z$  461/464  $[M+H]^+$ .

Приклад 59 (Пік 2): 13,9 мг, 97% ен (+), 13% вихід.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  7,57 (с, 1H), 7,35-7,49 (м, 2H), 6,20 (с, 2H), 6,12 (кв,  $J = 6,72$  Гц, 1H), 4,78-4,91 (м, 1H), 4,60 (д,  $J = 14,43$  Гц, 1H), 4,15-4,38 (м, 3H), 3,73-3,82 (м, 1H), 3,71 (дд,  $J = 4,03, 7,46$  Гц, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,81 (д,  $J = 6,85$  Гц, 3H). РХМС АРСІ  $m/z$  461/464  $[M+H]^+$ .

Одержання (10*R*)-7-аміно-12-флуор-2,10,16-триметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагідро -2*H*-8,4-(метено)піразоло[4,3-*h*][2,5,6,11]бензоксатриазациклотетрадецин-3-карбо нітрилу (Приклад 60)



## Стадія 1:

До розчину сполуки 2 (2,55 г, 9,6 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0 °С додавали NaH (384 мг, 9,6 ммоль, 60% дисперсія). Після того, як перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин та давали нагрітися до кімнатної температури, додавали піридазин 474 (2 г, 9,6 ммоль). Потім темно-коричневу суміш перемішували при 75 °С протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували, та залишок повертали в ДХМ. Органічні шари фільтрували, концентрували, та залишок чистили, застосовуючи дві хроматографічні колонки на силікагелі (10-100% EtOAc/гептани, потім 10-75% EtOAc/гептани), одержуючи сполуку 475 (451 мг, 11%) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,92 (дд, 1 H) 7,44 (дд, J=10,11, 3,03 Гц, 1 H) 7,02 (тд, J=8,46, 3,03 Гц, 1 H) 6,62 (с, 2 H) 6,52 (с, 1 H) 5,40 - 5,72 (м, 1 H) 1,57 (д, J=6,32 Гц, 3 H).

## Стадія 2:

До розчину сполуки 475 (756 мг, 1,92 ммоль) та DIEA (1,27 мл, 7,3 ммоль) в толуолі (18 мл) та метанолі (4 мл) в ємності з нержавіючої сталі додавали Pd(PtBu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (47 мг, 0,09 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 85 °С під тиском CO 4 бар протягом 16 годин. Залишок концентрували, та піддавали колоночній хроматографії на силікагелі (10-75% EtOAc/гептан). Продукт, який містив фракції, розтирали з МТБЕ, та фільтрували. Тверді речовини промивали теплим МТБЕ. Випаровуванням фільтрату одержували сполуку 476 (314 мг, 50%) у вигляді коричневої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,97 (дд, 1 H) 7,59 (дд, J=10,36, 2,78 Гц, 1 H) 7,30 (тд, J=8,46, 2,78 Гц, 1 H) 6,69 (с, 1 H) 6,63 (с, 2 H) 6,35 (кв, J=5,98 Гц, 1 H) 3,90 (с, 3 H) 1,62 (д, J=6,32 Гц, 3 H).

## Стадія 3:

До метанольного розчину сполуки 476 (9 мл, 1,3 ммоль) додавали сполуку 128 (204 мг, 0,626 ммоль) та CsF (400 мг, 2,6 ммоль). Суміш потім дегазували, та додавали Pd-132 (22 мг, 0,031 ммоль). Суміш нагрівали при 120 °C в мікрохвильовій печі протягом 30 хвилин. РХМС показала витрату боронової кислоти, але реакція не пройшла повністю. Додавали додаткову кількість розчину боронової кислоти (2 мл, 0,288 ммоль), флуориду цезію (400 мг, 2,6 ммоль) та Pd-132 (22 мг, 0,031 ммоль), та реакційну суміш нагрівали до 120 °C в мікрохвильовій печі протягом додаткових 30 хвилин. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc/насиченим сольовим розчином, та водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>) та концентрували. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (10-100% EA/гептан, потім 5% MeOH/EtOAc), одержуючи сполуку 477 (128 мг, 38%) у вигляді піноподібної твердої речовини після розтирання з МТБЕ. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, 80°C, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,97 (дд, J=8,69, 5,92 Гц, 1 H) 7,53 (дд, J=10,32, 2,77 Гц, 1 H) 7,23 (тд, 1 H) 6,75 (с, 1 H) 6,39 - 6,54 (м, 1 H) 6,30 (с, 2 H) 4,48 - 4,62 (м, 1 H) 4,36 (д, J=15,86 Гц, 1 H) 3,98 (с, 3 H) 3,90 (с, 3 H) 2,73 (с, 3 H) 1,69 (д, J=6,29 Гц, 3 H) 1,26 (с, 9 H).

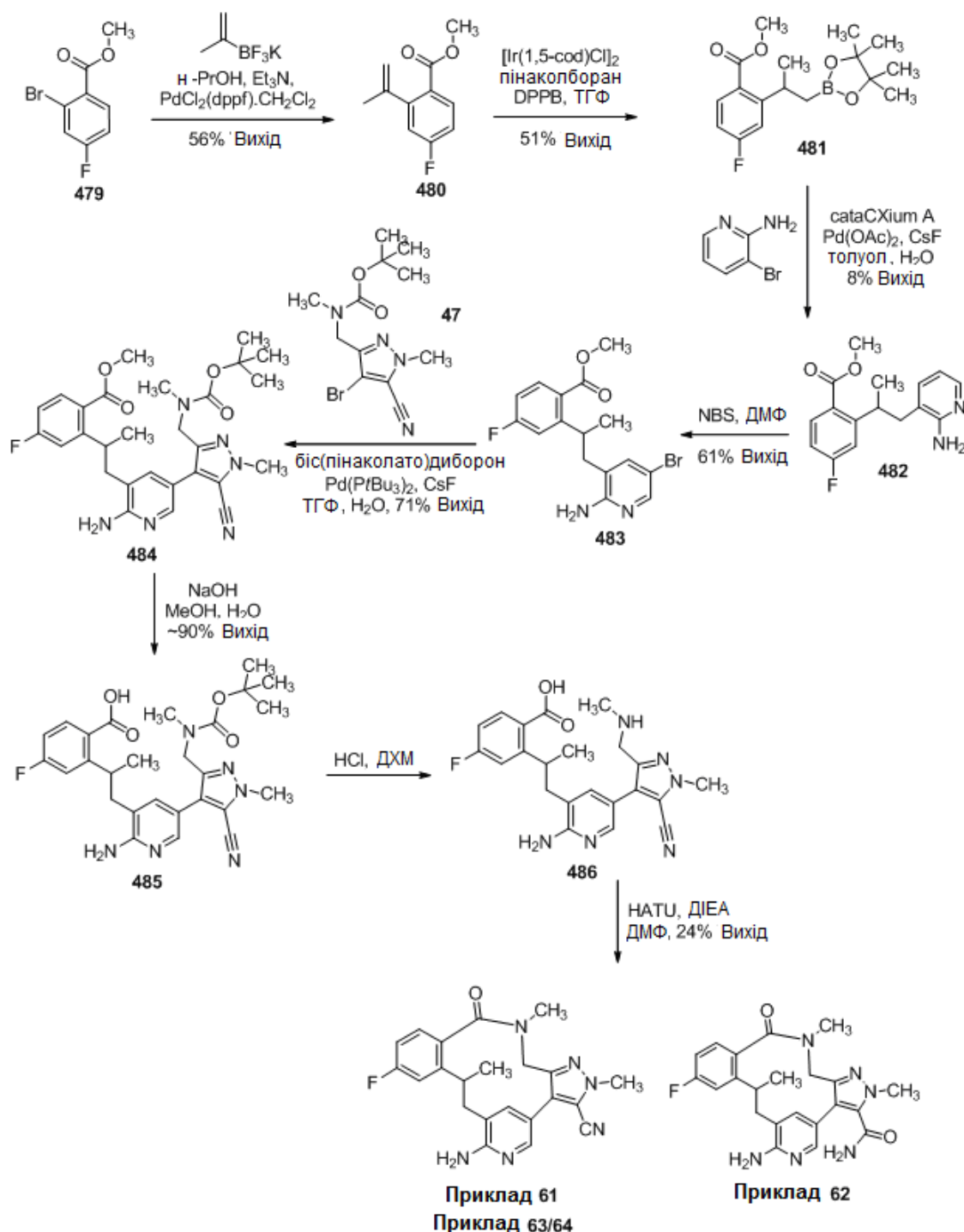
## Стадія 4:

До розчину сполуки 477 (155 мг, 0,287 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) додавали HCl (1,5 мл, 4М в діоксані, 6 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години та концентрували. Залишок азеотропно дистилювали з МТБЕ, концентрували та сушили при 50 °C у вакуумній шафі протягом 1 години. Залишок розчиняли в MeOH (3 мл), та додавали КОН (136 мг, 2,41 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 50 °C протягом 8 годин. Суспензії давали охолонути та нейтралізували 6N HCl. Тверді речовини видаляли фільтрацією, та фільтрат концентрували. Залишок азеотропно дистилювали з толуолом, концентрували та сушили при 50 °C у вакуумній шафі, одержуючи сполуку 478 (122 мг, 70-80% чистоти за РХМС) у вигляді коричневої твердої речовини, яку застосовували безпосередньо на наступній стадії.

## Стадія 5:

До розчину НАТУ (158 мг, 0,402 ммоль) в ДМФ (7 мл) при 0 °C додавали по краплям розчин сполуки 478 (122 мг, 0,287 ммоль) та ДІЕА (0,3 мл, 1 ммоль) в суміші ДМФ/ТГФ (7 мл/1,4 мл). Додавання забрало 50 хвилин. Після додавання, одержану в результаті суміш перемішували при 0 °C протягом 10 хвилин. Суміш потім виливали в насичений водний NaHCO<sub>3</sub> (400 мл), та фільтрували. Фільтрат екстрагували EtOAc (3x), та органічні шари промивали водою (2x) та насиченим сольовим розчином. Об'єднані органічні шари сушили над (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-10% MeOH/ДХМ:EtOAc 1:1), одержуючи Приклад 60 (10 мг, 9%) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,46 - 7,68 (м, 2 H) 7,15 - 7,31 (м, 1 H) 6,71 (с, 1 H) 6,49 (ш с, 2 H) 5,61 - 5,88 (м, 1 H) 4,50 (д, J = 14,43 Гц, 1 H) 4,29 (д, J = 14,55 Гц, 1 H) 4,07 (с, 3 H) 3,00 (с, 3 H) 1,71 (д, J = 5,75 Гц, 3 H). РХМС APCI m/z 408 [M+H]<sup>+</sup>.

Одержання 7-аміно-12-флуор-2,10,16-триметил-15-оксо-2,9,10,15,16,17-гексагідро-8,4-(метено)піразоло[3,4-d][2,8]бензодіазаиклотетрадецин-3-карбонітрилу / 7-аміно-12-флуор-2,10,16-триметил-15-оксо-2,9,10,15,16,17-гексагідро-8,4-(метено)піразоло[3,4-d][2,8]бензодіазаиклотетрадецин-3-карбоксаміду (Приклад 61 та 62)



## Стадія 1:

- Триетиламін (13 мл, 9,44 г, 93,3 ммоль), калію ізопропенілтрифлуорборат (18,0 г, 121,6 ммоль) та  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,38 г, 1,70 ммоль) додавали до розчину сполуки 479 (21,8 г, 93,6 ммоль) в н-пропанолі (640 мл) та суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 17 годин. ТШХ аналіз (10% 2-бутанон в гептані) показала вихідну речовину, яка залишилась, та додавали  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,69 г, 0,84 ммоль), та продовжували нагрівання протягом додаткових 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрували до ~100 мл в вакуумі та розбавляли EtOAc (400 мл), після чого промивали 1M HCl (250 мл) та насиченим сольовим розчином (250 мл). Об'єднані водні промивні екстрагували EtOAc (100 мл), та їх промивали насиченим сольовим розчином (75 мл). Об'єднані органічні шари сушили над  $(\text{MgSO}_4)$  та концентрували в вакуумі, одержуючи темно-коричневу олію. Очистка із застосуванням колоночної хроматографії (1500 мл силікагелю, 4% EtOAc в гептані)

давала бажаний продукт (8,63 г, 47%) у вигляді безбарвної рідини, забрудненої метил 4-флуорбензоатом (<10%), та суміш бажаного продукту та вихідної речовини (5,05 г), також забрудненої метил 4-флуорбензоатом. Додаткова очистка із застосуванням колоночної хроматографії (500 мл силікагель, 4% EtOAc в гептані) давала додаткові 1,60 г (9%) бажаного продукту, забрудненого метил 4-флуорбензоатом (<10%). Продукт додатково чистили дистиляцією з трубкою з кулеподібним розширенням, відкидаючи фракцію (70°C, 4 мм рт.ст.), та потім підвищуючи температуру до 95°C, щоб зібрати сполуку 480 (95% вихід продукту), що містить <5% метил 4-флуорбензоату. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,84 (дд, J = 8,7, 5,9 Гц, 1H) 6,99 (ддд, J = 8,6, 8,0, 2,6 Гц, 1H) 6,93 (дд, J = 9,4, 2,6 Гц, 1H) 5,12 (п, J = 1,6 Гц, 1H) 4,85 (д кв, J = 1,8, 0,9 Гц, 1H) 3,85 (с, 3H) 2,07 (т, J = 1,2 Гц, 3H). PXMC *m/z* 195 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадія 2:

[Ir(1,5-cod)Cl]<sub>2</sub> (751 мг, 1,11 ммоль) та DPPB (944 мг, 2,21 ммоль) перемішували в ТГФ (100 мл) під азотом при кімнатній температурі протягом 5 хвилин, одержуючи прозорий жовтий розчин. Додавали сполуку 480 (8,6 г, 44,28 ммоль) в ТГФ (10 мл), та розчин перемішували протягом 10 хвилин. По краплям додавали пінаколборан (7,95 мл, 53,1 ммоль) в ТГФ (20 мл), та каламутний жовтий розчин перемішували протягом 48 годин. Реакційну суміш концентрували та чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-100% ДХМ/гептан), одержуючи сполуку 481 у вигляді безбарвної олії (7,2 г, 51%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 (дд, J = 8,68, 6,11 Гц, 1H) 7,10 (дд, J = 10,70, 2,63 Гц, 1H) 6,87 (дт, J = 1,00 Гц, 1H) 3,84 - 3,99 (м, 4H) 1,29 (д, J = 1,00 Гц, 3H), 1,13 (д, J = 1,00 Гц, 14H). PXMC APCL *m/z* 323 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадія 3:

До сполуки 481 (5,7 г, 17,69 ммоль) та 2-аміно-3-бромпіридину (6,12 г, 35,40 ммоль) в толуолі (300 мл) та воді (60 мл) додавали Pd(OAc)<sub>2</sub> (248 мг, 1,11 ммоль) та cataCXium A (793 мг, 2,21 ммоль), потім CsF (6,72 г, 44,20 ммоль). Двофазну реакційну суміш перемішували при 120 °C протягом 48 год. PXMC показала тільки 20% перетворення в потрібний продукт. Реакційну суміш охолоджували, та органічний шар екстрагували. Водний шар додатково екстрагували ДХМ, та об'єднані органічні шари сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-75% ДХМ/гептан), одержуючи сполуку 482 у вигляді коричневої олії (401 мг, 8%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,98 (дд, J = 5,01, 1,71 Гц, 1H) 7,91 (дд, J = 8,80, 6,11 Гц, 1H) 7,15 - 7,23 (м, 2H) 6,97 (ддд, J = 8,68, 7,70, 2,57 Гц, 1H) 6,58 (дд, J = 7,21, 5,01 Гц, 1H) 5,21 (ш с, 2H) 4,04-4,17 (м, 1H) 3,90 (с, 3H) 3,01 (дд, J = 13,88, 4,34 Гц, 1H) 2,33 (дд, J = 13,88, 11,07 Гц, 1H) 1,16 (д, J = 6,85 Гц, 3H). PXMC APCL *m/z* 323 [M+H]<sup>+</sup>. PXMC APCL *m/z* 289 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадія 4:

Сполуку 482 (720 мг, 2,50 ммоль) перемішували в ДМФ (20 мл) під азотом при кімнатній температурі. Додавали NBS (494 мг, 2,75 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 14 годин. Реакційну суміш концентрували та розподіляли між EtOAc та насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>. Органічні шари сушили над (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-75% EtOAc/гептан), одержуючи сполуку 483 у вигляді коричневої олії (558 мг, 61%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01 (д, J = 2,32 Гц, 1H) 7,93 (дд, J = 8,80, 6,11 Гц, 1H) 7,33 (д, J = 2,32 Гц, 1H) 7,17 (дд, J = 10,39, 2,57 Гц, 1H) 6,98 (ддд, J = 8,68, 7,70, 2,57 Гц, 1H) 5,34 (ш с, 2H) 4,08 (м, J = 1,50 Гц, 1H) 3,91 (с, 3H) 3,00 (дд, J = 13,94, 4,16 Гц, 1H) 2,27 (дд, J = 13,82, 11,37 Гц, 1H) 1,17 (д, J = 6,85 Гц, 3H). PXMC APCL *m/z* 366/368 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадія 5:

Сполуку 483 (478 мг, 1,30 ммоль), сполуку 47 (857 мг, 2,60 ммоль), біс(пінаcolato)диборон (1 г, 3,91 ммоль) флуорид цезію (989 мг, 6,51 ммоль) та Pd(P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (33,9 мг, 0,065 ммоль) загрузжали в ТГФ/воді (70 мл/7 мл) та суміш дегазували азотом. Реакційну суміш нагрівали при 100 °C протягом 14 годин. Реакційну суміш концентрували, та залишок розчиняли в EtOAc. Органічні шари промивали водою, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували, одержуючи жовту олію. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-100% EtOAc/гептан), одержуючи сполуку 484 у вигляді золотистої олії (495 мг, 71%). PXMC APCL *m/z* 537 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадія 6:

Сполуку 484 (495 мг, 0,922 ммоль) та гідроксид натрію (192 мг, 4,80 ммоль) перемішували у воді (4,0 мл) та метанолі (20 мл) протягом 10 годин при 40 °C. Реакційну суміш концентрували та підкислювали до pH-5 1M AcOH. Реакційну суміш екстрагували в EtOAc, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували, одержуючи сполуку 485 у вигляді коричневої твердої речовини (430 мг 90% - спостерігалось приблизно 10-15% аміду, одержаного в результаті ціаногідролізу). PXMC APCL *m/z* 523 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадія 7:

Сполуку 485 (430 мг, 0,823 ммоль) перемішували в 4М НСІ в діоксані (2,06 мл) та ДХМ (10 мл) при кімнатній температурі протягом 2 годин. Коричневий розчин концентрували та азеотропно дистильовали з толуолом, одержуючи сполуку 486 у вигляді коричневої твердої речовини, яку застосовували безпосередньо на наступній стадії. РХМС АРСІ  $m/z$  423  $[M+H]^+$ .

5 Стадія 8:

Розчин сполуки 486 (передбачено 0,823 ммоль), як НСІ сіль, та ДІЕА (2,30 мл, 13,20 ммоль) в ДМФ (10 мл) додавали по краплям до розчину НАТУ (438 мг, 1,15 ммоль) в ДМФ (15 мл) при 0 °С протягом 1 години, використовуючи шприцевий насос. Після додавання, прозорому жовтому розчину давали нагрітися до кімнатної температури, та перемішували протягом 14 годин. Реакційну суміш концентрували, та додавали воду. Суміш екстрагували в EtOAc (3х), та об'єднані органічні шари промивали 1М водним  $Na_2CO_3$  (5х), 10% водним  $NH_4OH$ , водою та насиченим сольовим розчином, сушили ( $Na_2SO_4$ ) та випаровували, одержуючи коричневу піну. Очистка ВЕРХ з оберненою фазою давала Приклад 61 (81 мг, 24%) у вигляді кремової твердої речовини, та Приклад 62 (15 мг, 4%) одержаний в результаті амідного гідролізу, також у вигляді кремової твердої речовини.

Приклад 61 (81 мг, 24%)  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,95 (ш с, 1H) 7,39 (дт,  $J$  = 1,00 Гц, 1H) 7,28 (дд,  $J$  = 1,00 Гц, 1H) 7,12 (с, 1H) 7,02 (дт,  $J$  = 1,00 Гц, 1H) 6,11 (ш с, 2H) 4,42 (д,  $J$  = 14,31 Гц, 1H) 4,24 (д,  $J$  = 1,00 Гц, 1H) 4,0 (с, 3H) 3,61 (ш с, 1H) 2,97 (с, 3H) 2,89 - 2,96 (м, 1H) 2,64 (ш д,  $J$  = 1,00 Гц, 1H) 1,35 (д,  $J$  = 6,48 Гц, 3H). РХМС АРСІ  $m/z$  405  $[M+H]^+$ .

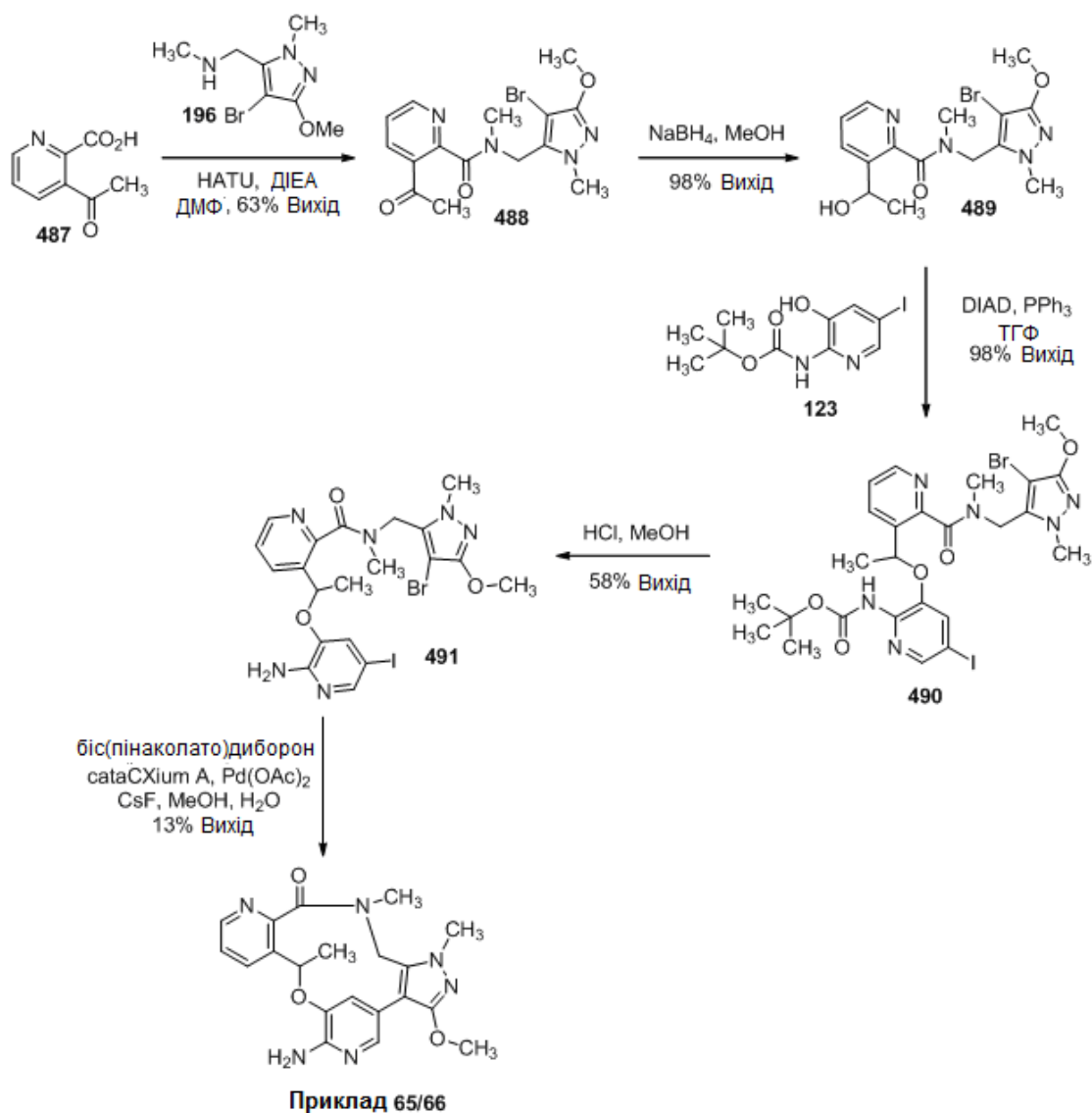
20 Приклад 62 (15 мг, 4%)  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,56 - 7,90 (м, 3H) 7,24 - 7,40 (м, 2H) 7,08 (с, 1H) 6,94 - 7,04 (м, 1H) 5,81 (ш с, 2H) 4,29 (д,  $J$  = 13,82 Гц, 1H) 4,11 (д,  $J$  = 13,82 Гц, 1H) 3,89 (с, 3H) 3,61 (ш с, 1H) 2,87 - 3,07 (м, 4H) 2,56 - 2,75 (м, 2H) 1,35 (д,  $J$  = 6,36 Гц, 3H). РХМС АРСІ  $m/z$  423  $[M+H]^+$ .

68 мг Прикладу 61 піддавали хіральному розділенню за допомогою SFC, одержуючи обидва енантіомери названої сполуки. Аналітичне хіральне розділення за допомогою SFC здійснювали, застосовуючи Regis Whelk-01 (*R*, *R*) колонку (4,6 мм x 100 мм колонка, розмір частинки - 5 мікрон), який елюювали сумішшю 30% MeOH в  $CO_2$  витримували при 140 бар. Швидкість потоку 3 мл/хв давала  $Rt_{(Пік 1)} = 3,46$  хвилини та  $Rt_{(Пік 2)} = 4,76$  хвилини.

30 Приклад 63 (Пік 1): 25,0 мг, >99% ен (-).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,95 (ш с, 1H) 7,39 (дт,  $J$  = 1,00 Гц, 1H) 7,28 (дд,  $J$  = 1,00 Гц, 1H) 7,12 (с, 1H) 7,02 (дт,  $J$  = 1,00 Гц, 1H) 6,11 (ш с, 2H) 4,42 (д,  $J$  = 14,31 Гц, 1H) 4,24 (д,  $J$  = 1,00 Гц, 1H) 4,0 (с, 3H) 3,61 (ш с, 1H) 2,97 (с, 3H) 2,89 - 2,96 (м, 1H) 2,64 (ш д,  $J$  = 1,00 Гц, 1H) 1,35 (д,  $J$  = 6,48 Гц, 3H). РХМС АРСІ  $m/z$  405  $[M+H]^+$ .

35 Приклад 64 (Пік 2): 24,8 мг, 98% ен (+).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,95 (ш с, 1H) 7,39 (дт,  $J$  = 1,00 Гц, 1H) 7,28 (дд,  $J$  = 1,00 Гц, 1H) 7,12 (с, 1H) 7,02 (дт,  $J$  = 1,00 Гц, 1H) 6,11 (ш с, 2H) 4,42 (д,  $J$  = 14,31 Гц, 1H) 4,24 (д,  $J$  = 1,00 Гц, 1H) 4,0 (с, 3H) 3,61 (ш с, 1H) 2,97 (с, 3H) 2,89 - 2,96 (м, 1H) 2,64 (ш д,  $J$  = 1,00 Гц, 1H) 1,35 (д,  $J$  = 6,48 Гц, 3H). РХМС АРСІ  $m/z$  405  $[M+H]^+$ .

Одержання 7-аміно-3-метокси-1,10,16-триметил-16,17-дигідро-1*H*-8,4-(метено)-піразоло[4,3-*g*]піридо[2,3-*l*][1,4,10]оксадіазациклотетрадецин-15(10*H*)-ону (Приклад 65 та 66)



Приклад 65/66

## Стадія 1:

Суспензію сполуки 487 (965 мг, 5,84 ммоль) та сполуки 196 (580 мг, 5,84 ммоль) в ДМФ (40 мл) перемішували під азотом. Додавали DIEA (3,05 мл, 17,5 ммоль), та суспензія переходила в густий гель. Додавали HATU (2890 мг, 7,60 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 14 годин. Протягом даного часу тверда речовина повільно розчиняли даючи прозорий коричневий розчин. Реакційну суміш концентрували, та залишок розчиняли в EtOAc. Органічний екстракт промивали насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$ , та сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Органічні шари фільтрували, концентрували та залишок, чистили застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-4% MeOH/ДХМ), одержуючи сполуку 488 у вигляді кремової твердої речовини (1400 мг, 63%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,70 (дд,  $J = 4,93, 1,39$  Гц, 1H) 8,11 (дд,  $J = 8,08, 1,52$  Гц, 1H) 7,43 (дд,  $J = 7,83, 4,80$  Гц, 1H) 4,87 (м, 2H) 4,80-3,95 (с, 3H) 3,90 (с, 3H) 2,72 (с, 3H) 2,59 (с, 3H). РХМС АРСІ  $m/z$  381/383  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 2

Суспензію сполуки 488 (1324 мг, 3,473 ммоль) в MeOH (60 мл) перемішували при кімнатній температурі під азотом. Додавали  $\text{NaBH}_4$  (144 мг, 3,82 ммоль), що призвело до інтенсивного виділення газу та прозорого безбарвного розчину. Реакційну суміш перемішували протягом додаткових 2 годин, концентрували та залишок розчиняли в ДХМ. Органічний шар промивали водою, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували, одержуючи сполуку 489 у вигляді білої твердої речовини (1300 мг, 98%). РХМС АРСІ  $m/z$  382/385  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 3

До сполуки 489 (650 мг, 1,70 ммоль) та сполуки 123 (570 мг, 1,70 ммоль) в ТГФ (40 мл) під азотом при кімнатній температурі додавали трифенілфосфін (489 мг, 1,87 ммоль) з наступним

додаванням по краплям розчину DIAD (0,37 мл, 1,87 ммоль) в ТГФ (4 мл), одержуючи а жовтий розчин. Реакційну суміш потім перемішували протягом 14 годин, концентрували та чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (50% ДХМ/EtOAc), одержуючи сполуку 490 у вигляді білої твердої речовини (1800 мг, 151%). ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) показала, що тверда речовина є сумішшю приблизно 1:2 бажаного продукту та  $\text{PPh}_3=\text{O}$ . Таким чином, 1800 мг суміші є еквівалентними 1008 мг продукту, вихід 85%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,55 (дд,  $J = 4,71$ , 1,53 Гц, 1H) 8,18 (д,  $J = 1,83$  Гц, 1H) 7,86 (дд,  $J = 7,95$ , 1,47 Гц, 1H) 7,37 (дд,  $J = 8,07$ , 4,77 Гц, 1H) 7,34 (д,  $J = 1,71$  Гц, 1H) 5,63 (кв,  $J = 6,40$  Гц, 1H) 4,80 - 5,02 (м, 2H) 3,97 (с, 3H) 3,87 (с, 3H) 2,86 (с, 3H) 1,74 (д,  $J = 6,36$  Гц, 3H) 1,57 (с, 9H). РХМС АРСІ  $m/z$  700/703  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Стадія 4

До розчину сполуки 490 (1800 мг, теоретично 1,40 ммоль) в MeOH (30 мл) додавали 4М HCl в діоксані (3,6 мл), одержуючи розчин, який перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш концентрували, одержуючи липку кремову тверду речовину. Її суспендували в ДХМ, та промивали насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$  з утворенням вільної основи. Органічні шари сушили над ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), концентрували та чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-100% EtOAc/ДХМ), одержуючи сполуку 491 у вигляді кремової піни (500 мг, 58%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,53 (дд,  $J = 4,77$ , 1,59 Гц, 1H) 7,86 (дд,  $J = 8,07$ , 1,47 Гц, 1H) 7,81 (д,  $J = 1,71$  Гц, 1H) 7,37 (дд,  $J = 7,95$ , 4,77 Гц, 1H) 7,05 (д,  $J = 1,59$  Гц, 1H) 5,56 (кв,  $J = 6,40$  Гц, 1H) 4,80 - 5,00 (м, 2H) 4,76 (ш с, 1H) 3,97 (с, 3H) 3,84 - 3,90 (м, 3H) 2,84 (с, 3H) 1,71 (д,  $J = 6,36$  Гц, 3H). РХМС АРСІ  $m/z$  601/602  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Стадія 5

Сполуку 491 (500 мг, 0,832 ммоль), біс(пінаколато)дифтороборону (1070 мг, 4,16 ммоль), cataCXium A (60 мг, 0,166 ммоль), флуориду цезію (638 мг, 4,16ммоль) та паладію ацетату (19 мг, 0,830ммоль) у воді (20 мл) й метанолі (200 мл) нагрівали при 100 °C протягом ночі. Реакційну суміш концентрували та розподіляли між водою та EtOAc. Органічні шари сушили над ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), концентрували до жовтої олії, яку чистили застосовуючи препаративну ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи Приклад 65 та Приклад 66 у вигляді білого порошку (43 мг, 13%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,48 (дд,  $J = 4,67$ , 1,39 Гц, 1H) 8,15 (дд,  $J = 8,08$ , 1,26 Гц, 1H) 7,43 - 7,54 (м, 2H) 6,75 (д,  $J = 1,26$  Гц, 1H) 5,73 (с, 2H) 5,56 (д,  $J = 6,32$  Гц, 1H) 4,59 (д,  $J = 15,66\text{Hz}$ , 1H) 4,01 (д,  $J = 15,41$  Гц, 1H) 3,83 (д,  $J = 7,58$  Гц, 5H) 3,0 (с, 3H) 1,69 (д,  $J = 6,32$  Гц, 3H). РХМС АРСІ  $m/z$  395  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

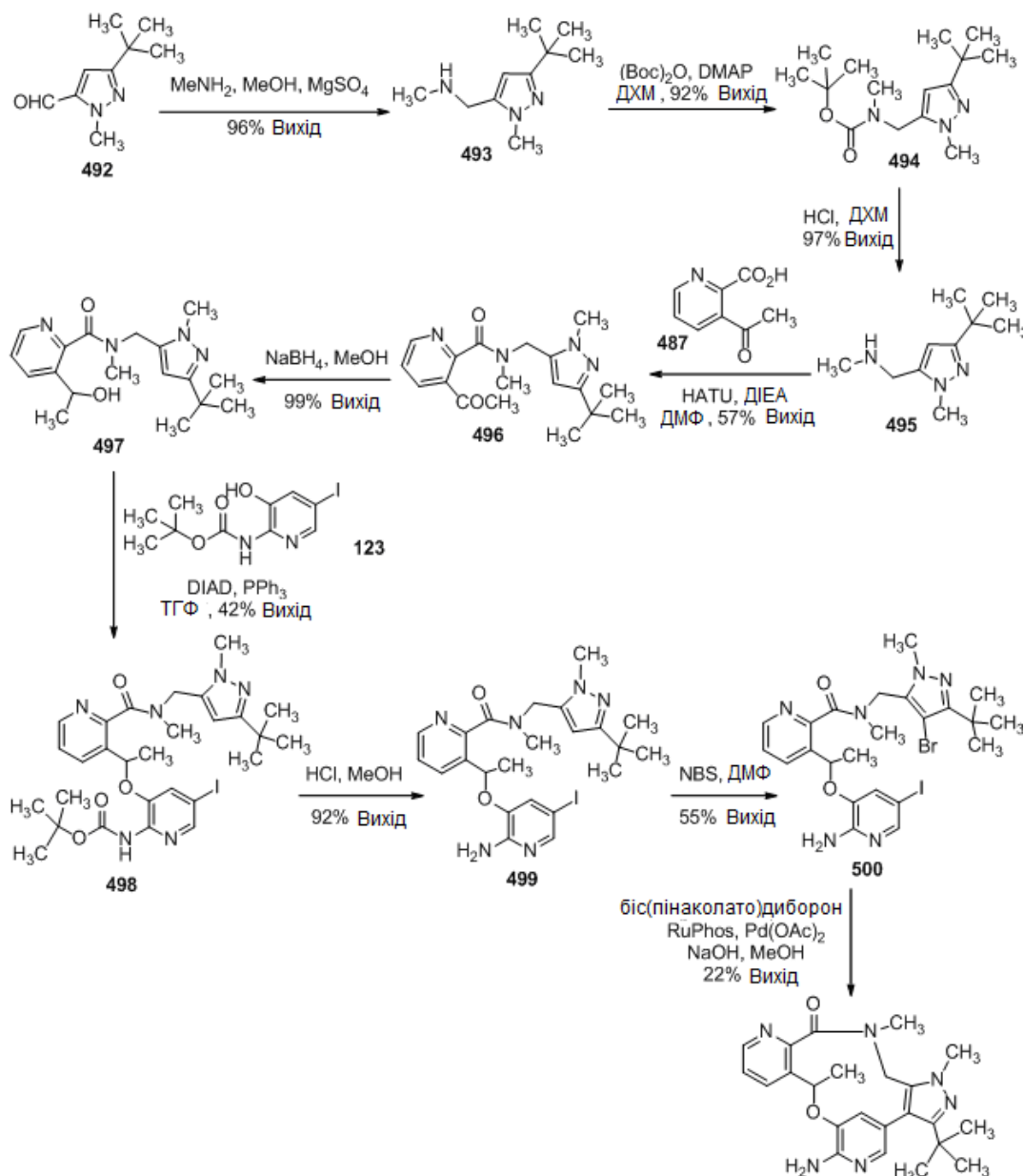
Зразок 43 мг піддавали хіральному розділенню шляхом SFC, одержуючи обидва енантіомери названої сполуки. Аналітичне хіральне розділення шляхом SFC здійснювали, застосовуючи Regis Whelk-01 (*R*, *R*) колонку (4,6 мм x 100 мм колонка, розмір частинки - 5 мікрон), який елюювали сумішшю 30% MeOH в  $\text{CO}_2$ , витримували при 140 бар. Швидкість потоку 3 мл/хв давала  $\text{Rt}_{(\text{Пік } 1)} = 5,77$  хвилини та  $\text{Rt}_{(\text{Пік } 2)} = 7,01$  хвилини.

Приклад 65 (Пік 1): 12 мг, 99% ee (-),  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,48 (дд,  $J = 4,67$ , 1,39 Гц, 1H) 8,15 (дд,  $J = 8,08$ , 1,26 Гц, 1H) 7,43 - 7,54 (м, 2H) 6,75 (д,  $J = 1,26$  Гц, 1H) 5,73 (с, 2H) 5,56 (д,  $J = 6,32$  Гц, 1H) 4,59 (д,  $J = 15,66\text{Hz}$ , 1H) 4,01 (д,  $J = 15,41$  Гц, 1H) 3,83 (д,  $J = 7,58$  Гц, 5H) 3,0 (с, 3H) 1,69 (д,  $J = 6,32$  Гц, 3H). РХМС АРСІ  $m/z$  395  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 66 (Пік 2): 15 мг, 97% ee (+),  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,48 (дд,  $J = 4,67$ , 1,39 Гц, 1H) 8,15 (дд,  $J = 8,08$ , 1,26 Гц, 1H) 7,43 - 7,54 (м, 2H) 6,75 (д,  $J = 1,26$  Гц, 1H) 5,73 (с, 2H) 5,56 (д,  $J = 6,32$  Гц, 1H) 4,59 (д,  $J = 15,66\text{Hz}$ , 1H) 4,01 (д,  $J = 15,41$  Гц, 1H) 3,83 (д,  $J = 7,58$  Гц, 5H) 3,0 (с, 3H) 1,69 (д,  $J = 6,32$  Гц, 3H). РХМС АРСІ  $m/z$  395  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання 7-аміно-3-трет-бутил-1,10,16-триметил-16,17-дигідро-1H-8,4-(метено)піразоло[4,3-*g*]піrido[2,3-*l*][1,4,10]оксадіазациклотетрадецин-15(10H)-ону (Приклад 67, 68 та 69)





Приклад 67  
Приклад 68/Приклад 69

#### Стадія 1:

Сполуку 492 (2000 мг, 12,03 ммоль) в MeOH (50 мл) перемішували під азотом з 33% метиламіном в EtOH (1,80 мл, 5,09 ммоль). Додавали безводний  $\text{MgSO}_4$  (3000 мг), та реакційну суміш перемішували протягом додаткових 1,5 годин. Реакційну колбу охолоджували на крижаній бані та додавали  $\text{NaBH}_4$  (546 мг, 14,40 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 14 годин, концентрували та розподіляли між водою та ДХМ. Органічний шар відокремлювали, та водний додатково екстрагували ДХМ (2 х). Об'єднані органічні шари сушили над  $(\text{Na}_2\text{SO}_4)$  та концентрували, одержуючи сполуку 493 у вигляді безбарвної олії (2100 мг, 96%). РХМС АРСІ  $m/z$  182  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Стадія 2:

До розчину сполуки 493 (2100 мг, 11,58 ммоль) в дихлорметані (60 мл) додавали DMAP (283 мг, 2,32 ммоль), потім  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (4040 мг, 18,50 ммоль), одержуючи жовтий розчин. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, та потім розчинник видаляли при зниженому тиску, одержуючи жовту олію. Реакційну суміш чистили, застосовуючи

колоночну хроматографію на силікагелі (0-100% EtOAc/гептан), одержуючи сполуку 494 у вигляді безбарвної олії (3000 мг, 92%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,97 (с, 1H) 4,40 (с, 2H) 3,77 (с, 3H) 2,77 (с, 3H) 1,46 (с, 9H), 1,27 (с, 9H). PXMS APCI  $m/z$  282  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадія 3:

До розчину сполуки 494 (3800 мг, 13,50 ммоль) в ДХМ (50 мл) додавали 4М HCl в діоксані (34 мл, 135 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. За цей час реакційна суміш ставала каламутною та додавали MeOH, одержуючи прозорий жовтий розчин, який перемішували протягом додаткових 2 годин. Реакційну суміш концентрували, одержуючи кремову тверду речовину, яку суспендували в гептанах, фільтрували та сушили, одержуючи сполуку 495 у вигляді твердої речовини (3318 мг, 97%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  9,32 - 9,49 (м, 1H) 6,29 - 6,39 (м, 1H) 4,15 (т, 2H) 3,79-3,83 (м, 3H) 2,54 (т, 3H) 1,17 - 1,23 (м, 9H). PXMS APCI  $m/z$  182  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадія 4:

До суспензії сполуки 495 (965 мг, 5,84 ммоль) та сполуки 487 (1490 мг, 5,84 ммоль) в ДМФ (40 мл) під азотом додавали DIEA (3,05 мл, 17,5 ммоль), одержуючи прозорий коричневий розчин. Додавали NATU (2890 мг, 7,60 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували, та залишок розчиняли в EtOAc. Органічні шари промивали насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$ , сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-4% MeOH/ДХМ), одержуючи сполуку 496 у вигляді коричневої твердої речовини (1100 мг, 57%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,71 (дд,  $J = 4,83, 1,53$  Гц, 1H) 8,11 (дд,  $J = 7,95, 1,59$  Гц, 1H) 7,44 (дд,  $J = 7,89, 4,83$  Гц, 1H) 6,17 (с, 1H) 4,81 (с, 2H) 3,93 (с, 3H) 2,75 (с, 3H) 2,61 (с, 3H) 1,32 (с, 9H). PXMS APCI  $m/z$  329  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадія 5:

До розчину, що перемішували, сполуки 496 (1100 мг, 3,349 ммоль) в MeOH (20 мл) під азотом порціями додавали натрію боргідрид (152 мг, 4,02 ммоль). Спостерігали інтенсивне виділення газу, та реакційна суміш швидко перетворювалась в жовтий розчин. Реакційну суміш перемішували протягом однієї години, концентрували, та залишок розчиняли в ДХМ. Органічний розчин промивали водою, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували, одержуючи сполуку 497 (1100 мг, 99%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,52 (дд,  $J = 4,71, 1,65$  Гц, 1H) 7,90 (дд,  $J = 7,83, 1,47$  Гц, 1H) 7,37 (м,  $J = 7,90, 4,70$  Гц, 1H) 4,88 - 4,99 (м, 1H) 4,82 (кв,  $J = 1,00$  Гц, 2H) 3,92 (с, 3H) 2,86 (с, 3H) 1,55 (д,  $J = 6,60$  Гц, 3H) 1,30 (с, 9H). PXMS APCI  $m/z$  331  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадія 6:

До розчину сполуки 497 (1100 мг, 3,329 ммоль) та сполуки 123 (1120 мг, 3,33 ммоль) в ТГФ (40 мл) під азотом при кімнатній температурі додавали трифенілфосфін (960 мг, 3,66 ммоль) з наступним додаванням по краплям розчину DIAD (0,72 мл, 3,66 ммоль) в ТГФ (5 мл), одержуючи жовтий розчин. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, концентрували та чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (50:50 ДХМ/EtOAc), одержуючи сполуку 498 у вигляді жовтої твердої речовини (900 мг, 42%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,55 (дд,  $J = 4,65, 1,47$  Гц, 1H) 8,18 (д,  $J = 1,83\text{Hz}$ , 1H) 7,85 (дд,  $J = 8,01, 1,41$  Гц, 1H) 7,37 (дд,  $J = 7,95, 4,77$  Гц, 1H) 7,27-7,33 (м, 3H) 6,14 (с, 1H) 5,62 (кв,  $J = 6,50$  Гц, 1H) 4,67-5,01 (м, 2H) 3,92 (с, 3H) 2,82-2,89 (м, 3H) 1,75 (д,  $J = 6,36$  Гц, 3H) 1,57 (с, 9H) 1,29 (с, 9H). PXMS APCI  $m/z$  649  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадія 7:

До розчину, що перемішували, сполуки 498 (900 мг, 1,39 ммоль) в MeOH (30 мл) додавали 4М HCl в діоксані (3,6 мл), одержуючи жовтий розчин, який перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували, одержуючи олію, яку розподіляли між ДХМ та насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$ . Органічний шар відокремлювали, та водний додатково екстрагували ДХМ (3х). Об'єднані органічні шари сушили над ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували, одержуючи сполуку 499 у вигляді золотистої піни (700 мг, 92%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,54 (дд,  $J = 4,71, 1,53$  Гц, 1H) 7,85 (дд,  $J = 8,07, 1,47$  Гц, 1H) 7,80 (д,  $J = 1,59$  Гц, 1H) 7,64 - 7,72 (м, 2H) 7,03 (д,  $J = 1,59$  Гц, 1H) 6,14 (с, 1H) 5,55 (кв,  $J = 6,40$  Гц, 1H) 4,94 (д,  $J = 15,16$  Гц, 1H) 4,69-4,82 (м, 3H) 3,92 (с, 3H) 2,85 (с, 3H) 1,71 (д,  $J = 6,36$  Гц, 3H) 1,29 (с, 9H). PXMS APCI  $m/z$  549  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадія 8:

Сполуку 499 (650 мг, 1,18 ммоль) та NBS (234 мг, 1,30 ммоль) в ДМФ (20 мл) перемішували під азотом протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували, та розподіляли між EtOAc та насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$ . Органічні шари сушили над ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), концентрували, одержуючи коричневу олію, яку чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-4% MeOH/ДХМ), одержуючи сполуку 500 у вигляді коричневої піни (411 мг, 55% - PXMS показує, що

є присутньою домішка дибром). РХМС АРСІ  $m/z$  581/583.  $[M+H]^+$ .

Стадія 9:

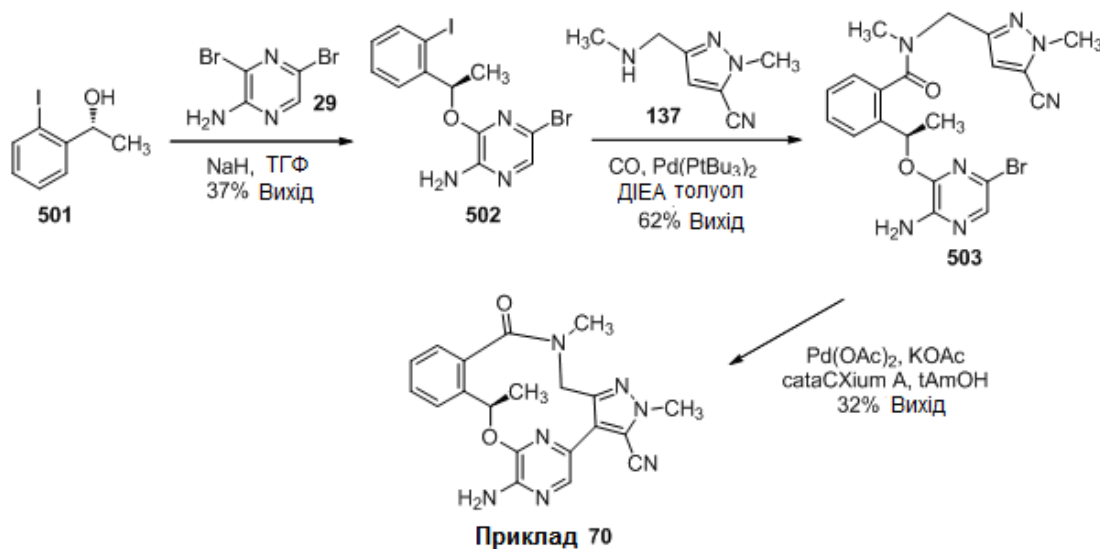
Сполука 500 (370 мг, 0,590 ммоль), біс(пінаcolato)диборон (454 мг, 1,77 ммоль), RuPhos (36 мг, 0,074 ммоль) та паладію ацетат (8,3 мг, 0,037 ммоль) в 1М NaOH (3 мл) та метанолі (35 мл) нагрівали при 100 °С протягом 14 годин. Реакційну суміш концентрували, та розподіляли між водою та EtOAc. Органічні шари сушили над (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували, одержуючи жовту олію, яку чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ, одержуючи Приклад 67 у вигляді білої твердої речовини (55 мг, 22%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,38 (дд, *J* = 4,66, 1,64 Гц, 1H) 8,21 (дд, *J* = 8,06, 1,51 Гц, 1H) 7,40 (дд, *J* = 8,06, 4,53 Гц, 1H) 7,33 (д, *J* = 2,01 Гц, 1H) 6,85 (д, *J* = 1,76 Гц, 1H) 5,72 (кв, *J* = 6,30 Гц, 1H) 5,49 (с, 2H) 4,43 (д, *J* = 15,36 Гц, 1H) 3,97 (д, *J* = 15,11 Гц, 1H) 3,91 (с, 3H) 2,98 (с, 3H) 1,73 (д, *J* = 1,00 Гц, 3H) 1,23 (с, 9H). РХМС АРСІ  $m/z$  421  $[M+H]^+$ .

50 мг Прикладу 67 піддавали хіральному розділенню шляхом SFC, одержуючи обидва енантіомери названої сполуки. Аналітичне хіральне розділення шляхом SFC здійснювали, застосовуючи Regis Whelk-01 (*R*, *R*) колонку (4,6 мм x 100 мм колонка, розмір частинки - 5 мікрон), який елюювали сумішшю 30% MeOH в CO<sub>2</sub>, витримували при 140 бар. Швидкість потоку 3 мл/хв давала Rt(пік 1) = 4,87 хвилини та Rt(пік 2) = 6,99 хвилини. Кожен пік швидко урівноважувався до суміші атропоізомерів 90 : 10.

Приклад 68 (Пік 1): 12 мг, 95% ен (-), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,38 (дд, *J* = 4,66, 1,64 Гц, 1H) 8,21 (дд, *J* = 8,06, 1,51 Гц, 1H) 7,40 (дд, *J* = 8,06, 4,53 Гц, 1H) 7,33 (д, *J* = 2,01 Гц, 1H) 6,85 (д, *J* = 1,76 Гц, 1H) 5,72 (кв, *J* = 6,30 Гц, 1H) 5,49 (с, 2H) 4,43 (д, *J* = 15,36 Гц, 1H) 3,97 (д, *J* = 15,11 Гц, 1H) 3,91 (с, 3H) 2,98 (с, 3H) 1,73 (д, *J* = 1,00 Гц, 3H) 1,23 (с, 9H). РХМС АРСІ  $m/z$  421  $[M+H]^+$ .

Приклад 69 (Пік 2): 13 мг, 95% ен (+), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,38 (дд, *J* = 4,66, 1,64 Гц, 1H) 8,21 (дд, *J* = 8,06, 1,51 Гц, 1H) 7,40 (дд, *J* = 8,06, 4,53 Гц, 1H) 7,33 (д, *J* = 2,01 Гц, 1H) 6,85 (д, *J* = 1,76 Гц, 1H) 5,72 (кв, *J* = 6,30 Гц, 1H) 5,49 (с, 2H) 4,43 (д, *J* = 15,36 Гц, 1H) 3,97 (д, *J* = 15,11 Гц, 1H) 3,91 (с, 3H) 2,98 (с, 3H) 1,73 (д, *J* = 1,00 Гц, 3H) 1,23 (с, 9H). РХМС АРСІ  $m/z$  421  $[M+H]^+$ .

Одержання (10*R*)-7-аміно-2,10,16-триметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагідро-2*H*-8,4-(азено)піразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-3-карбонітрил (Приклад 70)



Стадія 1:

До охолодженого крижаного розчину сполуки 501 (1593 мг, 6,422 ммоль) в ТГФ (30 мл) під азотом додавали NaH (282 мг, 7,06 ммоль, 60% дисперсія), що призводить до білої суспензії з дуже повільним виділенням газу. Суспензію перемішували протягом 30 хвилин, та потім додавали по краплям розчин сполуки 29 (1620 мг, 6,42 ммоль) в ТГФ (8 мл). Яскраво-оранжевий розчин нагрівали до 50 °С протягом 48 годин. Реакційну суміш концентрували, та розподіляли між EtOAc та насиченим сольовим розчином. Нерозчинні речовини відфільтровували, та органічну фракцію розділяли, та водний шар додатково екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), концентрували, та залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (ДХМ), одержуючи сполуку 502, (R)-5-бром-3-(1-(2-йодфеніл)етокси)піразин-2-амін, у вигляді світло-жовтої олії (1000 мг, 37%). РХМС АРСІ  $m/z$  419/421  $[M+H]^+$ .

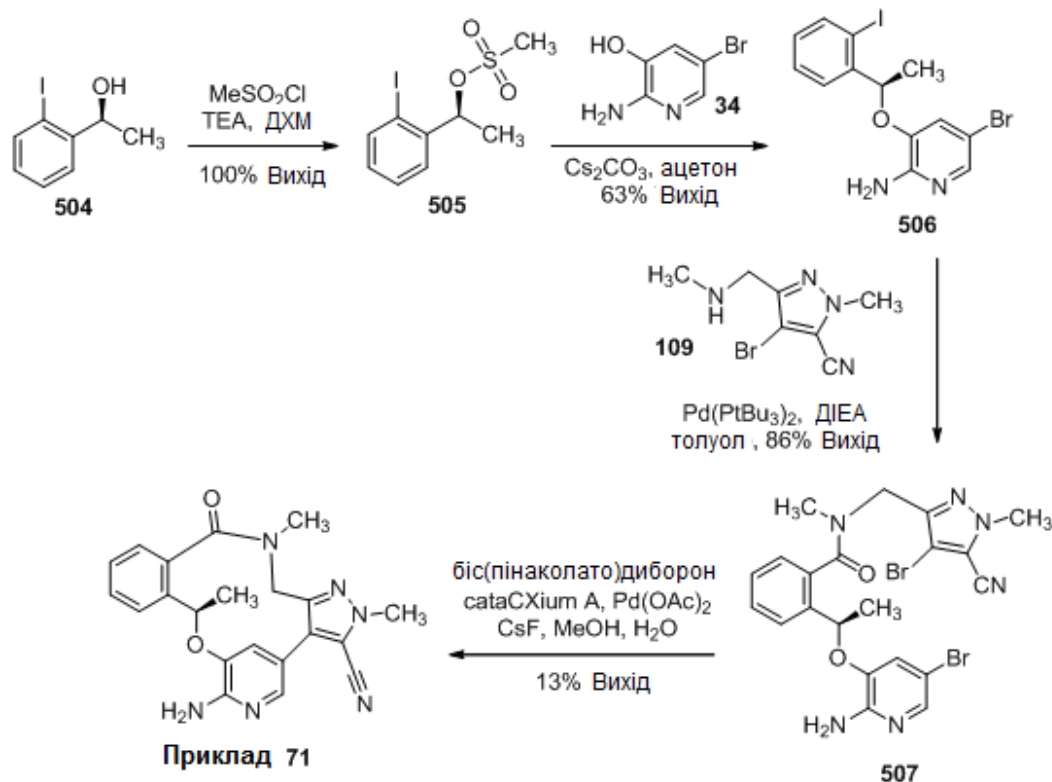
Стадія 2:

Суміш сполуки 502 (1000 мг, 2,381 ммоль), сполуки 137 (692 мг, 3,10 ммоль), DIEA (1,66 мл, 9,52 ммоль) та Pd(PtBu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (124 мг, 0,238 ммоль) в толуолі (25 мл) перемішували при 85 °C під тиском CO 4 бар протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували, одержуючи червону олію, яку чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-25% EtOAc/гептан), одержуючи сполуку 503, (R)-2-(1-(3-аміно-6-бромпіразин-2-ілоксі)етил)-N-((5-ціано-1-метил-1H-піразол-3-іл)-метил)-N-метилбензамід, у вигляді світло-жовтої олії (689 мг, 62%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,67 (д, J = 1,00 Гц, 1H) 7,55 (с, 1H) 7,43 (дт, J = 1,00 Гц, 1H) 7,35 (м, 1H) 7,21-7,29 (м, 1H) 6,92-7,09 (м, 1H) 6,28 (ш с, 2H) 6,10 (кв, J = 1,00 Hz, 1H) 4,70 (ш с, 2H) 3,97 (с, 3H) 2,86 (ш с, 3H) 1,61 (д, J = 6,55 Гц, 3H). РХМС АРСІ m/z 470/472 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадія 3:

Сполуку 503 (689 мг, 1,46 ммоль), KOAc (733 мг, 7,47 ммоль) та cataCXium A (163 мг, 0,440 ммоль) загрузали в трет-аміловий спирт (30 мл) та через розчин барботували азот перед тим, як додавали Pd(OAc)<sub>2</sub> (49 мг, 0,220 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 120 °C протягом 3 годин в мікрохвильовій печі. Реакційну суміш концентрували, та розподіляли між водою та EtOAc. Нерозчинні речовини фільтрували, та органічні шари сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), одержуючи сирий продукт у вигляді жовтої олії, яку чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ, одержуючи макроцикл у вигляді жовтої піни. Її суспендували у воді протягом 30 хвилин, потім фільтрували, додатково промивали водою та сушили в вакуумі протягом ночі, одержуючи Приклад 70 (185 мг, 32%) у вигляді жовтого порошку. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,75 (с, 1H) 7,65 (д, J = 7,83 Hz, 1H) 7,39-7,46 (м, 1H) 7,28-7,34 (м, 2H) 6,73 (ш с, 2H) 5,91 (кв, J = 6,50 Гц, 1H) 4,38 (д, J = 1,00 Гц, 1H) 4,28 (д, J = 1,00 Гц, 1H) 4,03 (с, 3H) 2,90 (с, 3H) 1,65 (д, J = 6,60 Гц, 3H). РХМС АРСІ m/z 390 [M+H]<sup>+</sup>.

Одержання (10R)-7-аміно-2,10,16-триметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагідро-2H-8,4-(метено)піразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-3-карбонітрилу (Приклад 71)



Стадія 1:

До охолодженого розчину сполуки 504 (1283 мг, 5,172 ммоль) та триетиламіну (1,44 мл, 10,30 ммоль) в ДХМ (15 мл) під азотом повільно по краплям додавали метансульфонілхлорид (0,60 мл, 7,76 ммоль), одержуючи кремову суспензію. Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 15 годин. Реакційну суміш промивали 1M водним HCl та насиченим водним NaHCO<sub>3</sub>. Органічні шари сушили над (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), та концентрували, одержуючи сполуку 505 у вигляді оранжевої олії (1704 мг, 100%), яку застосовували безпосередньо на наступній стадії без додаткової очистки.

## Стадія 2:

Сполуку 34 (815 мг, 4,31 ммоль) та сполуку 505 (1687 мг, 5,172 ммоль) перемішували при 50 °С в ацетоні (50 мл) з карбонатом цезію (2810 мг, 8,62 ммоль) протягом 6 годин. Реакційну суміш фільтрували, та тверді речовини промивали ацетоном. Фільтрат концентрували одержуючи темний залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-25% EtOAc/гептани), одержуючи сполуку 506 у вигляді оранжевої олії (1144 мг, 63%). РХМС АРСІ  $m/z$  418/420  $[M+H]^+$ .

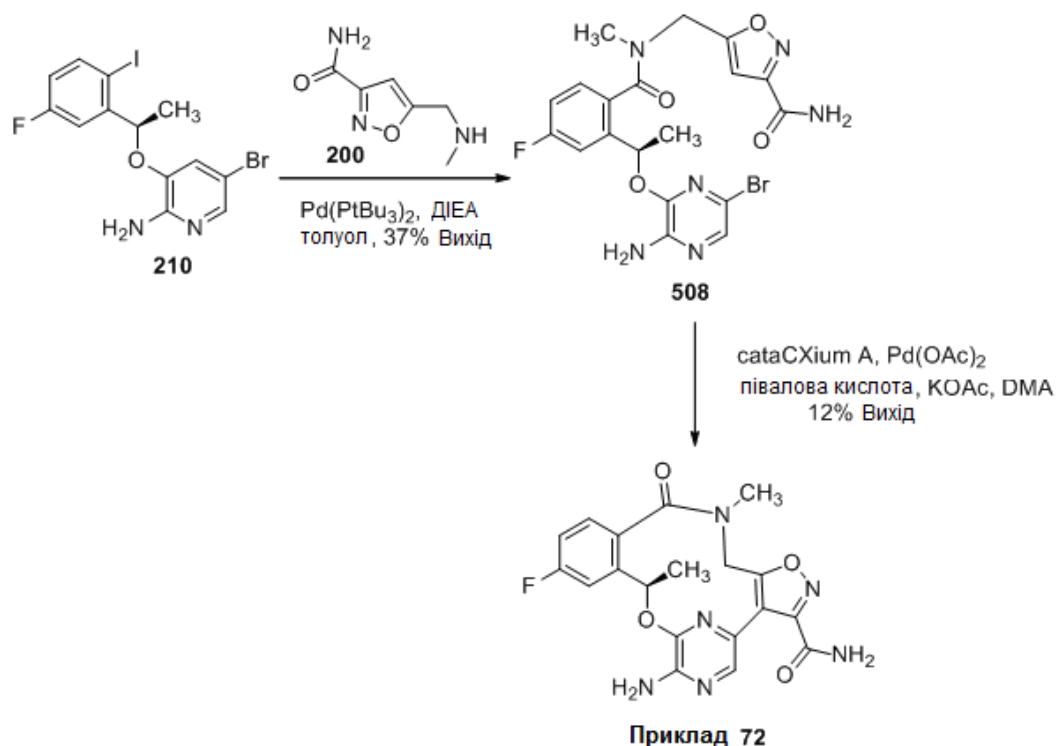
## Стадія 3:

Суміш сполуки 506 (1144 мг, 1,60 ммоль), сполуки 109 (447 мг, 1,68 ммоль), ДІЕА (1,14 мл, 6,55 ммоль) та  $Pd(P^tBu_3)_2$  (86 мг, 0,164 ммоль) в толуолі (20 мл) нагрівали до 85 °С в атмосфері СО 4 бар протягом 14 годин. Реакційну суміш концентрували, одержуючи червону олію, яку чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-100% EtOAc/гептан), одержуючи сполуку 507 у вигляді жовтої твердої речовини (770 мг, 86%).  $^1H$  ЯМР( $CDCl_3$ ) показує присутність ротамерів. РХМС АРСІ  $m/z$  548/550  $[M+H]^+$ .

## Стадія 4:

Сполуку 507 (770 мг, 1,40 ммоль), біс(пінаcolato)диборону (1800 мг, 7,02 ммоль), cataCXium A (101 мг, 0,281 ммоль), флуорид цезію (1070 мг 7,02 ммоль) та паладію ацетат (32 мг, 0,14 ммоль) у воді (10 мл) й метанолі (100 мл) нагрівали при 100 °С протягом ночі. Реакційну суміш потім концентрували та розподіляли між водою та EtOAc. Органічні шари сушили над ( $Na_2SO_4$ ) та концентрували, одержуючи жовту олію, яку піддавали колоночній хроматографії на силікагелі (0-5% MeOH/ДХМ) та препаративній ВЕРХ з оберненою фазою. Одержану речовину суспендували в гептані, фільтрували та сушили в вакуумі, одержуючи Приклад 71 (43 мг, 13%) у вигляді білого порошку.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  7,72 (д,  $J = 7,81$  Гц, 1H) 7,57 (д,  $J = 2,01$  Гц, 1H) 7,44 (дт,  $J = 1,00$  Гц, 1H) 7,29 - 7,39 (м, 2H) 6,83 (д,  $J = 1,76$  Гц, 1H) 6,11 (ш с, 2H) 5,59 (кв,  $J = 6,30$  Гц, 1H) 4,45 (д,  $J = 14,35$  Гц, 1H) 4,24 (д,  $J = 14,10$  Гц, 1H) 4,03 (с, 3H) 3,00 (с, 3H) 1,69 (д,  $J = 6,29$  Гц, 3H). РХМС АРСІ  $m/z$  389  $[M+H]^+$ .

Одержання (10R)-7-аміно-12-флуор-10,16-диметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагідро-8,4-(азено)[1,2]оксазоло[4,5-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-3-карбоксаміду (Приклад 72)



## Стадія 1:

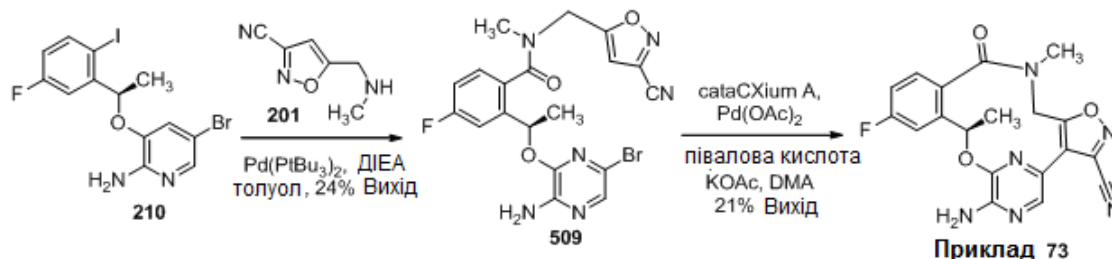
До сполуки 210 (150 мг, 0,342 ммоль) в толуолі (10мл) додавали сполуку 200 (55,7 мг, 0,359 ммоль), ДІЕА (0,238 мл, 1,37 ммоль) та  $Pd(P^tBu_3)_2$  (17,7 мг, 0,034 ммоль). Суміш нагрівали в герметичній ємності при 85 °С під тиском СО 4 бар протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували та чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-40%

EtOAc/гептан – дві колонки), одержуючи сполуку 508 (62 мг, 37%) у вигляді жовтої смоли. РХМС АРСІ  $m/z$  493  $[M+H]^+$ .

Стадія 2:

До сполуки 508 (62,0 мг, 0,13 ммоль) в DMA (2,5 мл) додавали KOAc (61,8 мг, 0,63 ммоль), півалеву кислоту (3,9 мг, 0,038 ммоль), cataCXium A (14,0 мг, 0,038 ммоль) та Pd(OAc)<sub>2</sub> (4,3 мг, 0,019 ммоль). Суміш обробляли сильним струменем азоту, та потім нагрівали в мікрохвильовій печі при 120 °C протягом 1 години. До реакційної суміші додавали воду, яку екстрагували EtOAc (3х), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), концентрували та чистили, застосовуючи ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи Приклад 72 (6,48 мг, 12%) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,36 (с, 1 H) 8,03 (с, 1 H) 7,73 (с, 1 H) 7,52 (дд, *J* = 10,03, 2,57 Гц, 1 H) 7,41 (дд, *J* = 8,50, 5,69 Гц, 1 H) 7,20 (тд, *J* = 8,53, 2,63 Гц, 1 H) 6,67 (с, 2 H) 5,89 (дд, *J* = 6,54, 1,77 Гц, 1 H) 4,44 - 4,57 (м, 2 H) 2,96 (с, 3 H) 1,65 (д, *J* = 6,48 Гц, 3 H). РХМС АРСІ  $m/z$  413  $[M+H]^+$ .

Одержання (10*R*)-7-аміно-12-флуор-10,16-диметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагідро-8,4-(азено)[1,2]оксазоло[4,5-*h*][2,5,11]бензоксадіазаціклотетрадецин-3-карбонітрилу (Приклад 73)



Стадія 1:

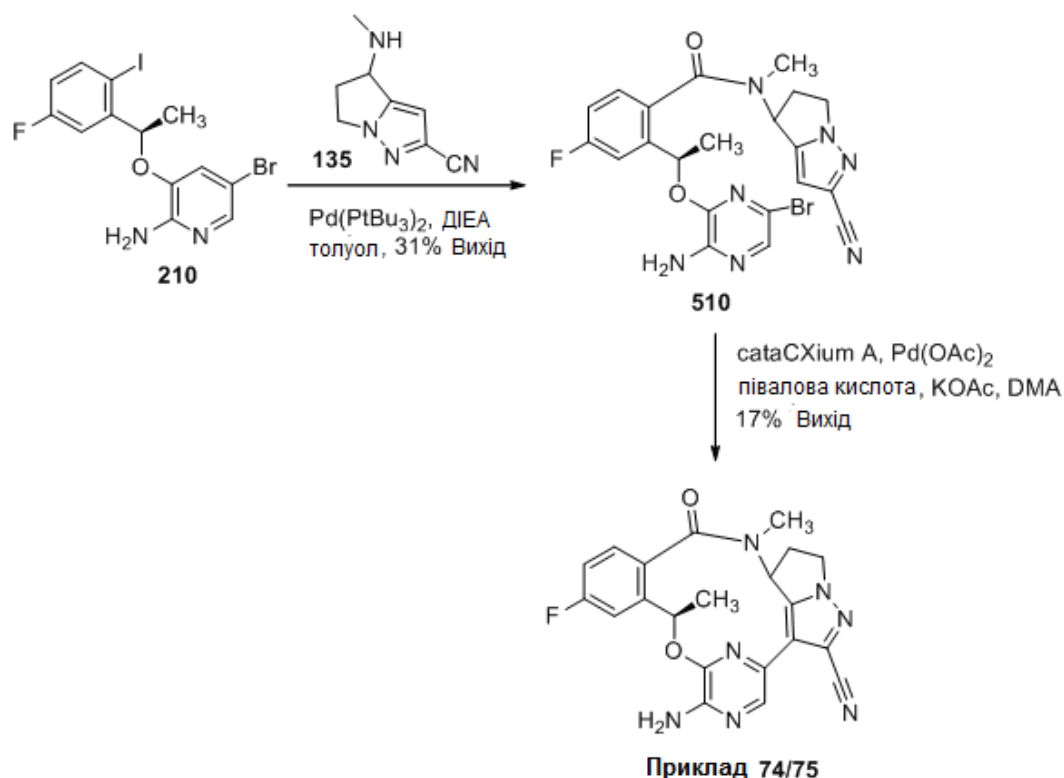
До розчину сполуки 210 (800 мг, 1,83 ммоль) в толуолі (50 мл) додавали сполуку 360 (686 мг, 2,73 ммоль), DIEA (1,27 мл, 7,30 ммоль) та Pd(PtBu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (95,4 мг, 0,183 ммоль). Суміш нагрівали в герметичній ємності при 85°C під тиском CO 4 бар протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували та чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-40% EtOAc/гептан), одержуючи сполуку 509 (212 мг, 24%) у вигляді жовтуватої твердої речовини. РХМС АРСІ  $m/z$  476  $[M+H]^+$ .

Стадія 2:

До розчину сполуки 509 (188 мг, 0,395 ммоль) в DMA (7,92 мл) додавали KOAc (194 мг, 1,98 ммоль), півалеву кислоту (12,3 мг, 0,119 ммоль), cataCXium A (44,0 мг, 0,30 ммоль) та Pd(OAc)<sub>2</sub> (13,2 мг, 0,059 ммоль). Після обробки сильним струменем азоту, суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 120 °C протягом 1 години. Додавали воду, та реакційну суміш екстрагували EtOAc (3х). Об'єднані органічні шари сушили над (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), концентрували та чистили, застосовуючи ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи Приклад 73 (32,12 мг, 21%) у вигляді білої твердої речовини, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,89 (с, 1 H) 7,48 (дд, *J* = 10,03, 2,57 Гц, 1 H) 7,43 (дд, *J* = 8,50, 5,69 Гц, 1 H) 7,18 - 7,25 (м, 1 H) 6,93 (ш с, 2 H) 5,85 (дд, *J* = 6,60, 1,59 Гц, 1 H) 4,54 - 4,69 (м, 2 H) 2,94 (с, 3 H) 1,65 (д, *J* = 6,48 Гц, 3 H). РХМС ЕС  $m/z$  395  $[M+H]^+$ .

Одержання (9*R*)-6-аміно-11-флуор-9,15-диметил-14-оксо-9,14,15,15a,16,17-гексагідро-7,3-(азено)-8-окса-1,5,15,17a-тетраазабензо[11,12]циклотетрадека[1,2,3-*cd*]пентален-2-карбонітрилу (Приклад 74 та 75)





## Стадія 1:

До сполуки 210 (250 мг, 0,571 ммоль) в толуолі (20 мл) додавали сполуку 135 (140 мг, 0,685 ммоль), DIEA (0,398 мл, 2,28 ммоль) та  $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$  (29,7 мг, 0,057 ммоль). Суміш нагрівали в герметичній ємності при 85 °C під тиском CO 4 бар протягом 16 годин. Її концентрували та чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-70% EtOAc/гептан), одержуючи сполуку 510 (88 мг, 31%) у вигляді безбарвної смоли. РХМС ЕС  $m/z$  500  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 2:

До розчину сполуки 510 (88 мг, 0,18 ммоль) в *трет*-аміловому спирті (6мл) додавали KOAc (86,4 мг, 0,88 ммоль), cataCXium A (8,10 мг, 0,022 ммоль) та  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (8,1 мг, 0,022 ммоль). Після обробки сильним струменем азоту, суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 140 °C протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрували та піддавали хіральному розділенню шляхом SFC, одержуючи як Приклад 74, так і Приклад 75. Хіральне розділення за допомогою SFC здійснювали, застосовуючи Chiralcel OD-H колонку (21,2 мм x 250 мм колонка, розмір частинки - 5 мікрон), який елюювали сумішшю 34% MeOH в  $\text{CO}_2$  витримували при 100 бар. Швидкість потоку 62 мл/хв давала  $\text{Rt}_{(\text{Пік } 1)} = 3,11$  хвилини та  $\text{Rt}_{(\text{Пік } 2)} = 4,80$  хвилини.

Приклад 74 (Пік 1): 4,97 мг, > 99% ен, 1H ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,44 (с, 1 H) 7,42 (дд,  $J = 9,60, 2,53$  Гц, 1 H) 7,21-7,25 (м, 1 H) 7,06 (тд,  $J = 8,21, 2,53$  Гц, 1 H) 6,83 (т,  $J = 8,72$  Гц, 1 H) 6,59-6,67 (м, 1 H) 5,02 (с, 2 H) 4,39-4,48 (м, 1 H) 4,25 (тд,  $J = 10,80, 7,20$  Гц, 1 H) 3,06-3,21 (м, 1 H) 2,55 - 2,68 (м, 1 H) 2,43 (с, 3 H) 1,69 (д,  $J = 6,57$  Гц, 3 H). РХМС ЕС  $m/z$  420  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 75 (Пік 2): 7,44 мг, > 99% ен, 1H ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,31 (с, 1 H) 7,33 (дд,  $J = 9,60, 2,27$  Гц, 1 H) 7,17 (дд,  $J = 8,46, 5,43$  Гц, 1 H) 7,03 (тд,  $J = 8,21, 2,27$  Гц, 1 H) 5,80 (д,  $J = 5,56$  Гц, 1 H) 5,35 (д,  $J = 8,84$  Гц, 1 H) 5,07 (с, 2 H) 4,44 - 4,56 (м, 1 H) 4,23 (т,  $J = 10,61$  Гц, 1 H) 3,08 (дд,  $J = 14,02, 9,47$  Гц, 1 H) 2,94 (с, 3 H) 2,69 (дд,  $J = 14,15, 7,58$  Гц, 1 H) 1,72 (д,  $J = 6,57$  Гц, 3 H). РХМС ЕС  $m/z$  420  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання 7-аміно-12-флуор-2,9,16-триметил-15-оксо-2,15,16,17-тетрагідро-9H-8,4-(метено)піразоло[4,3-*h*][1,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-3-карбонітрилу (Приклад 76 та 77)





сполуку 515, 2-{1-[2-(ацетиламіно)-5-бромпіридин-3-іл]етокси}-*N*-[(5-ціано-1-метил-1*H*-піразол-3-іл)метил]-4-флуор-*N*-метилбензамід (170 мг, 27% за 3 стадії). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, 80°C, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,00 (ш с, 1 H) 8,47 (д, *J* = 2,5 Гц, 1 H) 7,90 (ш с, 1 H) 7,25 (дд, *J* = 6,8, 8,3 Гц, 1 H) 7,07 - 6,84 (м, 2 H) 6,83 - 6,69 (м, 1 H) 5,56 (кв, *J* = 6,3 Гц, 1 H) 4,84 - 4,55 (м, 1 H) 4,31 (ш с, 1H) 3,98 (ш с, 3 H) 2,79 (ш с, 3 H) 2,14 (с, 3 H) 1,50 (д, *J* = 6,3 Гц, 3 H). РХМС АРСІ *m/z* 529/531 [M+H]<sup>+</sup>.

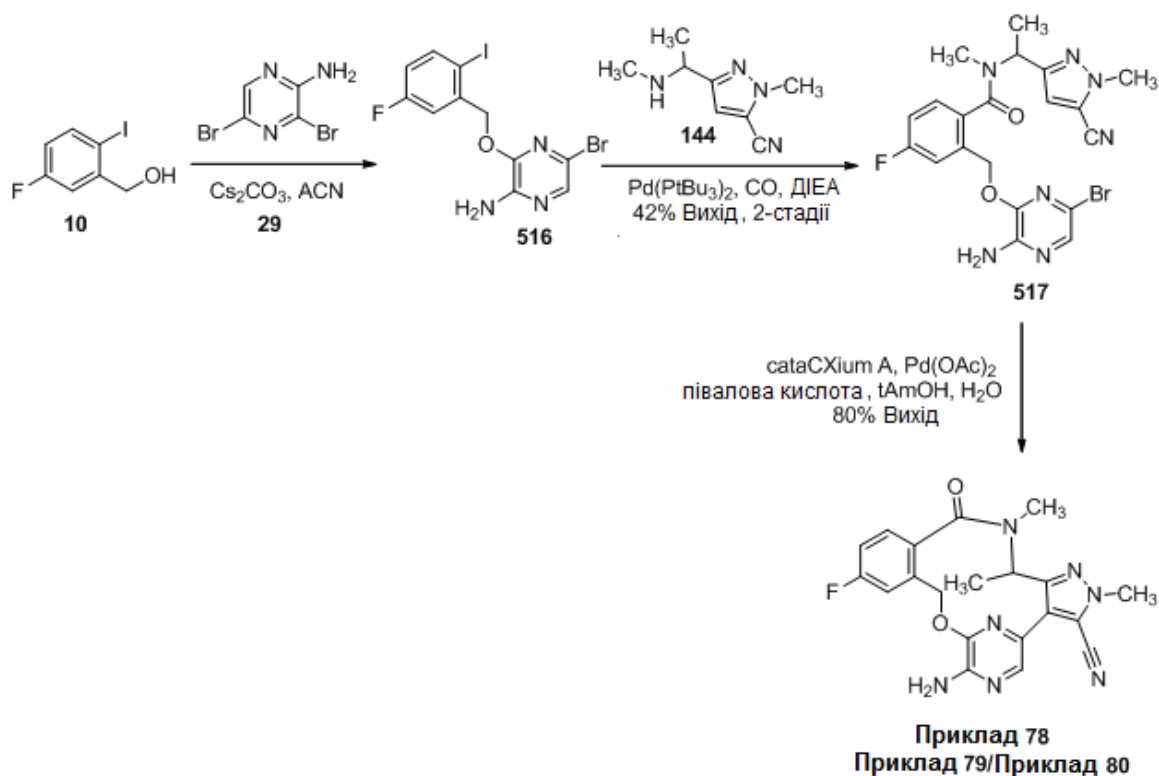
Стадія 5:

В мікрохвильову ємність загрузжали сполуку 515 (120 мг, 0,23 ммоль), КОАс (110 мг, 1,10 ммоль) та *t*AmOH (2,3 мл). Суміш барботували азотом, потім додавали паладію (II) ацетат (5,2 мг, 0,023 ммоль) та cataCXium A (17 мг, 0,045 ммоль). Ємність герметизували та реакційну суміш опромінювали в мікрохвильовій печі протягом 30 хв. при 150 °C. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, елюючи ДХМ/MeOH (0-10%), одержуючи захищену проміжну сполуку. Залишок розчиняли в MeOH (1,0 мл), потім додавали HCl (4 N в діоксані, 1,0 мл), та розчин нагрівали до 50 °C протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали насиченим водним NaHCO<sub>3</sub> (2х) та насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Залишок чистили, застосовуючи флеш-хроматографію, елюючи ДХМ/MeOH (0-6%), одержуючи суміш Прикладу 76 та Прикладу 77. Хіральне розділення шляхом SFC здійснювали, застосовуючи Regis Whelk-01 (*R, R*) колонку (4,6 мм x 100 мм колонка, розмір частинки - 5 мікрон), яку елювали сумішшю 30% MeOH в CO<sub>2</sub> витримували при 140 бар. Швидкість потоку 3 мл/хв давала Rt(Пік 1) = 2,68 хвилини та Rt(Пік 2) = 4,65 хвилини.

Приклад 76 (Пік 1): 10 мг (11%), > 99% ен. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,93 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H) 7,45 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H) 7,33 (дд, *J* = 6,9, 8,4 Гц, 1H) 7,21 (дд, *J* = 2,3, 11,3 Гц, 1H) 6,85 (дт, *J* = 2,0, 8,3 Гц, 1H) 6,26 (с, 2H) 5,88 (кв, *J* = 6,5 Гц, 1H) 4,30 (д, *J* = 14,4 Гц, 1H) 4,13 (д, *J* = 14,4 Гц, 1H) 4,04 (с, 3H) 2,95 (с, 3H) 1,48 (д, *J* = 6,0 Гц, 3H). РХМС АРСІ *m/z* 407 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 77 (Пік 2): 11 мг (11%), ~ 98% ен. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,93 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H) 7,45 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H) 7,33 (дд, *J* = 6,9, 8,4 Гц, 1H) 7,21 (дд, *J* = 2,3, 11,3 Гц, 1H) 6,85 (дт, *J* = 2,3, 8,3 Гц, 1H) 6,26 (с, 2H) 5,88 (кв, *J* = 6,0 Гц, 1H) 4,30 (д, *J* = 14,4 Гц, 1H) 4,13 (д, *J* = 14,4 Гц, 1H) 4,04 (с, 3H) 2,95 (с, 3H) 1,48 (д, *J* = 6,0 Гц, 3H). РХМС АРСІ *m/z* 407 [M+H]<sup>+</sup>.

Одержання 7-аміно-12-флуор-2,16,17-триметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагідро-2*H*-8,4-(азено)піразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-3-карбонітрилу (Приклад 78, 79 та 80)



35

Стадія 1:

Суміш сполуки 10 [1,89 г, ~7,5 ммоль, (що містить ~25% (5-флуор-2-бром-феніл)метанолу)], сполуки 29 (2,28 г, 9 ммоль) та карбонату цезію (6,11 г, 18,7 ммоль) в ацетонітрилі (7 мл) нагрівали при 80 °C протягом 18 годин. Сиру суспензію додавали до насиченого сольового розчину (~400мл), та одержані в результаті рудуватого кольору тверді речовини збирали  
 5 фільтрацією та промивали водою. Частково висушені тверді речовини повертали в гарячий ацетонітрил (~200 мл) та фільтрували, щоб видалити тонкі темні нерозчинні речовини, які потім відкидали. Фільтрату давали постояти при кімнатній температурі протягом ночі. Деякі кристали були наочними в колбі після стояння протягом ночі. Супернатант видаляли та концентрували досуха, одержуючи сполуку 516 у вигляді червонуватої твердої речовини  
 10 (2,822 г), яку брали далі без додаткової очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,92 (дд, 1 H) 7,58 - 7,69 (м, 2 H) 7,05 (тд,  $J = 8,65, 3,24$  Гц, 1 H) 6,69 (с, 2 H) 5,27 (с, 2 H).

#### Стадія 2:

Суміш сполуки 516 (616 мг, ~1,45 ммоль), сполуки 144 (228 мг, 1,14 ммоль), ДІЕА (0,792 мл, 4,54 ммоль) та  $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$  (59 мг, 0,114 ммоль) в толуолі нагрівали до 85 °C під тиском  $\text{CO}$  4 бар  
 15 протягом ночі. Суміш концентрували та чистили, застосовуючи флеш-хроматографію, застосовуючи градієнт 25-100%  $\text{EtOAc}$ /гептан, як елюєнт. Потрібні фракції концентрували досуха, одержуючи сполуку 517 (233 мг, 42%) у вигляді пінної твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, 80°C,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,64 (с, 1 H), 7,51 (дд,  $J = 10,20, 2,64$  Гц, 1 H), 7,35 - 7,46 (м, 1 H), 7,24 (тд,  $J = 8,62, 2,39$  Гц, 1 H), 6,99 (с, 1 H), 6,25 (ш с, 2 H), 5,86 (с, 1 H), 5,35 (с, 2 H), 3,94 (с, 3 H),  
 20 2,65 (ш с, 3 H), 1,49 (д,  $J = 7,05$  Гц, 3 H).

#### Стадія 3:

До розчину сполуки 517 (179 мг, 0,367 ммоль) в *трет*-аміловому спирті (10 мл) додавали  $\text{cataCXium A}$  (40 мг, 0,1 ммоль), півалеву кислоту (11 мг, 0,11 ммоль), калію ацетат (180 мг, 1,8 ммоль) та воду (40 мл). Одержану в результаті суспензію барботували азотом за допомогою  
 25 барботеру протягом ~5 хвилин. Потім додавали паладію ацетат (12 мг, 0,055 ммоль). Суміш герметично закатували та нагрівали при 140 °C мікрохвильовим випроміненням протягом 1 години. РХМС показала бажаний продукт, як основний пік. Суміш зменшували до мінімального об'єму. Залишок суспендували в ДХМ, фільтрували, та фільтрат концентрували та чистили,  
 30 застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, застосовуючи градієнт 25-100% ( $\text{EtOAc}$ , який містить 10%  $\text{MeOH}$ )/гептани), як елюєнт. Потрібні фракції зменшували до мінімального об'єму, одержуючи Приклад 78 (120 мг, 0,294 ммоль, 80%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

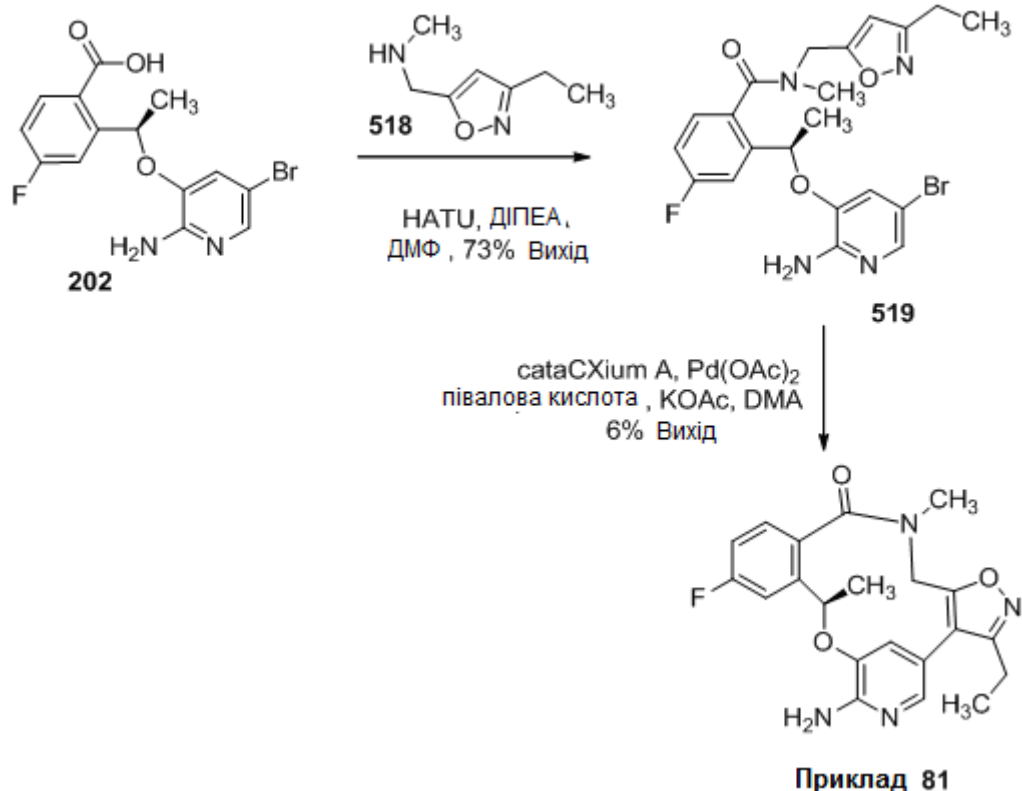
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,75 (с, 1 H) 7,40 - 7,60 (м, 2 H) 7,18 (тд,  $J = 8,44, 3,02$  Гц, 1 H) 6,75 (с, 2 H) 5,60 (дд,  $J = 12,46, 1,64$  Гц, 1 H) 5,07 (д,  $J = 12,09$  Гц, 1 H) 4,59 - 4,77 (м, 1 H) 4,04 (с,  
 35 3 H) 2,83 (с, 3 H) 1,61 (д,  $J = 6,80$  Гц, 3H).

Хіральне розділення за допомогою SFC здійснювали, застосовуючи Chiralcel OJ-H колонку (4,6 мм x 250 мм колонка, розмір частинки - 5 мікрон), який елюювали сумішшю 30%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CO}_2$ , витримували при 140 бар. Швидкість потоку 3 мл/хв давала  $R_{\text{t}}(\text{Пік } 1) = 3,67$  хвилини та  $R_{\text{t}}(\text{Пік } 2) = 4,97$  хвилини.

Приклад 79 (Пік 1): 44,9 мг > 99% ен (-).  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,72 (с, 1 H) 7,41 - 7,58 (м, 2 H) 7,18 (тд,  $J = 8,52, 2,54$  Гц, 1 H) 6,78 (с, 2 H) 5,55 (д,  $J = 12,46$  Гц, 1 H) 5,08 (д,  $J = 12,46$  Гц, 1 H) 4,64 (кв,  $J = 6,87$  Гц, 1 H) 4,02 (с, 3 H) 2,81 (с, 3 H) 1,59 (д,  $J = 6,87$  Гц, 3 H). РХМС АРСІ  $m/z$  407  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 80 (Пік 2): 45,2 мг > 99% ен (+).  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,72 (с, 1 H) 7,42 - 7,58 (м, 2 H) 7,17 (тд,  $J = 8,52, 2,54$  Гц, 1 H) 6,78 (с, 2 H) 5,55 (д,  $J = 12,46$  Гц, 1 H) 5,08 (д,  $J = 12,46$  Гц, 1 H) 4,64 (кв,  $J = 7,04$  Гц, 1 H) 4,02 (с, 3 H) 2,81 (с, 3 H) 1,59 (д,  $J = 6,87$  Гц, 3 H). РХМС АРСІ  $m/z$  407  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання (10*R*)-7-аміно-3-етил-12-флуор-10,16-диметил-16,17-дигідро-8,4-(метено)[1,2]оксазоло[4,5-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10*H*)-ону (Приклад 81)



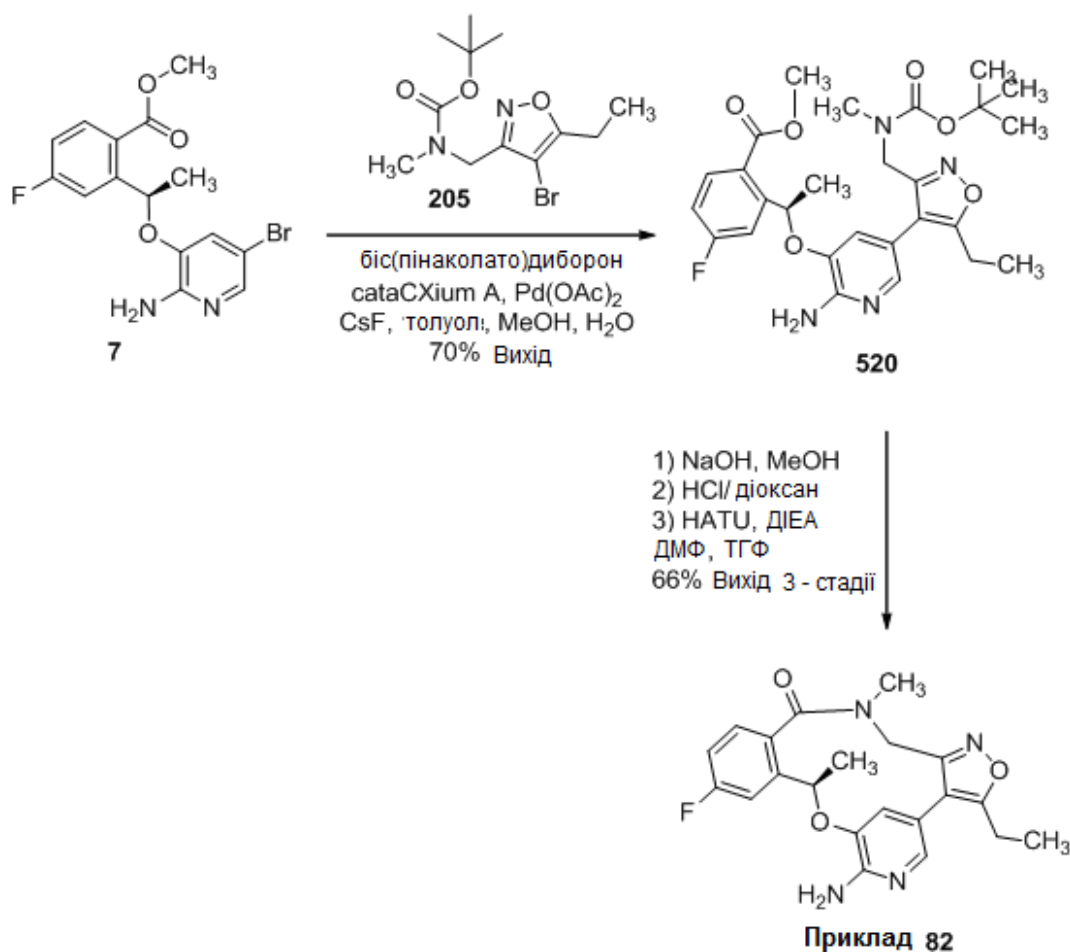
## Стадія 1:

До розчину сполуки 518 (41 мг, 0,3 ммоль), сполуки 202 (70 мг, 0,2 ммоль), ДІПЕА (76 мг, 3,0 екв.) в ДМФ (0,8 мл, 0,25 М) додавали НАТУ (90 мг, 1,2 екв.). Одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розбавляли EtOAc та промивали водою, насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> та насиченим сольовим розчином. Концентрування та очистка, застосовуючи препаративну ВЕРХ з оберненою фазою, давали сполуку 519 (69 мг, 73%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС АРСІ *m/z* 477 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадія 2:

До розчину сполуки 519 (63 мг, 0,13 ммоль) та півалевої кислоти (6 мг, 0,4 екв.) в DMA (2,6 мл) додавали твердий KOAc (65 мг, 5 екв.), потім Pd(OAc)<sub>2</sub> (6 мг, 0,20 equiv) та cataCXium A (20 мг, 0,4 екв.) під аргонем. Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 160 °С протягом 65 хвилин та чистили, застосовуючи ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи Приклад 81 (3,3 мг, 6%) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,63 (дд, *J* = 2,5, 10,4 Гц, 1H) 7,53 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H) 7,42 (дд, *J* = 5,8, 8,6 Гц, 1H) 7,18 (дт, *J* = 2,7, 8,4 Гц, 1H) 6,69 (с, 1H) 6,07 (с, 2H) 5,57 - 5,67 (м, 1H) 4,57 (д, *J* = 15,2 Гц, 1H) 4,28 (д, *J* = 14,9 Гц, 1H) 3,02 (с, 3H) 2,69 - 2,85 (м, 2H) 1,66 (д, *J* = 6,3 Гц, 3H) 1,18 (т, *J* = 7,5 Гц, 3H). РХМС АРСІ *m/z* 397 [M+H]<sup>+</sup>.

Одержання (10*R*)-7-аміно-3-етил-12-флуор-10,16-диметил-16,17-дигідро-8,4-(метено)[1,2]оксазоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10*H*)-ону (Приклад 82)



## Стадія 1:

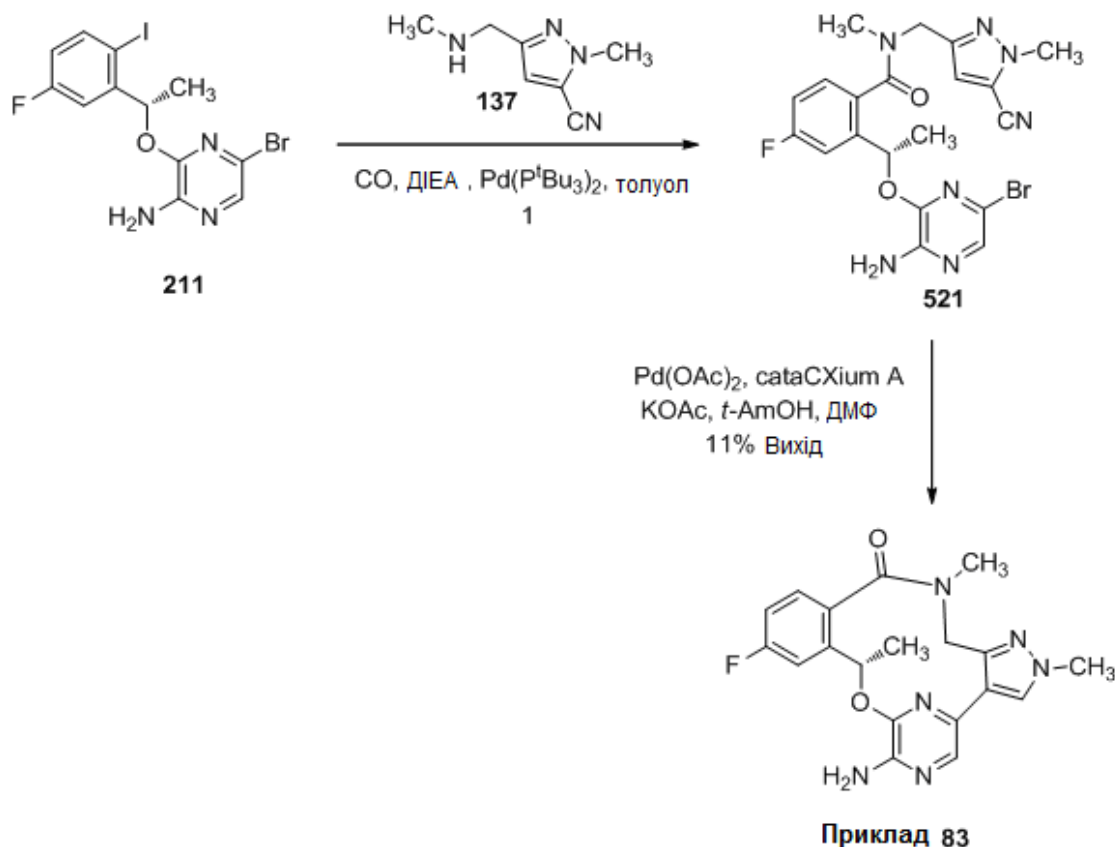
Паладію (II) ацетат (82,4 мг, 0,367 ммоль) та cataCXium A (271 мг, 0,733 ммоль) змішували разом в толуолі (3,0 мл, дегазований), та одержаний в результаті розчин додавали за допомогою піпетки до розчину, що перемішували, сполуки **7** (1,35 г, 3,67 ммоль), біс-пінаколатдйборону (1,86 г, 7,33 ммоль) та CsF (2,23 г, 14,7 ммоль) в MeOH/H<sub>2</sub>O (4:1, 25,5 мл, дегазований) при 50 °С. Через 5 хвилин, додавали розчин сполуки **205** (900 мг, 2,82 ммоль) в MeOH (5,8 мл, дегазований). Одержану в результаті суміш перемішували при 80 °С. Після перемішування протягом 1,5 годин, реакцію оцінювали щодо завершення за допомогою РХМС аналізу. Після того, як охолоджували до кімнатної температури, суміш розбавляли EtOAc, промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували в вакуумі, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-5% MeOH/ДХМ), одержуючи сполуку **520** (1,045 г, 70%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,88 - 7,99 (м, 1 H) 7,50 (дд, J = 10,48, 2,65 Гц, 1 H) 7,39 (д, J = 1,77 Гц, 1 H) 7,24 (тд, J = 8,46, 2,53 Гц, 1 H) 6,54 (ш с, 1 H) 6,22 (ш с, 1 H) 6,08 (ш с, 2 H) 3,85 (с, 3 H) 2,64 (с, 3 H) 2,43 - 2,48 (м, 2 H) 1,62 (д, J = 6,32 Гц, 3 H) 1,31 (ш с, 3 H) 1,12 - 1,28 (м, 6 H) 1,00 (т, J = 7,58 Гц, 3 H). РХМС АРСІ m/z 529 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадія 2:

NaOH (1,84 г, 46,1 ммоль) в 1 мл вода додавали до розчину сполуки **520** (995 мг, 1,8 ммоль) в MeOH (30 мл) та воді (3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 2,5 годин, реакція завершилась, та повільно додавали 4М HCl в діоксані (15 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, одержуючи сирий продукт без захисту, який безпосередньо брали на стадію циклізації без додаткової очистки. До розчину HATU (1,0 г, 2,56 ммоль) в ДМФ (76 мл) додавали по краплям розчин сирого продукту та ДІЕА (5,1 мл, 29,3 ммоль) в ДМФ (76 мл) та ТГФ (7,6 мл) при 0 °С. Після додавання, одержану в результаті суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години. Суміш виливали у крижану воду (400 мл), та водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані EtOAc шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували в вакуумі, одержуючи залишок, який чистили,

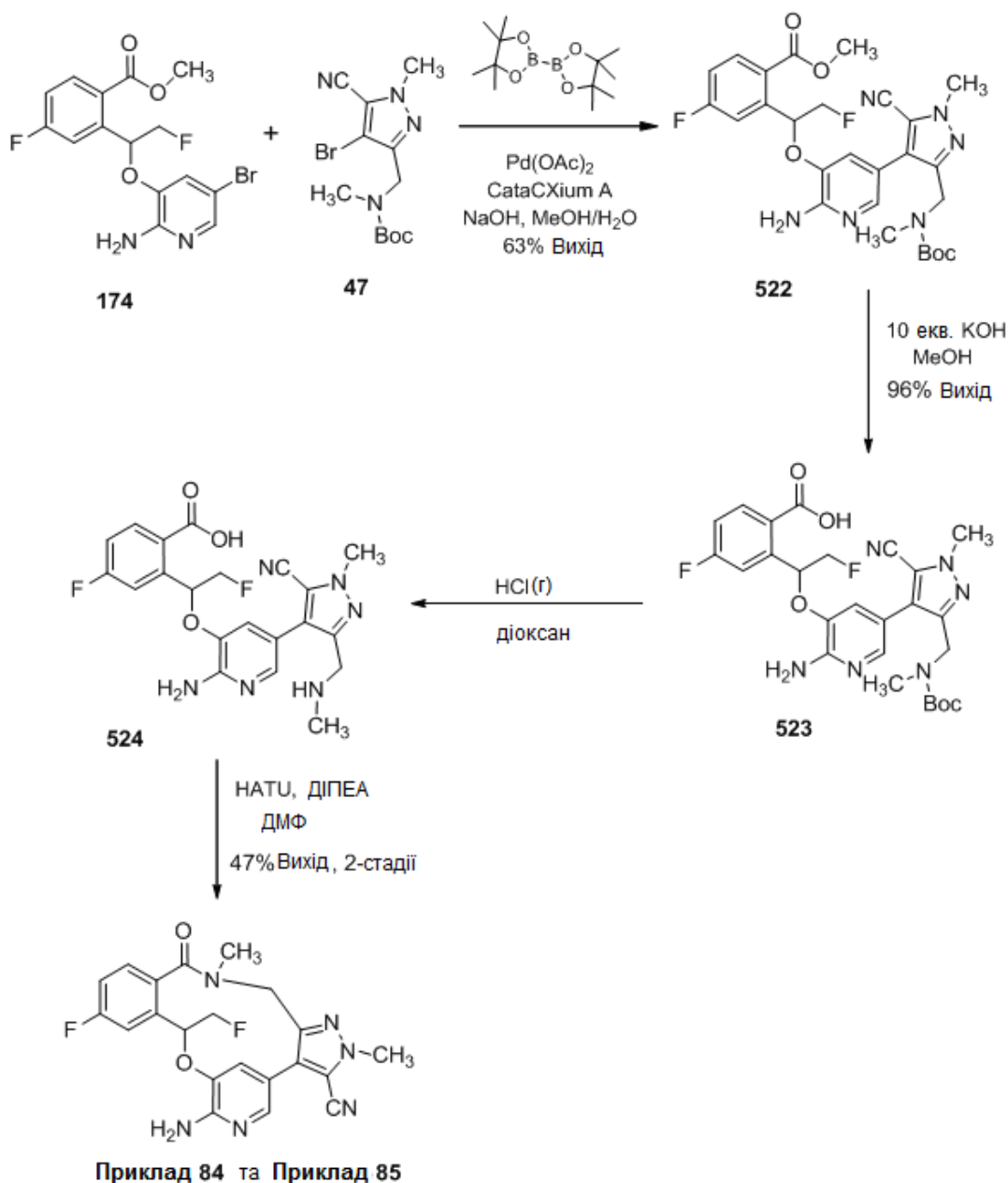
застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (0-10% MeOH/ДХМ). Після очистки,  $^{19}\text{F}$  ЯМР показала, що продукт був забруднений  $\text{PF}_6^-$ . Клеєподібний продукт розчиняли в EtOAc та промивали 10% водним  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3х), та потім сушили над сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску, одержуючи Приклад 82 у вигляді білої твердої речовини (480 мг, 66%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,63 (дд,  $J = 10,32, 2,77$  Гц, 1H) 7,47 (дд,  $J = 8,56, 5,79$  Гц, 1H) 7,40 (д,  $J = 1,76$  Гц, 1H) 7,17 (тд,  $J = 8,50, 2,64$  Гц, 1H) 6,78 (д,  $J = 1,76$  Гц, 1H) 6,03 (с, 2H) 5,65 (дд,  $J = 6,29, 1,76$  Гц, 1H) 4,47 (д,  $J = 14,35$  Гц, 1H) 4,21 (д,  $J = 14,35$  Гц, 1H) 3,01 (с, 3H) 2,82 - 2,92 (м, 2H) 1,67 (д,  $J = 6,29$  Гц, 3H) 1,22 (т,  $J = 7,55$  Гц, 3H). РХМС АРСІ  $m/z$  397  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання (10S)-7-аміно-12-флуор-2,10,16-триметил-16,17-дигідро-2H-8,4-(азено)піразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10H)-ону (Приклад 83)



Застосовуючи двостадійний спосіб Прикладу 56, Приклад 83 (41,4 мг, 11%) одержували у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,02 (с, 1H) 7,63 (с, 1H) 7,44 (дд,  $J = 10,09, 2,63$  Гц, 1H) 7,40 (дд,  $J = 8,57, 5,53$  Гц, 1H) 7,15 (тд,  $J = 8,57, 2,76$  Гц, 1H) 6,25 (с, 2H) 5,74 - 6,04 (м, 1H) 4,33 (д,  $J = 13,27$  Гц, 1H) 4,18 (д,  $J = 13,27$  Гц, 1H) 3,83 (с, 3H) 2,87 (с, 3H) 1,62 (д,  $J = 6,36$  Гц, 3H). РХМС АРСІ  $m/z$  383  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання 7-аміно-12-флуор-10-(флуорметил)-2,16-диметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагідро-2H-8,4-(метено)піразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-3-карбонітрилу (Приклад 84 та 85)



## Стадія 1:

До розчину сполуки 174 (0,7 г, 1,81 ммоль), сполуки 47 (1,22 г, 3,07 ммоль) та біс-(пінаcolato)диборону (1,38 г, 5,42 ммоль) в сухому метанолі (280 мл) додавали NaOH (145 мг, 3,62 ммоль) у воді (10 мл) під газоподібним азот при кімнатній температурі. Після того, як суміш дегазували тричі азотом, додавали cataCXium A (68 мг, 0,18 ммоль) та Pd(OAc)<sub>2</sub> (21 мг, 0,09 ммоль). Одержану в результаті суміш дегазували азотом тричі, та потім кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 годин. ТШХ (петролейний етер/EtOAc 1/1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (300 мл). Суміш потім промивали насиченим сольовим розчином (2х), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували в вакуумі, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи Biotage (петролейний етер/EtOAc = 1:1, R<sub>f</sub> = 0,1), одержуючи сполуку 522 (0,7 г, 62,8 %) у вигляді коричневої твердої речовини. РХМС *m/z* 579 [M+Na]<sup>+</sup>

## Стадія 2:

Суміш сполуки 522 (0,5 г, 0,90 ммоль) та KOH (0,5 г, 8,99 ммоль) в метанолі (20 мл) нагрівали до 50 °C протягом 24 годин. РХ-МС показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, одержуючи залишок. Залишок підкислювали 1N HCl до pH~5. Суміш екстрагували EtOAc (3х). Об'єднані EtOAc шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували в вакуумі, одержуючи залишок, який чистили,

застосовуючи флеш-хроматографію на силікагелі (ДХМ/MeOH=25:1,  $R_f=0,3$ ), одержуючи сполуку 523 (320 мг, 95,5% чистота, 62%) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС  $m/z$  543  $[M+H]^+$ .

Стадія 3:

- 5 До розчину, що перемішували, сполуки 523 (320 мг, 95% чистий, 0,56 ммоль) в ДХМ (10 мл) додавали по краплям  $\sim 4M$  HCl (г) в діоксані (2 мл) при кімнатній температурі. Після додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. РХ-МС показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, одержуючи сиру сполуку 524, яку застосовували на наступній стадії без додаткової очистки. РХМС  $m/z$  443  $[M+H]^+$ .

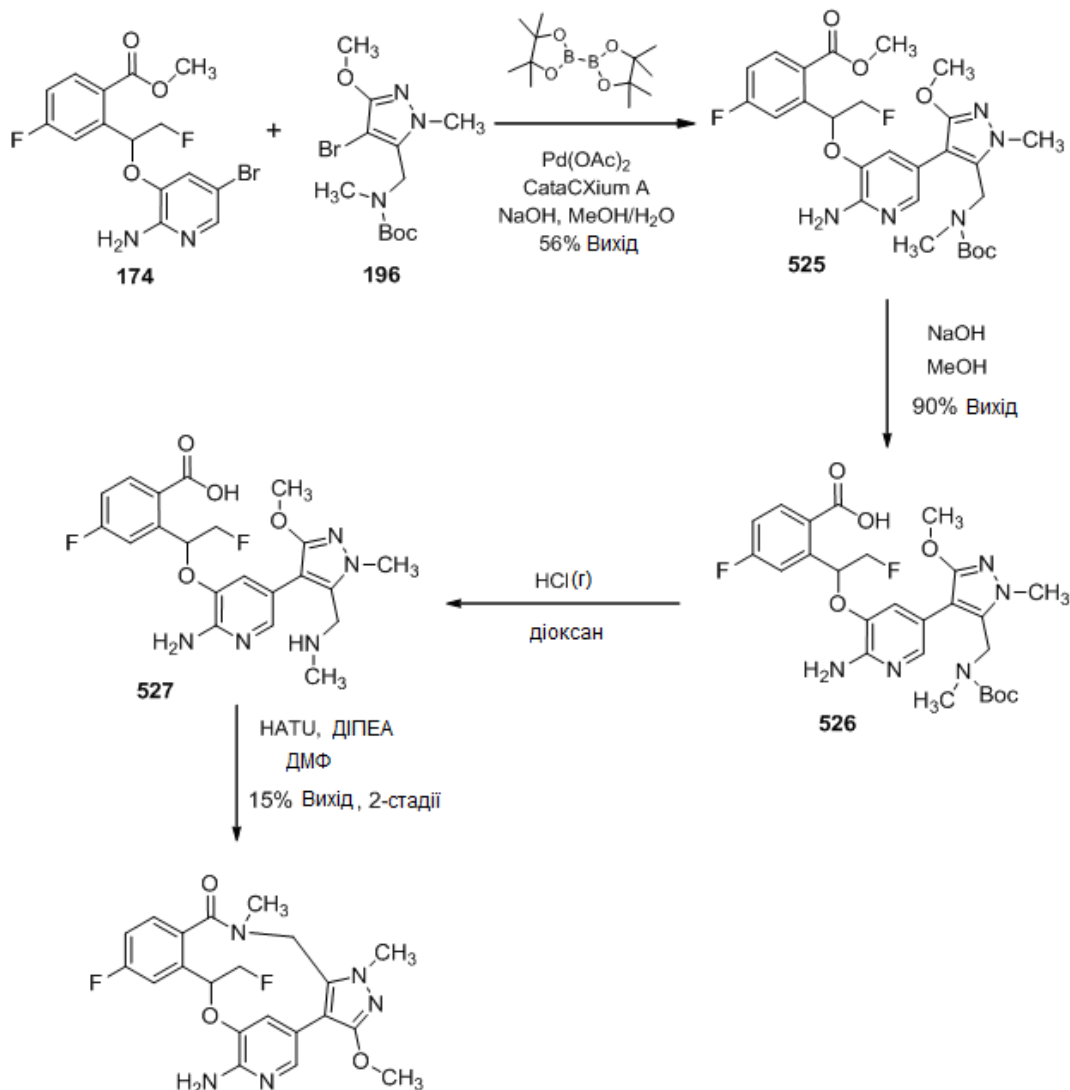
- 10 Стадія: 4

- До розчину НАТУ (155 мг, 0,4 ммоль) в ДМФ (8 мл) додавали по краплям розчин сполуки 424 ( $\sim 0,29$  ммоль) та ДІЕА (0,60 г, 4,64 ммоль) в сухому ДМФ (8 мл) та сухому ТГФ (1 мл) при 0 °С. Після додавання, одержану в результаті суміш перемішували при тій самій температурі протягом 1 години. РХ-МС показала, що реакція завершилась. Суміш виливали в суміш кригавода (30 мл). Суміш екстрагували EtOAc (30 мл x 5). Об'єднані EtOAc шари промивали насиченим сольовим розчином (30 мл x 5), сушили над  $Na_2SO_4$  та концентрували в вакуумі, одержуючи залишок, який чистили способом колоночної хроматографії на силікагелі (ДХМ/MeOH = 25:1,  $R_f=0,3$ ), одержуючи суміш Прикладу 84 та Прикладу 85 (80 мг, 52,6%) у вигляді жовтої твердої речовини. Хіральне розділення здійснювали, застосовуючи препаративну SFC на Chiralcel OJ-H (50 x 4,6 мм I.D., розмір частинки - 3 мікрона) колонці, яку елюювали сумішшю 5-40% метанол (0,05% DEA) в @ 140 бар  $CO_2$  зі швидкістю потоку 4 мл/хв. з  $Rt_{(Пік\ 1)} = 5,93$  хвилини та  $Rt_{(Пік\ 2)} = 9,28$  хвилини, та одержували Пік 1 у вигляді білої твердої речовини (33 мг, 27%) та Пік 2 у вигляді білої твердої речовини (30 мг, 20%).

- 25 Приклад 84 (Пік 1): 100% ен.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,70 (ш с, 1H), 7,54-7,48 (м, 2H), 7,22-7,18 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,91-5,90 (м, 1H), 5,16-4,98 (м, 1H), 4,88-4,84 (м, 1H), 4,57-4,53 (д, 1H), 4,49-4,48 (д, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,15 (с, 3H). РХМС ЕС  $m/z$  425  $[M+H]^+$ .

Приклад 85 (Пік 2): 100% ен.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,71 (ш с, 1H), 7,54-7,48 (м, 2H), 7,232-7,18 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,92-5,56 (дд, 1H), 5,12-4,95 (м, 1H), 4,87-4,83 (м, 1H), 4,53-4,50 (д, 1H), 4,43-4,40 (д, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,15 (с, 3H). РХМС ЕС  $m/z$  425  $[M+H]^+$ .

- 30 Одержання 7-аміно-12-флуор-10-(флуорметил)-3-метокси-1,16-диметил-16,17-дигідро-1H-8,4-(метено)піразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10H)-ону (Приклад 86/Приклад 87)



Приклад 86 та Приклад 87

## Стадія 1:

До розчину сполуки 174 (0,98 г, 2,5 ммоль), сполуки 196 (1,01 г, 3,03 ммоль) та біс(пінаcolato)диборону (1,905 г, 7,5 ммоль) в метанолі (320 мл) додавали NaOH (200 мг, 5 ммоль) у воді (11 мл) під азотом при кімнатній температурі. Після того, як суміш дегазували тричі азотом, додавали cataCXium A (116 мг, 0,325 ммоль) та Pd(OAc)<sub>2</sub> (74 мг, 0,325 ммоль). Одержану в результаті суміш дегазували тричі азотом, та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 годин. ТШХ (петролейний етер/EtOAc 1/1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (300 мл). Об'єднані EtOAc шари промивали насиченим сольовим розчином (100 мл x 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували в вакуумі, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (силікагель, петролейний етер/EtOAc від 3/1 до 1/1), одержуючи сполуку 525 (800 мг, 94% чистота, 56%) у вигляді коричневої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,07-8,03 (дд, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,31-7,28 (дд, 1H), 7,03-6,99 (м, 1H), 6,55-6,54 (д, 1H), 6,53-6,42 (д, 1H), 6,43-6,37 (дд, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,69-4,65 (м, 2H), 4,20-4,08 (м, 2H), 3,89-3,85 (т, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,59 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,39 (с, 9H).

## Стадія 2:

Суміш сполуки 525 (800 мг, 1,42 ммоль) та NaOH (1,14 г, 28,5 ммоль) в метанолі (30 мл) та воді (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. РХ-МС показала, що реакція завершилась. MeOH видаляли в вакуумі, одержуючи залишок. Залишок підкислювали 6N HCl до pH~5. Суміш насичували твердим NaCl та потім екстрагували EtOAc (30 мл x 5). Об'єднані EtOAc шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували в вакуумі, одержуючи сполуку 526



(700 мг, 89,7%) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС  $m/z$  514  $[M+H]^+$ .

Стадія 3:

До розчину сполуки 526 (700 мг, 1,28 ммоль) в діоксані (5 мл) додавали по краплям ~ 4М HCl (г) в діоксані (10 мл) при кімнатній температурі. Після додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. ТШХ (EtOAc) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш концентрували *в вакуумі*, одержуючи сиру сполуку 527, яку застосовували на наступній стадії без будь-якої додаткової очистки. РХМС  $m/z$  448  $[M+H]^+$ .

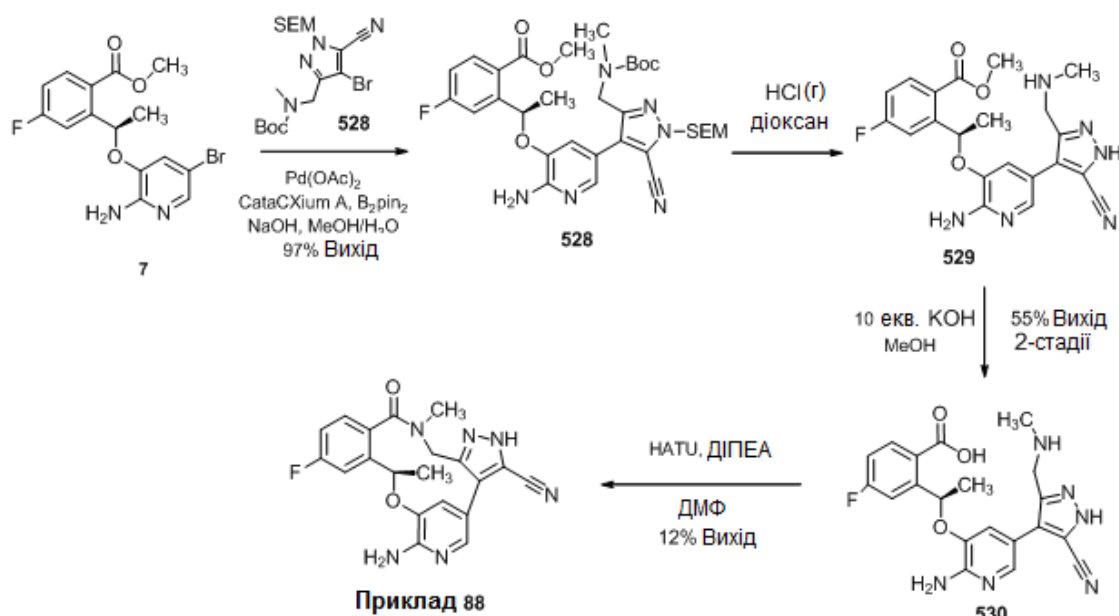
Стадія 4:

До розчину НАТУ (813 мг, 2,14 ммоль) в ДМФ (80 мл) додавали по краплям суміш сполуки 527 (~636 мг, 1,13 ммоль) та ДІПЕА (3,69 г, 28,6 ммоль) в ДМФ (20 мл) при 0 °C. Після додавання, одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. РХ-МС показала, що реакція завершилась. Суміш виливали в суміш крига-вода (50 мл). Суміш екстрагували EtOAc (40 мл x 5). Об'єднані EtOAc шари промивали насиченим сольовим розчином (20 мл x 5), сушили над  $Na_2SO_4$  та концентрували *в вакуумі*, одержуючи залишок. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (силікагель, петролейний етер/EtOAc 30-70%), одержуючи суміш Прикладу 86 та Прикладу 87 (0,2 г, 36,3%) у вигляді рожевої твердої речовини. Хіральне розділення здійснювали, застосовуючи препаративну SFC на Chiralcel OD-3 (50 x 4,6 мм I.D., розмір частинки - 3 мікрона) колонці, яку елюювали сумішшю 5-40% етанол (0,05% ДЕА) в  $CO_2$  зі швидкістю потоку 4 мл/хв.  $Rt_{(Пік 1)} = 1,47$  хвилини та  $Rt_{(Пік 2)} = 1,71$  хвилини, та одержували Пік 1 як рожеву тверду речовину (38 мг, 7%) та Пік 2 як рожеву тверду речовину (42 мг, 8%).

Приклад 86 (Пік 1): 100% ен.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,87-7,86 (д, 1H), 7,34-7,31 (дд, 1H), 7,28-7,25 (м, 1H), 7,09-7,04 (м, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,78-5,73 (д, 1H), 4,91-4,78 (м, 4H), 4,45-4,41 (д, 1H), 4,33-4,30 (д, 1H), 3,94-3,91 (д, 3H), 3,74 (д, 3H), 3,16 (с, 3H). РХМС ЕС  $m/z$  430  $[M+H]^+$ .

Приклад 87 (Пік 2): 100% ен.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,80 (с, 1H), 7,27-7,24 (дд, 1H), 7,22-7,19 (м, 1H), 7,03-7,0 (м, 1H), 6,76-6,75 (с, 1H), 5,71-5,67 (д, 1H), 4,85-4,72 (м, 4H), 4,38-4,35 (д, 1H), 4,27-4,23 (д, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,09 (с, 3H). РХМС ЕС  $m/z$  430  $[M+H]^+$ .

Одержання (10R)-7-аміно-12-флуор-10,16-диметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагідро-2H-8,4-(метено)піразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадіазиклотетрадецин-3-карбонітрилу (Приклад 88)



Стадія 1:

До розчину сполуки 7 (600 мг, 1,62 ммоль), сполуки 214 (1,08 г, 2,44 ммоль) та біс-(пінаcolato)диборон (1,23 г, 4,86 ммоль) в метанолі (120мл) додавали cataCXium A (80 мг, 0,2 ммоль) та  $Pd(OAc)_2$  (50 мг, 0,20 ммоль). Після того, як суміш дегазували тричі азотом, розчин NaOH (130 мг, 3,2 ммоль) у воді (10 мл) додавали під азотом при кімнатній температурі. Одержану в результаті суміш дегазували тричі азотом та потім кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 годин. ТШХ (петролейний етер/EtOAc 3/1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (100 мл x 3). Об'єднані EtOAc шари

промивали насиченим сольовим розчином (50 мл x 3), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували в вакуумі, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (силікагель, петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  = 1:1,  $R_f$  = 0,3), одержуючи сполуку 528 (650 мг, 96,8% чистота, 59%) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС  $m/z$  655  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 Стадія 2:

До розчину, що перемішували, сполуки 529 (350 мг, 96,8% чистота, 0,55 ммоль) в ДХМ (5 мл) по краплям додавали ~ 4М  $\text{HCl}$  (г) в діоксані (5 мл) при кімнатній температурі. Після додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. РХ-МС показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, одержуючи сиру сполуку 529, яку застосовували на наступній стадії без будь-якої додаткової очистки. РХМС  $m/z$  424  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

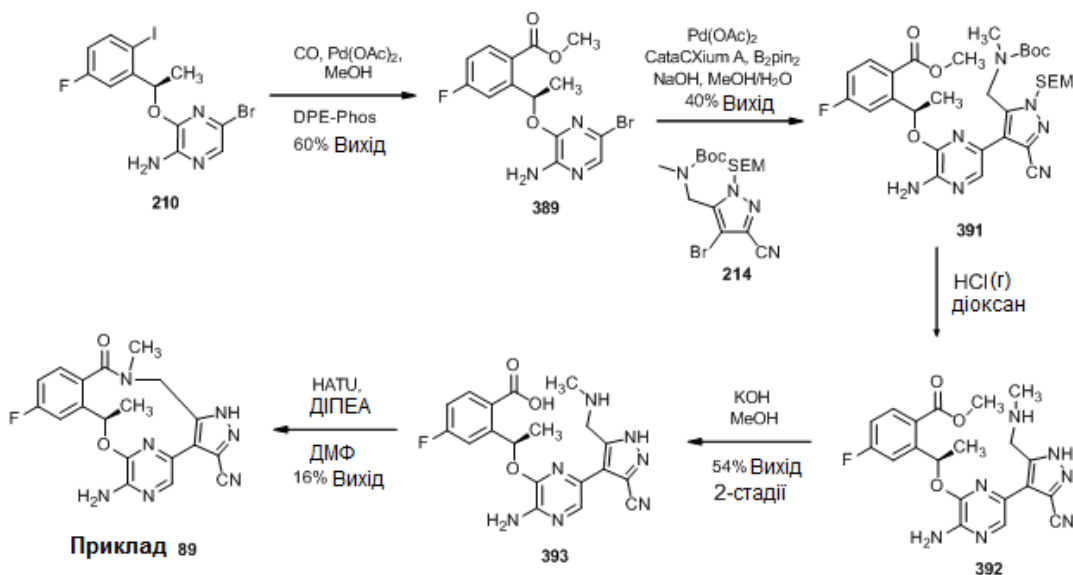
Стадія 3:

Суміш сполуки 529 (~0,47 ммоль) та  $\text{KOH}$  (0,65 г, 11,7 ммоль) в метанолі (15 мл) перемішували при 50 °C протягом 36 годин. РХ-МС показала, що реакція завершилась.  $\text{MeOH}$  видаляли в вакуумі, одержуючи залишок, який підкислювали 1N водн.  $\text{HCl}$  до  $\text{pH}$  ~6. Суміш екстрагували  $\text{EtOAc}$  (20 мл x2). Водний шар ліофілізували, одержуючи сиру продукт, який розбавляли ДХМ/ $\text{MeOH}$  (5:1, 20 мл) та фільтрували. Фільтрат концентрували, одержуючи сполуку 530 (140 мг, 75% чистоти, 54,4%) у вигляді коричневої твердої речовини. РХМС  $m/z$  411  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 Стадія 4:

До розчину НАТУ (137 мг, 0,35 ммоль) в ДМФ (20 мл) додавали по краплям розчин сполуки 530 (140 мг, 75% чистота, 0,25 ммоль) та ДІЕА (516 мг, 4 ммоль) в ДМФ (10 мл) при 0 °C. Після додавання, одержану в результаті суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години. РХ-МС показала, що реакція завершилась. Суміш виливали у воду (50 мл). Суміш екстрагували  $\text{EtOAc}$  (50 мл x 5). Об'єднані  $\text{EtOAc}$  шари промивали насиченим сольовим розчином (40 мл x 5), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували в вакуумі, одержуючи залишок. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (ДХМ/ $\text{MeOH}$  = 25:1,  $R_f$  = 0,3), одержуючи сиру речовину, яку додатково чистили, застосовуючи препаративну SFC (Chiralcel OD-3, 150x4,6 мм I.D., 3 мкм. Час утримування 6,93 хв Рухомо фаза: метанол (0,05% ДІЕА) в  $\text{CO}_2$  від 5% до 40% Швидкість потоку: 3 мл/хв), потім застосовували препаративну ВЕРХ, одержуючи Приклад 88 (12 мг, 12%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,70 (с, 1H), 7,54-7,51 (дд, 1H), 7,46-7,42 (м, 1H), 7,15-7,11 (м, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,76-5,73 (т, 1H), 4,54 (с, 2H), 3,15 (с, 3H), 1,81-1,80 (д, 3H). РХМС  $m/z$  392  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання (10R)-7-аміно-12-флуор-10,16-диметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагідро-1H-8,4-(азено)піразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-3-карбонітрилу (Приклад 89)



Стадія 1:

Суміш сполуки 210 (1,5 г, 3,42 ммоль), ДІЕА (1,76 г, 13,68 ммоль), DPE-Phos (0,3 г, 0,58 ммоль) та  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (77 мг, 0,34 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (50 мл) перемішували при 40 °C під тиском 10 бар  $\text{CO}$  протягом ночі. ТШХ (петролейний етер /  $\text{EtOAc}$  = 3:1) показала, реакція майже

завершилась. Суміш фільтрували, та фільтрат концентрували. Залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (петролейний етер / EtOAc = 3:1, Rf: 0,5), одержуючи сполуку 531 (0,76 г, 60%) у вигляді жовтої твердої речовини.

Стадія 2:

5 До розчину сполуки 531 (300 мг, 0,81 ммоль), сполуки 214 (541 мг, 1,22 ммоль) та біс-(пінаколато)диборону (617 мг, 2,43 ммоль) в метанолі (60мл) додавали cataCXium A (40 мг, 0,1053 ммоль) та Pd(OAc)<sub>2</sub> (25 мг, 0,1053 ммоль). Після того, як суміш дегазували тричі азотом, додавали розчин NaOH (65 мг, 1,62 ммоль) у воді (12 мл) під азотом при кімнатній температурі. Одержану в результаті суміш дегазували тричі азотом, та потім кип'ятили зі зворотним  
10 холодильником протягом 16 годин. ТШХ (петролейний етер/EtOAc 3/1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (50 мл x 3). Об'єднані EtOAc шари промивали насиченим сольовим розчином (20 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували в вакуумі, одержуючи залишок, який чистили застосовуючи колоночну хроматографію (силікагель, петролейний етер/EtOAc від 10/1 до 3/1), одержуючи сполуку 532 (400 мг, 53% чистоти, 40%) у  
15 вигляді коричневої твердої речовини. РХМС *m/z* 655 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадія 3:

До розчину, що перемішували, сполуки 532 (400 мг, 53% чистота, 0,32 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали по краплям ~ 4М HCl (г) в діоксані (10 мл) при кімнатній температурі. Після додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. РХ-МС  
20 показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, одержуючи сиру сполуку 533, яку застосовували на наступній стадії без будь-якої додаткової очистки. РХМС *m/z* 425 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадія 4:

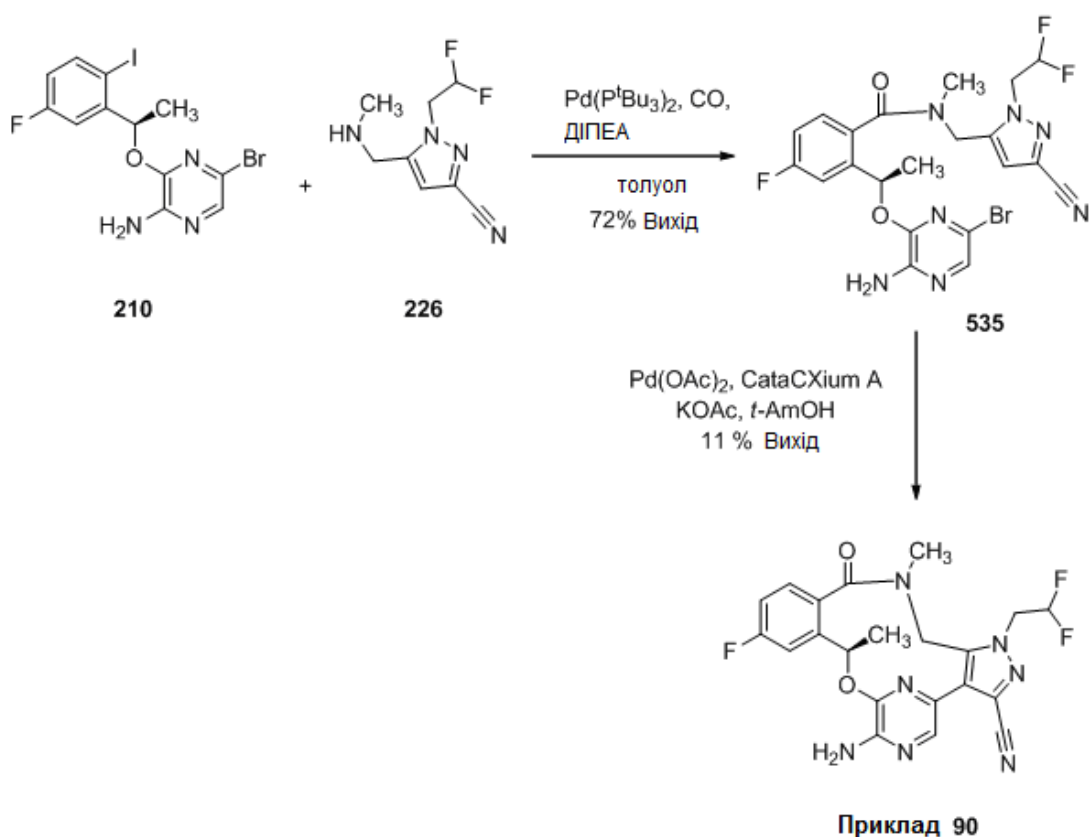
Суміш сполуки 533 (~300 мг) та KOH (0,395 г, 7,0 ммоль) в метанолі (15 мл) перемішували  
25 при 50 °С протягом 36 годин. РХ-МС показала, що реакція завершилась. MeOH видаляли в вакуумі, одержуючи залишок, який підкислювали 1N водн. HCl до pH~5. Суміш насичували твердим NaCl та потім екстрагували EtOAc (30 мл x 5). Об'єднані EtOAc шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували в вакуумі, одержуючи сполуку 534 (180 мг, 39,8% чистоти, 53,8%) у вигляді коричневої твердої речовини. РХМС *m/z* 411 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадія 5:

До розчину НАТУ (250 мг, 0,66 ммоль) в ДМФ (25 мл) додавали по краплям розчин сполуки  
30 534 (180 мг, 0,44 ммоль) та ДІЕА (908 мг, 7,04 ммоль) в ДМФ (10 мл) при 0 °С. Після додавання, одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. РХ-МС показала, що реакція завершилась. Суміш виливали у воду з кригою (50 мл). Суміш  
35 екстрагували EtOAc (40 мл x 5). Об'єднані EtOAc шари промивали насиченим сольовим розчином (20 мл x 5), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували в вакуумі, одержуючи залишок. Залишок чистили застосовуючи колоночну хроматографію (силікагель, петролейний етер/EtOAc 2:1~1:2), одержуючи Приклад 89 (10,5 мг, 15,8%) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400  
40 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,13 (с, 1H), 7,30-7,26 (дд, 1H), 7,23-7,20 (м, 1H), 7,01-7,00 (м, 1H), 6,19-6,14 (м, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,75-4,72 (д, 1H), 4,28-4,25 (д, 1H), 3,04 (с, 3H), 1,17-1,15 (д, 3H). РХМС ЕС *m/z* 393 [M+H]<sup>+</sup>.

Одержання (10R)-7-аміно-1-(2,2-дифлуоретил)-12-флуор-10,16-диметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагідро-1H-8,4-(азено)піразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-3-карбонітрилу (Приклад 90)

45



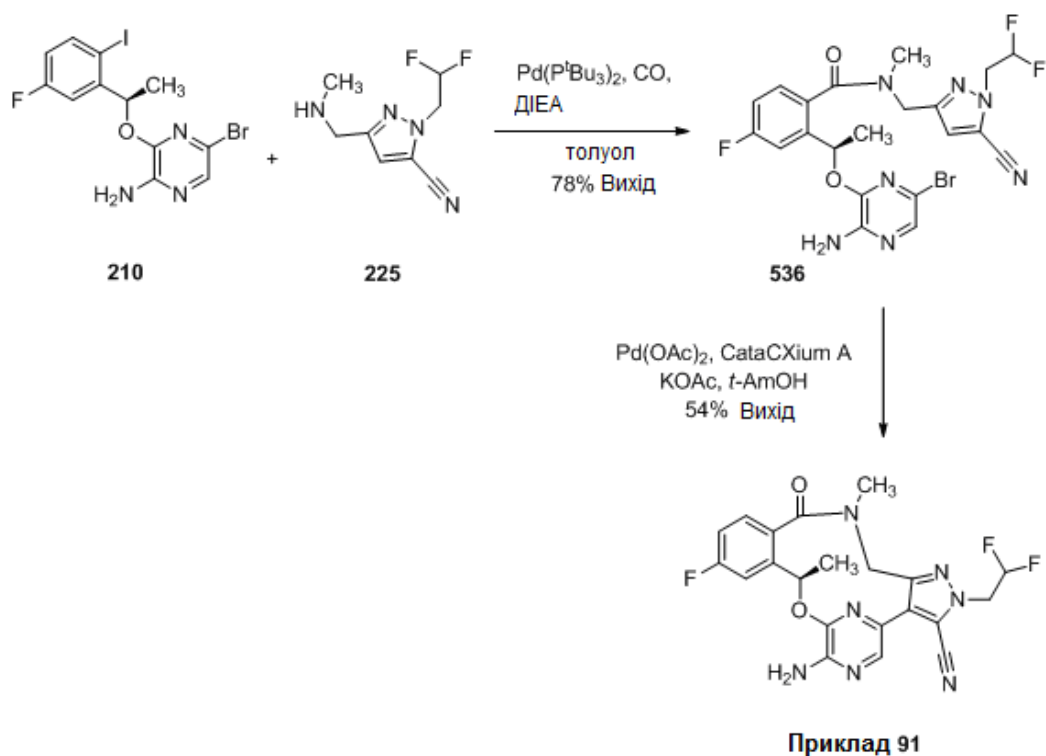
## Стадія 1:

Pd(P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (97 мг, 0,191 ммоль) додавали до суміші сполуки 226 (450 мг, 1,91 ммоль),  
 5 сполуки 210, (R)-5-бром-3-(1-(5-флуор-2-йодфеніл)етокси)піразин-2-аміну (838 мг, 1,91 ммоль)  
 та ДІЕА (1,23 г, 9,55 ммоль) в дегазованому толуолі (50 мл) та суміш перемішували в атмосфері  
 СО (4 бар) при 80 °С протягом 18 годин. Після охолодження, леткі речовини видаляли, та  
 залишок чистили, застосовуючи флеш-хроматографію на силікагелі (1:1 EtOAc/гептан),  
 одержуючи сполуку 535 (750 мг, 72%) у вигляді піни кремового кольору. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  
 10 ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,64 – 7,08 (м, 5H), 6,75 (с, 2H), 6,51 (тт, *J* = 54,4, 3,5 Гц, 1H), 5,96 (д, *J* = 6,6 Гц, 1H),  
 5,01 – 4,35 (м, 4H), 2,95 (д, *J* = 44,5 Гц, 3H), 1,58 (д, *J* = 6,4 Гц, 3H). РХМС *m/z* 538/540 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадія 2:

Pd(OAc)<sub>2</sub> (24,0 мг, 0,11 ммоль) та cataCXium A (78,0 мг, 0,22 ммоль) додавали до суміші  
 15 сполуки 535 (300 мг, 0,56 ммоль), KOAc (274 мг, 2,8 ммоль) та дегазованого *трет*-амілового  
 спирту (12,0 мл) в 20 мл мікрохвильовій ємності та перемішували при мікрохвильовому  
 опроміненні (130 °С) протягом 2,5 годин. Після охолодження, леткі речовини видаляли, та  
 залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (70% EtOAc в гептанах). Фракції, що  
 містили продукт (*R*<sub>f</sub> = 0,35), випаровували (продукт нечистий за ТШХ). Залишок чистили знову,  
 застосовуючи колоночну хроматографію (20% ацетон в ДХМ). Фракції, що містили продукт,  
 20 випаровували (домішка, що двигалась дуже близько, все ще була присутньою за ТШХ).  
 Залишок знову чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (70% ТБМЕ в гептанах).  
 Фракції що містили продукт, випаровували, та залишок розчиняли MeOH (1,0 мл). Повільно  
 додавали воду (приблизно 4 мл), в той же час перемішували, щоб осадити продукт. Розчинник  
 25 обережно декантували з одержаної в результаті твердої речовини, сушили в вакуумі протягом  
 ночі, одержуючи Приклад 90 (28,0 мг, 11% вихід) у вигляді світло-жовтого порошку. <sup>1</sup>H ЯМР (400  
 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,86 (с, 1H), 7,48 (дд, *J* = 10,0, 2,6 Гц, 1H), 7,32 (дд, *J* = 8,5, 5,6 Гц, 1H), 7,23 (тд,  
*J* = 8,5, 2,6 Гц, 1H), 6,76 (с, 2H), 6,66 – 6,32 (м, 1H), 5,93 – 5,78 (м, 1H), 5,19 – 4,87 (м, 2H), 4,72  
 (д, *J* = 14,9 Гц, 1H), 4,37 (д, *J* = 14,9 Гц, 1H), 2,86 (с, 3H), 1,64 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H). РХМС ЕС *m/z*  
 458 [M+H]<sup>+</sup>.

Одержання (10R)-7-аміно-2-(2,2-дифлуоретил)-12-флуор-10,16-диметил-15-оксо-  
 10,15,16,17-тетрагідро-2H-8,4-(азено)піразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазацикло-тетрадецин-3-  
 карбонітрилу (Приклад 91)



Приклад 91

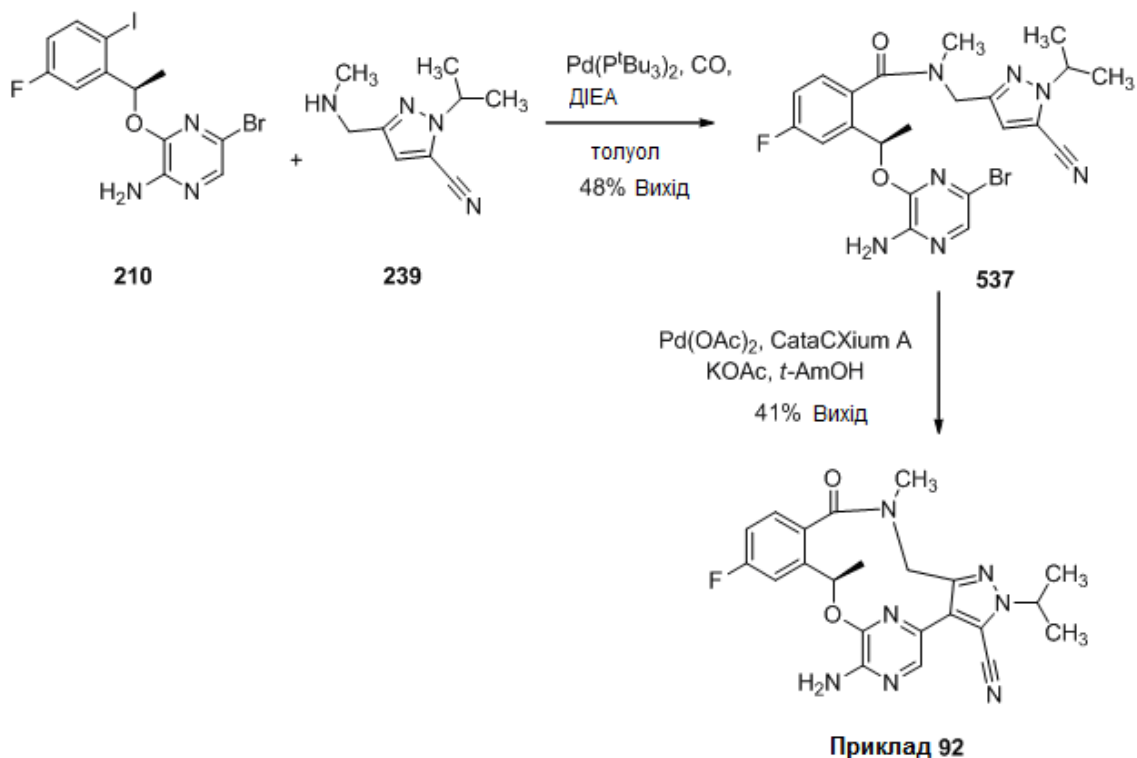
## Стадія 1:

5  $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$  (32 мг, 0,064 ммоль) додавали до суміші сполуки 210, (R)-5-бром-3-(1-(5-флуор-2-йодфеніл)етокси)піразин-2-аміну (280 мг, 0,64 ммоль), сполуки 225 (150 мг, 0,64 ммоль) та ДІЕА (413 мг, 3,2 ммоль) в дегазованому толуолі (20 мл). Суміш потім перемішували в атмосфері (4 бар) СО при 80 °С протягом 6 годин. Суміш концентрували та залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (40%-75% EtOAc в гептанах), одержуючи сполуку 536 (270 мг, 78%) у вигляді світло-жовтої піни.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,70 – 7,06 (м, 5H), 6,73 (с, 2H), 6,43 (тт,  $J = 54,0, 3,0$  Гц, 1H), 6,04 (д,  $J = 6,5$  Гц, 1H), 4,95 – 4,27 (м, 4H), 2,93 (м, 3H), 1,57 (д,  $J = 6,5$  Гц, 3H). РХМС  $m/z$  538/540  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 2:

15 Суміш сполуки 536 (108 мг, 0,20 ммоль),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (6,60 мг, 0,03 ммоль), cataCXium A (21,4 мг, 0,06 ммоль), KOAc (98 мг, 1,0 ммоль) в дегазованому *трет*-аміловому спирті (7,0 мл) перемішували при мікрохвильовому опроміненні (120 °С) протягом 2 годин. Після охолодження, суміш концентрували, потім чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (1:1 EtOAc/гептани), одержуючи Приклад 91 (75 мг, 54%) у вигляді кремового порошку,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,78 (с, 1H), 7,48 (дд,  $J = 10,1, 2,7$  Гц, 1H), 7,42 (дд,  $J = 8,5, 5,7$  Гц, 1H), 7,17 (тд,  $J = 8,5, 2,7$  Гц, 1H), 6,83 (с, 2H), 6,49 (тт,  $J = 53,9, 2,8$  Гц, 1H), 5,91 (кв д,  $J = 6,5, 1,8$  Гц, 1H), 4,88 (тд,  $J = 15,8, 2,8$  Гц, 2H), 4,35 (кв,  $J = 13,7$  Гц, 2H), 2,88 (с, 3H), 1,64 (д,  $J = 6,5$  Гц, 3H). РХМС  $m/z$  458  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 Одержання (10R)-7-аміно-12-флуор-10,16-диметил-15-оксо-2-(пропан-2-іл)-10,15,16, 17-тетрагідро-2H-8,4-(азено)піразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-3-карбонітрилу (Приклад 92)



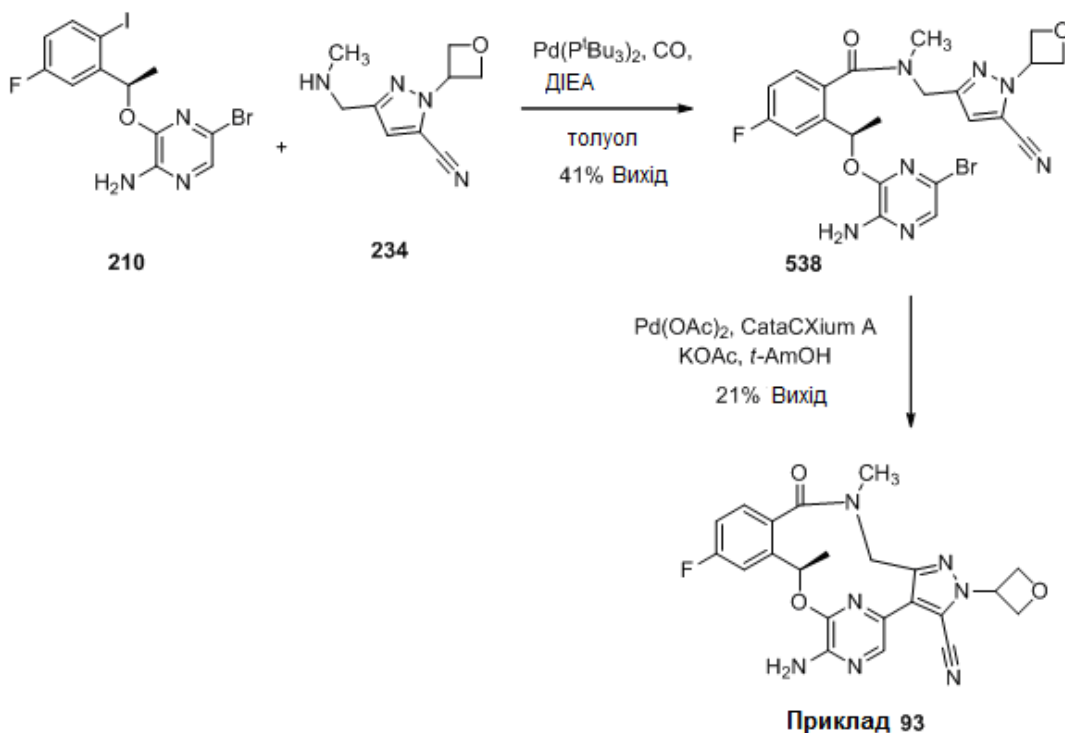
## Стадія 1:

Порядок дій, описаний для стадії 1 прикладу 91, застосовували, щоб одержати сполуку 537 (200 мг, 48%) у вигляді світло-жовтої піни.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,69 – 6,98 (м, 5H), 6,74 (с, 2H), 6,17 – 5,90 (м, 1H), 4,95 – 4,22 (м, 3H), 2,93 (м, 3H), 1,57 (д,  $J = 6,4$  Гц, 3H), 1,42 (дд,  $J = 8,3, 6,6$  Гц, 6H). РХМС ЕС  $m/z$  516/518  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 2:

Порядок дій, описаний для стадії 2 прикладу 91, застосовували, щоб одержати Приклад 92 (70 мг, 41%) у вигляді кремового порошку.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,77 (с, 1H), 7,47 (дд,  $J = 10,1, 2,6$  Гц, 1H), 7,40 (дд,  $J = 8,5, 5,7$  Гц, 1H), 7,17 (тд,  $J = 8,5, 2,7$  Гц, 1H), 6,75 (с, 2H), 5,90 (кв,  $J = 6,4, 1,9$  Гц, 1H), 4,77 (гепт,  $J = 6,7$  Гц, 1H), 4,41 – 4,24 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 1,64 (д,  $J = 6,5$  Гц, 3H), 1,50 (дд,  $J = 6,6, 1,1$  Гц, 6H). РХМС ЕС  $m/z$  436  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання (10R)-7-аміно-12-флуор-10,16-диметил-2-(оксетан-3-іл)-15-оксо-10,15,16, 17-тетрагідро-2H-8,4-(азено)піразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-3-карбонітрилу (Приклад 93)



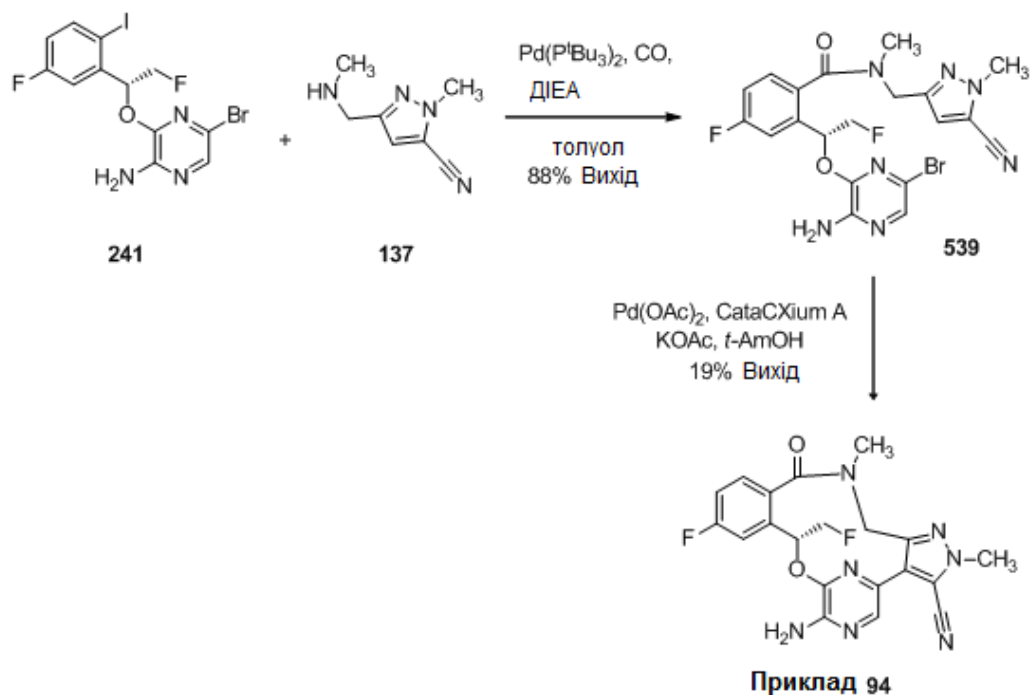
## Стадія 1:

Порядок дій, описаний для стадії 1 прикладу 91, застосовували, щоб одержати сполуку 538 (376 мг, 41%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57 (с, 1H), 7,23 (дд,  $J = 8,5, 5,5$  Гц, 1H), 7,15 (дд,  $J = 9,7, 2,6$  Гц, 1H), 7,01 (тд,  $J = 8,3, 2,6$  Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,10 (кв,  $J = 6,4$  Гц, 1H), 5,66 (тт,  $J = 7,7, 6,2$  Гц, 1H), 5,17 – 4,98 (м, 7H), 4,65 (д,  $J = 15,0$  Гц, 1H), 3,04 (с, 3H), 1,74 (д,  $J = 6,5$  Гц, 3H). РХМС ЕС  $m/z$  530/532  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 2:

Порядок дій, описаний для стадії 2 прикладу 91, застосовували, щоб одержати Приклад 93 у вигляді жовтої твердої речовини (63 мг, 21% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,76 (с, 1H), 7,48 (дд,  $J = 10,1, 2,7$  Гц, 1H), 7,43 (дд,  $J = 8,5, 5,7$  Гц, 1H), 7,18 (тд,  $J = 8,5, 2,7$  Гц, 1H), 6,79 (с, 2H), 5,96 – 5,87 (м, 1H), 5,76 (тт,  $J = 7,5, 6,0$  Гц, 1H), 5,04 – 4,91 (м, 4H), 4,39 (с, 2H), 2,94 (с, 3H), 1,65 (д,  $J = 6,6$  Гц, 3H). РХМС ЕС  $m/z$  450  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання (10R)-7-аміно-12-флуор-10-(флуорметил)-2,16-диметил-15-оксо-10,15, 16,17-тетрагідро-2H-8,4-(азено)піразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетра децин-3-карбонітрилу (Приклад 94)



Стадія 1:

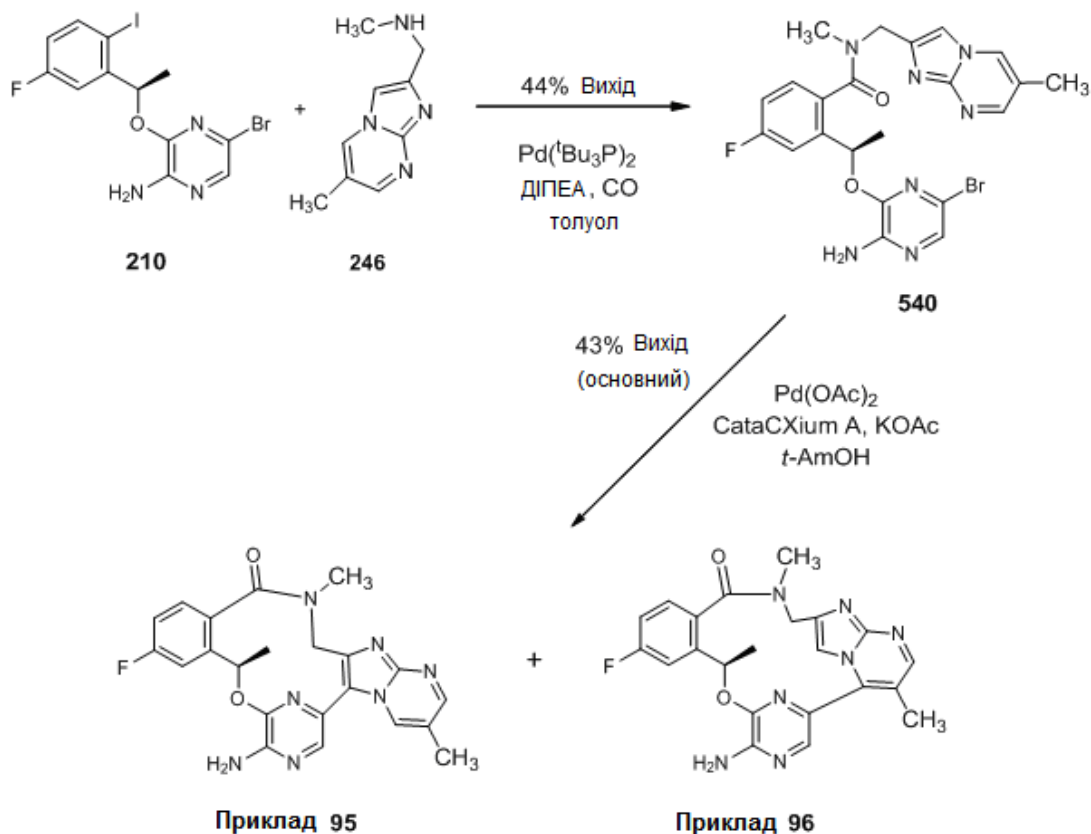
Порядок дій, описаний для стадії 1 прикладу 91, застосовували, щоб одержати сполуку 539 (0,08 г, 88%) у вигляді жовтої твердої речовини.

Стадія 2:

Порядок дій, описаний для стадії 2 прикладу 91, застосовували, щоб одержати Приклад 94 (16 мг, 19%) у вигляді білої твердої речовини (63 мг, 21% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,94 (с, 1H), 7,50-7,43 (м, 2H), 7,21-7,17 (м, 1H), 6,17-6,11 (м, 1H), 5,06-5,01 (м, 1H), 4,74-4,71 (м, 1H), 4,56-4,53 (д, 1H), 4,40-4,37 (д, 1H), 4,14 (с, 3H), 3,05 (с, 3H). РХМС ЕС  $m/z$  426  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання 12-флуор-1,14-диметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-14H-16,20-(метено)-піразоло[4,3-g][1,14,11]бензодіоксазациклогептадецин-17-аміну (Приклад 95) та (11R)-8-аміно-13-флуор-4,11,17-триметил-17,18-дигідро-9,5:19,1-ді(азено)піримідо [6,1-h][2,5,9,13]бензоксатриазациклогексадецин-16(11H)-ону (Приклад 96)





## Стадія 1:

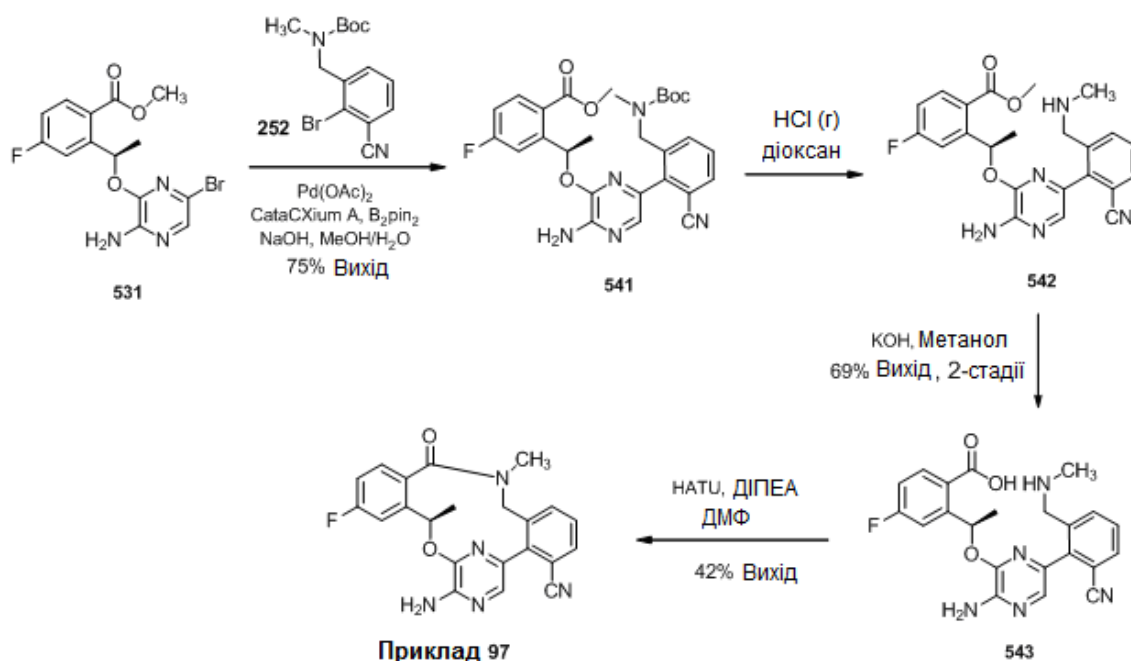
Порядок дій, описаний для стадії 1 прикладу 91, застосовували, щоб одержати сполуку 540 (245 мг, 44%) у вигляді жовтої піни.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,72 (дт,  $J = 2,6, 1,3$  Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,49 – 8,25 (м, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,63 – 7,46 (м, 2H), 7,37 (дд,  $J = 8,3, 5,8$  Гц, 0H), 7,27 – 7,05 (м, 1H), 6,72 (д,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 6,09 (т,  $J = 6,5$  Гц, 0H), 6,00 (д,  $J = 16,3$  Гц, 0H), 4,97 – 4,67 (м, 1H), 4,45 (т,  $J = 18,3$  Гц, 1H), 3,06 (с, 2H), 2,93 (с, 1H), 2,28 (д,  $J = 7,4$  Гц, 4H), 1,59 (дт,  $J = 5,8, 2,4$  Гц, 4H). РХМС ЕС  $m/z$  511/513  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 2:

Сполуку 540 (230 мг, 0,45 ммоль) та KOAc (219 мг, 2,23 ммоль) змішували в *трет*-аміловому спирті (15 мл). Суміш дегазували (барботуванням азотом через суміш протягом 30 хвилин) потім додавали  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (20 мг, 0,09 ммоль) та cataCXium A (64 мг, 0,18 ммоль). Суміш дегазували знову, потім нагрівали в мікрохвильовій печі протягом 2 годин при 120 °C. РХ-МС сирій суміші показала завершення реакції. Суміш фільтрували через шар целіту та промивали EtOAc (50 мл). Фільтрат промивали водою (100 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували в вакуумі. Одержану олію чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (елюенти EtOAc/MeOH від 100:0 до 90:10). Одержане жовте скло (чистий макроцикл, який ще містив EtOAc) розчиняли в MeOH (20 мл) та додавали воду (20 мл). Суміш концентрували в вакуумі потім сушили при замороженні, одержуючи Приклад 95 у вигляді світло-жовтої твердої речовини (82 мг, 43% вихід, 97% чистота за РХ-МС).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,84 (дд,  $J = 2,5, 1,3$  Гц, 1H), 8,45 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,54 (дд,  $J = 10,1, 2,7$  Гц, 1H), 7,42 (дд,  $J = 8,5, 5,7$  Гц, 1H), 7,17 (тд,  $J = 8,5, 2,7$  Гц, 1H), 6,75 (с, 2H), 6,18 – 5,92 (м, 1H), 4,62 – 4,19 (м, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,32 (д,  $J = 1,1$  Гц, 3H), 1,66 (д,  $J = 6,5$  Гц, 3H). РХМС ЕС  $m/z$  434  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Змішані фракції з колонки чистили, застосовуючи ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи Приклад 96 (15 мг, 7% вихід, 92% чистота за РХ-МС) як суміш двох конформерів за  $^1\text{H}$  ЯМР (приблизно 1:1 суміш).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,32 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,81 – 7,72 (м, 1H), 7,61 (дд,  $J = 8,5, 5,7$  Гц, 0,5H), 7,48 (дд,  $J = 10,4, 2,7$  Гц, 0,5H), 7,38 (дд,  $J = 8,5, 5,5$  Гц, 0,5H), 7,34 (с, 0,5H), 7,04 (тд,  $J = 8,3, 2,7$  Гц, 1H), 6,86 (д,  $J = 6,4$  Гц, 0,5H), 6,14 (д,  $J = 6,3$  Гц, 0,5H), 5,24 (дд,  $J = 15,9, 8,5$  Гц, 1H), 4,08 (дд,  $J = 38,3, 15,9$  Гц, 1H), 2,97 (с, 1,5H), 2,93 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1,5H), 2,39 (с, 1,5H), 2,32 (с, 1,5H), 1,63 (дд,  $J = 9,0, 6,5$  Гц, 1,5H), 1,40 (д,  $J = 6,4$  Гц, 1,5H). РХМС ЕС  $m/z$  434  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання

(5R)-8-аміно-3-флуор-5,17-диметил-18-оксо-5,16,17,18-тетрагідро-7,11-

(азено)добензо[*g,h*][1,4,10]оксадіазациклотетрадецин-12-карбонітрилу (Приклад 97)

## 5 Стадія 1:

До розчину сполуки 531 (300 мг, 0,81 ммоль), сполуки 252 (393 мг, 1,21 ммоль) та біс-(пінаcolato)диборону (610 мг, 2,43 ммоль) в метанолі (60 мл) додавали  $\text{cataCXium A}$  (38 мг, 0,1053 ммоль) та  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (24 мг, 0,1053 ммоль). Після того, як суміш дегазували тричі азотом, розчин  $\text{NaOH}$  (65 мг, 1,62 ммоль) у воді (12 мл) додавали до зазначеної вище суміші під азотом при кімнатній температурі. Одержану в результаті суміш дегазували тричі азотом та потім кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 годин. ТШХ (петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  3/1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш розбавляли  $\text{EtOAc}$  (50 мл x 3). Об'єднані  $\text{EtOAc}$  шари промивали насиченим сольовим розчином (20 мл x 2), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували в вакуумі, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (силікагель, петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  від 10/1 до 5/1), одержуючи сполуку 541 (400 мг, 80% чистоти, 75%) у вигляді коричневої твердої речовини. РХМС  $m/z$  535  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 10 Стадія 2:

До розчину, що перемішували, сполуки 541 (400 мг, 80% чистоти, 0,61 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали по краплям  $\sim 4\text{M}$   $\text{HCl}$  (г) в діоксані (10 мл) при кімнатній температурі. Після додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. РХ-МС показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, одержуючи сиру сполуку 542, яку застосовували на наступній стадії без будь-якої додаткової очистки. РХМС  $m/z$  435  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 20 Стадія 3:

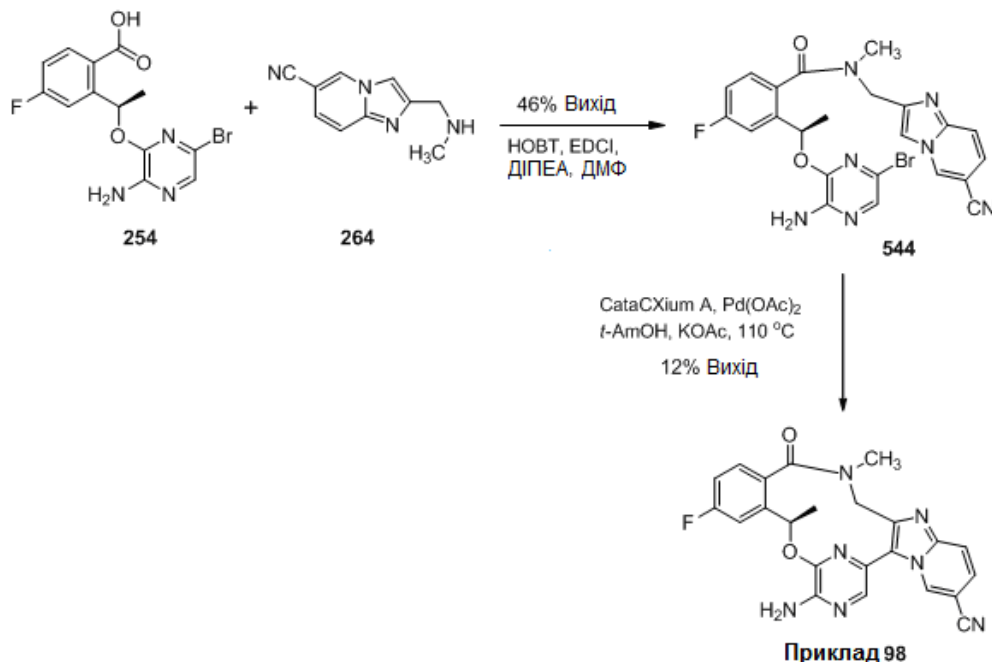
Суміш сполуки 542 ( $\sim 300$  мг) та  $\text{KOH}$  (316 мг, 5,65 ммоль) в метанолі (20 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 36 годин. РХ-МС показала, що реакція завершилась. Суміш концентрували в вакуумі. Залишок розбавляли водою, та регулювали  $\text{pH} \sim 5$  0,5N  $\text{HCl}$ . Водний шар екстрагували  $\text{EtOAc}$  (30 мл x 5). Об'єднані  $\text{EtOAc}$  шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували в вакуумі, одержуючи сполуку 543 (0,2 г, 69%) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС  $m/z$  422  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 25 Стадія 4:

До розчину  $\text{HATU}$  (271 мг, 0,69) в ДМФ (60 мл) додавали по краплям суміш розчину сполуки 543 (200 мг, 0,47 ммоль) та  $\text{DIPEA}$  (980 мг, 7,6 ммоль) в ДМФ (10 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Після додавання, одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. РХ-МС показала, що реакція завершилась. Суміш виливали у воду з кригою (20 мл). Суміш екстрагували  $\text{EtOAc}$  (40 мл x 5). Об'єднані  $\text{EtOAc}$  шари промивали насиченим сольовим розчином (20 мл x 5), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували в вакуумі одержуючи, залишок. Залишок чистили застосовуючи колоночну хроматографію (силікагель, петролейний етер/ $\text{EtOAc}$  5:1 $\sim$ 1:1), одержуючи Приклад 97 (80,8 мг, 42%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400

МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,81-7,78 (м, 2H), 7,67-7,65 (м, 1H), 7,50-7,47 (м, 1H), 7,29-7,27 (м, 1H), 7,18-7,17 (м, 1H), 6,98-6,94 (м, 1H), 6,34-6,29 (м, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,65-4,62 (д, 1H), 4,15-4,12 (д, 1H), 2,94 (с, 3H), 1,79-1,78 (д, 3H). РХМС ЕС *m/z* 404 [M+H]<sup>+</sup>.

Одержання (5R)-8-аміно-3-флуор-5,19-диметил-20-оксо-5,18,19,20-тетрагідро-7,11-(азено)піrido[2',1':2,3]імідазо[4,5-h][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-14-карбонітрилу (Приклад 98)



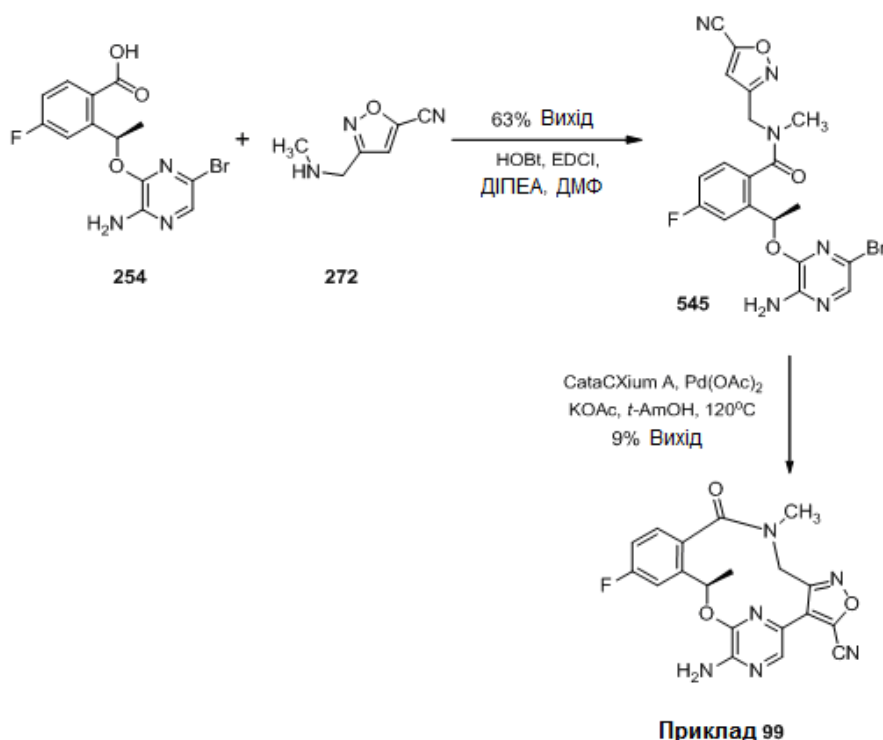
#### Стадія 1:

До суміші сполуки 254 (0,217 г, 0,611 ммоль), сполуки 264 (0,15 г, 0,673 ммоль) в ДМФ (20 мл) додавали EDCI (0,176 г, 0,916 ммоль), HOBT (0,124 г, 0,916 ммоль) та ДІПЕА (0,394 г, 3,055 ммоль) при -35 °С. Одержану в результаті суміш перемішували при -30 °С протягом 30 хв. та перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що більшість сполуки 254 витратилась. Суміш розбавляли EtOAc (50 мл) та H<sub>2</sub>O (10 мл). Органічний шар відокремлювали, та водний шар екстрагували EtOAc (20 мл x 2). Органічні шари об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (10 мл x 5), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували в вакуумі, одержуючи сирий продукт, який чистили шляхом преп. ТШХ, одержуючи сполуку 544 (150 мг, 46%) у вигляді білої твердої речовини.

#### Стадія 2:

Реакцію проводили трьома серіями по 50 мг за ідентичних умов. До суміші сполуки 544 (0,05 г, 0,095 ммоль), cataCXium (4,25 мг, 0,0118 ммоль), *t*-AmOH (1,94 мг, 0,019 ммоль) та KOAc (46,55 мг, 0,475 ммоль) в свіже дистильованому DMAc (8 мл) додавали Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,66 мг, 0,0118 ммоль) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Одержану в результаті суміш герметизували та нагрівали при 110 °С протягом 12 год. РХ-МС показала, що реакція завершилась. Суміш розбавляли EtOAc (25 мл) та потім промивали насиченим сольовим розчином (5 мл x 4). Органічний шар відокремлювали та сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували в вакуумі, одержуючи сирий продукт, який чистили шляхом преп. ТШХ та потім знову чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи Приклад 98 (15,4 мг, 12%) у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол *d*<sub>4</sub> + D<sub>2</sub>O): δ 9,38-9,37 (м, 1H), 7,98-7,91 (м, 2H), 7,85-7,80 (м, 1H), 7,55-7,45 (м, 2H), 7,25-7,15 (м, 1H), 6,25-6,15 (м, 1H), 4,80-4,75 (м, 2H), 4,60-4,52 (м, 1H), 3,15 (с, 3H), 1,84-1,82 (дд, 3H). РХМС *m/z* 444 [M+1]<sup>+</sup>.

Одержання (10R)-7-аміно-12-флуор-10,16-диметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагідро-8,4-(азено)[1,2]оксазоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-3-карбонітрилу (Приклад 99)



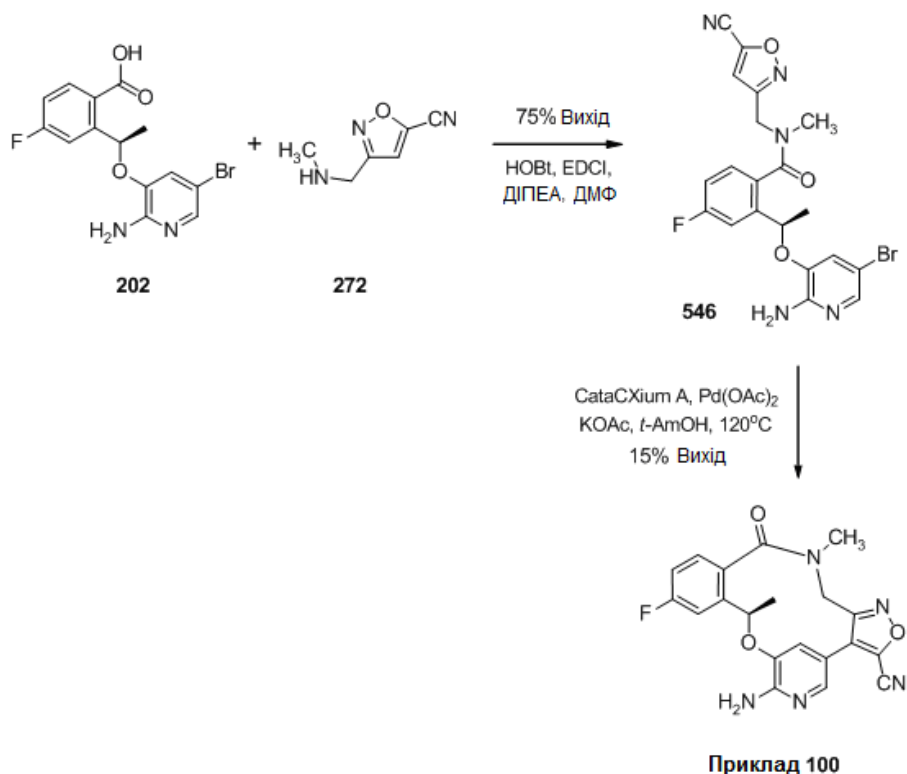
## Стадія 1:

До розчину, що перемішували, сполуки 254 (250 мг, 0,7 ммоль), сполуки 272 (145 мг, 0,7 ммоль) та ДІПЕА (271 мг, 2,1 ммоль) в ДМФ (15 мл) додавали НОВt (143 мг, 1,05 ммоль) та EDCI (135 мг, 1,05 ммоль) при -35 °C під N<sub>2</sub>. Після додавання, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що реакція завершилась. Суміш виливали у воду з кригою (20 мл), екстрагували EtOAc (20 мл x 5), об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (20 мл x 5), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (силікагель R<sub>f</sub> = 0,3, петролейний етер/EtOAc = 2:1-1:1), одержуючи сполуку 545 (210 мг, 63%) у вигляді світло-жовтої олії. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (с, 1H), 7,22-7,21 (м, 2H), 7,18 (с, 1H), 7,04-7,02 (м, 1H), 6,12 (м, 1H), 5,02-4,98 (д, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,77-4,74 (д, 2H), 3,04 (с, 3H), 1,74-1,72 (д, 3H).

## Стадія 2:

Суміш сполуки 545 (200 мг, 0,42 ммоль), KOAc (0,21 г, 2,15 ммоль), cataCXium A (18 мг, 0,0504 ммоль) та Pd(OAc)<sub>2</sub> (5,6 мг, 0,025 ммоль) в t-AmOH (20 мл) перемішували при 120 °C протягом 18 годин. РХ-МС показала ~30% бажаної сполуки. Суміш виливали у воду з кригою (20 мл), екстрагували EtOAc (30 мл x 5), об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (5 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи Приклад 99 (14,1 мг, 9 %) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12 (с, 1H), 7,29-7,28 (д, 1H), 7,23-7,22 (д, 1H), 7,05-7,00 (м, 1H), 6,08-6,05 (с, 1H), 5,24(с, 2H), 4,7- 4,45 (дд, 2H), 3,08 (с, 3H), 1,78-1,76 (д, 3H). РХМС m/z 395 [M+H]<sup>+</sup>.

Одержання (10R)-7-аміно-12-флуор-10,16-диметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагідро-8,4-(метено)[1,2]оксазоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-3-карбо нітрилу (Приклад 100)



Приклад 100

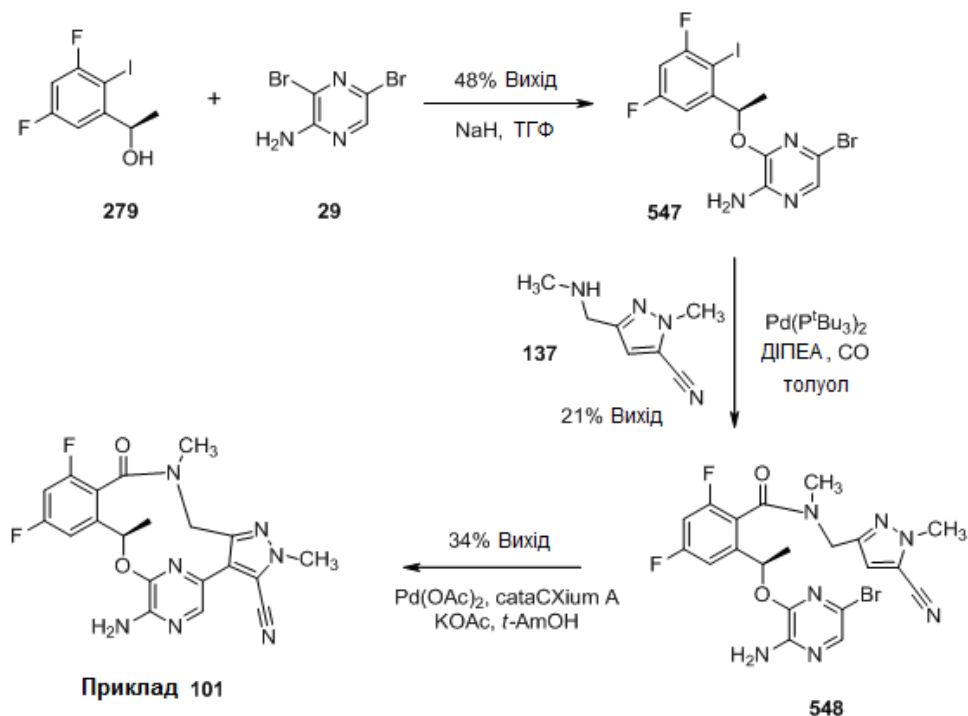
## Стадія 1:

До розчину, що перемішували, сполуки 202 (400 мг, 1,13 ммоль), сполуки 272 (234 мг, 1,13 ммоль) та ДІПЕА (437 мг, 3,4 ммоль) в ДМФ (20 мл) додавали HOBt (230 мг, 1,7 ммоль) та EDCI (219 мг, 1,7 ммоль) при -35 °C під N<sub>2</sub>. Після додавання, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що реакція завершилась. Суміш виливали у воду з кригою (20 мл), екстрагували EtOAc (20 мл x 5), об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (20 мл x 5), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (силікагель R<sub>f</sub> = 0,2, петролейний етер/EtOAc = 2:1-1:1), одержуючи сполуку 546 (400 мг, 75%) у вигляді світло-жовтої олії. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,68 (с, 1H), 7,26-7,21 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 7,04-6,98 (м, 1H), 5,50-5,46 (м, 1H), 4,94-4,91 (д, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,80-4,76 (д, 1H), 3,14 (с, 3H), 1,66-1,65 (д, 3H)

## Стадія 2:

Суміш сполуки 546 (170 мг, 0,358 ммоль), KOAc (0,175 г, 1,8 ммоль), cataCXium A (15 мг, 0,043 ммоль) та Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 мг, 0,022 ммоль) в *t*-AmOH (20 мл) перемішували при 120 °C протягом 18 годин. РХ-МС показала ~30% бажаної сполуки. Суміш виливали у воду з кригою (20 мл), екстрагували EtOAc (30 мл x 5), об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (5 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (R<sub>f</sub> ~ 0,38, петролейний етер/EtOAc = 3 : 1), одержуючи Приклад 100 (21 мг, 15 %) у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,92-7,91 (с, 1H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,24-7,23 (д, 1H), 7,07-7,02 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,72-5,70 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 3,18 (с, 3H), 1,81-1,79 (д, 3H). РХМС *m/z* 394 [M+H]<sup>+</sup>.

Одержання (10R)-7-аміно-12,14-дифлуор-2,10,16-триметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагідро-2H-8,4-(азено)піразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-3-карбонітрилу (Приклад 101)



## Стадія 1:

Розчин сполуки 279 (4,24 г, 14,9 ммоль) в сухому ТГФ (24 мл) додавали по краплям до охолодженої (0 °C) суспензії NaH (60% в олії, 746 мг, 18,6 ммоль) в сухому ТГФ (24 мл). Суміш перемішували 10 хв. при 0 °C потім 30 хв. при кімнатній температурі після чого додавали розчин сполуки 29 (3,14 г, 12,4 ммоль) в сухому ТГФ (24 мл) за один прийом. Суміш перемішували при 60 °C протягом 18 годин, потім охолоджували до к.т. Насичений сольовий розчин (200 мл) обережно додавали, та суміш екстрагували EtOAc (3 x 200 мл). Органічні фази об'єднували, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували в вакуумі. Одержану олію чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (елюєнти: гептани/EtOAc від 98:2 до 75:25). Одержану липку тверда речовина (4,6 г) суспендували в гептанах (~100 мл) протягом 72 годин. Одержану суспензію фільтрували, та тверду речовину сушили в вакуумі, одержуючи сполуку 547 (2,73 г, 48% вихід, 99% чистота за РХ-МС) у вигляді бежевого порошок. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,59 (с, 1H), 7,55 – 7,42 (м, 1H), 7,31 (тд, *J* = 8,7, 2,8 Гц, 1H), 6,75 (с, 2H), 6,23 (кв, *J* = 6,5 Гц, 1H), 1,53 (д, *J* = 6,4 Гц, 3H). РХМС *m/z* 455/457 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадія 2:

Сполуку 547 (2,0 г, 4,4 ммоль), сполуку 137 (HCl сіль, 974 мг, 4,4 ммоль) та ДІЕА (3,8 мл, 21,9 ммоль) розчиняли в толуолі (127 мл). Додавали Pd(P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (224 мг, 0,44 ммоль) (реакційна суміш стає чорною) та суміш нагрівали при 85 °C під тиском СО (4 бар) протягом 18 годин. Суміш охолоджували до к.т, фільтрували через шар арбоцелу, промивали EtOAc (~100 мл) та маточний розчин концентрували. Одержану олію чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (елюєнти гептани/EtOAc від 4:1 до 1:1), одержуючи сполуку 548 (460 мг, 21% вихід, 89% чистота за РХ-МС) у вигляді безбарвної твердої речовини піни. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,56 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 7,44 (м, 1H), 7,39 – 7,26 (м, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,78 (д, *J* = 4,1 Гц, 2H), 5,98 (кв, *J* = 6,5 Гц, 1H), 4,83 (д, *J* = 15,0 Гц, 1H), 4,62 (д, *J* = 15,0 Гц, 1H), 3,96 (д, *J* = 1,0 Гц, 3H), 2,90 (с, 3H), 1,59 (д, *J* = 6,5 Гц, 2H). РХМС *m/z* 506/508 [M+H]<sup>+</sup>.

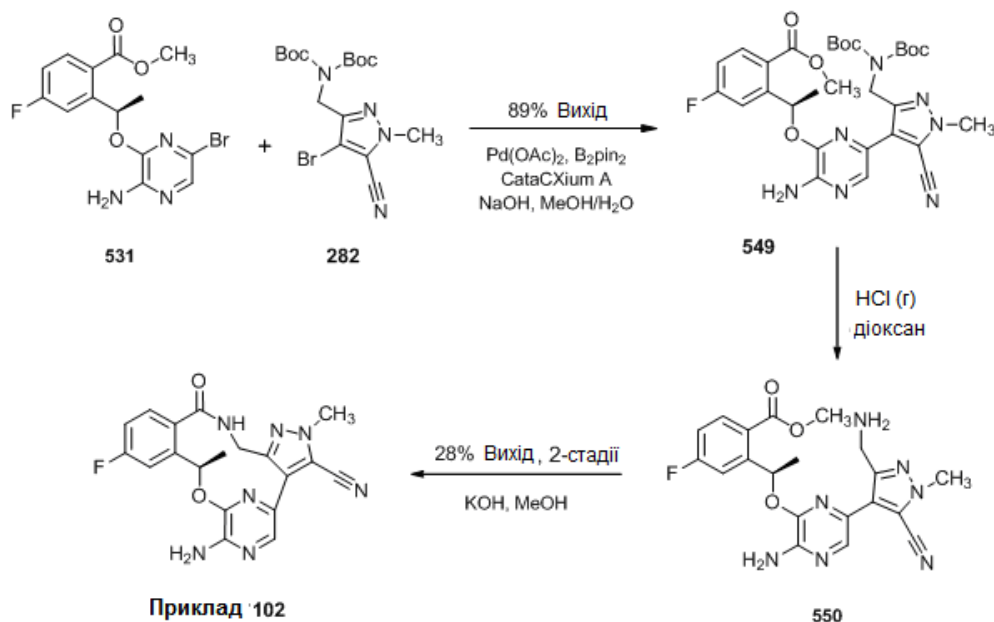
## Стадія 3:

Розчин сполуки 548 (230 мг, 0,45 ммоль) в *трет*-аміловому спирті (9 мл) дегазували (3 цикли N<sub>2</sub>/вакуум) при 100 °C. Додавали Pd(OAc)<sub>2</sub> (15 мг, 0,07 ммоль), cataCXium A (49 мг, 0,14 ммоль) та KOAc (227 мг, 2,3 ммоль), та суміш дегазували (3 цикли N<sub>2</sub>/вакуум) при 100 °C. Суміш потім нагрівали в мікрохвильовій печі при 120 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували в вакуумі, та додавали ДХМ (50 мл), та суспензію фільтрували. Маточний розчин концентрували в вакуумі, та одержану олію чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (елюєнти: гептани/EtOAc від 3:1 до 1:1), одержуючи макроцикл у вигляді бежевого порошку (102 мг, 53% вихід, 99% чистота за РХ-МС). Даний порошок суспендували в MeOH (~2 мл) та перемішували протягом ночі. Суспензію фільтрували,



та одержану білу тверду речовину обережно сушили в вакуумі (0,3 мБар) при 80 °С протягом 6 годин. Приклад 101 одержували у вигляді білого порошку (65 мг, 34% вихід, 100% чистота за РХ-МС). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,81 (с, 1Н), 7,38 (дд, *J* = 9,6, 2,5 Гц, 1Н), 7,29 (тд, *J* = 9,3, 2,4 Гц, 1Н), 6,79 (с, 2Н), 5,94 – 5,73 (м, 1Н), 4,42 (дд, *J* = 13,8, 1,9 Гц, 1Н), 4,22 (д, *J* = 13,6 Гц, 1Н), 4,04 (с, 3Н), 2,90 (с, 3Н), 1,63 (д, *J* = 6,5 Гц, 3Н). РХМС ЕС *m/z* 426 [M+H]<sup>+</sup>.

Одержання (10R)-7-аміно-12-флуор-2,10-диметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагідро-2Н-8,4-(азено)піразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-3-карбонітрилу (Приклад 102)



#### Стадія 1:

До розчину сполуки 531 (0,2 г, 0,54 ммоль), сполуки 282 (336 мг, 0,81 ммоль) та біс-(пінаcolato)диборону (407 г, 1,62 ммоль) в метанолі (40мл) додавали cataCXium A (25 мг, 0,07 ммоль) та Pd(OAc)<sub>2</sub> (16 мг, 0,07 ммоль). Після того, як суміш дегазували тричі азотом, додавали розчин NaOH (65 мг, 1,62 ммоль) у воді (12 мл) до зазначеної вище суміші під газоподібним азотом при кімнатній температурі. Одержану в результаті суміш дегазували тричі газоподібним азотом та потім кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 годин. ТШХ (петролейний етер/EtOAc 3/1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (500 мл х 3). Об'єднані EtOAc шари промивали насиченим сольовим розчином (100 мл х 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували в вакуумі, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (силікагель, петролейний етер/EtOAc від 10/1 до 5/1), одержуючи сполуку 549 (400 мг, 75% чистота, 89%) у вигляді коричневої твердої речовини. РХМС *m/z* 648 [M+Na]<sup>+</sup>.

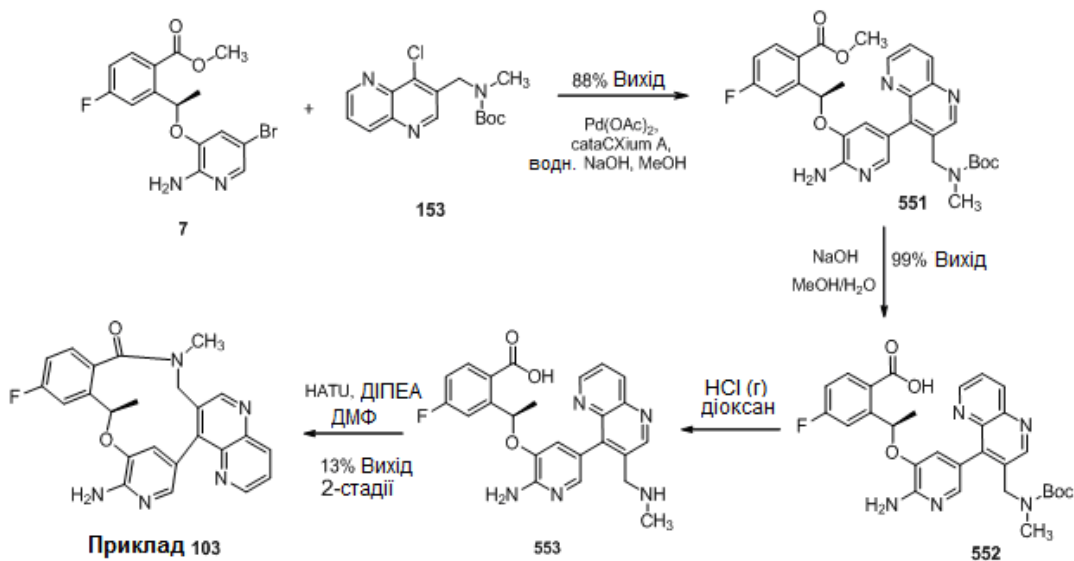
#### Стадія 2:

До розчину, що перемішували, сполуки 549 (400 мг, 75% чистота, 0,48 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали по краплям ~ 4М HCl (г) в діоксані (10 мл) при кімнатній температурі. Після додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. РХ-МС показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, одержуючи сиру сполуку 550, яку застосовували на наступній стадії без будь-якої додаткової очистки. РХМС *m/z* 426 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадія 3:

Суміш сполуки 550 (~300 мг) та KOH (316 мг, 5,65 ммоль) в метанолі (20 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. РХ-МС показала, що реакція завершилась. Суміш виливали в 0,5N HCl (20 мл), екстрагували EtOAc (30 мл х 5). Об'єднані EtOAc шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували в вакуумі, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (силікагель, петролейний етер/EtOAc 5/1-1/1), одержуючи Приклад 102 (53,5 мг, 28%) у вигляді коричневої твердої речовини. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96 (с, 1Н), 7,32-7,28 (м, 2Н), 7,05-7,00 (м, 1Н), 6,19-6,14 (м, 1Н), 5,08 (с, 2Н), 4,30-4,26 (д, 1Н), 4,22-4,18 (д, 1Н), 3,49 (с, 3Н), 2,17 (с, 3Н). РХМС *m/z* 394 [M+H]<sup>+</sup>.

Одержання (11R)-8-аміно-13-флуор-11,17-диметил-17,18-дигідро-9,5-(метено)-[1,5]нафтиридино[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-16(11Н)-ону (Приклад 103)



## Стадія 1:

До розчину сполуки 7 (0,3 г, 0,81 ммоль), сполуки 153 (400 мг, 1,29 ммоль) та біс-(пінаколато)диборону (618 мг, 2,43 ммоль) в метанолі (100 мл) додавали cataCXium A (37,8 мг, 0,105 ммоль) та Pd(OAc)<sub>2</sub> (23,7 мг, 0,105 ммоль) під азотом при кімнатній температурі. Після того, як суміш дегазували тричі азотом, додавали NaOH (64,8 мг, 1,62 ммоль) у воді (12 мл). Одержану в результаті суміш дегазували тричі азотом та потім кип'ялили зі зворотним холодильником протягом 3 годин. ТШХ (EtOAc) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (300 мл). Суміш потім промивали насиченим сольовим розчином (100 мл x 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували в вакуумі, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (ДХМ/MeOH 20:1, R<sub>f</sub>, 0,41), одержуючи сполуку 551 (400 мг, 88%) у вигляді коричневої твердої речовини. РХМС *m/z* 308 [M+Na]<sup>+</sup>.

## Стадія 2:

Суміш сполуки 551 (400 мг, 0,71 ммоль) та NaOH (0,57 г, 14,2 ммоль) в метанолі (15 мл) та воді (2 мл) перемішували при 40 °C протягом 3 годин. РХ-МС показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, одержуючи залишок. Залишок розчиняли у воді (20 мл), та екстрагували МТБЕ (20 мл). Водну фазу потім підкислювали 6N HCl до pH~5. Суміш насичували твердим NaCl та потім екстрагували EtOAc (20 мл x 5). Об'єднані EtOAc шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували в вакуумі, одержуючи сполуку 552 (388 мг, 99%) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС *m/z* 548 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадія 3:

До розчину сполуки 552 (388 мг, 0,7 ммоль) в діоксані (5 мл) додавали по краплям ~ 4M HCl (г) в діоксані (20 мл) при кімнатній температурі. Після додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. РХ-МС показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, одержуючи залишок, який тричі азеотропно дистильовали з толуолом, одержуючи сиру сполуку 553, яку застосовували на наступній стадії без будь-якої додаткової очистки. РХМС *m/z* 448 [M+H]<sup>+</sup>.

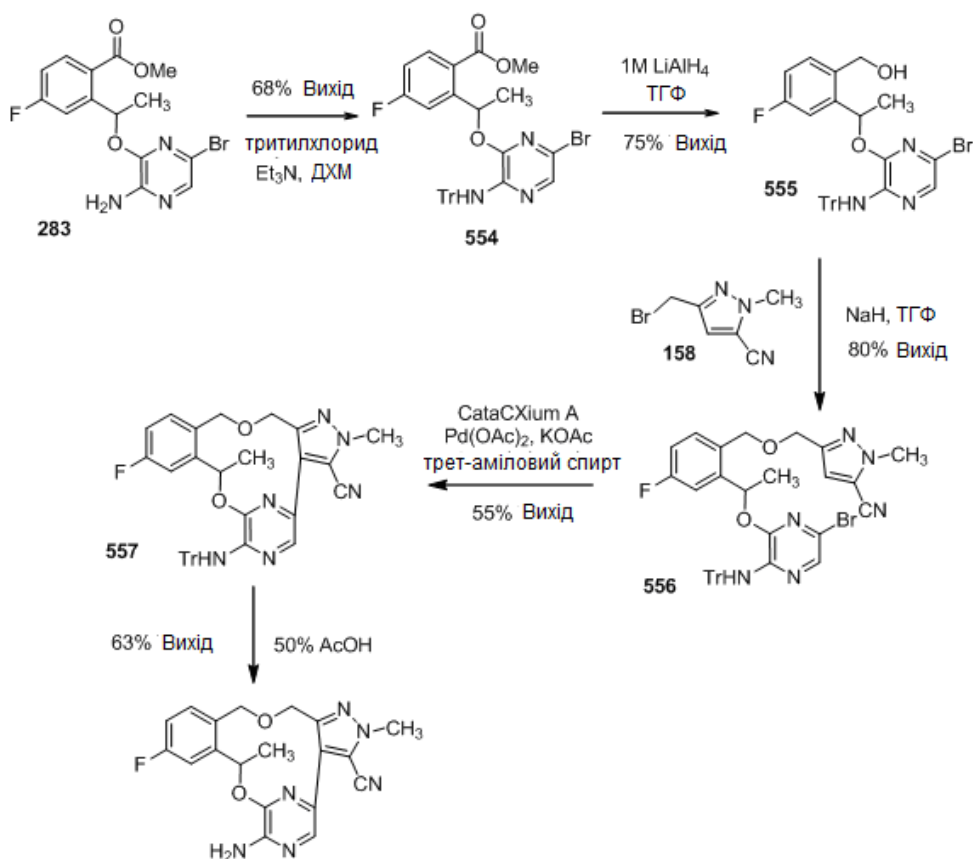
## Стадія 4:

До розчину НАТУ (400 мг, 0,313 ммоль) в ДМФ (60 мл) додавали по краплям розчин сполуки 553 (~0,7 ммоль) та ДІЕА (1,43 г, 11,2 ммоль) в ДМФ (20 мл) при 0 °C. Після додавання, одержану в результаті суміш перемішували при даній температурі протягом 1 години. РХ-МС показала, що реакція завершилась. Суміш виливали у воду з кригою (50 мл). Суміш екстрагували EtOAc (40 мл x 5). Об'єднані EtOAc шари промивали насиченим сольовим розчином (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували в вакуумі, одержуючи залишок, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (ДХМ/MeOH 20:1 R<sub>f</sub>, 0,27), одержуючи Приклад 103 (40 мг, 13%) у вигляді майже білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,01-9,00 (м, 2H), 8,44-8,42 (д, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,69-7,67 (м, 1H), 7,37-7,34 (м, 1H), 7,24-7,22 (м, 2H), 7,02-6,98 (м, 1H), 5,90-5,88 (м, 1H), 4,94 (ш с, 2H), 4,67-4,47 (дд, 2H), 3,18 (с, 3H), 1,83-1,81 (д, 3H). РХМС *m/z* 430 [M+H]<sup>+</sup>.

Одержання 7-аміно-12-флуор-2,10-диметил-2,10,15,17-тетрагідро-8,4-(азено)піразоло[4,3-



h)[2,11,5]бензодіоксазациклотетрадецин-3-карбонітрилу (Приклад 104, 105 та 106)



Приклад 104, Приклад 105 та Приклад 106

## 5 Стадія 1:

До розчину сполуки 283 (1,48 г, 3,99 ммоль) в ДХМ (25 мл) додавали Et<sub>3</sub>N (0,84 мл, 5,98 ммоль) та DMAP (20 мг, 0,163 ммоль), потім тритилхлорид (1,68 г, 5,98 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. До реакційної суміші додавали додаткову кількість тритилхлориду (0,56 г, 1,99 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли ДХМ (20 мл) з наступною екстракцією водою (10 мл) та насиченим сольовим розчином (10 мл). Органічний шар видаляли та випаровували після висушування над безводним сульфатом натрію. Одержаний сирий продукт, у вигляді жовтої твердої речовини, чистили, застосовуючи флеш-хроматографію на силікагелі (8% EtOAc в толуолі), одержуючи сполуку 554 у вигляді безбарвної твердої речовини (1,67 г, 68% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95 (дд, J = 8,7, 5,8 Гц, 1H), 7,44 – 7,16 (м, 17H), 7,01 (ддд, J = 8,7, 7,7, 2,7 Гц, 1H), 6,89 (кв д, J = 6,4, 1,3 Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 1,72 (д, J = 6,4 Гц, 3H).

## Стадія 2:

Сполуку 554 (1,6 г, 2,60 ммоль) розчиняли в сухому ТГФ (15 мл) та охолоджували до 0 °C під азотом. Повільно додавали 1М розчин LiAlH<sub>4</sub> в ТГФ (2,0 мл, 2,0 ммоль) протягом 15 хвилин, та реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин при 0 °C. Реакційну суміш гасили шляхом обережного додавання H<sub>2</sub>O (1 мл) та перемішували протягом 10 хвилин, після чого додавали EtOAc (40 мл) та MgSO<sub>4</sub>. Сіль відфільтровували, та фільтрат випаровували, одержуючи світло-жовту олію, яку чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (гептани/EtOAc, 5:1), одержуючи сполуку 555 у вигляді безбарвної твердої речовини (1,13 г, 75% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 – 7,20 (м, 16H), 7,09 (дд, J = 9,7, 2,7 Гц, 1H), 6,96 (тд, J = 8,3, 2,7 Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 6,31 (кв д, J = 6,5, 1,6 Гц, 1H), 4,92 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 4,68 (дд, J = 12,3, 7,1 Гц, 1H), 3,01 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 1,70 (д, J = 6,5 Гц, 3H). РХМС ЕС m/z 584/586 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадія 3:

До розчину сполуки 555 (1,1 г, 1,189 ммоль) в сухому ТГФ (15 мл) повільно додавали NaN (60%, 0,15 г, 3,78 ммоль) порціями при 0 °C протягом 3 хвилин. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0 °C, після чого повільно додавали розчин сполуки 158 (0,452 г, 2,26

ммоль) в сухому ТГФ (5 мл). Реакційній суміші давали перемішуватись при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш обережно гасили водою (10 мл) з наступною екстракцією EtOAc (2 x 20 мл). Органічну фазу видаляли, промивали водою (10 мл) та насиченим сольовим розчином (10 мл). EtOAc екстракт випаровували, після того, як сушили над безводним сульфатом натрію. Сирий продукт, одержаний у вигляді світло-жовтої смоли, чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, застосовуючи 15% ацетон в гептані, одержуючи сполуку 556 у вигляді безбарвної твердої речовини (1,06 г, 80% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,36 – 7,19 (м, 16H), 7,14 (дд,  $J = 9,8, 2,7$  Гц, 1H), 6,94 (тд,  $J = 8,3, 2,7$  Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,32 – 6,22 (м, 1H), 5,05 (д,  $J = 11,5$  Гц, 1H), 4,65 – 4,42 (м, 3H), 4,03 (с, 3H), 1,64 (д,  $J = 6,5$  Гц, 3H).

#### Стадія 4:

Реакцію здійснювали двома серіями, використовуючи сполуку 556 (0,5 г, 0,71 ммоль). В мікрохвильову ємність (20 мл сарасіті) загрузали сполуку 556 (0,5 г, 0,71 ммоль), KOAc (0,35 г, 3,55 ммоль), cataCXium A (0,0763 г, 0,213 ммоль) та *трет*-аміловий спирт (дегазований, 14,5 мл). Реакційну суміш додатково дегазували протягом 3 хвилин перед додаванням  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ . Ємність герметизували та опромінювали в мікрохвильовій печі протягом 2 годин при 120 °C. Реакційні суміші об'єднували, розбавляли EtOAc (50 мл), та фільтрували через целіт, щоб видалити неорганічні речовини. Прозорий жовтий фільтрат промивали водою (2x10 мл), насиченим сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним натрію сульфатом та випаровували, одержуючи сирий продукт у вигляді жовтої твердої речовини. Тверду речовину чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі, використовуючи 25% ацетон в гептані, одержуючи сполуку 557 у вигляді світло-жовтої твердої речовини (0,483 мг, 54,6% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,77 (с, 1H), 7,42 – 7,19 (м, 17H), 6,94 (тд,  $J = 8,2, 2,7$  Гц, 1H), 6,72 (кв д,  $J = 6,7, 1,7$  Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,35 – 5,23 (м, 1H), 4,48 (д,  $J = 12,6$  Гц, 1H), 4,24 (д,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 4,11 (д,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 1,65 (д,  $J = 6,7$  Гц, 3H). РХМС ЕС  $m/z$  623  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Стадія 5:

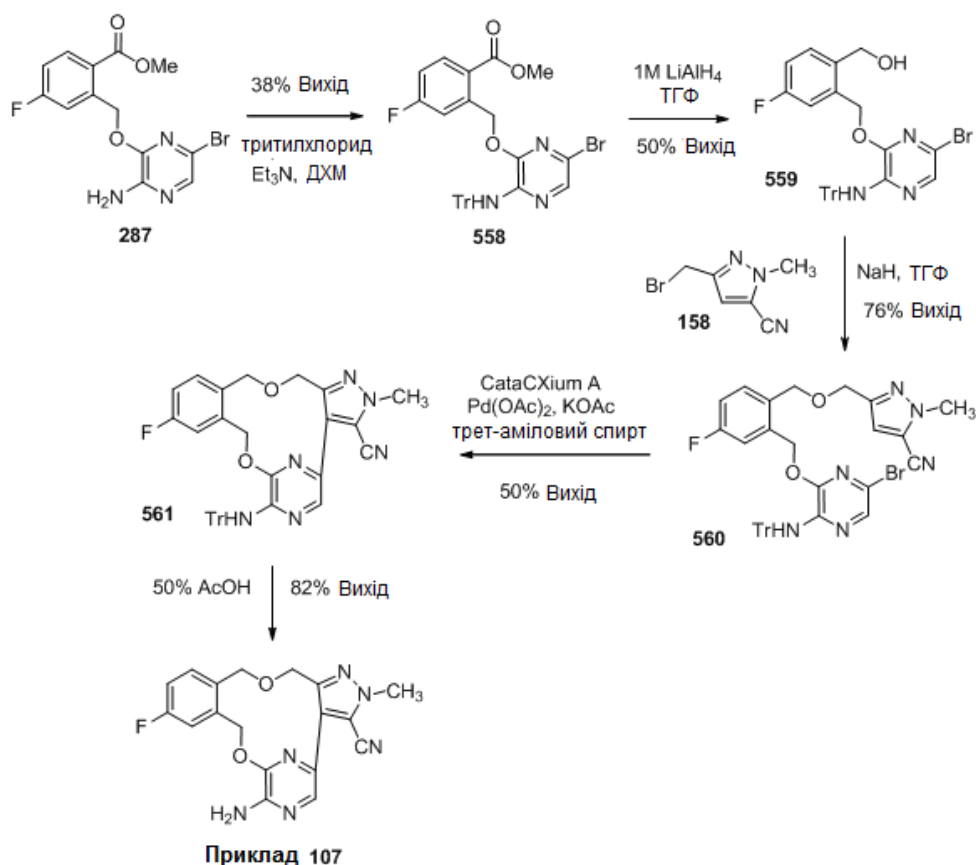
Суспензію сполуки 557 (0,476 г, 0,76 ммоль) в 50%  $\text{AcOH}$  у воді (20 мл) нагрівали при 80 °C протягом 4 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавляли водою (20 мл). Реакційну суміш обережно нейтралізували до злегка лужного pH ( $\text{pH}=8$ ), повільно додаючи порціями твердий  $\text{NaHCO}_3$ . Одержану в результаті реакційну суміш екстрагували EtOAc (2x 20мл). Органічну фазу видаляли, промивали водою (5 мл), насиченим сольовим розчином (10 мл). Прозорий жовтий EtOAc екстракт відокремлювали та випаровували після висушування над безводним сульфатом натрію. Сирий продукт, одержаний у вигляді світло-жовтої твердої речовини, чистили із застосуванням колоночної хроматографії на силікагелі, використовуючи 25% ацетон в гептані, одержуючи Приклад 104 у вигляді безбарвної твердої речовини (0,183 мг, 63%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,84 (с, 1H), 7,49 (дд,  $J = 10,2, 2,8$  Гц, 1H), 7,38 (дд,  $J = 8,4, 5,9$  Гц, 1H), 7,07 (тд,  $J = 8,4, 2,8$  Гц, 1H), 6,78 (с, 2H), 6,61 (кв д,  $J = 6,7, 1,8$  Гц, 1H), 5,17 (д,  $J = 12,3$  Гц, 1H), 4,46 (д,  $J = 12,3$  Гц, 1H), 4,32 (д,  $J = 9,9$  Гц, 1H), 4,02 (д, 1H), 3,98 (с, 3H), 1,60 (д,  $J = 6,6$  Гц, 3H). РХМС ЕС  $m/z$  381  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Хіральні розділення здійснювали, застосовуючи препаративну SFC на Whelk-O1 (R,R) (250 x 4,6 мм I.D., розмір частинки - 3 мікрон) колонці, яку елюювали сумішшю 20% метанолу @ 140 бар  $\text{CO}_2$  зі швидкістю потоку 3 мл/хв.  $\text{Rt}_{(\text{Пік } 1)} = 3,77$  хвилин та  $\text{Rt}_{(\text{Пік } 2)} = 4,95$  хвилин, та одержували Пік 1 у вигляді білої твердої речовини (59 мг, 20%) та Пік 2 у вигляді білої твердої речовини (58 мг, 20%).

Приклад 105 (Пік 1): > 99% ен.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,84 (с, 1H), 7,49 (дд,  $J = 10,2, 2,8$  Гц, 1H), 7,38 (дд,  $J = 8,4, 5,9$  Гц, 1H), 7,07 (тд,  $J = 8,4, 2,8$  Гц, 1H), 6,78 (с, 2H), 6,61 (кв д,  $J = 6,7, 1,8$  Гц, 1H), 5,17 (д,  $J = 12,3$  Гц, 1H), 4,46 (д,  $J = 12,3$  Гц, 1H), 4,32 (д,  $J = 9,9$  Гц, 1H), 4,02 (д, 1H), 3,98 (с, 3H), 1,60 (д,  $J = 6,6$  Гц, 3H). РХМС АРСІ  $m/z$  381  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 106 (Пік 2): ~ 99% ен.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,84 (с, 1H), 7,49 (дд,  $J = 10,2, 2,8$  Гц, 1H), 7,38 (дд,  $J = 8,4, 5,9$  Гц, 1H), 7,07 (тд,  $J = 8,4, 2,8$  Гц, 1H), 6,78 (с, 2H), 6,61 (кв д,  $J = 6,7, 1,8$  Гц, 1H), 5,17 (д,  $J = 12,3$  Гц, 1H), 4,46 (д,  $J = 12,3$  Гц, 1H), 4,32 (д,  $J = 9,9$  Гц, 1H), 4,02 (д, 1H), 3,98 (с, 3H), 1,60 (д,  $J = 6,6$  Гц, 3H). РХМС АРСІ  $m/z$  381  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання 7-аміно-12-флуор-2-метил-2,10,15,17-тетрагідро-8,4-(азено)піразоло[4,3- $h$ ][2,11,5]бензодіоксазациклотетрадецин-3-карбонітрилу (Приклад 107)



## Стадія 1:

Порядок дій, описаний для стадії 1 прикладу 104, застосовували, щоб одержати сполуку 558 (1,77 г, 38%) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (дд,  $J = 8,7, 5,8$  Гц, 1H), 7,39 – 7,13 (м, 17H), 7,06 (тд,  $J = 8,3, 2,7$  Гц, 1H), 6,37 (с, 1H), 5,83 (с, 2H), 3,83 (с, 3H).

## Стадія 2:

Порядок дій, описаний для стадії 2 прикладу 104, застосовували, щоб одержати сполуку 559 (0,084 г, 50%) у вигляді безбарвної твердої речовини (835 мг, 50% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,39 (дд,  $J = 8,5, 5,7$  Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,33 – 7,14 (м, 16H), 7,03 (тд,  $J = 8,3, 2,7$  Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,76 (д,  $J = 5,7$  Гц, 2H), 2,01 (т,  $J = 5,7$  Гц, 1H). РХМС ЕС  $m/z$  570/572  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 3:

Порядок дій, описаний для стадії 3 прикладу 104, застосовували, щоб одержати сполуку 560 (0,77 г, 76%) у вигляді безбарвної твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,39 – 7,14 (м, 18H), 7,01 (тд,  $J = 8,3, 2,7$  Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,35 (с, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,64 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,00 (с, 3H). РХМС ЕС  $m/z$  689/691  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

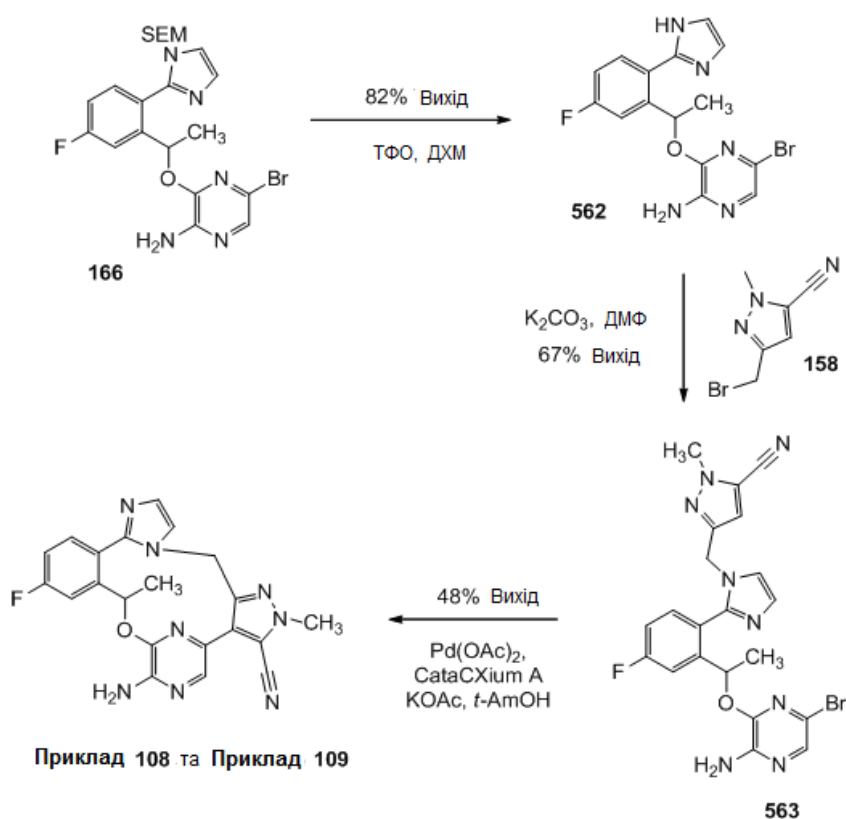
## Стадія 4:

Порядок дій, описаний для стадії 4 прикладу 104, застосовували, щоб одержати сполуку 561 (0,31 г, 50%) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,67 (дд,  $J = 10,2, 2,8$  Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,47 – 7,16 (м, 16H), 7,10 (тд,  $J = 8,5, 2,8$  Гц, 1H), 6,19 – 6,06 (м, 1H), 5,38 – 5,04 (м, 1H), 4,52 – 4,38 (м, 1H), 4,37 – 4,23 (м, 1H), 4,08 – 3,90 (м, 4H). РХМС ЕС  $m/z$  609  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 5:

Порядок дій, описаний для стадії 5 прикладу 104, застосовували, щоб одержати Приклад 107 (143 мг, 82%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,85 (с, 1H), 7,48 – 7,39 (м, 2H), 7,13 (тд,  $J = 8,5, 2,9$  Гц, 1H), 6,82 (с, 2H), 6,23 – 5,95 (м, 1H), 5,44 – 5,17 (м, 1H), 5,16 – 4,90 (м, 1H), 4,61 – 4,21 (м, 2H), 4,00 (с, 3H). РХМС ЕС  $m/z$  367  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання 8-аміно-3-флуор-5,13-диметил-13,15-дигідро-5H-7,11-(азено)імідазо[1,2-к]піра зола[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-12-карбонітрилу (Приклад 108/109)



## Стадія 1:

Сполуку 166 (1,5 г, 2,96 ммоль), розчиняли в ДХМ (7 мл), потім до даного розчину по краплям додавали ТФО (15 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин (ТШХ показала повне перетворення). Реакційну суміш концентрували в вакуумі, розбавляли EtOAc (100 мл) та промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (100 мл потім 50 мл). Водну фазу екстрагували EtOAc (2 x 50 мл). Органічні фази об'єднували, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували в вакуумі. Одержану олію чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (елюенти гептани/EtOAc від 1:1 до 1:2), одержуючи сполуку 562 у вигляді твердої піни (919 мг, 82% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,42 (с, 1H), 7,70 (дд, J = 10,5, 2,8 Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 8,7, 5,7 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,23 (тд, J = 8,5, 2,8 Гц, 2H), 7,13 (с, 1H), 7,03 – 6,90 (м, 1H), 6,66 (с, 2H), 1,64 (д, J = 6,3 Гц, 3H).

## Стадія 2:

Сполуку 562 (919 мг, 2,43 ммоль), сполуку 158 (513 мг, 2,56 ммоль) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (503 мг, 3,64 ммоль) змішували в ДМФ (50 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин (РХ-МС показала повне перетворення). Додавали воду (300 мл) та екстрагували Et<sub>2</sub>O (5 x 100 мл). Органічні фази об'єднували, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували в вакуумі. Одержану олію чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (елюенти гептани/EtOAc від 1:1 до 0:1). Сполуку 563 одержували у вигляді білого порошку (805 мг, 67% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,66 (дд, J = 10,2, 2,8 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,42 – 7,30 (м, 2H), 7,22 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,69 (с, 2H), 5,85 (кв, J = 6,3 Гц, 1H), 5,14 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 4,98 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 1,52 (д, J = 6,4 Гц, 3H). РХМС m/z 497/499 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадія 3:

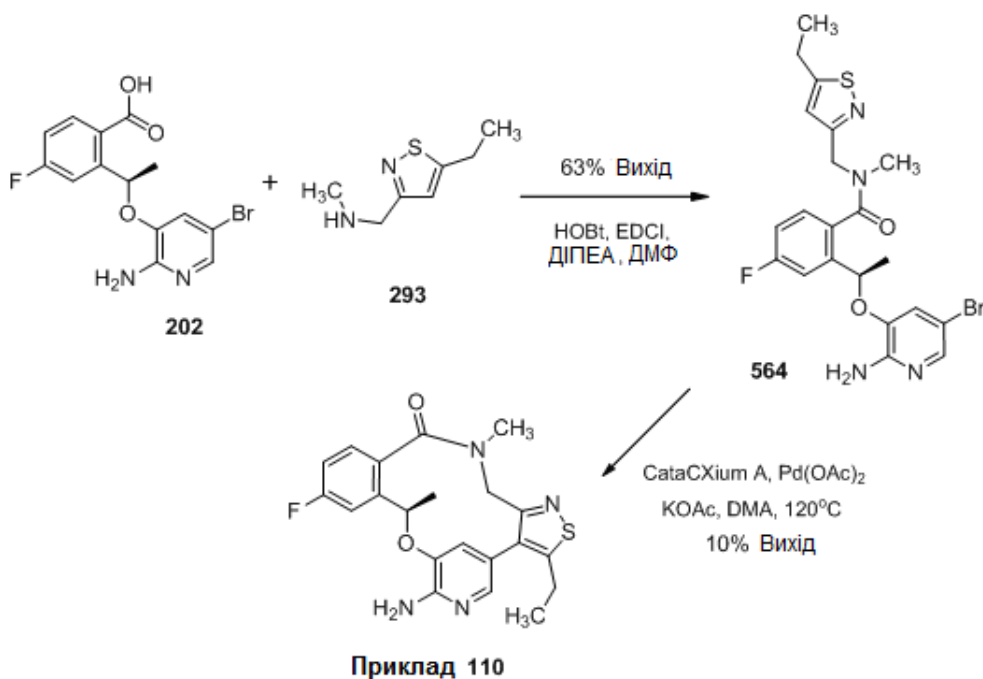
Ідентичну реакцію здійснювали чотири рази через обмеження щодо об'єму мікрохвильових ємностей. Сполуку 563 (200 мг, 0,4 ммоль) змішували з KOAc (197 мг, 2,0 ммоль) в трет-аміловому спирті (10 мл). Реакційну суміш дегазували протягом 30 хвилин (шляхом барботування крізь неї азоту), потім додавали Pd(OAc)<sub>2</sub> (18 мг, 0,08 ммоль) та cataCXium A (58 мг, 0,16 ммоль). Реакційну суміш дегазували знову протягом 30 хвилин, мікрохвильові ємності герметично закривали та нагрівали при 120 °C протягом 2 годин (РХ-МС показала 96% очікуваний продукт). Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через шар целіту та промивали EtOAc (100 мл). Фільтрат промивали водою (50 мл) та насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували в вакуумі. Одержану олію об'єднували з іншими реакціями та чистили, застосовуючи колоночну

хроматографію на силікагелі (елюенти гептани/EtOAc від 1:2 до 0:1). Суміш Прикладу 108 та Прикладу 109 одержували у вигляді бежевого порошку (320 мг, 48% вихід,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,70 (с, 1H), 7,58 (дд,  $J$  = 10,0, 2,8 Гц, 1H), 7,46 (дд,  $J$  = 8,5, 5,7 Гц, 1H), 7,24 (тд,  $J$  = 8,5, 2,8 Гц, 1H), 7,01 (с, 2H), 6,75 (с, 2H), 5,71 – 5,46 (м, 1H), 5,00 (д,  $J$  = 14,1 Гц, 1H), 4,56 (д,  $J$  = 14,1 Гц, 1H), 4,08 (с, 3H), 1,66 (д,  $J$  = 6,6 Гц, 3H). РХМС  $m/z$  417  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Хіральні розділення здійснювали на 32 мг речовини, застосовуючи препаративну SFC на Whelk-O1 (R,R) (250 x 4,6 мм I.D., розмір частинки - 3 мікрона) колонці, яку елюювали сумішшю 30% метанол @ 140 бар  $\text{CO}_2$  зі швидкістю потоку 3 мл/хв.  $\text{Rt}_{(\text{Пік } 1)} = 3,00$  хвилини та  $\text{Rt}_{(\text{Пік } 2)} = 3,86$  хвилини, та одержали Пік 1 у вигляді білої твердої речовини (14,4 мг) та Пік 2 у вигляді білої твердої речовини (14,7 мг).

Приклад 108 (Пік 1): > 99% ен.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,71 (с, 1H), 7,58 (дд,  $J$  = 2,6, 9,9 Гц, 1H), 7,46 (дд,  $J$  = 5,8, 8,6 Гц, 1H), 7,24 (дт,  $J$  = 2,8, 8,6 Гц, 1H), 7,01 (с, 2H), 6,73 (с, 2H), 5,62 - 5,51 (м, 1H), 5,00 (д,  $J$  = 14,1 Гц, 1H), 4,56 (д,  $J$  = 13,8 Гц, 1H), 4,08 (с, 3H), 1,66 (д,  $J$  = 6,5 Гц, 3H). РХМС АРСІ  $m/z$  417  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 109 (Пік 2): ~ 95% ен.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,71 (с, 1H), 7,58 (дд,  $J$  = 2,6, 9,9 Гц, 1H), 7,46 (дд,  $J$  = 5,8, 8,6 Гц, 1H), 7,24 (дт,  $J$  = 2,6, 8,5 Гц, 1H), 7,01 (с, 2H), 6,73 (с, 2H), 5,62 - 5,49 (м, 1H), 5,00 (д,  $J$  = 14,1 Гц, 1H), 4,56 (д,  $J$  = 14,1 Гц, 1H), 4,08 (с, 3H), 1,66 (д,  $J$  = 6,5 Гц, 3H). РХМС АРСІ  $m/z$  417  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання (10R)-7-аміно-3-етил-12-флуор-10,16-диметил-16,17-дигідро-8,4-(метено)[1,2]тіазоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10H)-ону (Приклад 110)



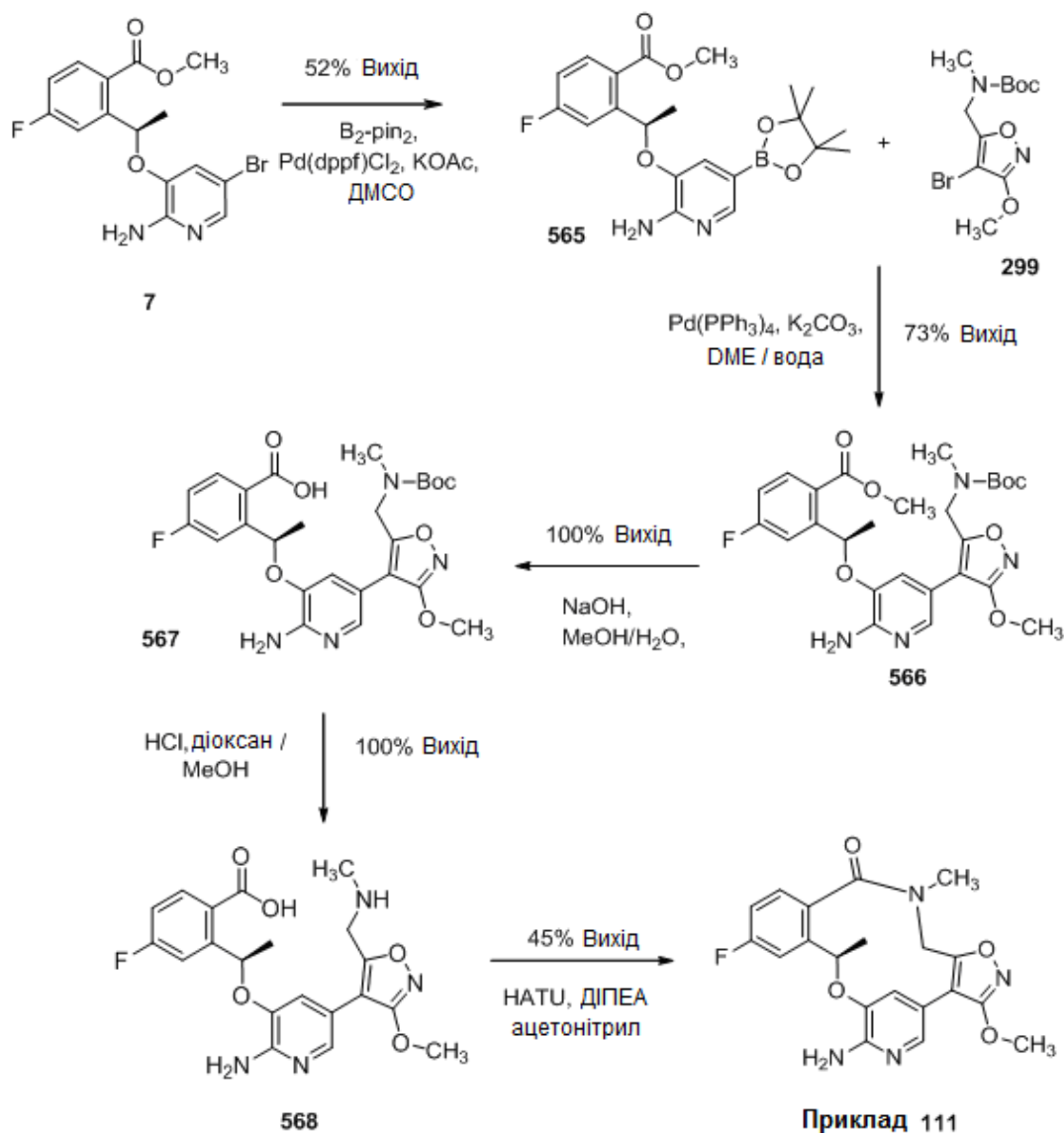
Стадія 1:

Порядок дій, описаний для стадії 1 прикладу 100, застосовували, щоб одержати сполуку 564 у вигляді жовтої твердої речовини (0,5 г, 63%). РХМС  $m/z$  493  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадія 2:

Порядок дій, описаний для стадії 2 прикладу 100, застосовували, щоб одержати Приклад 110 у вигляді жовтої твердої речовини (16,8 мг, 10%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,59-7,56 (м, 1H), 7,48-7,42 (м, 3H), 7,19-7,14 (м, 1H), 5,99-5,98 (д, 1H), 4,56-4,47 (м, 2H), 3,18 (с, 3H), 3,09-2,99 (м, 2H), 1,88-1,87 (д, 3H), 1,38-1,35 (т, 3H). РХМС  $m/z$  413  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання (10R)-7-аміно-12-флуор-3-метокси-10,16-диметил-16,17-дигідро-8,4-(метено)[1,2]оксазоло[4,5-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10H)-ону (Приклад 111)



## Стадія 1:

До розчину сполуки **7** (200 мг, 0,54 ммоль) в безводному ДМСО (2 мл) додавали біс- (пінаcolato)диборону (635 мг, 2,5 ммоль),  $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 мг, 0,054 ммоль) та потім  $\text{KOAc}$  (178 мг, 1,82 ммоль), та суміш перемішували під азотом та нагрівали до 80 °С протягом 1 години. Суміш охолоджували, додавали  $\text{EtOAc}$  (40 мл) та фільтрували через арбоцел. Фільтрат промивали водою, потім насиченим сольовим розчином, потім органічний шар екстрагували в 1М водний  $\text{HCl}$  (2х). Водну фазу охолоджували на кризі, нейтралізували до рН7 шляхом обережного додавання 1М розчину  $\text{NaOH}$ , та одержаний в результаті осад екстрагували в  $\text{EtOAc}$  (2х). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та розчинник видаляли в вакуумі. Олійний залишок перерозчиняли в  $\text{EtOAc}$  (1 мл) та додавали гептан (15 мл), утворюючи майже білий осад. Розчинник видаляли в вакуумі, одержуючи 115 мг (52%) сполуки **565**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  7,94 (дд, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,67 (дд, 1H), 7,25 (тд, 1H), 6,87 (д, Гц, 1H), 6,35 (с, 2H), 6,26 (кв, 1H), 3,91 (с, 3H), 1,57 (д, 3H), 1,21 (д, 12H).  $\text{PXMC } m/z$  335  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 2:

Розчин сполуки **299** (1,26 г 3,92 ммоль), карбонату калію (811 мг, 5,88 ммоль) в диметоксіетані (20 мл) та воді (15 мл), потім нагрівали до 40 °С та дегазували барботуванням азоту через суміш протягом 20 хвилин. До суміші додавали розчин сполуки **565** (68 мг, 0,16 ммоль) в дегазованому диметоксіетані (1 мл), потім  $\text{Pd(PPh}_3)_4$ . Суміш перемішували під азотом та нагрівали далі до 100 °С. Протягом даного часу з 5 хвилинними інтервалами до суміші додавали додаткові 4 додавання сполуки **565** (68 мг, 0,16 ммоль) в дегазованому диметоксіетані (1 мл), та після досягнення реакцією 100 °С, з 5 хвилинними інтервалами до

суміші додавали додаткові 7 додавання сполуки 565 (68 мг, 0,16 ммоль) в дегазованому диметоксетані (1 мл). (Загалом 820 мг, 1,96 ммоль сполуки 565 додавали в 12 мл DME). Після завершення додавання суміш перемішували при 100 °C під азотом протягом 1,5 год., потім охолоджували. Додавали EtOAc (120 мл), потім суміш промивали водою (2x 50 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та видаляли розчинник в вакуумі. Очисткою залишку із застосуванням колоночної хроматографії на силікагелі та, елюючи сумішшю гептан: EtOAc 100:0 – 30:70, одержували сполуку 566 у вигляді безбарвної твердої речовини (750 мг, 73%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,02 – 7,93 (м, 1H), 7,57 – 7,46 (м, 2H), 7,25 (тд, 1H), 6,68 (м, 1H), 6,24 (кв, 1H), 6,13 (с, 2H), 4,59 – 4,12 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 2,70 (м, 3H)\*, 1,61 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,42-1,08 (м, 9H). PXMC *m/z* 531 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадія 3:

До розчину сполуки 566 (1,05 г, 1,98 ммоль) в метанолі (25 мл) при кімнатній температурі додавали розчин натрію гідроксиду (1,2 г, 30 ммоль) у воді (3,5 мл), та суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. До суміші додавали воду (100 мл), потім суміш промивали ТБМЕ (10 мл). рН водного шару регулювали до 4 обережним додаванням 1N HCl, та утворювався осад. Суміш екстрагували EtOAc (80 мл), потім натрію хлорид (20 г) додавали до водного шару, який далі екстрагували EtOAc (80 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та розчинник видаляли в вакуумі, одержуючи сполуку 567 у вигляді світло-жовтої твердої речовини (1,02 г, 100%), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,99 (дд, 1H), 7,54 – 7,44 (м, 2H), 7,21 (тд, 1H), 6,72 (д, 1H), 6,37 (кв, 1H), 6,17 (с, 2H), 4,81 – 3,95 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,73-2,66 (м, 3H), 1,60 (д, 3H), 1,36 -1,07 (м, 9H). PXMC *m/z* 517 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадія 4:

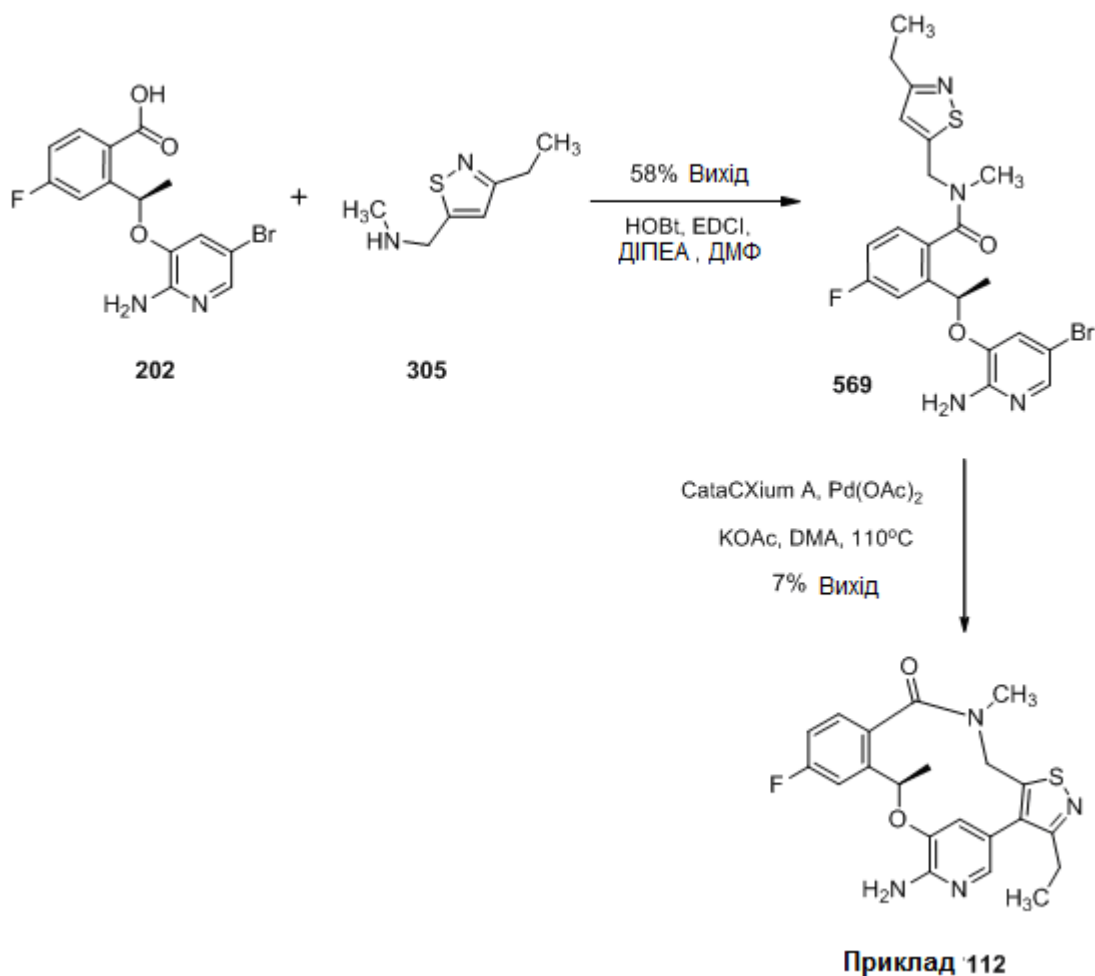
До розчину сполуки 567 (1,02 г, 1,98 ммоль) в метанолі (10 мл) та діоксані (10 мл) додавали розчин 4N HCl в діоксані (6 мл), та суміш перемішували при 45 °C під азотом протягом 1,5 години. Розчинник видаляли в вакуумі, потім азеотропно дистилювали з діоксаном (2 x 25 мл), одержуючи сполуку 568 (1,2 г, 100%) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. Тверду речовину додатково не чистили та брали в наступну реакцію. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,67 (с, 2H), 8,28 – 8,18 (м, 1H), 8,05 (дд, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,55 (дд, 1H), 7,29 (тд, 1H), 7,10 (д, 1H), 6,56 (кв, 1H), 4,28 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,66 (д, 3H). PXMC *m/z* 417 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадія 5:

До суспензії сполуки 568 (1,1 г, 1,654 ммоль приймаючи до уваги домішки) в ацетонітрилі (1,05 л) при кімнатній температурі додавали DIEA (1,92 г, 2,59 мл, 14,88 ммоль) та суміш переходила в розчин. До суміші додавали NATU (660 мг, 1,74 ммоль), та суміш перемішували під азотом при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник видаляли в вакуумі, потім залишок перерозчиняли в EtOAc (200 мл), промивали водою (3 x 40 мл), насиченим сольовим розчином (20 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували, та розчинник видаляли в вакуумі. Очисткою залишку із застосуванням колоночної хроматографії на силікагелі, та елюючи EtOAc, з наступною азеотропною дистилляцією фракції з гексаном (30 мл), одержували бажаний продукт у вигляді безбарвної твердої речовини, <sup>1</sup>H та <sup>19</sup>F ЯМР показала сліди PF<sub>6</sub> солі, тому речовину перерозчиняли в EtOAc (100 мл), промивали 10% водним Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3x 40 мл), насиченим сольовим розчином (2 x 20 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували, та розчинник видаляли в вакуумі. Потім залишок перерозчиняли в EtOAc (2 мл), додавали гексан (30 мл), та утворювався білий осад. Розчинник видаляли в вакуумі, одержуючи Приклад 111 у вигляді безбарвної твердої речовини (323 мг, 45%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,58 (дд, J = 10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,44 (дд, J = 8,6, 5,7 Гц, 1H), 7,21 (тд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,67 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 5,60 – 5,49 (м, 1H), 4,52 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 4,33 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,03 (с, 3H), 1,66 (д, J = 6,2 Гц, 3H). PXMC EC *m/z* 399 [M+H]<sup>+</sup>.

Одержання (10R)-7-аміно-3-етил-12-флуор-10,16-диметил-16,17-дигідро-8,4-(метено)[1,2]тіазоло[4,5-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10H)-ону (Приклад 112)





Стадія 1:

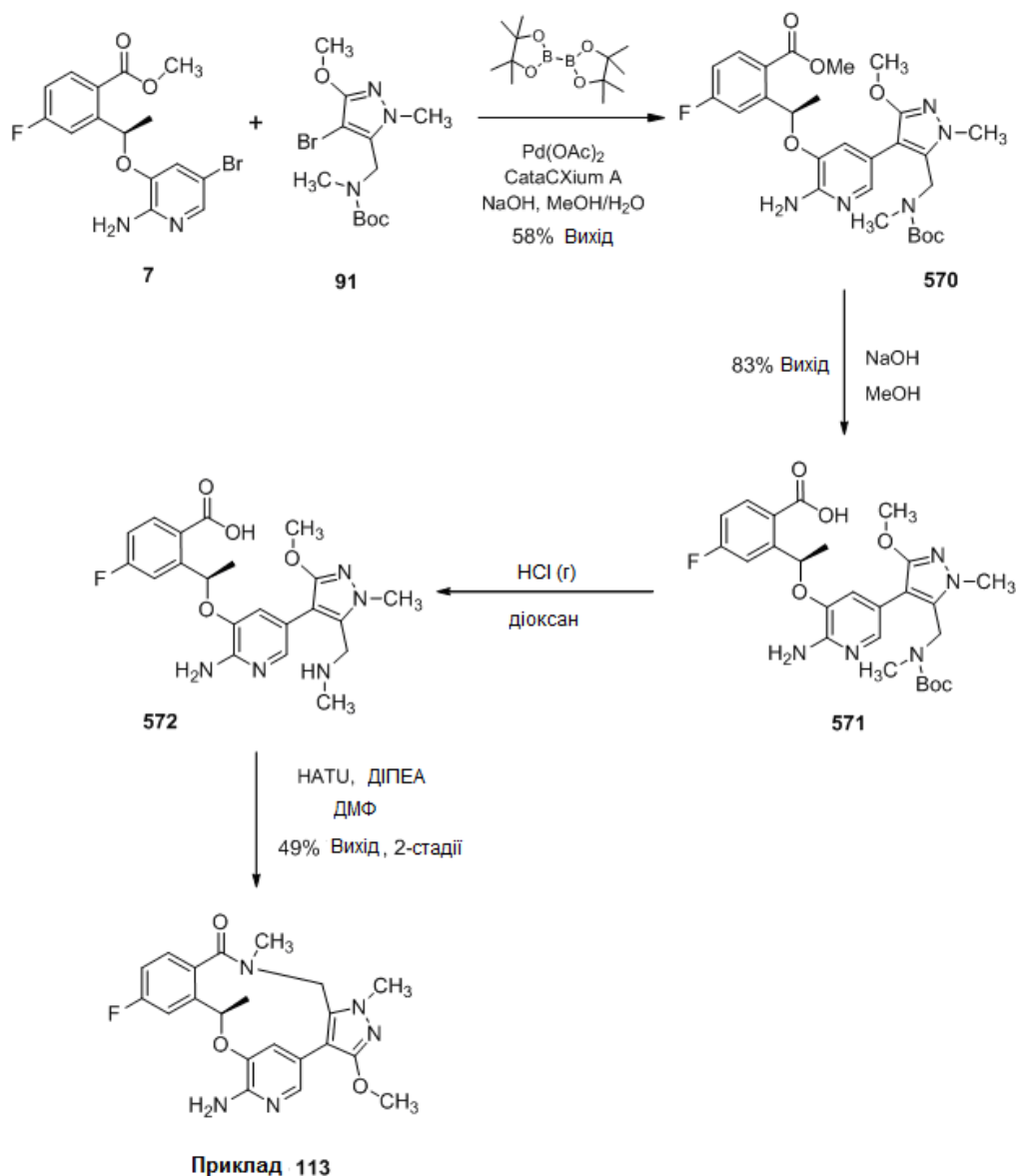
Порядок дій, описаний для стадії 1 прикладу 100, застосовували, щоб одержати сполуку 569 (0,4 г, 58%) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС ЕС  $m/z$  493  $[M+H]^+$ .

Стадія 2:

Порядок дій, описаний для стадії 2 прикладу 100, застосовували, щоб одержати Приклад 112 (12,5 мг, 7%) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  7,60-7,57 (м, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,39-7,36 (м, 1H), 7,1-7,09 (д, 1H), 7,02-7,01 (д, 1H), 5,85-5,84 (д, 1H), 4,73-4,52 (м, 2H), 3,22 (с, 3H), 2,91-2,87 (д, 2H), 1,82-1,81 (д, 3H), 1,29-1,26 (т, 3H). РХМС ЕС  $m/z$  413  $[M+H]^+$ .

Одержання (10R)-7-аміно-12-флуор-3-метокси-1,10,16-триметил-16,17-дигідро-1H-8,4-(метено)піразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10H)-ону (Приклад 113)





Приклад 113

## Стадія 1:

Порядок дій, описаний для стадії 1 наприклад 86 та Приклад 87 застосовували, щоб одержати сполука 570 (1,4 г, 58%) у вигляді коричневої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,99-7,95 (дд, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,21-7,18 (дд, 1H), 6,94-6,89 (м, 1H), 6,53-6,52 (д, 1H), 6,31-6,26 (дд, 1H), 4,73 (с, 2H), 3,87-3,83 (т, 3H), 3,70 (с, 3H), 3,59 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,61-1,57 (т, 3H), 1,39 (с, 9H).

## Стадія 2:

Порядок дій, описаний для стадії 2 наприклад 86 та Приклад 87 застосовували, щоб одержати сполука 571 (1,0 г, 83%) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС ЕС  $m/z$  530  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

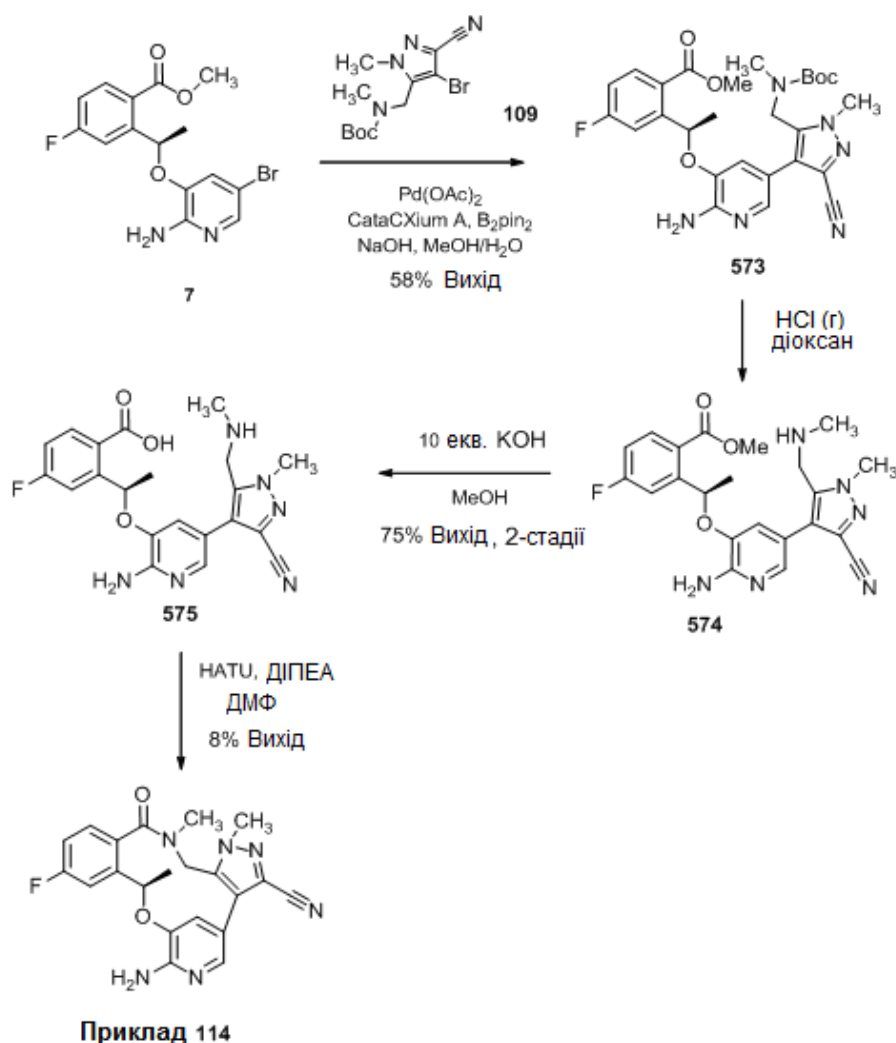
## Стадія 3:

Порядок дій, описаний для стадії 3 наприклад 86 та Приклад 87 застосовували, щоб одержати сполука 572, яку застосовували на наступній стадії безпосередньо. РХМС  $m/z$  430  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 4:

Порядок дій, описаний для стадії 4 наприклад 86 та Приклад 87 застосовували, щоб одержати Приклад 113 у вигляді майже білої твердої речовини (380 мг, 49%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,76 (д, 1H), 7,25-7,22 (м, 1H), 7,14-7,12 (м, 1H), 6,94-6,92 (д, 1H), 6,74-6,73 (д, 1H), 5,61-5,57 (м, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,42-4,21 (дд, 2H), 3,87-3,84 (д, 3H), 3,80-3,67 (с, 3H), 3,09 (с, 3H), 1,70-1,69 (д, 3H). РХМС ЕС  $m/z$  412  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання (10R)-7-аміно-12-флуор-1,10,16-триметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагідро-1H-8,4-

(метено)піразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-3-карбонітрилу (Приклад 114)

5 Стадія 1:

Порядок дій, описаний для стадії 1 прикладу 88, застосовували, щоб одержати сполуку 573 (600 мг, 58%) у вигляді коричневої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,04-7,99 (м, 1H), 7,57-7,56 (д, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,03-6,97 (м, 1H), 6,63-6,62 (д, 1H), 6,42-6,40 (м, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,54-4,31 (м, 2H), 3,99-3,95 (д, 3H), 3,94-3,86 (м, 3H), 2,307 (с, 3H), 1,69-1,64 (д, 3H), 1,29 (с, 9H).

10 Стадія 2:

Порядок дій, описаний для стадії 2 прикладу 88, застосовували, щоб одержати сполуку 574, яку застосовували на наступній стадії без будь-якої додаткової очистки. РХМС  $m/z$  439  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

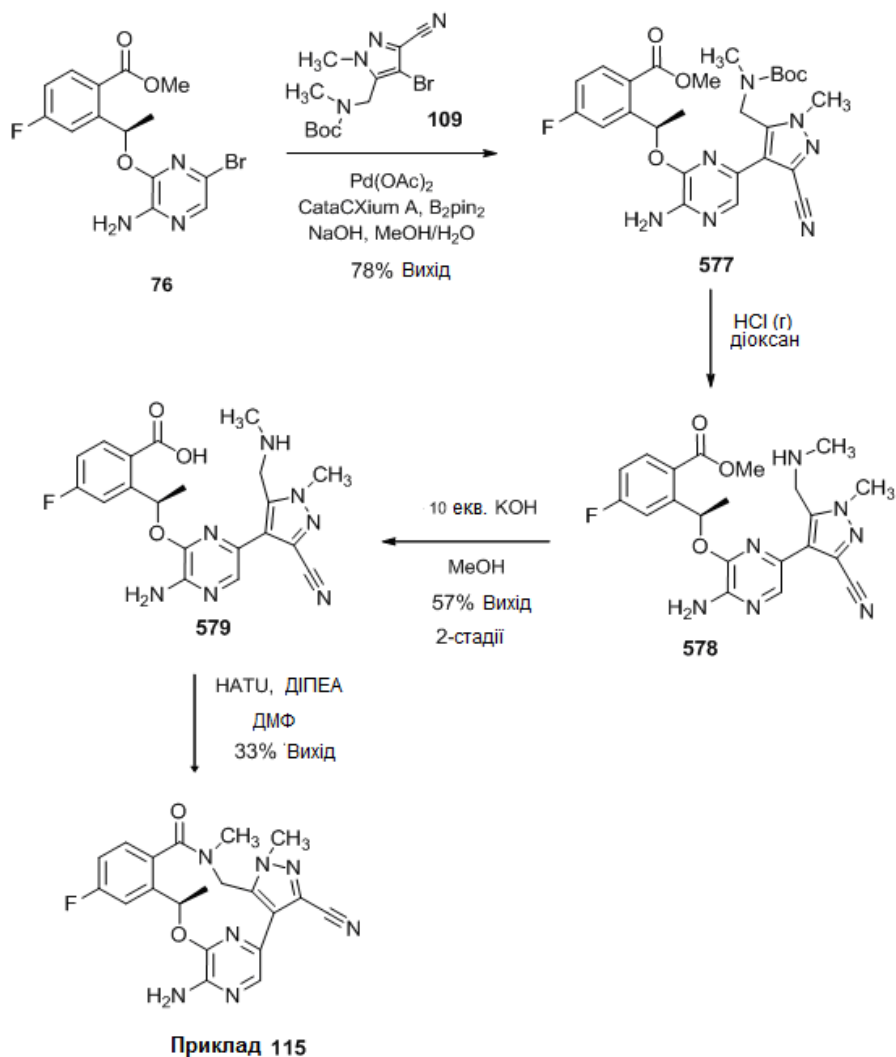
Стадія 3:

15 Порядок дій, описаний для стадії 3 прикладу 88, застосовували, щоб одержати сполуку 575 (320 мг, 75%) у вигляді коричневої твердої речовини. РХМС  $m/z$  425  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадія 4:

20 Порядок дій, описаний для стадії 4 прикладу 88, застосовували, щоб одержати Приклад 114 (24,1 мг, 8%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,89 (с, 1H), 7,33-7,30 (д, 1H), 7,26-7,024 (м, 1H), 7,19-7,18 (м, 1H), 7,02-7,00 (м, 1H), 5,71-5,70 (м, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,59-4,37 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,16 (с, 3H), 1,79-1,64 (д, 3H). РХМС  $m/z$  407  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання (10R)-7-аміно-12-флуор-1,10,16-триметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагідро-1H-8,4-(азено)піразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-3-карбонітрилу (Приклад 115)



Стадія 1:

Порядок дій, описаний для стадії 1 прикладу 88, застосовували, щоб одержати сполуку 577 (400 мг, 78%) у вигляді коричневої твердої речовини. РХМС  $m/z$  562  $[M+Na]^+$ .

Стадія 2:

Порядок дій, описаний для стадії 2 прикладу 88, застосовували, щоб одержати сполуку 578, яку застосовували на наступній стадії без будь-якої додаткової очистки. РХМС  $m/z$  440  $[M+H]^+$ .

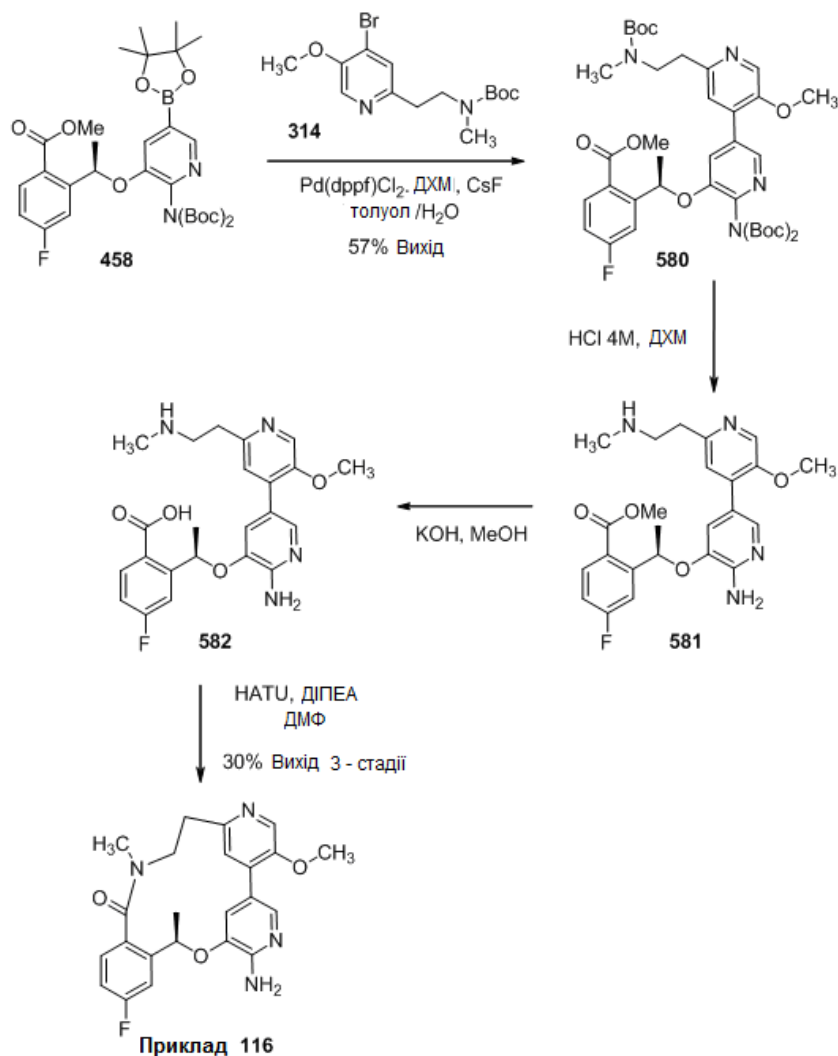
Стадія 3:

Порядок дій, описаний для стадії 3 прикладу 88, застосовували, щоб одержати сполуку 579 (300 мг, 65% чистота, 57%) у вигляді коричневої твердої речовини. РХМС  $m/z$  426  $[M+H]^+$ .

Стадія 4:

Порядок дій, описаний для стадії 4 прикладу 88, застосовували, щоб одержати Приклад 115 (61,5 мг, 33%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,17 (с, 1H), 7,30-7,22 (м, 1H), 7,21-7,19 (м, 1H), 7,02-6,97 (м, 1H), 6,01-5,98 (м, 1H), 5,02 (с, 2H), 4,76-4,24 (дд, 2H), 4,08 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 1,76-1,74 (д, 3H). РХМС ЕС  $m/z$  408  $[M+H]^+$ .

Одержання (1R)-4-аміно-19-флуор-9-метокси-1,15-диметил-14,15-дигідро-1H-3,7:8, 12-ди(метено)-2,5,11,15-бензоксатриазациклооктадецин-16(13H)-ону (Приклад 116)



## Стадія 1:

Сполуку 458 (475 мг, 0,77 ммоль), сполуку 314 (280 мг, 0,81 ммоль) та CsF (351 мг, 2,3 ммоль) розчиняли в суміші толуол/H<sub>2</sub>O (6,6 мл, 10:1). Розчин нагрівали при 60 °С та дегазували (3 цикли N<sub>2</sub>/вакуум). Додавали Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (69 мг, 0,08 ммоль), суміш дегазували (3 цикли N<sub>2</sub>/вакуум) та нагрівали при 100 °С протягом 18 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, потім фільтрували через шар силікагелю, потім промивали EtOAc (~100 мл). Фази розділяли, та водну фазу екстрагували EtOAc (2 x 50 мл). Об'єднані органічні фази сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували в вакуумі, одержуючи коричневу олію, яку чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (елюент гептани/EtOAc від 1:1 до 0:1). Сполуку 580 одержували у вигляді твердої піни (870 мг, 57% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,33 (с, 1H), 8,17 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 8,05 (дд, *J* = 8,8, 5,7 Гц, 1H), 7,46 -7,16 (м, 5H), 6,35 (д, *J* = 6,3 Гц, 1H), 3,87 (д, *J* = 1,1 Гц, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,47 (кв, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,86 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,76 (с, 2H), 1,57 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H), 1,43 (с, 16H), 1,34-0,92 (м, 10H). РХМС ЕС *m/z* 755 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадія 2:

Сполуку 580 (876 мг, 1,16 ммоль) розчиняли в ДХМ (6 мл), та розчин охолоджували до 0 °С. 4 М НСІ в діоксані (5,8 мл) додавали по краплям. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, потім концентрували в вакуумі. НСІ сіль сполуки 581 одержували у вигляді білої твердої речовини (713 мг, 100% чистота за РХ-МС) та застосовували на наступній стадії без додаткової очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,48-8,90 (м, 2H), 8,38 (д, *J* = 37,4 Гц, 3H), 7,98-7,76 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,48 (дд, *J* = 10,2, 2,6 Гц, 1H), 7,32 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,18 (тд, *J* = 8,4, 2,6 Гц, 1H), 6,30 (кв, *J* = 6,2 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 3,17 (д, *J* = 6,3 Гц, 4H), 2,41 (т, *J* = 5,2 Гц, 3H), 1,52 (д, *J* = 6,1 Гц, 3H). РХМС ЕС *m/z* 455 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадія 3:

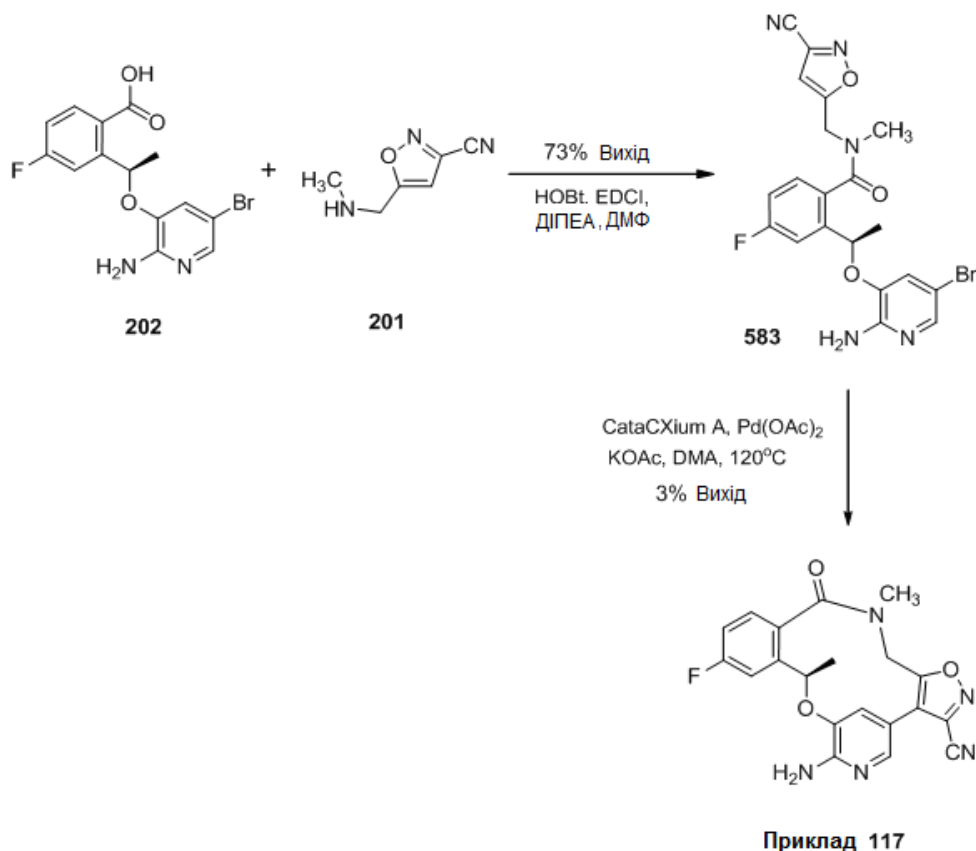
Сполуку 581 (713 мг, 1,16 ммоль) та КОН (520 мг, 9,3 ммоль) розчиняли в MeOH (12,3 мл)

застосовуючи ультразвук. Розчин нагрівали при 50 °С протягом 5 годин, при 40 °С протягом 18 годин, потім при 60 °С протягом 2 годин. Суміш охолоджували при 0 °С потім підкислювали, обережно застосовуючи конц. HCl до pH 4 (утворення білої твердої речовини). Суспензію фільтрували. Маточні розчини концентрували в вакуумі, одержуючи бежеву тверду речовину, яку суспендували в MeOH (5 мл). Тверді речовини фільтрували. Маточний розчин концентрували в вакуумі, одержуючи гідрохлоридну сіль сполуки 582 у вигляді світло-коричневої твердої речовини (640 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,20 (с, 2H), 8,49 (д, *J* = 22,0 Гц, 4H), 8,05 (дд, *J* = 8,8, 5,9 Гц, 1H), 7,97 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,75-7,50 (м, 2H), 7,45 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,29 (тд, *J* = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,58 (кв, *J* = 6,2 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,36-3,19 (м, 4H), 2,56 (т, *J* = 5,2 Гц, 3H), 1,67 (д, *J* = 6,1 Гц, 3H). РХМС ЕС *m/z* 441 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадія 4:

До охолодженого розчину НАТУ (390 мг, 1,0 ммоль) в ДМФ (12 мл) при 0 °С додавали по краплям розчин сполуки 582 (450 мг, 0,82 ммоль) та ДІПЕА (0,68 мл, 4,1 ммоль) в ДМФ (21 мл) протягом 1 години. Через 10 хвилин після закінчення додавання, додавали H<sub>2</sub>O (300 мл), та суміш екстрагували EtOAc (6 x 50 мл). Органічні фази об'єднували, сушили над MgSO<sub>4</sub> та чистили безпосередньо без концентрування, застосовуючи SCX-2 колонку (10 г, елюєнти: EtOAc (з дослідження), потім MeOH - MeOH/NH<sub>3</sub>). Фракції, одержанні шляхом елювання MeOH/NH<sub>3</sub> об'єднували, концентрували в вакуумі та чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (елюєнти ДХМ/MeOH від 95:5 до 90:10), одержуючи Приклад 116 у вигляді світло-жовтої твердої речовини (146 мг, 42% вихід, 90% чистота за <sup>1</sup>H ЯМР). Даний зразок суспендували у воді (2 мл), фільтрували, суспендували з ТБМЕ (3 мл), потім сушили. Приклад 116 одержували у вигляді світло-жовтого порошку (106 мг, 30% вихід щодо кінцевих трьох стадій). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,63 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,33 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,34 (дд, *J* = 9,6, 2,6 Гц, 1H), 6,96 (т, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,81 (дт, *J* = 8,9, 4,5 Гц, 1H), 5,66 (кв, *J* = 6,4 Гц, 1H), 4,47 (т, *J* = 10,6 Гц, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,93 – 3,65 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 1,65 (д, *J* = 6,4 Гц, 3H). РХМС ЕС *m/z* 423 [M+H]<sup>+</sup>.

Одержання (10R)-7-аміно-12-флуор-10,16-диметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагідро-8,4-(метено)[1,2]оксазоло[4,5-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-3-карбонітрилу (Приклад 117)



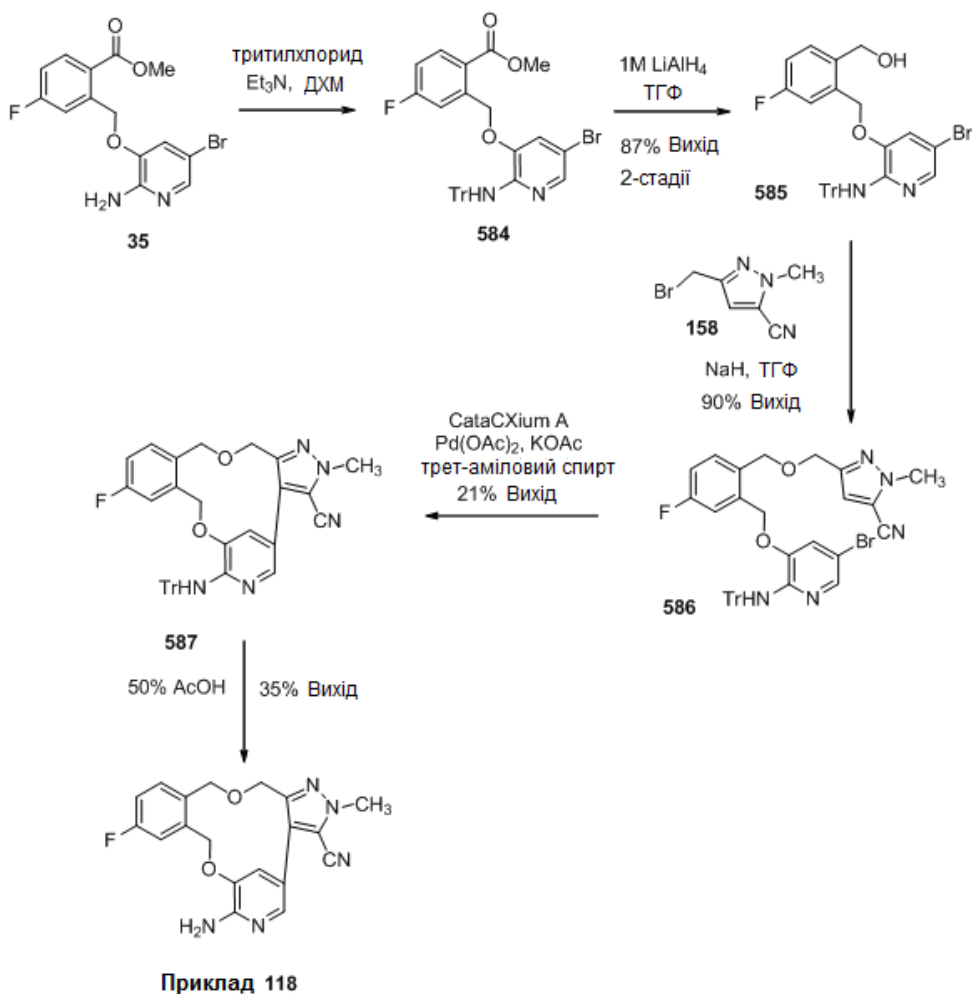
Стадія 1:

Порядок дій, описаний для стадії 3 прикладу 99, застосовували, щоб одержати сполуку 583 (400 мг, 73%) у вигляді безбарвної олії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,72-7,68 (с, 1H), 7,22-7,20 (м, 2H), 7,08-7,03 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,55-6,52 (с, 1H), 5,47-5,42 (м, 1H), 4,98-4,86 (дд, 2H), 4,75 (с, 2H), 2,88 (с, 3H)  $\delta$  1,66-1,64 (д, 3H)

5 Стадія 2:

Порядок дій, описаний для стадії 3 прикладу 99, застосовували, щоб одержати Приклад 117 (4,2 мг, 3%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,79 (с, 1H), 7,56--7,59 (д, 1H), 7,39-7,49 (д, 1H), 7,12-7,21 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,79-5,71 (с, 1H), 4,7-4,65 (дд, 2H), 3,21 (с, 3H), 1,72 (с, 3H). РХМС  $m/z$  394  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 Одержання 7-аміно-12-флуор-2-метил-2,10,15,17-тетрагідро-8,4-(метено)піразоло-[4,3- $h$ ][2,11,5]бензодіоксазациклотетрадецин-3-карбонітрилу (Приклад 118)



15 Стадія 1:

Порядок дій, описаний для стадії 1 прикладу 104, застосовували, щоб одержати сполуку 584 у вигляді майже білої кристалічної твердої речовини (5,23 г).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,11 (дд,  $J = 8,8, 5,8$  Гц, 1H), 7,43 (дд,  $J = 2,0, 0,9$  Гц, 1H), 7,39 – 7,17 (м, 16H), 7,08 (ддд,  $J = 8,7, 7,6, 2,7$  Гц, 1H), 6,98 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 5,53 (с, 2H), 3,90 (с, 3H). РХМС ЕС  $m/z$  597/599  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 Стадія 2:

Порядок дій, описаний для стадії 2 прикладу 104, застосовували, щоб одержати сполуку 585 у вигляді майже білої кристалічної твердої речовини (3,86 г, 87%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,36 (дд,  $J = 8,5, 5,6$  Гц, 1H), 7,34 – 7,14 (м, 17H), 7,07 – 6,99 (м, 2H), 6,33 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,70 (д,  $J = 5,6$  Гц, 2H). РХМС ЕС  $m/z$  569/571  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 Стадія 3:

Порядок дій, описаний для стадії 3 прикладу 104, застосовували, щоб одержати сполуку 586 у вигляді безбарвної піни (1,23 г, 90%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42 (дд,  $J = 2,0, 0,9$  Гц, 1H), 7,37 – 7,15 (м, 17H), 7,04 – 6,97 (м, 2H), 6,32 (с, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,99 (с,

3H). РХМС ЕС  $m/z$  766/768/770  $[M+H]^+$ .

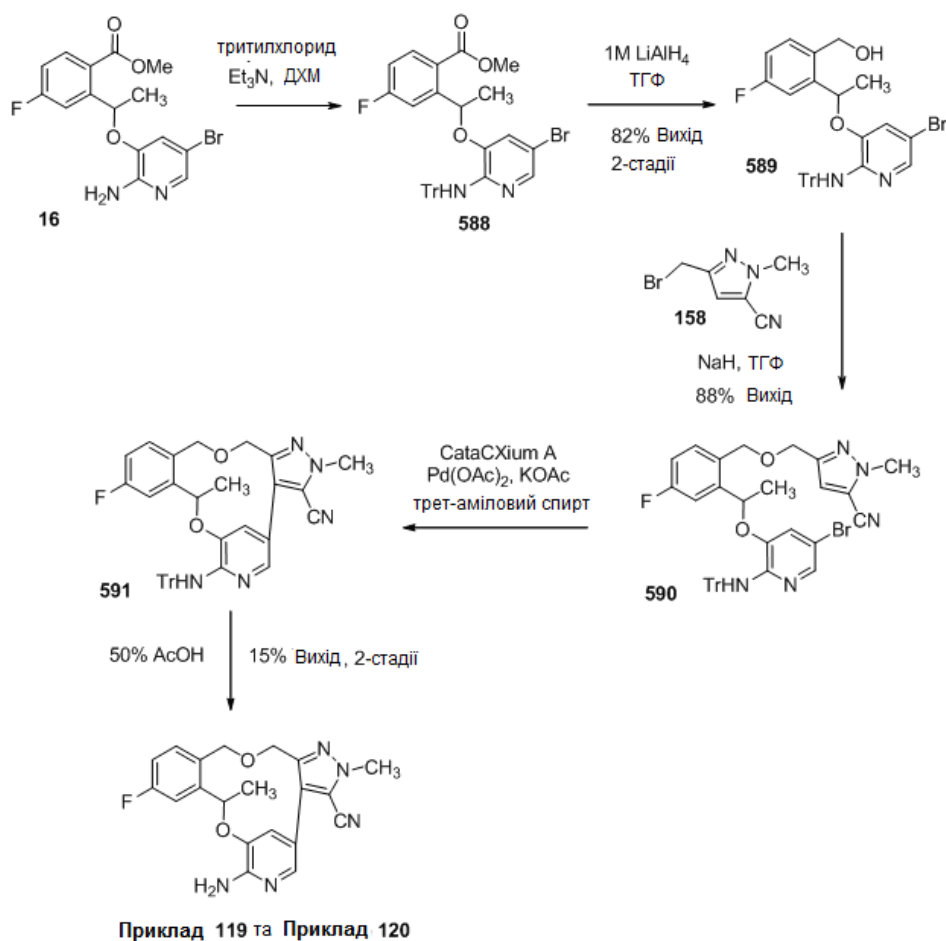
Стадія 4:

Порядок дій, описаний для стадії 4 прикладу 104, застосовували, щоб одержати сполуку 587 (206 мг, 21%) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,48 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,59 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7,42 – 7,12 (м, 17H), 6,97 (тд,  $J = 8,1, 2,7$  Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 5,60 (д,  $J = 13,2$  Гц, 1H), 5,34 – 5,16 (м, 2H), 4,46 (д,  $J = 13,2$  Гц, 1H), 4,29 (д,  $J = 10,0$  Гц, 1H), 4,03 (дд,  $J = 12,8, 4,0$  Гц, 1H), 3,95 (с, 3H). РХМС ЕС  $m/z$  608  $[M+H]^+$ .

Стадія 5:

Порядок дій, описаний для стадії 5 прикладу 104, застосовували, щоб одержати Приклад 118 у вигляді безбарвної твердої речовини (43 мг, 35%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Ацетон- $d_6$ )  $\delta$  8,60 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7,80 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,50 – 7,43 (м, 2H), 7,05 (тд,  $J = 8,4, 2,8$  Гц, 1H), 5,70 (д,  $J = 13,6$  Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,37 (д,  $J = 12,1$  Гц, 1H), 5,28 (д,  $J = 13,1$  Гц, 1H), 4,58 (д,  $J = 12,3$  Гц, 1H), 4,46 (д,  $J = 10,6$  Гц, 1H), 4,12 (д,  $J = 10,5$  Гц, 1H), 4,03 (с, 3H). РХМС ЕС  $m/z$  366  $[M+H]^+$ .

Одержання 7-аміно-3-трет-бутил-1,10,16-триметил-16,17-дигідро-1H-8,4-(метено)-піразоло [4,3- $g$ ]піридо[2,3- $l$ ][1,4,10]оксадіазациклотетрадецин-15(10H)-ону (Приклад 119 та 120)



Стадія 1:

Порядок дій, описаний для стадії 1 прикладу 104, застосовували, щоб одержати сполуку 588 у вигляді бежевої твердої речовини (5,82 г, кількісний).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (дд,  $J = 8,8, 5,8$  Гц, 1H), 7,39 – 7,18 (м, 17H), 7,03 (ддд,  $J = 8,7, 7,6, 2,7$  Гц, 1H), 6,70 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 6,38 (с, 1H), 6,35 (кв,  $J = 6,4$  Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 1,65 (д,  $J = 6,2$  Гц, 3H). РХМС ЕС  $m/z$  611/613  $[M+H]^+$ .

Стадія 2:

Порядок дій, описаний для стадії 2 прикладу 104, застосовували, щоб одержати сполуку 589 у вигляді безбарвної твердої речовини, в двох серіях з трохи різною чистотою (5,43 г, 82%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,39 – 7,16 (м, 17H), 7,13 (дд,  $J = 9,8, 2,7$  Гц, 1H), 6,96 (тд,  $J = 8,2, 2,7$  Гц, 1H), 6,93 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 6,37 (с, 1H), 5,70 (кв,  $J = 6,3$  Гц, 1H), 4,79 (дд,  $J = 12,3, 6,1$  Гц, 1H), 4,70 (дд,  $J = 12,3, 5,6$  Гц, 1H), 1,75 – 1,69 (м, 1H), 1,66 (д,  $J = 6,3$  Гц, 3H). РХМС ЕС  $m/z$  583/585  $[M+H]^+$ .

## Стадія 3:

Порядок дій, описаний для стадії 3 прикладу 104, застосовували, щоб одержати сполуку 590 у вигляді безбарвної твердої речовини (5,88 г, 88% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,39 – 7,17 (м, 1H), 7,11 (дд,  $J = 9,7, 2,7$  Гц, 1H), 6,95 (тд,  $J = 8,2, 2,7$  Гц, 1H), 6,85 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 6,37 (с, 1H), 5,67 (кв,  $J = 6,3$  Гц, 1H), 4,65 (д,  $J = 11,3$  Гц, 1H), 4,60 (д,  $J = 12,1$  Гц, 1H), 4,53 (д,  $J = 12,1$  Гц, 1H), 4,53 (д,  $J = 11,2$  Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 1,62 (д,  $J = 6,3$  Гц, 3H). РХМС ЕС  $m/z$  778/780/781  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 4:

Порядок дій, описаний для стадії 4 прикладу 104, застосовували, щоб одержати сполуку 591 (1,19 г), яку застосовували без будь-якої додаткової очистки. РХМС ЕС  $m/z$  622  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 5:

Порядок дій, описаний для стадії 5 прикладу 104, застосовували, щоб одержати суміш Прикладу 119 та Прикладу 120 у вигляді безбарвної твердої речовини (185 мг, 15% вихід за дві стадії).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,34 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,63 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7,55 (дд,  $J = 10,5, 2,8$  Гц, 1H), 7,38 (дд,  $J = 8,5, 6,0$  Гц, 1H), 7,08 (тд,  $J = 8,4, 2,8$  Гц, 1H), 6,17 (с, 2H), 6,02 – 5,92 (м, 1H), 5,24 (д,  $J = 12,0$  Гц, 1H), 4,49 (д,  $J = 12,1$  Гц, 1H), 4,45 (д,  $J = 10,7$  Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,92 (д,  $J = 10,7$  Гц, 1H), 1,64 (д,  $J = 6,2$  Гц, 3H). РХМС ЕС  $m/z$  380  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Хіральне розділення 146 мг речовини здійснювали, застосовуючи препаративну SFC на Whelk-O1 (R,R) (250 x 4,6 мм I.D., розмір частинки - 3 мікрон) колонці, який елюювали сумішшю 20% метанолу @ 140 бар  $\text{CO}_2$  зі швидкістю потоку 3 мл/хв.  $\text{Rt}_{(\text{Пік } 1)} = 4,51$  хвилини та  $\text{Rt}_{(\text{Пік } 2)} = 6,00$  хвилини, та давала Пік 1 у вигляді білої твердої речовини (58 мг) та Пік 2 у вигляді білої твердої речовини (57 мг). Тверді речовини, що одержують в результаті з обох піків, суспендували у воді, та сушили протягом ночі у вакуумній шафі.

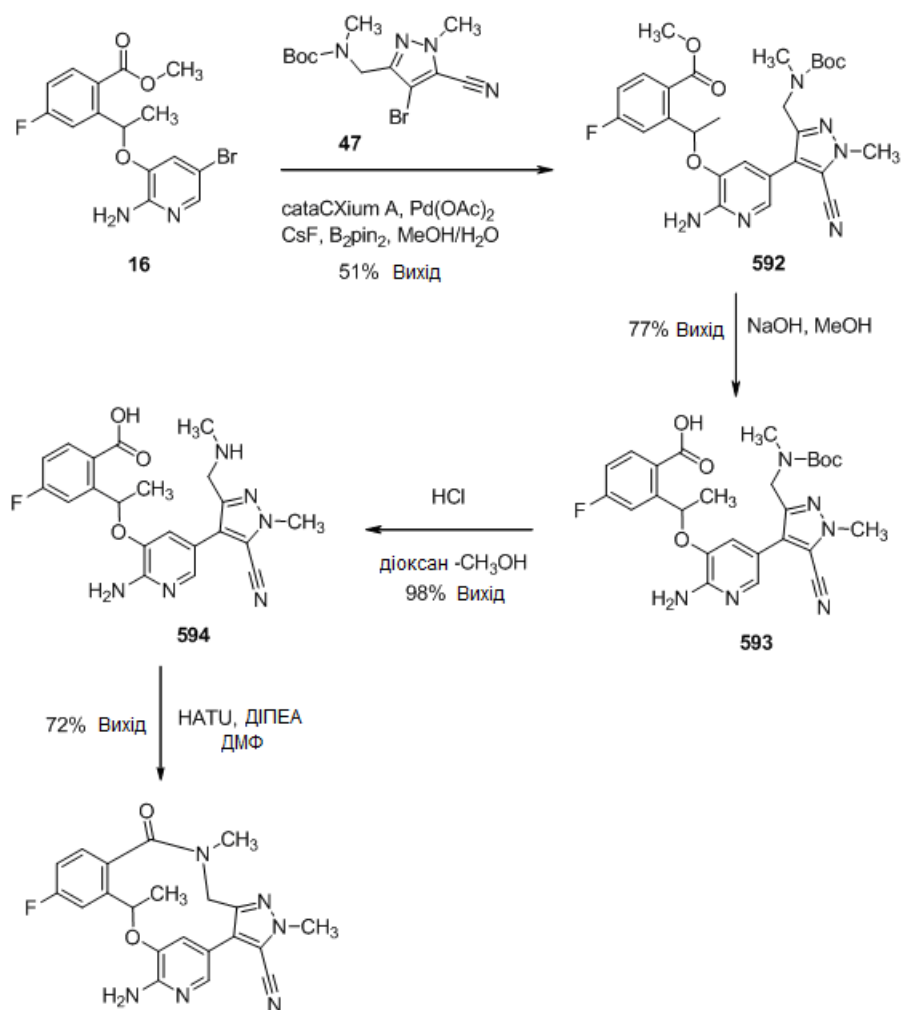
Приклад 119 (Пік 1): > 99% ен (47 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,63 (с, 1H) 8,35 (с, 1H) 7,55 (дд,  $J = 10,39, 2,57$  Гц, 1H) 7,38 (дт,  $J = 2,20$  Гц, 1H) 7,07 (дт,  $J = 2,60$  Гц, 1H) 6,15 (с, 2H) 5,91 – 6,01 (м, 1H) 5,24 (д,  $J = 12,10$  Гц, 1H) 4,47 (дд,  $J = 13,63, 11,68$  Гц, 2H) 3,89 – 4,02 (м, 4H) 1,65 (д,  $J = 6,11$  Гц, 3H).

РХМС АРСІ  $m/z$  380  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 120 (Пік 2): ~ 98% ен (45 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,34 (д,  $J = 1,52$  Гц, 1H) 7,63 (д,  $J = 1,52$  Гц, 1H) 7,55 (дд,  $J = 10,48, 2,65$  Гц, 1H) 7,38 (дд,  $J = 8,59, 6,06$  Гц, 1H) 7,07 (дт,  $J = 2,50$  Гц, 1H) 6,15 (с, 2H) 5,97 (м,  $J = 5,80$  Гц, 1H) 5,24 (д,  $J = 11,87$  Гц, 1H) 4,47 (дд,  $J = 14,02, 11,49$  Гц, 2H) 3,85 – 4,03 (м, 4H) 1,65 (д,  $J = 6,06$  Гц, 3H). РХМС АРСІ  $m/z$  380  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання (10S)-7-аміно-12-флуор-2,10,16-триметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагідро -2Н-8,4-(метено)піразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-3-карбо нітрилу (Приклад 121)





Приклад 2 та Приклад 121

## Стадія 1:

Порядок дій, описаний для стадії 1 прикладу 2, застосовували, щоб одержати сполуку 592 (800 мг, 51%) у вигляді жовтої піни. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (м, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,23 (м, 1H), 7,03 (ддд, J = 8,7, 7,6, 2,7 Гц, 1H), 6,88 (м, 1H), 6,50 (м, 1H), 6,0 (м, 1H), 5,48 (м, 1H), 4,05-4,65 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 2,60-2,80 (м, 4H), 1,70 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,25-1,45 (м, 9H). РХМС ЕС m/z 539 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадія 2:

Порядок дій, описаний для стадії 2 прикладу 2, застосовували, щоб одержати сполуку 593 (1060 мг, 77% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,36 (с, 1H), 7,94 (т, J = 6,9 Гц, 1H), 7,61 – 7,43 (м, 2H), 7,01-7,25 (м, 2H), 6,75 – 7,0 (м, 2H), 6,47 (м, 1H), 4,59 – 4,03 (м, 2H), 3,96 (с, 3H), 2,79 – 2,51 (м, 2H), 1,62 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,34 – 1,01 (м, 9H). РХМС ЕС m/z 525 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадія 3:

Порядок дій, описаний для стадії 3 прикладу 2, застосовували, щоб одержати сполуку 594 (910 мг, 98%) у вигляді гідрохлоридної солі. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,38 (с, 1H), 9,36 – 9,16 (м, 2H), 7,98 (дд, J = 8,8, 6,0 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,58 (дд, J = 10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,26 (ддд, J = 12,5, 6,6, 3,3 Гц, 2H), 7,20 – 7,07 (м, 2H), 6,54 (кв, J = 6,2 Гц, 1H), 4,24 – 4,07 (м, 2H), 4,05 (с, 3H), 2,18 (д, J = 90,0 Гц, 2H), 1,64 (д, J = 6,2 Гц, 3H). РХМС ЕС m/z 425 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадія 4:

Порядок дій, описаний для стадії 4 прикладу 2, застосовували, щоб одержати суміш Прикладу 2 та Прикладу 121 у вигляді білої твердої речовини (570 мг, 72%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,65 – 7,54 (м, 2H), 7,46 (дд, J = 8,6, 5,7 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 8,5, 2,7 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,19 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 5,60 (дт, J = 6,7, 3,4 Гц, 1H), 4,44 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 4,19 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 4,03 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 1,67 (д, J = 6,2 Гц, 3H). РХМС ЕС m/z 407 [M+H]<sup>+</sup>.

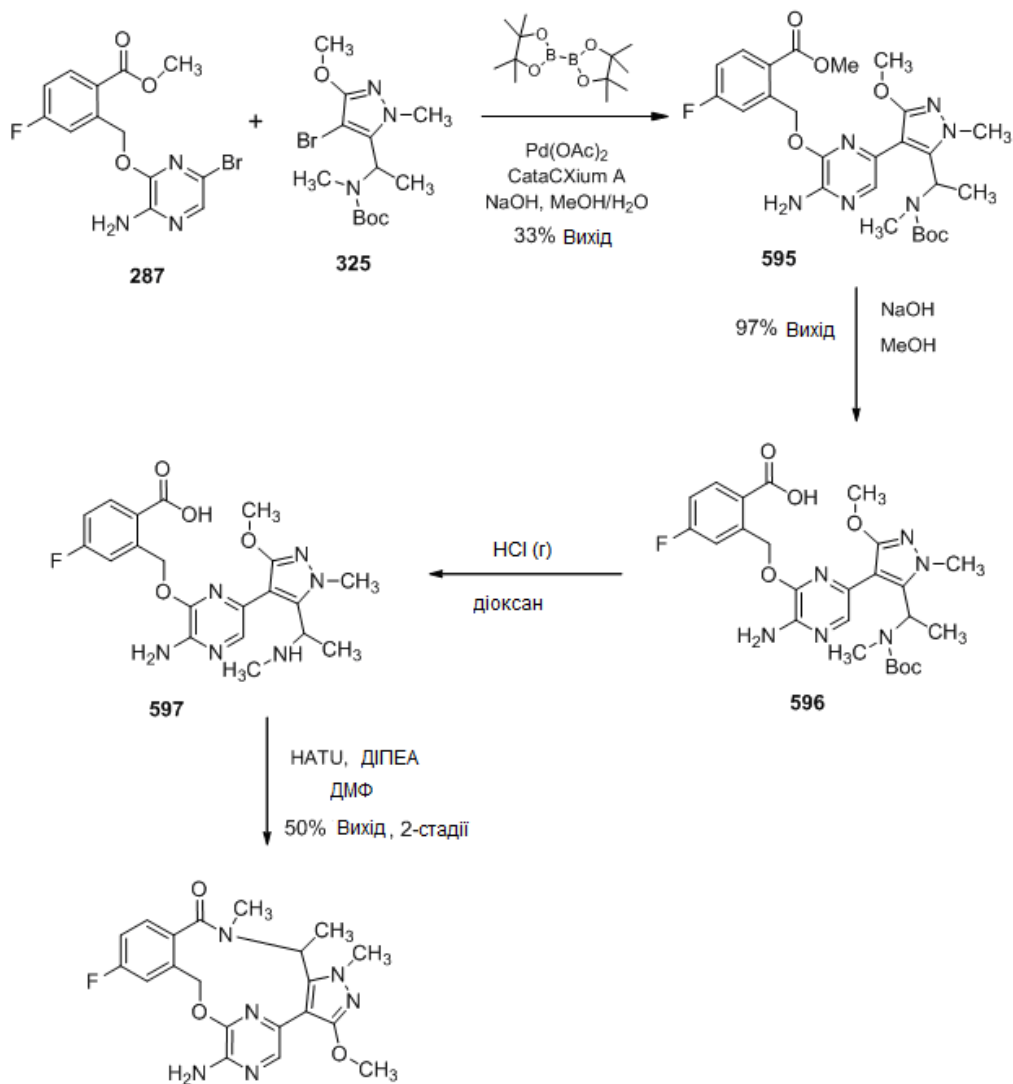
Хіральне розділення 570 мг речовини здійснювали, застосовуючи препаративну SFC на

Whelk-O1 (R,R) (250 x 4,6 мм I.D., розмір частинки - 3 мікрона) колонці, який елюювали сумішшю 30% метанол @ 140 бар CO<sub>2</sub> зі швидкістю потоку 3 мл/хв. Rt<sub>(Пік 1)</sub> = 3,06 хвилин та Rt<sub>(Пік 2)</sub> = 4,38 хвилин, та одержували Пік 1 у вигляді білої твердої речовини (263 мг) та Пік 2 у вигляді білої твердої речовини (262 мг).

5 Приклад 2 (Пік 1): > 99% ен (263 мг).

Приклад 121 (Пік 2): ~ 98% ен (262 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ = 7,63 - 7,55 (м, 2H), 7,46 (дд, J=5,8, 8,6 Гц, 1H), 7,17 (дт, J=2,8, 8,4 Гц, 1H), 6,81 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,17 (с, 2H), 5,66 - 5,55 (м, 1H), 4,43 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,19 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,03 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 1,68 (д, J=6,3 Гц, 3H). РХМС АРСІ m/z 407 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Одержання 7-аміно-12-флуор-3-метокси-1,16,17-триметил-16,17-дигідро-1H-8,4-(азено)піразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10H)-ону (Приклад 122 та 123)



Приклад 122 та Приклад 123

15 Стадія 1:

Порядок дій, описаний для стадії 1 прикладу 86 та Прикладу 87 застосовували, щоб одержати сполуку 595 (500 мг, 33%, Rf = 0,3) у вигляді коричневої твердої речовини. РХМС m/z 567 [M+Na]<sup>+</sup>.

Стадія 2:

20 Порядок дій, описаний для стадії 2 прикладу 86 та Прикладу 87 застосовували, щоб одержати сполуку 596 (470 мг, 97%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС ЕС m/z 531 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадія 3:

Порядок дій, описаний для стадії 3 прикладу 86 та Прикладу 87 застосовували, щоб одержати сполуку 597, яку безпосередньо застосовували на наступній стадії. РХМС  $m/z$  431  $[M+H]^+$ .

Стадія 4:

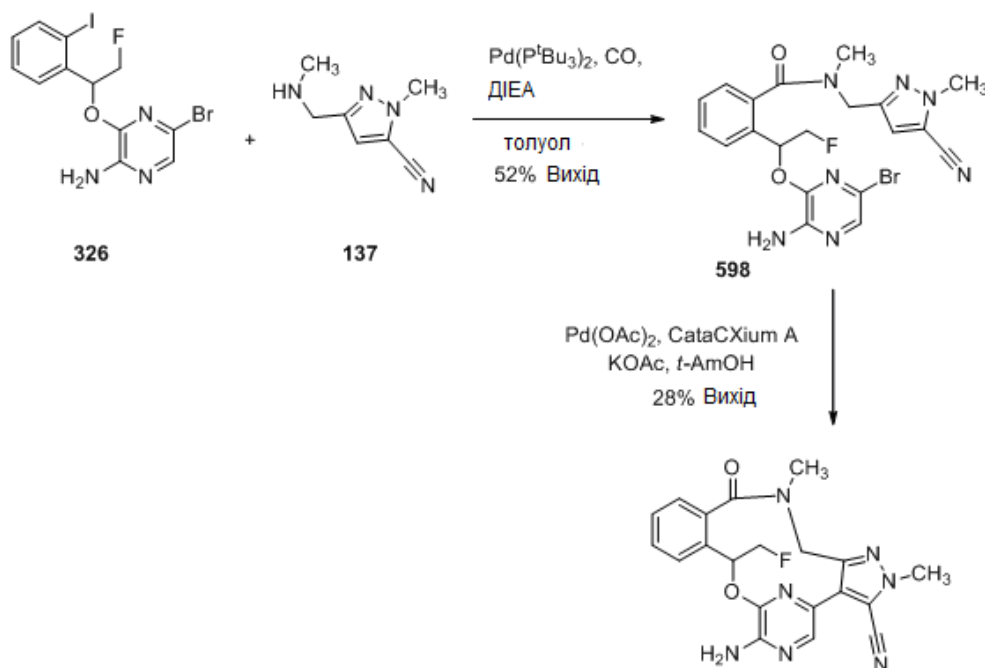
Порядок дій, описаний для стадії 4 прикладу 86 та Прикладу 87 застосовували, щоб одержати суміш Прикладу 122 та Прикладу 123 у вигляді майже білої твердої речовини (190,1 мг, 50% за двома стадіями).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  7,66 (с, 1H), 7,50-7,44 (м, 2H), 7,20-7,19 (м, 1H), 6,34 (с, 2H), 5,54-5,51 (д, 1H), 5,03-5,00 (д, 1H), 4,81-4,79 (д, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,01 (с, 3H), 1,67-1,65 (д, 3H). РХМС  $m/z$  413  $[M+H]^+$ .

Хіральне розділення 70 мг речовини здійснювали, застосовуючи препаративну SFC на Chiralpak AD-H (250 x 4,6 мм I.D., розмір частинки - 5 мікрон) колонці, яку елюювали сумішшю 5-40% етанолу (0,05% ДЕА) @ 140 бар  $CO_2$  зі швидкістю потоку 4 мл/хв.  $Rt_{(Пік\ 1)} = 6,93$  хвилини та  $Rt_{(Пік\ 2)} = 8,52$  хвилини, давало Пік 1 у вигляді білої твердої речовини (9 мг) та Пік 2 у вигляді білої твердої речовини (6 мг). Розділення вимагало два проходження. Кожен пік при виділенні даводився до 90 : 10 суміші атропоізомерів.

Приклад 122 (Пік 1): > 99% ен.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,79 (с, 1H), 7,54-7,51 (м, 2H), 7,16-7,11 (м, 1H), 5,68-5,65 (м, 1H), 5,07-5,01 (м, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,15 (с, 3H), 1,78-1,76 (д, 3H). РХМС АРСІ  $m/z$  413  $[M+H]^+$ .

Приклад 123 (Пік 2): ~ 98% ен.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,79 (с, 1H), 7,54-7,461 (м, 2H), 7,16-7,11 (м, 1H), 5,68-5,65 (м, 1H), 5,07-5,02 (м, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,15 (с, 3H), 1,78-1,76 (д, 3H). РХМС АРСІ  $m/z$  413  $[M+H]^+$ .

Одержання 7-аміно-12-флуор-3-метокси-1,16,17-триметил-16,17-дигідро-1H-8,4-(азено)піразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10H)-ону (Приклади 124, 125 та 126)



Приклад 124, Приклад 25 та Приклад 126

Стадія 1:

Порядок дій, описаний для стадії 1 прикладу 90, застосовували, щоб одержати сполуку 598 у вигляді білої піни (117 мг, 52%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ , 2 ротамери)  $\delta$  7,63 (дд,  $J = 7,0$ , 2,1 Гц, 1H), 7,54 та 7,51 (2 x с, 1H), 7,50 – 7,30 (м, 3H), 6,98 та 6,79 (2 x с, 1H), 6,33 (ддд,  $J = 16,1$ , 7,6, 2,6 Гц) та 6,29 – 6,11 (м) (1H), 5,04 (д,  $J = 15,0$  Гц, 1H), 4,94 – 4,65 (м, 2H), 4,57 (д,  $J = 15,0$  Гц, 1H), 4,02 та 3,99 (2 x с, 3H), 3,17 та 3,01 (2 x с, 3H). РХМС ЕС  $m/z$  488/490  $[M+H]^+$ .

Стадія 2:

Порядок дій, описаний для стадії 2 прикладу 90, застосовували, щоб одержати Приклад 124 у вигляді безбарвної твердої речовини (26 мг, 28%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Ацетон- $d_6$ )  $\delta$  7,90 (с, 1H),

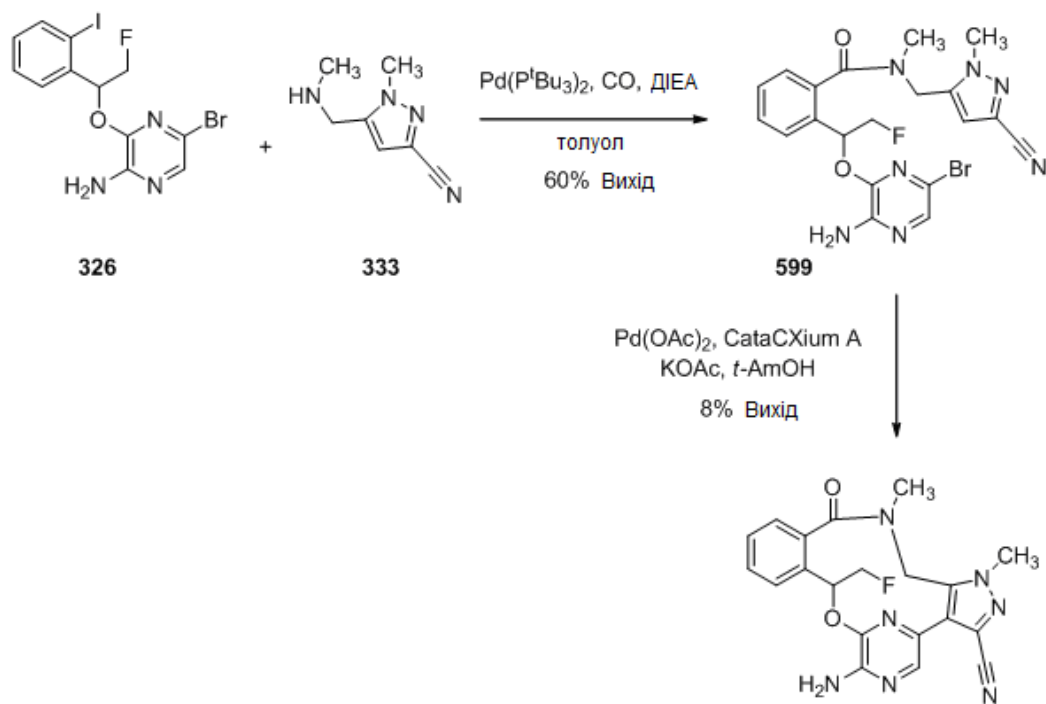
7,65 (дд,  $J = 7,9, 1,8$  Гц, 1H), 7,48 – 7,34 (м, 3H), 6,21 (ддд,  $J = 17,7, 8,1, 2,3$  Гц, 1H), 4,96 (ддд,  $J = 48,6, 10,3, 8,2$  Гц, 1H), 4,71 (ддд,  $J = 46,2, 10,3, 2,3$  Гц, 1H), 4,53 (д,  $J = 13,6$  Гц, 1H), 4,36 (д,  $J = 13,6$  Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 2,97 (с, 3H). РХМС ЕС  $m/z$  408  $[M+H]^+$

Хіральне розділення 23 мг речовини виконували, застосовуючи препаративну SFC на Whelk-O1 (R,R) (250 x 4,6 мм I.D., розмір частинки - 5 мікрон) колонці, яку елюювали сумішшю 35% метанолу @ 120 бар CO<sub>2</sub> зі швидкістю потоку 62 мл/хв.  $R_{t(Пік\ 1)} = 3,06$  хвилини та  $R_{t(Пік\ 2)} = 4,60$  хвилини, давало Пік 1 у вигляді білої твердої речовини (8 мг) та Пік 2 у вигляді білої твердої речовини (8,23 мг).

Приклад 125 (Пік 1): > 99% ен (-). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Ацетон-*d*<sub>6</sub>) δ 7,90 (с, 1H), 7,65 (дд,  $J = 7,9, 1,8$  Гц, 1H), 7,48 – 7,34 (м, 3H), 6,21 (ддд,  $J = 17,7, 8,1, 2,3$  Гц, 1H), 4,96 (ддд,  $J = 48,6, 10,3, 8,2$  Гц, 1H), 4,71 (ддд,  $J = 46,2, 10,3, 2,3$  Гц, 1H), 4,53 (д,  $J = 13,6$  Гц, 1H), 4,36 (д,  $J = 13,6$  Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 2,97 (с, 3H). РХМС ЕС  $m/z$  408  $[M+H]^+$

Приклад 126 (Пік 2): ~ 98% ен (+). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Ацетон-*d*<sub>6</sub>) δ 7,90 (с, 1H), 7,65 (дд,  $J = 7,9, 1,8$  Гц, 1H), 7,48 – 7,34 (м, 3H), 6,21 (ддд,  $J = 17,7, 8,1, 2,3$  Гц, 1H), 4,96 (ддд,  $J = 48,6, 10,3, 8,2$  Гц, 1H), 4,71 (ддд,  $J = 46,2, 10,3, 2,3$  Гц, 1H), 4,53 (д,  $J = 13,6$  Гц, 1H), 4,36 (д,  $J = 13,6$  Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 2,97 (с, 3H). РХМС ЕС  $m/z$  408  $[M+H]^+$ .

Одержання 7-аміно-12-флуор-3-метокси-1,16,17-триметил-16,17-дигідро-1H-8,4-(азено)піразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазаціклотетрадецин-15(10H)-ону (Приклад 127 та Приклад 128)



#### Стадія 1:

Порядок дій, описаний для стадії 1 прикладу 90, застосовували, щоб одержати сполуку 599 у вигляді білої твердої речовини (723 мг, 60%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,75 – 7,65 (м, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,52 – 7,39 (м, 3H), 7,09 (с, 1H), 6,84 (с, 2H), 6,20 – 6,00 (м, 1H), 5,06 – 4,64 (м, 4H), 3,99 (с, 3H), 2,92 (с, 3H). РХМС  $m/z$  488/490  $[M+H]^+$ .

#### Стадія 2:

Порядок дій, описаний для стадії 2 прикладу 90, застосовували, щоб одержати суміш Прикладу 127 та Прикладу 128 у вигляді світло-бежових твердих речовин (33 мг, 8%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,87 (с, 1H), 7,67 – 7,56 (м, 1H), 7,53 – 7,35 (м, 3H), 6,79 (с, 2H), 6,01 (ддд,  $J = 17,3, 8,3, 2,3$  Гц, 1H), 4,98 (ддд,  $J = 48,3, 10,2, 8,3$  Гц, 1H), 4,76 – 4,53 (м, 2H), 4,36 (д,  $J = 14,8$  Гц, 1H), 4,08 (с, 3H), 2,91 (с, 3H). РХМС  $m/z$  408  $[M+H]^+$ .

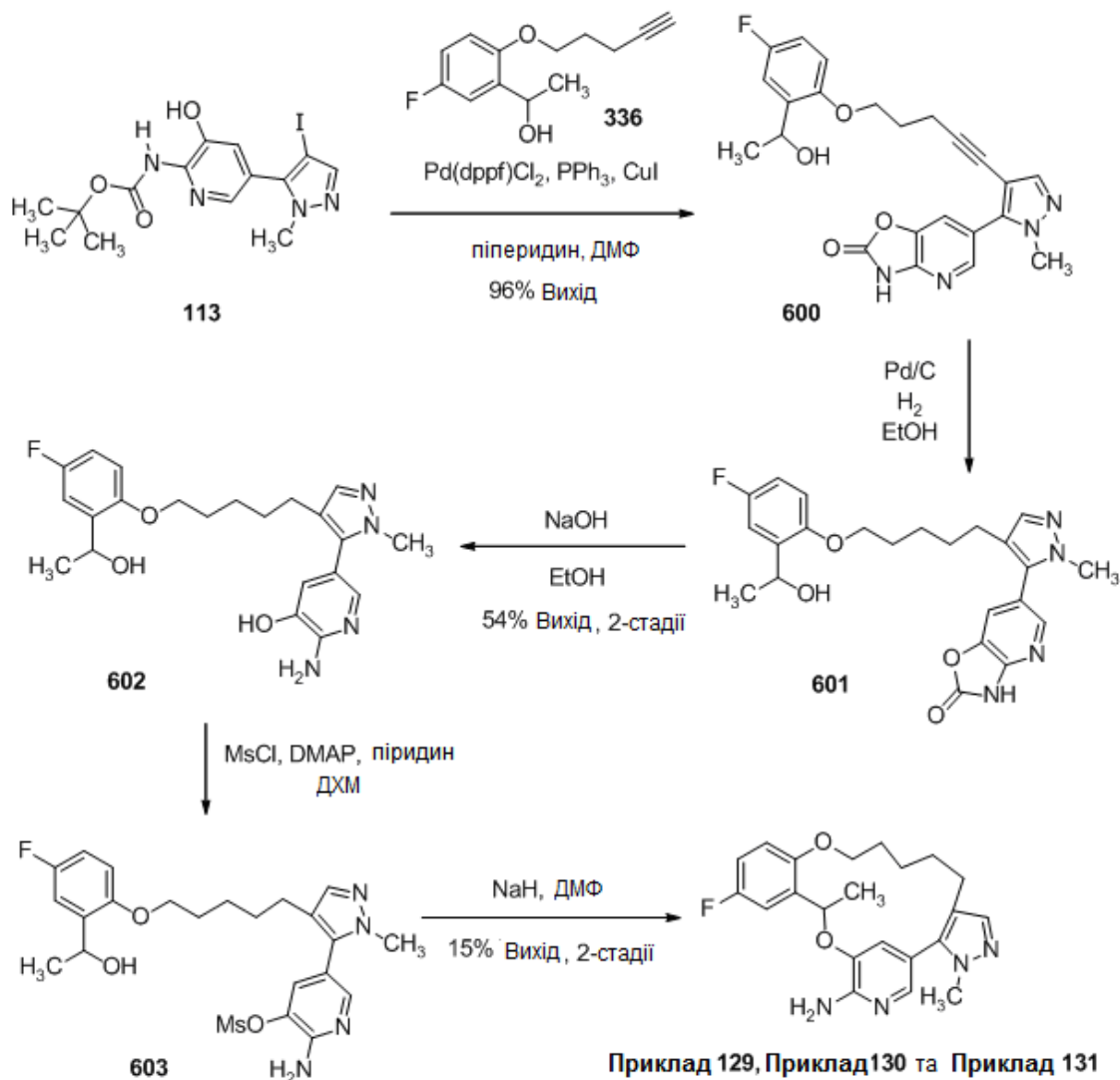
Хіральні розділення 27 мг речовини здійснювали, застосовуючи препаративну SFC на Whelk-O1 (R,R) (250 x 4,6 мм I.D., розмір частинки - 5 мікрон) колонці, яку елюювали сумішшю

38% метанолу @ 120 бар CO<sub>2</sub> зі швидкістю потоку 62 мл/хв.  $R_{t(\text{Пік 1})} = 4,19$  хвилини та  $R_{t(\text{Пік 2})} = 5,50$  хвилини, та давали Пік 1 у вигляді білої твердої речовини (11,99 мг) та Пік 2 у вигляді білої твердої речовини (10,99 мг).

Приклад 127 (Пік 1): > 99% ен (-). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,60 (д,  $J = 6,8$  Гц, 1H), 7,50 - 7,35 (м, 3H), 6,80 (ш с, 2H), 6,01 (дд,  $J = 7,8, 17,4$  Гц, 1H), 5,11-4,84 (м, 1H), 4,73 - 4,52 (м, 2H), 4,36 (д,  $J = 15,1$  Гц, 1H), 4,08 (с, 3H), 2,91 (с, 3H). РХМС АРСІ  $m/z$  408 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 128 (Пік 2): > 99% ен (+). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7,87 (с, 1H), 7,60 (д,  $J = 6,8$  Гц, 1H), 7,50 - 7,35 (м, 3H), 6,80 (ш с, 2H), 6,01 (дд,  $J = 7,8, 17,4$  Гц, 1H), 5,11 -4,84 (м, 1H), 4,73 - 4,52 (м, 2H), 4,36 (д,  $J = 15,1$  Гц, 1H), 4,08 (с, 3H), 2,91 (с, 3H). РХМС АРСІ  $m/z$  408 [M+H]<sup>+</sup>.

Одержання 12-флуор-1,14-диметил-1,4,5,6,7,8-гексагідро-14H-16,20-(метено) піразоло-[4,3-*g*][1,14,11]бензодіоксазациклогептадецин-17-аміну (Приклад 129/Приклад 130/Приклад 131)



#### Стадія 1:

Порядок дій, описаний для стадії 1 прикладу 37, застосовували, щоб одержати сполуку 600 у вигляді жовтої олії (709 мг, 96%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,05 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,45 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,16 (дд,  $J = 9,7, 3,3$  Гц, 1H), 6,93 (тд,  $J = 8,5, 3,3$  Гц, 1H), 6,84 (дд,  $J = 9,0, 4,6$  Гц, 1H), 4,94 (кв,  $J = 6,3$  Гц, 1H), 3,98 (кв,  $J = 5,7$  Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 1,91 (п,  $J = 6,6$  Гц, 2H), 1,61 (кв,  $J = 6,0, 4,9$  Гц, 2H), 1,23 (д,  $J = 6,3$  Гц, 3H). РХМС  $m/z$  504 [M+H]<sup>+</sup>

#### Стадія 2:

Порядок дій, описаний для стадії 2 прикладу 37, застосовували, щоб одержати сполуку 601 у вигляді жовтої олії (603 мг). Її передавали на наступну стадію без додаткової очистки. РХМС  $m/z$  439 [M+H]<sup>+</sup>

#### Стадія 3:

Порядок дій, описаний для стадії 3 прикладу 37, застосовували, щоб одержати сполуку 602 у вигляді білої твердої речовини (350 мг, 54%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  7,40 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,15 (дд,  $J = 9,7, 3,2$  Гц, 1H), 6,95 (тд,  $J = 8,5, 3,2$  Гц, 1H), 6,88 (дд,  $J = 9,0, 4,6$  Гц, 1H), 6,78 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 5,11 (д,  $J = 4,4$  Гц, 1H), 4,91 (п,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 3,95 – 3,83 (м, 2H), 3,63 (с, 3H), 2,31 (т,  $J = 7,4$  Гц, 2H), 1,72 – 1,60 (м, 2H), 1,48 (д,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 1,38 (д,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 1,21 (д,  $J = 6,3$  Гц, 3H). РХМС  $m/z$  413  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадія 4:

Порядок дій, описаний для стадії 4 прикладу 37, застосовували, щоб одержати сполуку 603 у вигляді безбарвної олії (233 мг, кількісний).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,91 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,46 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,12 (дд,  $J = 9,2, 3,1$  Гц, 1H), 6,87 (ддд,  $J = 8,9, 7,9, 3,1$  Гц, 1H), 6,74 (дд,  $J = 8,9, 4,4$  Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 5,05 (кв,  $J = 6,4$  Гц, 1H), 4,00 – 3,86 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,56 (кв,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 3,28 (с, 3H), 2,39 (н,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 1,77 (дд,  $J = 14,1, 7,2$  Гц, 2H), 1,44 (д,  $J = 6,5$  Гц, 3H). РХМС  $m/z$  493  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадія 5:

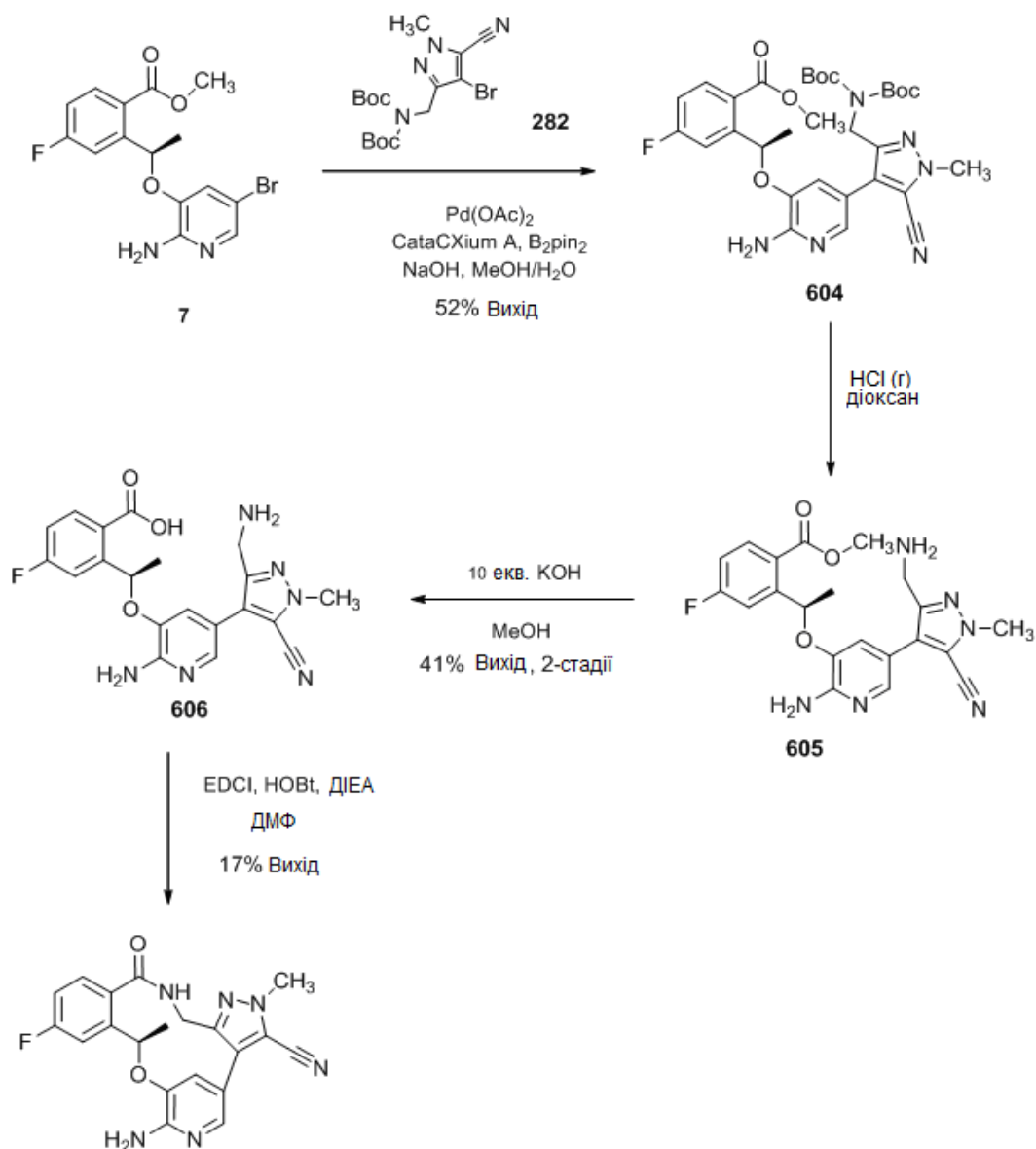
Порядок дій, описаний для стадії 5 прикладу 37, застосовували, щоб одержати Приклад 129 у вигляді білої твердої речовини (29 мг, 15%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47 – 7,38 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,03 (дд,  $J = 8,9, 3,1$  Гц, 1H), 6,91 (ддд,  $J = 8,9, 7,9, 3,2$  Гц, 1H), 6,79 (дд,  $J = 9,0, 4,3$  Гц, 1H), 6,54 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 5,73 – 5,65 (м, 1H), 4,29 – 4,16 (м, 2H), 3,94 – 3,84 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 2,64 – 2,43 (м, 1H), 2,13 – 1,99 (м, 1H), 1,83 – 1,66 (м, 2H), 1,63 (д,  $J = 6,4$  Гц, 3H), 1,33 (дд,  $J = 9,7, 5,5$  Гц, 2H). РХМС  $m/z$  397  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Хіральне розділення 27 мг речовини здійснювали, застосовуючи препаративну SFC на Chiralpak AD-H (250 x 4,6 мм I.D., розмір частинки - 5 мікрон) колонці, яку елюювали сумішшю 38% метанолу @ 140 бар  $\text{CO}_2$  з швидкістю потоку 3 мл/хв.  $\text{Rt}_{(\text{Пік } 1)} = 2,37$  хвилини та  $\text{Rt}_{(\text{Пік } 2)} = 5,70$  хвилини, та давало Пік 1 у вигляді білої твердої речовини (4,9 мг) та Пік 2 у вигляді білої твердої речовини (4,9 мг).

Приклад 130 (Пік 1): > 99% ee (+).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  7,56 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,16 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,08 – 6,95 (м, 2H), 6,42 (с, 1H), 6,12 (с, 2H), 5,65 (д,  $J = 6,5\text{Hz}$ , 1H), 4,25 (ш с, 1H), 3,86 (т,  $J = 10,6$  Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,48 – 2,27 (м, 2H), 2,12 – 1,93 (м, 2H), 1,82 – 1,44 (м, 6H), 1,34 – 1,20 (м, 1H). РХМС АРСІ  $m/z$  397  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 131 (Пік 2): > 99% ee (-).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  7,56 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,16 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,08 – 6,95 (м, 2H), 6,42 (с, 1H), 6,12 (с, 2H), 5,65 (д,  $J = 6,5\text{Hz}$ , 1H), 4,25 (ш с, 1H), 3,86 (т,  $J = 10,6$  Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,48 – 2,27 (м, 2H), 2,12 – 1,93 (м, 2H), 1,82 – 1,44 (м, 6H), 1,34 – 1,20 (м, 1H). РХМС АРСІ  $m/z$  397  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Одержання (10R)-7-аміно-12-флуор-2,10-диметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагідро-2H-8,4-(метено)піразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-3-карбонітрилу (Приклад 132)



Приклад 132

Стадія 1:

Порядок дій, описаний для стадії 1 прикладу 88, застосовували, щоб одержати сполуку 604 (340 мг, 52%) у вигляді коричневої твердої речовини. РХМС  $m/z$  647  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Стадія 2:

Порядок дій, описаний для стадії 2 прикладу 88, застосовували, щоб одержати сполуку 605, яку застосовували на наступній стадії без будь-якої додаткової очистки. РХМС  $m/z$  425  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадія 3:

Порядок дій, описаний для стадії 3 прикладу 88, застосовували, щоб одержати сполуку 606 (70 мг, 41%) у вигляді білої твердої речовини. РХМС  $m/z$  411  $[\text{M}+\text{H}]^+$

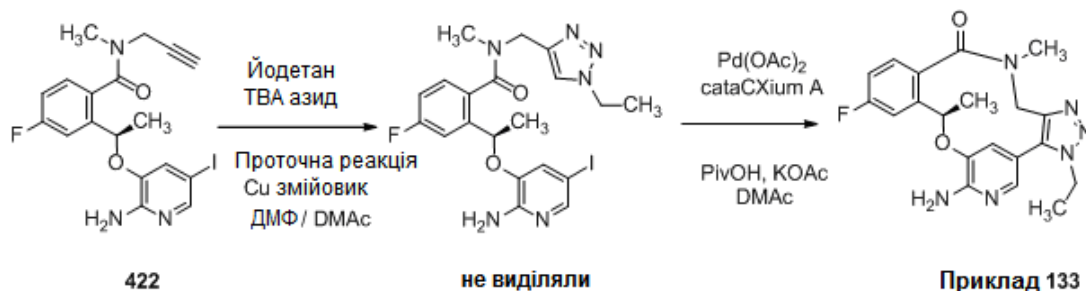
Стадія 4:

До розчину сполуки 606 (70 мг, 0,17 ммоль) та ДІПЕА (33 мг, 0,256 ммоль) в ДМФ (25 мл) додавали  $\text{HOBT}$  (35 мг, 0,256 ммоль) та  $\text{EDCI}$  (33 мг, 0,256 ммоль) в ДМФ (10 мл) при  $-35^\circ\text{C}$ . Після додавання, одержану в результаті суміш перемішували при  $80^\circ\text{C}$  протягом 72 годин. РХМС показала, що реакція завершилась. Суміш виливали у воду з кригою (50 мл). Суміш екстрагували  $\text{EtOAc}$  (40 мл x 5). Об'єднані  $\text{EtOAc}$  шари промивали насиченим сольовим розчином (20 мл x 5), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували в вакуумі, одержуючи залишок. Залишок чистили, застосовуючи препаративну ТШХ та потім додатково чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи Приклад 132 (11,5 мг, 17%) у вигляді білої



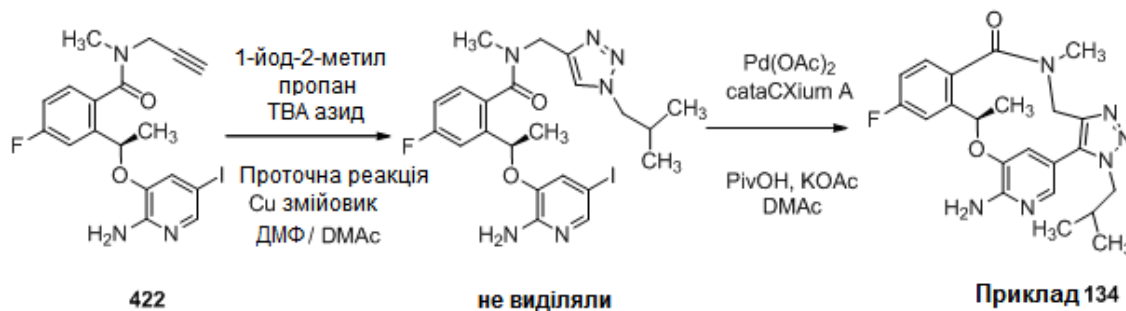
твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$  – зразок є сумішшю ротамерів)  $\delta$  7,8-7,75 (м, 1H), 7,70-7,6 (м, 1H), 7,32-7,20 (м, 2H), 7,01-7,00 (м, 1H), 6,39-6,24 (м, 1H), 5,66-5,64 (д, 1H), 4,45-4,32 (д, 1H), 4,05-4,02 (с, 1H), 1,77-1,75 (д, 3H). РХМС  $m/z$  392  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання (10R)-7-аміно-3-етил-12-флуор-10,16-диметил-16,17-дигідро-3H-4,8-(метено)[1,2,3]триазоло[4,5-h][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10H)-ону (Приклад 133)



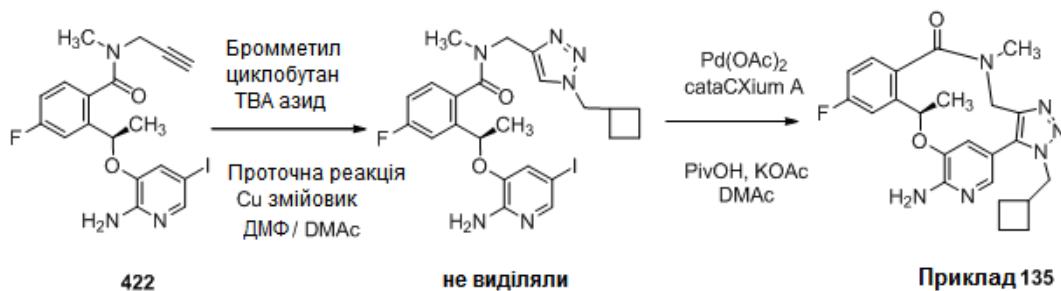
Поєднання стадій 3 та 4 Прикладу 41 в базовому протоколі давало Приклад 133 у вигляді білої твердої речовини (35,47 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,62-7,64 (м, 2 H), 7,44 (дд,  $J = 5,7, 8,5$  Гц, 1 H), 7,17 (дт,  $J = 2,8, 8,5$  Гц, 1 H), 6,77 (ш с, 1 H), 6,35 (ш с, 2 H), 5,65 (кв,  $J = 7,2, 3,6$  Гц, 1 H), 4,51 (д,  $J = 14,4$  Гц, 1 H), 4,35 - 4,46 (м, 2 H), 4,13 (д,  $J = 14,7$  Гц, 1 H), 2,99 (с, 3 H), 1,67 (д,  $J = 6,1$  Гц, 3 H), 1,40 (т,  $J = 7,4$  Гц, 3 H). РХМС АРСІ  $m/z$  397  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання (10R)-7-аміно-12-флуор-10,16-диметил-3-(2-метилпропіл)-16,17-дигідро-3H-8,4-(метено)[1,2,3]триазоло[4,5-h][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10H)-ону (Приклад 134)



Поєднання стадій 3 та 4 Прикладу 41 в базовому протоколі давало Приклад 134 у вигляді білої твердої речовини (47,09 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,62 - 7,64 (м, 2 H), 7,43 (дд,  $J = 5,7, 8,5$  Гц, 1 H), 7,16 (дт,  $J = 2,8, 8,5$  Гц, 1 H), 6,75 (с, 1 H), 6,33 (с, 2 H), 5,64 (кв,  $J = 7,2, 3,6$  Гц, 1 H), 4,51 (д,  $J = 14,4$  Гц, 1 H), 4,27 - 4,31 (м, 1 H), 4,19 - 4,21 (м, 1 H), 4,13 (д,  $J = 14,7$  Гц, 1 H), 2,98 (с, 3 H), 2,03-2,07 (м, 1 H), 1,65 (д,  $J = 6,1$  Гц, 3 H), 0,75 (д,  $J = 6,6$  Гц, 6 H). РХМС АРСІ  $m/z$  425  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Одержання (10R)-7-аміно-3-(циклобутилметил)-12-флуор-10,16-диметил-16,17-дигідро-3H-8,4-(метено)[1,2,3]триазоло[4,5-h][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-15(10H)-ону (Приклад 135)



Поєднання стадій 3 та 4 Прикладу 41 в базовому протоколі давало Приклад 135 у вигляді білої твердої речовини (8,3 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,62-7,64 (м, 2 H), 7,43 (дд,  $J = 5,7, 8,5$  Гц, 1 H), 7,16 (дт,  $J = 2,8, 8,5$  Гц, 1 H), 6,77 (с, 1 H), 5,65 (кв,  $J = 7,2, 3,6$  Гц, 1 H), 4,51 (д,  $J$





(GraphPad Prism, GraphPad Software, San Diego, CA), та експериментально виміряли АТФ  $K_m = 58$  мкМ для немутантного типу та 55 мкМ для L1196M ферменту. ALK ферменти одержували своїми силами (бакуловірусною експресією) та попередньо активували шляхом ауто-фосфорилування 16 мкМ неактивованого ферменту в присутності 2 мМ АТФ, 10 мМ  $MgCl_2$  та 4 мМ DTT в 20 мМ Hepes, pH 7,5, при кімнатній температурі протягом ~1 год, та повне фосфорилування (~4 фосфатів на протеїнову молекулу) ALK кіназного домену встановлювали за Q-TOF мас-спектрометрією.

Клітинний фосфо-ALK (Tyr1604) ІФА аналіз для EML4-ALK:

Клітинні лінії:

NIH-3T3 EML4-ALK wt v1 та NIH-3T3 EML4-ALK v1 L1196M клітини є людськими стабільними клітинними лініями, створеними в Pfizer - La Jolla, CA. Клітини зберігали при 37°C в 5%  $CO_2$  інкубаторі в DMEM (Invitrogen, Carlsbad, CA) середовищі, доповненому 1% L-глутаміну, 1% пеніциліну та стрептоміцину, 1 мкг/мл пуроміцину та 10% сироватки новонародженого теляти (NCS) в T-75 колбах.

Аналіз:

Клітини промивали PBS та пересушували в DMEM середовищі, доповненому 0,5% NCS та 1% пеніциліну/стрептоміцину та висівали в 96-лункові планшети зі щільністю 20 000 клітин/лунка/100 мкл та інкубували в інкубаторі при 37°C та 5%  $CO_2$ . Після 20 годин інкубування, в планшети додавали 100 мкл середовища аналізу (DMEM) в присутності PF-сполук в попередньо визначених концентраціях або контролях (DMCO) та інкубували протягом 1 години в інкубаторі. Середовище потім видаляли та до лунок додавали буфер для лізису, що містить інгібітори фосфатази та фенілметансульфонілфлуорид (PMSF), та перемішували при 4 °C протягом 30 хвилин, щоб отримати протеїновий лізат. Далі, застосовували PathScan фосфо-ALK (Tyr1604) набір для хамілюмінесцентного сендвіч ІФА (Cell Signal Technology Inc., cat # 7020), щоб оцінити фосфорилування ALK як вказано далі:

Фосфо-ALK (Tyr1604) кроляче антитіло наносили на 96-лункові мікропланшети. 50 мкл клітинних лізатів додавали до планшету, покритого антитілом, та інкубували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після ретельного промивання 0,1% Tween 20 в PBS, щоб видалити незв'язані матеріали, додавали ALK мишаче mAb, щоб виявити захоплені фосфо-ALK (Tyr1604) та фосфо-ALK злиті протеїни. Анти-мишаче IgG, HRP-зв'язане антитіло потім застосовували, щоб розпізнавати зв'язане ідентифікуюче антитіло. Зрештою, додавали хемілюмінесцентний реагент та інкубували протягом 10 хвилин для розвитку сигналу. Планшети для аналізу читали на планшетному рідері Envision в люмінесцентному режимі. Значення  $IC_{50}$  розраховували шляхом апроксимації кривої концентрація – відповідь, застосовуючи аналітичний спосіб з чотирма параметрами.

$K_i$  та  $IC_{50}$  дані, одержані з ALK ферментних аналізів 1, та 2, та клітинного фосфо-ALK (Tyr1604) ІФА аналізу для WT EML4-ALK та L1196M EML4-ALK, розкриті вище, є представленими в таблиці нижче. В таблиці нижче, сполуки, що не мають даних, показують як такі сполуки, що не були дослідженими щодо аналізів, перелічених в таблиці 1.

Таблиця 1

Приклад	WT ALK ферментний аналіз ( $K_i$ )	L1196M ALK ферментний аналіз ( $K_i$ )	ІФА аналіз для WT EML4-ALK ( $IC_{50}$ )	ІФА аналіз для L1196M EML4-ALK ( $IC_{50}$ )
1	<0,200 нМ	0,26 нМ	1,39 нМ	22,8 нМ
2	<0,200 нМ	0,78 нМ	1,33 нМ	20,7 нМ
3	<0,200 нМ	0,20 нМ	0,99 нМ	22,2 нМ
4	<0,200 нМ	1,20 нМ	28,1 нМ	184 нМ
5	0,340 нМ	3,40 нМ	12,1 нМ	156 нМ
6	<0,200 нМ	1,93 нМ	6,41 нМ	97,1 нМ
7	Н.А.	14,0 нМ	155 нМ	2,68 мкМ
8	0,90 нМ	10,0 нМ	12,1 нМ	0,68 мкМ
9	0,20 нМ	1,06 нМ	0,35 нМ	9,29 нМ
10	13,0 нМ	34,0 нМ		
11	<0,200 нМ	1,10 нМ	1,21 нМ	27,7 нМ
12	10,0 нМ	29,0 нМ	34,9 нМ	0,70 мкМ
13	<0,200 нМ	0,29 нМ	0,70 нМ	13,9 нМ
14	17,0 нМ	61,2 нМ		
15	<0,200 нМ	2,50 нМ		

Таблиця 1

Приклад	WT ALK ферментний аналіз (Ki)	L1196M ALK ферментний аналіз (Ki)	ІФА аналіз для WT EML4-ALK (IC <sub>50</sub> )	ІФА аналіз для L1196M EML4-ALK (IC <sub>50</sub> )
16	213 нМ	>2,27 мкМ		
17	<0,200 нМ	<0,100 нМ	0,30 нМ	4,25 нМ
18	5,20 нМ	24,0 нМ		
19	<0,200 нМ	0,90 нМ	4,89 нМ	110 нМ
20	34,0 нМ	450 нМ		
21	<0,200 нМ	<0,100 нМ	0,18 нМ	2,13 нМ
22	12,0 нМ	17,0 нМ	192 нМ	305 нМ
23	<0,200 нМ	0,29 нМ	0,77 нМ	10,1 нМ
24	4,60 нМ	14,0 нМ		
25	<0,200 нМ	0,56 нМ	1,35 нМ	21,9 нМ
26	3,30 нМ	15,0 нМ	50,5 нМ	0,511 мкМ
27	0,380 нМ	5,30 нМ	9,15 нМ	157 нМ
28	<0,200 нМ	0,11 нМ	<0,205 нМ	1,40 нМ
29	19,0 нМ	31,0 нМ		
30	<0,200 нМ	0,67 нМ	2,64 нМ	67,2 нМ
31	5,96 нМ	15,8 нМ	53,2 нМ	0,66 мкМ
32	<0,200 нМ	<0,100 нМ	0,841 нМ	5,36 нМ
33	1,01 мкМ	>2,68 мкМ		
34	0,56 нМ	15,0 нМ	36,1 нМ	0,89 мкМ
35	<0,261 нМ	1,10 нМ	0,98 нМ	14,3 нМ
36	<0,200 нМ	0,560 нМ	0,18 нМ	2,64 нМ
37	3,80 нМ	29,0 нМ	86,0 нМ	0,654 мкМ
38	0,610 нМ	5,70 нМ	12,0 нМ	201 нМ
39	0,220 нМ	<0,100 нМ	14,9 нМ	112 нМ
40	0,360 нМ	1,60 нМ	21,8 нМ	101 нМ
41	1,50 нМ	19,0 нМ	33,1 нМ	0,68 мкМ
42	500 нМ	2,89 нМ		
43	5,23 нМ	35,6 нМ	0,52 мкМ	3,66 мкМ
44	12,0 нМ	70,0 нМ		
45	> 3,0 мкМ	500 нМ		
46	0,15 нМ	1,10 нМ	10,42 нМ	44,70 нМ
47	0,29 нМ	3,60 нМ	16,41 нМ	208,0 нМ
48	0. 2 нМ	1,20 нМ	6,75 нМ	68,9 нМ
49	0,17 нМ	1,50 нМ	4,08 нМ	80,8 нМ
50	0,14 нМ	1,2 нМ	2,37 нМ	29,7 нМ
51	0,13 нМ	0,28 нМ	0,95 нМ	6,25 нМ
52	1,20 нМ	10,2 нМ	4,78 нМ	296,4 нМ
53	25,8 нМ	164,0 нМ		
54	< 0,07 нМ	0,06 нМ	0,332 нМ	3,03 нМ
55	< 0,07 нМ	0,24 нМ	1,03 нМ	13,38 нМ
56	0,2 нМ	0,88 нМ	1,83 нМ	35,03 нМ
57	0,14 нМ	2,0 нМ	6,79 нМ	0,365 мкМ
58	< 0,1 нМ	< 0,1 нМ	0,33 нМ	2,06 нМ
59		14,4 нМ	12,98 нМ	155,93 нМ
60	4,6 нМ	21,5 нМ		
61	0,15 нМ	0,17 нМ	4,82 нМ	17,07 нМ
62	137 нМ	253,0 нМ	7,605 мкМ	> 10 мкМ
63	0,12 нМ	0,13 нМ	1,95 нМ	8,70 нМ
64	34,4 нМ	33,3 нМ	0,407 мкМ	1,19 мкМ
65	0,88 нМ	9,8 нМ	9,36 нМ	0,313 мкМ
66	19,3 нМ	122,0 нМ		
67	411 нМ	> 1,5 мкМ		
68	207 нМ	> 1,5 мкМ		

Таблиця 1

Приклад	WT ALK ферментний аналіз (Ki)	L1196M ALK ферментний аналіз (Ki)	ІФА аналіз для WT EML4-ALK (IC <sub>50</sub> )	ІФА аналіз для L1196M EML4-ALK (IC <sub>50</sub> )
69	> 3,0 мкМ	> 3,0 мкМ		
70	< 0,16 нМ	0,96 нМ	6,52 нМ	78,54 нМ
71	< 0,249 нМ	3,73 нМ	10,16 нМ	169,09 нМ
72	5,1 нМ	28,0 нМ	0,347 мкМ	4,266 мкМ
73	0,33 нМ	2,4 нМ	12,75 нМ	0,169 мкМ
74	0,30 нМ	0,86 нМ	11,41 нМ	51,93 нМ
75	0,065 нМ	0,095 нМ	0,902 нМ	7,06 нМ
76	3,1 нМ	1,9 нМ	95,65 нМ	108,89 нМ
77	75,0 нМ	45,8 нМ	3,39 мкМ	3,32 мкМ
78	2,93 нМ	9,61 нМ	40,83 нМ	0,350 мкМ
79	1,18 нМ	2,9 нМ	42,79 нМ	179,84 нМ
80	> 3,0 мкМ	> 3,0 мкМ		
81	< 1,88 нМ	3,9 нМ	2,25 нМ	51,98 нМ
82	< 0. 2 нМ	2,39 нМ	11,15 нМ	182,59 нМ
83	47,6 нМ	74 нМ		
84	29,3 нМ	90,2 нМ		
85	0,070 нМ	0,13 нМ	0,55 нМ	6,72 нМ
86	< 0,2 нМ	0,10 нМ	0,45 нМ	2,57 нМ
87	270,0 нМ	51,0 нМ		
88	0,2 нМ	0,39 нМ	15,51 нМ	190,94 нМ
89	0,339 нМ	0,275 нМ	6,43 нМ	56,05 нМ
90	0,079 нМ	0,249 нМ	1,32 нМ	13,00 нМ
91	0,177 нМ	0,315 нМ	0,68 нМ	5,88 нМ
92	0,23 нМ	0,21 нМ	0,47 нМ	3,66 нМ
93	0,048 нМ	0,3 нМ	3,23 нМ	31,67 нМ
94	0,93 мкМ	0,698 мкМ		
95	0,35 нМ	1,9 нМ	10,37 нМ	169,25 нМ
97	3,50 нМ	24,7 нМ		
98	0,115 нМ	0,404 нМ	2,21 нМ	32,28 нМ
99	3,2 нМ	11,7 нМ	52,38 нМ	0,531 мкМ
100	3,1 нМ	24,2 нМ	146,29 нМ	1,48 мкМ
101	0,12 нМ	0,41 нМ	0,92 нМ	8,77 нМ
102	0,33 нМ	1,41 нМ	11,62 нМ	83,82 нМ
103	9,1 нМ	131,0 нМ		
104	8,4 нМ	57,5 нМ		
105	3,0 нМ	16,7 нМ	115,04 нМ	0,642 мкМ
106	> 3 мкМ	> 3 мкМ		
107	88,5 нМ	179,0 нМ		
108	< 0,06 нМ	< 0,05 нМ	0,068 нМ	0,50 нМ
109	8,1 нМ	4,7 нМ	11,029 нМ	55,56 нМ
110	0,56 нМ	7,3 нМ	9,99 нМ	0,447 мкМ
111	0,059 нМ	0,54 нМ	1,42 нМ	32,49 нМ
112	0,32 нМ	3,4 нМ	9,67 нМ	247,76 нМ
113	0,20 нМ	0,46 нМ	0,68 нМ	9,56 нМ
114	0,271 нМ	1,36 нМ	3,29 нМ	78,24 нМ
115	< 0,08 нМ	0,09 нМ	0,96 нМ	8,18 нМ
116	> 1,5 мкМ	> 3 мкМ	> 10 мкМ	> 10 мкМ
117	2,18 нМ	17,8 нМ	35,22 нМ	393,0 нМ
118	17,8 нМ	64,7 нМ	217,23 нМ	1,402 мкМ
119	1,6 нМ	13,4 нМ	7,79 нМ	264,0 нМ
120	146,0 нМ	0,821 мкМ	2,11 мкМ	> 10 мкМ
121	132,0 нМ	273,0 нМ		
122	0,27 нМ	0,70 нМ	9,27 нМ	52,31 нМ

Таблиця 1

Приклад	WT ALK ферментний аналіз (Ki)	L1196M ALK ферментний аналіз (Ki)	ІФА аналіз для WT EML4-ALK (IC <sub>50</sub> )	ІФА аналіз для L1196M EML4-ALK (IC <sub>50</sub> )
123	205,0 нМ	333,0 нМ	4,79 мкМ	> 10 мкМ
124	2,10 нМ	7,4 нМ	56,17 нМ	0,873 мкМ
125	0,11 нМ	0,49 нМ	2,30 нМ	49,08 нМ
126	0,54 мкМ	1,07 мкМ		
127	0,099 нМ	0,52 нМ	2,50 нМ	64,97 нМ
128	138,0 нМ	386,0 нМ		
129	353,0 нМ	> 1,5 мкМ		
130	> 3 мкМ	> 3 мкМ		
131	78,3 нМ	0,794 мкМ		
132	3,32 нМ	16,52 нМ	35,27 нМ	0,892 мкМ
133	3,06 нМ	32,75 нМ	95,77 нМ	0,997 мкМ
134	3,0 нМ	20,5 нМ		
135	2,1 нМ	12,6 нМ	45,89 нМ	0,814 мкМ
136	0,6 нМ	4,8 нМ	28,47 нМ	0,419 мкМ
137	6,1 нМ	72,4 нМ		2,28 мкМ

5 Всі публікації та заявки на патент, цитовані в описі, є включеними в даний документ шляхом посилання, так як якщо кожна конкретна публікація або заявка на патент спеціально та конкретно показала, що повинна бути включеною як посилання. Хоча зазначений вище винахід є описаним в деяких деталях шляхом ілюстрації та прикладу, то фахівцям зі звичайною кваліфікацією в даній галузі буде очевидним в світлі положень за даним винаходом, що певні зміни та модифікації можуть бути зробленими без відходу від задуму або обсягу формули винаходу, яка надається.

#### ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> ПФАЙЗЕР, ІНК

<120> МАКРОЦИКЛІЧНІ ПОХІДНІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ

<130> PC71904A

<150> US 61/607,485

<151> 2012-03-06

<150> US 61/759,307

<151> 2013-01-31

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 13

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

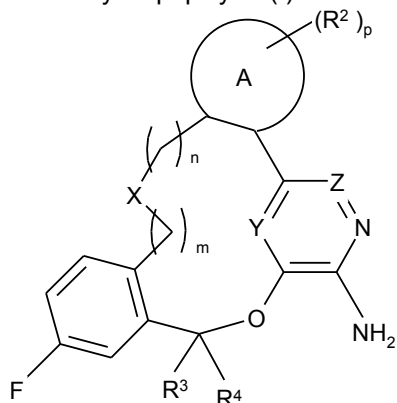
<223> Синтетичний

<400> 1

Lys Lys Ser Arg Gly Asp Tyr Met Thr Met Gln Ile Gly  
1 5 10

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

## 1. Сполука формули (I)



(I)

де:

X вибирають з групи, що складається з  $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r-$ ,  $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r-$ ,  $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$  та  $-(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r-$ ;

Y та Z кожен незалежно є N або CH, за умови, що, коли Y є N, то Z є CH, та, коли Z є N, то Y є CH;

A є кільцем, вибраним з  $C_6$ - $C_{12}$ арили або 5-6-членного гетероарили;

$R^1$  вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арили, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарили, де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з галогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арили, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарили, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -N(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -CN, -C(O)R<sup>7</sup>, -OC(O)R<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> та -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

$R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу, де кожен гідроген в  $C_1$ - $C_6$ алкілі та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен  $R^5$  та  $R^6$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арили, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарили, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> та -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен  $R^7$  та  $R^8$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арили, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарили, де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі

незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>i</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

кожен R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> незалежно вибирають з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу; m є 0, 1, 2 або 3;

$n \in 0, 1, 2$  або  $3$ ;

$p \in 0, 1, 2, 3$  або  $4$ ;

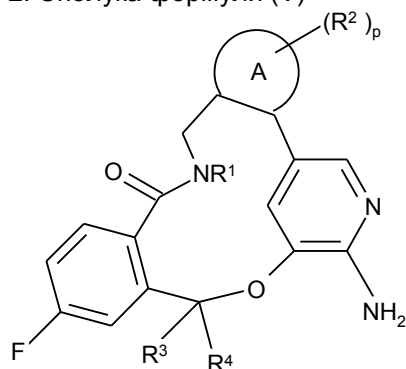
кожен  $q$  незалежно  $\in 0, 1, 2$  або  $3$ ;

10 кожен  $g$  незалежно  $\in 0, 1, 2$  або  $3$ ; та

кожен  $t$  незалежно  $\in 0, 1$  або  $2$ :

або її фармацевтично прийнятна сіль.

## 2. Сполука формули (V)



(V)

15 де:

А є кільцем, вибраним з  $C_6$ - $C_{12}$ арилу або 5-6-членного гетероарилу;

$R^1$  вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з галогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу,  $-S(O)_1R^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-S(O)_2OR^7$ ,  $-NO_2$ ,  $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-OC(O)R^7$ ,  $-O(CR^5R^6)_qR^7$ ,  $-NR^7C(O)R^8$ ,  $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$ ,  $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-C(=NR^7)NR^7R^8$ ,  $-NR^7C(O)NR^7R^8$ ,  $-NR^7S(O)_2R^8$  та  $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$ ; де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_1R^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^9$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ .

$R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу, де кожен гідроген в  $C_1$ - $C_6$ алкілі та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)R^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ .

кожен  $R^5$  та  $R^6$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ -Салкілу,  $C_2$ -Салкенілу,  $C_2$ -Салкінілу,  $C_3$ -С<sub>6</sub>циклоалкілу,  $C_6$ -C<sub>12</sub>арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> та -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ -Салкілі,  $C_2$ -Салкенілі,  $C_2$ -Салкінілі,  $C_3$ -

С<sub>6</sub>циклоалкілі, С<sub>6</sub>-С<sub>12</sub>арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>1</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>.

кожен  $R^7$  та  $R^8$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^9$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

кожен  $R^9$  та  $R^{10}$  незалежно вибирають з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу;

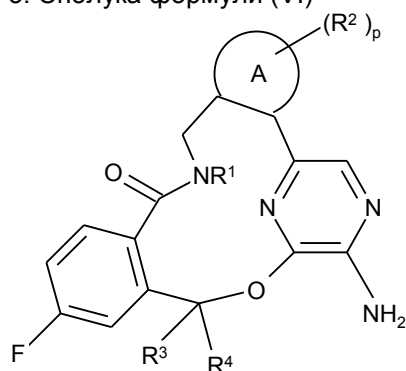
$p \in 0, 1, 2, 3$  або  $4$ ;

кожен  $q$  незалежно  $\in 0, 1, 2$  або  $3$ ; та

кожен  $t$  незалежно  $\in 0, 1$  або  $2$ ;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука формули (VI)



(VI)

де:

$A$  є кільцем, вибраним з  $C_6$ - $C_{12}$ арилу або 5-6-членного гетероарилу;

$R^1$  вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарилу, де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

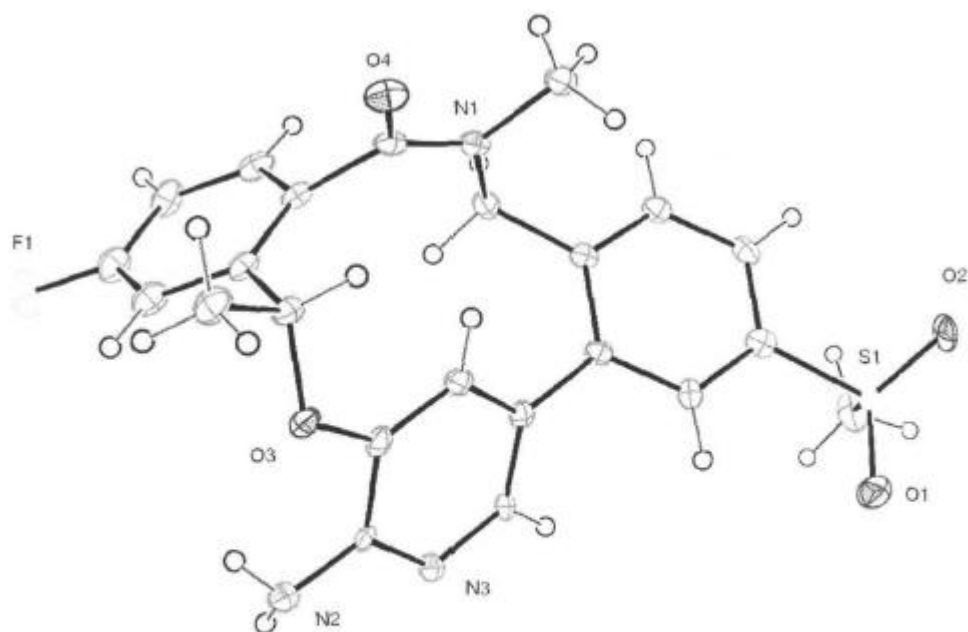
кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з галогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-OC(O)R^7$ ,  $-O(CR^5R^6)_qR^7$ ,  $-NR^7C(O)R^8$ ,  $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$ ,  $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-C(=NR^7)NR^7R^8$ ,  $-NR^7C(O)NR^7R^8$ ,  $-NR^7S(O)_2R^8$  та  $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$ , де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

$R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу або  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу, де кожен гідроген в  $C_1$ - $C_6$ алкілі та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

кожен  $R^5$  та  $R^6$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу, 5-6-членного гетероарилу,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  та  $-C(O)NR^9R^{10}$ ; де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;



- $S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;  
 кожен  $R^7$  та  $R^8$  незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарили, де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі,  $C_2$ - $C_6$ алкенілі,  $C_2$ - $C_6$ алкінілі,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі,  $C_6$ - $C_{12}$ арилі, 3-12-членному гетероаліциклілі та 5-6-членному гетероарилі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^9$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;  
 кожен  $R^9$  та  $R^{10}$  незалежно вибирають з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{12}$ арилу, 3-12-членного гетероаліциклілу та 5-6-членного гетероарили;  
 $r \in 0, 1, 2, 3$  або  $4$ ;  
 кожен  $q$  незалежно  $\in 0, 1, 2$  або  $3$ ; та  
 кожен  $t$  незалежно  $\in 0, 1$  або  $2$ ;  
 або її фармацевтично прийнятна сіль.
4. Сполука за п. 1, п. 2 або п. 3, де  $R^1$  вибирають з групи, що складається з гідрогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу або  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу, або її фармацевтично прийнятна сіль.
5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, де кожен  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що складається з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу,  $-S(O)_tR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  та  $-CN$ ; де кожен гідроген в згаданому  $C_1$ - $C_6$ алкілі та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілі незалежно може бути необов'язково заміщеним на галоген,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^9$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  або  $-C(O)NR^9R^{10}$ , або її фармацевтично прийнятна сіль.
6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де  $A$  є кільцем, вибраним з групи, що складається з фенілу, піридину, піримідину, піридазину, піразину, триазину, піразолу, імідазолу, триазолу, тетразолу, тіазолу, ізотіазолу, оксазолу та ізоксазолу, або її фармацевтично прийнятна сіль.
7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, де  $R^3$  та  $R^4$  кожен незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та  $C_1$ - $C_6$ алкілу, або її фармацевтично прийнятна сіль.
8. Сполука, якою є (10R)-7-аміно-12-флуор-2,10,16-триметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагідро-2H-8,4-(метено)піразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадіазациклотетрадецин-3-карбонітрил, або її фармацевтично прийнятна сіль.
9. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт.
10. Сполука за будь-яким з пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятної солі для застосування в лікуванні раку у ссавців.
11. Сполука за п. 10, де рак є опосередкованим кіназою анапластичної лімфоми (ALK).
12. Сполука за п. 10, де рак є опосередкованим EML4-ALK злитим протеїном.
13. Сполука за п. 10, де рак є опосередкованим EML4-ALK злитим протеїном, що має щонайменше одну мутацію.
14. Сполука за п. 13, де зазначеною мутацією є L1196M або C1156Y.
15. Сполука за будь-яким з пп. 10-14, де рак вибирають з групи, що складається з недрібноклітинного раку легені (NSCLC), плоскоклітинної карциноми, гормонорезистентного раку передміхурової залози, папілярної нирковоклітинної карциноми, колоректальної аденокарциноми, нейробластом, анаплазованої великоклітинної лімфоми (ALCL) та раку шлунка.



Фігура 1

---

Комп'ютерна верстка О. Рябко

---

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

---

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