



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112292** (13) **C2**

(51) МПК (2016.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61P 11/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

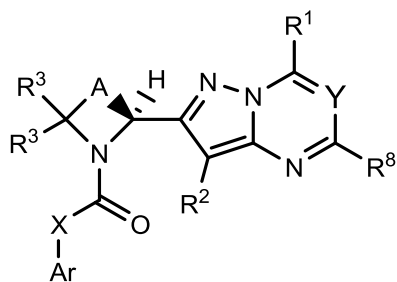
(21) Номер заявки:	а 2012 13827	(72) Винахідник(и):	Бабаоглу Керім (US), Бооджамра Константін Г. (US), Айзенберг Юджін Дж. (US), Хуї Хон Чунг (US), Макмен Річард Л. (GB/US), Перріш Джей П. (US), Санджі Майкл (US), Сондерс Олівер Л. (US), Сігел Дастін (US), Сперандіо Дейвід (US), Янг Хаї (CN/US)
(22) Дата подання заявки:	23.06.2011	(73) Власник(и):	ГІЛІАД САЙЄНСІЗ, ІНК., 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.08.2016	(74) Представник:	Ошарова Ірина Олександрівна, реєстр. №9
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/358,122	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 03095455 A2, 20.11.2003 WO 0042043 A1, 20.07.2000 WO 2005061513 A1, 07.07.2005
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	24.06.2010		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.04.2013, Бюл.№ 7		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.08.2016, Бюл.№ 16		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2011/041688, 23.06.2011		

(54) ПІРАЗОЛ[1,5-а]ПІРИМІДИНИ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ, ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ДЛЯ ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

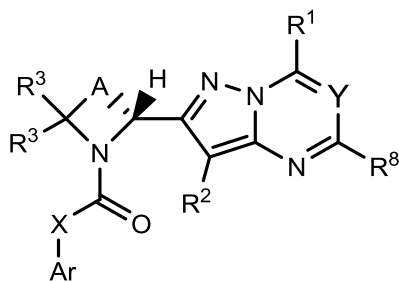
(57) Реферат:

Запропоновані сполуки Формули I або Формули II:

UA 112292 C2



Формула I



Формула II

або їх фармацевтично прийнятні солі або естери, описані у даному тексті. Зазначені сполуки та композиції можна застосовувати для лікування інфекцій, викликаних вірусами *Pneumovirinae*. Сполуки, композиції та способи особливо корисні для лікування інфекцій, викликаних респіраторно-синцитіальним вірусом людини.

Дана заявка заявляє пріоритет у відповідності із заявкою США № 61/358122, поданою 24 червня 2010 року.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід відноситься в цілому до способів та сполук для лікувань інфекцій, викликаних Pneumovirinae, та зокрема, до способів та нуклеозидів для лікування інфекцій, викликаних респіраторно-сцинтіальним вірусом.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

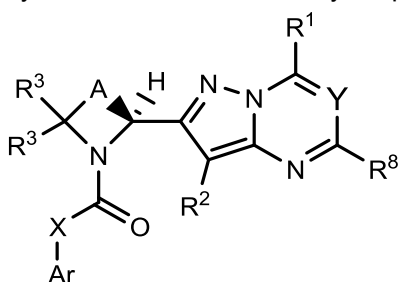
Віруси Pneumovirinae є РНК-вірусами, що містять антисмислову одониткову РНК, які є причиною багатьох розповсюджених захворювань людини та тварин. Підсімейство вірусів Pneumovirinae є частиною сімейства Paramyxoviridae та включає респіраторно-сцинтіальний вірус людини (HRSV, РСВл). До початку третього року життя майже всі діти інфіковані HRSV. HRSV є основною проблемою інфекцій нижніх дихальних шляхів у немовлят та дітей, причому у 0,5 % - 2 % випадків інфекції необхідна госпіталізація. Дорослі та люди похилого віку з хронічними захворюваннями серця та легенів або особи із зниженим імунітетом також мають високий ризик розвитку важких захворювань, викликаних РСВл (<http://www.cdc.gov/rsv/index.html>). У даний час не існує вакцини для попередження РСВл – інфекцій. Моноклональне антитіло палівізумаб доступно для імунопрофілактики, але його застосування обмежується немовлятами з високим ризиком, наприклад, недоношеними або тими, хто страждає вродженими захворюваннями серця або легенів. Вартість препарату перешкоджає його широкому застосуванню. Крім того, нуклеозидний аналог рибавірин доступний для лікування інфекцій, викликаних РСВл, але цей препарат має обмежену ефективність. Відповідно, існує потреба у фармацевтичних засобах проти вірусів підсімейства Pneumovirinae.

Компанія Asinex Corporation (101 N. Chestnut St., Winston-Salem, NC 27101) продає рацемічні сполуки феніл(2-(піразол-[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-іл)метанону, але застосування цих сполук для лікування інфекцій, викликаних вірусами Pneumovirinae, не було показано.

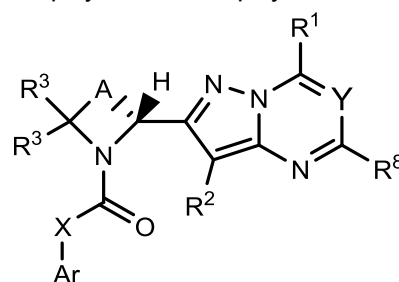
КОРОТКИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

Запропоновані способи та сполуки для лікування інфекцій, викликаних сімейством вірусів Pneumovirinae.

В одному аспекті даного винаходу запропонована сполука Формули I або Формули II:



Формула I



Формула II

або її фармацевтично прийнятна сіль або естер, де:

A являє собою $-(C(R^4)_2)_n-$, причому будь-який з $C(R^4)_2$ у зазначеному $-(C(R^4)_2)_n-$ може бути необов'язково замінений на $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, NH або NR^a ;

п дорівнює 3, 4, 5 або 6;

кожен p дорівнює 1 або 2;

Ar являє собою C_2-C_{20} гетероциклічну групу або C_6-C_{20} арильну групу, причому зазначена C_2-C_{20} гетероциклічна група або C_6-C_{20} арильна група можливо містить як замісники від 1 до 5 R^6 ;

X являє собою $-C(R^{13})(R^{14})-$, $-N(CH_2R^{14})-$ або X відсутній;

Y являє собою N або CR^7 ;

кожен з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 або R^8 незалежно являє собою H, оксо, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN , NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, галоген, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або (C_4-C_8) карбоцикліалкіл;

два R^4 на сусідніх атомах вуглецю разом можливо утворюють подвійний зв'язок між двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, або можливо утворюють (C_3-C_7) циклоалкільне кільце, причому один атом вуглецю зазначеного (C_3-C_7) циклоалкільного кільця може бути необов'язково замінений на $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ або $-NR^a-$;

5 чотири R^4 на сусідніх атомах вуглецю разом можливо утворюють можливо заміщене C_6 арильне кільце;

два R^4 на одному атомі вуглецю разом можливо утворюють (C_3-C_7) циклоалкільне кільце, причому один атом вуглецю зазначеного (C_3-C_7) циклоалкільного кільця може бути необов'язково замінений на $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ або $-NR^a-$;

10 два R^6 на сусідніх атомах вуглецю разом можливо утворюють (C_3-C_7) циклоалкільне кільце, причому один атом вуглецю зазначеного (C_3-C_7) циклоалкільного кільця може бути необов'язково замінений на $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ або $-NR^a-$;

будь-який R^6 , розташований у положенні, сусідньому з обов'язковою карбонільною групою зазначеного Ar , разом з R^3 можливо утворює зв'язок або групу $-(C(R^5)_2)_m-$, де m дорівнює 1 або 2;

15 будь-який R^6 , розташований у положенні, сусідньому з обов'язковою карбонільною групою зазначеного Ar , разом з R^2 можливо утворюють зв'язок;

кожен з R^a незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) галоалкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або (C_4-C_8) карбоцикліалкіл, причому будь-який (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) галоалкіл, (C_2-C_8) алкеніл або (C_2-C_8) алкініл у R^a можливо містить як замісники один або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) OH , NH_2 , CO_2H , C_2-C_{20} гетероцикліл, та при цьому будь-який арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або (C_4-C_8) карбоцикліалкіл у R^a можливо містить як замісники один або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) OH , NH_2 , CO_2H , C_2-C_{20} гетероцикліл або (C_1-C_8) алкіл;

кожен з R^{11} або R^{12} незалежно являє собою H , (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл, (C_4-C_8) карбоцикліалкіл, $-C(=O)R^a$, $-S(O)_pR^a$, або арил (C_1-C_8) алкіл; або R^{11} та R^{12} , разом з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, утворюють 3-7-членне гетероциклічне кільце, причому будь-який з атомів вуглецю зазначеного гетероциклічного кільця може необов'язково бути замінений на $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$, $-NR^a-$ або $-C(O)-$;

R^{13} являє собою H або (C_1-C_8) алкіл;

R^{14} являє собою H , (C_1-C_8) алкіл, $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ або $NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$; та

35 причому кожен (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або (C_4-C_8) карбоцикліалкіл у кожному з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{11} або R^{12} незалежно можливо містить як замісники один або більше (наприклад, 1, 2, 3 4 або 5) з наступних: оксо, галоген, гідроксид, NH_2 , CN , N_3 , $N(R^a)_2$, NHR^a , SH , SR^a , $S(O)_pR^a$, OR^a , (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) галоалкіл, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NH_2$, $NHS(O)_pR^a$, $NR^aS(O)_pR^a$, $NHC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NHC(O)OR^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NHR^a$, $NR^aC(O)N(R^a)_2$, $NR^aC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^a$, $NHC(O)N(R^a)_2$, $NHC(O)NH_2$, $=NH$, $=NOH$, $=NOR^a$, $NR^aS(O)_pNHR^a$, $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $NR^aS(O)_pNH_2$, $NHS(O)_pNHR^a$, $NHS(O)_pN(R^a)_2$, $NHS(O)_pNH_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OP(O)(OH)_2$ або R^a .

У іншому варіанті реалізації запропонований спосіб лікування інфекції, викликаній вірусом підсімейства *Рneumovirinae*, у ссавця, який цього потребує, шляхом введення терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I або Формули II або фармацевтично прийнятної солі або ефіру такої сполуки.

У іншому варіанті реалізації запропонований спосіб лікування інфекції, викликаній вірусом підсімейства *Рneumovirinae*, у ссавця, який цього потребує, шляхом введення терапевтично ефективної кількості рацемату, енантіомеру, діастереомеру, таутомеру, поліморфу, псевдополіморфу, аморфної форми, гідрату або сольову сполуки Формули I або Формули II або фармацевтично прийнятної солі або ефіру такої сполуки.

У іншому варіанті реалізації запропонований спосіб лікування інфекції, викликаній респіраторно-синцитіальним вірусом, у ссавця, який цього потребує, шляхом введення терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I або Формули II або фармацевтично прийнятної солі або ефіру такої сполуки.

У іншому варіанті реалізації запропонований спосіб лікування інфекції, викликаній респіраторно-синцитіальним вірусом, у ссавця, який цього потребує, шляхом введення терапевтично ефективної кількості рацемату, енантіомеру, діастереомеру, таутомера,

поліморфу, псевдополіморфу, аморфної форми, гідрату або сольвату сполуки Формули I або Формули II або фармацевтично прийнятної солі або ефіру такої сполуки.

У іншому варіанті реалізації запропонований спосіб лікування інфекції, викликаной вірусом підсімейства *Pneumovirinae*, у ссавця, який цього потребує, шляхом введення терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I або Формули II або фармацевтично прийнятної солі або ефіру такої сполуки, у комбінації з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

У іншому варіанті реалізації запропонований спосіб лікування інфекції, викликаной вірусом підсімейства *Pneumovirinae*, у ссавця, який цього потребує, шляхом введення терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I або Формули II або фармацевтично прийнятної солі або ефіру такої сполуки у комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом.

У іншому варіанті реалізації запропонований спосіб лікування інфекції, викликаной вірусом підсімейства *Pneumovirinae*, у ссавця, який цього потребує, шляхом введення терапевтично ефективної кількості комбінованого терапевтичного засобу, що включає:

а) першу фармацевтичну композицію, яка включає сполуку Формули I або Формули II або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки; та

б) другу фармацевтичну композицію, яка містить щонайменше один терапевтичний агент, що має активність проти інфекційних вірусів *Pneumovirinae*.

У іншому варіанті реалізації запропонований спосіб лікування інфекції, викликаной респіраторно-синцитіальним вірусом, у ссавця, який цього потребує, шляхом введення терапевтично ефективної кількості комбінованого терапевтичного засобу, що включає:

а) першу фармацевтичну композицію, яка включає сполуку Формули I або Формули II або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки; та

б) другу фармацевтичну композицію, яка містить щонайменше один терапевтичний агент, що має активність проти інфекційних респіраторно-синцитіальних вірусів.

У іншому варіанті реалізації запропоноване застосування сполуки Формули I або Формули II або фармацевтично прийнятної солі та/або ефіру зазначеної сполуки для лікування вірусної інфекції, викликаной вірусом підсімейства *Pneumovirinae* або респіраторно-синцитіальним вірусом.

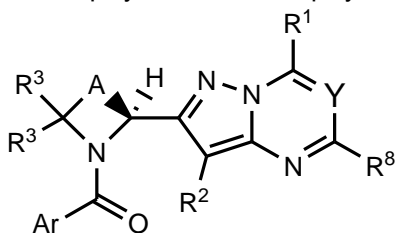
У іншому аспекті даного винаходу запропонований спосіб та нові проміжні сполуки, описані у даній заявці, придатні для одержання Формули I або Формули II згідно з даним винаходом.

У інших аспектах запропоновані способи синтезу, аналізу, розділення, виділення, очищення, опису та тестування сполук згідно з даним винаходом.

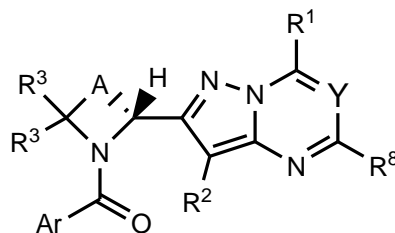
ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ТИПОВИХ ВАРІАНТІВ ЗДІЙСНЕННЯ

Нижче детально описані деякі варіанти здійснення даного винаходу, приклади яких приведені у супутньому описі, структурах та формулах. Хоча даний винахід буде описано з використанням численних прикладів, слід розуміти, що не мається на увазі, що винахід обмежено цими варіантами здійснення. Навпаки, даний винахід охоплює всі альтернативи, модифікації та еквіваленти, які можуть бути включені у повний обсяг даного винаходу, описаного у даному тексті.

У одному варіанті здійснення запропонована сполука Формули I або Формули II, представлена Формулою Ia або Формулою IIa:



Формула Ia



Формула IIa

або її фармацевтично прийнятна сіль або естер;

де:

А являє собою $-(C(R^4)_2)_n$, причому будь-який з $C(R^4)_2$ у зазначеному $-(C(R^4)_2)_n$ може бути необов'язково замінений на $-O-$, $-S-$, або $-S(O)_p-$;

n дорівнює 3 або 4;

кожен p дорівнює 1 або 2;

Y являє собою N або CR^7 ;

Ar являє собою C_6-C_{20} арильну групу, яка можливо містить як замісники від 1 до 5 R^6 ;

кожен з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 або R^8 незалежно являє собою H, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN , NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, -

$\text{NR}^{11}\text{SO}_p\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, галоген, $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ алкіл, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ алкеніл, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ алкініл, арил $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ алкіл, $\text{C}_6\text{--C}_{20}$ арил, $\text{C}_2\text{--C}_{20}$ гетероцикліл, $(\text{C}_3\text{--C}_7)$ циклоалкіл або $(\text{C}_4\text{--C}_8)$ карбоцикліалкіл;

два R^4 на сусідніх атомах вуглецю разом можливо утворюють подвійний зв'язок між двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, або можливо утворюють $(\text{C}_3\text{--C}_7)$ циклоалкільне кільце, причому один атом вуглецю зазначеного $(\text{C}_3\text{--C}_7)$ циклоалкільного кільця може бути

необов'язково замінений на $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_p-$, $-\text{NH}-$ або $-\text{NR}^a-$;

чотири R^4 на сусідніх атомах вуглецю разом можливо утворюють можливо заміщене C_6 арильне кільце;

два R^4 на одному атомі вуглецю разом можливо утворюють $(\text{C}_3\text{--C}_7)$ циклоалкільне кільце, причому один атом вуглецю зазначеного $(\text{C}_3\text{--C}_7)$ циклоалкільного кільця може бути

необов'язково замінений на $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_p-$, $-\text{NH}-$ або $-\text{NR}^a-$;

будь-який R^6 , розташований у положенні, сусідньому з обов'язковою карбонільною групою зазначеного Ar , разом з R^3 можливо утворює зв'язок або групу $-(\text{C}(\text{R}^5)_2)_m-$, де m дорівнює 1 або 2;

будь-який R^6 , розташований у положенні, сусідньому з обов'язковою карбонільною групою зазначеного Ar , разом з R^2 можливо утворюють зв'язок;

кожен з R^a незалежно являє собою $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ алкіл, $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ галоалкіл, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ алкеніл, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ алкініл, арил $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ алкіл, $\text{C}_6\text{--C}_{20}$ арил, $\text{C}_2\text{--C}_{20}$ гетероцикліл, $(\text{C}_3\text{--C}_7)$ циклоалкіл або $(\text{C}_4\text{--C}_8)$ карбоцикліалкіл;

кожен з R^{11} або R^{12} незалежно являє собою H , $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ алкіл, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ алкеніл, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ алкініл, арил $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ алкіл, $\text{C}_6\text{--C}_{20}$ арил, $\text{C}_2\text{--C}_{20}$ гетероцикліл, $(\text{C}_3\text{--C}_7)$ циклоалкіл, $(\text{C}_4\text{--C}_8)$ карбоцикліалкіл, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$, або арил $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ алкіл; або R^{11} та R^{12} , разом з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, утворюють 3-7-членне гетероциклічне кільце, причому будь-який з атомів вуглецю зазначеного гетероциклічного кільця може необов'язково бути замінений на $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_p-$, $-\text{NH}-$ або $-\text{NR}^a-$; та

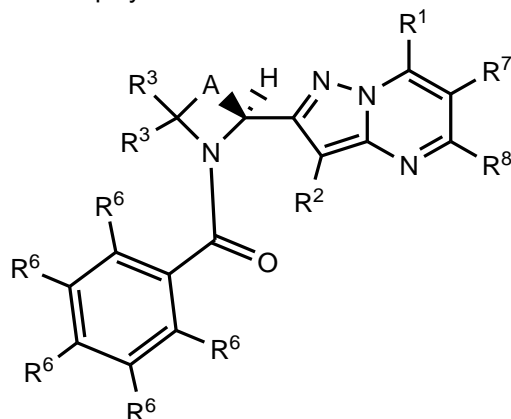
причому кожен $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ алкіл, $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ галоалкіл, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ алкеніл, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ алкініл, арил $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ алкіл, $\text{C}_6\text{--C}_{20}$ арил, $\text{C}_2\text{--C}_{20}$ гетероцикліл, $(\text{C}_3\text{--C}_7)$ циклоалкіл або $(\text{C}_4\text{--C}_8)$ карбоцикліалкіл у кожному з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{11} або R^{12} незалежно можливо містить як замісники

один або більше з наступного: галоген, гідрокси, NH_2 , CN , N_3 , $\text{N}(\text{R}^a)_2$, SH , SR^a , $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ або OR^a .

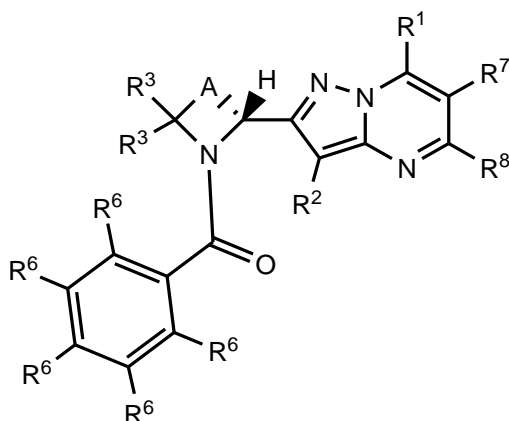
У одному варіанті здійснення Формули Ia або IIa, A являє собою $-(\text{C}(\text{R}^4)_2)_3-$. У іншому аспекті цього варіанту здійснення A являє собою $-(\text{C}(\text{R}^4)_2)_4-$. У іншому аспекті цього варіанту здійснення

R^4 являє собою H . У іншому аспекті цього варіанту здійснення R^4 являє собою можливо заміщений $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ алкіл. У іншому аспекті цього варіанту здійснення R^1 являє собою H , можливо заміщений $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ алкіл або OH . У іншому аспекті цього варіанту здійснення R^1 являє собою H або CH_3 . У іншому аспекті цього варіанту здійснення R^8 являє собою можливо заміщений $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ алкіл, можливо заміщений $(\text{C}_3\text{--C}_7)$ циклоалкіл або можливо заміщений $(\text{C}_4\text{--C}_8)$ карбоцикліалкіл. У іншому аспекті цього варіанту здійснення R^8 являє собою можливо заміщений циклопропіл.

У одному варіанті здійснення запропонована сполука Формули I або Формули II, представлена Формулою III або Формулою IV:



Формула III



Формула IV

або її фармацевтично прийнятна сіль або естер;

де:

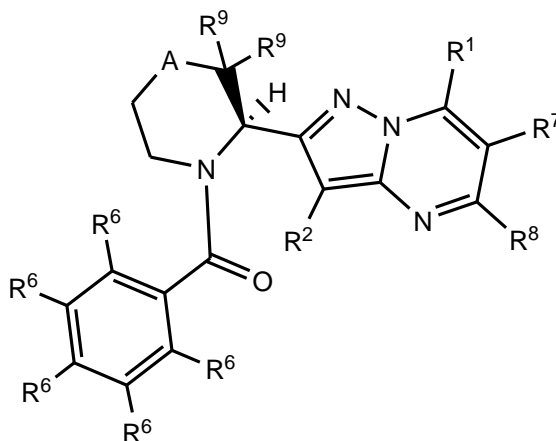
- 5 А являє собою $-(C(R^4)_2)_n$, причому будь-який з $C(R^4)_2$ у зазначеному $-(C(R^4)_2)_n$ може бути необов'язково замінений на -O-, -S-, або $-S(O)_p$;
- п дорівнює 3 або 4;
- кожен p дорівнює 1 або 2;
- кожен з $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7$ або R^8 незалежно являє собою H, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN , NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, галоген, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або (C_4-C_8) карбоцикліалкіл;
- 10 два R^4 на сусідніх атомах вуглецю разом можливо утворюють подвійний зв'язок між двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, або можливо утворюють (C_3-C_7) циклоалکیلне кільце, причому один атом вуглецю зазначеного (C_3-C_7) циклоалکیلного кільця може бути необов'язково замінений на -O-, -S-, $-S(O)_p$ -, -NH- або $-NR^a$;
- 15 чотири R^4 на сусідніх атомах вуглецю разом утворюють можливо заміщене C_6 арильне кільце;
- 20 два R^4 на одному атомі вуглецю разом можливо утворюють (C_3-C_7) циклоалکیلне кільце, причому один атом вуглецю зазначеного (C_3-C_7) циклоалکیلного кільця може бути необов'язково замінений на -O-, -S-, $-S(O)_p$ -, -NH- або $-NR^a$;
- кожен з R^a незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) галоалкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або (C_4-C_8) карбоцикліалкіл;
- 25 кожен з R^{11} або R^{12} незалежно являє собою H, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл, (C_4-C_8) карбоцикліалкіл, $-C(=O)R^a$, $-S(O)_pR^a$, або арил (C_1-C_8) алкіл; або R^{11} та R^{12} , разом з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, утворюють 3-7-членне гетероциклічне кільце, причому будь-який з атомів вуглецю зазначеного гетероциклічного кільця може необов'язково бути замінений на -O-, -S-, $-S(O)_p$ -, -NH- або $-NR^a$; та
- 30 причому кожен (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) галоалкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або (C_4-C_8) карбоцикліалкіл у кожному з $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8, R^{11}$ або R^{12} незалежно можливо містить як замісники один або більше з наступного: галоген, гідрокси, NH_2 , CN , N_3 , $N(R^a)_2$, SH, SR^a , $S(O)_pR^a$ або OR^a .
- 35 У одному варіанті здійснення Формули III або IV сполука представлена Формулою III. У іншому аспекті цього варіанту здійснення А являє собою $-(C(R^4)_2)_3$ -. У іншому аспекті цього варіанту здійснення А являє собою $-(C(R^4)_2)_4$ -. У іншому аспекті цього варіанту здійснення А являє собою $-C(R^4)_2O C(R^4)_2$ -. У іншому аспекті цього варіанту здійснення А являє собою $-C(R^4)_2SC(R^4)_2$ -. У іншому аспекті цього варіанту здійснення А являє собою $-C(R^4)_2S(O)_pC(R^4)_2$ -. У іншому аспекті цього варіанту здійснення кожен з R^3 являє собою H. У іншому аспекті цього варіанту здійснення R^2 являє собою H. У іншому аспекті цього варіанту здійснення кожен з R^3 та R^2 являє собою H. У іншому аспекті цього варіанту здійснення R^8 являє собою можливо заміщений (C_3-C_7) циклоалкіл.
- 40 У іншому варіанті здійснення Формули III або IV сполука представлена Формулою III, де А являє собою $-(C(R^4)_2)_3$ -. У іншому аспекті цього варіанту здійснення кожен з R^4 являє собою H. У іншому аспекті цього варіанту здійснення щонайменше один R^4 являє собою можливо

5

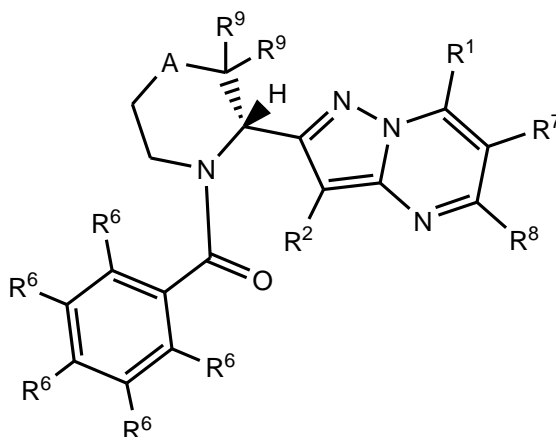
10

25

35



Формула V



Формула VI

або її фармацевтично прийнятна сіль або естер;

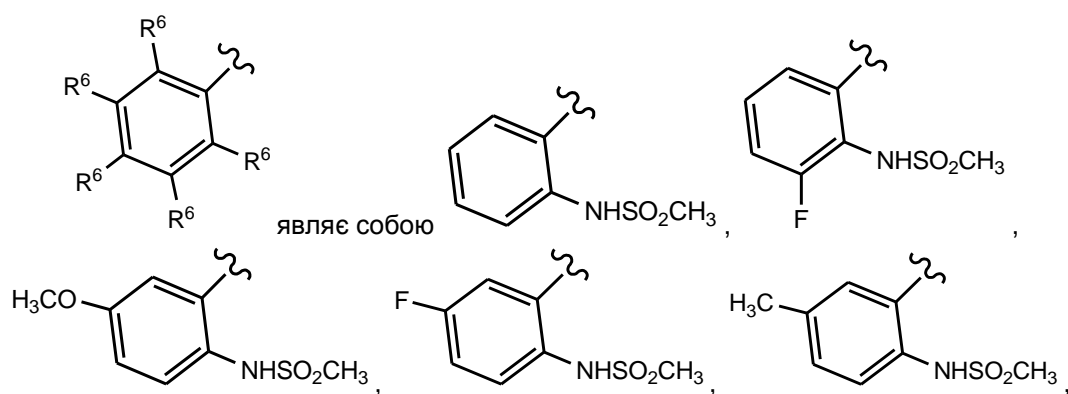
де:

- 5 А являє собою $-(C(R^4)_2)_2-$, $-(C(R^4)_2)_2-$, $-O-$, $-S-$, або $-S(O)_p-$;
кожен р дорівнює 1 або 2;
кожен з R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^7 або R^8 незалежно являє собою H, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$,
 $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN , NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$,
 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$,
10 галоген, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20}
гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або (C_4-C_8) карбоцикліалкіл;
кожен з R^a незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) галоалкіл, (C_2-C_8) алкеніл, $(C_2-$
 $C_8)$ алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або $(C_4-$
 $C_8)$ карбоцикліалкіл;
15 кожен з R^9 незалежно являє собою H, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, $(C_3-$
 $C_7)$ циклоалкіл або (C_4-C_8) карбоцикліалкіл;
кожен з R^{11} або R^{12} незалежно являє собою H, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл,
арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл, (C_4-C_8) карбоцикліалкіл,
 $-C(=O)R^a$, $-S(O)_pR^a$, або арил (C_1-C_8) алкіл; або R^{11} та R^{12} , разом з атомом азоту, до якого вони
20 обидва приєднані, утворюють 3-7-членне гетероциклічне кільце, причому будь-який з атомів
вуглецю зазначеного гетероциклічного кільця може необов'язково бути замінений на $-O-$, $-S-$, $-$
 $S(O)_p-$, $-NH-$ або $-NR^a-$; та
причому кожен (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) галоалкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил $(C_1-$
 $C_8)$ алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або (C_4-C_8) карбоцикліалкіл у
25 кожному з R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} або R^{12} незалежно можливо містить як замісники один
або більше з наступного: галоген, гідрокси, NH_2 , CN , N_3 , $N(R^a)_2$, SH , SR^a , $S(O)_pR^a$ або OR^a .
У одному варіанті здійснення Формули V або VI сполука представлена Формулою V. У
іншому аспекті цього варіанту здійснення А являє собою $-(C(R^4)_2)_2-$. У іншому аспекті цього
варіанту здійснення А являє собою $-C(R^4)_2-$. У іншому аспекті цього варіанту здійснення А являє
30 собою $-O-$. У іншому аспекті цього варіанту здійснення А являє собою $-S-$. У іншому аспекті
цього варіанту здійснення А являє собою $-S(O)_p-$. У іншому аспекті цього варіанту здійснення R^2
являє собою H. У іншому аспекті цього варіанту здійснення R^8 являє собою можливо заміщений
 (C_3-C_7) циклоалкіл. У іншому аспекті цього варіанту здійснення щонайменше один R^6 являє
собою $-NR^{11}S(O)_pR^a$. У іншому аспекті цього варіанту здійснення щонайменше один R^6 являє
35 собою $NR^{11}C(O)R^{11}$. У іншому аспекті цього варіанту здійснення щонайменше один R^6 являє
собою $NR^{11}R^{12}$. У іншому аспекті цього варіанту здійснення щонайменше один R^6 являє собою
галоген. У іншому аспекті цього варіанту здійснення R^1 являє собою H. У іншому аспекті цього
варіанту здійснення R^1 являє собою можливо заміщений (C_1-C_8) алкіл. У іншому аспекті цього
варіанту здійснення R^1 являє собою метил. У іншому аспекті цього варіанту здійснення R^1 являє
40 собою OR^{11} . У іншому аспекті цього варіанту здійснення кожен з R^3 та R^2 являє собою H.
У іншому варіанті здійснення Формули V або VI сполука представлена Формулою V, де А
являє собою $-C(R^4)_2-$. У іншому аспекті цього варіанту здійснення кожен з R^4 являє собою H. У
іншому аспекті цього варіанту здійснення один R^4 являє собою можливо заміщений $(C_1-$
 $C_8)$ алкіл, а інший R^4 являє собою H. У іншому аспекті цього варіанту здійснення один R^4 являє
45 собою CH_3 , а інший R^4 являє собою H. У іншому аспекті цього варіанту здійснення R^2 являє
собою H. У іншому аспекті цього варіанту здійснення R^8 являє собою можливо заміщений $(C_3-$

C_7)циклоалкіл. У іншому аспекті цього варіанту здійснення щонайменше один R^6 являє собою $-NR^{11}S(O)_pR^a$. У іншому аспекті цього варіанту здійснення щонайменше один R^6 являє собою $-NR^{11}C(O)R^{11}$. У іншому аспекті цього варіанту здійснення щонайменше один R^6 являє собою $-NR^{11}R^{12}$. У іншому аспекті цього варіанту здійснення щонайменше один R^6 являє собою галоген.

- 5 У іншому аспекті цього варіанту здійснення R^1 являє собою H. У іншому аспекті цього варіанту здійснення R^1 являє собою можливо заміщений (C_1-C_8) алкіл. У іншому аспекті цього варіанту здійснення R^1 являє собою метил. У іншому аспекті цього варіанту здійснення R^1 являє собою OR^{11} . У іншому аспекті цього варіанту здійснення кожен з R^3 та R^2 являє собою H. У іншому аспекті цього варіанту здійснення кожен з R^9 являє собою H. У іншому аспекті цього варіанту здійснення один R^9 являє собою H, а інший R^9 являє собою можливо заміщений (C_1-C_8) алкіл. У іншому аспекті цього варіанту здійснення один R^9 являє собою H, а інший R^9 являє собою метил.

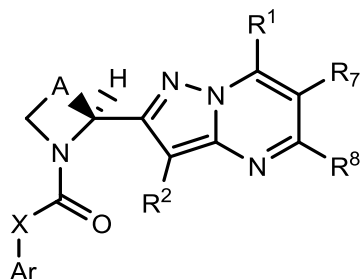
- У іншому варіанті здійснення Формули V або VI сполука представлена Формулою V, де A являє собою $-C(R^4)_2-$ та R^2 являє собою H. У іншому аспекті цього варіанту здійснення кожен з R^4 являє собою H. У іншому аспекті цього варіанту здійснення один R^4 являє собою можливо заміщений (C_1-C_8) алкіл, а інший R^4 являє собою H. У іншому аспекті цього варіанту здійснення один R^4 являє собою CH_3 , а інший R^4 являє собою H. У іншому аспекті цього варіанту здійснення R^8 являє собою можливо заміщений (C_3-C_7) циклоалкіл. У іншому аспекті цього варіанту здійснення щонайменше один R^6 являє собою $-NR^{11}S(O)_pR^a$. У іншому аспекті цього варіанту здійснення щонайменше один R^6 являє собою $-NR^{11}C(O)R^{11}$. У іншому аспекті цього варіанту здійснення щонайменше один R^6 являє собою $-NR^{11}R^{12}$. У іншому аспекті цього варіанту здійснення щонайменше один R^6 являє собою галоген. У іншому аспекті цього варіанту здійснення R^1 являє собою H. У іншому аспекті цього варіанту здійснення R^1 являє собою можливо заміщений (C_1-C_8) алкіл. У іншому аспекті цього варіанту здійснення R^1 являє собою CH_3 . У іншому аспекті цього варіанту здійснення R^1 являє собою OR^{11} . У іншому аспекті цього варіанту здійснення щонайменше один R^6 являє собою $NHSO_2CH_3$. У іншому аспекті цього варіанту здійснення R^1 являє собою OR^{11} . У іншому аспекті цього варіанту здійснення R^1 являє собою OH. У одному аспекті цього варіанту здійснення R^1 являє собою можливо заміщений (C_1-C_8) алкіл, та R^8 являє собою можливо заміщений (C_3-C_7) циклоалкіл. У іншому аспекті цього варіанту здійснення R^1 являє собою метил та R^8 являє собою циклопропіл. У іншому аспекті цього варіанту здійснення кожен з R^3 та R^2 являє собою H. У іншому аспекті цього варіанту здійснення кожен з R^9 являє собою H. У іншому аспекті цього варіанту здійснення один R^9 являє собою H, а інший R^9 являє собою можливо заміщений (C_1-C_8) алкіл. У іншому аспекті цього варіанту здійснення один R^9 являє собою H, а інший R^9 являє собою метил. У іншому аспекті цього варіанту здійснення



R^3 та R^2 являє собою H. У іншому аспекті цього варіанту здійснення кожен з R^9 являє собою H. У іншому аспекті цього варіанту здійснення один R^9 являє собою H, а інший R^9 являє собою можливо заміщений (C_1-C_8) алкіл. У іншому аспекті цього варіанту здійснення один R^9 являє собою H, а інший R^9 являє собою метил.

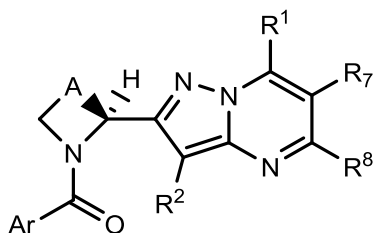
- 5 У іншому варіанті здійснення сполук Формули I-VI, кожен з R^7 або R^8 незалежно являє собою H, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN , NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, галоген, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або (C_4-C_8) карбоциклілалкіл. У одному аспекті цього варіанту здійснення R^7 або R^8 являє собою H, OR^{11} , галоген, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, або (C_2-C_8) алкініл. У одному аспекті цього варіанту здійснення кожен з R^7 та R^8 можливо заміщений (C_1-C_8) алкілом. У одному аспекті цього варіанту здійснення один з R^7 або R^8 являє собою H, а інший з R^7 або R^8 являє собою можливо заміщений (C_1-C_8) алкіл. У одному аспекті цього варіанту здійснення R^7 являє собою можливо заміщений (C_1-C_8) алкіл, та R^8 являє собою можливо заміщений (C_3-C_7) циклоалкіл. У іншому аспекті цього варіанту здійснення R^7 являє собою H та R^8 являє собою можливо заміщений (C_3-C_7) циклоалкіл. У іншому аспекті цього варіанту здійснення R^7 являє собою H та R^8 являє собою циклопропіл. У одному аспекті цього варіанту здійснення один з R^7 або R^8 являє собою галоген, а інший з R^7 або R^8 являє собою можливо заміщений (C_1-C_8) алкіл. У одному аспекті цього варіанту здійснення один з R^7 або R^8 являє собою OR^{11} , а інший з R^7 або R^8 являє собою можливо заміщений (C_1-C_8) алкіл. У одному аспекті цього варіанту здійснення R^7 та R^8 кожен являє собою CH_3 . У одному аспекті цього варіанту здійснення один з R^7 або R^8 являє собою H, а інший з R^7 або R^8 являє собою CH_3 . У одному аспекті цього варіанту здійснення один з R^7 або R^8 являє собою галоген, а інший з R^7 або R^8 являє собою CH_3 . У одному аспекті цього варіанту здійснення один з R^7 та R^8 являє собою OR^{11} , а інший з R^7 та R^8 являє собою CH_3 .

У іншому варіанті реалізації запропонована сполука Формули I або Формули II, представлена Формулою VII або Формулою VIII:

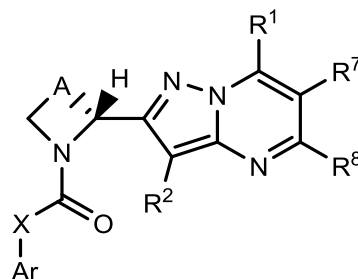


Формула VII

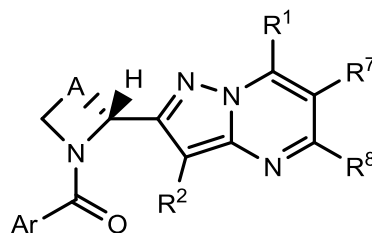
У іншому варіанті реалізації запропонована сполука Формули I або Формули II, представлена Формулою VIIa або Формулою VIIIa:



Формула VIIa

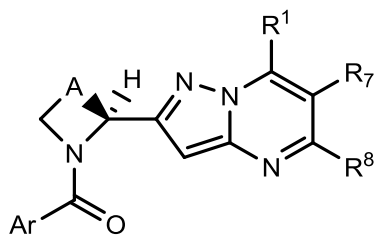


Формула VIII

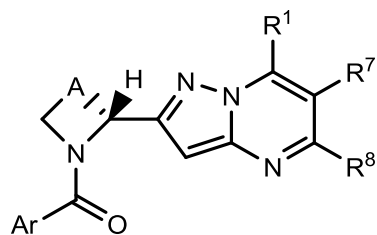


Формула VIIIa

- 30 У іншому варіанті реалізації запропонована сполука Формули I або Формули II, представлена Формулою VIIb або Формулою VIIIb:

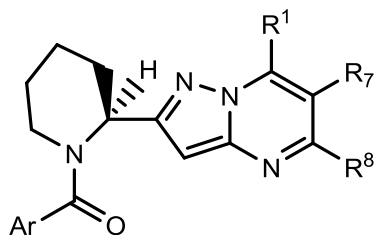


Формула VIIb

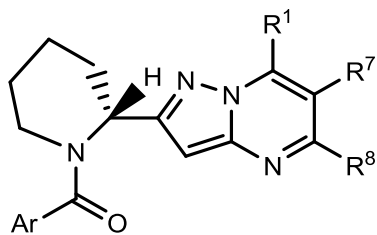


Формула VIIIb

У іншому варіанті реалізації запропонована сполука Формули I або Формули II, представлена Формулою VIIc або Формулою VIIIc:

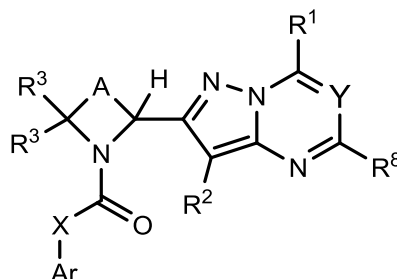


Формула VIIc



Формула VIIIc

У іншому варіанті реалізації запропонована сполука Формули IX:



Формула IX

або її фармацевтично прийнятна сіль або естер;

де:

А являє собою $-(C(R^4)_2)_n-$, причому будь-який з $C(R^4)_2$ у зазначеному $-(C(R^4)_2)_n-$ може бути

необов'язково замінений на $-O-$, $-S-$, $S(O)_p-$, NH або NR^a ;

n дорівнює 3, 4, 5 або 6;

кожен p дорівнює 1 або 2;

Ar являє собою C_2-C_{20} гетероциклічну групу або C_6-C_{20} арильну групу, причому зазначена C_2-C_{20} гетероциклічна група або C_6-C_{20} арильна група можливо містить як замісники від 1 до 5

R^6 ; X являє собою $-(CR^{13}R^{14})-$, $-N(CH_2R^{14})-$ або X відсутній;

Y являє собою N або CR^7 ;

кожен з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 або R^8 незалежно являє собою H, оксо, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN , NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, галоген, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або (C_4-C_8) карбоцикліалкіл;

два R^4 на сусідніх атомах вуглецю разом можливо утворюють подвійний зв'язок між двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, або можливо утворюють (C_3-C_7) циклоалкільне кільце, причому один атом вуглецю зазначеного (C_3-C_7) циклоалкільного кільця може бути необов'язково замінений на $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ або $-NR^a-$;

чотири R^4 на сусідніх атомах вуглецю разом можливо утворюють можливо заміщене C_6 арильне кільце;

два R^4 на одному атомі вуглецю разом можливо утворюють (C_3-C_7) циклоалکیلне кільце, причому один атом вуглецю зазначеного (C_3-C_7) циклоалкільного кільця може бути необов'язково замінений на $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ або $-NR^a-$;

два R^6 на сусідніх атомах вуглецю разом можливо утворюють (C_3-C_7) циклоалکیلне кільце, причому один атом вуглецю зазначеного (C_3-C_7) циклоалкільного кільця може бути необов'язково замінений на $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ або $-NR^a-$;

будь-який R^6 , розташований у положенні, сусідньому з обов'язковою карбонільною групою зазначеного Ar , разом з R^3 можливо утворює зв'язок або групу $-(C(R^5)_2)_m-$, де m дорівнює 1 або 2;

будь-який R^6 , розташований у положенні, сусідньому з обов'язковою карбонільною групою зазначеного Ar , разом з R^2 можливо утворюють зв'язок;

кожен з R^a незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) галоалкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або (C_4-C_8) карбоцикліалкіл, причому будь-який (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) галоалкіл, (C_2-C_8) алкеніл або (C_2-C_8) алкініл у R^a можливо містить як замісники один або більше OH , NH_2 , CO_2H , C_2-C_{20} гетероцикліл, та при цьому будь-який арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або (C_4-C_8) карбоцикліалкіл у R^a можливо містить як замісники один або більше OH , NH_2 , CO_2H , C_2-C_{20} гетероцикліл або (C_1-C_8) алкіл;

кожен з R^{11} або R^{12} незалежно являє собою H , (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл, (C_4-C_8) карбоцикліалкіл, $-C(=O)R^a$, $-S(O)_pR^a$, або арил (C_1-C_8) алкіл; або R^{11} та R^{12} , разом з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, утворюють 3-7-членне гетероциклічне кільце, причому будь-який з атомів вуглецю зазначеного гетероциклічного кільця може необов'язково бути замінений на $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$, $-NR^a-$ або $-C(O)-$;

R^{13} являє собою H або (C_1-C_8) алкіл;

R^{14} являє собою H , (C_1-C_8) алкіл, $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ або $NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$; та

причому кожен (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або (C_4-C_8) карбоцикліалкіл у кожному з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{11} або R^{12} незалежно можливо містить як замісники один або більше з наступного: оксо, галоген, гідрокси, NH_2 , CN , N_3 , $N(R^a)_2$, NHR^a , SH , SR^a , $S(O)_pR^a$, OR^a , (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) галоалкіл, $-C(O)R^a$, $-C(O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NH_2$, $NHS(O)_pR^a$, $NR^aS(O)_pR^a$, $NHC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NHC(O)OR^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NHR^a$, $NR^aC(O)N(R^a)_2$, $NR^aC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^a$, $NHC(O)N(R^a)_2$, $NHC(O)NH_2$, $=NH$, $=NOH$, $=NOR^a$, $NR^aS(O)_pNHR^a$, $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $NR^aS(O)_pNH_2$, $NHS(O)_pNHR^a$, $NHS(O)_pN(R^a)_2$, $NHS(O)_pNH_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OP(O)(OH)_2$ або R^a ;

за умови, що ця сполука не є ні однією з наступних:

(2-фторфеніл)(2-(5-метил-7-(трифторметил)піразол-[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-іл)метанон;

2-(7-гідрокси-5-метилпіразол-[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-іл)(3,4,5-триметоксифеніл)метанон;

4-фтор-3-(2-(7-гідрокси-5-метилпіразол-[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоніл)-N-метилбензолсульфонамід;

N-(2-(2-(7-гідрокси-5-метилпіразол-[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоніл)феніл)метансульфонамід;

(2-(5-етил-7-гідроксипіразол-[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-іл)(3,4,5-триметоксифеніл)метанон;

N-(2-(2-(5-етил-7-гідроксипіразол-[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоніл)феніл)метансульфонамід;

(2-(7-гідрокси-5,6-диметилпіразол-[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-іл)(3,4,5-триметоксифеніл)метанон;

N-(2-(2-(7-гідрокси-5,6-диметилпіразол-[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоніл)феніл)метансульфонамід; або

(2-(6-фтор-7-гідрокси-5-метилпіразол-[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-іл)(3,4,5-триметоксифеніл)метанон.

Конкретні значення для радикалів, замісників та діапазонів, перераховані нижче, приведені виключно у цілях ілюстрації, вони не виключають інших певних значень або інших значень у межах певних діапазонів для радикалів та замісників. Перераховані нижче конкретні значення є конкретними значеннями для сполук Формул I-IX. Очевидно, що згадування загальної Формули включає всі варіанти цієї формули. Відповідно, вказівка на Формулу VII включає формули VIIa,

VIIb та VIIc, якщо не зазначено інше, а вказівка на Формулу I-IX включає Формули I, Ia, II, IIa, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb, VIIc, VIII, VIIIA, VIIIB, VIIIC та IX, якщо не зазначено інше.

У одному варіанті здійснення винахід включає сполуки Формули I.

У іншому варіанті здійснення винахід включає сполуки Формули VII.

5 Одне з конкретних значень для R^2 являє собою H.

Одне з конкретних значень для R^3 являє собою H.

Одне з конкретних значень для Y являє собою CR^7 .

Одне з конкретних значень для R^7 являє собою H, галоген або (C_1-C_8) алкіл.

Інше конкретне значення для R^7 являє собою H, фтор, метил або етил.

10 Інше конкретне значення для R^7 являє собою метил.

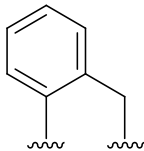
Одне з конкретних значень для n дорівнює 3 або 4.

Конкретну групу сполук становлять сполуки, у яких R^4 являє собою H або можливо заміщений (C_1-C_8) алкіл, або чотири R^4 на сусідніх атомах вуглецю разом можливо утворюють можливо заміщене C_6 арильне кільце.

15 Конкретну групу сполук складають сполуки, в яких одна R^4 група являє собою H, CH_3 або CF_3 , а інші R^4 групи являють собою H.

Інше конкретне значення для R^4 являє собою H.

Одне з конкретних значень для A являє собою $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CF_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ або структуру:



20 Інше конкретне значення для A являє собою $-(CH_2)_3-$.

Одне з конкретних значень для X являє собою $-CR^{13}(NR^{11}C(O)OR^{11})-$, $-CR^{13}(NR^{11}R^{12})-$, $-CR^{13}(NR^{11}S(O)_pR^a)-$ або X відсутній.

Інше конкретне значення для X являє собою $-CH(NHC(O)OC(CH_3)_3)-$, $-CH(NHC(O)OCH_3)-$, $-CH(NH_2)-$, $-CH(NHS(O)_2CH_3)-$, або X відсутній.

25 Конкретну групу сполук складають сполуки, у яких X відсутній.

Одне з конкретних значень для R^1 являє собою H, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN , NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, галоген, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або (C_4-C_8) карбоцикліалкіл, причому будь-який (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або (C_4-C_8) карбоцикліалкіл у R^1 можливо містить як замісники один або більше з наступного: оксо, галоген, гідрокси, NH_2 , CN , N_3 , $N(R^a)_2$, NHR^a , SH , SR^a , $S(O)_pR^a$, OR^a , (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) галоалкіл, $-C(O)R^a$, $-C(O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NH_2$, $NHS(O)_pR^a$, $NR^aS(O)_pR^a$, $NHC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NHC(O)OR^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NHR^a$, $NR^aC(O)N(R^a)_2$, $NR^aC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^a$, $NHC(O)N(R^a)_2$, $NHC(O)NH_2$, $=NH$, $=NOH$, $=NOR^a$, $NR^aS(O)_pNHR^a$, $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $NR^aS(O)_pNH_2$, $NHS(O)_pNHR^a$, $NHS(O)_pN(R^a)_2$, $NHS(O)_pNH_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OP(O)(OH)_2$ або R^a , за умови, що R^1 не є OH або CF_3 , коли R^8 являє собою метил або етил.

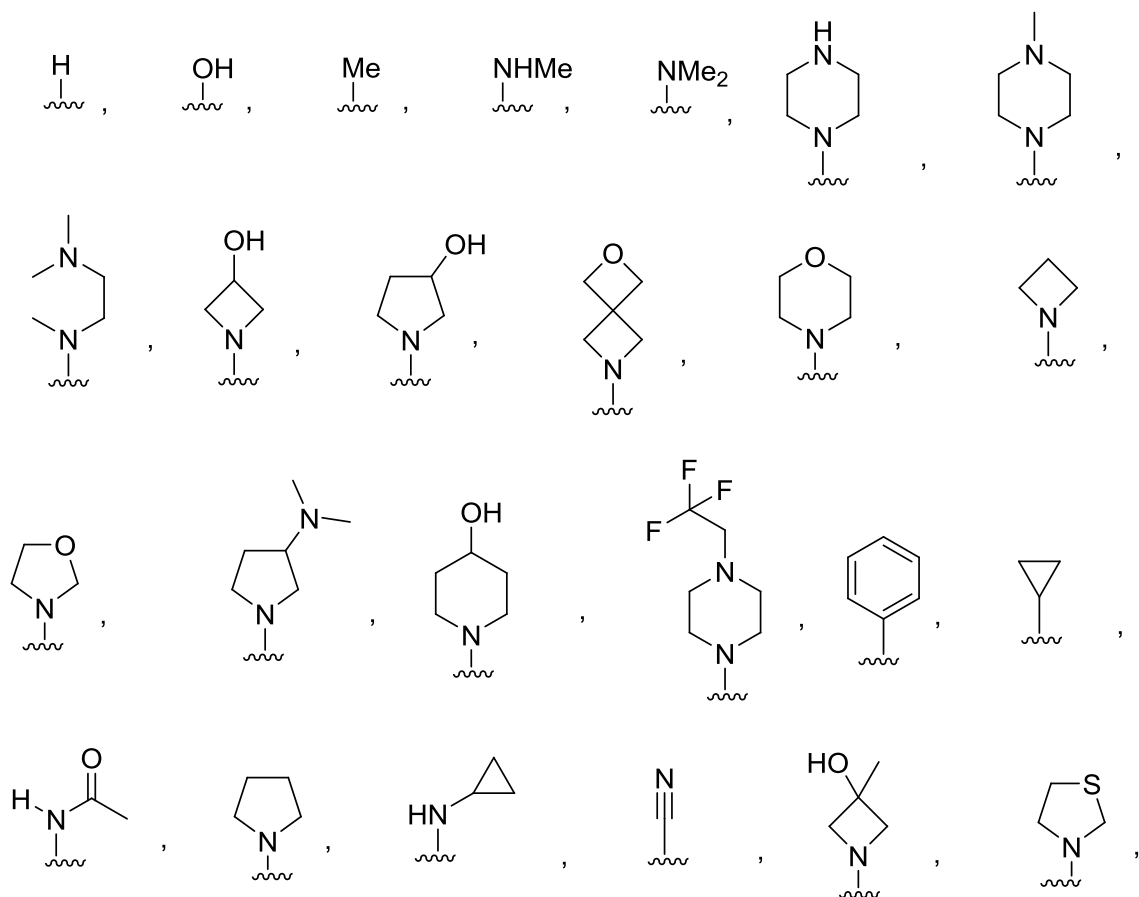
40 Інше конкретне значення для R^1 являє собою H, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN , NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, галоген, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або (C_4-C_8) карбоцикліалкіл, причому будь-який (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або (C_4-C_8) карбоцикліалкіл у R^1 можливо містить як замісники один або більше з наступного: оксо, галоген, гідрокси, NH_2 , CN , N_3 , $N(R^a)_2$, NHR^a , SH , SR^a , $S(O)_pR^a$, OR^a , (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) галоалкіл, $-C(O)R^a$, $-C(O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NH_2$, $NHS(O)_pR^a$, $NR^aS(O)_pR^a$, $NHC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NHC(O)OR^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NHR^a$, $NR^aC(O)N(R^a)_2$, $NR^aC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^a$, $NHC(O)N(R^a)_2$, $NHC(O)NH_2$, $=NH$, $=NOH$, $=NOR^a$, $NR^aS(O)_pNHR^a$, $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $NR^aS(O)_pNH_2$, $NHS(O)_pNHR^a$, $NHS(O)_pN(R^a)_2$, $NHS(O)_pNH_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OP(O)(OH)_2$ або R^a , за умови, що R^1 не є OH або CF_3 .

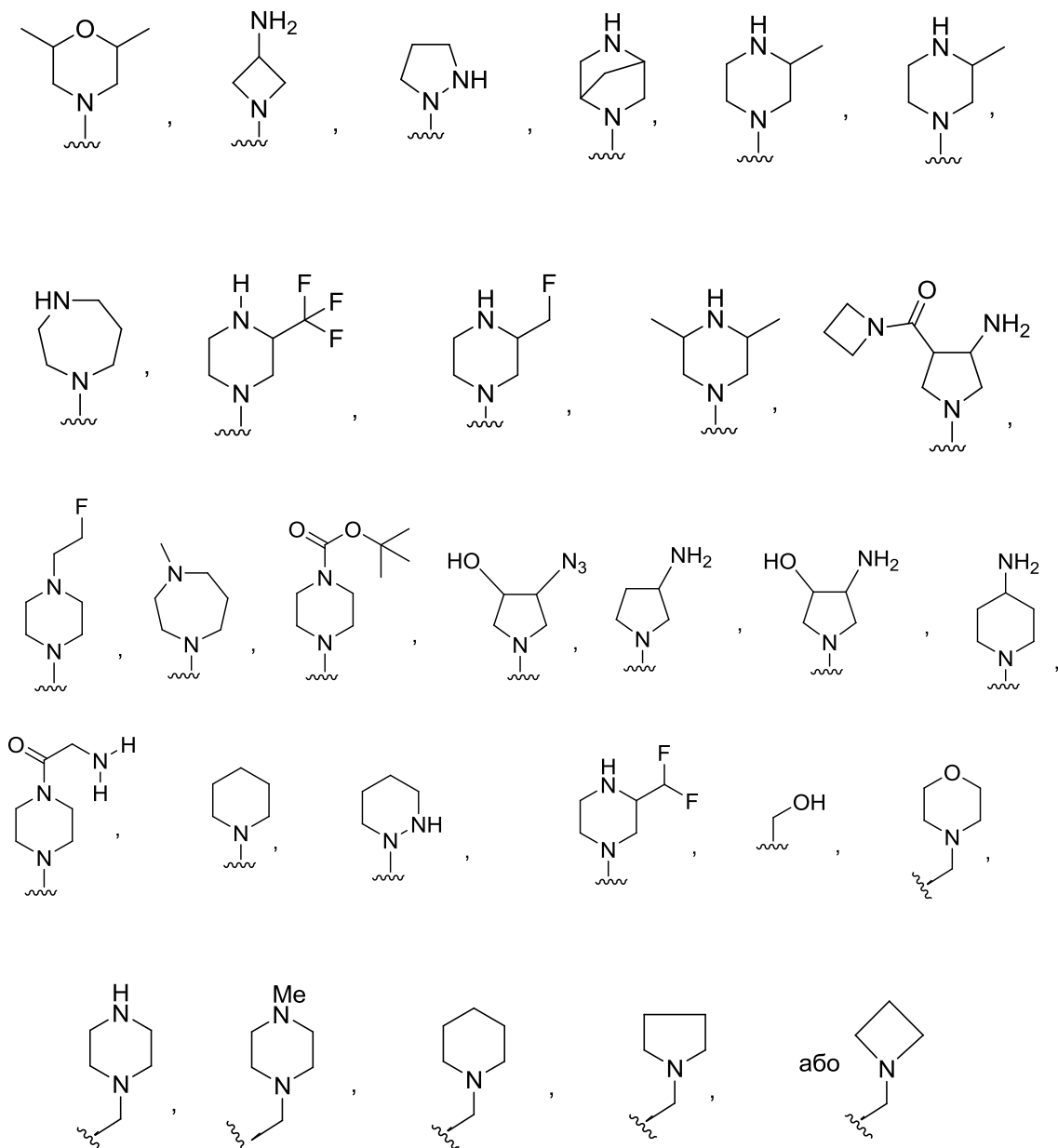
Інше конкретне значення для R^1 являє собою H , OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, CN , (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, або (C_3-C_7) циклоалкіл, причому будь-який (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл або (C_3-C_7) циклоалкіл у R^1 можливо містить як замісники один або більше з наступного: оксо, галоген, гідрокси, NH_2 , CN , N_3 , $N(R^a)_2$, NHR^a , SH , SR^a , $S(O)_pR^a$, OR^a , (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) галоалкіл, $-C(O)R^a$, $-C(O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NH_2$, $NHS(O)_pR^a$, $NR^aS(O)_pR^a$, $NHC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NHC(O)OR^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NHR^a$, $NR^aC(O)N(R^a)_2$, $NR^aC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^a$, $NHC(O)N(R^a)_2$, $NHC(O)NH_2$, $=NH$, $=NOH$, $=NOR^a$, $NR^aS(O)_pNHR^a$, $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $NR^aS(O)_pNH_2$, $NHS(O)_pNHR^a$, $NHS(O)_pN(R^a)_2$, $NHS(O)_pNH_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OP(O)(OH)_2$ або R^a .

Інше конкретне значення для R^1 являє собою H або C_2-C_{20} гетероцикліл, причому будь-який C_2-C_{20} гетероцикліл у R^1 можливо містить як замісники один або більше з наступного: оксо, галоген, гідрокси, NH_2 , CN , N_3 , $N(R^a)_2$, NHR^a , SH , SR^a , $S(O)_pR^a$, OR^a , (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) галоалкіл, $-C(O)R^a$, $-C(O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NH_2$, $NHS(O)_pR^a$, $NR^aS(O)_pR^a$, $NHC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NHC(O)OR^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NHR^a$, $NR^aC(O)N(R^a)_2$, $NR^aC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^a$, $NHC(O)N(R^a)_2$, $NHC(O)NH_2$, $=NH$, $=NOH$, $=NOR^a$, $NR^aS(O)_pNHR^a$, $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $NR^aS(O)_pNH_2$, $NHS(O)_pNHR^a$, $NHS(O)_pN(R^a)_2$, $NHS(O)_pNH_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OP(O)(OH)_2$ або R^a .

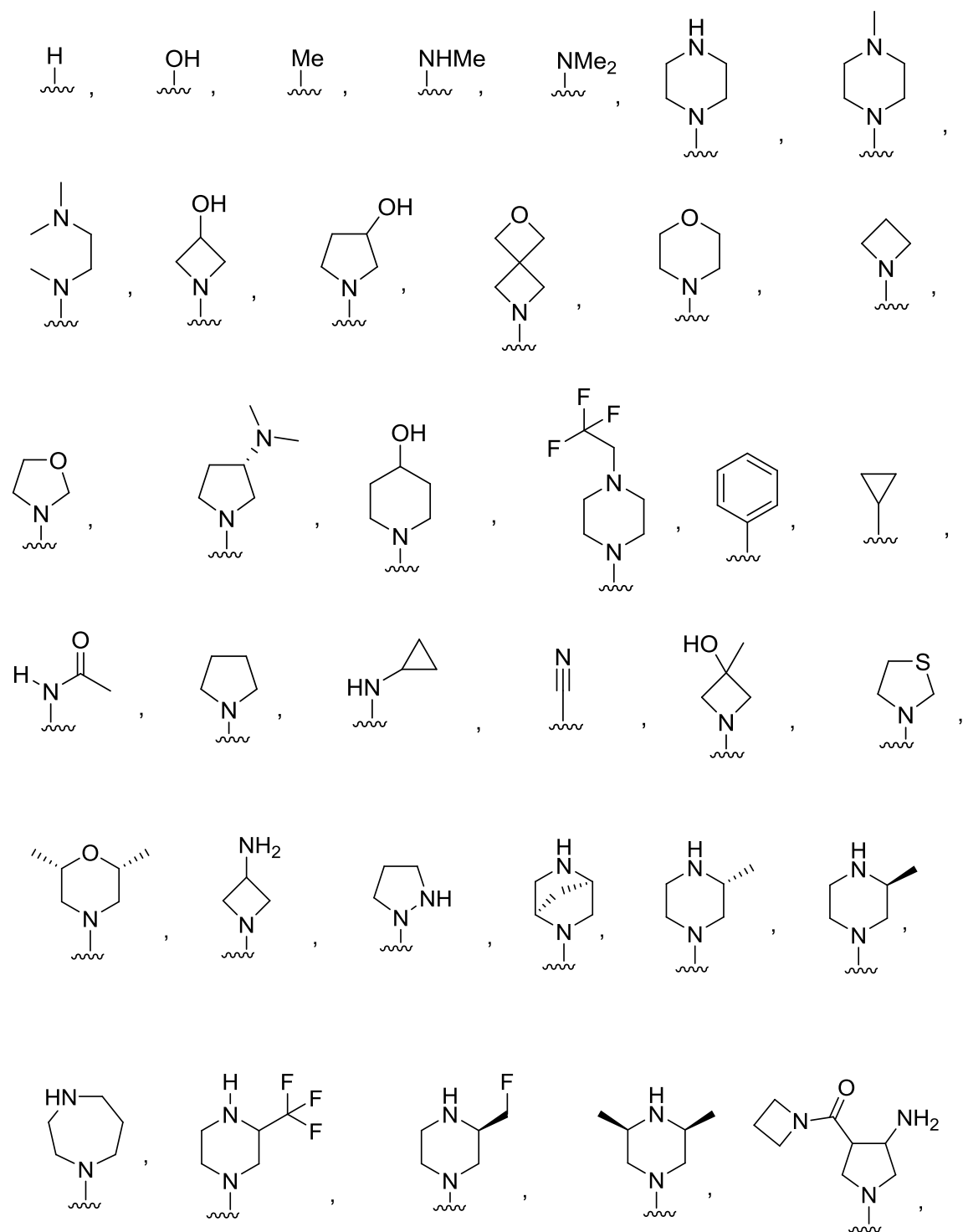
Інше конкретне значення для R^1 являє собою H або C_2-C_{20} гетероцикліл.

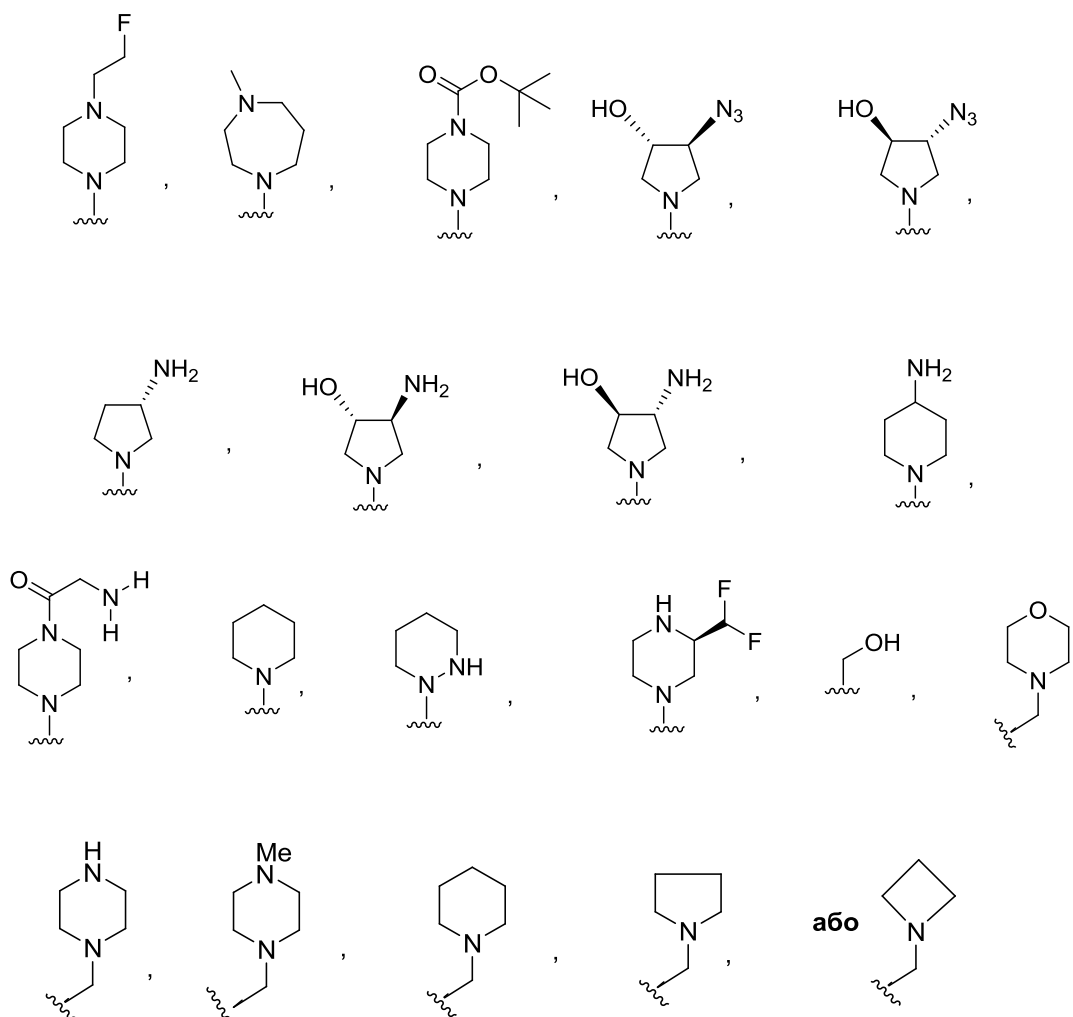
Інше конкретне значення для R^1 являє собою:



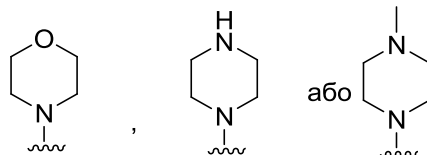


5 Інше конкретне значення для R¹ являє собою:



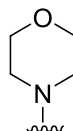


Інше конкретне значення для R^1 являє собою H, метил або:



- 5 Інше конкретне значення для R^1 являє собою H, метил, морфолініл, піперазиніл або N-метилпіперазиніл.

Інше конкретне значення для R^1 являє собою H або:



- 10 Інше конкретне значення для R^1 являє собою H або морфолініл.
Одне з конкретних значень для Ag являє собою C_6 - C_{20} арильну групу, причому зазначена C_6 - C_{20} арильна група можливо містить як замісники від 1 до 5 R^6 .

Інше конкретне значення для Ag являє собою феніл, що можливо містить як замісники від 1 до 5 R^6 .

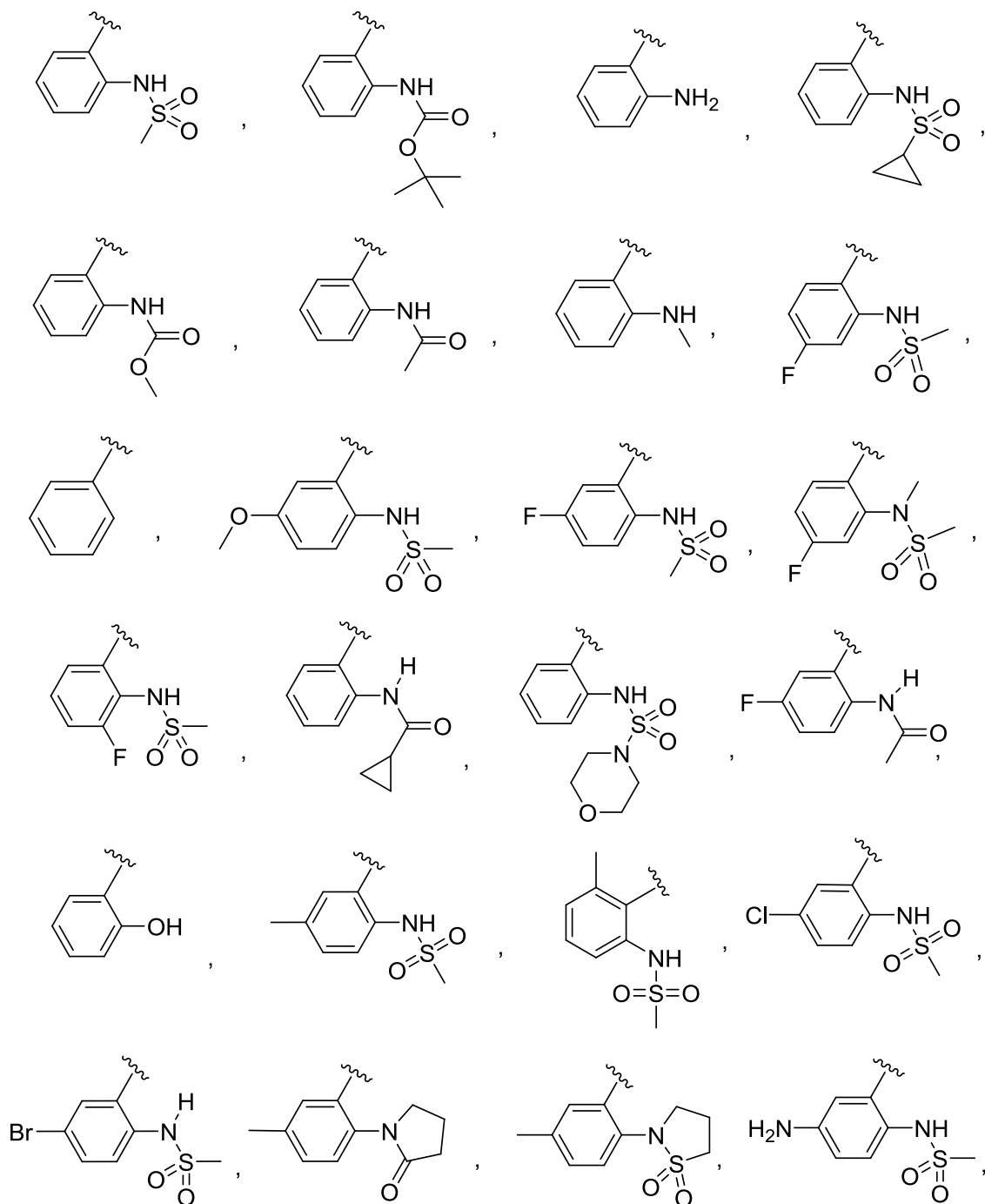
- 15 Одне з конкретних значень для R^6 являє собою OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, CN , $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, галоген, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкініл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл або (C_3-C_7) циклоалкіл, причому будь-який C_1-C_8 алкіл, (C_2-C_8) алкініл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл та (C_3-C_7) циклоалкіл в R^6 можливо містить як замісники один або більше з наступного: оксо, галоген, гідрокси, NH_2 , CN , N_3 , $N(R^a)_2$, NHR^a , SH , SR^a , $S(O)_pR^a$,

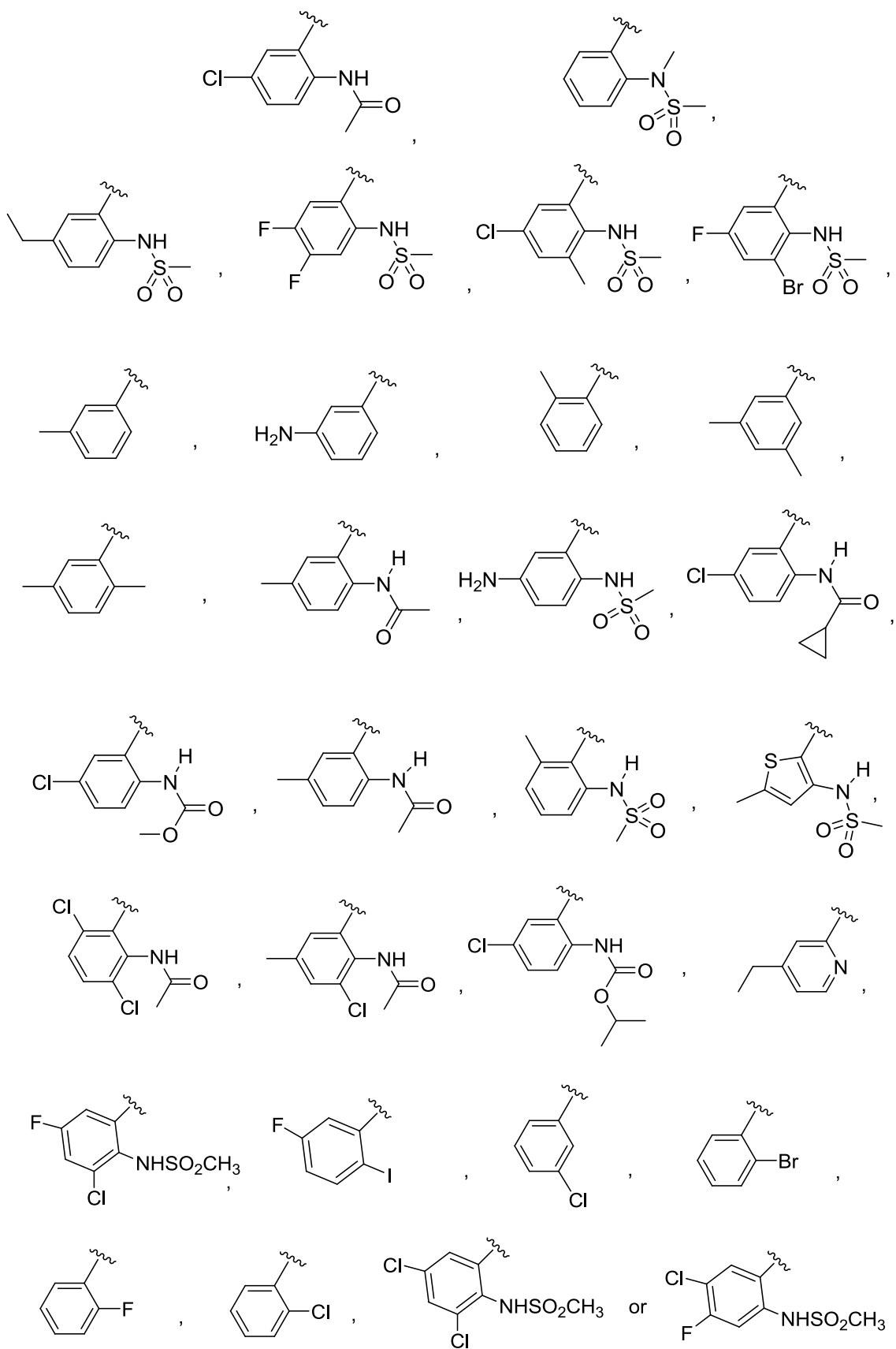
OR^a, (C₁-C₈)алкіл, (C₁-C₈)галоалкіл, -C(O)R^a, -C(O)H, -C(=O)OR^a, -C(=O)OH, -C(=O)N(R^a)₂, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NH₂, NHS(O)_pR^a, NR^aS(O)_pR^a, NHC(O)R^a, NR^aC(O)R^a, NHC(O)OR^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NHR^a, NR^aC(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)NH₂, NHC(O)NHR^a, NHC(O)N(R^a)₂, NHC(O)NH₂, =NH, =NOH, =NOR^a, NR^aS(O)_pNHR^a, NR^aS(O)_pN(R^a)₂, NR^aS(O)_pNH₂, NHS(O)_pNHR^a, NHS(O)_pN(R^a)₂, NHS(O)_pNH₂, -OC(=O)R^a, -OP(O)(OH)₂ або R^a.

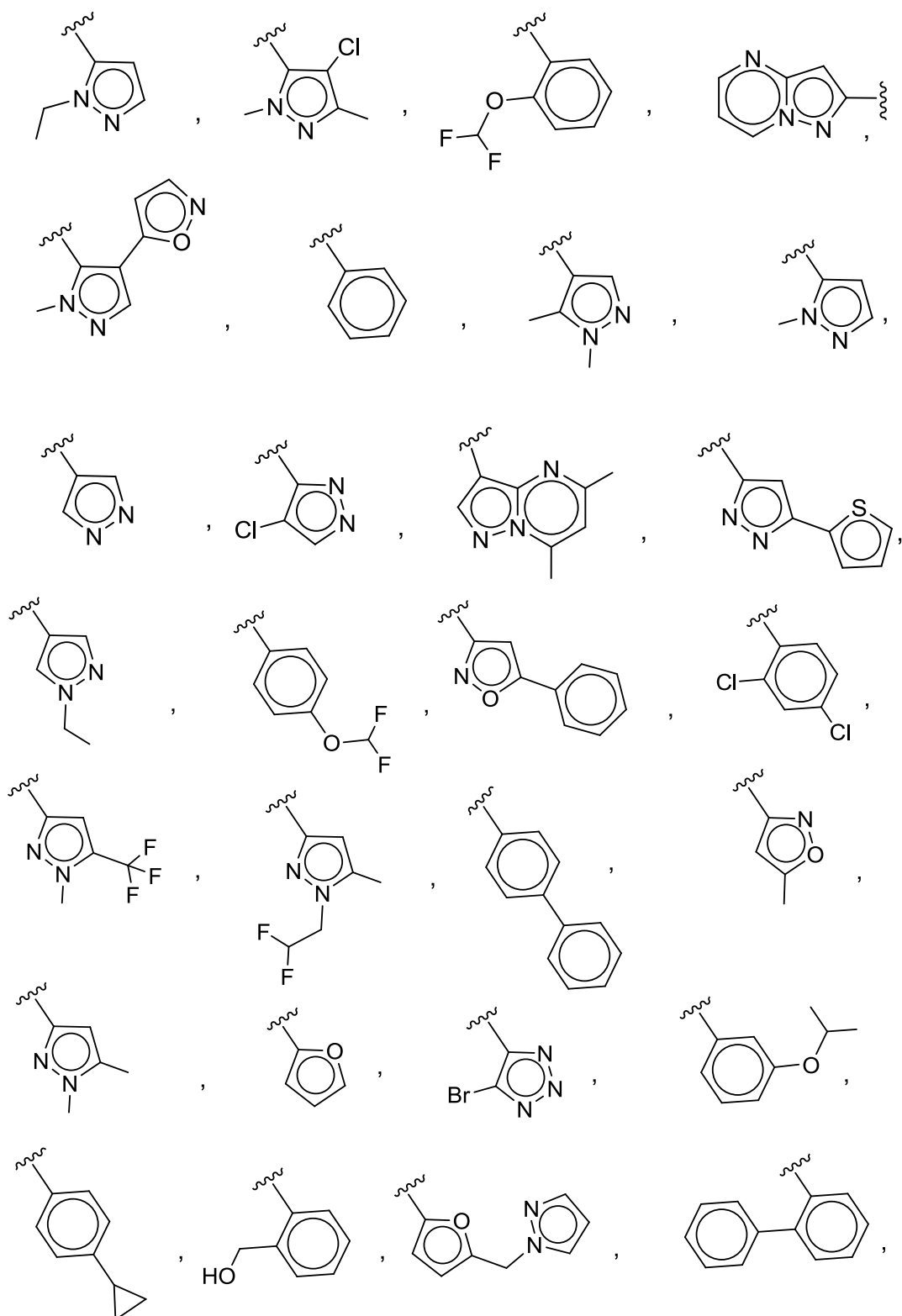
Інше конкретне значення для R⁶ являє собою NR¹¹S(O)_pR^a, NR¹¹C(O)OR¹¹, NR¹¹C(O)R¹¹, (C₁-C₈)алкіл або галоген.

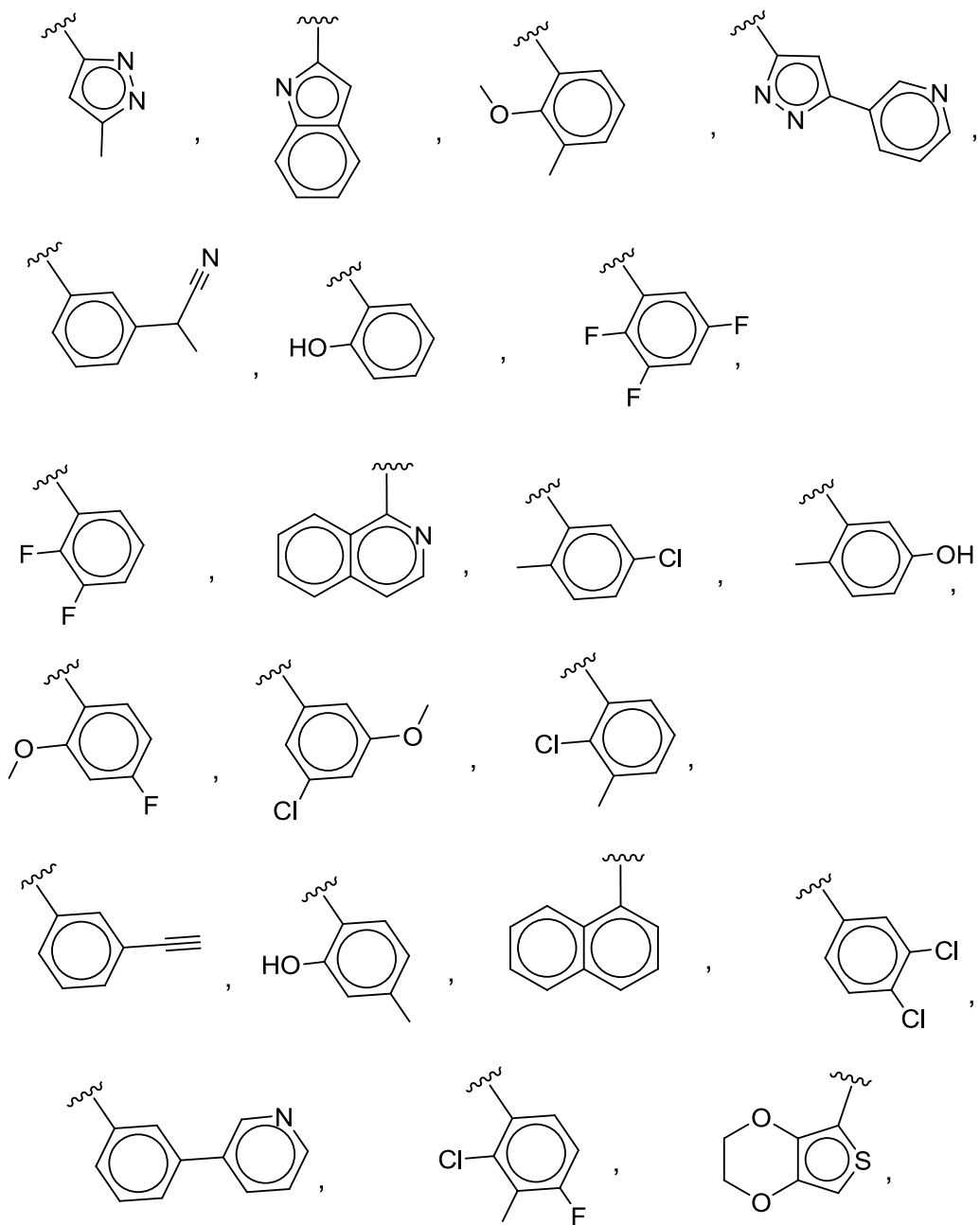
Інше конкретне значення для R⁶ являє собою NR¹¹S(O)_pR^a, NR¹¹C(O)OR¹¹ або галоген.

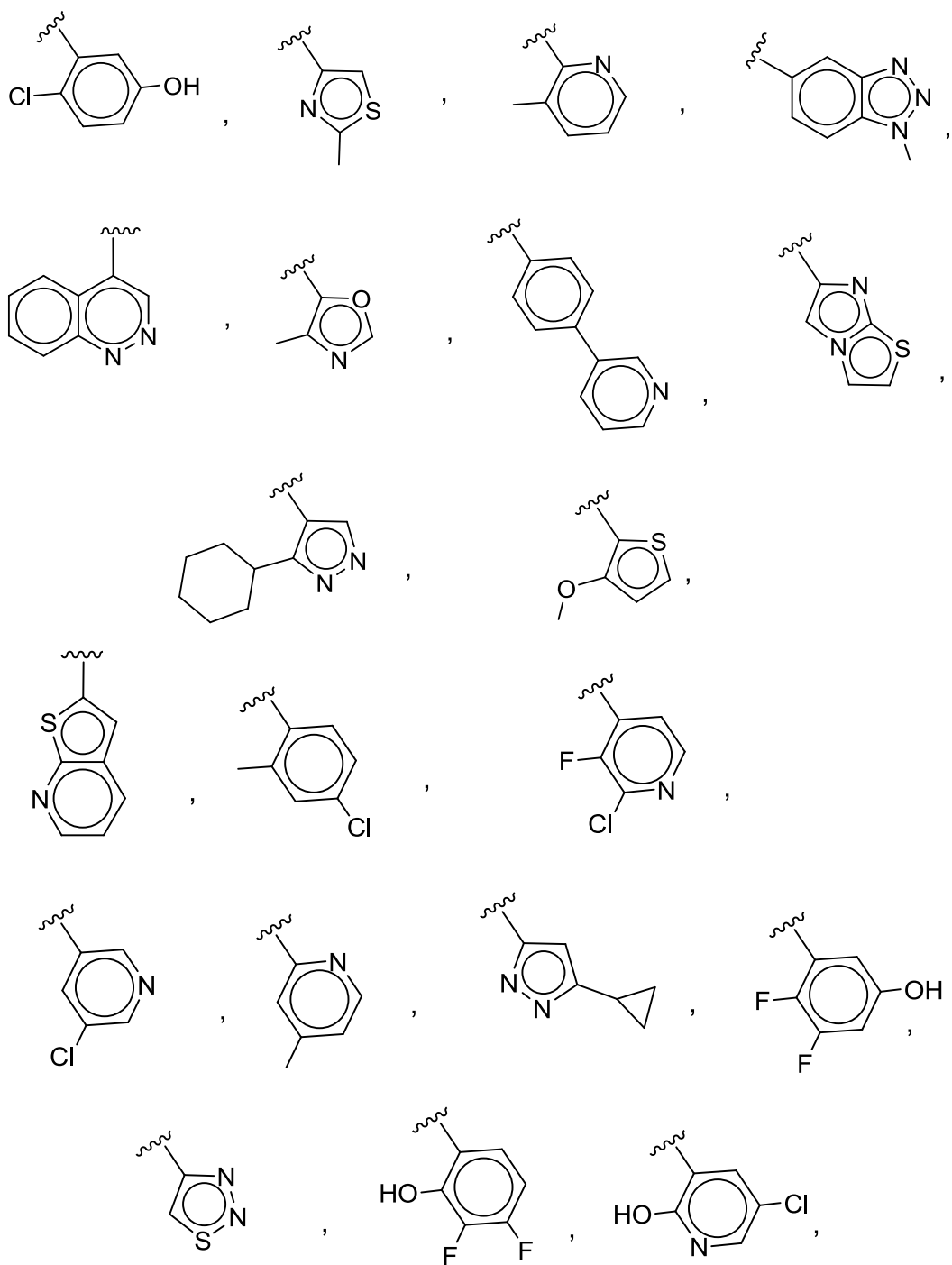
Одне з конкретних значень для Ag являє собою:

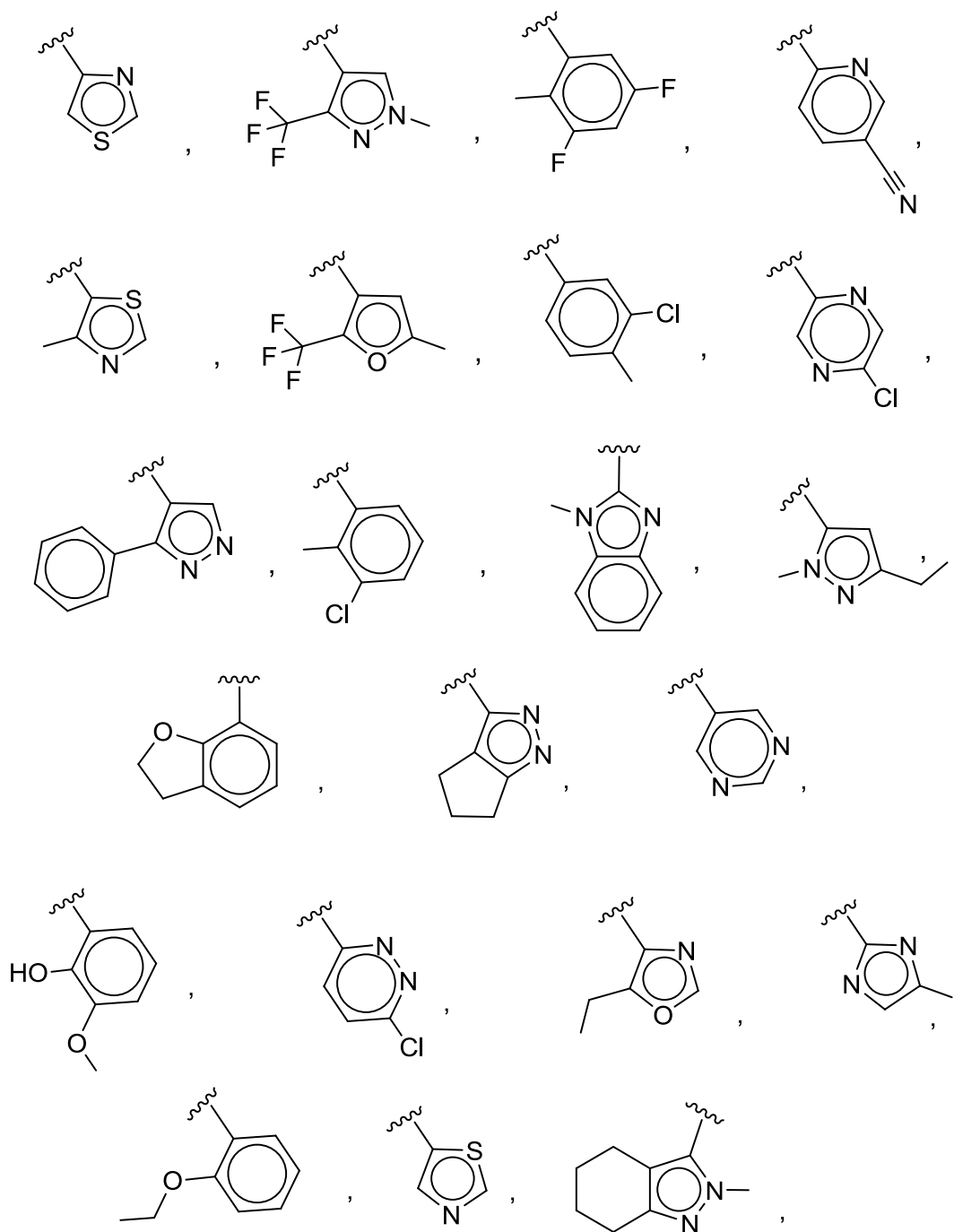


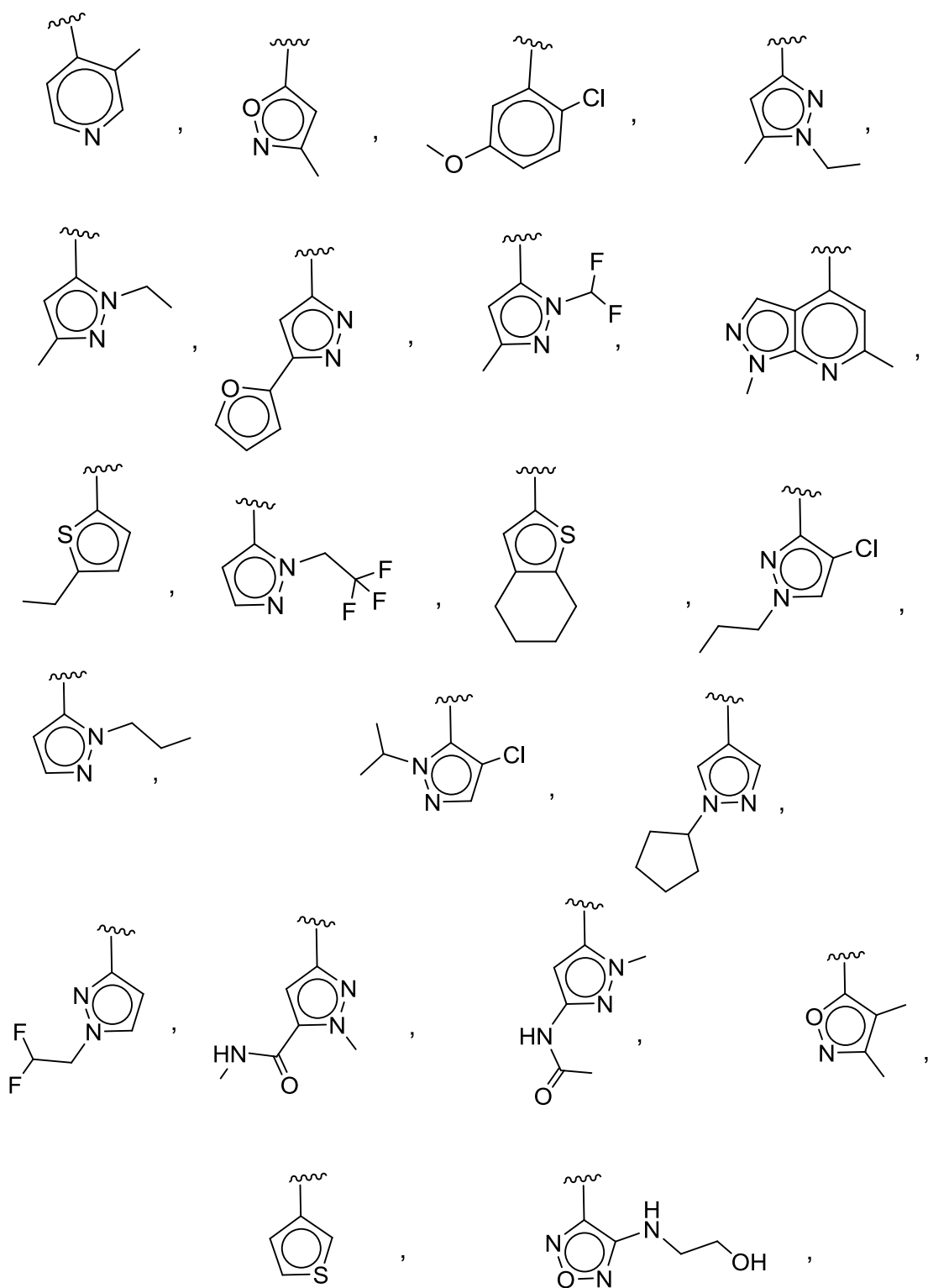


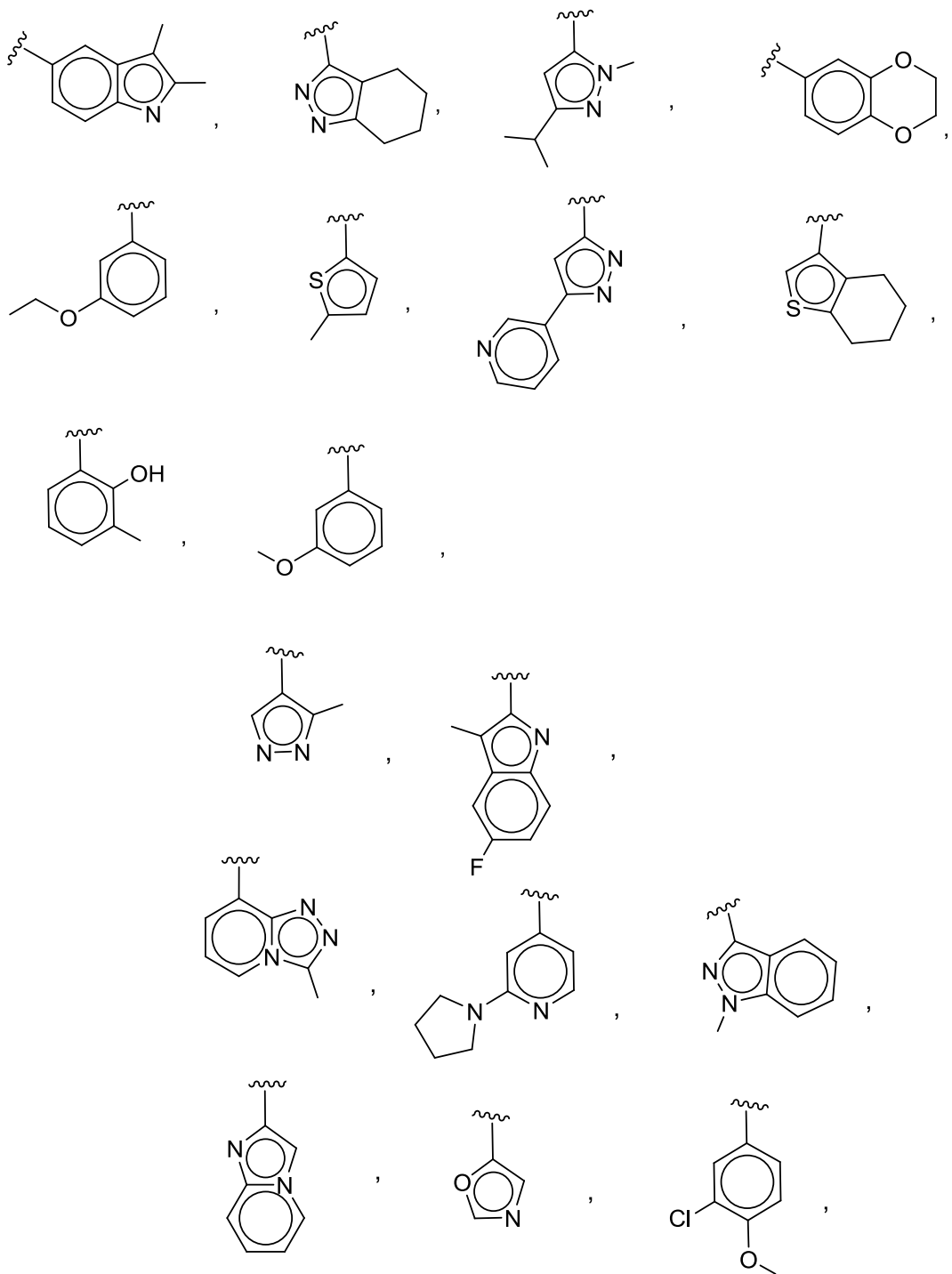


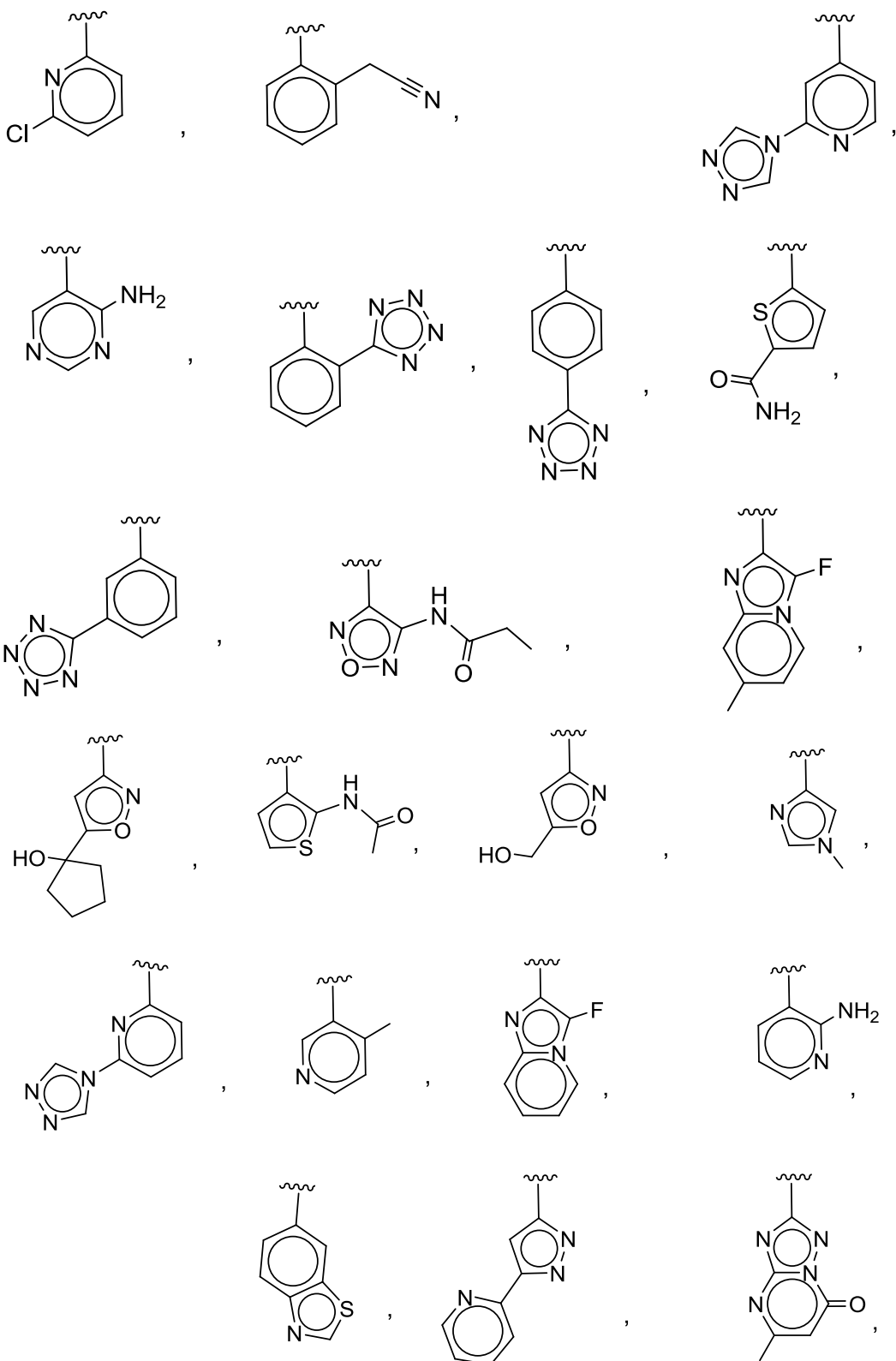


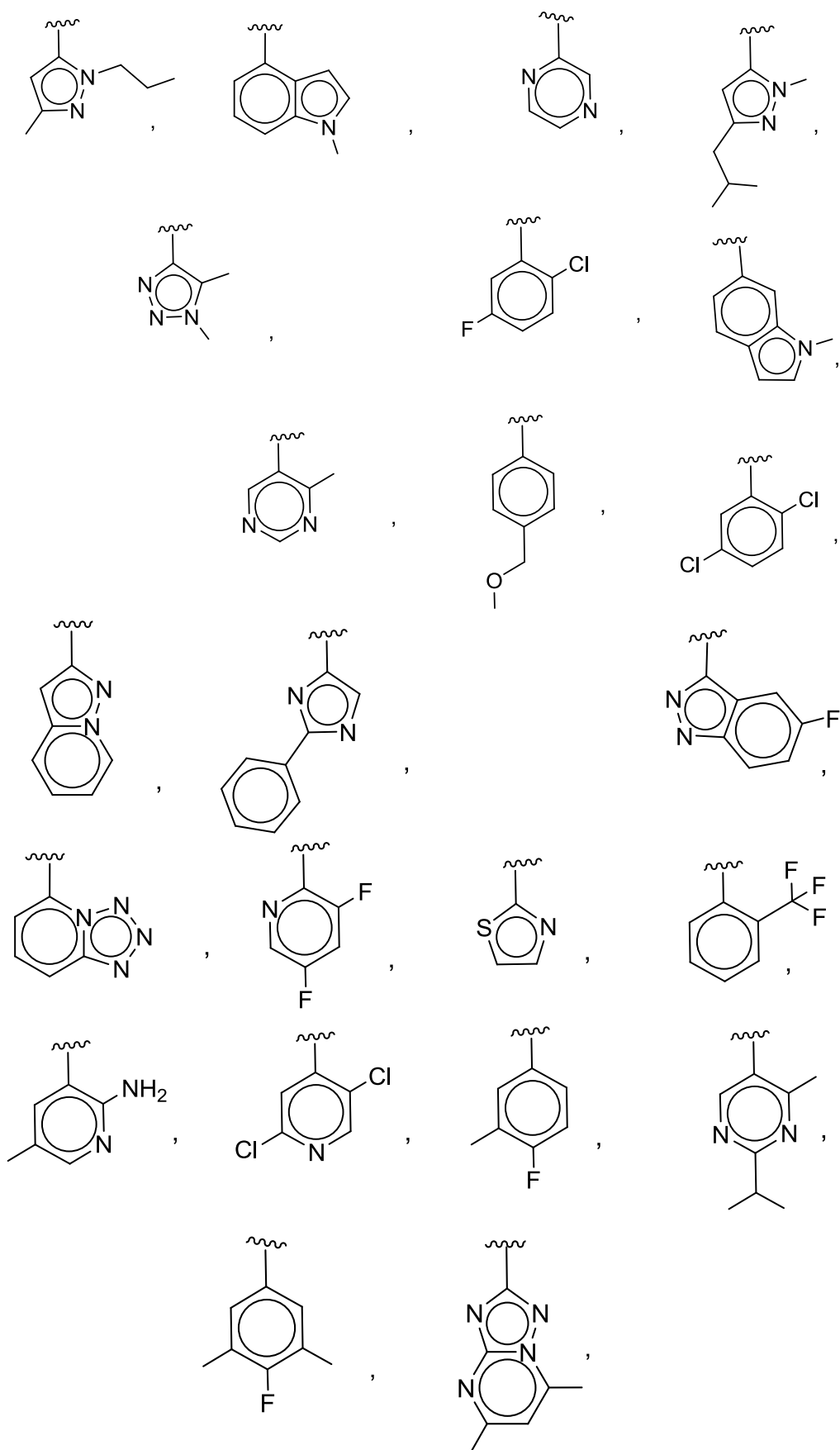


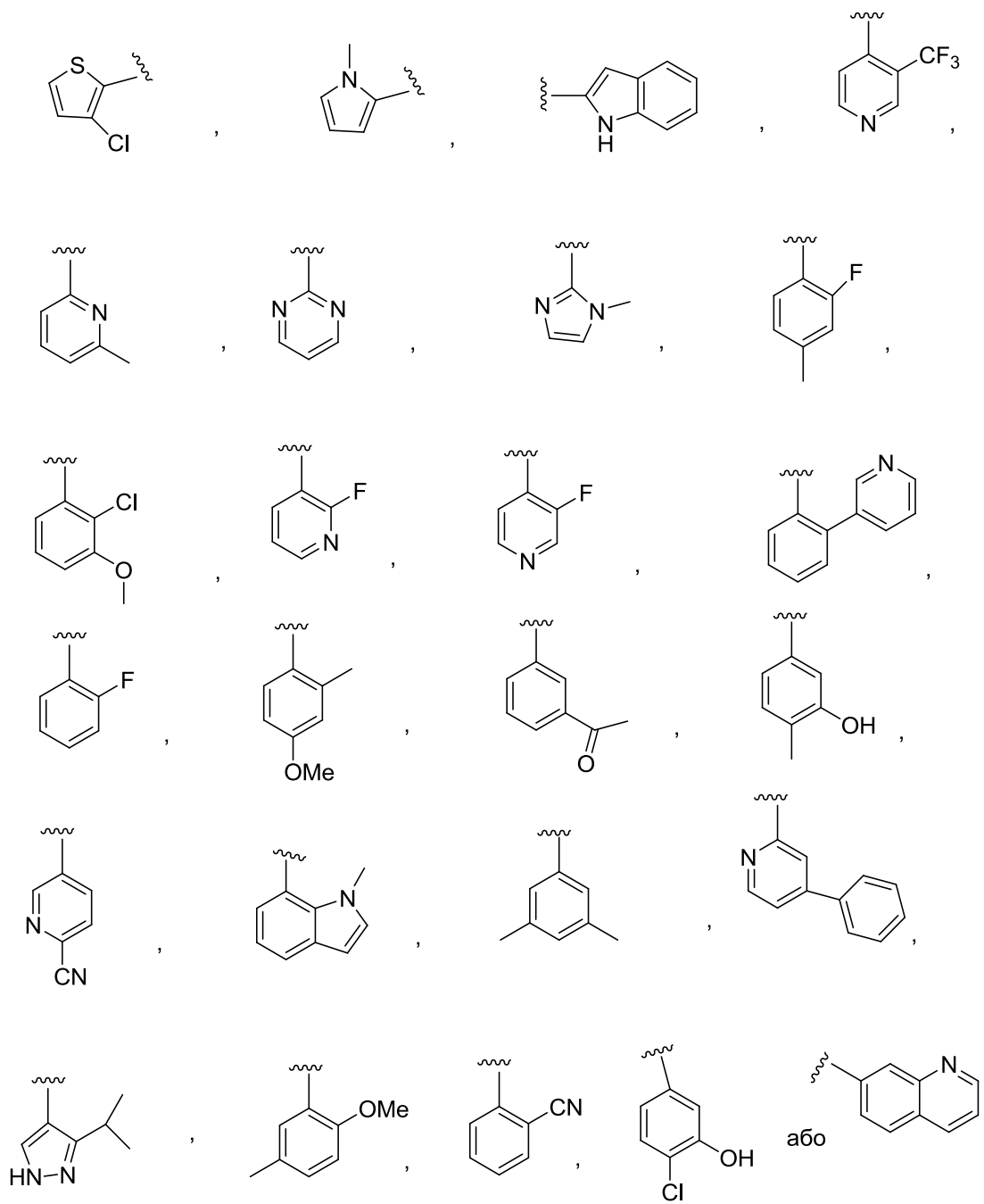




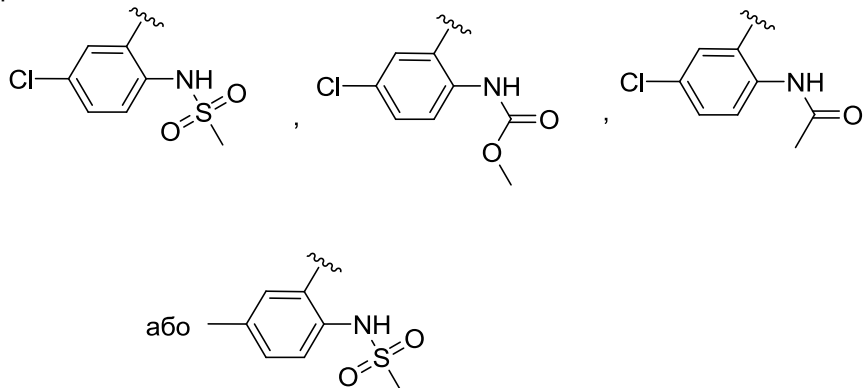




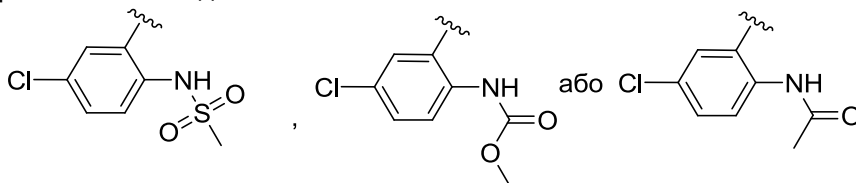




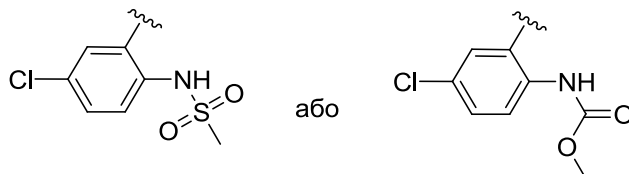
Інше конкретне значення для Ag являє собою:



Інше конкретне значення для Ag являє собою:



Інше конкретне значення для Ag являє собою:



Одне з конкретних значень для R^8 являє собою H , OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN , NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, галоген, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або (C_4-C_8) карбоцикліалкіл, причому будь-який (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або (C_4-C_8) карбоцикліалкіл у R^8 можливо містить як замісники один або більше з наступного: оксо, галоген, гідрокси, NH_2 , CN , N_3 , $N(R^a)_2$, NHR^a , SH , SR^a , $S(O)_pR^a$, OR^a , (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) галоалкіл, $-C(O)R^a$, $-C(O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NH_2$, $NHS(O)_pR^a$, $NR^aS(O)_pR^a$, $NHC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NHC(O)OR^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NHR^a$, $NR^aC(O)N(R^a)_2$, $NR^aC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^a$, $NHC(O)N(R^a)_2$, $NHC(O)NH_2$, $=NH$, $=NOH$, $=NOR^a$, $NR^aS(O)_pNHR^a$, $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $NR^aS(O)_pNH_2$, $NHS(O)_pNHR^a$, $NHS(O)_pN(R^a)_2$, $NHS(O)_pNH_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OP(O)(OH)_2$ або R^a ; за умови, що R^8 не є метилом або етилом, якщо R^1 являє собою OH або CF_3 .

Інше конкретне значення для R^8 являє собою H , OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN , NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, галоген, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або (C_4-C_8) карбоцикліалкіл, причому будь-який (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або (C_4-C_8) карбоцикліалкіл у R^8 можливо містить як замісники один або більше з наступного: оксо, галоген, гідрокси, NH_2 , CN , N_3 , $N(R^a)_2$, NHR^a , SH , SR^a , $S(O)_pR^a$, OR^a , (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) галоалкіл, $-C(O)R^a$, $-C(O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NH_2$, $NHS(O)_pR^a$, $NR^aS(O)_pR^a$, $NHC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NHC(O)OR^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NHR^a$, $NR^aC(O)N(R^a)_2$, $NR^aC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^a$, $NHC(O)N(R^a)_2$, $NHC(O)NH_2$, $=NH$, $=NOH$, $=NOR^a$, $NR^aS(O)_pNHR^a$, $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $NR^aS(O)_pNH_2$, $NHS(O)_pNHR^a$, $NHS(O)_pN(R^a)_2$, $NHS(O)_pNH_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OP(O)(OH)_2$ або R^a ; за умови, що R^8 не є метилом або етилом.

Інше конкретне значення для R^8 являє собою H , OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN , NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, галоген, (C_3-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або (C_4-C_8) карбоцикліалкіл, причому будь-який (C_3-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або (C_4-C_8) карбоцикліалкіл у R^8 можливо містить як замісники один або більше з наступного: оксо, галоген, гідрокси, NH_2 , CN , N_3 , $N(R^a)_2$, NHR^a , SH , SR^a , $S(O)_pR^a$, OR^a , (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) галоалкіл, $-C(O)R^a$, $-C(O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NH_2$, $NHS(O)_pR^a$, $NR^aS(O)_pR^a$, $NHC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NHC(O)OR^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NHR^a$, $NR^aC(O)N(R^a)_2$, $NR^aC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^a$, $NHC(O)N(R^a)_2$, $NHC(O)NH_2$, $=NH$, $=NOH$, $=NOR^a$, $NR^aS(O)_pNHR^a$, $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $NR^aS(O)_pNH_2$, $NHS(O)_pNHR^a$, $NHS(O)_pN(R^a)_2$, $NHS(O)_pNH_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OP(O)(OH)_2$ або R^a .

Інше конкретне значення для R^8 являє собою H , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, галоген, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкініл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл або (C_3-C_7) циклоалкіл, причому будь-який (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкініл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, або (C_3-C_7) циклоалкіл у R^8

можливо містить як замісники один або більше з наступного: оксо, галоген, гідрокси, NH_2 , CN , N_3 , $\text{N(R}^a)_2$, NHR^a , SH , SR^a , $\text{S(O)}_p\text{R}^a$, OR^a , $(\text{C}_1\text{--C}_8)\text{алкіл}$, $(\text{C}_1\text{--C}_8)\text{галоалкіл}$, C(O)R^a , C(O)H , C(=O)OR^a , C(=O)OH , $\text{C(=O)N(R}^a)_2$, C(=O)NHR^a , C(=O)NH_2 , $\text{NHS(O)}_p\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{S(O)}_p\text{R}^a$, NHC(O)R^a , $\text{NR}^a\text{C(O)R}^a$, NHC(O)OR^a , $\text{NR}^a\text{C(O)OR}^a$, $\text{NR}^a\text{C(O)NHR}^a$, $\text{NR}^a\text{C(O)N(R}^a)_2$, $\text{NR}^a\text{C(O)NH}_2$, NHC(O)NHR^a , $\text{NHC(O)N(R}^a)_2$, NHC(O)NH_2 , $=\text{NH}$, $=\text{NOH}$, $=\text{NOR}^a$, $\text{NR}^a\text{S(O)}_p\text{NHR}^a$, $\text{NR}^a\text{S(O)}_p\text{N(R}^a)_2$, $\text{NR}^a\text{S(O)}_p\text{NH}_2$, $\text{NHS(O)}_p\text{NHR}^a$, $\text{NHS(O)}_p\text{N(R}^a)_2$, $\text{NHS(O)}_p\text{NH}_2$, OC(=O)R^a , OP(O)(OH)_2 або R^a .

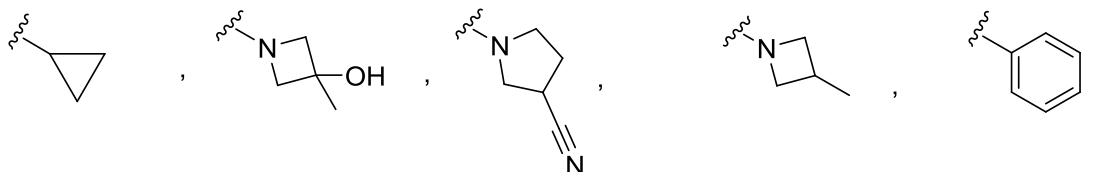
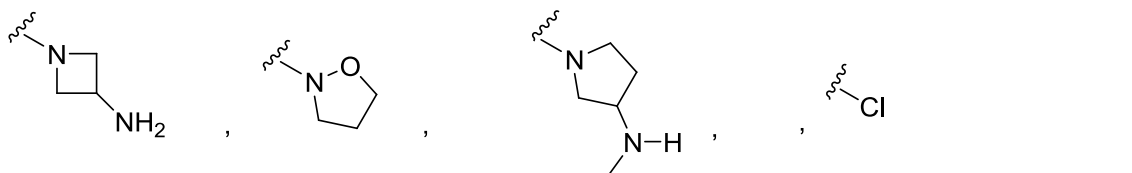
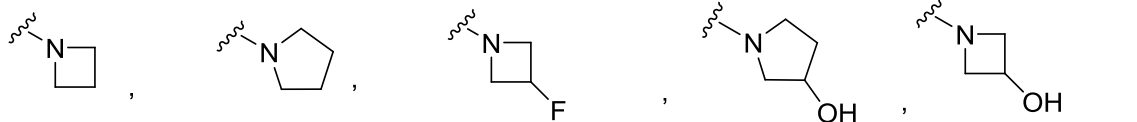
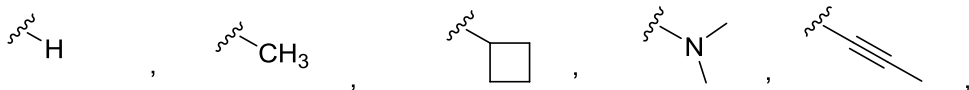
Інше конкретне значення для R^8 являє собою C_2-C_{20} гетероциклі, причому C_2-C_{20} гетероциклілі можливо містить як замісники один або більше з наступного: оксо, галоген, гідрокси, NH_2 , CN , N_3 , $N(R^a)_2$, NHR^a , SH , SR^a , $S(O)_pR^a$, OR^a , (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) галоалкіл, $-C(O)R^a$, $-C(O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NH_2$, $NHS(O)_pR^a$, $NR^aS(O)_pR^a$, $NHC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NHC(O)OR^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NHR^a$, $NR^aC(O)N(R^a)_2$, $NR^aC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^a$, $NHC(O)N(R^a)_2$, $NHC(O)NH_2$, $=NH$, $=NOH$, $=NOR^a$, $NR^aS(O)_pNHR^a$, $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $NR^aS(O)_pNH_2$, $NHS(O)_pNHR^a$, $NHS(O)_pN(R^a)_2$, $NHS(O)_pNH_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OP(O)(OH)_2$ або R^a .

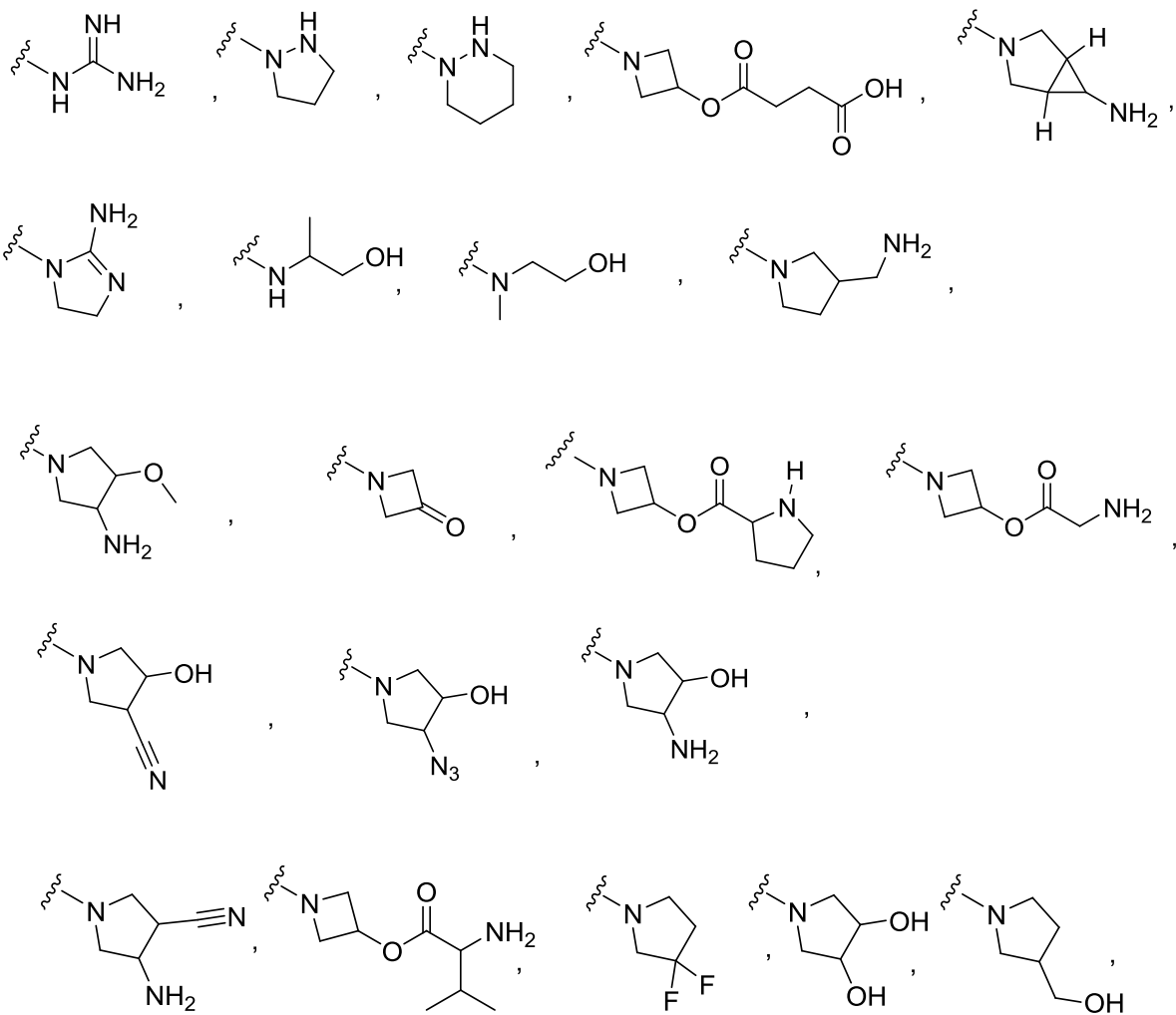
Інше конкретне значення для R⁸ являє собою C₂-C₂₀ гетероцикліл, причому C₂-C₂₀ гетероцикліл можливо містить як замісники один або більше з таких як: гідрокси, NH₂, CN або -OP(O)(OH)₂.

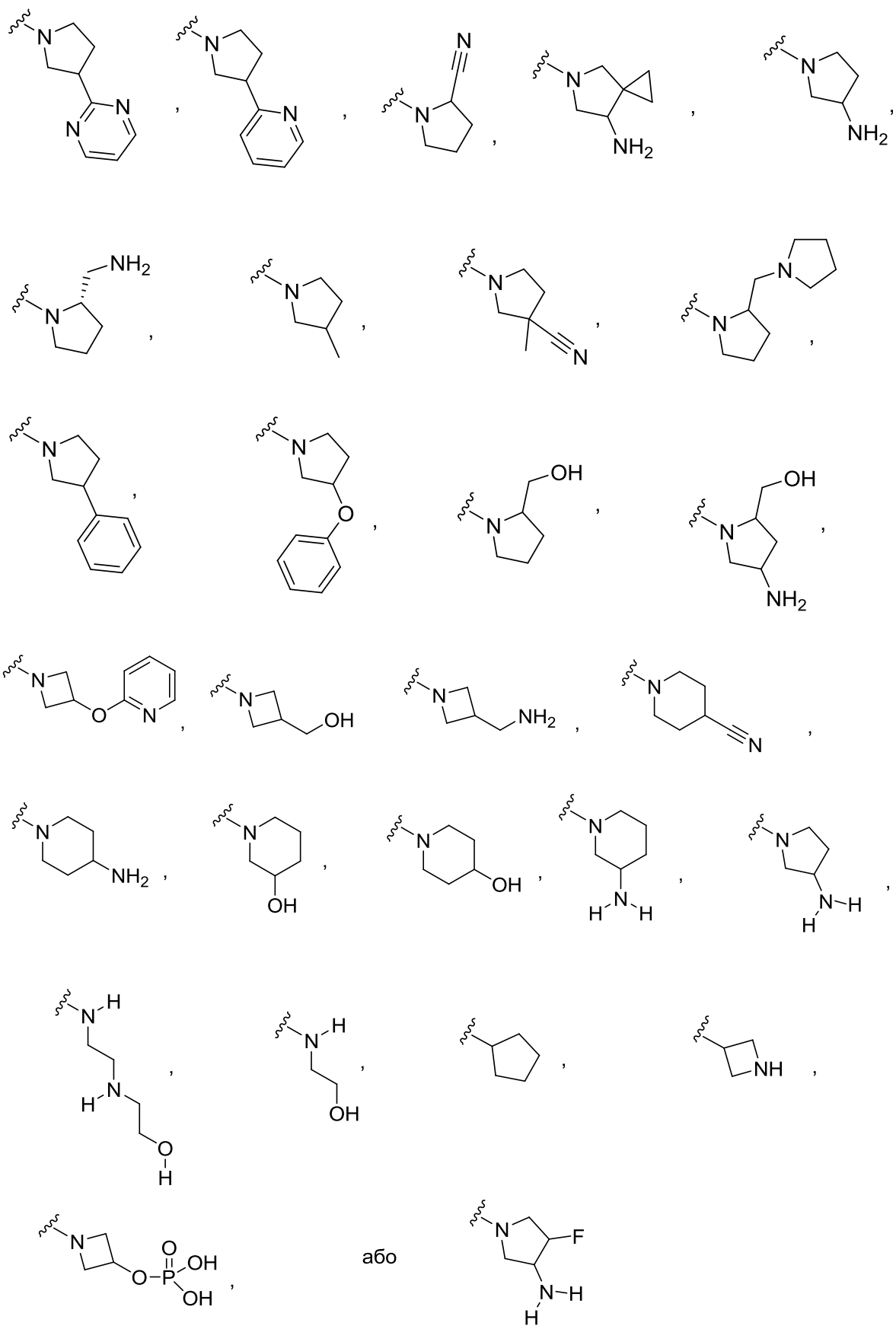
Інше конкретне значення для R^8 являє собою піролідиніл або азетидиніл, причому піролідиніл або азетидиніл можливо містити як замісники один або більше з наступного: оксо, галоген, гідрокси, NH_2 , CN , N_3 , $N(R^a)_2$, NHR^a , SH , SR^a , $S(O)_pR^a$, OR^a , (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) галоалкіл, $-C(O)R^a$, $-C(O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NH_2$, $NHS(O)_pR^a$, $NR^aS(O)_pR^a$, $NHC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NHC(O)OR^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NHR^a$, $NR^aC(O)N(R^a)_2$, $NR^aC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^a$, $NHC(O)N(R^a)_2$, $NHC(O)NH_2$, $=NH$, $=NOH$, $=NOR^a$, $NR^aS(O)_pNHR^a$, $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $NR^aS(O)_pNH_2$, $NHS(O)_pNHR^a$, $NHS(O)_pN(R^a)_2$, $NHS(O)_pNH_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OP(O)(OH)_2$ або R^a .

Інше конкретне значення для R⁸ являє собою піролідиніл або азетидиніл, причому піролідиніл або азетидиніл можливо містить як замісники один або більше з таких як: гідрокси, NH₂, CN або -OP(O)(OH)₂.

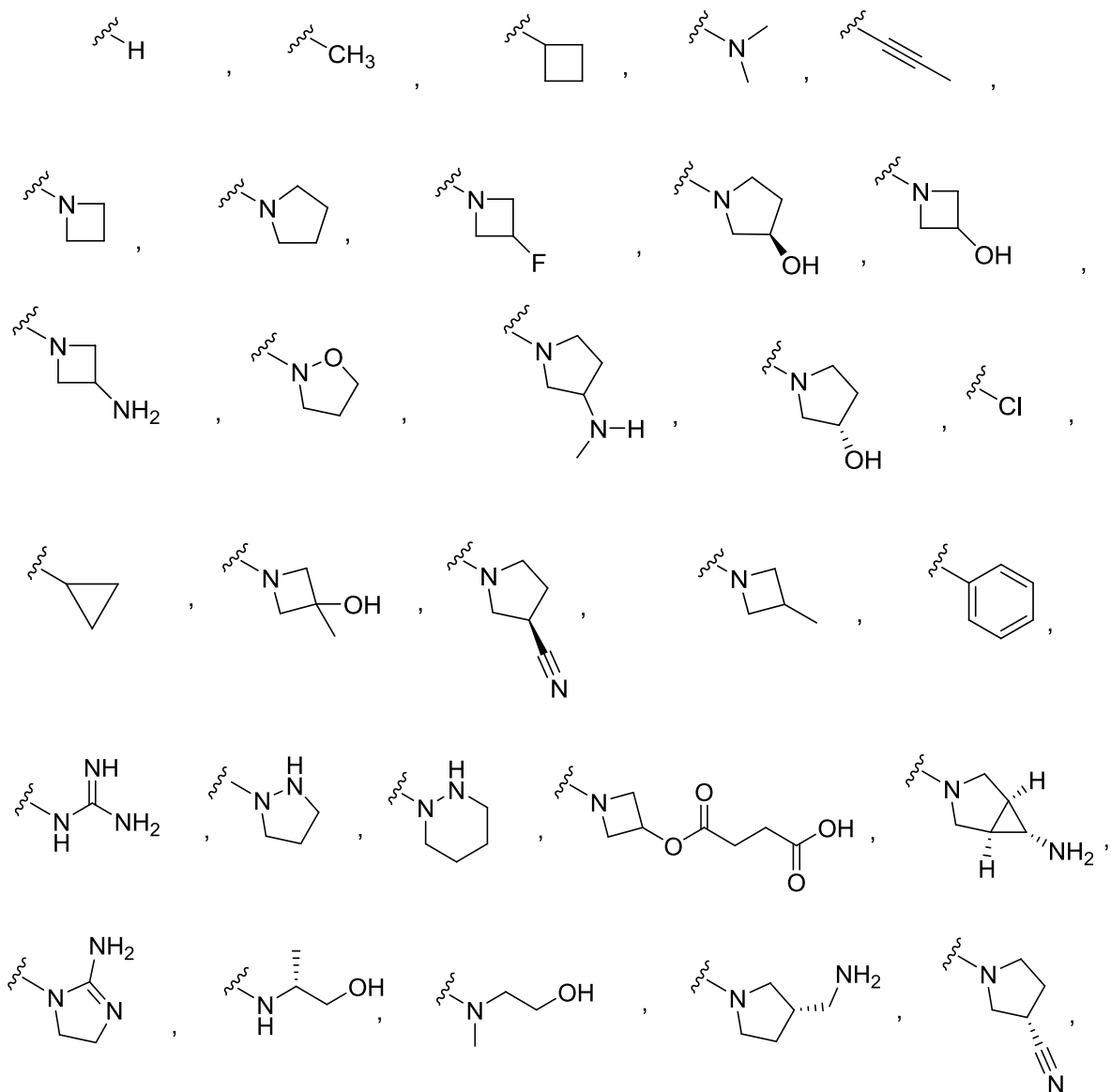
Інше конкретне значення для R^8 являє собою:

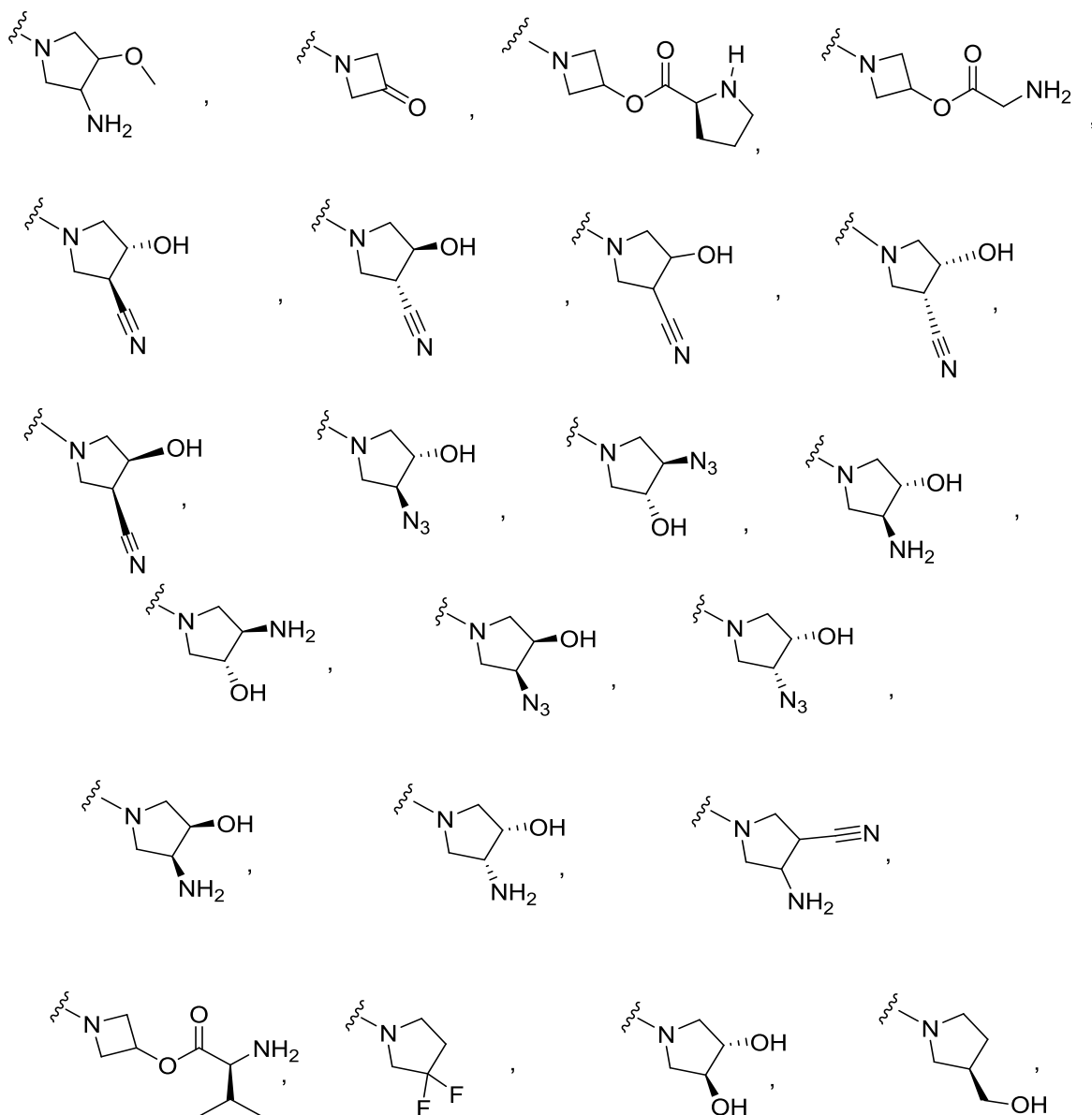


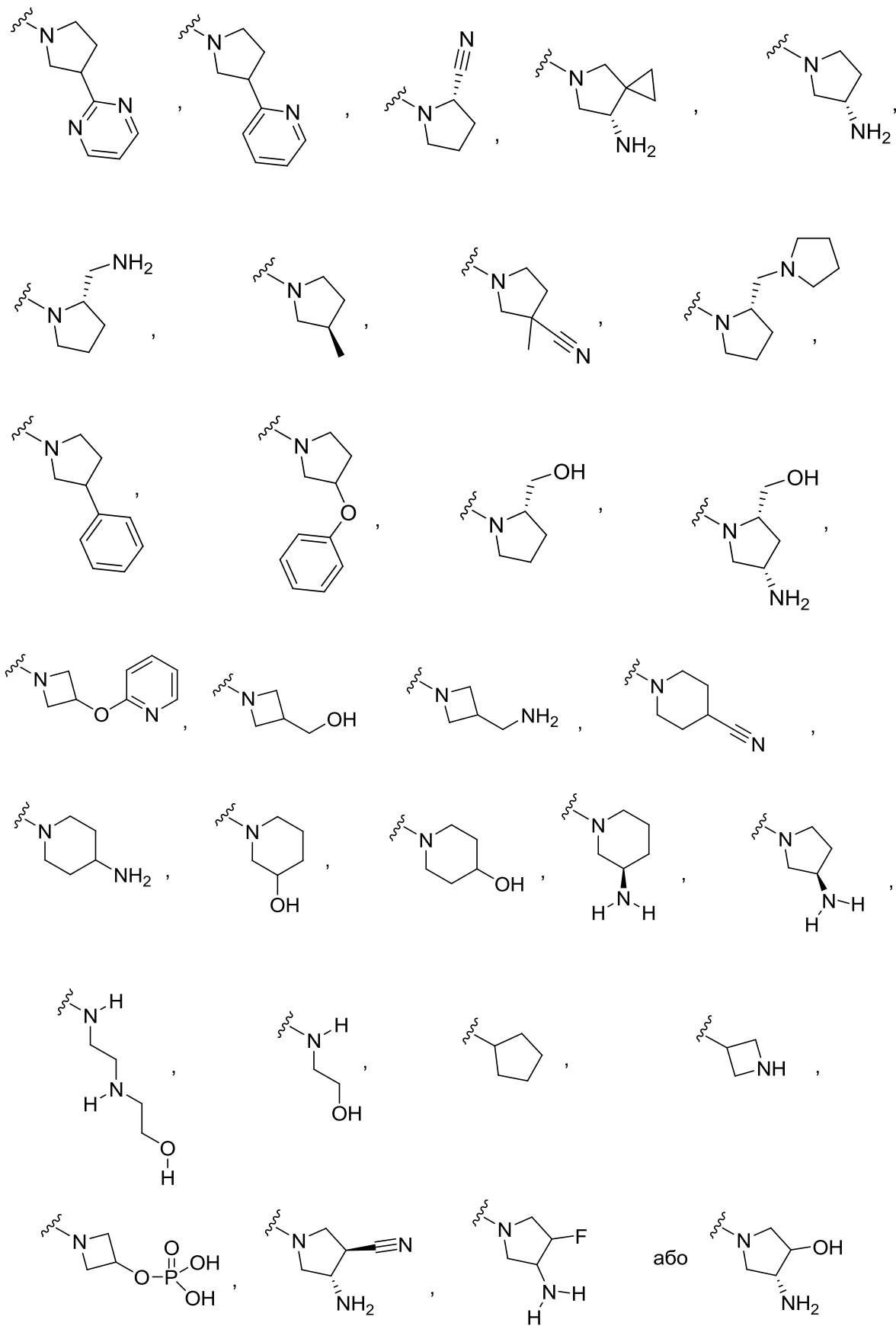




Інше конкретне значення для R⁸ являє собою:

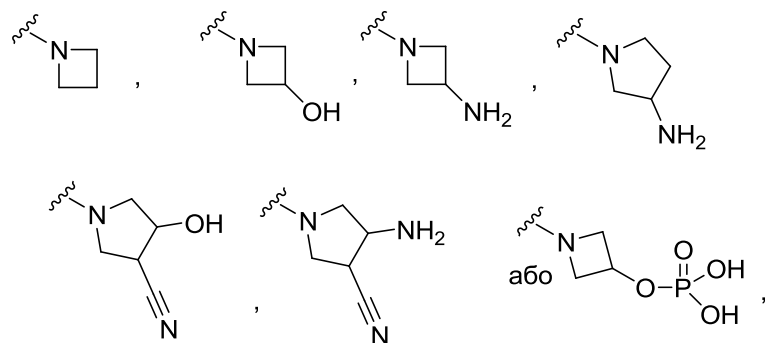




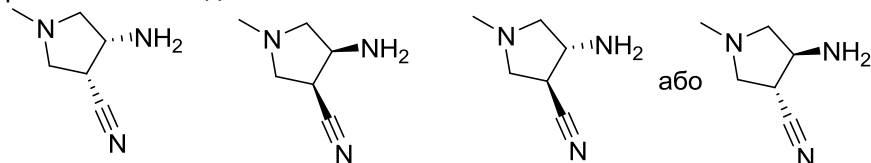


5

Інше конкретне значення для R^8 являє собою:

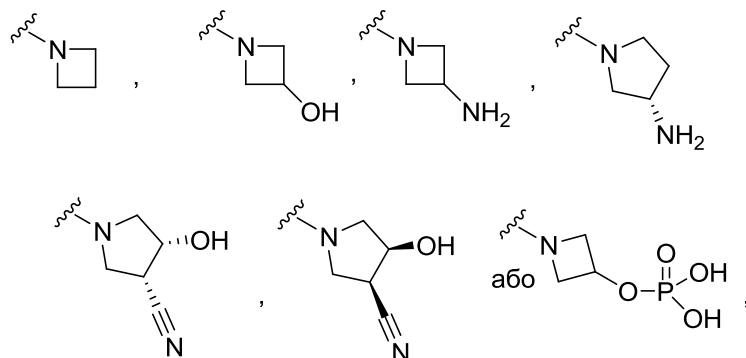


Інше конкретне значення для R⁸ являє собою:



5

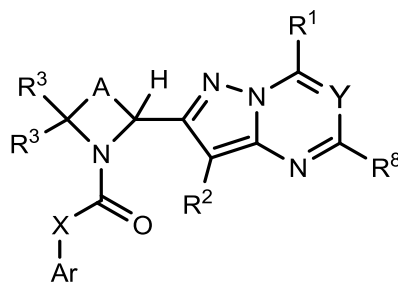
Інше конкретне значення для R⁸ являє собою:



У одному варіанті здійснення сполуки Формул I-IX не включають:

- 10 (2-фторфеніл)(2-(5-метил-7-(трифторметил)піразол-[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-іл)метанон;
 2-(7-гідрокси-5-метилпіразол-[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-іл)(3,4,5-триметоксифеніл)метанон;
 4-фтор-3-(2-(7-гідрокси-5-метилпіразол-[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоніл)-N-метилбензолсульфонамід;
 15 N-(2-(2-(7-гідрокси-5-метилпіразол-[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоніл)феніл)метансульфонамід;
 (2-(5-етил-7-гідроксипіразол-[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-іл)(3,4,5-триметоксифеніл)метанон;
 N-(2-(2-(5-етил-7-гідроксипіразол-[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоніл)феніл)метансульфонамід;
 20 (2-(7-гідрокси-5,6-диметилпіразол-[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-іл)(3,4,5-триметоксифеніл)метанон;
 N-(2-(2-(7-гідрокси-5,6-диметилпіразол-[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоніл)феніл)метансульфонамід; або
 25 (2-(6-фтор-7-гідрокси-5-метилпіразол-[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-іл)(3,4,5-триметоксифеніл)метанон.

У іншому варіанті реалізації запропонований спосіб лікування інфекції, викликаній вірусом підсімейства Рнeиmovігіnae, у ссавця, який цього потребує, шляхом введення терапевтично ефективною кількістю сполуки Формули IX:



Формула IX

або фармацевтично прийнятної солі або ефіру зазначеної сполуки:

де:

- 5 А являє собою $-(C(R^4)_2)_n$, причому будь-який з $C(R^4)_2$ у зазначеному $-(C(R^4)_2)_n$ може бути необов'язково замінений на $-O-$, $-S-$, $S(O)_p-$, NH або NR^a ;
 n дорівнює 3, 4, 5 або 6;
 кожен p дорівнює 1 або 2;
 Аг являє собою C_2-C_{20} гетероциклічну групу або C_6-C_{20} арильну групу, причому зазначена
- 10 C_2-C_{20} гетероциклічна група або C_6-C_{20} арильна група можливо містить як замісники від 1 до 5 R^6 ;
 Х являє собою $-(CR^{13}R^{14})-$, $-N(CH_2R^{14})-$ або Х відсутній;
 Y являє собою N або CR^7 ;
 кожен з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 або R^8 незалежно являє собою H, оксо, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$,
- 15 $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN , NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, галоген, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або (C_4-C_8) карбоцикліалкіл;
- 20 два R^4 на сусідніх атомах вуглецю разом можливо утворюють подвійний зв'язок між двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, або можливо утворюють (C_3-C_7) циклоалкільне кільце, причому один атом вуглецю зазначеного (C_3-C_7) циклоалкільного кільця може бути необов'язково замінений на $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ або $-NR^a-$;
 чотири R^4 на сусідніх атомах вуглецю разом можливо утворюють можливо заміщене C_6
- 25 арильне кільце;
 два R^4 на одному атомі вуглецю разом можливо утворюють (C_3-C_7) циклоалкільне кільце, причому один атом вуглецю зазначеного (C_3-C_7) циклоалкільного кільця може бути необов'язково замінений на $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ або $-NR^a-$;
- 30 два R^6 на сусідніх атомах вуглецю разом можливо утворюють (C_3-C_7) циклоалкільне кільце, причому один атом вуглецю зазначеного (C_3-C_7) циклоалкільного кільця може бути необов'язково замінений на $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ або $-NR^a-$;
 будь-який R^6 , розташований у положенні, сусідньому з обов'язковою карбонільною групою зазначеного Аг, разом з R^3 можливо утворює зв'язок або групу $-(C(R^5)_2)_m$, де m дорівнює 1 або 2;
- 35 будь-який R^6 , розташований у положенні, сусідньому з обов'язковою карбонільною групою зазначеного Аг, разом з R^2 можливо утворюють зв'язок;
 кожен з R^a незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) галоалкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або (C_4-C_8) карбоцикліалкіл, причому будь-який (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) галоалкіл, (C_2-C_8) алкеніл або (C_2-C_8) алкініл у R^a можливо містить як замісники один або більше OH , NH_2 , CO_2H , C_2-C_{20} гетероцикліл, та при цьому будь-який арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або (C_4-C_8) карбоцикліалкіл у R^a можливо містить як замісники один або більше OH , NH_2 , CO_2H , C_2-C_{20} гетероцикліл або (C_1-C_8) алкіл;
- 40 кожен з R^{11} або R^{12} незалежно являє собою H, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл, (C_4-C_8) карбоцикліалкіл, $-C(=O)R^a$, $-S(O)_pR^a$, або арил (C_1-C_8) алкіл; або R^{11} та R^{12} , разом з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, утворюють 3-7-членне гетероциклічне кільце, причому будь-який з атомів вуглецю зазначеного гетероциклічного кільця може необов'язково бути замінений на $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$, $-NR^a-$ або $-C(O)-$;
- 45 R^{13} являє собою H або (C_1-C_8) алкіл;
- 50

R^{14} являє собою H, (C_1-C_8) алкіл, $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ або $NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$; та

причому кожен (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_5-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або (C_4-C_8) карбоцикліалкіл у кожному з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{11} або R^{12} незалежно можливо містить як замісники один або більше з наступного: оксо, галоген, гідрокси, NH_2 , CN , N_3 , $N(R^a)_2$, NHR^a , SH , SR^a , $S(O)_pR^a$, OR^a , (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) галоалкіл, $-C(O)R^a$, $-C(O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NH_2$, $NHS(O)_pR^a$, $NR^aS(O)_pR^a$, $NHC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NHC(O)OR^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NHR^a$, $NR^aC(O)N(R^a)_2$, $NR^aC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^a$, $NHC(O)N(R^a)_2$, $NHC(O)NH_2$, $=NH$, $=NOH$, $=NOR^a$, $NR^aS(O)_pNHR^a$, $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $NR^aS(O)_pNH_2$, $NHS(O)_pNHR^a$, $NHS(O)_pN(R^a)_2$, $NHS(O)_pNH_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OP(O)(OH)_2$ або R^a .

У іншому варіанті реалізації запропонований спосіб лікування інфекції, викликаной вірусом підсімейства *Pneumovirinae*, у ссавця, який цього потребує, шляхом введення терапевтично ефективної кількості рацемату, енантіомеру, діастереомеру, таутомеру, поліморфу, псевдополіморфу, аморфної форми, гідрату або сольову сполуки Формули IX (сполука Формули IX, описана вище для способів лікування інфекції, викликаной вірусом підсімейства *Pneumovirinae*) або фармацевтично прийнятної солі або ефіру зазначеної сполуки.

У іншому варіанті реалізації запропонований спосіб лікування інфекції, викликаной респіраторно-синцитіальним вірусом, у ссавця, який цього потребує, шляхом введення терапевтично ефективної кількості сполуки Формули IX (сполука Формули IX, описана вище для способів лікування інфекції, викликаной вірусом підсімейства *Pneumovirinae*) або фармацевтично прийнятної солі або ефіру зазначеної сполуки.

У іншому варіанті реалізації запропонований спосіб лікування інфекції, викликаной респіраторно-синцитіальним вірусом, у ссавця, який цього потребує, шляхом введення терапевтично ефективної кількості рацемату, енантіомеру, діастереомеру, таутомера, поліморфу, псевдополіморфу, аморфної форми, гідрату або сольову сполуки Формули IX (сполука Формули IX, описана вище для способів лікування інфекції, викликаной вірусом підсімейства *Pneumovirinae*) або фармацевтично прийнятної солі або ефіру зазначеної сполуки.

У іншому варіанті реалізації запропонований спосіб лікування інфекції, викликаной вірусом підсімейства *Pneumovirinae*, у ссавця, який цього потребує, шляхом введення терапевтично ефективної кількості сполуки Формули IX (сполука Формули IX, описана вище для способів лікування інфекції, викликаной вірусом підсімейства *Pneumovirinae*) або фармацевтично прийнятної солі або ефіру зазначеної сполуки у комбінації з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

У іншому варіанті реалізації запропонований спосіб лікування інфекції, викликаной вірусом підсімейства *Pneumovirinae*, у ссавця, який цього потребує, шляхом введення терапевтично ефективної кількості сполуки Формули IX (сполука Формули IX, описана вище для способів лікування інфекції, викликаной вірусом підсімейства *Pneumovirinae*) або фармацевтично прийнятної солі або ефіру зазначеної сполуки у комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом.

У іншому варіанті реалізації запропонований спосіб лікування інфекції, викликаной вірусом підсімейства *Pneumovirinae*, у ссавця, який цього потребує, шляхом введення терапевтично ефективної кількості комбінованого терапевтичного засобу, що включає:

а) першу фармацевтичну композицію, яка включає сполуку Формули IX (сполука Формули IX, описана вище для способів лікування інфекції, викликаной вірусом підсімейства *Pneumovirinae*) або фармацевтично прийнятну сіль або ефір зазначеної сполуки; та

б) другу фармацевтичну композицію, яка містить щонайменше один терапевтичний агент, що має активність проти інфекційних вірусів *Pneumovirinae*.

У іншому варіанті реалізації запропонований спосіб лікування інфекції, викликаной респіраторно-синцитіальним вірусом, у ссавця, який цього потребує, шляхом введення терапевтично ефективної кількості комбінованого терапевтичного засобу, що включає:

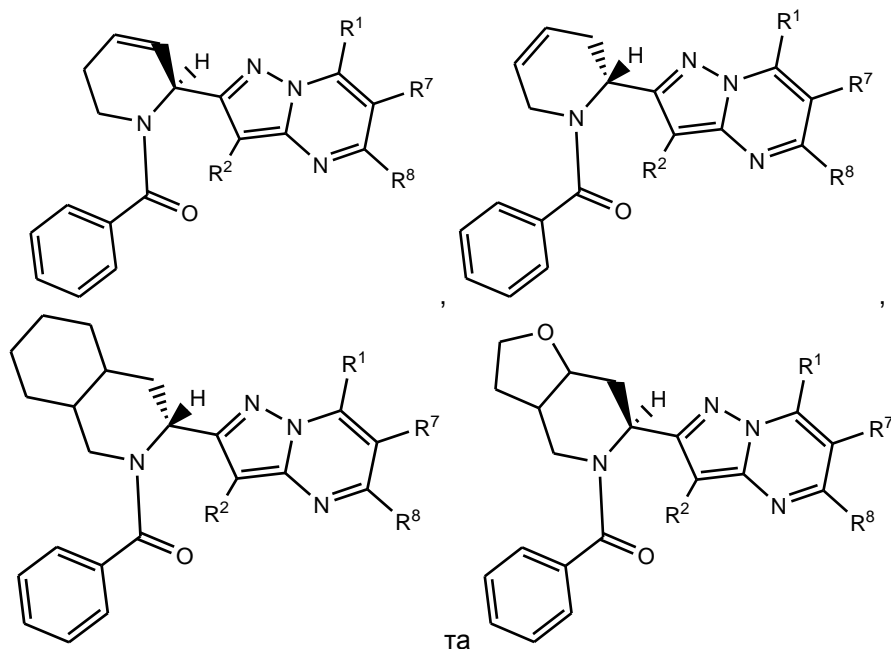
а) першу фармацевтичну композицію, яка включає сполуку Формули IX (сполука Формули IX, описана вище для способів лікування інфекції, викликаной вірусом підсімейства *Pneumovirinae*) або фармацевтично прийнятну сіль або ефір зазначеної сполуки; та

б) другу фармацевтичну композицію, яка містить щонайменше один терапевтичний агент, що має активність проти інфекційних респіраторно-синцитіальних вірусів.

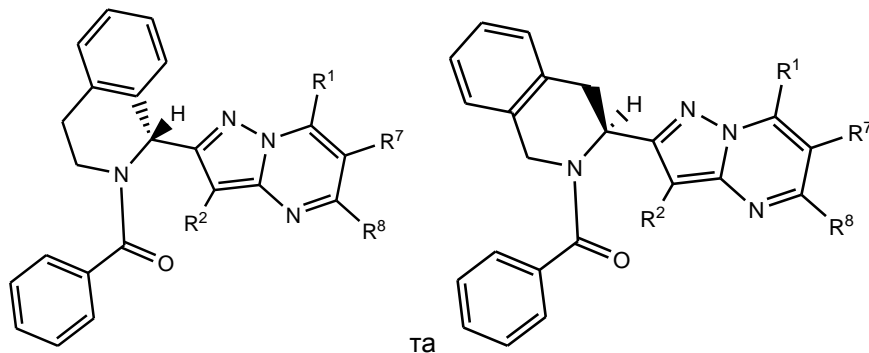
У іншому варіанті реалізації запропоноване застосування сполуки Формули IX (сполука Формули IX, описана вище для способів лікування інфекції, викликаной вірусом підсімейства *Pneumovirinae*) або фармацевтично прийнятної солі або ефіру зазначеної сполуки для

лікування вірусної інфекції, викликаній вірусом підсімейства Pneumovirinae або респіраторно-синцитіальним вірусом.

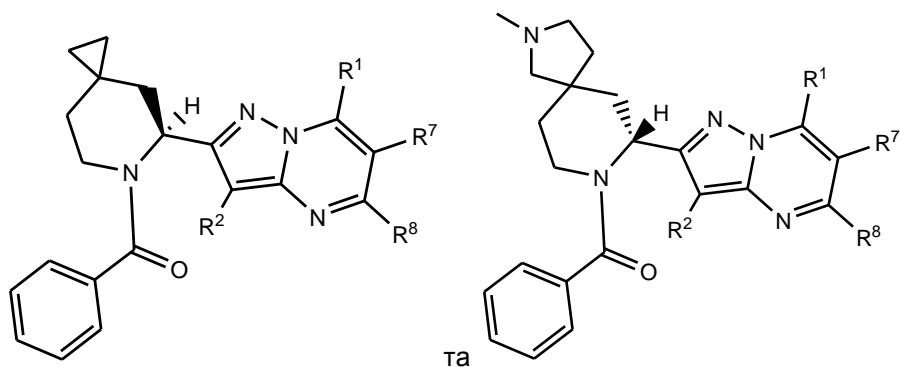
У деяких варіантах здійснення сполук Формули I-IX два R^4 на сусідніх атомах вуглецю разом можливо утворюють подвійний зв'язок між двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, або можливо утворюють (C₃-C₇)циклоалкільне кільце, причому один атом вуглецю зазначеного (C₃-C₇)циклоалкільного кільця може бути необов'язково замінений на -O-, -S-, -S(O)_p-, -NH- або -NR^a-. Необмежуваними прикладами цих варіантів здійснення є:



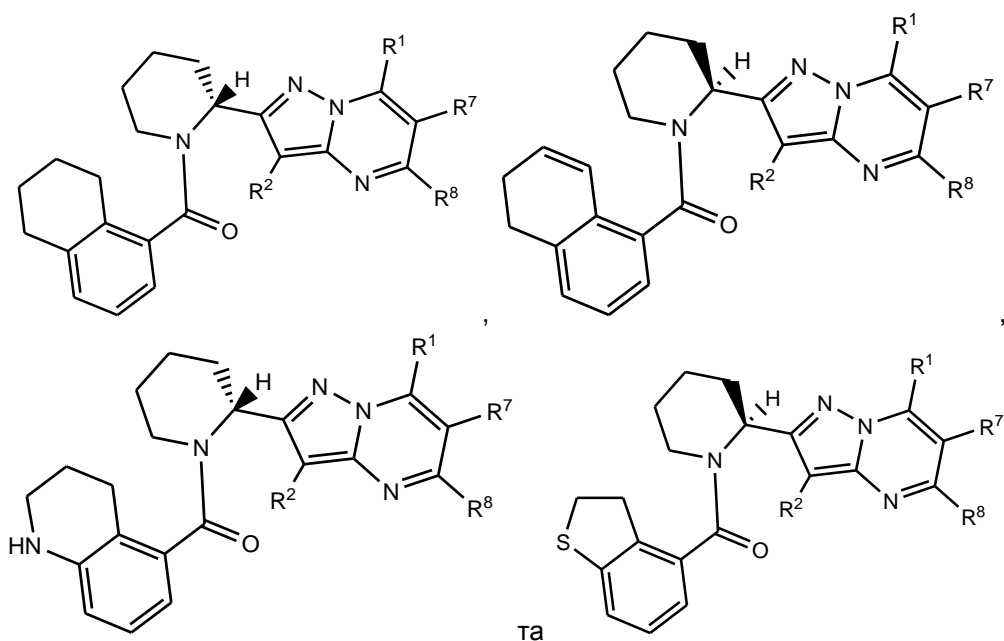
У деяких варіантах здійснення сполук Формули I-IX чотири R^4 на сусідніх атомах вуглецю разом можливо утворюють можливо заміщене C₆ арильне кільце. Необмежуваними прикладами цих варіантів реалізації є:



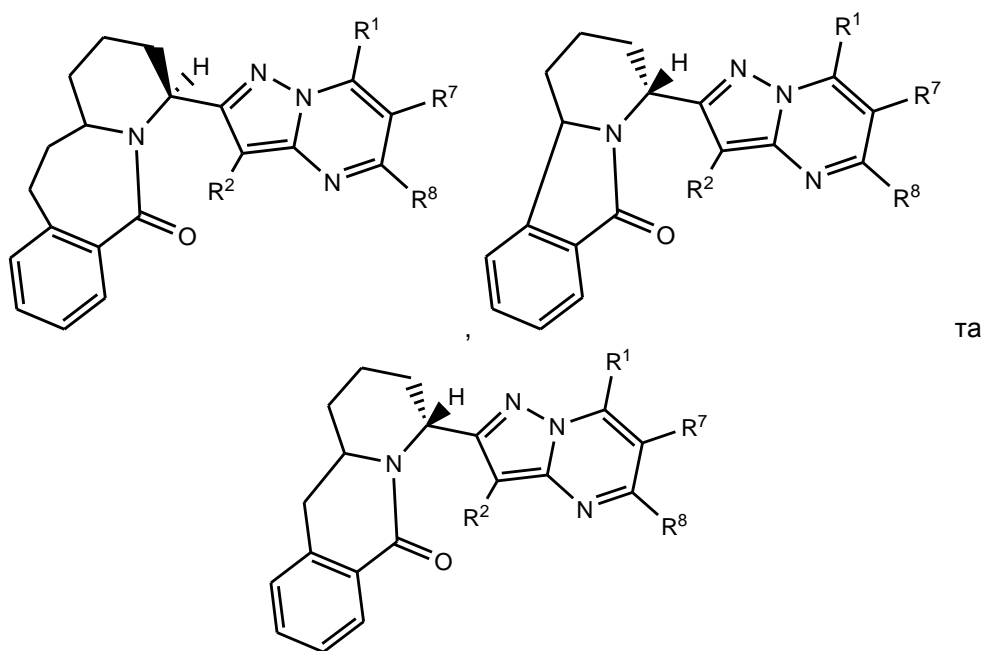
У деяких варіантах здійснення сполук Формули I-IX два R^4 на одному атомі вуглецю разом можливо утворюють (C₃-C₇)циклоалкільне кільце, причому один атом вуглецю зазначеного (C₃-C₇)циклоалкільного кільця може бути необов'язково замінений на -O-, -S-, -S(O)_p-, -NH- або -NR^a-. Необмежуваними прикладами цих варіантів реалізації є:



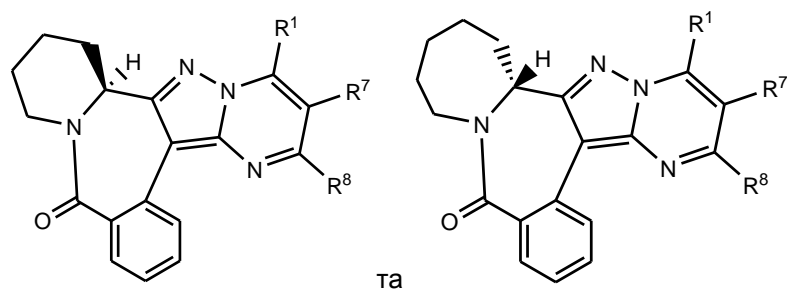
У деяких варіантах здійснення сполук Формули I-II два R^6 на сусідніх атомах вуглецю разом
 5 можливо утворюють (C_3-C_7) циклоалкільне кільце, причому один атом вуглецю зазначеного (C_3-C_7) циклоалкільного кільця може бути необов'язково замінений на $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ або $-NR^a-$. Необмежуваними прикладами цих варіантів реалізації є:



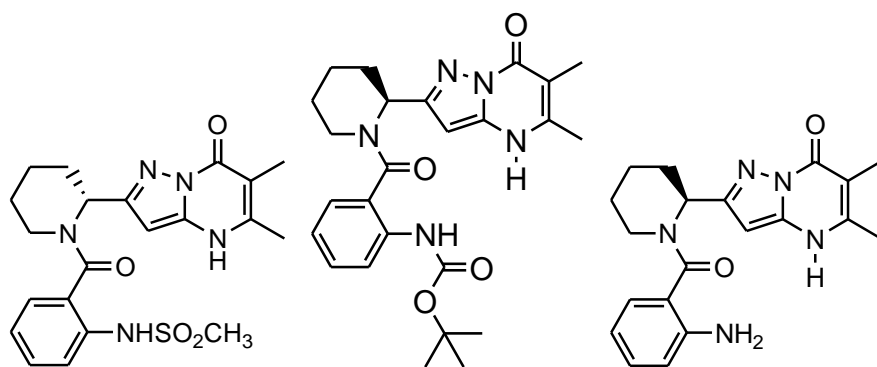
У деяких варіантах здійснення сполук Формули I-II будь-який R^6 , що знаходиться у
 10 положенні, сусідньому з обов'язковою карбонільною групою у Ag, разом з R^3 можливо утворює
 зв'язок або групу $-(C(R^5)_2)_m-$, де m дорівнює 1 або 2. Необмежуваними прикладами цих варіантів
 15 реалізації є:

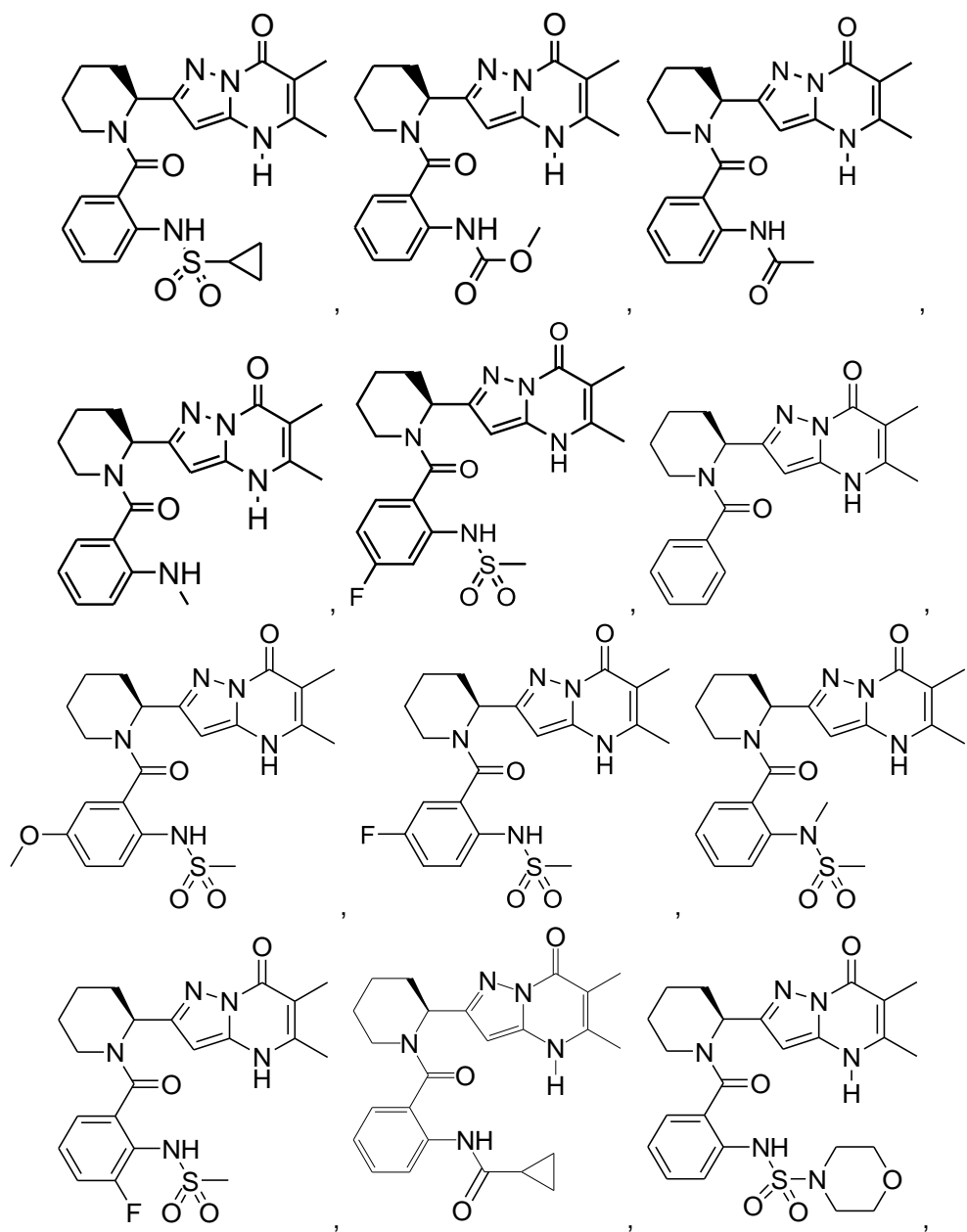


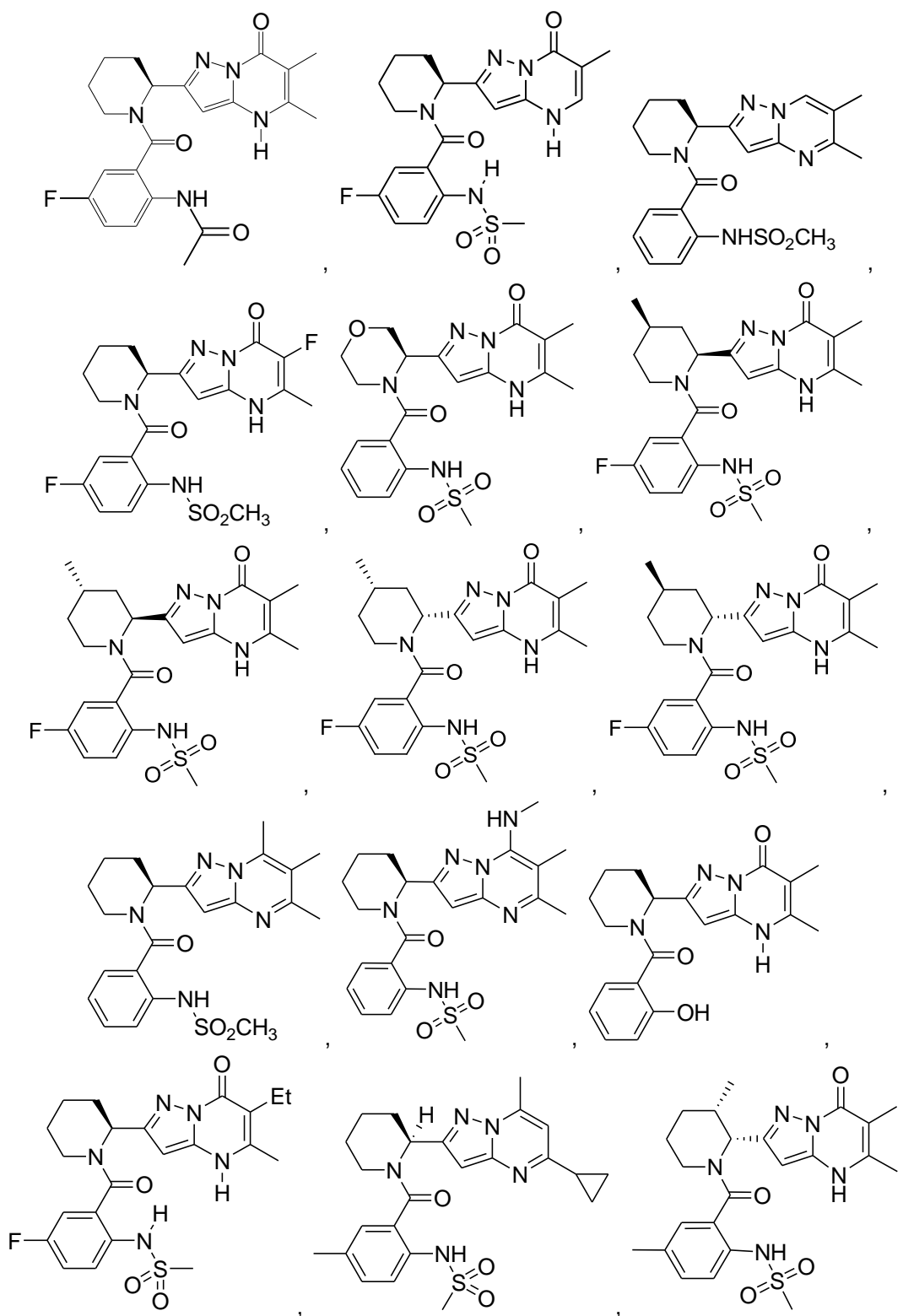
У деяких варіантах здійснення сполук Формули I-II будь-який R^6 , що знаходиться у
 5 положенні, сусідньому з обов'язковою карбонільною групою у Ar разом з R^2 можливо утворює зв'язок. Необмежуваними прикладами цих варіантів реалізації є:

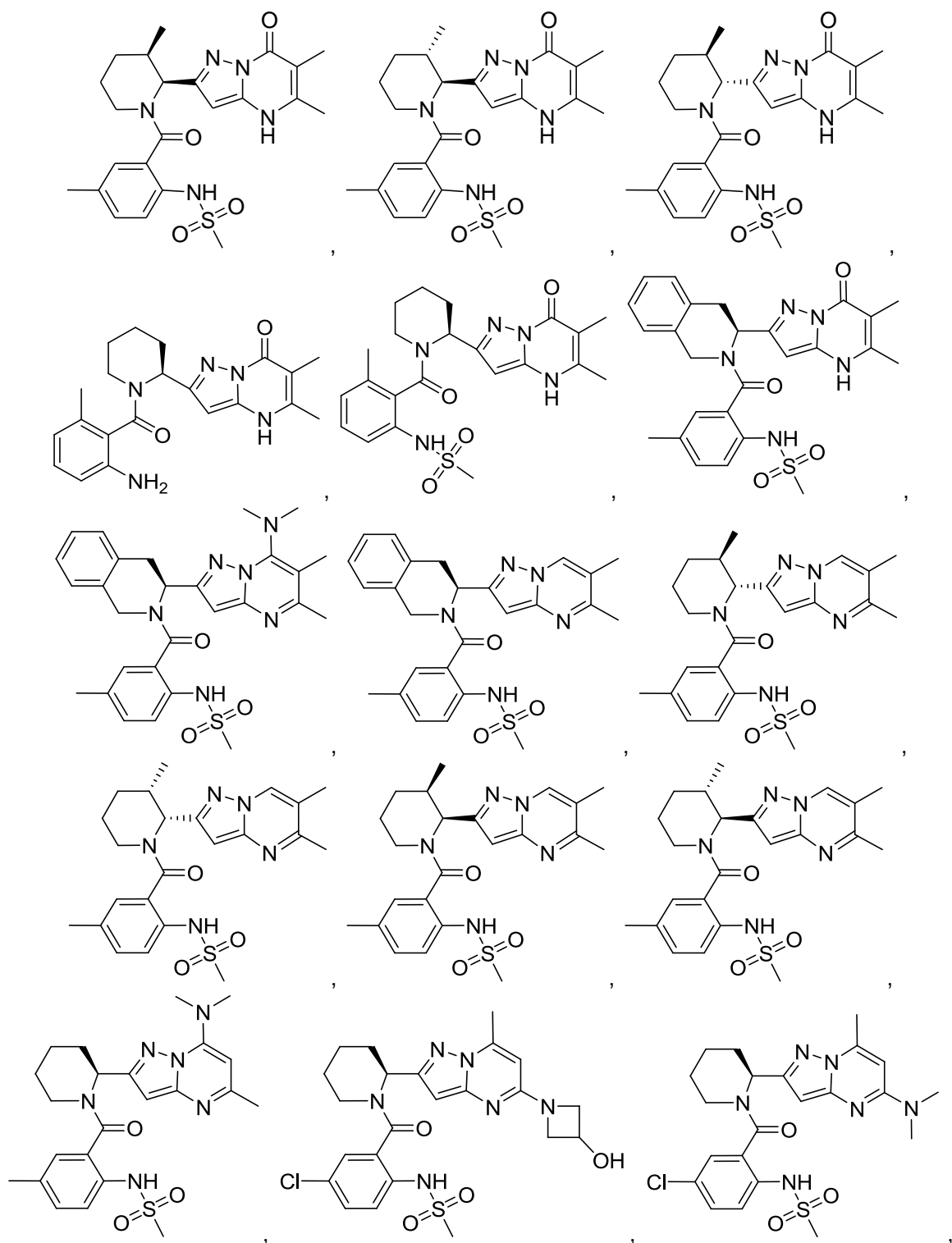


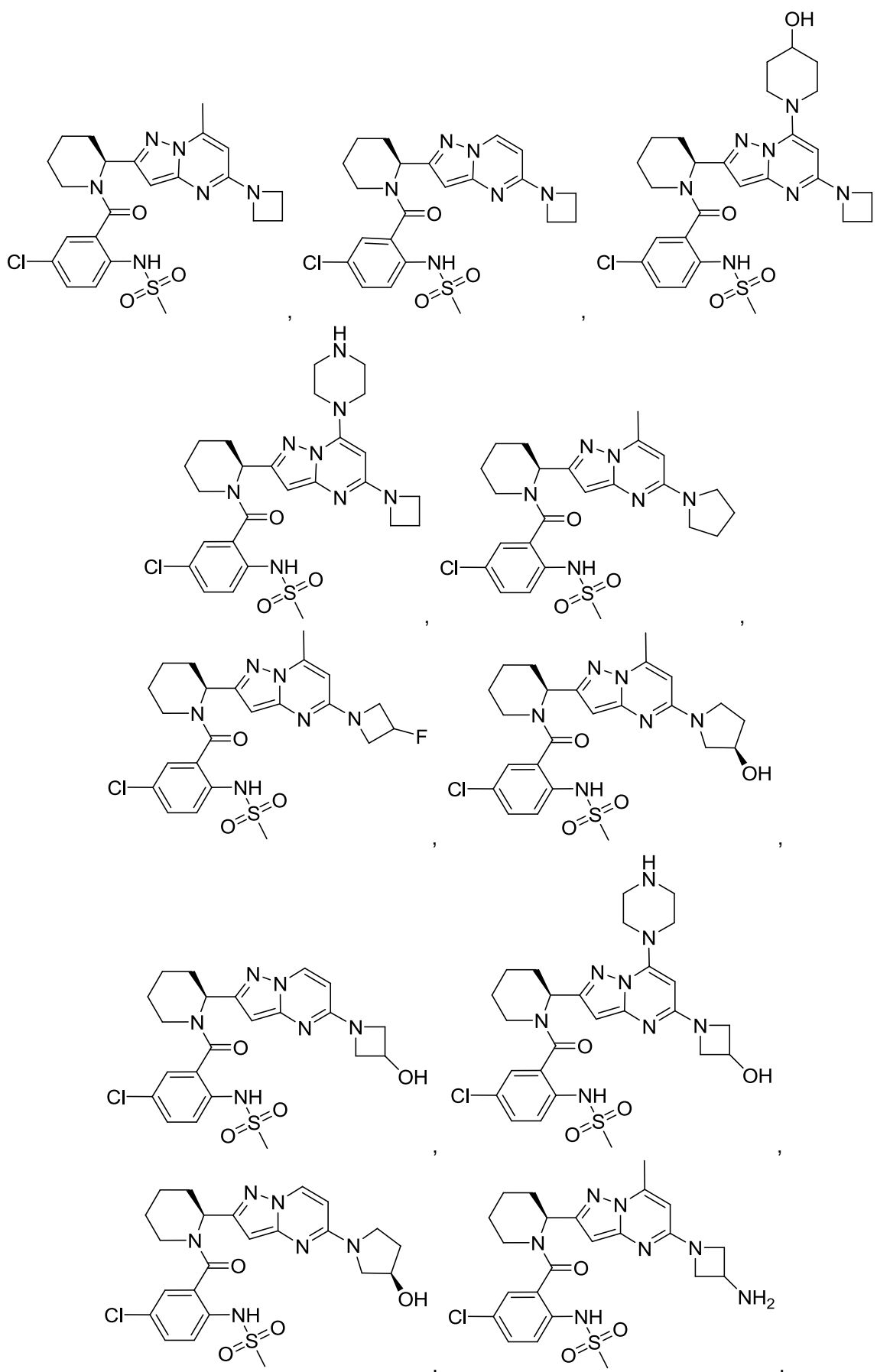
10 У іншому варіанті реалізації сполуки Формули I вибрані з групи, що складається з таких як:

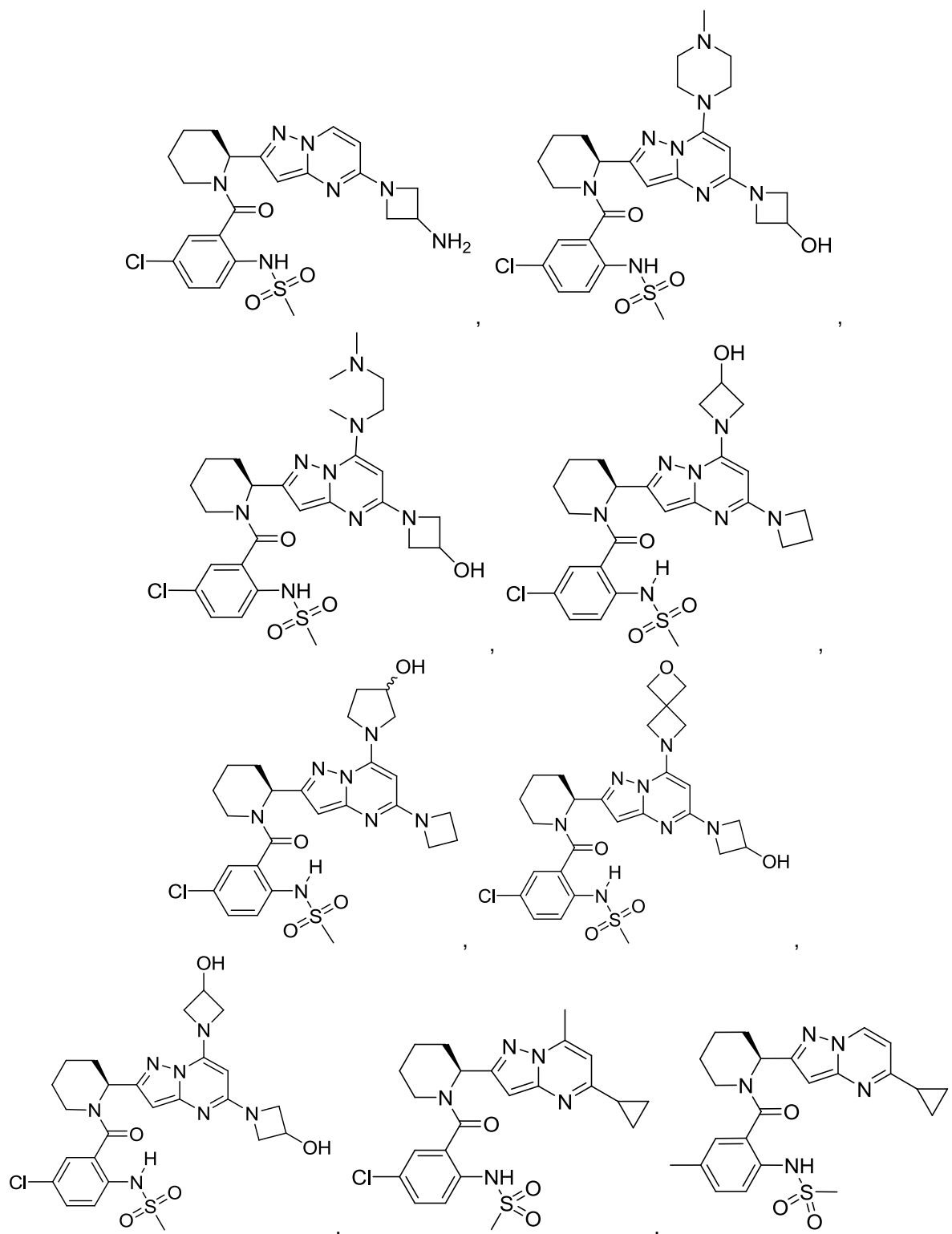


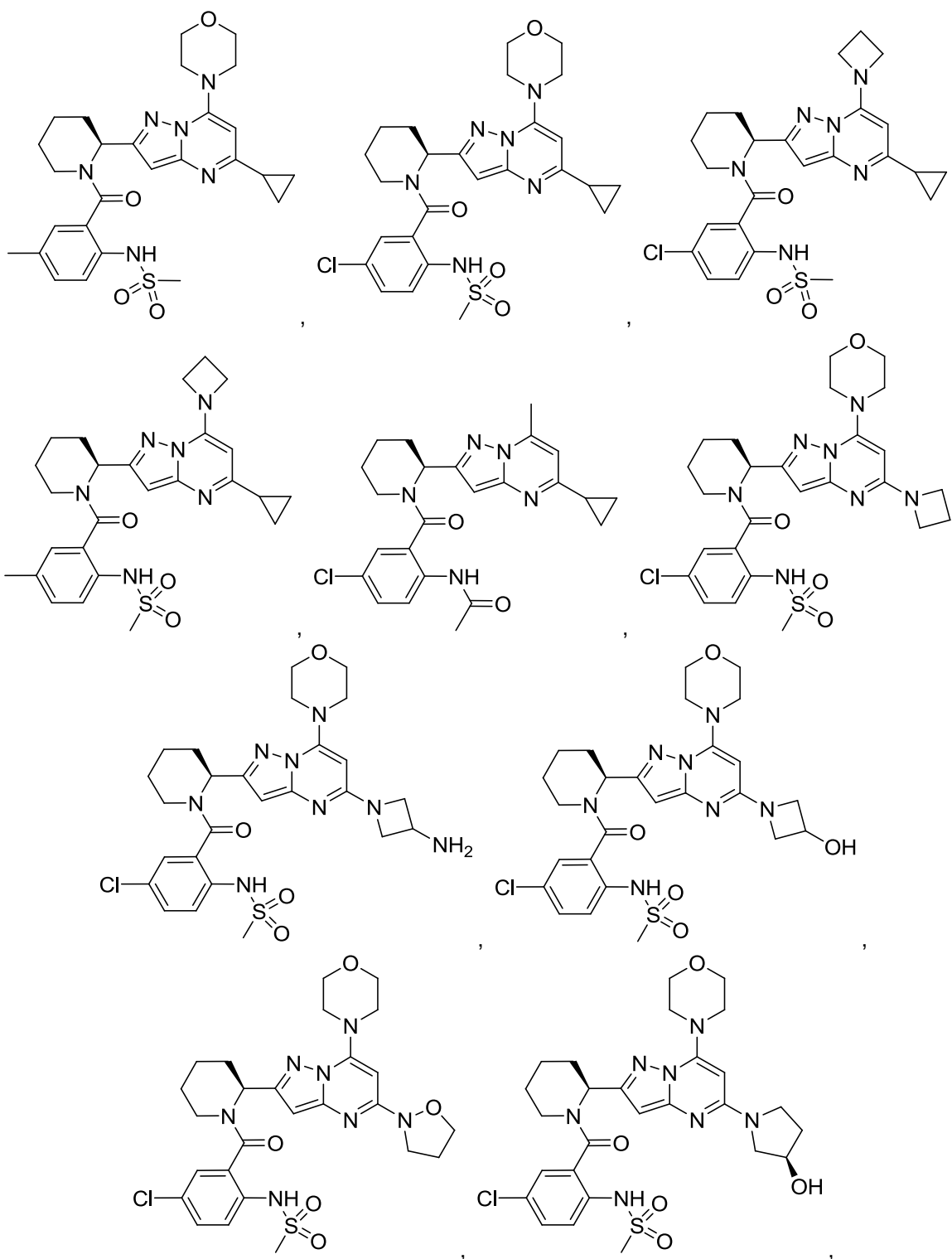


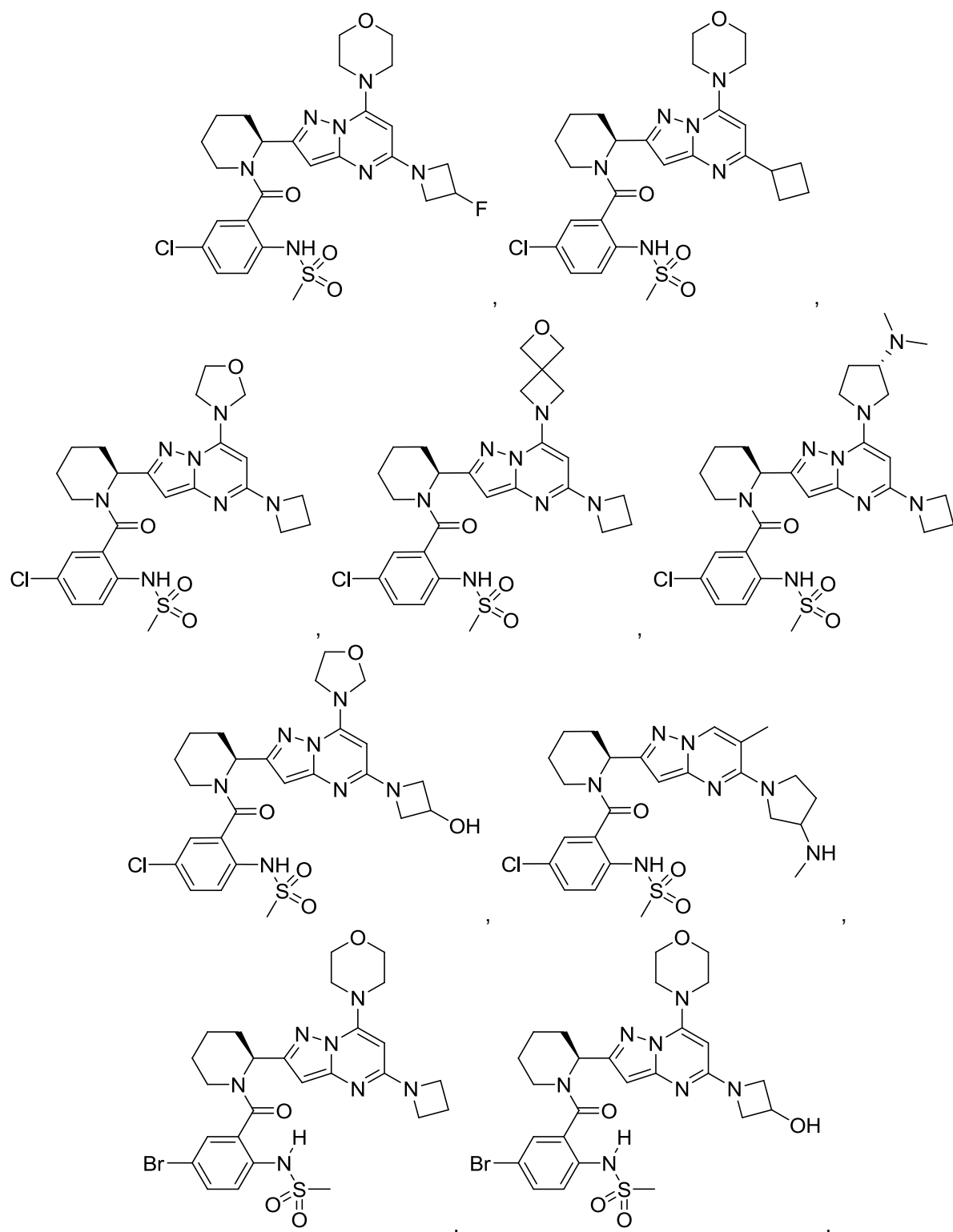


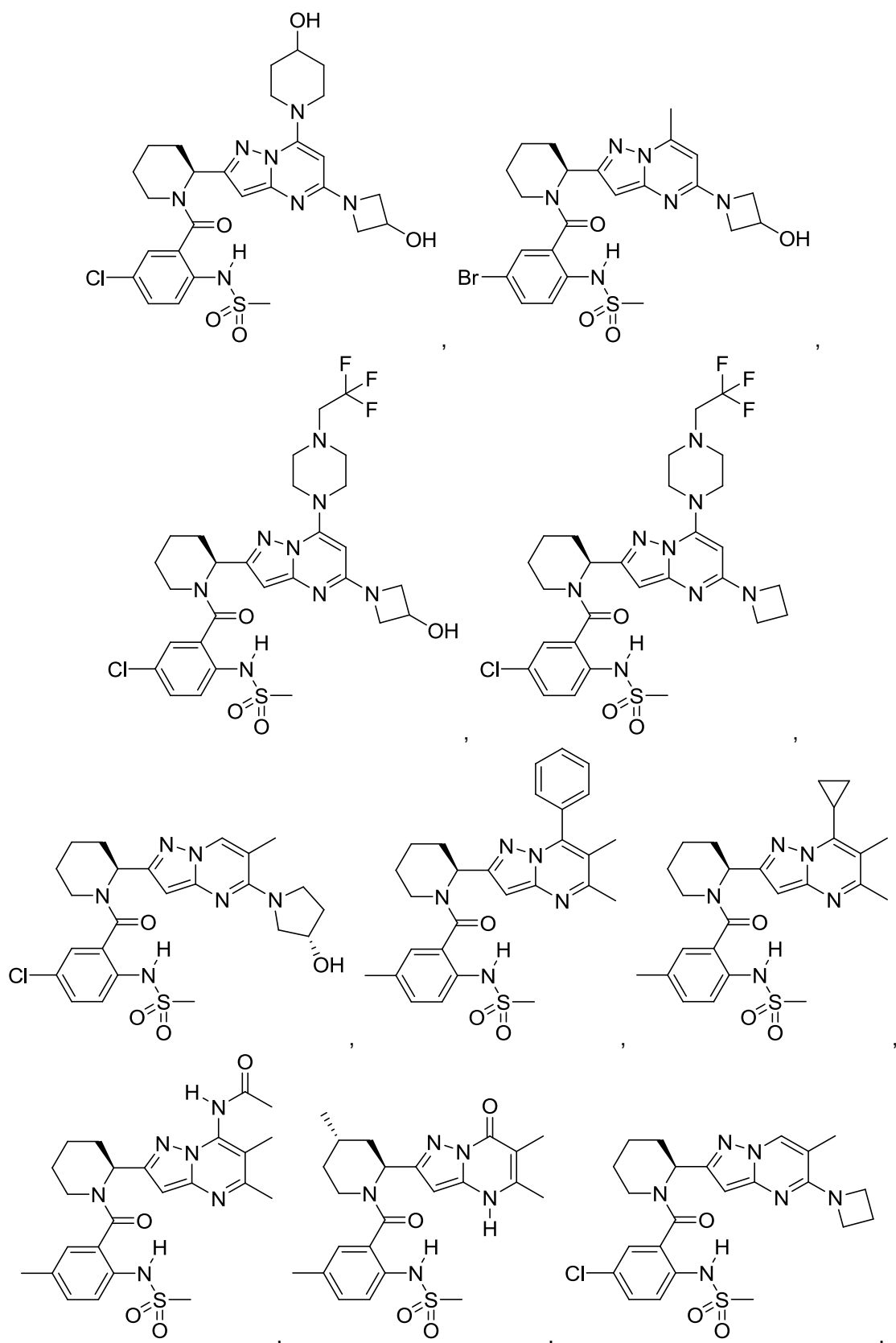


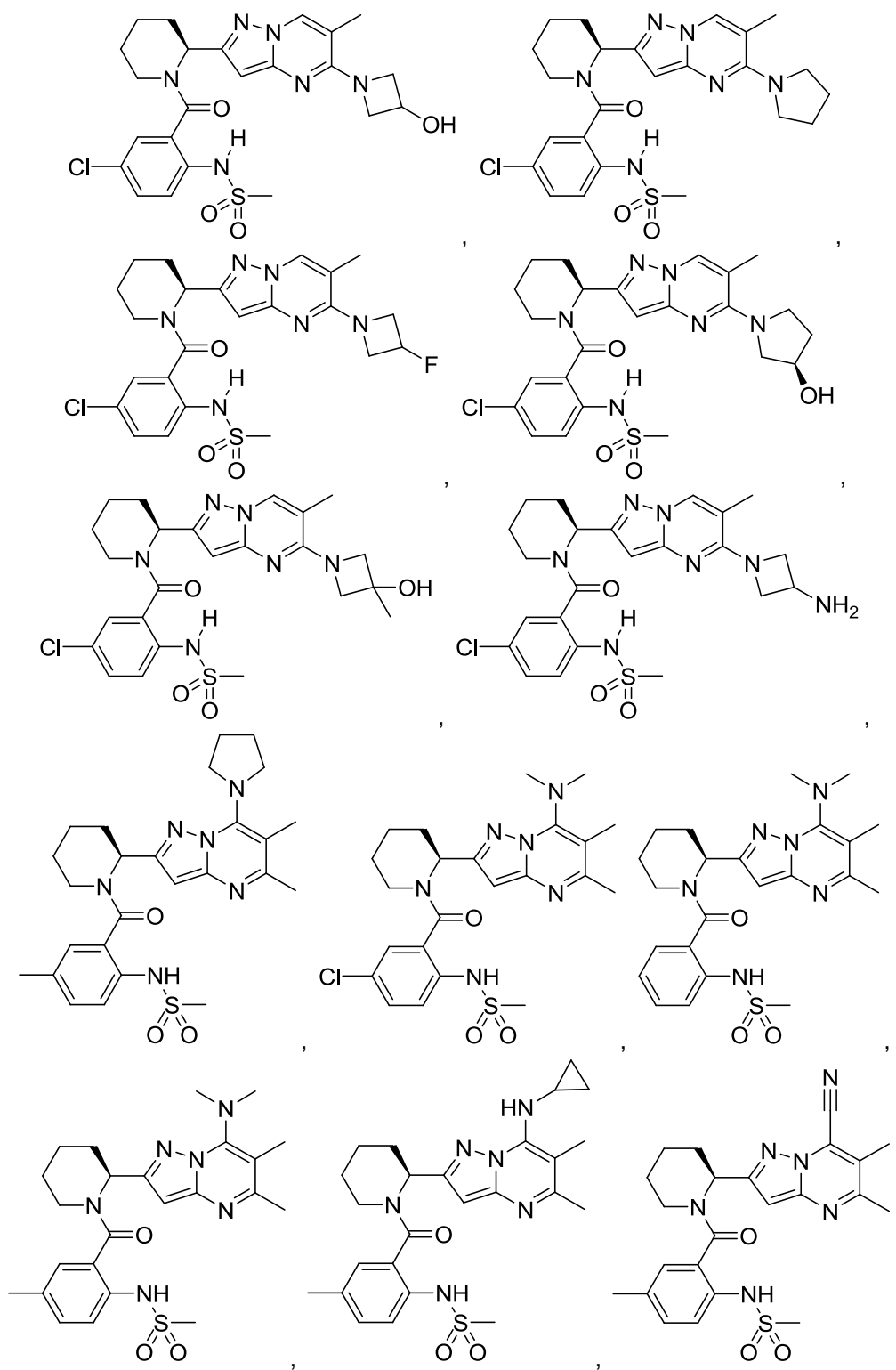


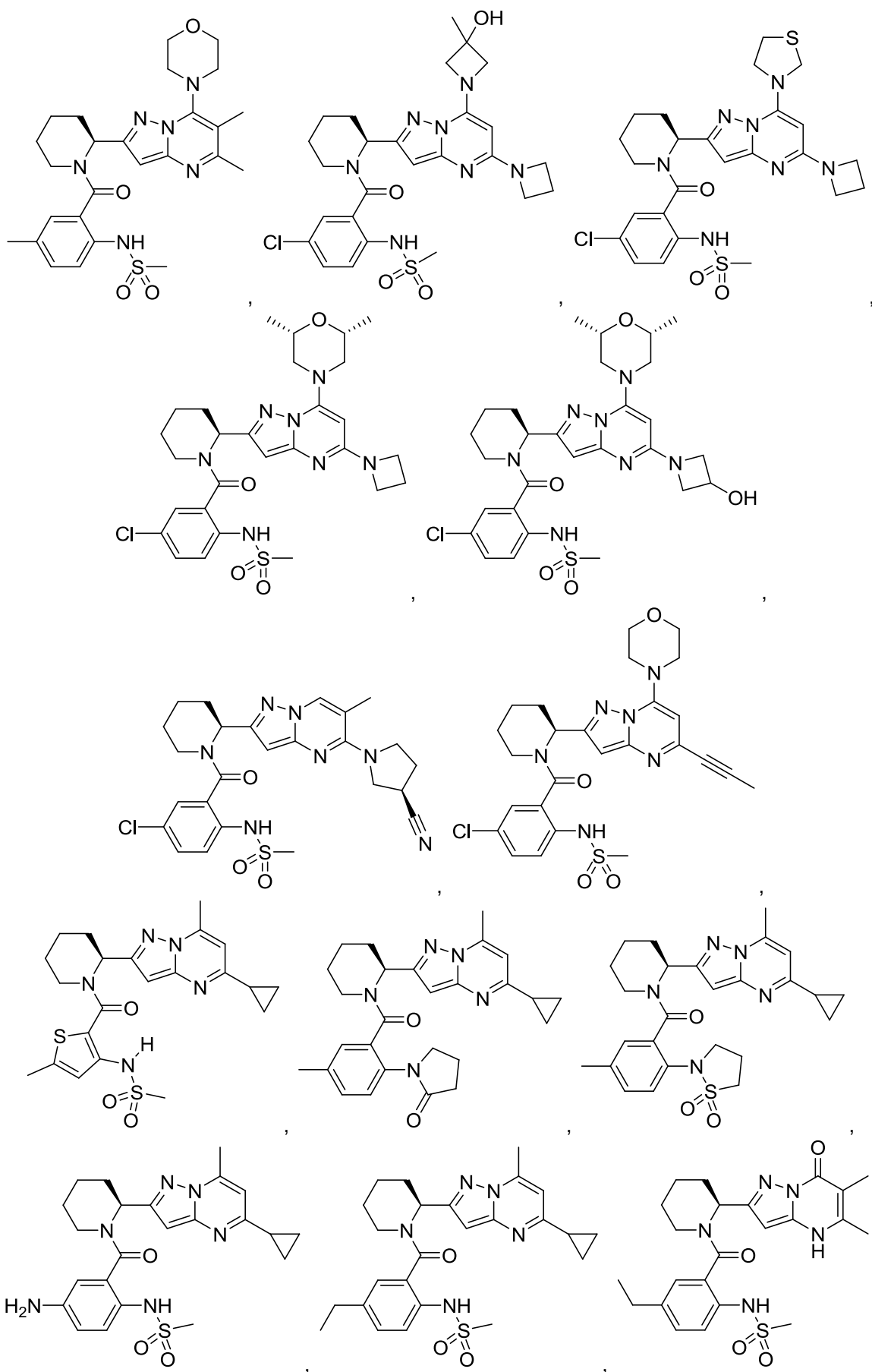


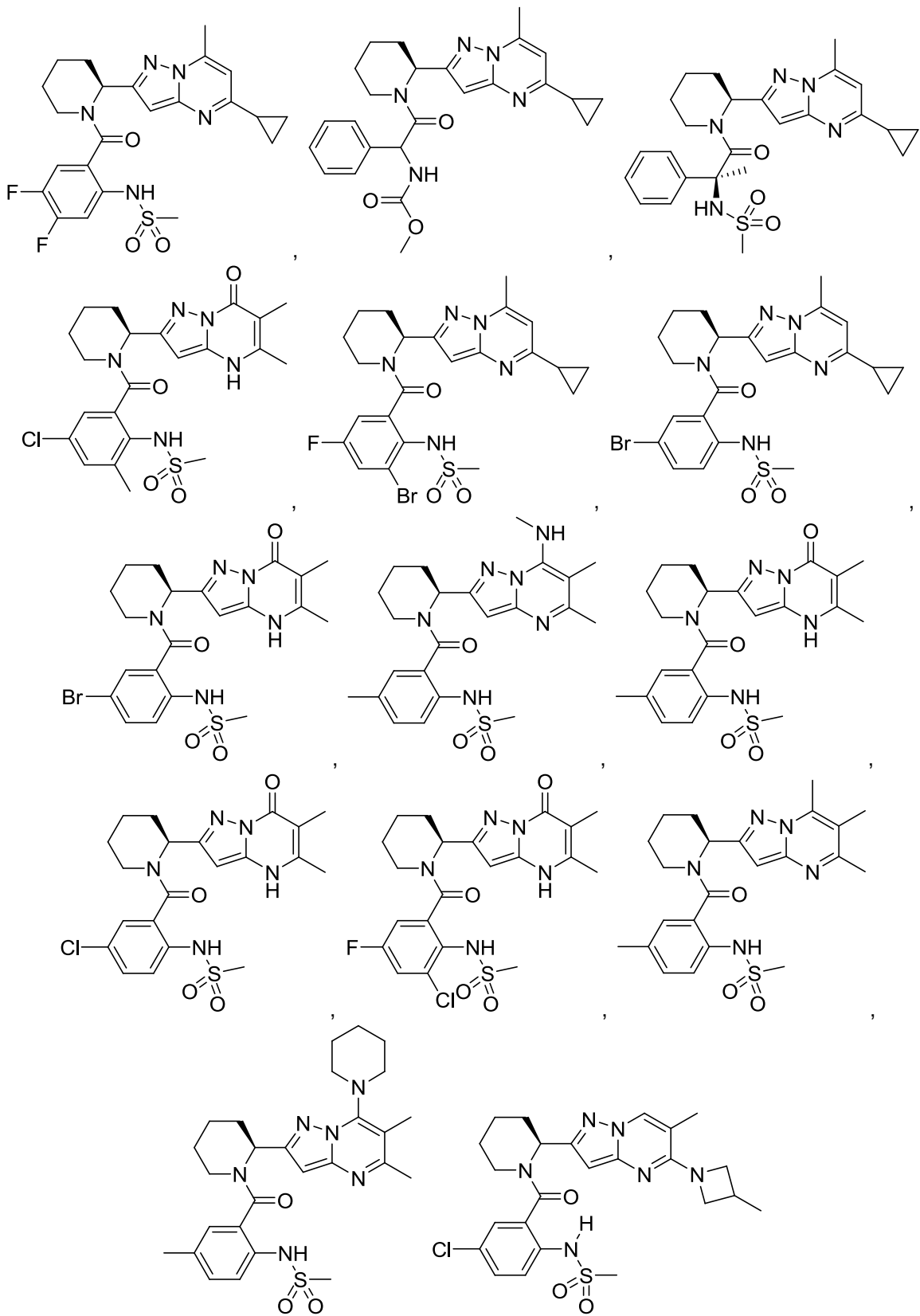


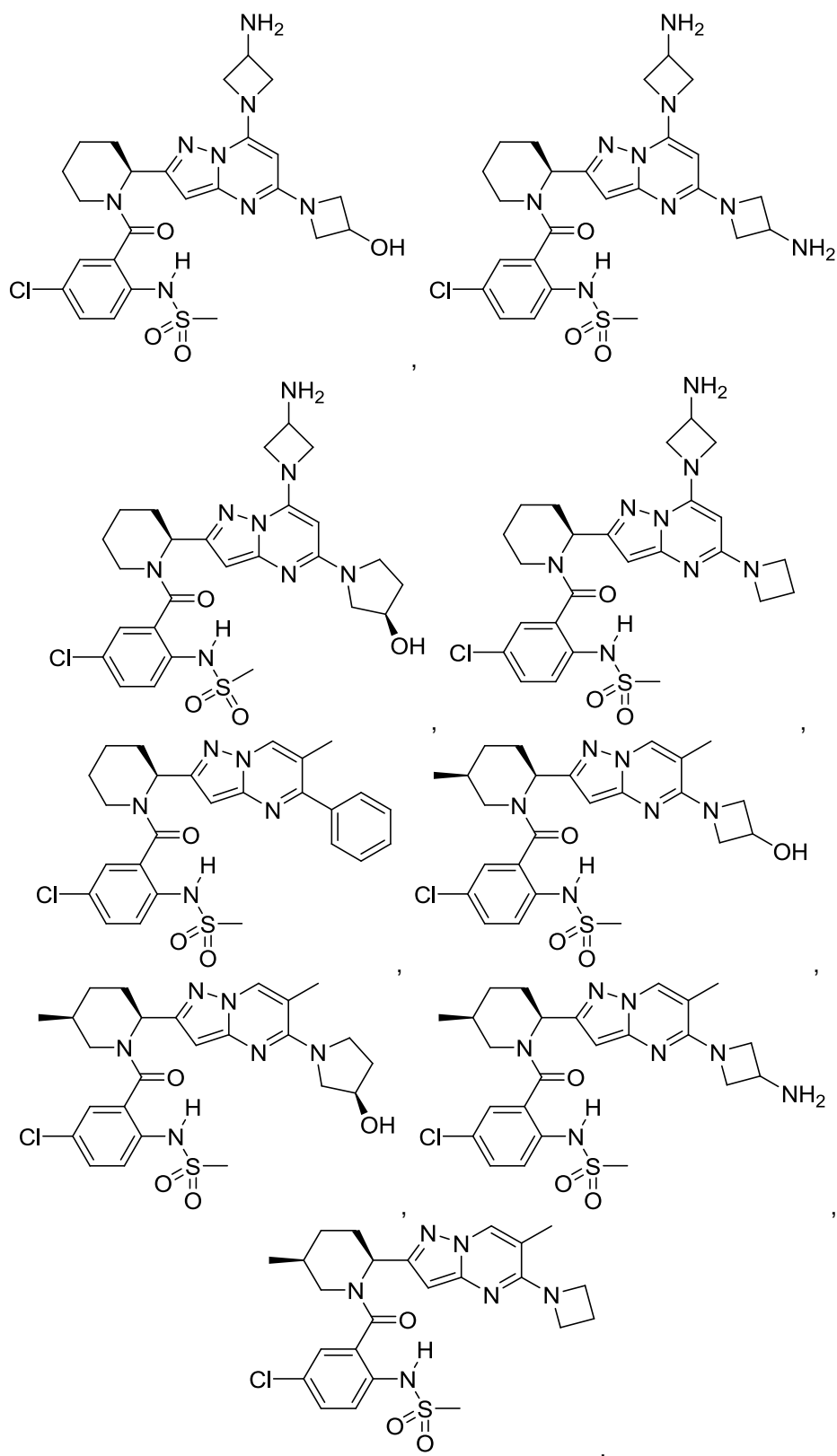


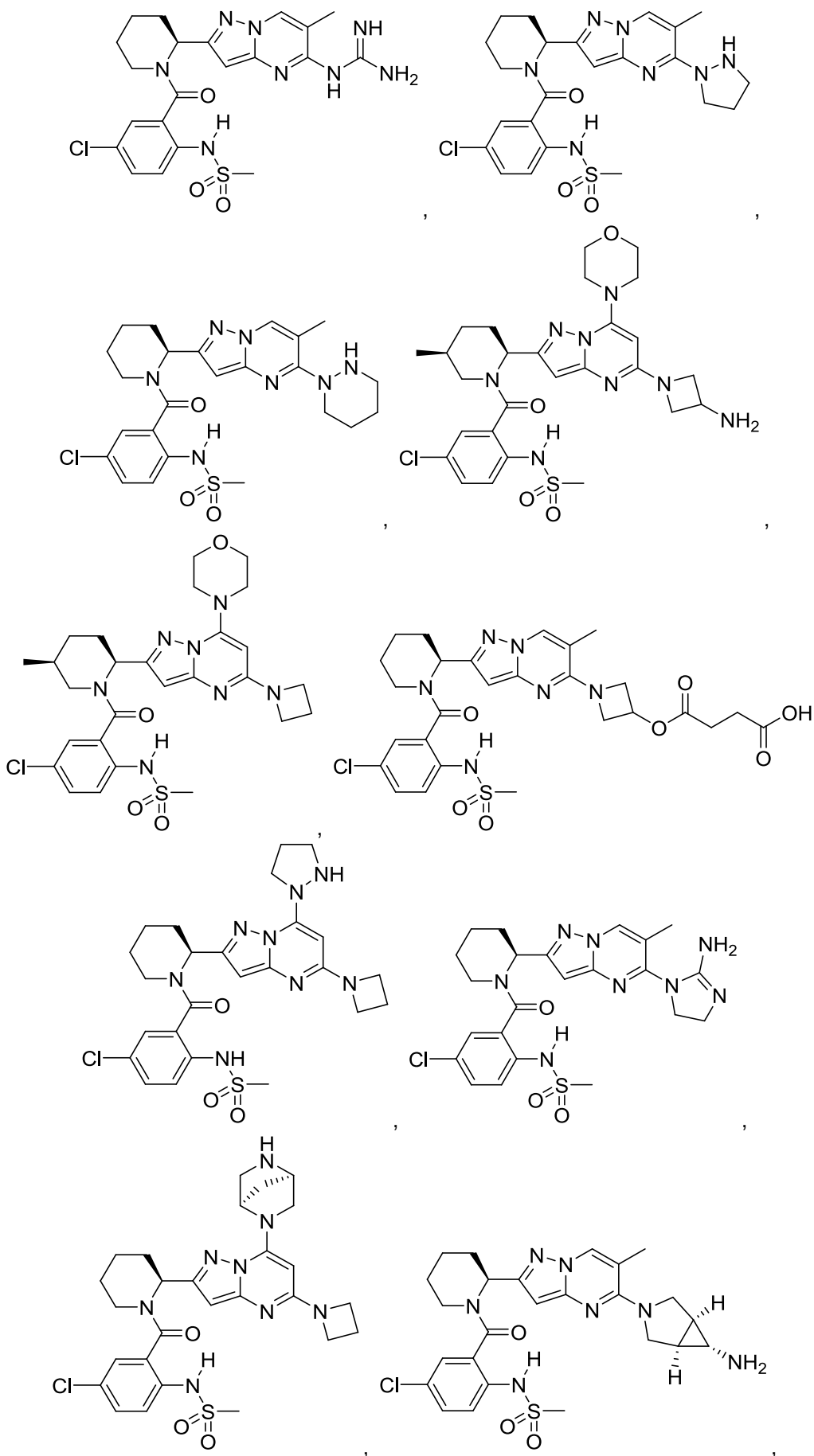


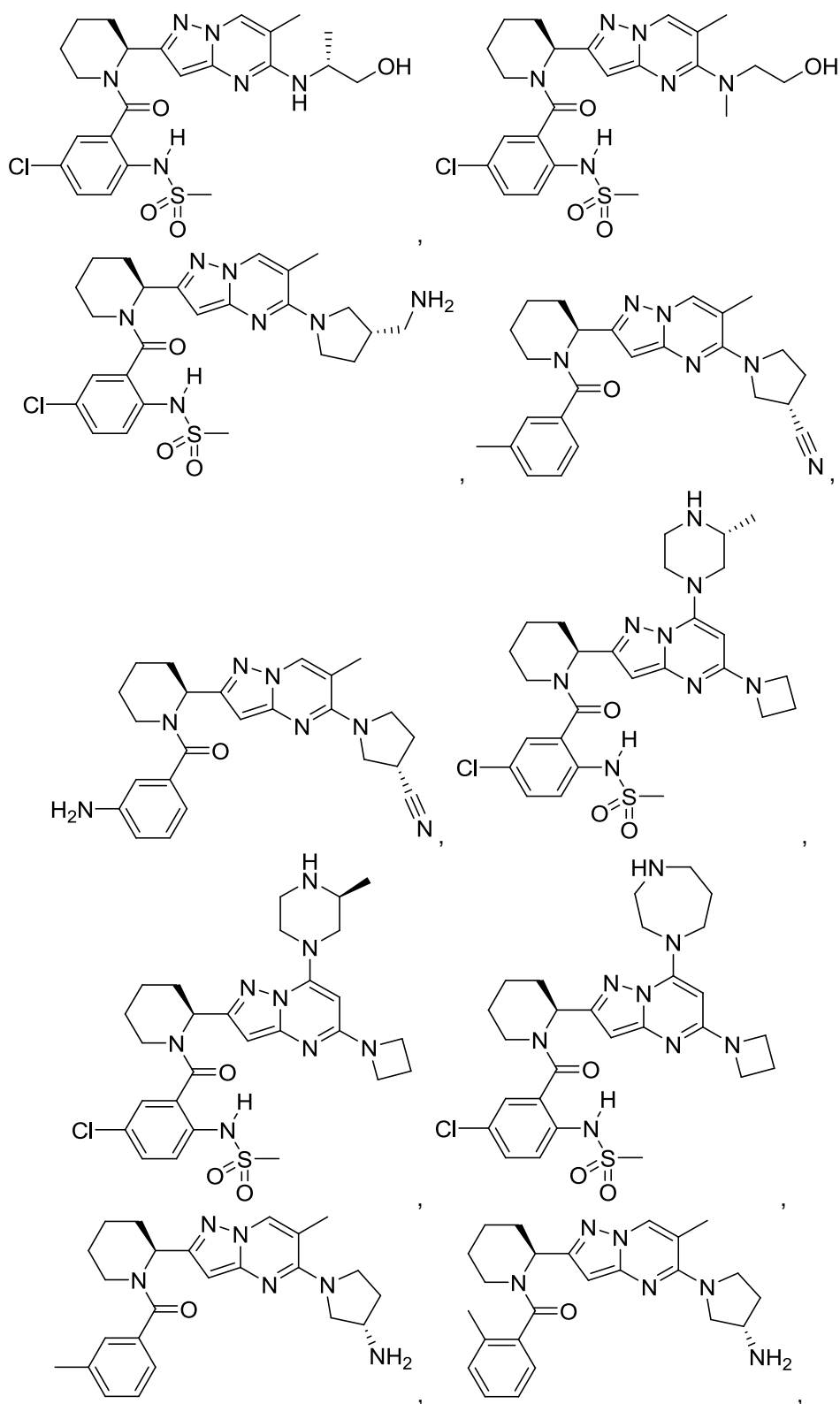


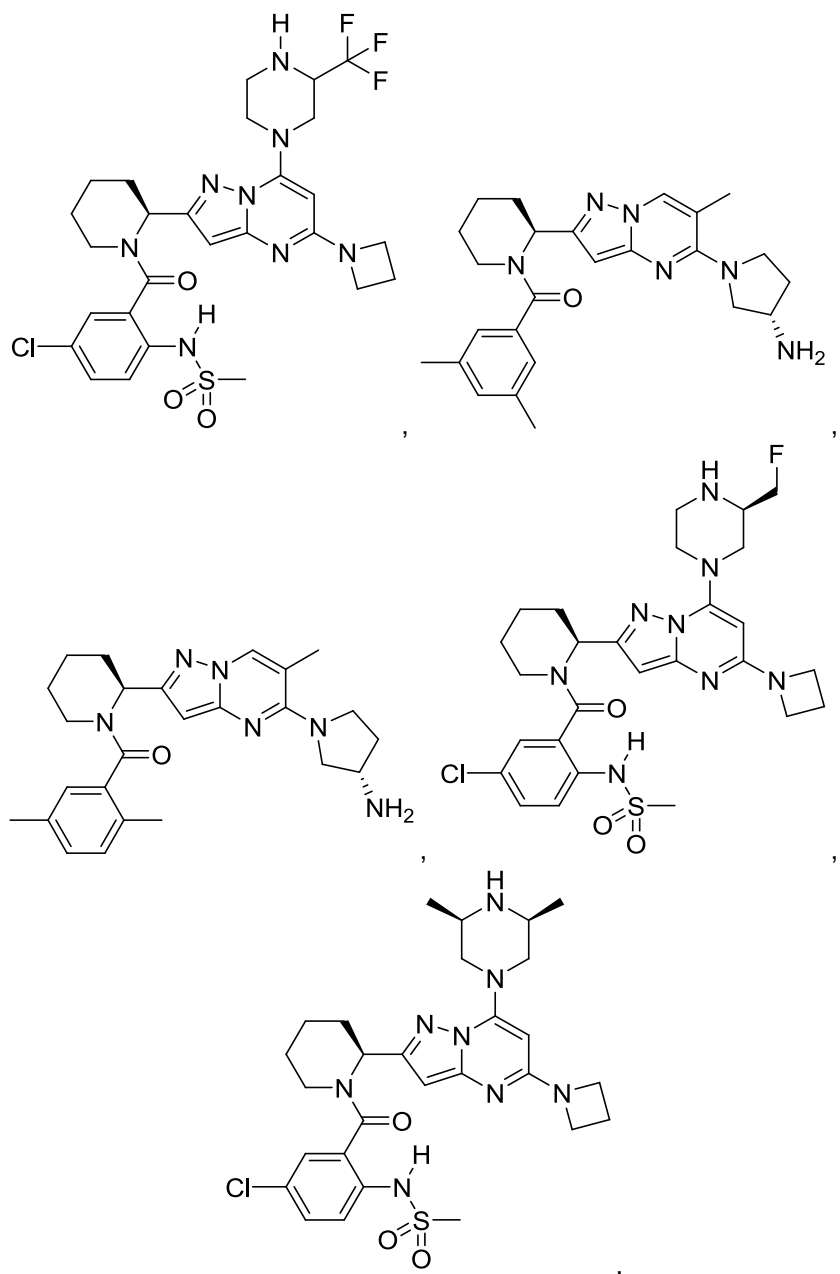


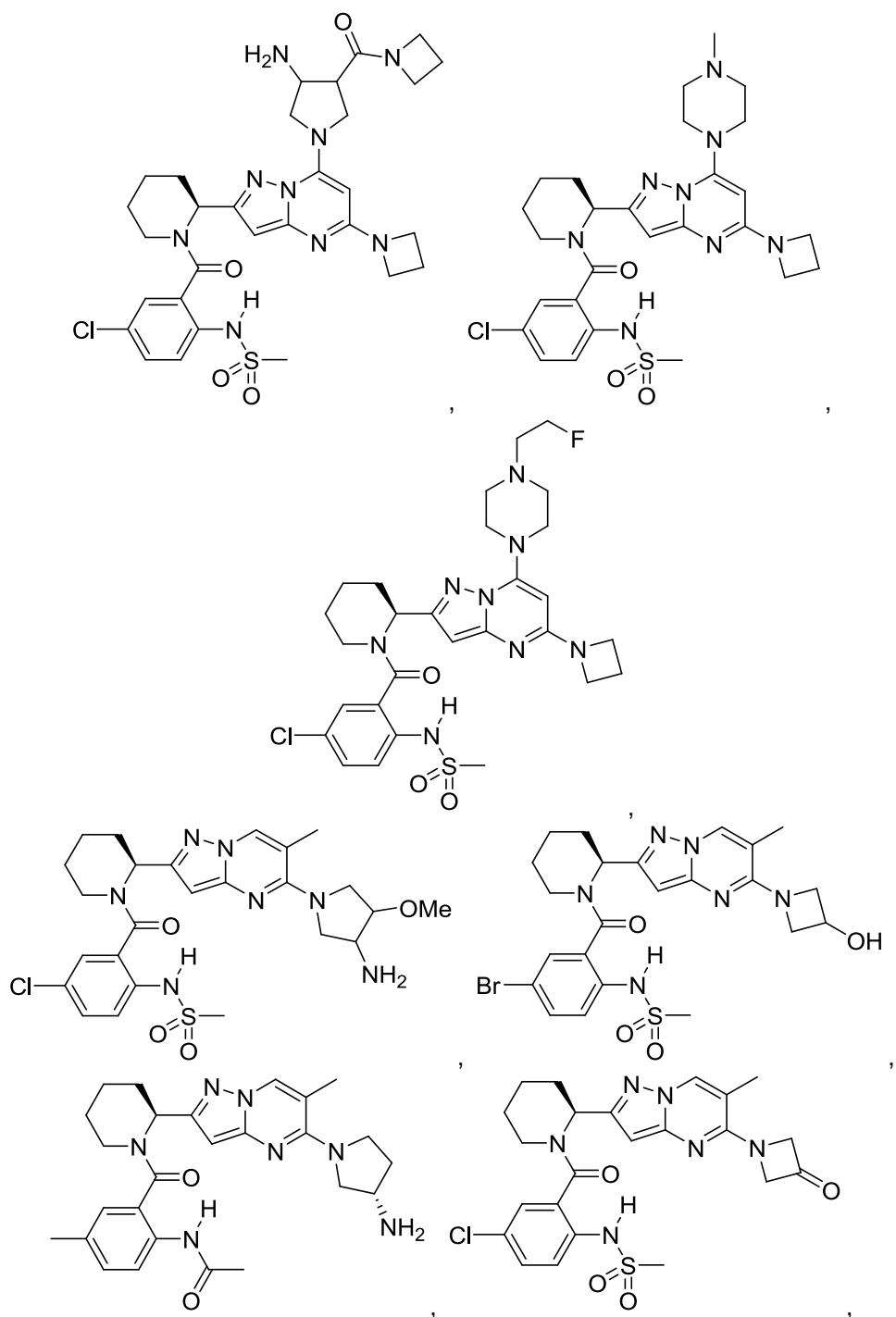


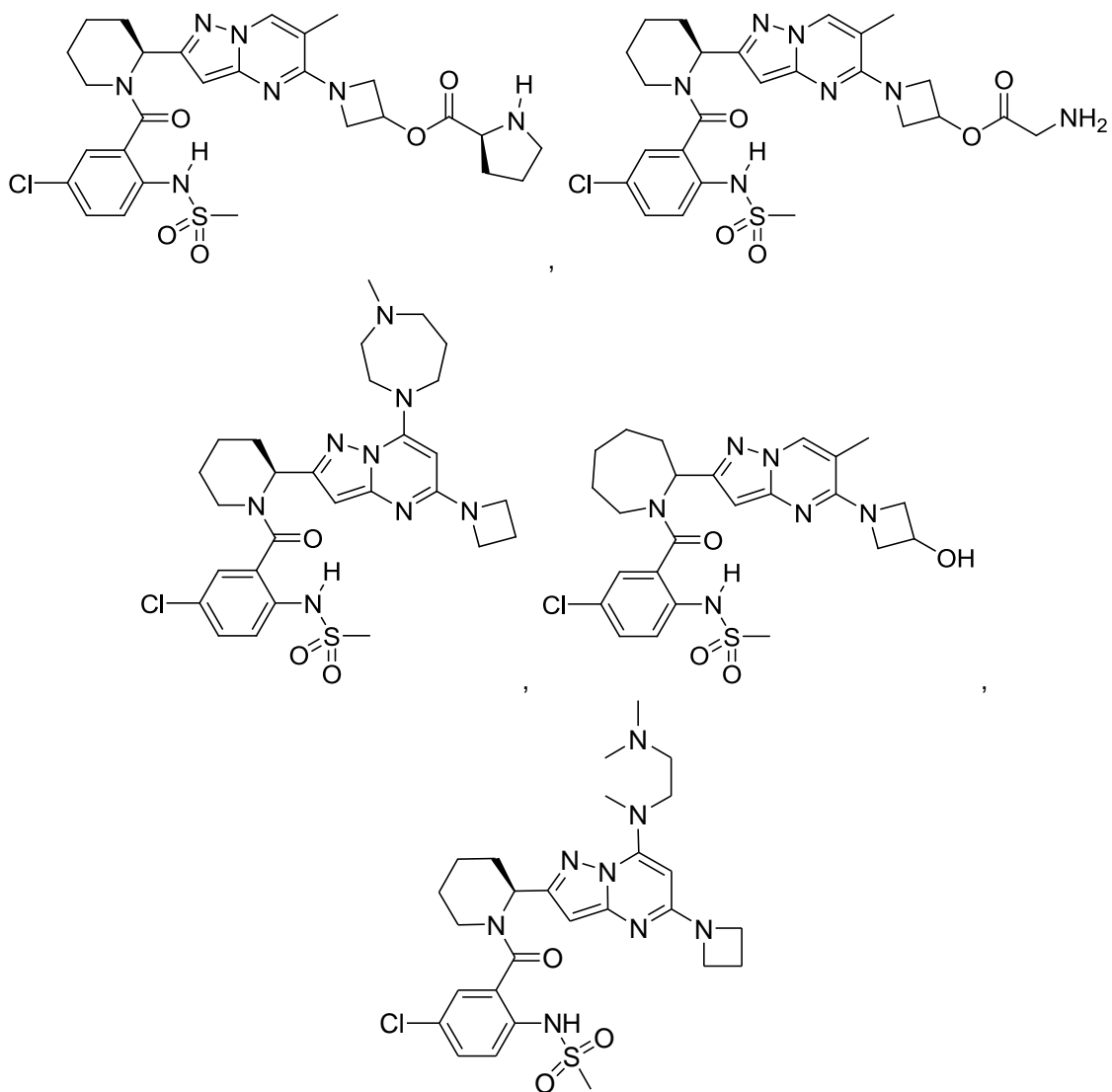


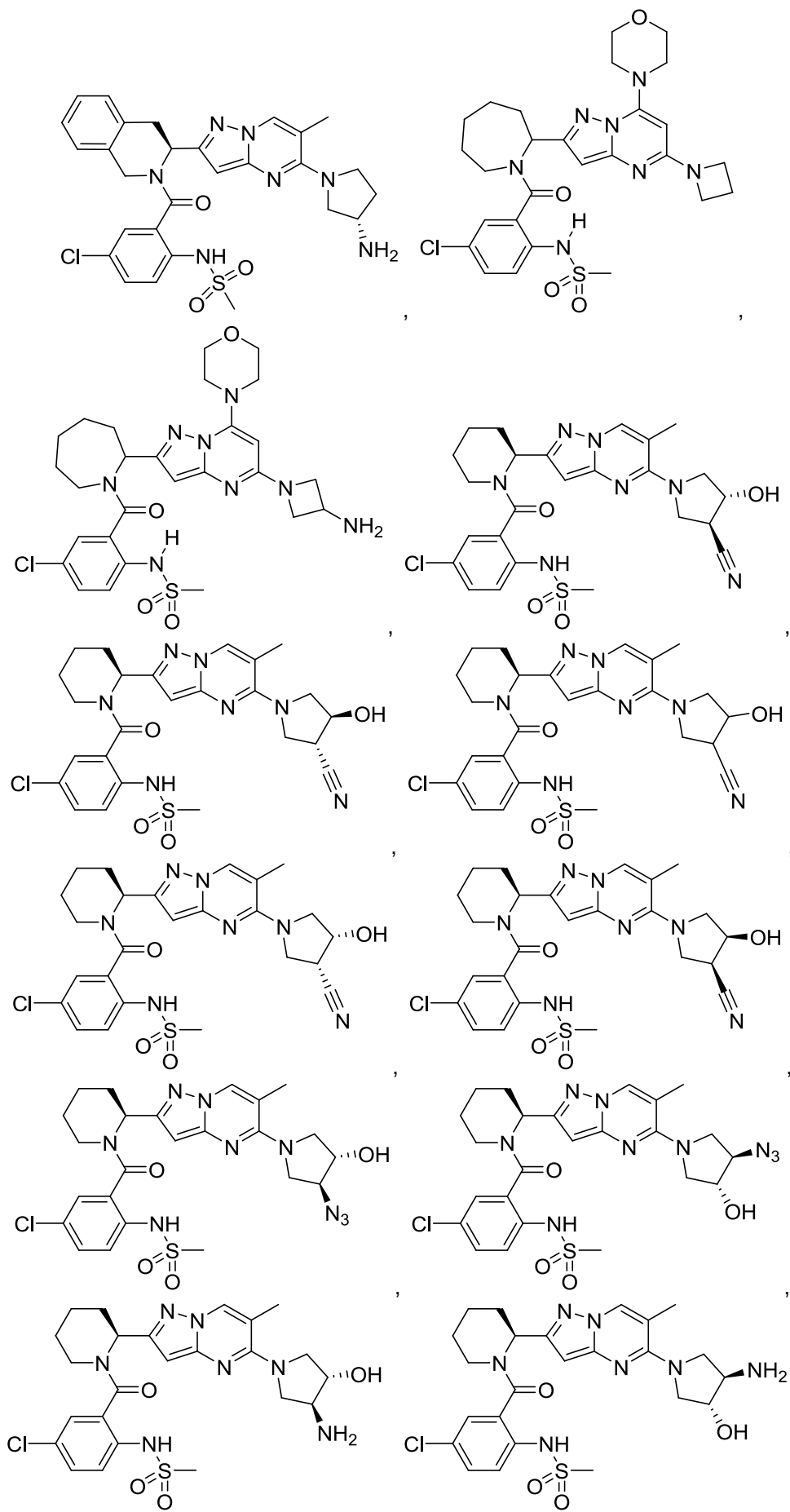


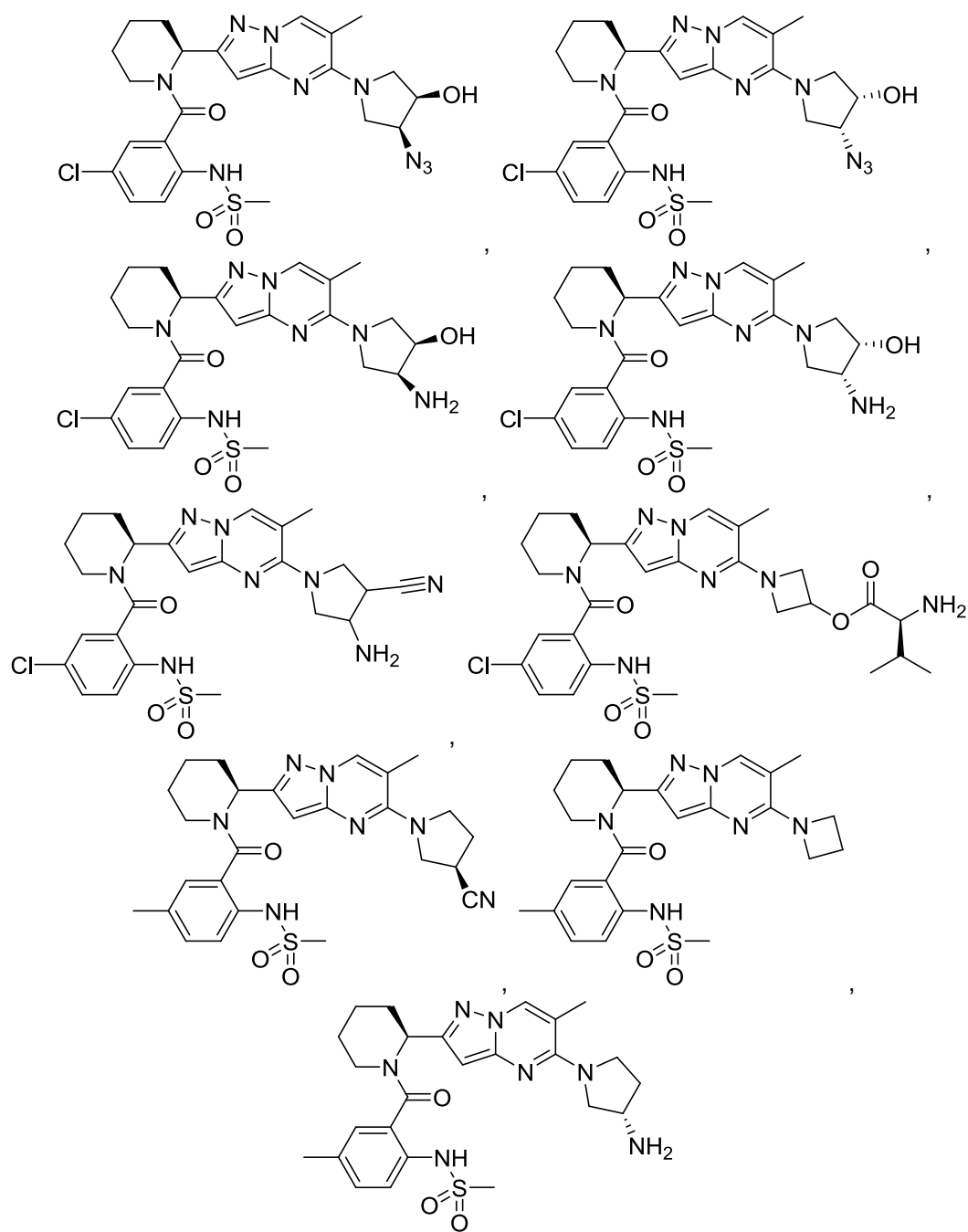


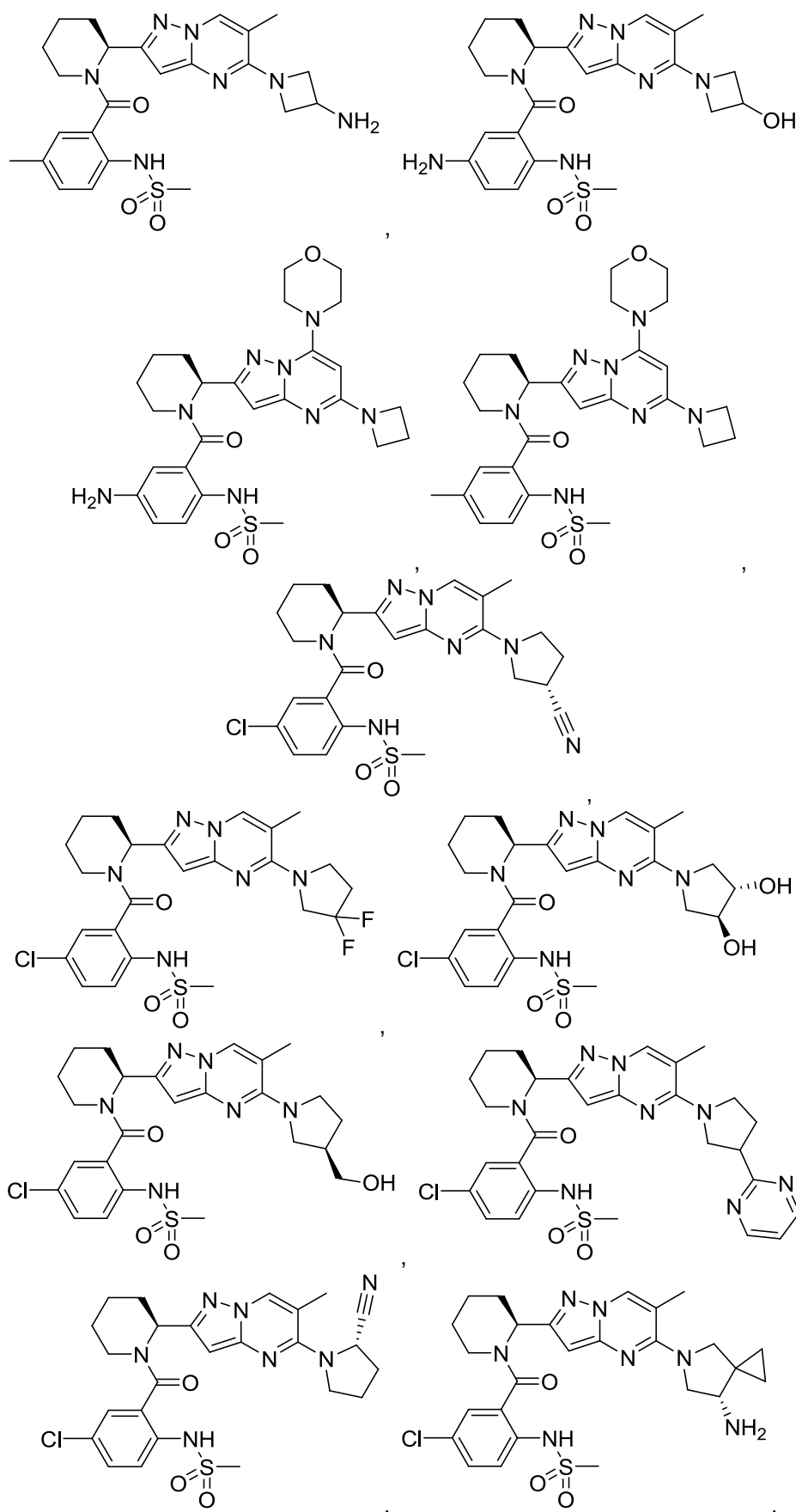


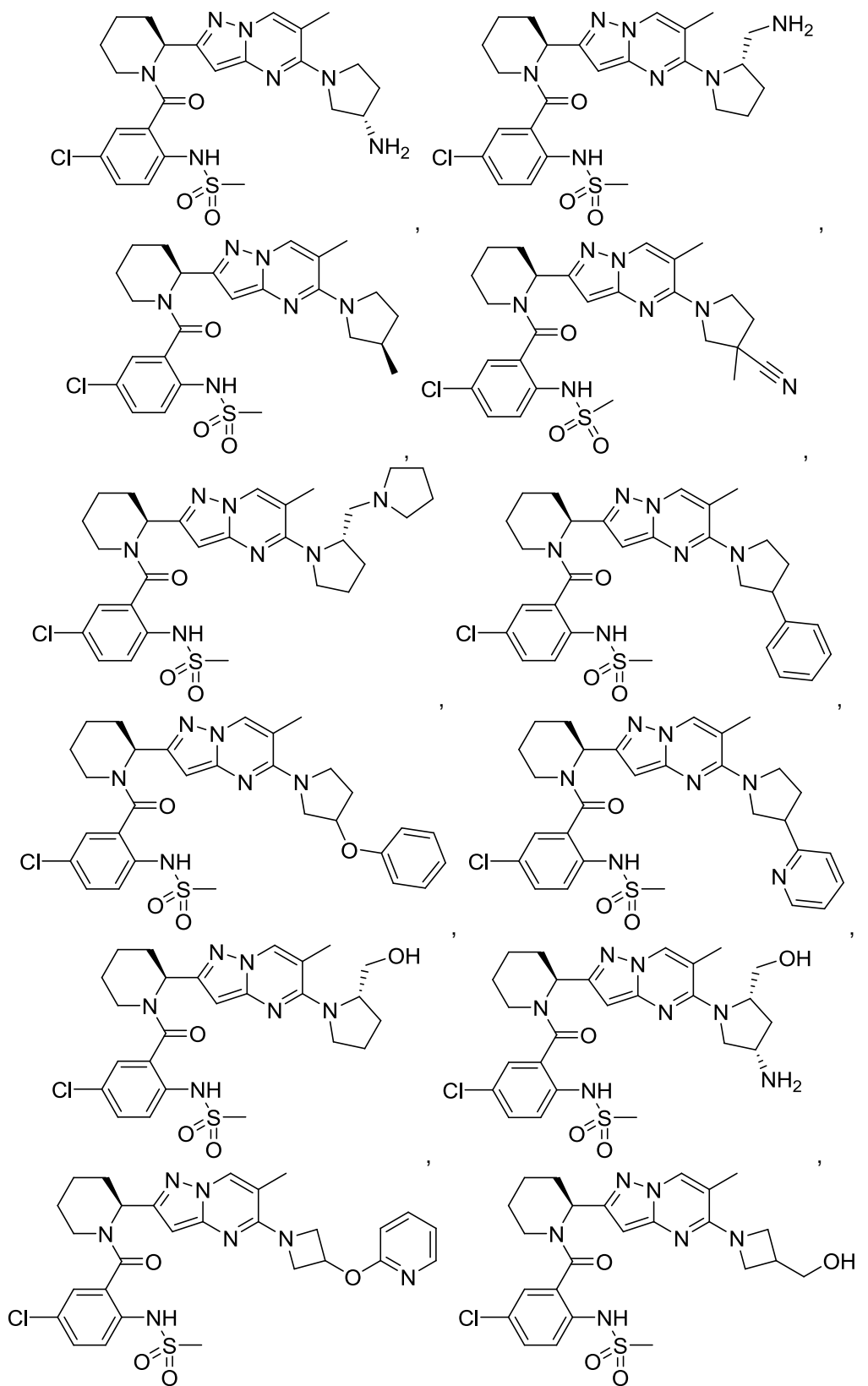


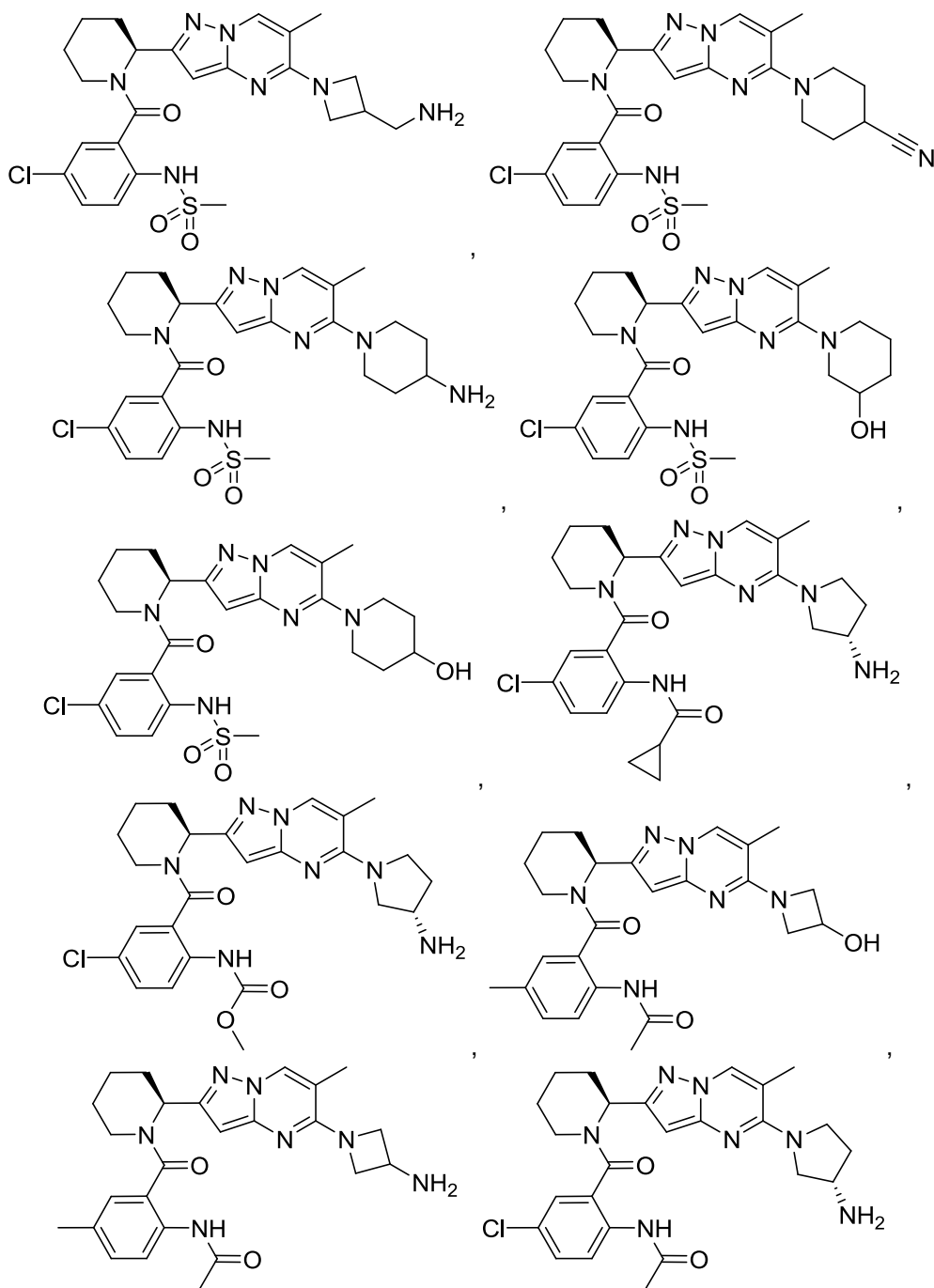




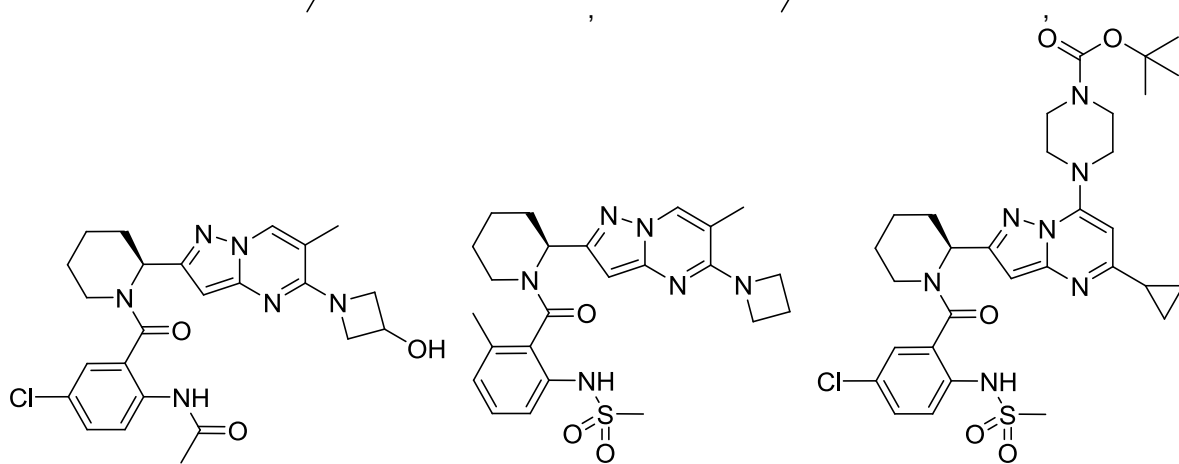


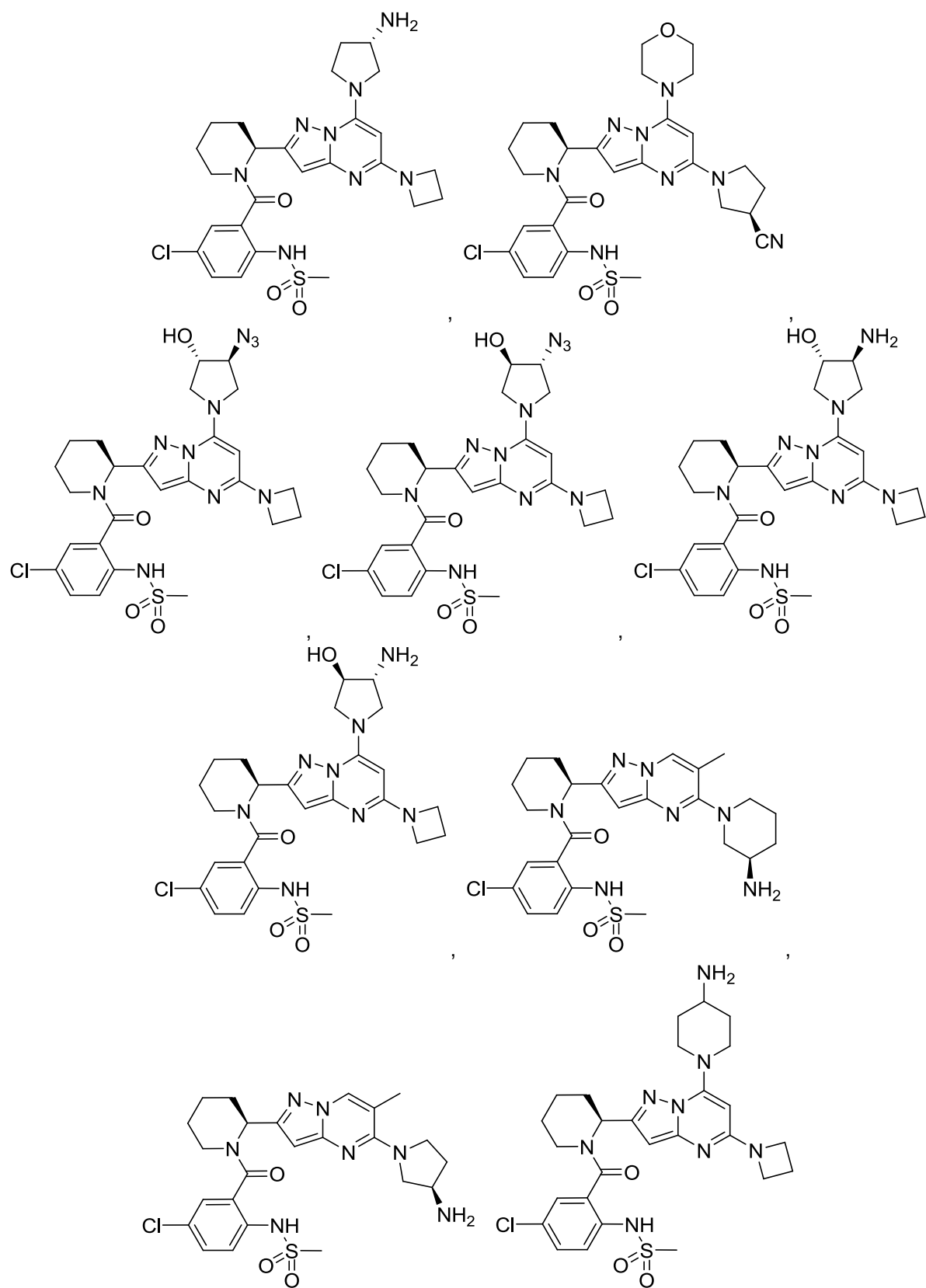


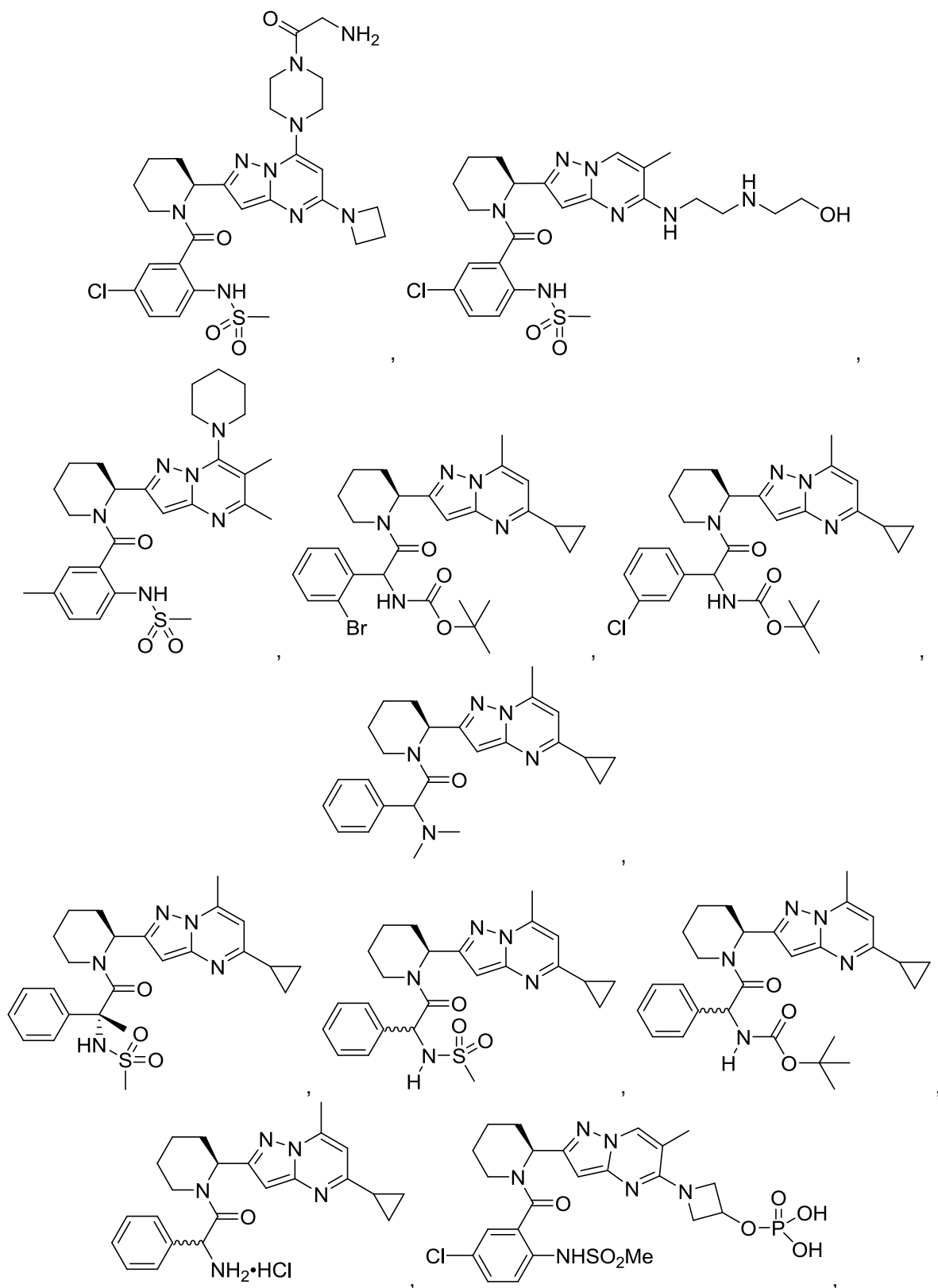


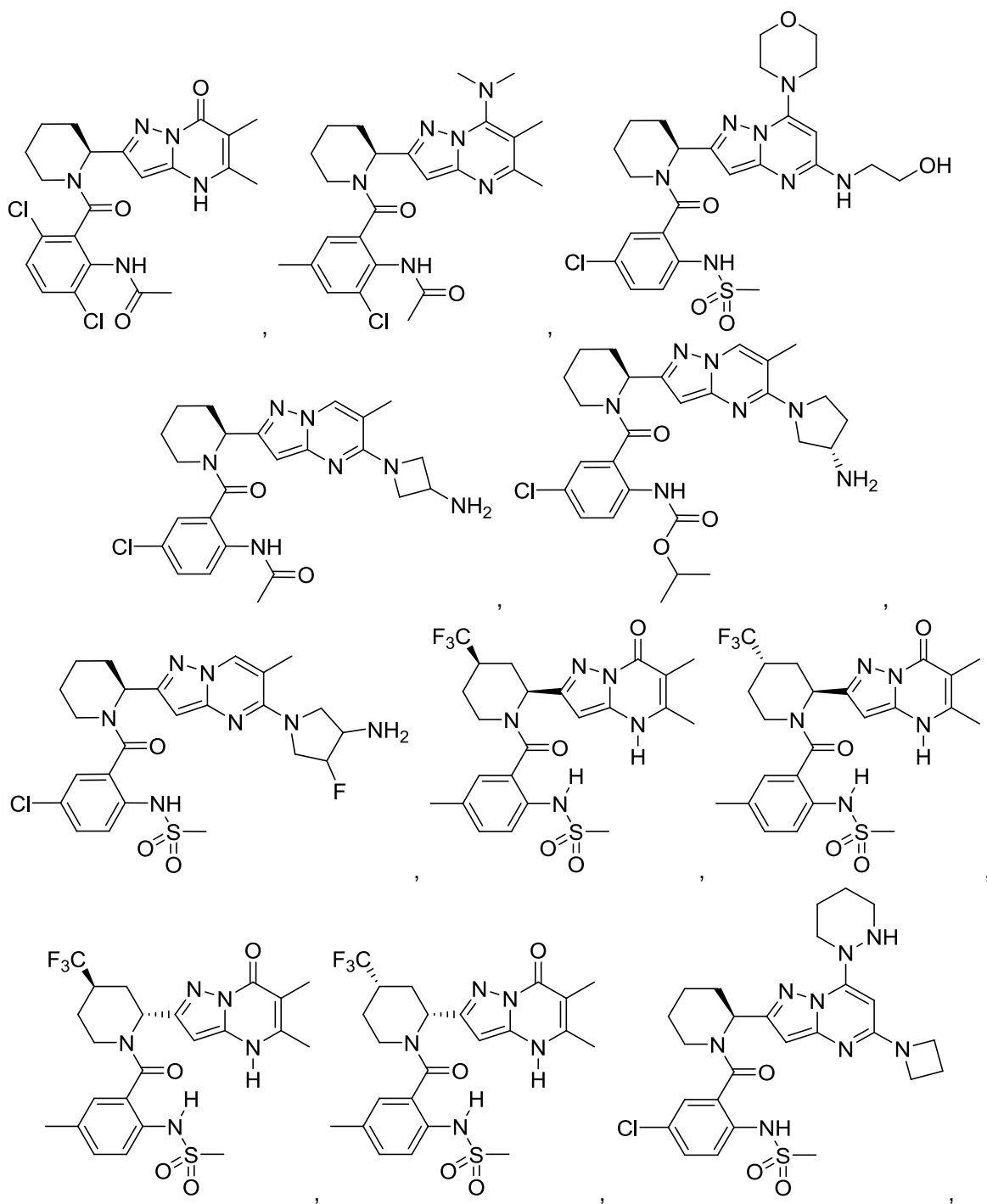


5

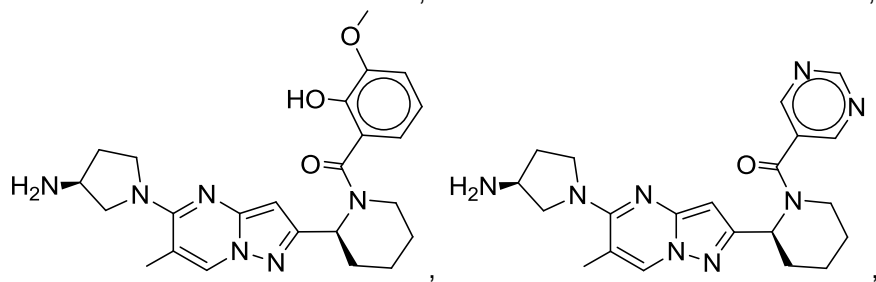
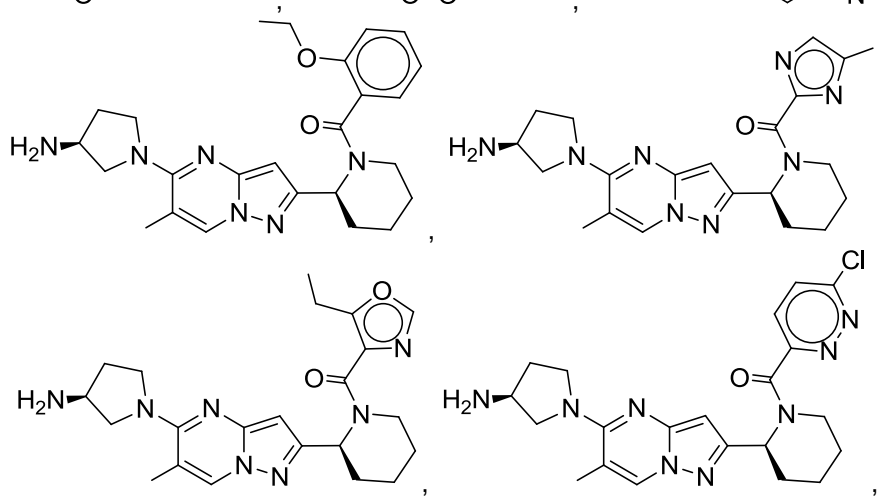
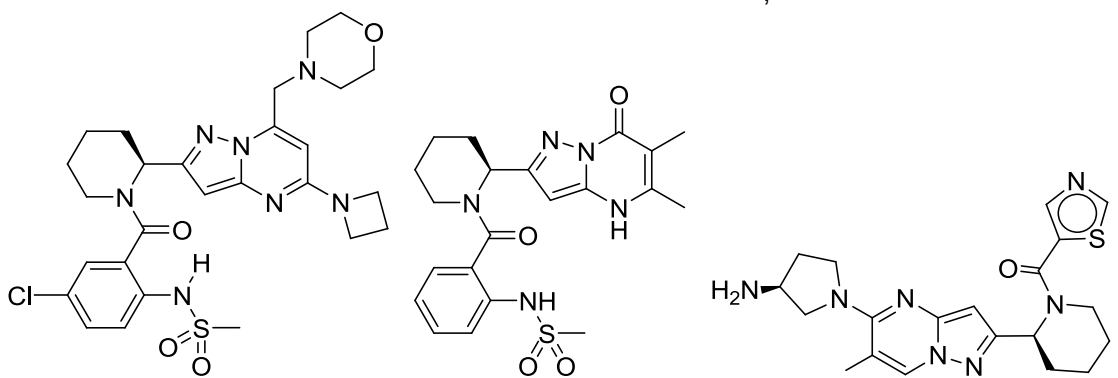
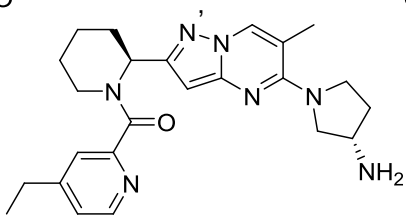
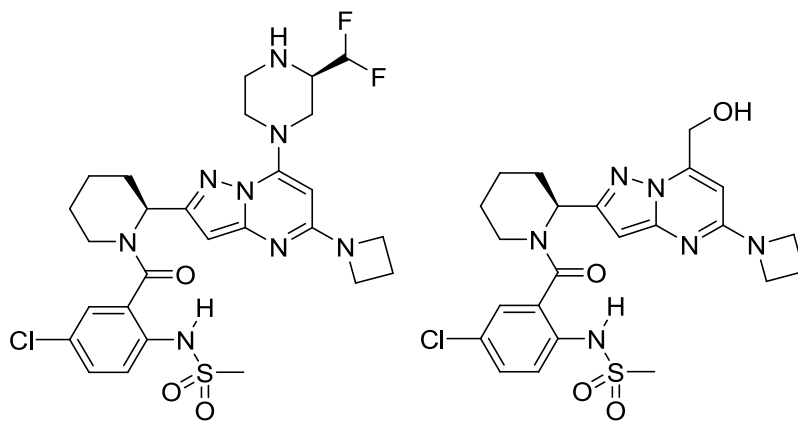


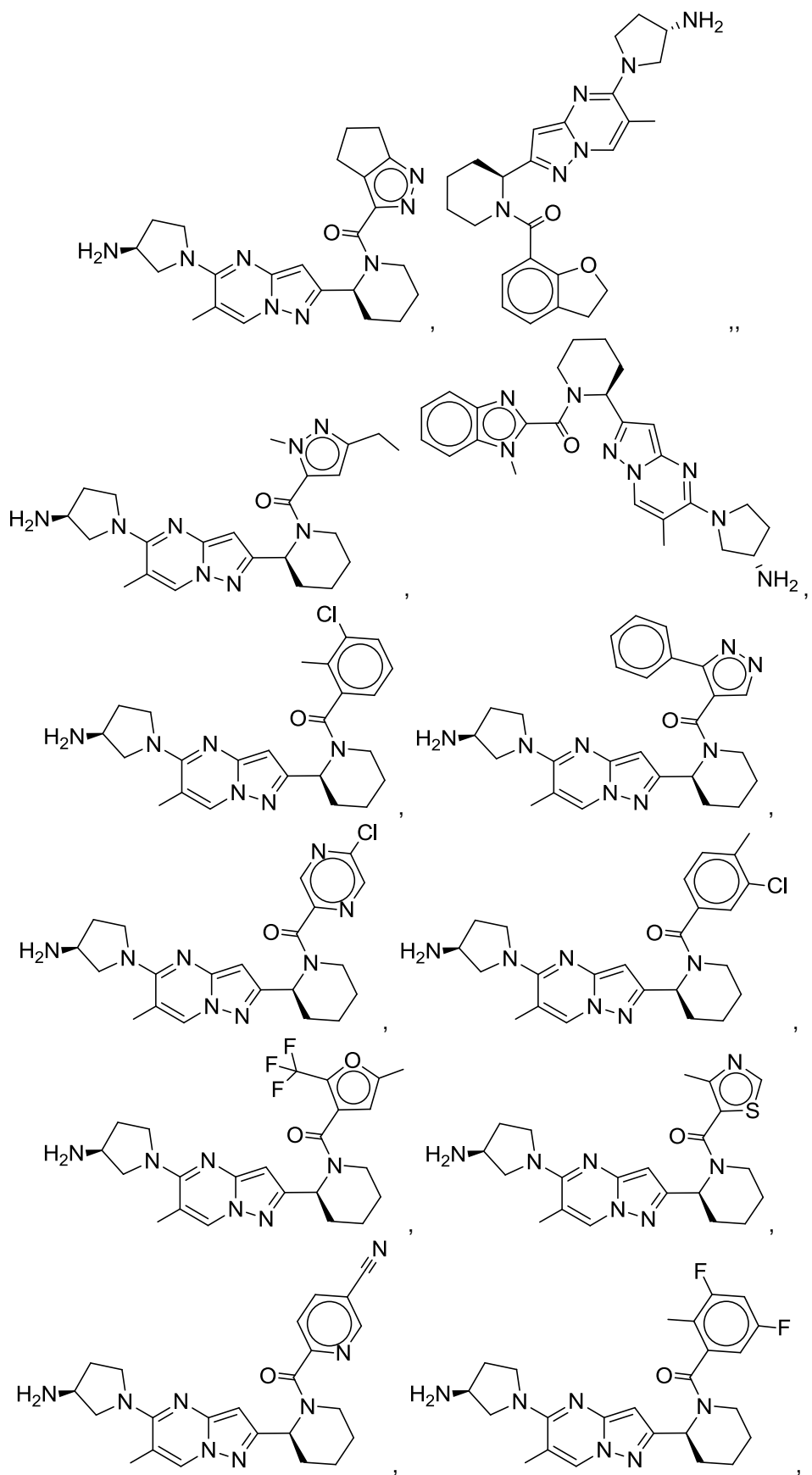


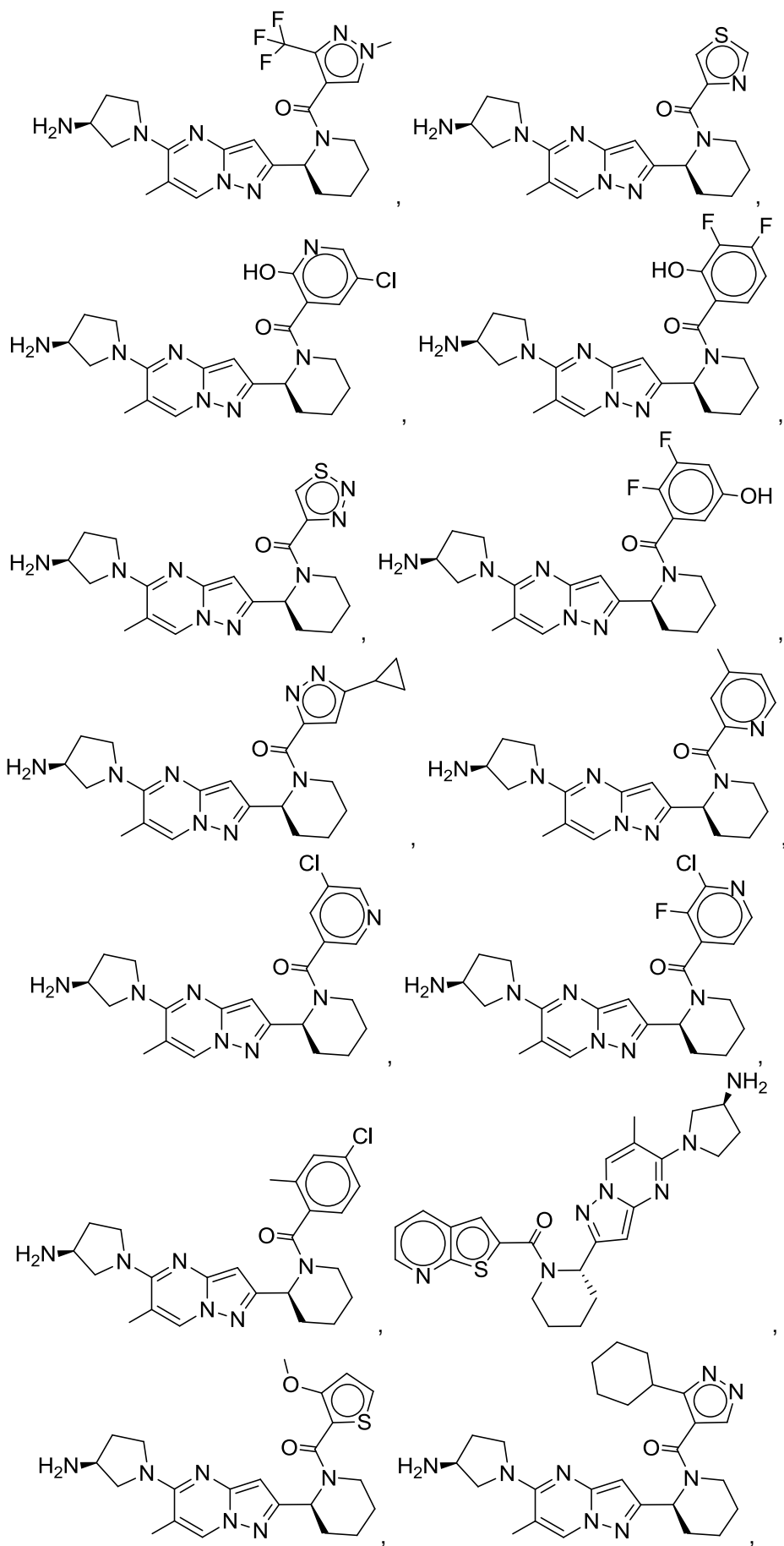


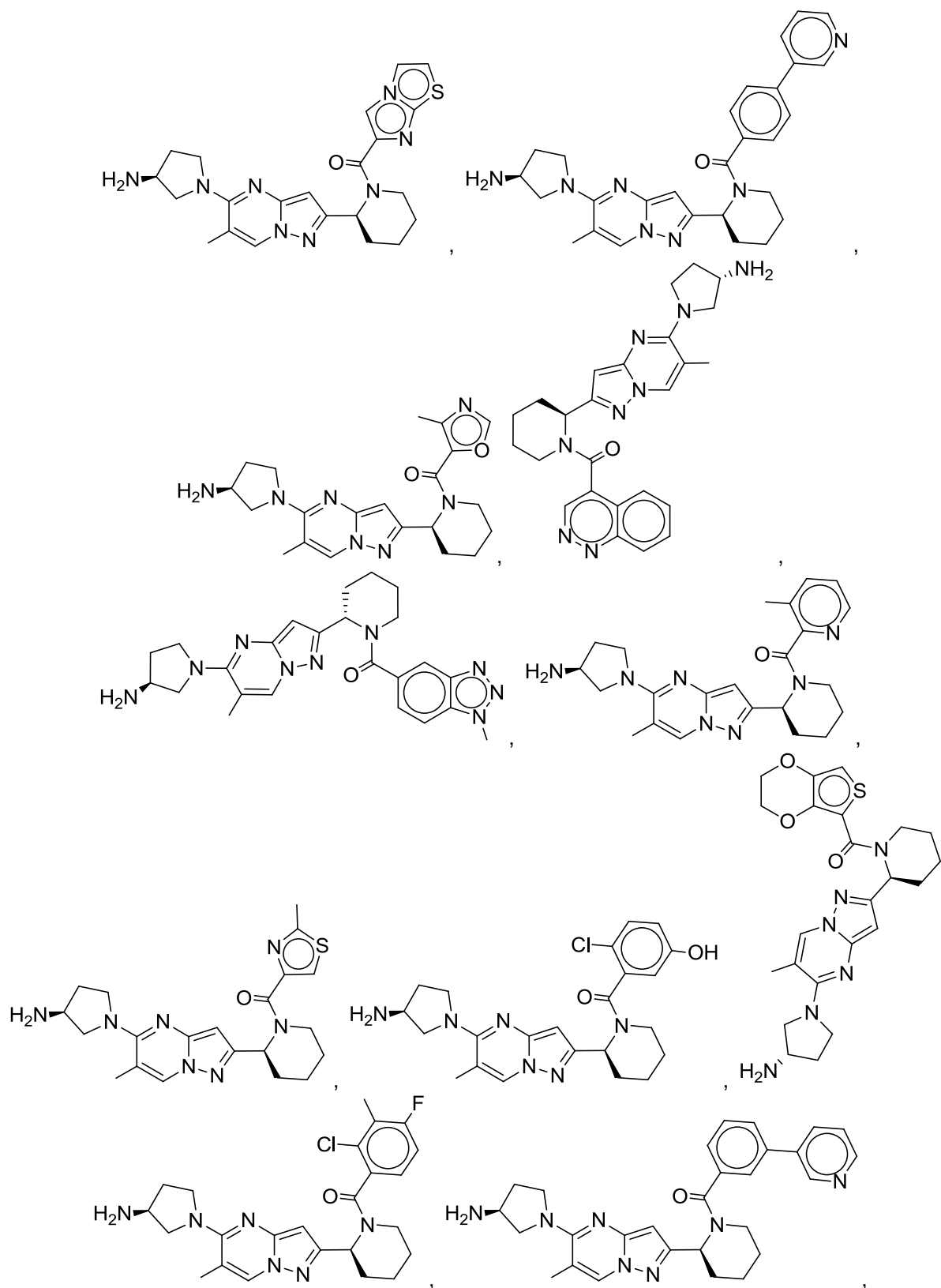


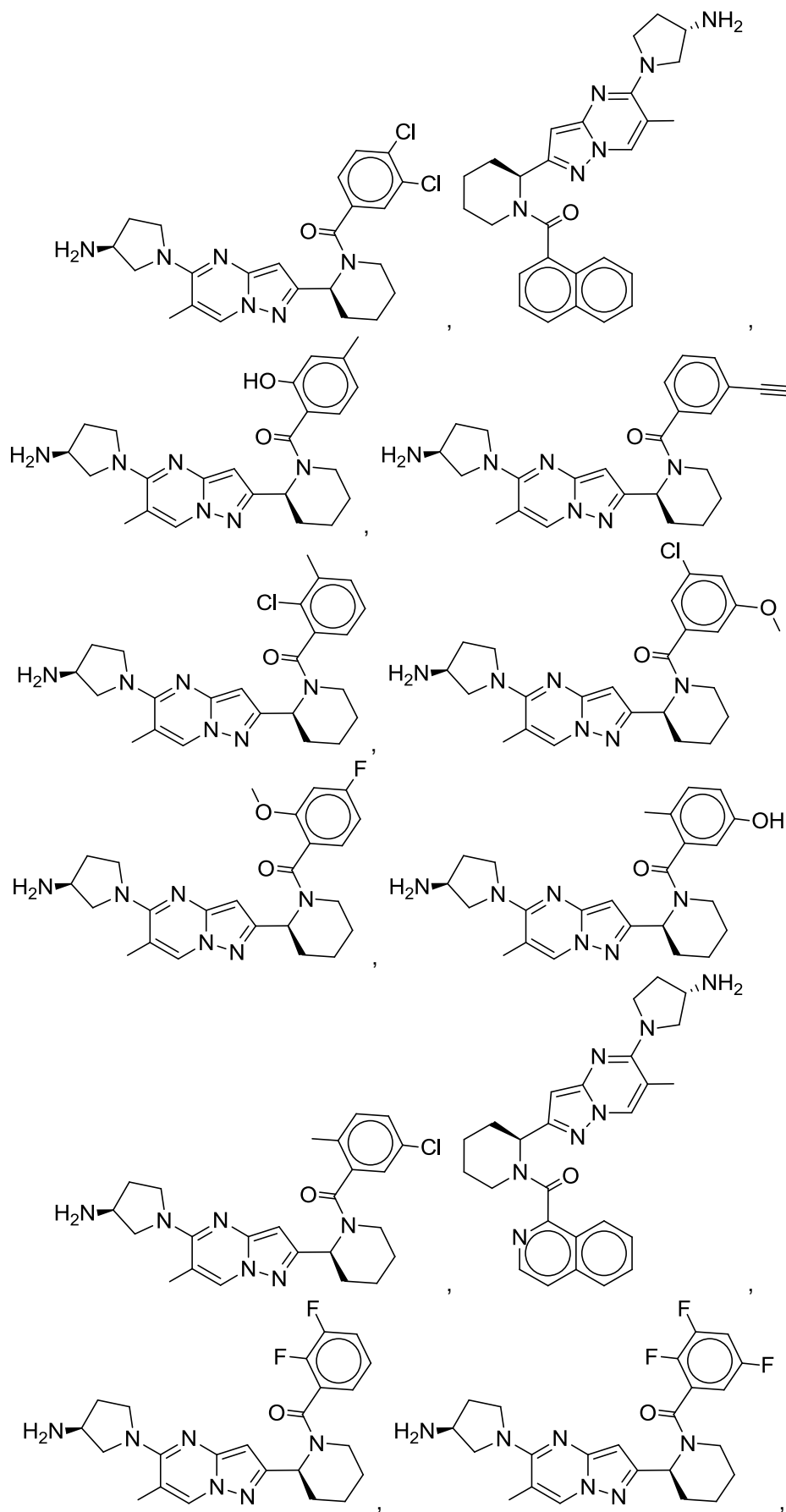
5

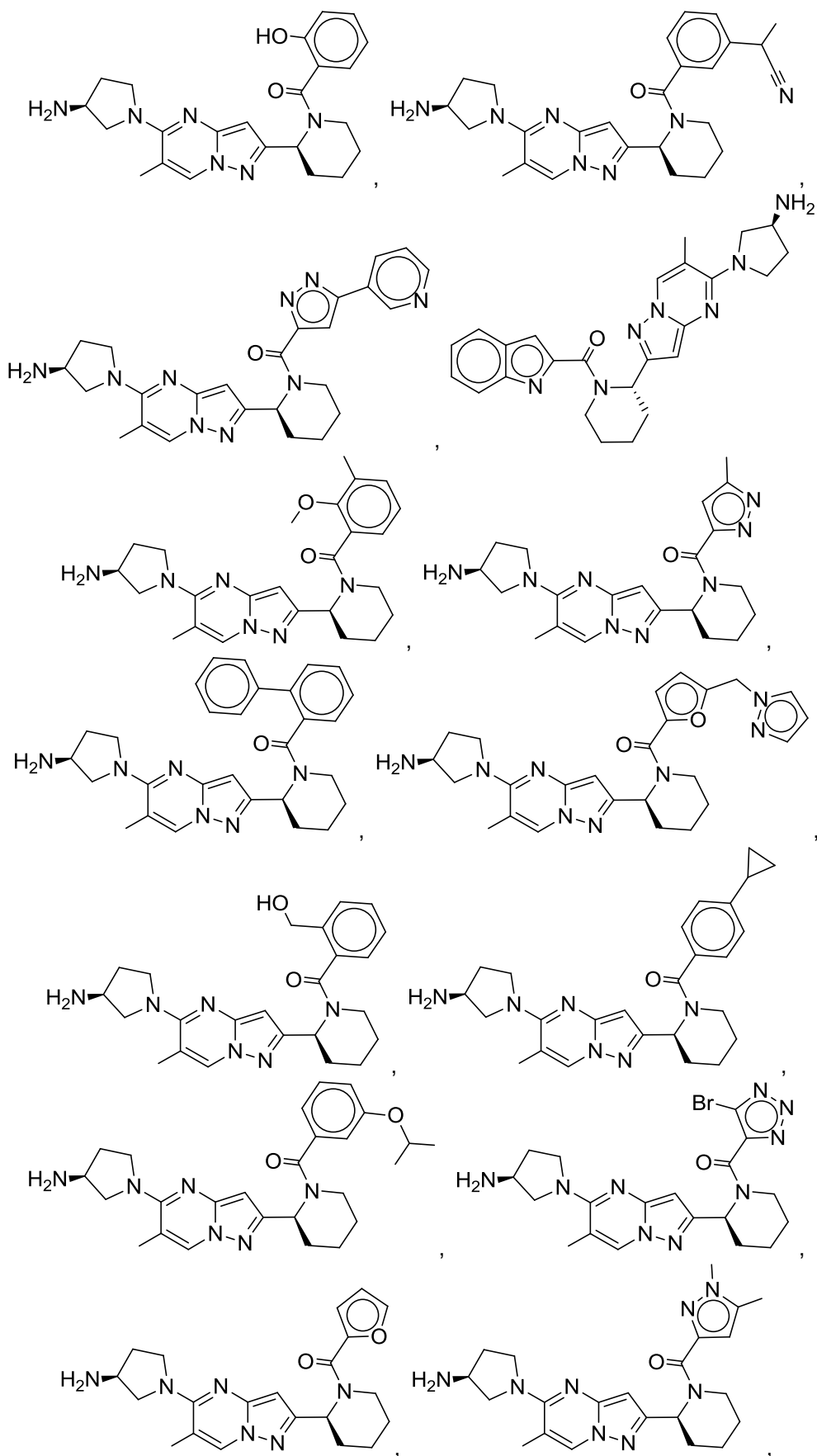


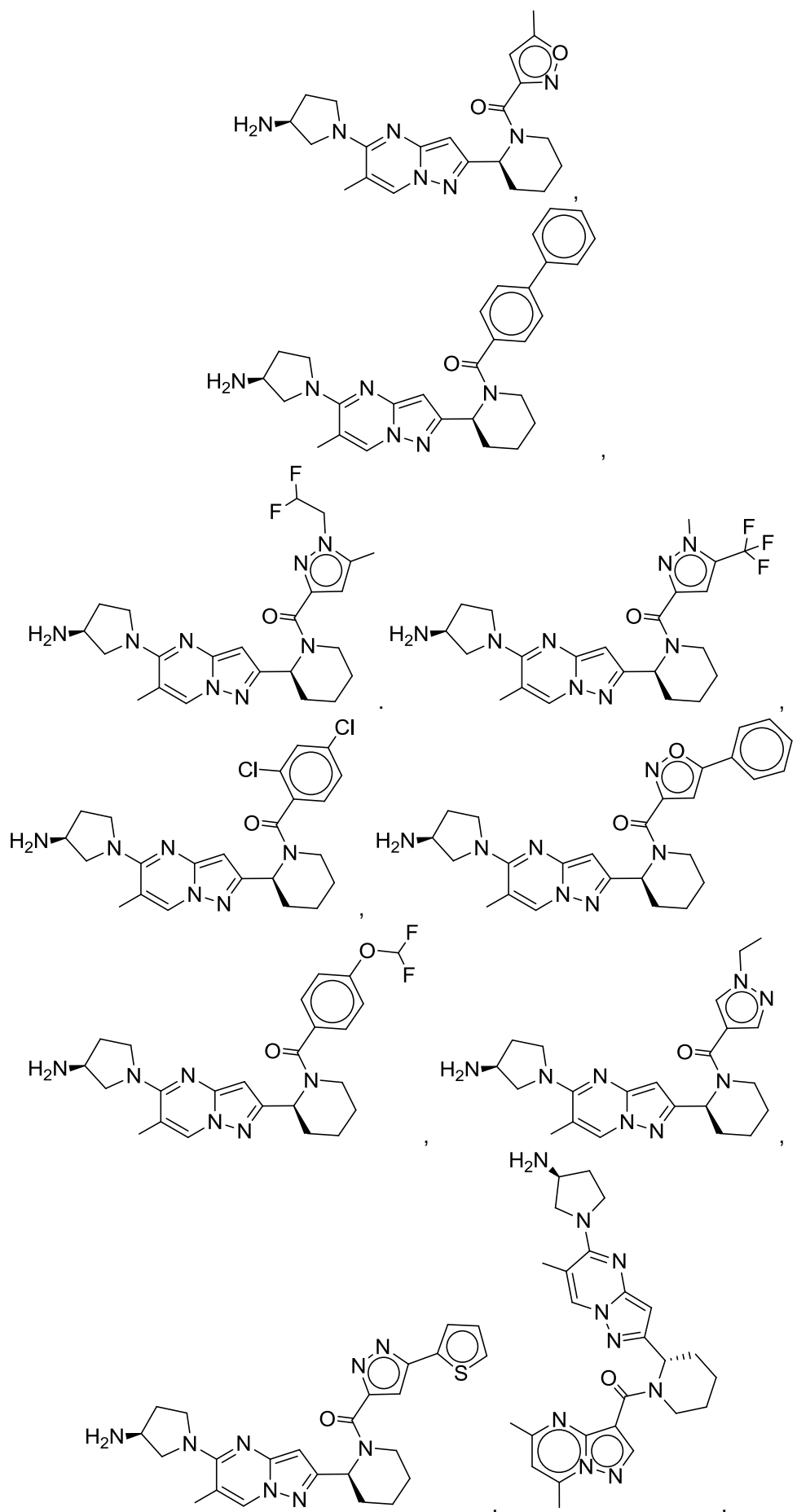


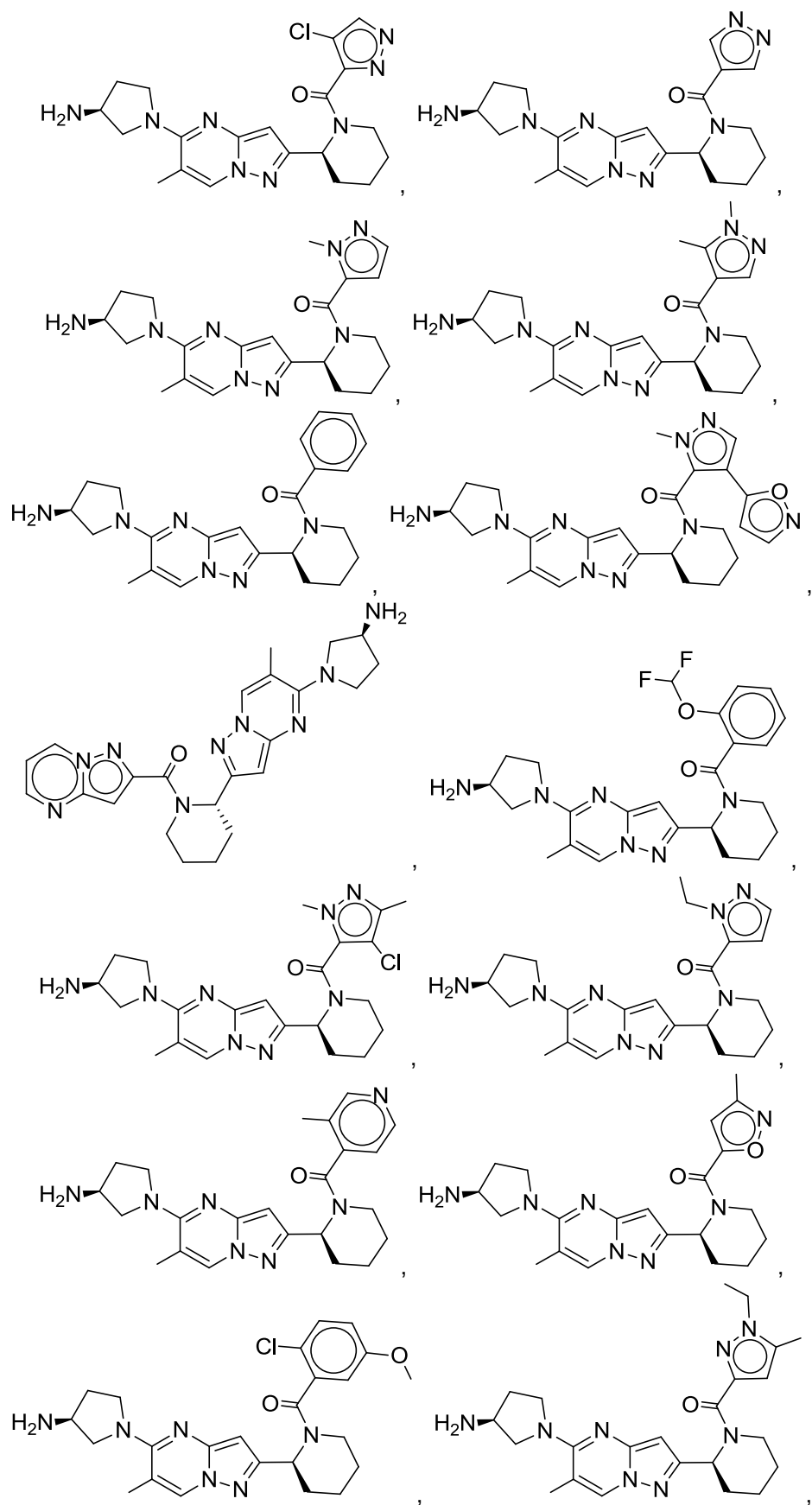


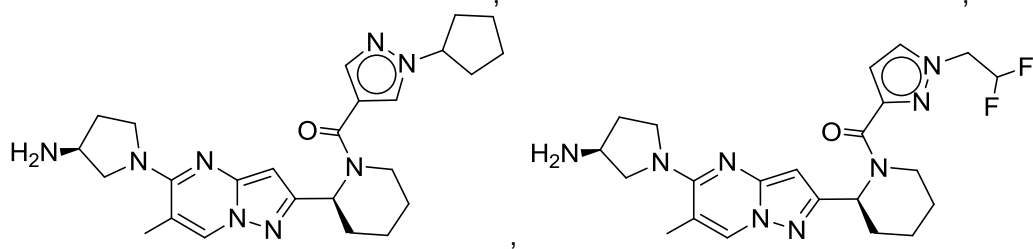
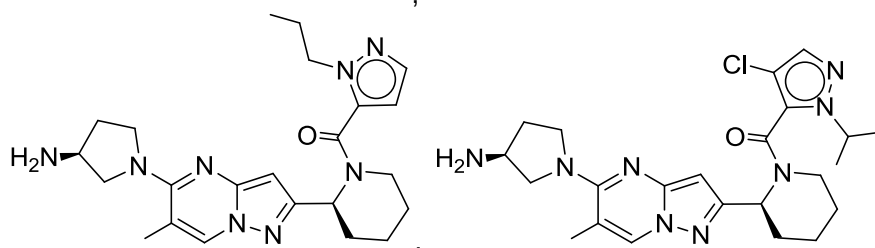
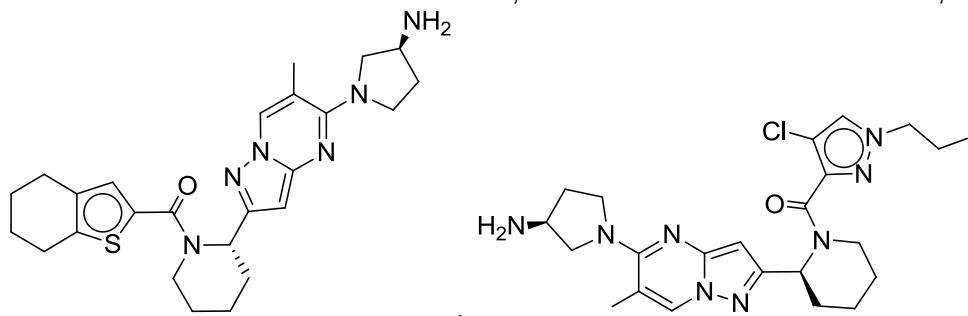
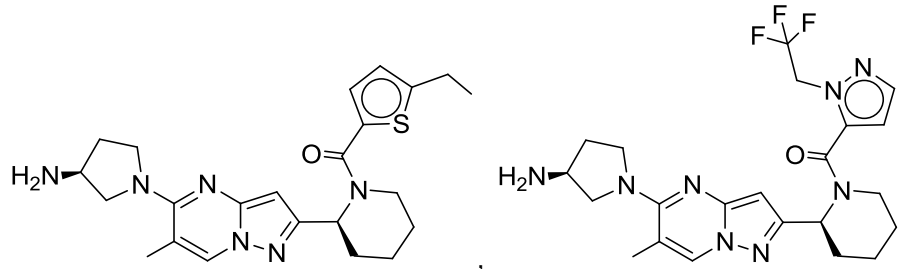
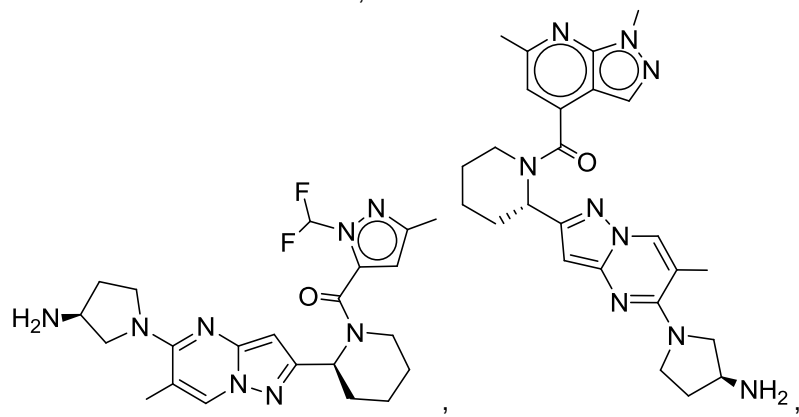
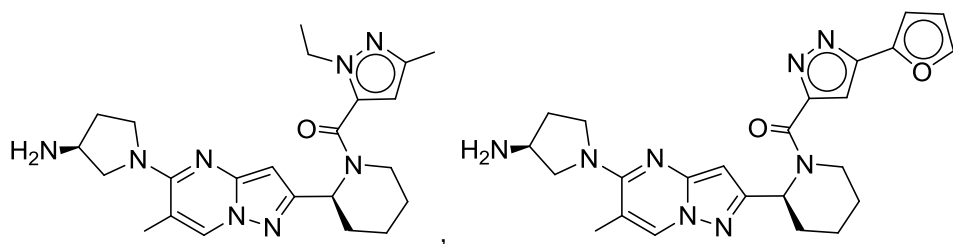


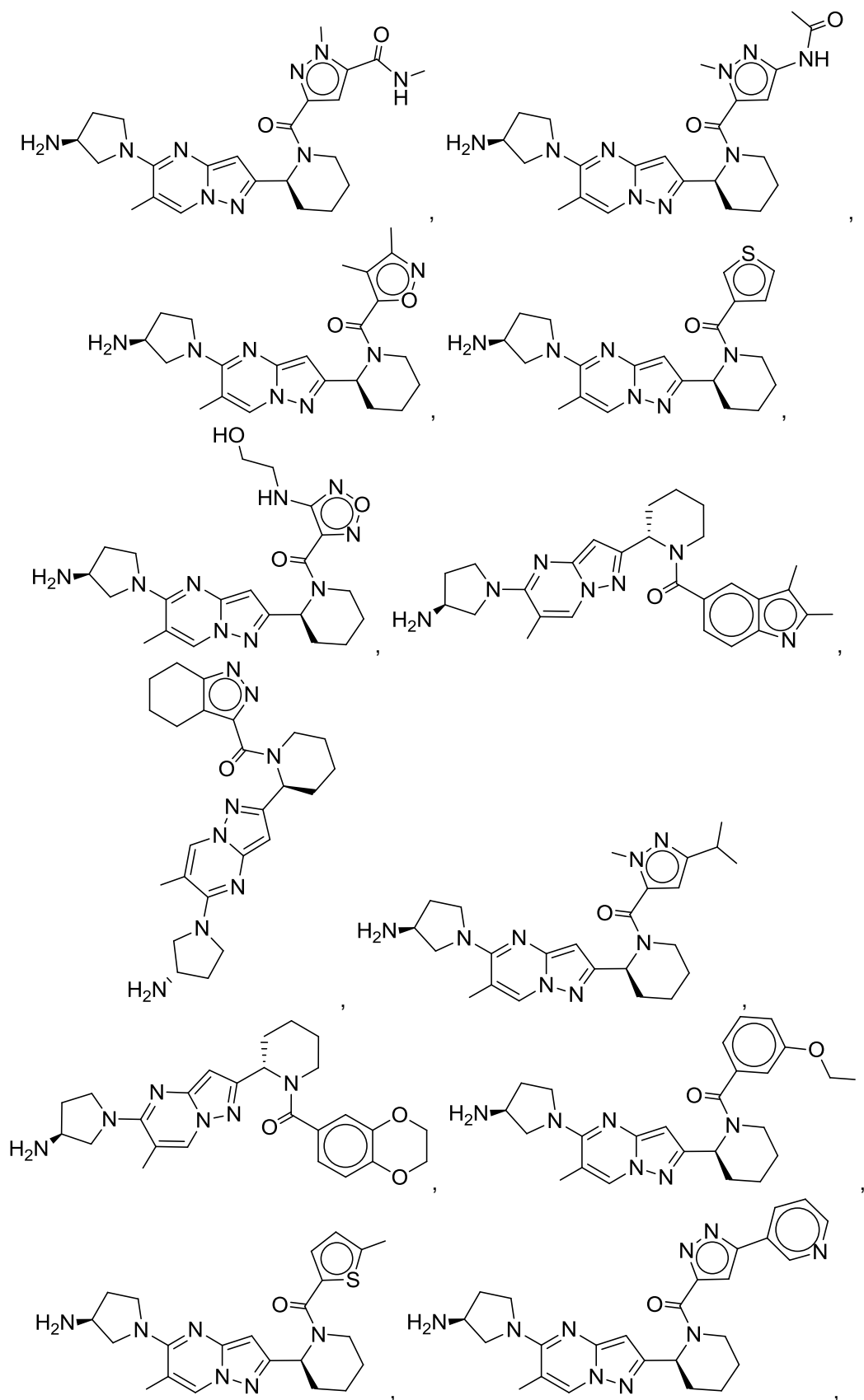


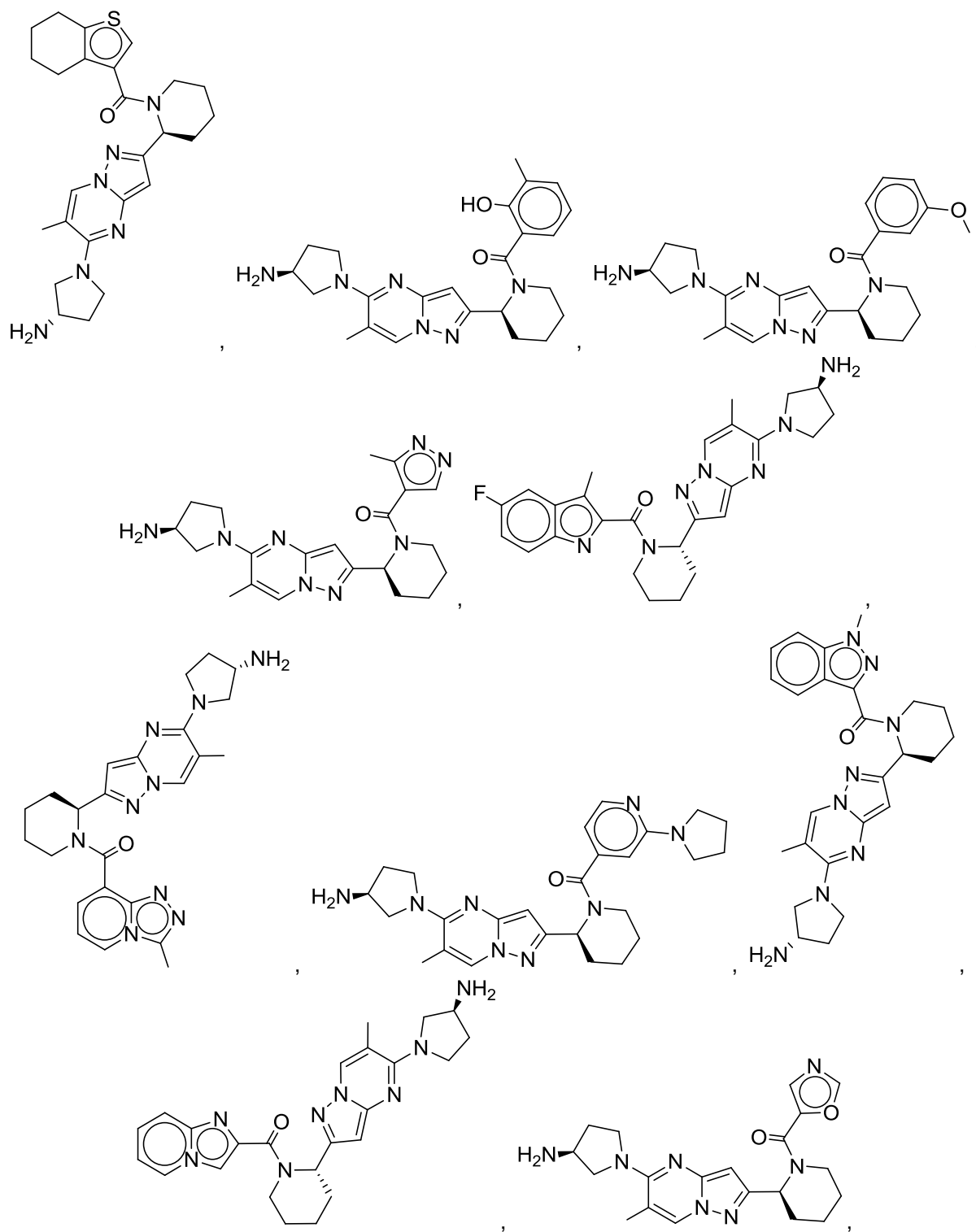


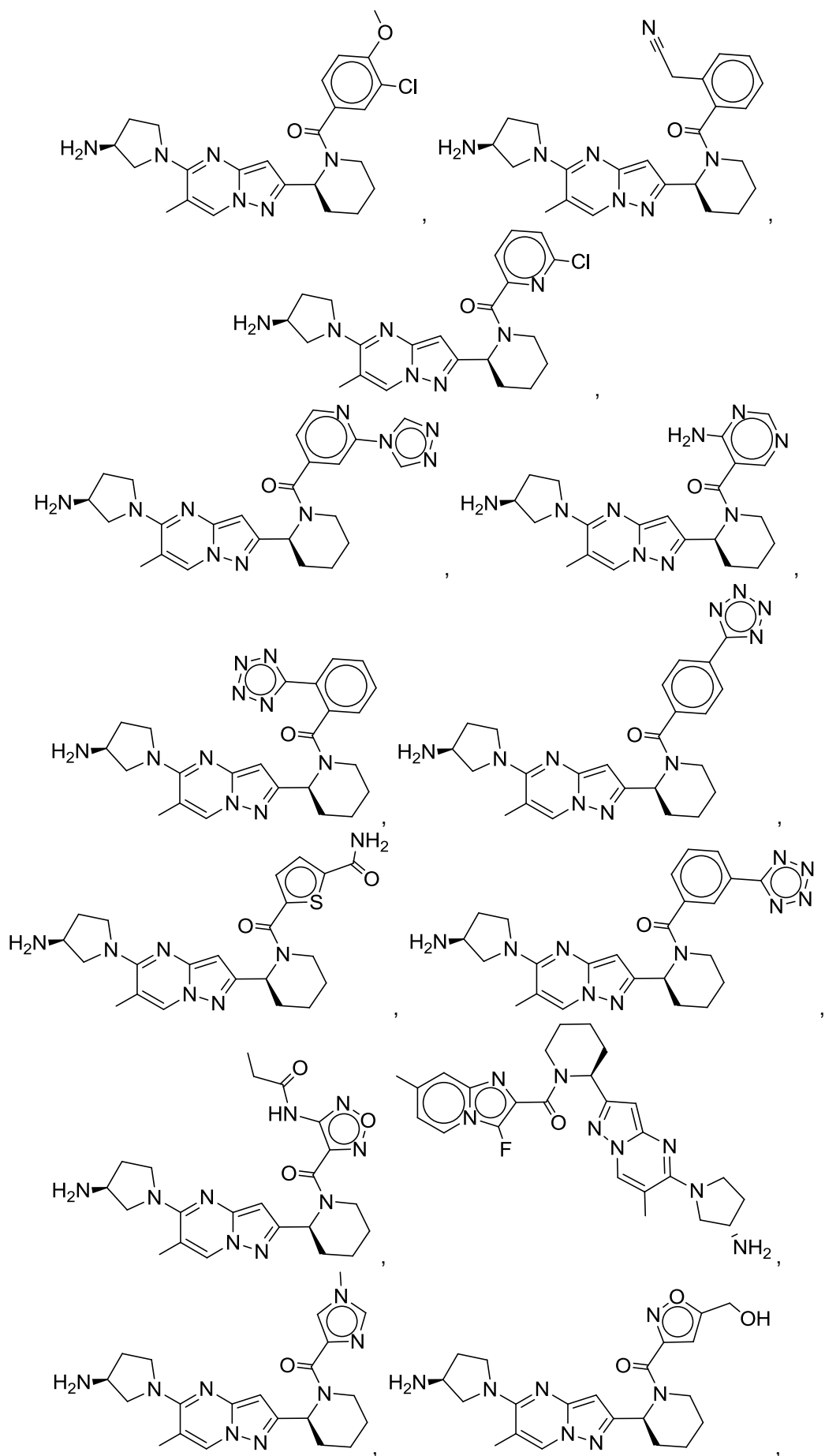


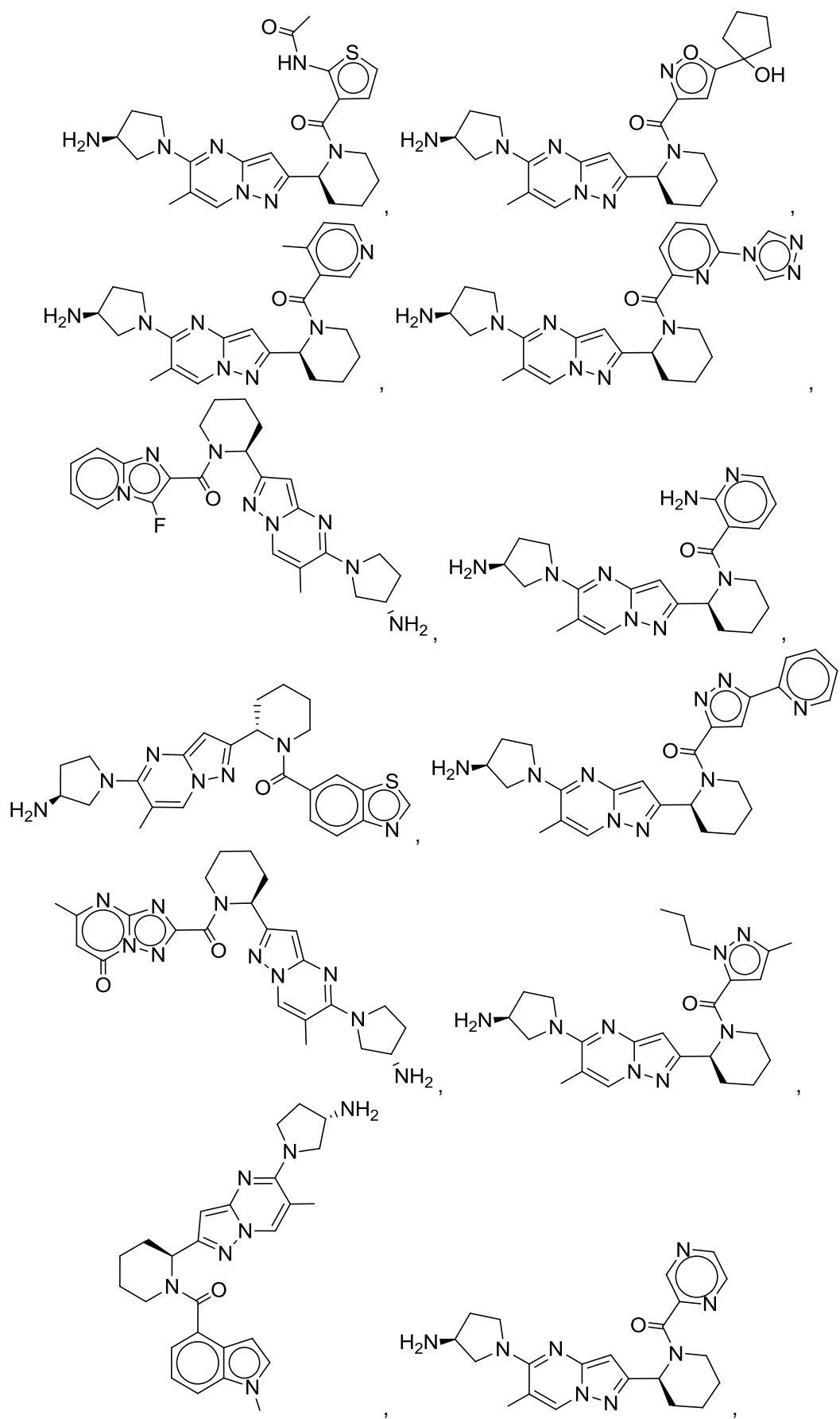


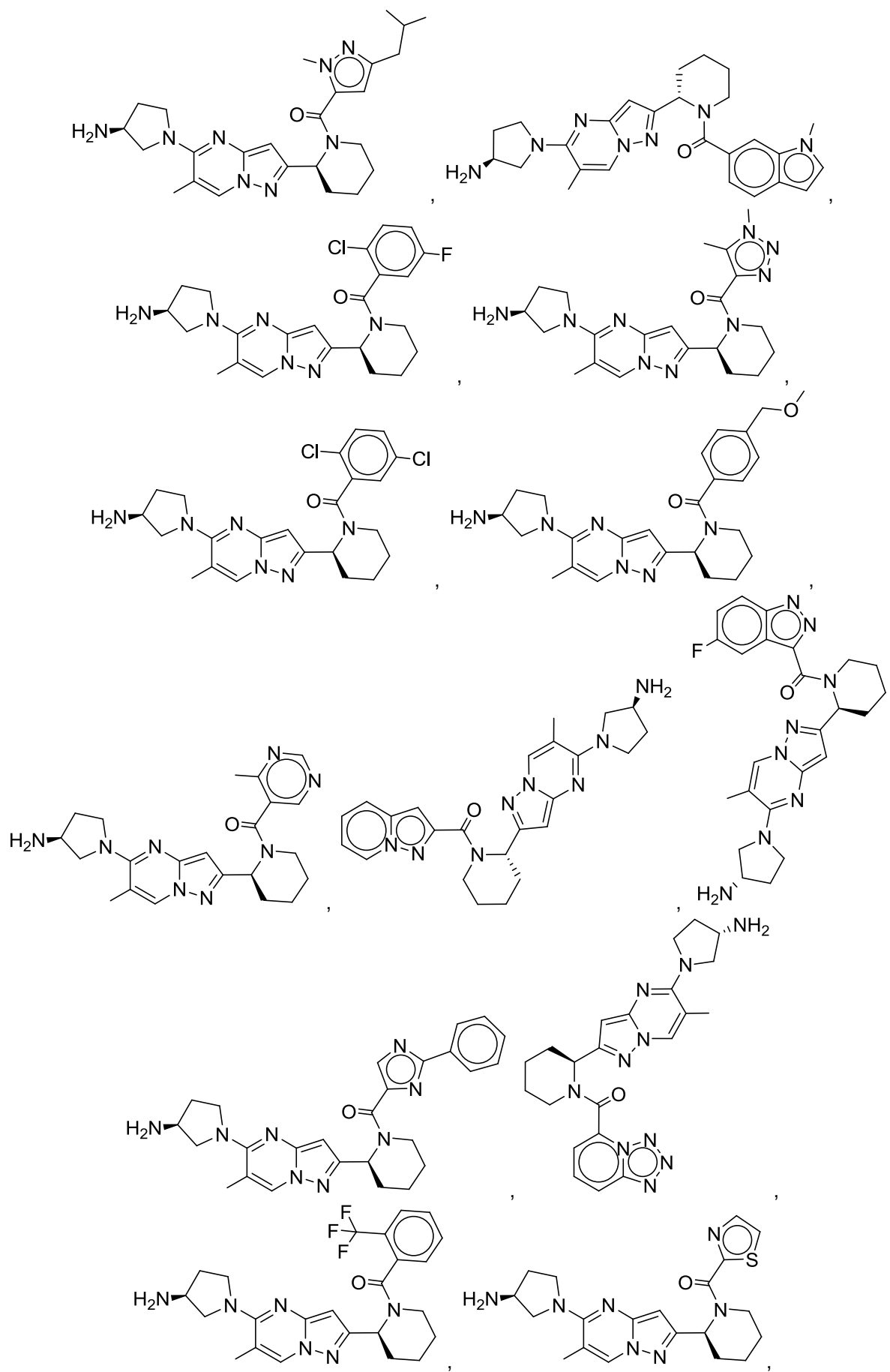


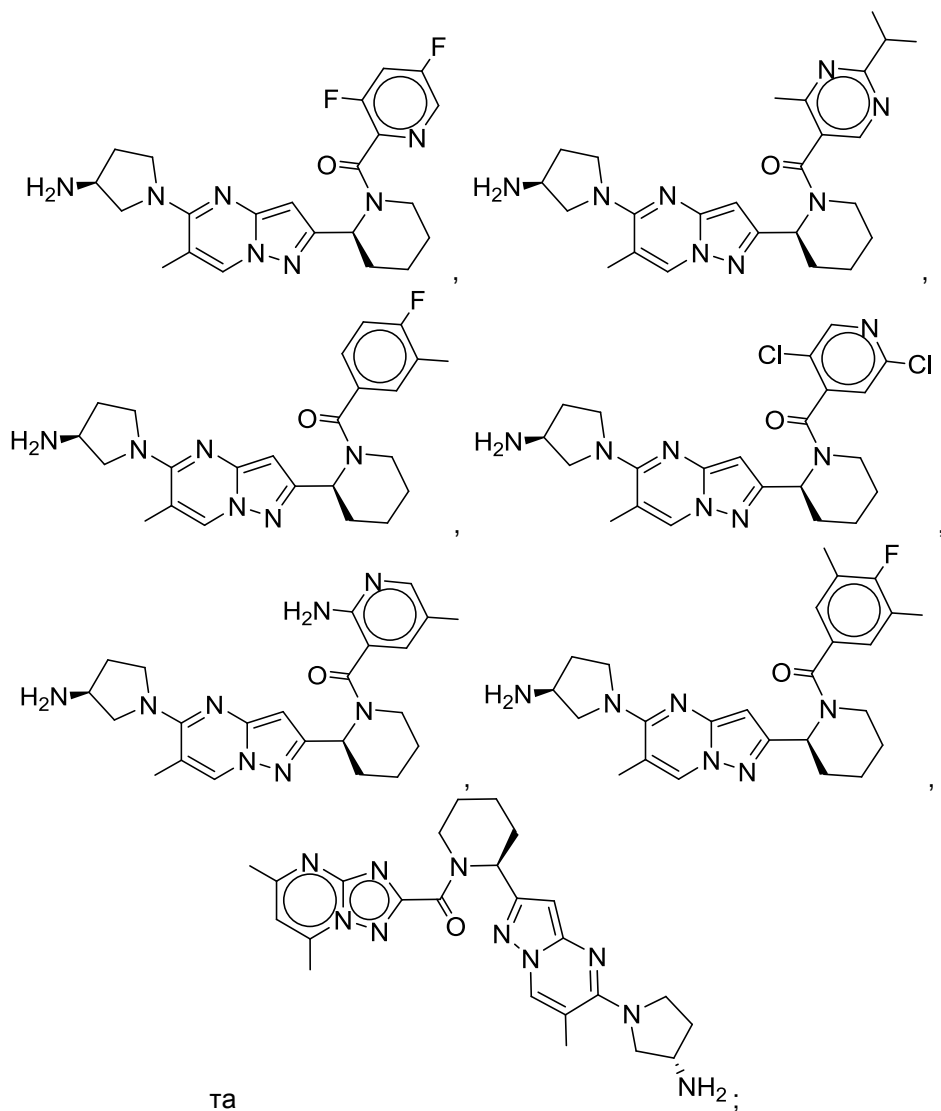






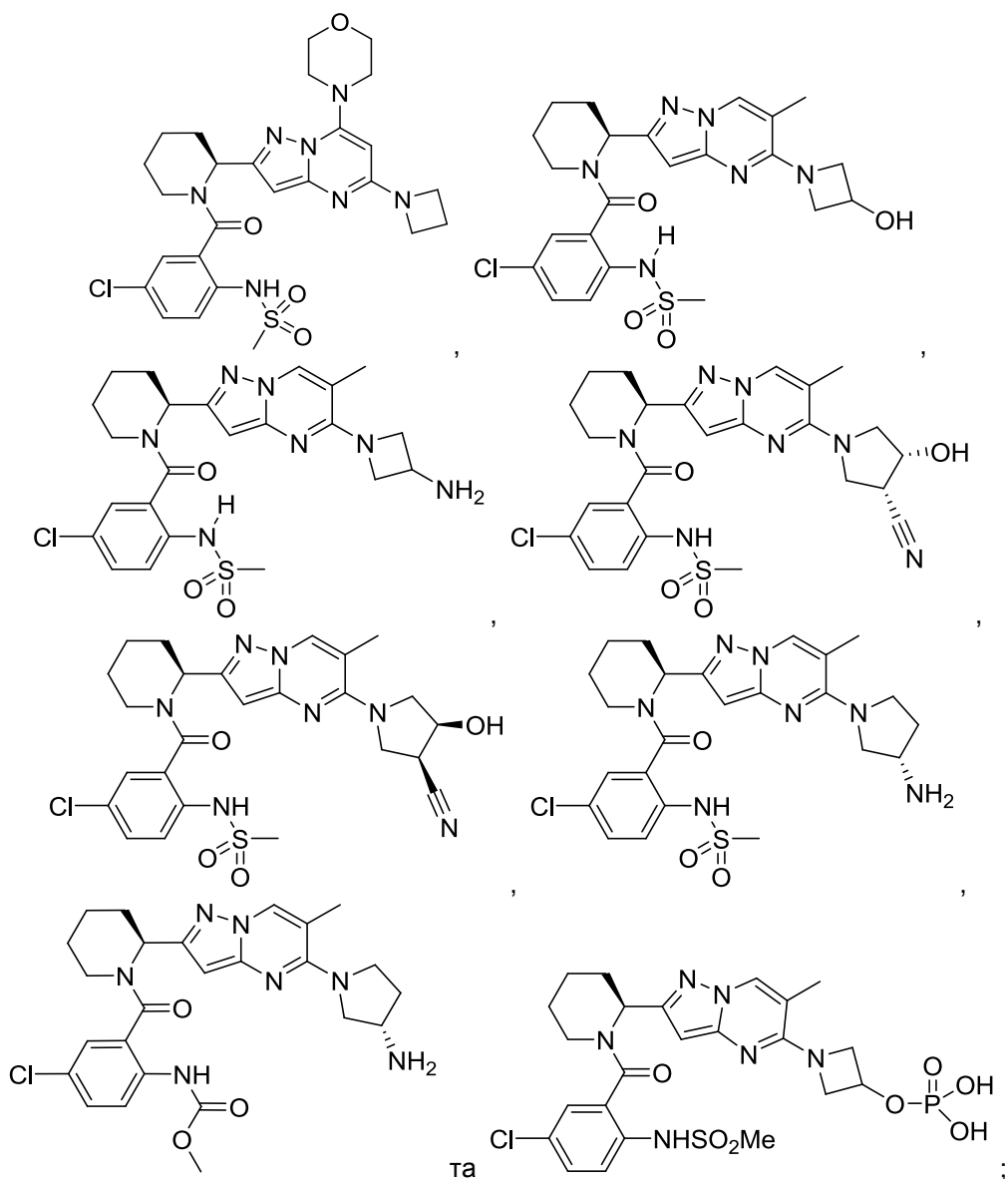


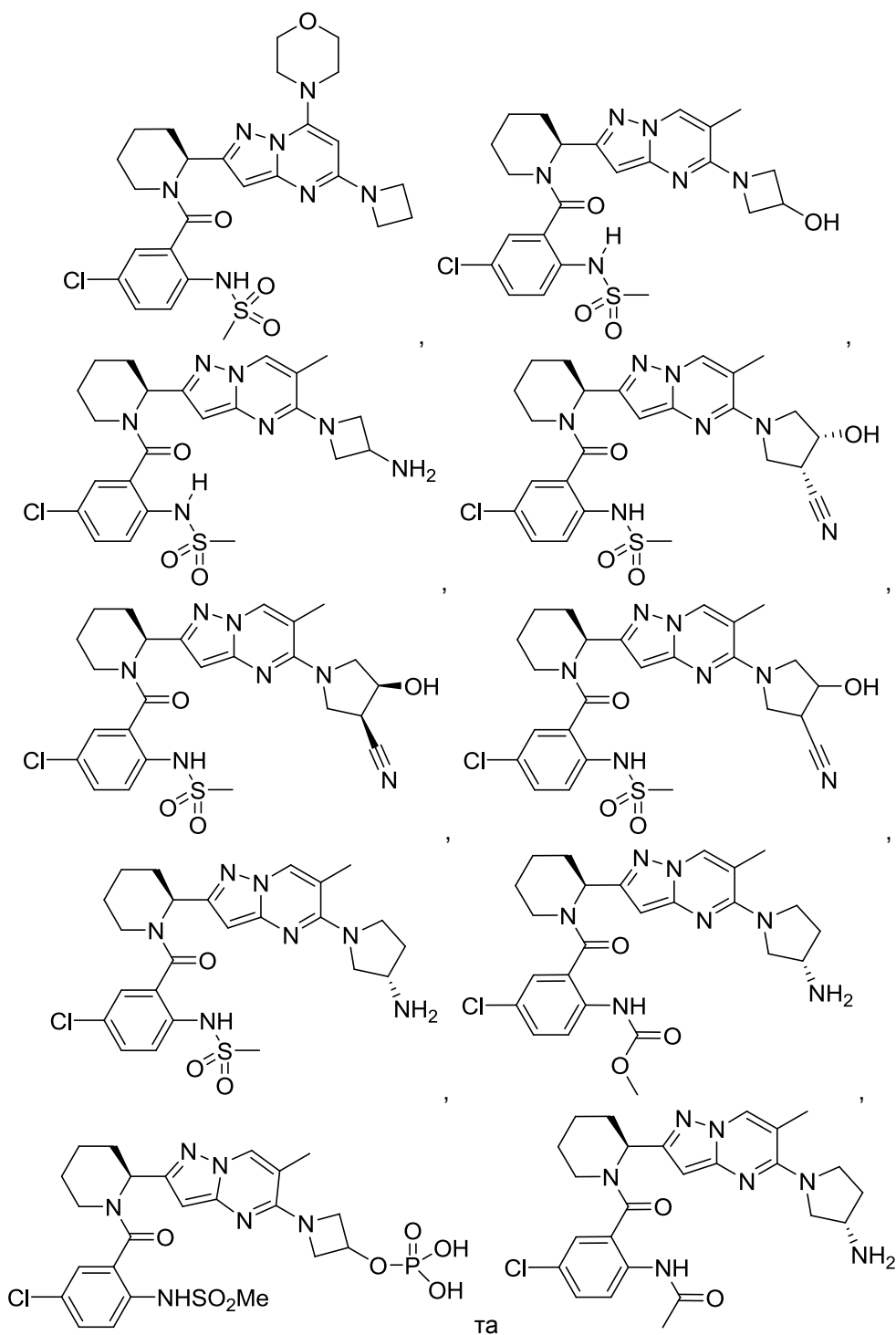




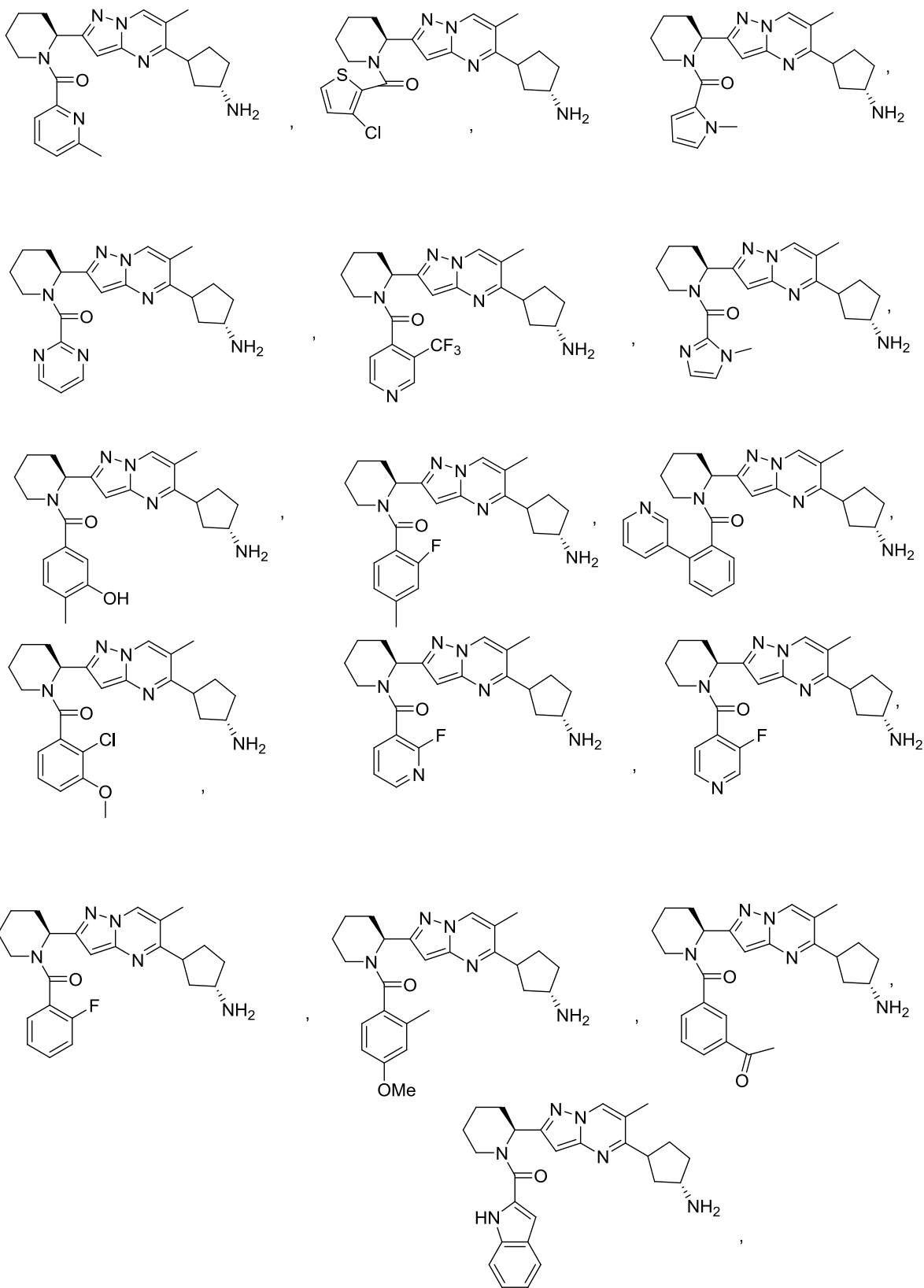
5

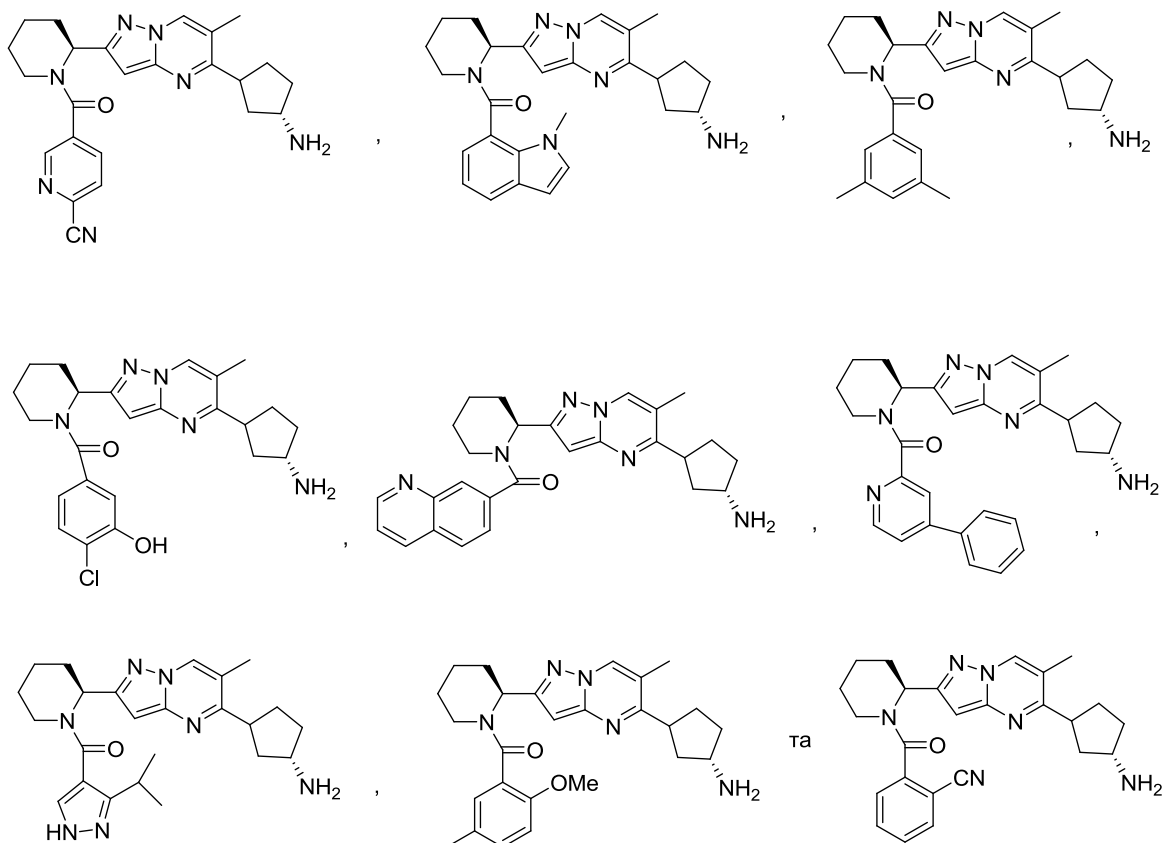
та фармацевтично прийнятні солі та ефіри зазначених сполук.
У іншому варіанті реалізації сполуки Формули I-IX вибрані з групи, що складається з таких як:





та фармацевтично прийнятних солей та ефірів зазначених сполук.
 У іншому варіанті здійснення сполуки Формули I-IX вибрані із сполук, описаних у будь-якому з прикладів 258-412, та їх солей.
 У іншому варіанті реалізації сполуки Формули I-IX вибрані з групи, що складається з таких як:





та фармацевтично прийнятних солей та ефірів зазначених сполук.

Визначення

- 5 Якщо не зазначено інше, використовувані у даному тексті терміни та фрази приймають наступні значення:

При використанні у тексті товарних назв таке посилання включає продукт з такою товарною назвою та фармацевтично активний інгредієнт (інгредієнти) зазначеного продукту.

- 10 У даному тексті "сполука згідно з винаходом" або "сполука Формули I" означає сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль. Аналогічно, у відношенні виділюваних проміжних сполук фраза "сполука Формули (число)" означає сполуку цієї Формули та її фармацевтично прийнятні солі.

- 15 "Алкіл" являє собою вуглеводень, що містить первинні, вторинні, третинні або циклічні атоми вуглецю. Наприклад, алкільна група може включати від 1 до 20 атомів вуглецю (тобто C₁-C₂₀ алкіл), від 1 до 8 атомів вуглецю (тобто C₁-C₈ алкіл), або від 1 до 6 атомів вуглецю (тобто C₁-C₆ алкіл). Приклади придатних алкільних груп включають, але не обмежуються перерахованими: метил (Me, -CH₃), етил (Et, -CH₂CH₃), 1-пропіл (n-Pr, n-пропіл, -CH₂CH₂CH₃), 2-пропіл (i-Pr, i-пропіл, -CH(CH₃)₂), 1-бутил (n-Bu, n-бутил, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-метил-1-пропіл (i-Bu, i-бутил, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-бутил (s-Bu, s-бутил, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-метил-2-пропіл (t-Bu, t-бутил, -C(CH₃)₃), 1-пентил (n-пентил, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-пентил (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-метил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-метил-2-бутил (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-метил-1-бутил (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-метил-1-бутил (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-гексил (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-гексил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-гексил (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-метил-2-пентил (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-метил-2-пентил (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-метил-2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-метил-3-пентил (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-метил-3-пентил (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-диметил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-диметил-2-бутил (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), та октил (-(CH₂)₇CH₃).

- 30 "Алкокси" позначає групу, що має формулу -O-алкіл, у якій алкільна група, описана вище, приєднана до основної молекули через атом кисню. Алкільна частина алкокси-групи може містити від 1 до 20 атомів вуглецю (тобто C₁-C₂₀ алкокси), від 1 до 12 атомів вуглецю (тобто C₁-C₁₂ алкокси) або від 1 до 6 атомів вуглецю (тобто C₁-C₆ алкокси). Приклади придатних алкокси-груп включають, але не обмежуються перерахованими: метокси (-O-CH₃ або -OMe), етокси (-OCH₂CH₃ або -OEt), трет-бутокси (-O-C(CH₃)₃ або -OtBu) тощо.

"Галоалкіл" являє собою алкільну групу, визначену вище, у якій один або більше атомів

водню замінені атомом галогену. Алкільна частина галоалкільної групи може містити від 1 до 20 атомів вуглецю (тобто C₁-C₂₀ галоалкіл), від 1 до 12 атомів вуглецю (тобто C₁-C₁₂ галоалкіл), або від 1 до 6 атомів вуглецю (тобто C₁-C₆ алкіл). Приклади придатних галоалкільних груп включають, але не обмежуються перерахованими: -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃ тощо.

5 "Алкеніл" являє собою вуглеводень, що містить первинні, вторинні, третинні або циклічні атоми вуглецю та щонайменше одну ділянку ненасиченості, тобто подвійний вуглець-вуглецевий sp² зв'язок. Наприклад, алкенільна група може містити від 2 до 20 атомів вуглецю (тобто C₂-C₂₀ алкеніл), від 2 до 8 атомів вуглецю (тобто C₂-C₈ алкеніл) або від 2 до 6 атомів вуглецю (тобто C₂-C₆ алкеніл). Приклади придатних алкенільних груп включають, але не обмежуються перерахованими: етилен або вініл (-CH=CH₂), аліл (-CH₂CH=CH₂), циклопентил (-C₅H₇) та 5-гексеніл (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

10 "Алкініл" являє собою вуглеводень, що містить первинні, вторинні, третинні або циклічні атоми вуглецю та щонайменше одну ділянку ненасиченості, тобто потрійний sp- зв'язок вуглець-вуглець. Наприклад, алкініл може містити від 2 до 20 атомів вуглецю (тобто C₂-C₂₀ алкініл), від 2 до 8 атомів вуглецю (тобто C₂-C₈ алкін), або від 2 до 6 атомів вуглецю (тобто C₂-C₆ алкініл). Приклади придатних алкінільних груп включають, але не обмежуються перерахованими: ацетиленову групу (-C≡CH), пропаргіл (-CH₂C≡CH) тощо.

15 "Алкілен" означає насичений вуглеводневий радикал з лінійним або розгалуженим ланцюгом або циклічний вуглеводневий радикал, що містить два одновалентних радикальних сайти, утворені шляхом видалення двох атомів водню від одного або двох різних атомів вуглецю вихідного алкану. Наприклад, група алкілену може містити від 1 до 20 атомів вуглецю, від 1 до 10 атомів вуглецю або від 1 до 6 атомів вуглецю. Типові алкіленові радикали включають, але не обмежуються перерахованими: метилен (-CH₂-), 1,1- етил (-CH(CH₃)-), 1,2-етил (-CH₂CH₂-), 1,1-пропіл (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-пропіл (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-пропіл (-CH₂CH₂CH₂-), 25 1,4-бутил (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) тощо.

"Алкенілен" означає ненасичений вуглеводневий радикал з лінійним або розгалуженим ланцюгом або циклічний вуглеводневий радикал, що містить два одновалентних радикальних сайти, утворені шляхом видалення двох атомів водню від одного або двох різних атомів вуглецю вихідного алкену. Наприклад, та алкеніленова група може містити від 1 до 20 атомів вуглецю, від 1 до 10 атомів вуглецю або від 1 до 6 атомів вуглецю. Типові алкеніленові радикали включають, але не обмежуються перерахованими: 1,2- етилен (-CH=CH-).

30 "Алкінілен" означає ненасичений вуглеводневий радикал з лінійним або розгалуженим ланцюгом або циклічний вуглеводневий радикал, що містить два одновалентних радикальних сайти, утворені шляхом видалення двох атомів водню від одного або двох різних атомів вуглецю вихідного алкіну. Наприклад, алкініленова група може містити від 1 до 20 атомів вуглецю, від 1 до 10 атомів вуглецю, або від 1 до 6 атомів вуглецю. Типові алкініленові радикали включають, але не обмежуються перерахованими: ацетилен (-C≡C-), пропаргіл (-CH₂C≡C-) та 4-пентиніл (-CH₂CH₂CH₂C≡C-).

40 "Аміно" відноситься загалом до азот-вмісного радикалу, який можна розглядати як похідну амонію, що має Формулу -N(X)₂, де кожен "X" незалежно являє собою H, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений карбоцикліл, заміщений або незаміщений гетероцикліл тощо. Гібридизація азоту відповідає приблизно sp³. Необмежуючі приклади аміногруп включають -NH₂, -N(алкіл)₂, -NH(алкіл), -N(карбоцикліл)₂, -NH(карбоцикліл), -N(гетероцикліл)₂, -NH(гетероцикліл), -N(арил)₂, -NH(арил), -N(алкіл)(арил), -N(алкіл)(гетероцикліл), -N(карбоцикліл)(гетероцикліл), -N(арил)(гетероарил), -N(алкіл)(гетероарил) та т.д. Термін "алкіламіно" відноситься до аміно-групи, заміщеної щонайменше однією алкільною групою. Необмежуючі приклади аміно-груп включають -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃), -N(CH₂CH₃)₂, -NH(феніл), -N(феніл)₂, -NH(бензил), -N(бензил)₂ та т.д. "Заміщений алкіламіно" відноситься загалом до алкіламіно-груп, визначених вище, у яких щонайменше один заміщений алкіл, визначений вище, приєднаний до атому азоту аміно-групи. 50 Необмежуючі приклади заміщених алкіламіно-груп включають -NH(алкілен-C(O)-OH), -NH(алкілен-C(O)-O-алкіл), -N(алкілен-C(O)-OH)₂, -N(алкілен-C(O)-O-алкіл)₂ тощо.

"Арил" означає ароматичний вуглеводневий радикал, утворений в результаті видалення одного атому водню від єдиного атому вуглецю вихідної ароматичної системи кілець. 55 Наприклад, арильна група може містити від 6 до 20 атомів вуглецю, від 6 до 14 атомів вуглецю або від 6 до 10 атомів вуглецю. Типові арильні групи включають, але не обмежуються перерахованими: радикали, отримані з бензолу (наприклад, феніл), заміщеного бензолу, нафталіну, антрацену, біфенілу тощо.

60 "Арилалкіл" означає нециклічний алкільний радикал, у якому один або більше атомів водню, зв'язаних з атомом вуглецю, звичайно кінцевим або sp³-атомом вуглецю, замінені на арильний

радикал. Типові арилалкільні групи включають, але не обмежуються перерахованими: бензил, 2-фенілетан-1-іл, нафтилметил, 2-нафтилетан-1-іл, нафтобензил, 2-нафтофенілетан-1-іл тощо. Арилалкільна група може містити від 7 до 20 атомів вуглецю, наприклад: алкільний фрагмент, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, та арильний фрагмент, що містить від 6 до 14 атомів вуглецю.

"Арилалкеніл" означає ациклічний алкенільний радикал, у якому один з атомів водню, зв'язаних з атомом вуглецю, звичайно кінцевим або sp^3 -атомом вуглецю, але також з sp^2 -атомом вуглецю, замінений арильним радикалом. Арильна частина арилалкенілу може включати, наприклад, будь-яку з описаних тут арильних груп, а алкенільна частина арилалкенілу може включати, наприклад, будь-яку з описаних тут алкенільних груп. Арилалкенільна група може містити від 8 до 20 атомів вуглецю, наприклад, алкенільний фрагмент, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, та арильний фрагмент, що містить від 6 до 14 атомів вуглецю.

"Арилалкініл" означає ациклічний алкінільний радикал, у якому один з атомів водню, зв'язаних з атомом вуглецю, звичайно кінцевим або sp^3 -атомом вуглецю, але також з sp -атомом вуглецю, замінений арильним радикалом. Арильна частина арилалкенілу може включати, наприклад, будь-яку з описаних тут арильних груп, а алкінільна частина арилалкінілу може включати, наприклад, будь-яку з описаних тут алкінільних груп. Арилалкінільна група може містити від 8 до 20 атомів вуглецю, наприклад, алкінільну групу, яка містить від 2 до 6 атомів вуглецю, та арильний фрагмент, що містить від 6 до 14 атомів вуглецю.

Термін "заміщений" спосовно алкілу, алкілену, арилу, арилалкілу, алкокси, гетероциклілу, гетероарилу, карбоциклілу та т.д., наприклад, "заміщений алкіл", "заміщений алкілен", "заміщений арил", "заміщений арилалкіл", "заміщений гетероцикліл" та "заміщений карбоцикліл", якщо не зазначено інше, означає алкіл, алкілен, арил, арилалкіл, гетероцикліл, карбоцикліл, відповідно, у якому один або більше атомів водню незалежно замінені замісником, відмінним від водню. Типові замісники включають, але не обмежуються перерахованими: $-X$, $-R^b$, $-O^-$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^b_2$, $-N^+R^b_3$, $=NR^b$, $-CX_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NHC(=O)R^b$, $-OC(=O)R^b$, $-NHC(=O)NR^b_2$, $-S(=O)_2^-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R^b$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^b_2$, $-S(=O)R^b$, $-OP(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(O^-)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)X$, $-C(S)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)SR^b$, $-C(S)SR^b$, $-C(O)NR^b_2$, $-C(S)NR^b_2$, $-C(=NR^b)NR^b_2$, причому кожен X незалежно являє собою галоген: F, Cl, Br або I; та кожен з R^b незалежно являє собою H, алкіл, арил, арилалкіл, гетероцикл або захисну групу або групу проліків. Алкіленові, алкеніленові та алкініленові групи також можуть бути заміщені аналогічним чином. Якщо не зазначено інше, у випадку використання терміну "заміщений" разом з такими групами як арилалкіл, які містять два або більше фрагментів, які можуть бути заміщені, замісники можуть бути приєднані до арильного фрагменту, алкільного фрагменту, або до обох.

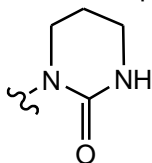
У даній заявці термін "проліки" означає будь-яку сполуку, яка при введенні у біологічну систему дає лікарську сполуку, тобто активний інгредієнт, в результаті спонтанної хімічної реакції (реакцій), фотолізу та/або метаболічної хімічної реакції (реакцій). Таким чином, проліки являє собою ковалентно модифікований аналог або латентну форму терапевтично активної сполуки.

Спеціалісту зрозуміло, що замісники та інші фрагменти сполук Формули I-IX слід вибирати таким чином, щоб отримана сполука була достатньо стабільною для одержання фармацевтично прийнятної сполуки, яку можна виготовити у вигляді фармацевтичної композиції, що має прийнятну стабільність. Сполуки Формули I-VI, що мають таку стабільність, включені у обсяг даного винаходу.

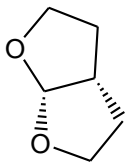
"Гетероалкіл" означає алкільну групу, у якій один або більше атомів вуглецю замінені гетероатомом, таким як O, N або S. Наприклад, якщо атом вуглецю у алкільній групі, який приєднаний до вихідної молекули, замінений гетероатомом (наприклад, O, N або S), отримані гетероалкільні групи являють собою, відповідно, алкокси-групу (наприклад, $-OCH_3$ тощо), амін (наприклад, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$ тощо), або тіоалкільну групу (наприклад, $-SCH_3$). Якщо некінцевий атом вуглецю у алкільній групі, який не приєднаний до вихідної молекули, замінений гетероатомом (наприклад, O, N або S), отримані гетероалкільні групи являють собою, відповідно, алкіл-ефір (наприклад, $-CH_2CH_2-O-CH_3$ тощо), алкіл-амін (наприклад, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$ тощо) або тіоалкіл-ефір (наприклад, $-CH_2-S-CH_3$). Якщо кінцевий атом алкільної групи замінений гетероатомом (наприклад, O, N або S), отримані гетероалкільні групи являють собою, відповідно, гідроксипалкільну групу (наприклад, $-CH_2CH_2-OH$), аміноалкільну групу (наприклад, $-CH_2NH_2$), або алкіл-тіолову групу (наприклад, $-CH_2CH_2-SH$). Гетероалкільна група може містити, наприклад, від 1 до 20 атомів вуглецю, від 1 до 10 атомів вуглецю, або від 1 до 6

атомів вуглецю. C_1 - C_6 гетероалкільна група позначає гетероалкільну групу, яка містить від 1 до 6 атомів вуглецю.

"Гетероцикл" або "гетероцикліл" включає у даній заявці як приклад, але не обмеження, гетероцикли, описані у Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. BenjamiN, New York, 1968), зокрема, в главах 1, 3, 4, 6, 7, та 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 – до даного часу), зокрема, у томах 13, 14, 16, 19, та 28; та J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. У одному конкретному варіанті здійснення даного винаходу "гетероцикл" включає "карбоцикл" згідно із даним тут визначенням, у якому один або більше (наприклад, 1, 2, 3 або 4) атомів вуглецю замінені гетероатомом (наприклад, O, N або S). Терміни "гетероцикл" або "гетероцикліл" включають насичені кільця, частково ненасичені кільця та ароматичні кільця (тобто гетероароматичні кільця). Заміщені гетероцикліли включають, наприклад, гетероциклічні кільця, заміщені будь-яким із замісників, описаних у даній заявці, включаючи карбонільні групи. Необмежуваним прикладом карбоніл-заміщеного гетероциклілу є:



Приклади гетероциклів включають, як приклад, але не обмеження, піридил, дигідропіридил, тетрагідропіридил (піперидил), тіазоліл, тетрагідротіофеніл, окислений по сірці тетрагідротіофеніл, піримідинл, фураніл, тієніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, тетразоліл, бензофураніл, тіанафталеніл, індоліл, індоленіл, хінолініл, ізохінолініл, бензімідазоліл, піперидиніл, 4-піперидоніл, піролідиніл, 2-піролідоніл, піролініл, тетрагідрофураніл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, декагідрохінолініл, октагідроізохінолініл, азоциніл, триазиніл, 6H-1,2,5-тіадіазиніл, 2H, 6H-1,5,2-дитіазиніл, тієніл, тіантрєніл, піраніл, ізобензофураніл, хроменіл, ксантеніл, феноксантиніл, 2H-піроліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, піразиніл, піридазиніл, індолізиніл, ізоіндоліл, 3H-індоліл, 1H-індазоліл, пуриніл, 4H-хінолізиніл, фталазиніл, нафтиридиніл, хіноксалініл, хіназолініл, циннолініл, птеридиніл, 4aH-карбазоліл, карбазоліл, β -карболініл, фенантридиніл, акридиніл, піримідиніл, фенантролідиніл, феназиніл, фенотіазиніл, фуразиніл, феноксазиніл, ізохроманіл, хроманіл, імідазолідиніл, імідазолініл, піразолідиніл, піразолініл, піперазиніл, індолініл, ізоіндолініл, хінуклідиніл, морфолініл, оксазолідиніл, бензотриазол, бензізоксазоліл, оксіндоліл, бензоксазолініл, ізатиноїл, та біс-тетрагідрофураніл:



Як приклад, але не обмеження, вуглець-зв'язані гетероцикли зв'язані у положенні 2, 3, 4, 5 або 6 піридину, у положенні 3, 4, 5 або 6 піридазину, у положенні 2, 4, 5 або 6 піримідину, у положенні 2, 3, 5 або 6 піразину, у положенні 2, 3, 4 або 5 фурану, тетрагідрофурану, тіофурану, тіофену, піролу або тетрагідропіролу, у положенні 2, 4 або 5 оксазолу, імідазолу або тіазолу, у положенні 3, 4 або 5 ізоксазолу, піразолу, або ізотіазолу, у положенні 2 або 3 азиридину, у положенні 2, 3, або 4 азетидину, у положенні 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 хіноліну або у положенні 1, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 ізохіноліну. У ще більш типовому варіанті вуглець-зв'язані гетероцикли включають 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 5-піридил, 6-піридил, 3-піридазиніл, 4-піридазиніл, 5-піридазиніл, 6-піридазиніл, 2-піримідинл, 4-піримідинл, 5-піримідинл, 6-піримідинл, 2-піразиніл, 3-піразиніл, 5-піразиніл, 6-піразиніл, 2-тіазоліл, 4-тіазоліл, або 5-тіазоліл.

Як приклад, але не обмеження, азот-зв'язані гетероцикли зв'язані у положенні 1 азиридину, азетидину, піролу, піролідину, 2-піроліну, 3-піроліну, імідазолу, імідазолідину, 2-імідазоліну, 3-імідазоліну, піразолу, піразоліну, 2-піразоліну, 3-піразоліну, піперидину, піперазину, індолу, індоліну, 1H-індазолу, у положенні 2 ізоіндолу або ізоіндоліну, у положенні 4 морфоліну та у положенні 9 карбазолу або β -карболіну. У ще більш типовому варіанті азот-зв'язані гетероцикли включають 1-азиридин, 1-азетидил, 1-піроліл, 1-імідазоліл, 1-піразоліл та 1-піперидиніл.

"Гетероциклілалкіл" позначає ациклічний алкільний радикал, у якому один з атомів водню, зв'язаних з атомом вуглецю, звичайно кінцевим або sp^3 - атомом вуглецю, замінений гетероциклільним радикалом (тобто група гетероцикліл-алкілен). Типові гетероцикліл-алкільні групи включають, але не обмежуються перерахованими: гетероцикліл- CH_2 -, 2-

(гетероцикл)етан-1-іл тощо, де "гетероциклільна" частина включає будь-яку з гетероциклільних груп, описаних вище, включаючи групи, описані у Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. Спеціалісту також зрозуміло, що гетероциклільна група може бути приєднана до алкільної частини гетероцикліл-алкілу вуглець-вуглецевим зв'язком або зв'язком вуглець-гетероатом, за умови, що утворювана хімічна група буде хімічно стабільною. Група гетероцикліл-алкілу містить від 3 до 20 атомів вуглецю, наприклад, алкільна частина арилалкільної групи містить від 1 до 6 атомів вуглецю, та гетероциклільний фрагмент містить від 2 до 14 атомів вуглецю. Приклади гетероциклілалкілів включають, як приклад, а не обмеження, 5-членні сірко-, кисень- та/або азотвмісні гетероцикли, такі як тіазолілметил, 2-тіазолілетан-1-іл, імідазолілметил, оксазолілметил, тіадіазолілметил та т.д., 6-членні сірко-, кисень- та/або азот-вмісні гетероцикли, такі як піперидинілметил, піперазинілметил, морфолінілметил, піридинілметил, піридізилметил, піримідилметил, піразинілметил тощо.

"Гетероциклілалкеніл" позначає ациклічний алкенільний радикал, у якому один з атомів водню, зв'язаних з атомом вуглецю, звичайно кінцевим або sp^3 -атомом вуглецю, але також з sp^2 -атомом вуглецю, замінений гетероциклільним радикалом (тобто групою гетероцикліл-алкенілен-). Гетероциклільна частина гетероцикліл-алкенільної групи включає будь-яку з гетероциклільних груп, включаючи групи, описані у Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, а алкенільна частина групи гетероцикліл-алкеніл включає будь-яку з алкенільних груп, описаних у даному тексті. Спеціалісту також буде зрозуміло, що гетероциклільна група може бути приєднана до алкенільної частини гетероцикліл-алкенілу вуглець-вуглецевим зв'язком або зв'язком вуглець-гетероатом, за умови, що отримувана група буде хімічно стабільною. Група гетероцикліл-алкеніл містить від 4 до 20 атомів вуглецю, наприклад, алкенільна частина гетероцикліл-алкенільної групи містить від 2 до 6 атомів вуглецю, та гетероциклільний фрагмент містить від 2 до 14 атомів вуглецю.

"Гетероциклілалкініл" позначає ациклічний алкінільний радикал, у якому один з атомів водню, зв'язаних з атомом вуглецю, звичайно кінцевим або sp^3 -атомом вуглецю, але також з sp -атомом вуглецю, замінений гетероциклільним радикалом (тобто фрагмент гетероцикліл-алкінілен-). Гетероциклільна частина групи гетероцикліл-алкінілу включає будь-які гетероциклільні групи, описані у даному тексті, включаючи групи, описані у Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, а алкінільна частина групи гетероцикліл-алкінілу включає будь-яку з алкінільних груп, описаних у даному тексті. Спеціалісту також буде зрозуміло, що гетероциклільна група може бути приєднана до алкінільної частини гетероцикліл-алкінілу вуглець-вуглецевим зв'язком або зв'язком вуглець-гетероатом, за умови, що отримувана група буде хімічно стабільною. Гетероцикліл-алкінільна група містить від 4 до 20 атомів вуглецю, наприклад, алкінільна частина групи гетероцикліл-алкініл містить від 2 до 6 атомів вуглецю, та гетероциклільний фрагмент містить від 2 до 14 атомів вуглецю.

"Гетероарил" позначає ароматичний гетероцикліл, що має щонайменше один гетероатом у кільці. Необмежуючі приклади придатних гетероатомів, які можуть бути включені у ароматичне кільце, включають кисень, сірку та азот. Необмежуючі приклади гетероарильних кілець включають всі ароматичні кільця, перераховані у визначенні терміну "гетероцикліл", включаючи піридиніл, піроліл, оксазоліл, індоліл, ізоіндоліл, пуриніл, фураніл, тієніл, бензофураніл, бензотіофеніл, карбазоліл, імідазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, хіноліл, ізохіноліл, піридазил, піримідил, піразил тощо.

"Карбоцикл" або "карбоцикліл" позначає насичене (тобто циклоалкіл), частково ненасичене (наприклад, циклоалкеніл, циклоалкадієніл тощо) або ароматичне кільце, що містить від 3 до 7 атомів вуглецю у випадку моноциклічної системи, від 7 до 12 атомів вуглецю у випадку біциклу та до приблизно 20 атомів вуглецю у випадку поліциклу. Моноциклічні карбоцикли містять від 3 до 7 атомів кільця, частіше 5 або 6 атомів кільця. Біциклічні карбоцикли містять від 7 до 12 атомів кільця, наприклад, що складають біциклічну [4,5], [5,5], [5,6] або [6,6] систему, або 9 або 10 атомів кільця, що складають біциклічну [5,6] або [6,6] систему або спіро-спряжені кільця. Необмежуючі приклади моноциклічних карбоциклів включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-еніл, 1-циклопент-2-еніл, 1-циклопент-3-еніл, циклогексил, 1-циклогекс-1-еніл, 1-циклогекс-2-еніл, 1-циклогекс-3-еніл та феніл. Необмежуючі приклади біциклічних карбоциклів включають нафтил, тетрагідронафталін та декалін.

"Циклоалкіл" позначає насичене або частково ненасичене кільце, що містить від 3 до 7 атомів вуглецю у випадку моноциклічної системи, від 7 до 12 атомів вуглецю у біциклі та до приблизно 20 атомів вуглецю у поліциклі. Моноциклічні циклоалкільні групи містять від 3 до 7 атомів у кільці, частіше 5 або 6 атомів у кільці. Біциклічні циклоалкільні групи містять від 7 до 12 атомів кільця, наприклад, що складають біциклічну (4,5), (5,5), (5,6) або (6,6) систему, або 9 або 10 атомів кільця, що складають біциклічну (5,6) або (6,6) систему. Циклоалкільні групи

включають вуглеводневі моно-, бі- або поліциклічні кільця, які можуть бути спряженими, з'єднаними містками або являть собою Спіро-системи. Необмежуючі приклади карбоциклів включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-еніл, 1-циклопент-2-еніл, 1-циклопент-3-еніл, циклогексил, 1-циклогекс-1-еніл, 1-циклогекс-2-еніл, 1-циклогекс-3-еніл, біцикло[3,1,0]гекс-6-ил тощо.

"Карбоцикліалкіл" позначає ациклічний алкільний радикал, у якому один або більше атомів водню, зв'язаних з атомом вуглецю, замінені карбоцикліальним радикалом, описаним тут. Звичайно приклади карбоцикліалкільних груп включають циклопропілметил, циклопропіл-етил, циклобутилметил, циклопентилметил та циклогексилметил, але не обмежуються ними.

"Арилгетероалкіл" позначає гетероалкіл, описаний у даному тексті, у якому атом водню (який може бути приєднаний до атому вуглецю, або до гетероатому) замінений описаною тут арильною групою. Арильні групи можуть бути зв'язані з атомом вуглецю гетероалкільною групи або з гетероатомом гетероалкільної групи, за умови, що утворювана в результаті гетероалкільна група дає хімічно стабільну структуру. Наприклад, арилгетероалкільна група може відповідати загальній формулі -алкілен-О-арил, -алкілен-О-алкілен-арил, -алкілен-NH-арил, -алкілен-NH-алкілен-арил, -алкілен-S-арил, -алкілен-S-алкілен-арил та т.д. Крім того, будь-який з алкіленових фрагментів у приведеній вище загальній формулі може бути додатково заміщений будь-яким із замісників, які описані, або приклади яких приведені у даному тексті.

"Гетерарилалкіл" позначає визначену у даному описі алкільну групу, у якій атом водню замінений гетероарильною групою, визначеною у даному тексті. Необмежуючі приклади гетероарилалкілів включають -CH₂-піридиніл, -CH₂-піроліл, -CH₂-оксазоліл, -CH₂-індоліл, -CH₂-ізоіндоліл, -CH₂-пуриніл, -CH₂-фураніл, -CH₂-тієніл, -CH₂-бензофураніл, -CH₂-бензотіофеніл, -CH₂-карбазоліл, -CH₂-імідазоліл, -CH₂-тіазоліл, -CH₂-ізоксазоліл, -CH₂-піразоліл, -CH₂-ізотіазоліл, -CH₂-хіноліл, -CH₂-ізохіноліл, -CH₂-піридазил, -CH₂-піримідил, -CH₂-піразил, -CH(CH₃)-піридиніл, -CH(CH₃)-піроліл, -CH(CH₃)-оксазоліл, -CH(CH₃)-індоліл, -CH(CH₃)-ізоіндоліл, -CH(CH₃)-пуриніл, -CH(CH₃)-фураніл, -CH(CH₃)-тієніл, -CH(CH₃)-бензофураніл, -CH(CH₃)-бензотіофеніл, -CH(CH₃)-карбазоліл, -CH(CH₃)-імідазоліл, -CH(CH₃)-тіазоліл, -CH(CH₃)-ізоксазоліл, -CH(CH₃)-піразоліл, -CH(CH₃)-ізотіазоліл, -CH(CH₃)-хіноліл, -CH(CH₃)-ізохіноліл, -CH(CH₃)-піридазил, -CH(CH₃)-піримідил, -CH(CH₃)-піразил тощо.

Термін "можливо (необов'язково) заміщений" у відношенні конкретної групи сполуки формул I-IX (наприклад, можливо заміщена арильна група) відноситься до групи, у якій всі замісники є атомами водню або у якій один або декілька атомів водню цієї групи можуть бути заміщені замісниками, які перераховані у визначеннях термінів "заміщений" або зазначені іншим способом.

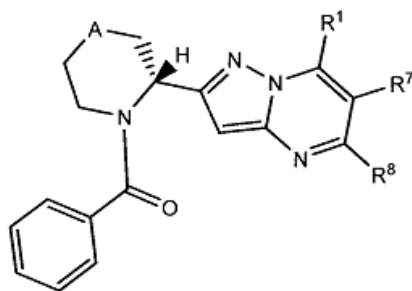
Термін "можливо (необов'язково) замінений" у відношенні конкретної групи сполуки формул I-IX (наприклад, атоми вуглецю у зазначеному алкілі (C₁-C₈) можуть бути необов'язково замінені групами -O-, -S-, або -NR^a-) означає, що одна або декілька метиленових груп алкілу (C₁-C₈) можуть бути замінені 0, 1, 2, або більшою кількістю зазначених груп (наприклад, -O-, -S-, або -NR^a-).

Певні замісники, що містяться у сполуках формул I-IX можуть бути присутніми у рекурсивному вигляді. У цьому контексті, "рекурсивний замісник" означає, що замісник може описувати свій інший варіант. Множинні перерахування можуть бути прямими або непрямыми у послідовності інших замісників. Через рекурсивну природу таких замісників, у будь-яку окремо взятому варіанті втілення теоретично може бути присутньою велика кількість сполук. Спеціаліст у галузі медичної хімії зрозуміє, що загальна кількість таких замісників обмежена у розумних межах бажаними властивостями сполук, які передбачається отримати. Такі властивості включають, як приклад, не обмежуючи список таких властивостей, фізичні властивості, такі як молекулярна маса, розчинність або log P, споживчі властивості, такі як активність проти бажаної мішені, та практичні властивості, такі як легкість синтезу. Рекурсивні замісники можуть бути передбачуваною особливістю даного винаходу. Спеціаліст у галузі медичної хімії розуміє багатобічність таких замісників. У тому відношенні, що рекурсивні замісники присутні в варіантах здійснення даного винаходу, вони можуть описувати свій інший варіант 0, 1, 2, 3, або 4 рази.

Термін "некінцевий атом(и) вуглецю" у відношенні групи алкілу, алкенілу, алкінілу, алкілену, алкелену або алкінілену відноситься до атому у зазначеній групі, який розташований між першим атомом вуглецю зазначеної групи та останнім атомом вуглецю зазначеної групи. Тому, як приклад, не обмежуючого межі цього терміну, у алкільній групі -CH₂(C[•])H₂(C[•])H₂CH₃ або алкіленовій групі -CH₂(C[•])H₂(C[•])H₂CH₂- атоми C[•] будуть вважатися нетермінальними атомами вуглецю.

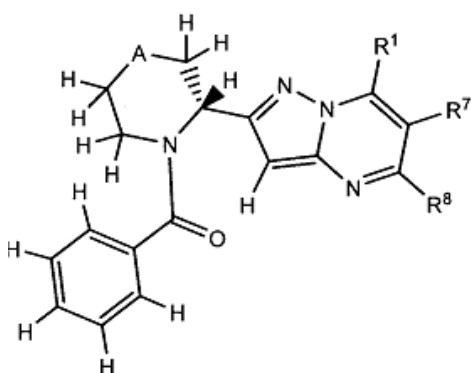
Поки не зазначено інше, вважається, що атоми вуглецю у сполуках формул I-IX мають

валентність чотири. У деяких представленнях формул, де атоми вуглецю не мають достатньої кількості приєднаних замісників для одержання валентності чотири, то рештою замісників, які потрібні для одержання валентності чотири, вважаються атоми водню.



Наприклад,

має те ж значення, що і



5

"Захисна група" відноситься до групи (фрагменту) сполуки, яка маскує або змінює властивості функціональної групи або властивості всієї сполуки повністю. Хімічна субструктура захисної групи широко варіюється. Однією з функцій захисної групи є те, що вона служить проміжною сполукою у синтезі вихідної лікарської сполуки. Хімічні захисні групи та стратегії захисту/видалення захисної групи добре відомі у даній галузі техніки. Дивись: "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991). Захисні групи часто використовують для того, щоб замаскувати реакційну здатність певних функціональних груп, покращити ефективність необхідних хімічних реакцій, наприклад, у створенні та розриві хімічних зв'язків потрібним та запланованим чином. Захист функціональних груп сполук змінює інші фізичні властивості крім реакційної здатності захищених функціональних груп, такі як полярність, ліпофільність (гідрофобність), та інші властивості, які можуть бути виміряні звичайними аналітичними приладами. Хімічно захищені проміжні сполуки самі по собі можуть бути біологічно активними або неактивними.

10

15

Захищені сполуки також можуть проявляти змінені, та у деяких випадках, оптимізовані властивості *in vitro* та *in vivo*, такі як проникнення через клітинні мембрани та стійкість до ферментативної деградації або виведення. У такому вигляді захищені сполуки з бажаними терапевтичними ефектами можуть вважатися проліками. Іншою функцією захисної групи є перетворення вихідних ліків у проліки, при цьому вихідні ліки вивільнюються при перетворення проліків *in vivo*. Через те, що активні проліки можуть абсорбуватися більш ефективно, ніж вихідні ліки, проліки можуть мати більший потенціал *in vivo*, ніж вихідні ліки. Захисні групи видаляються або *in vitro* у присутності хімічних проміжних сполук, або *in vivo* у випадку проліків. Що стосується хімічних проміжних сполук, не дуже важливо, щоб отримувані після видалення захисної групи продукти, наприклад спирти, були фізіологічно прийнятними, хоча загалом у значному ступені бажано, щоб зазначені продукти були фармацевтично нешкідливими.

20

25

"Група проліків" означає лабільну функціональну групу, яка відділяється від активної інгібуючої сполуки у ході метаболізму, системно, всередині клітини, у ході гідролізу, ферментативного розщеплення або у ході якого-небудь іншого процесу (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" у підручнику Textbook of Drug Design та Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen та H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191). До ферментів, які здатні здійснювати механізм ферментативної активації, наприклад, з будь-якими проліками згідно з даним винаходом, що містять фосфат або фосфонат, відносяться амідази, естерази, мікробні ферменти, фосфоліпази, холінекстерази та фосфатази, але не обмежуються ними. Групи проліків можуть слугувати для покращення розчинності, абсорбції та ліпофільності для оптимізації доставки ліків, біодоступності та ефективності. Група проліків може включати

30

35

активний метаболіт або самі ліки.

Слід відмітити, що всі енантіомери, діастереомери та суміші рацематів, таутомери, атропізомери, поліморфні, псевдополіморфні форми сполук у межах формул I-IX та їх фармацевтично прийнятні солі охоплюються даним винаходом. Всі суміші таких енантіомерів та діастереомерів входять у обсяг даного винаходу.

Сполука формули I-IX та її фармацевтично прийнятні солі можуть існувати у вигляді різних поліморфних або псевдополіморфних форм. Як зазначено у даному описі, кристалічний поліморфізм означає здатність кристалічної сполуки існувати у вигляді різних кристалічних структур. Кристалічний поліморфізм може відбуватися через різницю в упакуванні кристалу (поліморфізм упакування) або різницю в упакуванні між різними конформаційними формами однієї і тієї ж молекули (конформаційний поліморфізм). Як зазначено у даному описі, кристалічний псевдополіморфізм означає здатність гідрату або сольвату сполуки існувати у вигляді різних кристалічних структур. Псевдополіморфізм згідно з даним винаходом може існувати через різницю в упакуванні кристалів (псевдополіморфізм упакування) або через різницю в упакуванні між різними конформаційними формами однієї і тієї ж молекули (конформаційний псевдополіморфізм). Даний винахід включає всі поліморфні та псевдополіморфні форми сполук формул I-IX та їх фармацевтично прийнятні солі.

Сполуки формул I-IX та їх фармацевтично прийнятні солі також можуть існувати у вигляді аморфної твердої форми. Як зазначено у даному описі, аморфна тверда форма - це тверда форма, у якій немає дальнього порядку у положеннях атомів у зазначеній твердій формі. Це визначення застосовується також у випадку, коли розмір кристалів становить два нанометри або менше. Додаткові сполуки, включаючи розчинники, можуть використовуватися для одержання аморфних форм згідно з даним винаходом. Даний винахід включає всі аморфні форми сполук формул I-IX та їх фармацевтично прийнятні солі.

Модифікатор "приблизно" у відношенні кількості включає у себе зазначене значення та приймає значення, визначене контекстом (наприклад, включає ступінь похибки, викликаной вимірюванням зазначеної конкретної кількості).

Термін "лікування" у даному описі, якщо не зазначено інше, означає обернення, ослаблення, інгібування процесу або попередження порушення або стану, до якого застосовується цей термін, або один або більше симптомів такого порушення або стану. Термін "лікування" у даному описі відноситься до акту процесу лікування, де термін "процес лікування" визначений тільки що вище.

Термін "терапевтично ефективна кількість" у даній заявці позначає кількість сполуки Формули I-IX, що присутня у описаній тут композиції, необхідна для забезпечення бажаного рівня лікарського засобу у секретах та тканинах дихальних шляхів та легенів або, у альтернативному варіанті, у кровоносному руслі суб'єкта, якого лікують, для одержання очікуваної фізіологічної відповіді або бажаного біологічного ефекту при введенні такої композиції вибраним шляхом введення. Точна кількість буде залежати від численних факторів, наприклад, конкретної сполуки Формули I-IX, питомої активності композиції, використовуваного пристрою доставки, фізичних характеристик композиції, запропонованого застосування композиції, а також факторів, зв'язаних з пацієнтом, таких як важкість та стан захворювання, готовність пацієнта до взаємодії та т.д. та може бути легко визначена спеціалістом у даній галузі на основі приведеної тут інформації.

Термін "нормальний сольовий розчин" позначає водний розчин, що містить 0,9 % (мас./об.) NaCl.

Термін "гіпертонічний сольовий розчин" позначає водний розчин, що містить більше 0,9 % (мас./об.) NaCl. Наприклад, 3 % гіпертонічний розчин містить 3 % (мас./об.) NaCl.

Будь-яка вказівка на сполуку згідно з даним винаходом, описану у даному тексті, також включає вказівку на її фізіологічно прийнятну сіль. Приклади фізіологічно прийнятних солей сполук згідно з даним винаходом включають солі, отримані з відповідних основ, таких як лужні метали або лужноземельні метали (наприклад, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{+2} та Mg^{+2}), амоній та NR_4^+ (де R визначений у даному тексті). Фізіологічно прийнятні солі атому азоту або аміногрупи включають (а) солі приєднання кислот, утворені з неорганічними кислотами, наприклад, соляною кислотою, бромистоводневою кислотою, сірчаною кислотою, сульфаміною кислотою, фосфорною кислотою, азотною кислотою та т.п.; (б) солі, утворені з органічними кислотами, такими як, наприклад, оцтова кислота, щавлева кислота, винна кислота, бурштинова кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, глюконова кислота, лимонна кислота, яблучна кислота, аскорбінова кислота, бензойна кислота, ізетіонова кислота, лактобіонова кислота, дубильна кислота, пальмітинова кислота, альгінова кислота, поліглутамінова кислота, нафталінсульфокислота, метансульфонова кислота, п-толуолсульфокислота,

бензолсульфонова кислота, нафталіндисульфонова кислоти, полігалактуринова кислота, маленова кислота, сульфосаліцилова кислота, гліколева кислота, 2-гідрокси-3-нафтоат, памоат, саліцилова кислота, стеаринова кислота, фталева кислота, мигдальна кислота, молочна кислота, етансульфокислота, лізин, аргінін, глутамінова кислота, гліцин, серін, треонін, аланін, ізолейцин, лейцин та т.п.; та (с) солі, утворені з аніонів елементів, наприклад, хлору, бромов та йоду. Фізіологічно прийнятні солі сполуки з гідрокси-групою включають аніон зазначеної сполуки у комбінації з підходящим катіоном, таким як Na^+ та NR_4^+ .

Для терапевтичного застосування активні інгредієнти, що являють собою сполуки згідно з даним винаходом, повинні бути фізіологічно прийнятними, тобто вони будуть являти собою солі, утворені з фізіологічно прийнятною кислотою або основою. Однак, солі кислот або основ, які не є фізіологічно прийнятними, також можуть знайти застосування, наприклад, у приготуванні або очищенні фізіологічно прийнятної сполуки. Всі солі, незалежно від того, чи є вони похідними фізіологічно прийнятної солі або основи, входять у обсяг даного винаходу.

Слід розуміти, що композиції згідно з даним винаходом у неіонізований, а також цвіттеріонній формі та у комбінаціях із стехіометричними кількостями води, як у гідратах.

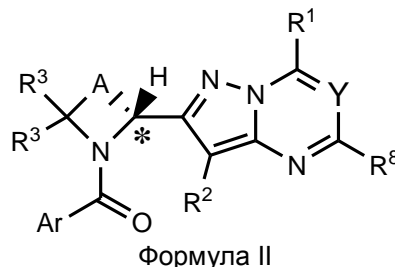
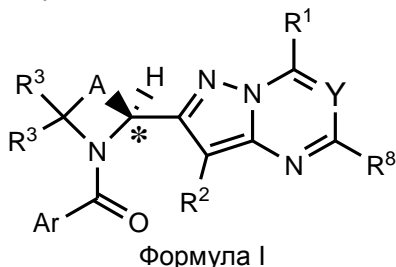
Сполуки згідно з даним винаходом, прикладами яких є Формули I-IX, можуть містити хіральні центри, наприклад, хіральні атоми вуглецю або фосфору. Таким чином, сполуки згідно з даним винаходом включають рацемічні суміші всіх стереоізомерів, включаючи енантіомери, діастереомери та атропізомери. Крім того, сполуки згідно з даним винаходом включають збагачені або розділені оптичні ізомери по будь-яким або всім асиметричним хіральним атомам. Іншими словами, хіральні центри, видимі на зображеннях, представлені у вигляді хіральних ізомерів або рацемічних сумішей. Як рацемічні суміші, так і суміші діастереомерів, а також окремі оптичні ізомери, виділені або синтезовані, по суті вільні від енантіомерних або діастереомерних партнерів, всі включені у обсяг даного винаходу. Рацемічні суміші розділяють на окремі, по суті оптично чисті ізомери, з використанням добре відомих методик, таких як, наприклад, розділення діастереомерних солей, утворених з оптично активними допоміжними речовинами, наприклад, кислотами або основами, з наступним перетворенням назад у оптично активні речовини. У більшості випадків оптичні ізомери синтезують з використанням стереоспецифічних реакцій, використовуючи як вихідні сполуки відповідні стереоізомери бажаного вихідного матеріалу.

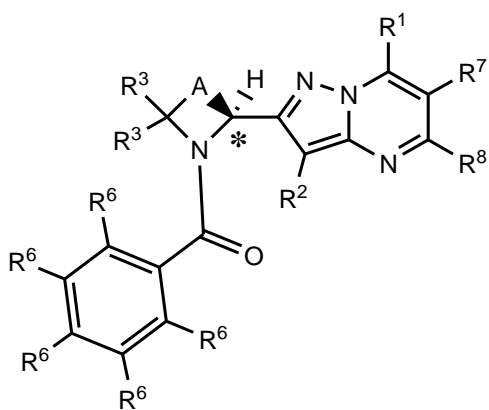
Термін "хіральні" позначає молекули, які мають властивість не-накладаності дзеркально відображеного партнера, а термін "ахіральний" позначає молекули, які накладаються на відповідну дзеркально відображену молекулу.

Термін "стереоізомери" відноситься до сполук, які мають ідентичний хімічний склад, але відрізняються за розташуванням атомів або груп у просторі.

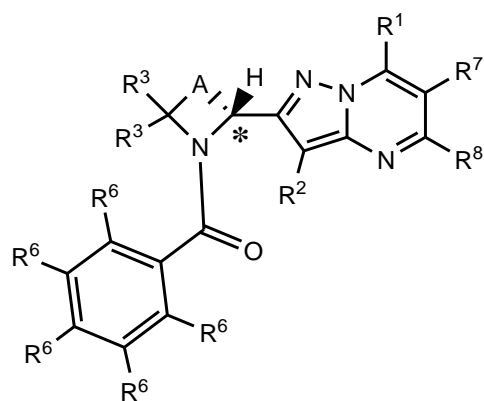
"Діастереомер" позначає стереоізомер з одним або більше хіральними центрами, молекули якого не є дзеркальними відображеннями одна іншої. Діастереомери мають різні фізичні властивості, наприклад, температури плавлення, температури кипіння, спектральні характеристики та реактивність. Суміші діастереомерів можуть бути розділені з використанням аналітичних процедур з високим розділенням, таких як електрофорез та хроматографія.

Термін "енантіомери" позначає два стереоізомери сполуки, які є дзеркальними відбиттями один іншого, що не накладаються. Необмежуючі приклади енантіомерів згідно з даним винаходом представлені Формулами I-VI, показаними нижче, де одне з хіральних положень відмічено зірочкою.

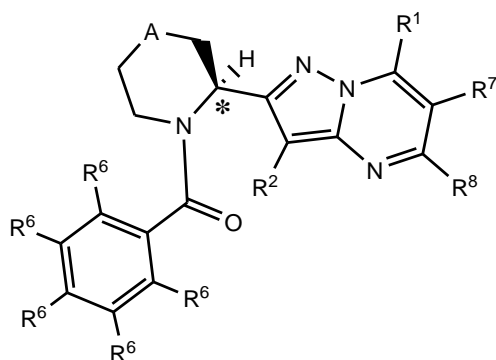




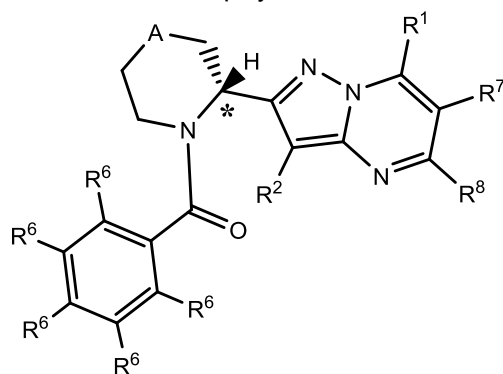
Формула III



Формула IV

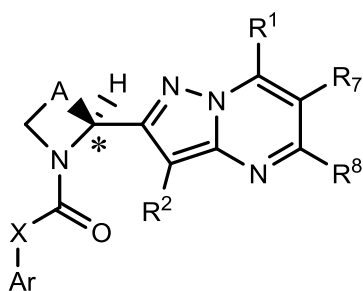


Формула V

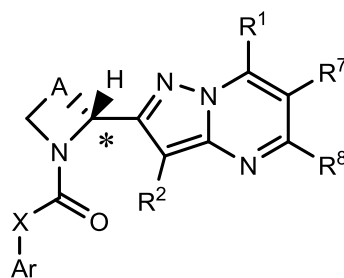


Формула VI

5



Формула VII



Формула VIII

Хіральність у позначеному зірочкою положенні є ознакою винаходу Формул I-VIII. У одному варіанті здійснення сполуки згідно з даним винаходом Формули I-VIII становлять щонайменше на 60 % один енантіомер по відміченому зірочкою положенню. У кращому варіанті сполуки згідно з даним винаходом Формул I-VIII становлять щонайменше на 70 % один енантіомер по відміченому зірочкою положенню у більш кращому випадку щонайменше на 80 % один

10

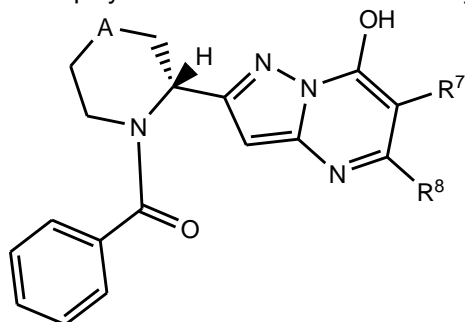
енантіомер, у більш кращому випадку щонайменше на 90 % один енантіомер, та у найбільш кращому випадку щонайменше на 95 % один енантіомер. У одному варіанті здійснення стереохімічна конфігурація атому вуглецю, відміченого зірочкою, як показано вище у Формулах I-VIII, являє собою (S)- конфігурацію. У іншому варіанті здійснення стереохімічна конфігурація атому вуглецю, відміченого зірочкою, як показано вище у Формулах I-VIII, являє собою (R)- конфігурацію.

Використовувані у даному тексті стереохімічні визначення та умовні позначення у основному відповідають приведеним у книгах S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; та Eliel, E. та Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Багато органічних сполук існують у оптично активних формах, тобто вони мають здатність обертати площину плоско поляризованого світла. У описі оптично активного сполуки використовуються приставки D та L або R та S, які позначають абсолютну конфігурацію молекули відносно її хірального центру (центрів). Приставки d та l, D та L, або (+) та (-) використовуються для позначення знаку обертання плоскополяризованого світла сполукою, причому S, (-) або l означають, що сполука є лівообертальною, а сполука з приставкою R, (+) або d є правообертальною. Для конкретної хімічної структури ці стереоізомери ідентичні за тим виключенням, що вони є дзеркальними відбиттями один іншого. Конкретний стереоізомер може називатися енантіомером, а суміш таких ізомерів часто називають енантіомерною сумішшю. Суміш енантіомерів у відношенні 50:50 називається рацемічною сумішшю або рацематом, вона може існувати тільки якщо у процесі відсутній стереовідбір та стереоспецифічні хімічні реакції. Терміни "рацемічна суміш" та "рацемат" відносяться до еквімолярної суміші двох енантіомерних молекул, що не мають оптичної активності.

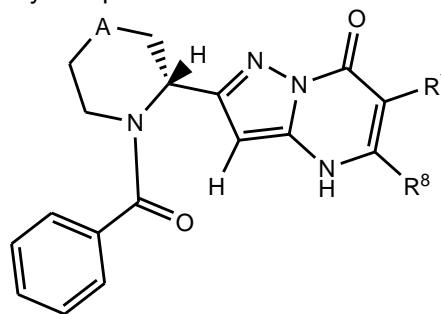
Сполуки Формули I-IX також включають молекули, які містять ізотопи атомів, зазначених у конкретних молекулах. Необмежуючі приклади цих ізотопів включають D, T, ^{14}C , ^{13}C та ^{15}N .

У всіх випадках, коли описувана сполука заміщена однією або більшим числом однаково позначених груп, наприклад "R" або "R¹", слід розуміти, що групи можуть бути однаковими або різними, тобто кожна група буде вибрана незалежно. Хвилясті лінії ~~~~~~ позначають місце приєднання ковалентного зв'язку до сусідніх структур, груп, фрагментів або атомів.

Сполуки згідно з даним винаходом у деяких випадках можуть також існувати у вигляді таутомерних ізомерів. Хоча може бути зображена тільки одна делокалізована резонансна структура, обсяг даного винаходу включає всі такі форми. Наприклад, можуть існувати ен-амін таутомери для пурину, піримідину, гуанідину, амідину та тетразолу, та при цьому всі можливі таутомерні форми включені у обсяг даного винаходу. Необмежуючі приклади таутомерії сполуки Формули I-IX показані нижче як таутомер A та таутомер B.



Таутомер А



Таутомер В

Фармацевтичні складки

Сполуки згідно з даним винаходом переробляють у лікарські форми із звичайними носіями та допоміжними речовинами, які вибирають у відповідності із стандартною практикою. Таблетки містять допоміжні речовини, речовини, що забезпечують ковзання, наповнювачі, зв'язуючі тощо. Водні складки готують у стерильній формі та якщо вони призначені для доставки шляхом, відмінним від перорального введення, звичайно їх роблять ізотонічними. Всі складки можуть містити необов'язкові допоміжні речовини, такі як ті, які описані у Довіднику з фармацевтичних допоміжних речовин "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986). Допоміжні речовини включають аскорбінову кислоту та інші антиоксиданти, хелатуючі речовини, такі як ЕДТА, вуглеводи, такі як декстран, гідроксикалцієлцелюлоза, гідроксикалцієлметилцелюлоза, стеарова кислота тощо. рН лікарських форм лежить у діапазоні від приблизно 3 до приблизно 11, але звичайно становить приблизно від 7 до 10.

Хоча можливо вводити активні інгредієнти окремо, може бути краще виготовляти їх у формі фармацевтичних композицій. Композиції для використання у ветеринарії та у медицині згідно з

даним винаходом включають щонайменше один активний інгредієнт, описаний вище, разом з одним або більшою кількістю прийнятних носіїв та можливо інших терапевтичних інгредієнтів, зокрема, додаткових терапевтичних інгредієнтів, описаних у даній заявці. Носій (носії) повинні бути "прийнятними" у смислі сумісності з іншими інгредієнтами композиції та фізіологічної нешкідливості для реципієнта композиції.

Склади включають склади, придатні для описаних нижче шляхів введення. Для зручності склади можуть бути представлені у вигляді дозованої лікарської форми та можуть бути приготовлені будь-яким способом, відомим у галузі фармацевтики. Загальний опис методик та лікарських форм можна знайти у книзі Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Такі способи включають етап об'єднання активного інгредієнту з носієм, який включає один або більше додаткових інгредієнтів. Загалом, склади готують шляхом рівномірного та щільного змішування активного інгредієнту з рідкими носіями або тонко розділеними твердими носіями або з обома видами носіїв з наступним наданням форми продукту за необхідності.

Лікарські форми згідно з даним винаходом для перорального введення можуть бути представлені дискретними одиницями, такими як капсули, саше або таблетки, кожна з яких містить завчасно визначену кількість активного інгредієнту; такими як порошки або гранули; такими як розчин або суспензія у водній або неводній рідині; або як емульсія типу масло у воді або вода у маслі. Активний інгредієнт може також бути введений у формі болюсу, електуарію або пасти.

Таблетки виготовляють шляхом пресування або формування, можливо з одним або більше допоміжними інгредієнтами. Пресовані таблетки можуть бути приготовлені шляхом пресування у підходящому пристрої активного інгредієнта у сипучій формі, такий як порошок або гранули, можливо у суміші із зв'язуючою речовиною, лубрикантом, інертним розріджувачем, консервантом, поверхнево-активною або диспергуючою речовиною. Формовані таблетки можуть бути виготовлені шляхом формування активного інгредієнту у формі порошку, змоченого інертним рідким розріджувачем. На таблетки можуть бути нанесені покриття або мітки, таблетки можуть бути виготовлені таким чином, щоб забезпечувати повільне або контрольоване вивільнення активного інгредієнту з таблетки.

У випадку інфекцій ока або інших поверхневих тканин, наприклад, рота або шкіри, лікарські форми звичайно наносять як топічну мазь або крем, що містить активний інгредієнт (інгредієнти) у кількості, наприклад, від 0,075 до 20 % мас./мас. (включаючи активний інгредієнт (інгредієнти) у діапазоні від 0,1 % до 20 % при прирості 0,1 % мас./мас., наприклад 0,6 % мас./мас., 0,7 % мас./мас. тощо), переважно від 0,2 до 15 % мас./мас. та найбільш переважно від 0,5 до 10 % мас./мас. Якщо лікарська форма являє собою мазь, активні інгредієнти можна використовувати з парафіновою або змішуваною з водою основою для мазі. У альтернативному варіанті, активні інгредієнти можуть бути виготовлені у формі крему з основою для крему типу масло у воді.

При бажанні водна фаза основи крему може включати, наприклад, щонайменше 30 % мас./мас. багатоатомного спирту, тобто спирту, що містить дві або більше гідроксильних груп, такого як пропіленгліколь, бутан-1,3-діол, манітол, сорбіт, гліцерин та поліетиленгліколь (включаючи PEG 400) та сумішей зазначених речовин.

Лікарські форми для місцевого застосування можуть переважно включати сполуку, що покращує всмоктування або проникнення активного інгредієнту через шкіру або інші уражені області. Приклади подібних сполук, що покращують проникнення через шкіру, включають диметил-сульфоксид та відповідні аналоги.

Маслянисті фази емульсій відповідно до даного винаходу можуть бути складені з відомих інгредієнтів відомим чином. При тому, що фаза може включати тільки емульгатор (що інакше називають емульгуючим агентом), вона бажано включає суміш щонайменше одного емульгатору з жиром або маслом або і з жиром і з маслом. Переважно, гідрофільний емульгатор включений разом з ліпофільним емульгатором, який виступає як стабілізатор. Також переважно включати і масло і жир. Разом, емульгатор(и) з або без стабілізатор(ів) складають так званий емульгуючий віск, а віск разом з маслом та жиром складають так звану основу мазі, що емульгується, яка утворює маслянисту дисперсну фазу кремоподібних лікарських форм.

Емульгуючі агенти та стабілізатори емульсії підходящі для використання у лікарській формі згідно з даним винаходом включають Tween® 60, Span® 80, цетостеариловий спирт, бензиловий спирт, міристиловий спирт, гліцерил моно-стеарат та лаурил-сульфат натрію.

Підходящі масла або жири для лікарської форми вибирають на основі бажаних косметичних властивостей. Крем слід робити переважно нежирним продуктом, що не залишає плям та змивається, підходящої консистенції, щоб уникнути витікання з тубиків або інших контейнерів. Можна використовувати одно- або двоосновні алкілові ефіри з лінійним або розгалуженим

ланцюгом, такі як ді-ізоадипат, ізоцетил-стеарат, пропіленгліколевий діефір жирних кислот кокосового масла, ізопропіл-міристат, децил-олеат, ізопропіл-пальмітат, бутил-стеарат, 2-етилгексил-пальмітат або суміш ефірів з розгалуженим ланцюгом, відомих як Crodamol CAP, причому останні три є кращими ефірами. Їх можна використовувати окремо або у комбінації в залежності від потрібних властивостей. У альтернативному варіанті використовують жири з високою температурою плавлення, такі як білий м'який парафін та/або рідкий парафін або інші мінеральні масла.

Фармацевтичні лікарські форми згідно з даним винаходом утворюють комбінацію згідно з даним винаходом разом з одним або більше фармацевтично прийнятним носієм або допоміжною речовиною та можливо іншими фармацевтичними агентами. Фармацевтичні лікарські форми, що містять активний інгредієнт, можуть знаходитися у будь-якій формі, підходящій для способу введення лікарського засобу. Для перорального застосування можуть бути приготовлені, наприклад, таблетки, пастилки, льодяники, водні або масляні суспензії, порошки або гранули для розсмоктування, емульсії, тверді або м'які капсули, сиропи або еліксири. Композиції, призначені для перорального використання можна готувати будь-яким відомим у даній галузі методом приготування фармацевтичних композицій, та такі композиції можуть містити одну або більше речовин, таких як підсолоджувачі, смакові добавки, барвники та консерванти, з метою забезпечити прийнятний для прийому препарат. Прийнятними є таблетки, що містять активний інгредієнт з домішкою нетоксичної фармацевтично прийнятної допоміжної речовини, придатної для виготовлення таблеток. Такими ексципієнтами можуть бути, наприклад, інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію або натрію, лактоза, фосфат кальцію або натрію; гранулюючі та дезінтегруючі агенти, такі як маїсовий крохмаль або альгінова кислота; зв'язуючі речовини, такі як крохмаль, желатин або гуміарабік; та змащуючі агенти, такі як стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть бути поміщені у оболонку або відомими методами, що включають мікроінкапсуляцію для уповільненого вивільнення та всмоктування у шлунково-кишковому тракті, що забезпечує відкладену дію через більш тривалий період часу. Наприклад, можна задіяти затримуючі матеріали, такі як гліцерил-моностеарат або гліцерил-дистеарат, самостійно або разом з воском.

Лікарські форми для перорального застосування можуть також бути представлені як тверді желатинові капсули, у яких активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад, фосфатом кальцію або каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, у яких активний інгредієнт змішаний з водним або масляним носієм, таким як арахісове масло, рідкий парафін або оливкове масло.

Водні суспензії згідно з даним винаходом містять активні матеріали, змішані з допоміжними речовинами, підходящими для виготовлення водних суспензій. Такі допоміжні речовини включають суспендуючий агент, такий як карбоксиметилцелюлоза натрію, метилцелюлоза, гідроксипропіл-метилцелюлоза, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантова камедь та сенегальська камедь, та диспергуючі або зволожуючі агенти, такі як природний фосфатид (наприклад, лецитин), продукт конденсації оксиду алкілену з жирною кислотою (наприклад, поліоксиетилен стеарат), продукт конденсації етилен-оксиду з аліфатичним спиртом, що має довгий ланцюг (наприклад, гептадекаетиленоксидетанол), продукт конденсації етилен-оксиду з неповним ефіром жирної кислоти та гекситол ангідриду (наприклад, поліоксиетилен сорбітан моноолеат). Водна суспензія може також містити один або більше консервантів, таких як етил або н-пропіл п-гідрокси-бензоат, один або більше барвників, одну або більше смакових добавок та один або більше підсолоджувачів, таких як сахароза або сахарин.

Масляні суспензії можуть бути отримані шляхом суспендування активних інгредієнтів у рослинному маслі, такому як арахісове масло, оливкове масло, кунжутне масло або кокосове масло, або у мінеральному маслі, такому як рідкий парафін. Пероральні суспензії можуть містити загусники, такі як бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Для одержання приємного для прийому препарату можна також додавати підсолоджувачі, такі як зазначені вище, та смакові добавки. Ці композиції можуть зберігатися, додаючи антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота.

Розчинні порошки та гранули згідно з даним винаходом, підходящі для приготування водної суспензії, додаванням води, включають активний інгредієнт, доповнений диспергуючим або зволожуючим агентом, суспендуючим агентом, та одним або більше консервантом. Підходящі диспергуючі або зволожуючі та суспендуючі агенти представлені на прикладах агентів приведених вище. Також може бути присутній додатковий ексципієнт, наприклад, підсолоджувач, смакова добавка або барвник.

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом можуть також бути у формі емульсій масла у воді. Масляниста фаза може представляти собою рослинне масло, таке, як оливкове

масло або арахісове масло, мінеральне масло, таке як рідкий парафін, або суміш цих масел. Підходящі емульгатори включають натуральні смоли, такі як гуміарабік та трагакант, натуральні фосфати, такі як соєвий лецитин, ефіри або неповні ефіри, отримані з жирних кислот та ангідриди гекситу, такі як сорбітан моноолеат, та продукти конденсації цих неповних ефірів з етилен-оксидами, такими як поліоксиетилен-сорбітан моноолеат. Емульсія може також містити підсолоджувачі та смакові добавки. Сиропи та еліксири можна готувати з підсолоджувачами, такими як гліцерин, сорбіт або сахароза. Такі лікарські форми можуть також містити заспокійливий засіб, консервант, смакову добавку або барвник.

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом можуть бути у формі стерильних препаратів для ін'єкцій, таких як водний стерильний препарат для ін'єкцій або масляниста суспензія. Ці суспензії можна готувати відомими у галузі методами з використанням підходящих диспергуючих або зволожуючих агентів та суспендуючих агентів, які згадувались вище. Стерильний препарат для ін'єкцій може також бути стерильним розчином для ін'єкцій, або суспензією у нетоксичному парентерально у прийнятному розріджувачі або розчиннику, такому як розчин у 1,3-бутан-діолі або бути приготовленим як ліофілізований порошок. Серед прийнятних носіїв та розчинників, які можуть бути задіяні, вода, розчин Рінгера, та ізотонічний розчин хлориду натрію. Додатково, як розчинник або суспендуюче середовище може бути задіяне звичайне стерильне нелетке масло. Для цієї цілі підходить будь-яке асептичне масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. На додаток, жирні кислоти такі як олеїнова кислота можуть тим же чином бути використані при приготуванні препаратів для ін'єкцій.

Кількість активного інгредієнту, яка може бути використана у комбінації з матеріалом-носієм для одержання дозованої форми одноразового введення варіюється в залежності від пацієнта та конкретного режиму введення препарату. Наприклад, препарат з модифікованим вивільненням призначений для людей можуть містити приблизно від 1 до 1000 мг активного матеріалу, доповненого підходящою та зручною кількістю матеріалу носія, що може варіюватися від приблизно 5 до приблизно 95 % від всієї композиції (мас./мас.). Фармацевтичну композицію можна готувати таким чином, щоб забезпечити просте вимірювання кількості препарату, що вводять. Наприклад, водний розчин призначений для внутрішньовенних інфузій може містити від приблизно 3 до 500 мкг активного інгредієнту на мілілітр розчину для забезпечення підходящої швидкості інфузії приблизно 30 мл/год.

Лікарські форми, підходящі для місцевого застосування на очі також включають очні краплі, в яких активний інгредієнт розчинений або суспендований у підходящому носії, особливо водний розчин активних інгредієнтів. Активний інгредієнт переважно присутній у таких лікарських формах у концентрації від 0,5 до 20 %, переважно 0,5 до 10 %, та зокрема 1,5 % мас./мас.

Лікарські форми, підходящі для місцевого введення у ротову порожнину включають льодяники, що містять активний інгредієнт у смаковій основі, звичайно сахароза та гуміарабік або трагакант; пастилки, що містять активний інгредієнт у інертній основній речовині, такий як желатин та гліцерин, або сахароза та гуміарабік; та рідини для полоскання рота, що містять активний інгредієнт у підходящому рідкому носії.

Лікарські форми для ректального введення можуть представляти собою супозиторій з підходящою основою, що містить, наприклад, масло какао або саліцилат.

Лікарські форми, підходящі для внутрішньолегеневого або назального введення, мають розмір частинок, наприклад, у діапазоні від 0,1 до 500 мікрон, наприклад, 0,5, 1, 30, 35 та т.д., який вводять шляхом швидкого вдихання через носові шляхи або швидким вдиханням через рот, що забезпечує попадання у альвеолярні мішечки. Підходящі лікарські форми включають водні або масляні розчини активного інгредієнту. Лікарські форми, підходящі для введення у вигляді аерозолі або сухого порошку, можуть бути приготовлені традиційними методами та можуть доставлятися разом з іншими терапевтичними агентами, такими як речовини, використовувані у даний час для лікування або профілактики інфекцій вірусами Pneumovirinae, як описано нижче.

У іншому аспекті даного винаходу запропонована нова, ефективна, безпечна, не подразнююча та фізіологічно сумісна інгаляційна композиція, яка містить сполуку формули I-IX, або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки, підходяща для лікування інфекцій, викликаних вірусами підсімейства Pneumovirinae, та можливо асоційованого бронхіту. Кращі фармацевтично прийнятні солі являють собою солі неорганічних кислот, що включають гідрохлорид, гідробромід, сульфат або фосфат, оскільки вони можуть визивати менше подразнення дихальних шляхів. Переважно, вдихувана композиція доставляється у ендобронхіальний простір у аерозолі, що містить частинки з мас-медіальним аеродинамічним діаметром (MMAD) між приблизно 1 до приблизно 5 мкм. Переважно, сполуку формули I-IX

складено для доставки з аерозолем з використанням аерозольного розпилювача, що знаходиться під тиском дозуючого інгалятора (pMDI), або інгалятором сухого порошку (DPI).

Необмежуючі приклади аерозольного розпилювача включають дрібнодисперсний, струменевий, ультразвуковий, що знаходиться під тиском, що включає вібруючу пористу пластинку (можливо, оснащений вібруючою пористою пластинкою), або еквівалентні розпилювачі, включаючи розпилювачі, використовуючи техніку адаптивної доставки аерозолу (Denyer, J. Aerosol medicine Pulmonary Drug Delivery 2010, 23 Supp 1, S1-S10). Струменевий розпилювач використовує тиск повітря для розбиття рідкого розчину на окремі краплі. Ультразвуковий розпилювач приводиться у дію п'єзоелектричним кристалом, який розщеплює рідину на невеликі крапельки аерозолу. Система розпилення під тиском змушує розчин проходити під тиском через маленькі пори, через що утворюються крапельки аерозолу. Пристрій з вібруючою пористою пластиною використовує швидку вібрацію для розщеплення потоку рідини на крапельки потрібних розмірів.

У кращому варіанті здійснення складу для введення зрошенням доставляють у ендобронхіальний простір у складі аерозолу, що містить частинки із середнім масовим аеродинамічним діаметром (MMAD) в основному від приблизно 1 мкм до приблизно 5 мкм, з використанням небулайзера, виконаного з можливістю приведення у стан аерозолу складу, що містить сполуку Формули I-IX, що характеризуються необхідним MMAD. Для забезпечення оптимальної терапевтичної ефективності та для того, щоб уникнути побічних ефектів з боку верхніх дихальних шляхів та системних побічних ефектів, необхідно, щоб MMAD більшості аерозольних частинок не перевищував приблизно 5 мкм. Якщо аерозоль містить велику кількість частинок, MMAD яких більше 5 мкм, частинки накопичуються у верхніх дихальних шляхах, що знижує кількість лікарського засобу, що доставляється на ділянку запалення та бронхоконстрикції у нижніх дихальних шляхах. Якщо MMAD аерозолу менше приблизно 1 мкм, частинки мають тенденцію залишатися суспендованими у вдихуваному повітрі та потім видихаються у ході видиху.

При виготовленні та доставці у відповідності зі способами згідно з даним винаходом, аерозольні складу для введення зрошенням забезпечують доставку терапевтично ефективної дози сполуки формули I-IX на ділянку ураження вірусом Pneumovirinae, достатньої для лікування інфекції, викликаной Pneumovirinae. Кількість введеного лікарського засобу слід підбирати у відповідності з ефективністю доставки терапевтично ефективної дози сполуки Формули I-IX. У кращому варіанті здійснення комбінація складу у формі водного аерозолу з атомізуючою, струменевою, що знаходиться під тиском пористою пластиною або ультразвуковим небулайзером, забезпечує доставку, у залежності від небулайзера, приблизно від 20 до приблизно 90 %, звичайно до 70 % введеної дози сполуки Формули I-IX у дихальні шляхи. У кращому варіанті здійснення доставляється щонайменше від приблизно 30 до приблизно 50 % активної сполуки, більш переважно, 70, та найбільш краще до приблизно 90 % активної сполуки.

У іншому варіанті здійснення даного винаходу сполуку Формули I-IX або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки доставляють у формі сухого порошку для інгаляцій. Ендобронхіальну доставку сполук згідно з даним винаходом здійснюють у формі сухого порошку, що забезпечує ефективну доставку тонких частинок сполуки у ендобронхіальний простір з використанням сухого порошку або дозуючих інгаляторів. Для доставки з використанням інгалятора сухого порошку (DPI), сполуку Формули I-IX переробляють у частинки, що мають MMAD в основному у діапазоні від приблизно 1 мкм до приблизно 5 мкм шляхом розпилювальної сушки та перемелювання, переробки критичної рідини або осадження їх розчину. Пристрої та процедури для подрібнення із середовищем, у струменевому млині та сушки розпиленням, що забезпечують розмір частинок, що відповідає MMAD у діапазоні від приблизно 1 мкм до приблизно 5 мкм, добре відомі. У одному варіанті здійснення до сполуки формули I-IX перед переробкою у частинки необхідного розміру додають допоміжні речовини. У іншому варіанті реалізації допоміжні речовини змішують з частинками необхідного розміру, що полегшує диспергування частинок лікарського засобу. У цьому випадку як допоміжну речовину використовують, наприклад, лактозу.

Визначення розміру частинок здійснюють з використанням пристроїв, добре відомих у даній галузі. Наприклад, можна застосовувати багатостадійний каскадний імпактор Андерсена або інший придатний метод, такий як способи, описані у розділі 601 Фармакопеї США як пристрої для аерозолів у межах інгаляторів сухого порошку з відмірюваною дозою.

У іншому переважному варіанті здійснення сполуку Формули I-IX доставляють у вигляді сухого порошку з використанням такого пристрою, як інгалятор сухого порошку або іншого пристрою для доставки сухих порошоків. Необмежуючі приклади інгаляторів сухого порошку

включають пристрої, розкриті у патентах США US5,458,135; US5,740,794; US5775320; US5,785,049; US3,906,950; US4,013,075; US4,069,819; US4,995,385; US5,522,385; US4,668,218; US4,667,668; US4,805,811 та US5,388,572. Існують дві основні модифікації інгаляторів сухого порошку. Одна модифікація являє собою дозуючий пристрій, у якому резервуар для лікарського засобу розташований всередині пристрою, та пацієнт додає дозу лікарського засобу у інгаляційну камеру. Друга модифікація являє собою пристрій з фабричним дозуванням, який відрізняється тим, що кожна окрема доза виготовлюється у окремому контейнері. Обидві системи основані на виготовленні лікарського засобу у формі маленьких частинок MMAD від 1 мкм до приблизно 5 мкм та часто включають включення у склад з більш великими частинками допоміжної речовини, такої як, наприклад, лактоза, або іншої. Порошок лікарського засобу поміщається у інгаляційну камеру (або шляхом відмірювання пристроєм, або шляхом порушення цілісності упакування готової відміреної дози) та потік вдихуваного пацієнтом повітря прискорює переміщення порошку з пристрою у ротову порожнину. Неламінарний характер переміщення порошку приводить до руйнування агрегатів допоміжна речовина-лікарський засіб, та більші частинки внаслідок своєї більшої маси попадають на задню поверхню горла, а більш дрібні частинки лікарського засобу осідають глибоко у легенях. У кращих варіантах здійснення сполуку Формули I-IX або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки доставляють у вигляді сухого порошку з використанням будь-якого типу інгалятора сухого порошку, описаного у даній заявці, причому MMAD сухого порошку без яких-небудь допоміжних речовин переважно лежить у діапазоні від 1 мкм до приблизно 5 мкм.

У іншому переважному варіанті здійснення сполуку Формули I-IX доставляють у вигляді сухого порошку з використанням дозуючого інгалятора. Необмежуючі приклади дозуючих інгаляторів включають пристрої, розкриті у патентах США US5,261,538; US5,544,647; US5,622,163; US4,955,371; US3,565,070; US3,361,306 та US6,116,234. У кращих варіантах здійснення сполуку Формули I-IX, або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки доставляють у вигляді сухого порошку з використанням дозуючого інгалятора, причому MMAD сухого порошку без яких-небудь допоміжних речовин переважно лежить у діапазоні приблизно 1-5 мкм.

Лікарські форми, придатні для вагінального введення можуть представляти собою песарії, тампони, креми, гелі, пасти, пінки або спреї, що містять на додаток до активного інгредієнту носії, які відомі у даній галузі як підходящі.

Лікарські форми, придатні для парентерального введення, включають водні та неводні стерильні розчини для ін'єкцій, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостатики та розчинені речовини, які забезпечують ізотонічність композиції з кров'ю передбачуваного реципієнта; та водні та неводні стерильні суспензії, які можуть включати суспендуючі речовини та згущувачі.

Лікарські форми можуть бути представлені у контейнерах, що містять одну дозу або декілька доз, наприклад, у запечатаних ампулах, та можуть зберігатися у сублімованому (ліофілізованому) стані, який потребує тільки додавання стерильного рідкого носія, наприклад, води для ін'єкцій, безпосередньо перед застосуванням. Ін'єкційні розчини та суспензії для екстемпорального приготування готують із стерильних порошоків, гранул та таблеток, подібних описаним вище. Кращими дозованими лікарськими формами є ті, які містять добову дозу або частину добової дози, описаної у даній заявці, або відповідну частину такої дози активного інгредієнту.

Очевидно, що окрім інгредієнтів, згаданих конкретно вище, лікарські форми згідно з даним винаходом можуть включати інші речовини, звичайно застосовувані у даній галузі в залежності від типу конкретної лікарської форми, наприклад, придатні для перорального введення складки можуть включати смакоароматичні речовини.

Додатково даний винахід включає ветеринарні композиції, що містять щонайменше один активний інгредієнт, описаний вище, з підходящим застосуванням у ветеринарії носієм.

Ветеринарні носії являють собою матеріали, придатні для введення композицій, та можуть бути твердими, рідкими або газоподібними матеріалами, які є в інших відношеннях інертними та сумісними з активним інгредієнтом. Ці ветеринарні композиції можна вводити перорально, парентерально або будь-яким іншим бажаним шляхом.

Сполуки згідно з даним винаходом застосовують для забезпечення фармацевтичних складів з контрольованим вивільненням, що містять як активний інгредієнт сполуки згідно з даним винаходом ("склади з контрольованим вивільненням"), у яких вивільнення активного інгредієнту контролюється та регулюється, що дозволяє зменшити частоту введення або покращити профіль фармакокінетики або токсичності даного активного інгредієнту.

Ефективна доза активного інгредієнту залежить щонайменше від природи стану, який

лікують, токсичності, того чи використовується ця сполука у профілактичних цілях (більш низькі дози) або проти активної вірусної інфекції, способу доставки та лікарської форми та буде визначена лікарем з використанням звичайних досліджень з підвищенням дози. Можна очікувати, що вона буде складати від приблизно 0,0001 до приблизно 100 мг/кг маси тіла на день; звичайно, від приблизно 0,01 до приблизно 10 мг/кг маси тіла на день; частіше, від приблизно 0,01 до приблизно 5 мг/кг маси тіла на день; та частіше всього, від приблизно 0,05 до приблизно 0,5 мг/кг маси тіла на день. Наприклад, передбачувана добова доза для людини масою приблизно 70 кг буде лежати у діапазоні від 1 мг до 1000 мг, переважно, у діапазоні від 5 мг до 500 мг, та може бути отримана у результаті введення однієї або декількох доз.

Шляхи введення

Одну або більше сполук згідно з даним винаходом (що називають у даному тексті активними інгредієнтами) вводять з використанням будь-якого шляху введення, підходящого для стану, який лікують. Придатні шляхи введення включають пероральний, назальний, введення через легені, топічне введення (включаючи буккальне та сублінгвальне введення), вагінальне та парентеральне (включаючи підшкірне, внутрішньом'язове, внутрішньовенне, внутрішньошкірне, інтратекральне та епідуральне введення) та подібні шляхи. Очевидно, що кращий шлях може мінятися в залежності, наприклад, від стану або реципієнта. Перевагою сполук згідно з даним винаходом є те, що вони мають доступність при пероральному введенні, та їх можна вводити перорально.

Комбінована терапія

Композиції згідно з даним винаходом також застосовують у комбінаціях з іншими активними інгредієнтами. При лікуванні інфекцій, викликаних вірусами Pneumovirinae, у кращому випадку інший активний інгредієнт має активність проти інфекцій, викликаних вірусами Pneumovirinae, зокрема, інфекцій, викликаних респіраторно-вінцитіальним вірусом. Необмежуючі приклади інших активних терапевтичних агентів включають рибавірин, палівізумаб, мотавізумаб, RSV-IGIV (RespiGam®), MEDI-557, A-60444 (також відомий як RSV604), MDT-637, BMS-433771, ALN-RSV0, ALX-0171 та їх суміші.

Багато інфекцій, що викликаються вірусами Pneumovirinae, являють собою респіраторні інфекції. Відповідно, у комбінації зі сполуками формул I-IX можна застосовувати додаткові активні терапевтичні засоби, використовувані для лікування респіраторних симптомів та ускладнень інфекцій. У кращому випадку додаткові агенти вводять перорально або шляхом прямої інгаляції. Наприклад, інші кращі терапевтичні агенти для комбінування зі сполуками Формул I-IX для лікування респіраторних інфекцій включають бронхорозширюючі засоби та кортикостероїди, але не обмежуються ними.

Глюокортикоїди, які вперше були використані у лікуванні астми у 1950 р. (Carryer, Journal of Allergy, 21, 282-287, 1950), залишаються найбільш потужним та стійко ефективним терапевтичним засобом проти цього захворювання, хоча механізм його дії ще до кінця не з'ясований (Morris, J. Allergy Clin. Immunol., 75 (1 Pt) 1-13, 1985). Нажаль, засоби терапії із пероральним застосуванням глюокортикоїдів зв'язані з глибокими побічними ефектами, такими як ожиріння тулуба, гіпертензія, глаукома, порушення толерантності до глюкози, прискорення розвитку катаракти, демінералізація кісток, та фізіологічними ефектами, кожен з яких обмежує їх тривале застосування як терапевтичні агенти (Goodman та Gilman, 10th edition, 2001). Рішенням проблеми системних побічних ефектів є доставка лікарського засобу безпосередньо в ділянку запалення. Інгаляційні кортикостероїди (ICS) були створені для полегшення важких небажаних ефектів пероральних стероїдів. Необмежуючі приклади кортикостероїдів, які можуть бути використані у комбінаціях зі сполуками Формул I-IX, включають дексаметазон, дексаметазону фосфат натрію, фторметолон, Фторметолон ацетат, лотепреднол, лотепреднол етабонат, гідрокортизон, преднізолон, флуорокортизон, триамцинолон, триамцинолону ацетонід, бетаметазон, беклометазону дипропінат, метилпреднізолон, флуоцинолон, флуоцинолону ацетонід, флунізолід, флуокортин-21-бутилат, флуметазон, флуметазону півалат, будесонід, галобетазолу пропінат, мометазону фууроат, флутиказону пропінат, циклезоніду, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Інші протизапальні засоби, діючі за механізмом протизапальних каскадів, також можна застосовувати як додаткових терапевтичних агентів у комбінації із сполуками Формул I-IX для лікування вірусних інфекцій. Застосування "протизапальних модуляторів передачі сигналу" (у даному тексті позначуваних AISTM), таких як інгібітори фосфодієстерази (наприклад, PDE-4, PDE-5 або, конкретно, PDE-7), інгібітори факторів транскрипції (наприклад, блокуючі NFκB шляхом пригнічення IKK) або інгібітори кінази (наприклад, блокуючі P38 MAP, JNK, PI3K, EGFR або Syk) представляє логічний підхід до блокування запалення, оскільки ці низькомолекулярні сполуки впливають на обмежене число внутрішньоклітинних каскадів - на ті шляхи передачі

сигналу, які є критичними для протизапального терапевтичного втручання (див. огляд P.J. Barnes, 2006). Необмежуючі приклади додаткових терапевтичних агентів включають: 5-(2,4-дифтор-фенокс)-1-ізобутил-1H-індазол-6-карбонову кислоту (2-диметиламіно-етил)-амід (інгібітор P38 Мар-кінази ARRY-797); 3-Циклопропілметокси-N-(3,5-дихлор-піридин-4-іл)-4-диформетокси-бензамід (Рофлуміласт - інгібітор PDE-4); 4-[2-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-2-феніл-етил]-піридин (інгібітор PDE-4 CDP-840); N-(3,5-дихлор-4-піридиніл)-4-(диформетокси)-8-[(метилсульфоніл)аміно]-1-добензофуранкарбоксамід (інгібітор PDE-4 Оглеміласт); N-(3,5-дихлор-піридин-4-іл)-2-[1-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1H-індол-3-іл]-2-оксо-ацетамід (інгібітор PDE-4 AWD 12-281); 8-метокси-2-триформетил-хінолін-5-карбонову кислоту (3,5-дихлор-1-окси-піридин-4-іл)-амід (інгібітор PDE-4, позначуваний Sch 351591); 4-[5-(4-фторфеніл)-2-(4-метансульфініл-феніл)-1H-імідазол-4-іл]-піридин (інгібітор P38, позначуваний SB-203850); 4-[4-(4-фторфеніл)-1-(3-феніл-пропіл)-5-піридин-4-іл-1H-імідазол-2-іл]-бут-3-ін-1-ол (інгібітор P38, позначуваний RWJ-67657); 4-ціано-4-(3-циклопентилокси-4-метокси-феніл)-циклогексанкарбонової кислоти 2-діетиламіно-етилефір (2-дітил-етилефір, що є проліками Кіломіласта, інгібітору PDE-4); (3-хлор-4-фторфеніл)-[7-метокси-6-(3-морфолін-4-іл-пропокси)-хіназолін-4-іл]-амін (Гецитиніб, інгібітор EGFR) та 4-(4-метил-піперазин-1-ілметил)-N-[4-метил-3-(4-піридин-3-іл-піримідин-2-іламіно)-феніл]-бензамід (Іматиніб, інгібітор EGFR).

Комбінації, що включають інгаляційні бронхорозширюючі агоністи β_2 -адренорецептору, такі як формотерол, альбутерол або сальметерол, зі сполуками Формул I-IX також є підходящими комбінаціями для лікування респіраторних вірусних інфекцій, хоча можливі також інші комбінації.

Комбінації інгаляційних бронхорозширюючих агоністів β_2 -адренорецептору, такі як формотерол та сальметерол, з ICS також застосовують для лікування та бронхоконстрикції та запалення (відповідно, Symbicort® та Advair®). Комбінації, що включають ці комбінації ICS та агоністу β_2 -адренорецептору зі сполуками Формул I-IX також є підходящими комбінаціями для лікування респіраторних вірусних інфекцій, хоча можливі також інші комбінації.

Для лікування або профілактики легеневої бронхоконстрикції можливо можна застосовувати антихолінергічні засоби та, відповідно, їх можна використовувати як додаткові терапевтичні агенти у комбінаціях зі сполуками Формул I-IX для лікування вірусних інфекцій. Ці антихолінергічні агенти включають, але не обмежуються антагоністами мускаринового рецептору (зокрема, підтипу M3), для яких була показана терапевтична ефективність у людей у контролі холінергічної складової ХОБЛ (Witek, 1999); 1-[4-гідрокси-1-[3,3,3-трис-(4-фторфеніл)-пропіоніл]-піролідін-2-карбоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (1-метил-піперидин-4-ілметил)-амід; 3-[3-(2-діетиламіно-ацетокси)-2-феніл-пропінілокси]-8-ізопропіл-8-метил-8-азоній-біцикло[3,2,1]октан (іпратерій-N,N-діетилгліцинат); 1-циклогексил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонової кислоти 1-аза-біцикло[2,2,2]окт-3-іловий ефір (Соліфенацин, Solifenacin); 2-Гідроксиметил-4-метансульфоніл-2-феніл-масляної кислоти 1-аза-біцикло[2,2,2]окт-3-іловий ефір (Реватропат, Revatroplate); 2-[1-[2-(2,3-дигідро-бензофуран-5-іл)-етил]-піролідін-3-іл]-2,2-дифеніл-ацетамід (Дарифенацин, Darifenacin); 4-азепан-1-іл-2,2-дифеніл-бутирамід (Бузепін, Buzepide); 7-[3-(2-діетиламіно-ацетокси)-2-феніл-пропінілокси]-9-етил-9-метил-3-окса-9-азоній-трицикло[3,3,1,0^{2,4}]нонан (окситропій-N,N-діетилгліцинат); 7-[2-(2-Діетиламіно-ацетокси)-2,2-дітіофен-2-іл-ацетокси]-9,9-диметил-3-окса-9-азоній-трицикло[3,3,1,0^{2,4}]нонан (тіотропій-N,N-діетилгліцинат); Диметиламіно-оцтової кислоти 2-(3-діізопропіламіно-1-феніл-пропіл)-4-метил-феніловий ефір (толтеродин -N,N-диметилгліцинат); 3-[4,4-біс-(4-фторфеніл)-2-оксо-імідазолідін-1-іл]-1-метил-1-(2-оксо-2-піридин-2-іл-етил)-піролідиній; 1-[1-(3-фтор-бензил)-піперидин-4-іл]-4,4-біс-(4-фторфеніл)-імідазолідін-2-ону; 1-циклооктил-3-(3-метокси-1-аза-біцикло[2,2,2]окт-3-іл)-1-феніл-проп-2-ін-1-ол; 3-[2-(2-Діетиламіно-ацетокси)-2,2-дітіофен-2-іл-ацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоній-біцикло[2,2,2]октан (аклідиній-N,N-діетилгліцинат); або (2-Діетиламіно-ацетокси)-ди-тіофен-2-іл-оцтової кислоти 1-метил-1-(2-феноксипропіл)-піперидин-4-іловий ефір.

Сполуки Формул I-IX можна також комбінувати з муколітичними агентами для лікування як інфекцій, так і симптомів респіраторних інфекцій. Необмежуваним прикладом муколітичного агенту є амброскол. Аналогічним чином, сполуки формул I-IX можна комбінувати з відхаркуючими засобами для лікування як інфекцій, так і симптомів респіраторних інфекцій. Необмежуваним прикладом відхаркуючого засобу є гуаіфенезин.

Гіпертонічний сольовий розчин, що вводять шляхом зрошення, використовується для покращення миттєвого та тривалого очищення малих дихальних шляхів у пацієнта із захворюванням легенів (Kuzik, J. Pediatrics 2007, 266). Сполуки формули I-IX також можна комбінувати з гіпертонічним розчином, що вводять шляхом зрошення, зокрема, у випадку, коли інфекція, викликана вірусом Pneumovirinae, ускладнена бронхіолітом. Комбінації сполук

формули I-IX з гіпертонічним сольовим розчином може також містити будь-який з додаткових агентів, розкритих вище. У кращому варіанті використовують приблизно 3 % гіпертонічний сольовий розчин, що вводять шляхом зрошення.

Також можливо комбінування будь-якої сполуки згідно з даним винаходом з одним або більше додатковими активними агентами у єдиній лікарській формі для одночасного або послідовного введення пацієнту. Комбіновані терапевтичні засоби можна застосовувати у режимі одночасного або послідовного введення. У випадку послідовного введення можливо застосування комбінації у формі двох або більше введень.

Сумісне застосування сполуки згідно з даним винаходом з одним або більше іншими активними терапевтичними агентами звичайно відноситься до одночасного або послідовного введення сполуки згідно з даним винаходом та одного або більше інших активних терапевтичних агентів, при якому у організмі пацієнта присутні терапевтично ефективні кількості сполук згідно з даним винаходом та одного або більше інших активних терапевтичних агентів.

Сумісне введення включає введення дозованих лікарських форм сполуки згідно з даним винаходом до або після введення дозованих лікарських форм одного або більше інших активних терапевтичних агентів, наприклад, введення сполуки згідно з даним винаходом у межах секунд, хвилин або годин від введення одного або більше інших активних терапевтичних агентів. Наприклад, лікарську форму сполуки згідно з даним винаходом можна вводити спочатку, після чого впродовж секунд або хвилин слідує введення лікарської форми одного або більше інших активних терапевтичних агентів. У альтернативному варіанті, можливо спочатку вводять лікарську форму одного або більше терапевтичних агентів, після чого вводять впродовж хвилин або секунд лікарську форму сполуки згідно з даним винаходом. У деяких випадках може бути бажано спочатку ввести лікарську форму сполуки згідно з даним винаходом, а потім після декількох годин (наприклад, 1-12 годин) ввести лікарську форму одного або більше інших активних терапевтичних агентів. У інших випадках може бути бажано ввести лікарську форму або більше інших активних терапевтичних агентів, а потім, через декілька годин (наприклад, 1-12 годин), ввести лікарську форму сполуки згідно з даним винаходом.

Комбінована терапія може забезпечувати "синергічний" або "синергетичний" ефект, тобто ефект, що досягається при сумісному застосуванні активних інгредієнтів, вище, ніж сума ефектів, що забезпечується застосуванням кожної зі сполук окремо. Синергетичний ефект може бути досягнутий, коли активні інгредієнти: (1) включені у один склад та доставляються одночасно у комбінованому препараті; (2) доставляються шляхом чергування або паралельно у роздільних препаратах; або (3) у результаті використання іншого режиму. У випадку застосування терапевтичного режиму з чергуванням синергетичний ефект може бути досягнутий, коли сполуки вводять або вони доставляються послідовно, наприклад, у роздільних таблетках, пігулках, або шляхом різних ін'єкцій у окремих шприцах. Звичайно у ході лікування з використанням поперемінного введення ефективне дозування кожного з активних інгредієнтів вводять послідовно, тобто з перервами, у той час як у комбінованій терапії ефективні дози двох або більше активних інгредієнтів вводять сумісно. Синергетичний протівірусний ефект позначає протівірусний ефект, що перевищує просто адитивні ефекти окремих сполук у комбінації.

У ще одному варіанті реалізації запропоновані способи лікування інфекції, викликаной вірусом Рнeиmovігіпаe, у пацієнта, що включають: введення пацієнту терапевтично ефективної сполуки Формули I-IX, або фармацевтично прийнятної солі, сольвату та/або ефіру такої сполуки.

У ще одному варіанті здійснення запропоновані способи лікування інфекції, викликаной вірусом Рнeиmovігіпаe, у пацієнта, що включають: введення пацієнту терапевтично ефективної сполуки Формули I-IX або фармацевтично прийнятної солі, сольвату та/або ефіру такої сполуки та щонайменше одного додаткового активного терапевтичного агента.

У ще одному варіанті здійснення запропоновані способи лікування інфекції, викликаной респіраторно-синтиціальним вірусом людини, у пацієнта, що включають: введення пацієнту терапевтично ефективної сполуки Формули I-IX або фармацевтично прийнятної солі, сольвату та/або ефіру такої сполуки та щонайменше одного додаткового активного терапевтичного агента.

Метаболіти сполук згідно з даним винаходом

Також обсяг даного винаходу включає продукти *in vivo* метаболізування описаних у даній заявці сполук, за умови, що зазначені продукти є новими та не очевидні з рівня техніки. Такі продукти можуть утворюватися, наприклад, у результаті окислення, відновлення, гідролізу, амідування, етерифікації та т.д. сполуки, що вводять, в основному у ході ферментативних

процесів. Відповідно, даний винахід включає нові та неочевидні сполуки, що утворюються у результаті процесу, що включає контактування сполуки згідно з даним винаходом із ссавцем впродовж періоду часу, достатнього для утворення продуктів його метаболізування. Такі продукти звичайно ідентифікують шляхом виготовлення радіоміченої (наприклад, міченої ^{14}C або ^3H) сполуки згідно з даним винаходом, введення її парентерально у детектуємій дозі (наприклад, більше приблизно 0,5 мг/кг) тварині, такий як щур, миша, морська свинка, мавпа, або людині, забезпечення достатньої кількості часу для метаболізму (звичайно приблизно від 30 секунд до 30 годин) та виділення продуктів перетворення із сечі, крові або інших біологічних проб. Ці продукти легко піддаються виділенню, оскільки вони несуть мітку (інші сполуки виділяють з використанням антитіл, здатних зв'язувати епітопи, що зберігаються у метаболіті). Структуру метаболітів визначають звичайними засобами, наприклад, шляхом аналізу методом МС або ЯМР. Звичайно, аналіз метаболітів здійснюють таким же чином, що і звичайні дослідження метаболізму лікарських засобів, відомі у даній галузі. Продукти перетворення, якщо вони не виявляються *in vivo* у інших умовах, корисні для діагностичного аналізу терапевтичного введення сполуки згідно з даним винаходом, навіть якщо вони самі по собі не мають противірусної активності у відношенні вірусу HSV.

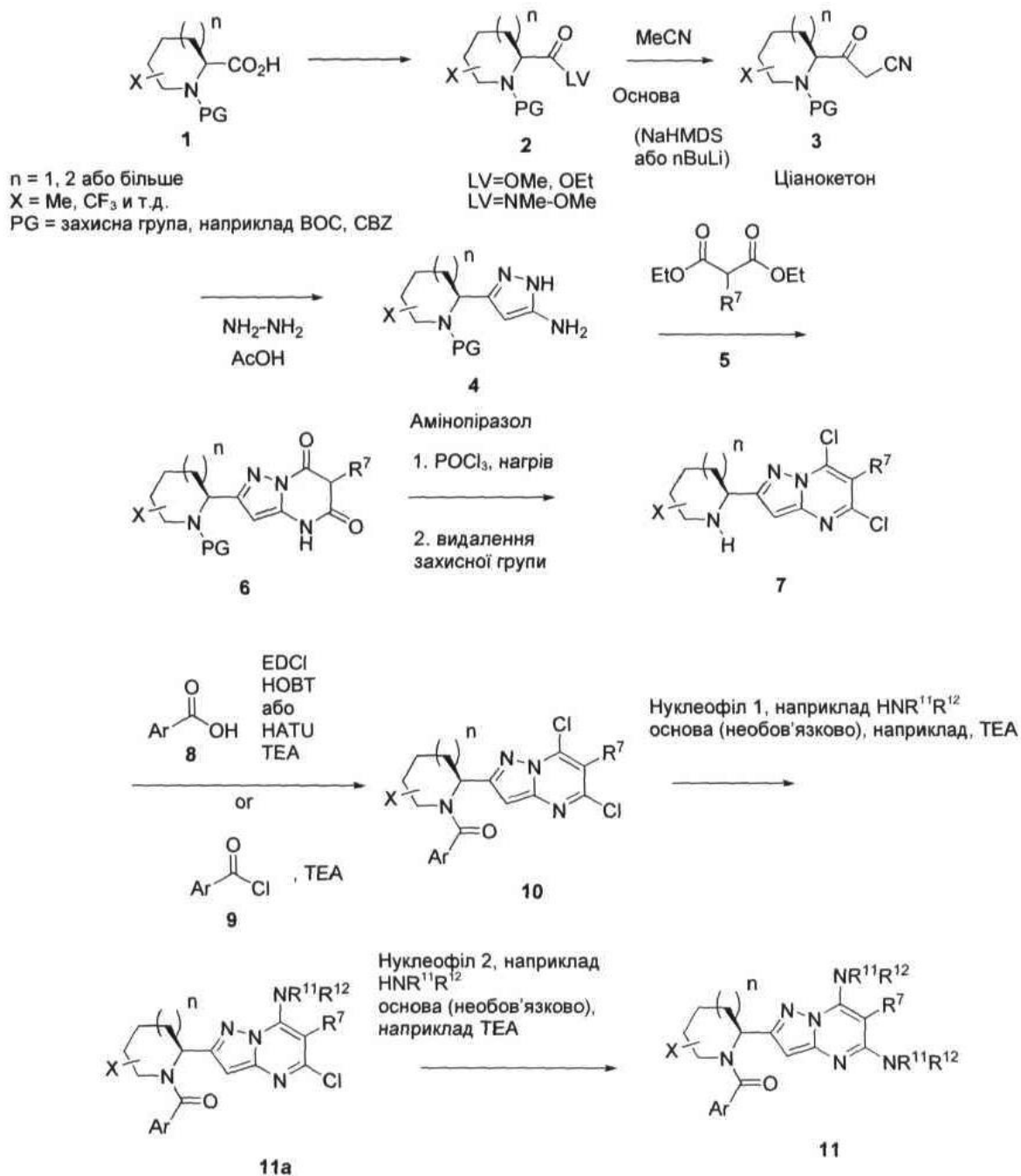
Процедури та способи для визначення стабільності сполук у штучному секреті шлунково-кишкового тракту відомі. Описані у даній заявці сполуки стабільні у шлунково-кишковому тракті, якщо захисту позбавляється менше 50 мольних процентів захищених груп у штучному шлунково-кишковому секреті або кишковому соку після інкубації впродовж 1 години при 37 °C. Само по собі те, що сполуки стабільні у шлунково-кишковому тракті, не означає, що вони не можуть бути гідролізовані *in vivo*. Проліки згідно з даним винаходом звичайно стабільні у травній системі, але можуть бути у значному ступені гідролізовані у травній системі з утворенням вихідного лікарського засобу у просвіті ШКТ, печінки, легенях або інших метаболізуючих органах, або загалом всередині клітин.

Розподіл у тканинах

Також було виявлено, що деякі сполуки згідно з даним винаходом демонструють високе співвідношення легені/плазма, що може бути корисним для лікування. Одна конкретна група сполук згідно з даним винаходом, які демонструють цю властивість, представлена сполуками, що містять амінну функціональну групу.

Загальні схеми 1-4 описують способи, що використовуються для одержання сполук згідно з даним винаходом. Загальні способи, описані у цих схемах також можуть бути використані для одержання додаткових сполук згідно з даним винаходом.

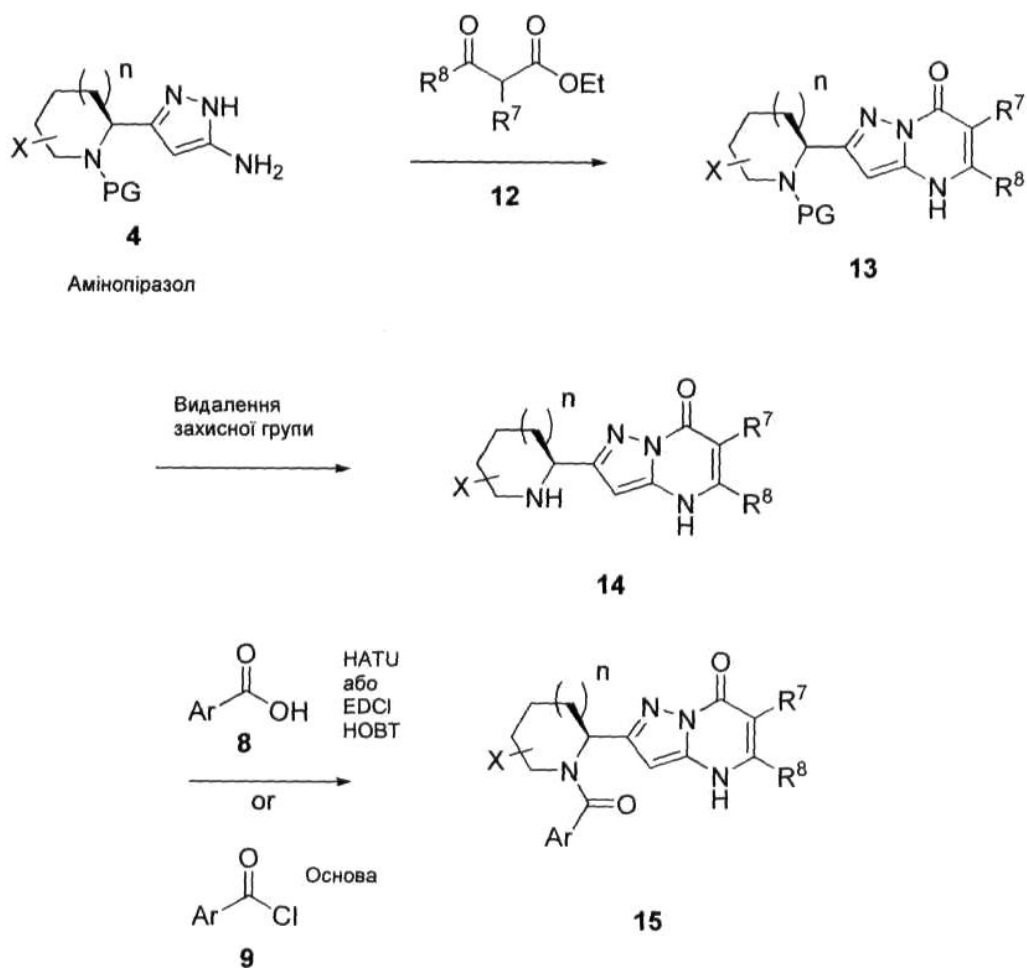
Загальна схема 1



Приведена загальна схема описує способи, з використанням яких можуть бути отримані заявлені сполуки. Вихідним матеріалом є захищене (PG) циклоаміноалкільне кільце, яке може бути 6-ти, 7-ми членним або кільцем більшого розміру, а також містить замісники навколо цього кільця. Наприклад, це кільце піперидину або азепану. Важливим є те, що карбоксильна група у атому вуглецю, сусіднього з азотом у кільці, переважно має стереохімічну конформацію S, наприклад, (S)-піперидин-2-карбонова кислота. Кращими захисними групами атому азоту у зазначеному циклоаміноалкільному кільці є групи BOC або CBZ, які можуть бути введені або видалені у ході синтезу з використанням методів, описаних у Green and Wutts, *Protecting groups in Organic Synthesis* 3rd Edition. Далі за схемою карбоксильна група у N-захисненому циклічному аміногетероциклі 1 спочатку активується за допомогою відхідної групи (наприклад, 2). Стандартними відхідними групами є алкілові ефіри (наприклад, метилові або етилові ефіри), які утворюються шляхом обробки карбонової кислоти підходящим спиртом у безводних кислих умовах або кислих умовах з низьким вмістом води (наприклад, метанол або концентрована сірчана кислота) або шляхом обробки метилйодидом у присутності основи, наприклад, карбонату цезію. Як альтернатива, зазначена кислота може бути активована як амід Вайнреба з

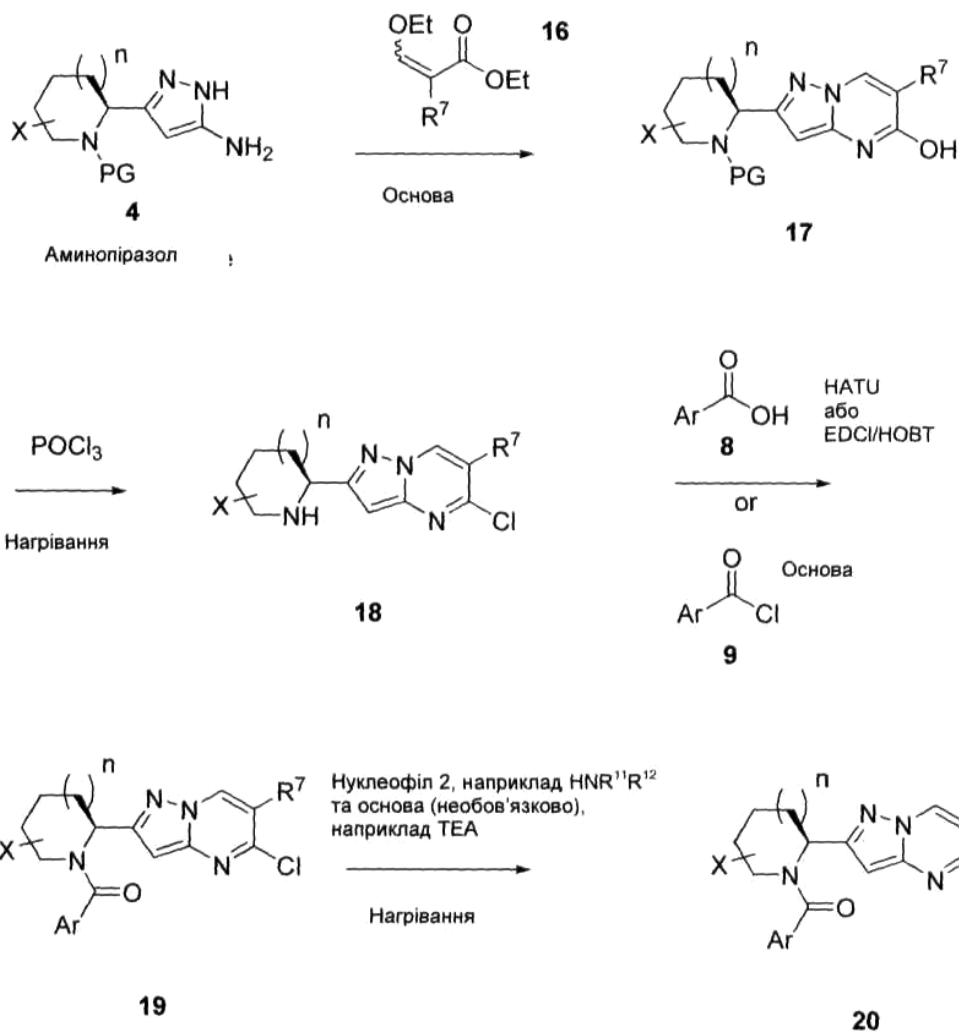
використанням стандартних способів утворення пептидного зв'язку, наприклад, EDCI/HOBT, HATU, DCC, та т.д. Як тільки кислота активується у вигляді ефіру або амиду Вайтребаса, відбувається приєднання аніону ацетонітрилу. Зазначений аніон отримується з ацетонітрилу та сильною основою, наприклад, гексаметилдисилазиду натрію (NaHMDS) або алкільних основ літію, наприклад $n\text{BuLi}$, та потім реагує з ефіром або амідом Вайтребаса з утворенням ціанокетону 3. Потім реакція ціанокетону з сіллю гідрозинацетату приводить до утворення проміжної сполуки амінопіразолу 4. Вона є ключовою проміжною сполукою в утворенні біциклічних гетероциклів 6 з різними бічними ланцюгами у ході різних реакцій конденсації. У загальній схемі 1 описана конденсація з малонатом 5, інші загальні схеми 2-6 описують інші реакції конденсації, які приводять до утворення альтернативних замін. Конденсація амінопіразолу 4 з малонатом 5 приводить до утворення біциклічного аналогу 6. Обробка сполуки 6 чистим POCl_3 при підвищеній температурі (у деяких випадках стерично ускладнені основи, такі як лутидин, можуть покращити протікання реакції) дає дихлор 7. Звичайно у присутності POCl_3 кислотолабільні захисні групи, наприклад BOC, видаляються, однак у випадку часткового видалення може бути використана обробка кислотою, наприклад, 4N HCl у діоксані, для видалення решти захисних груп BOC. Якщо використовувались інші захисні групи, для видалення цих захисних груп можуть бути використані способи, описані у Green and Wutts, *Protecting groups in Organic Synthesis* 3rd Edition. Незахищений NH у циклоаміноалкільному кільці 7 ацилюється з утворенням 10 з використанням стандартних способів утворення пептидного зв'язку у кислот 8 з використанням HATU/триетиламіну або одержання гідрохлориду 9 з використанням тіоніл- або оксалілхлориду з наступним додаванням до сполуки 7 у присутності основи, наприклад, триетиламіну або діізопропіламіну. Заміщення атому хлору, сусіднього з атомом азоту, що утворює місток, у 10 може бути досягнуте з використанням нуклеофілів, звичайно при кімнатній температурі, з одержанням 11a. Стандартним нуклеофілом може бути амін, який може реагувати за відсутності або у присутності основи, такої як триетиламін. Другий, менш реакційноздатний атом хлору потім заміщають звичайно при підвищеній температурі вище 50°C . В результаті цих нуклеофільних заміщень амінами отримують сполуки формули 11.

Загальна схема 2



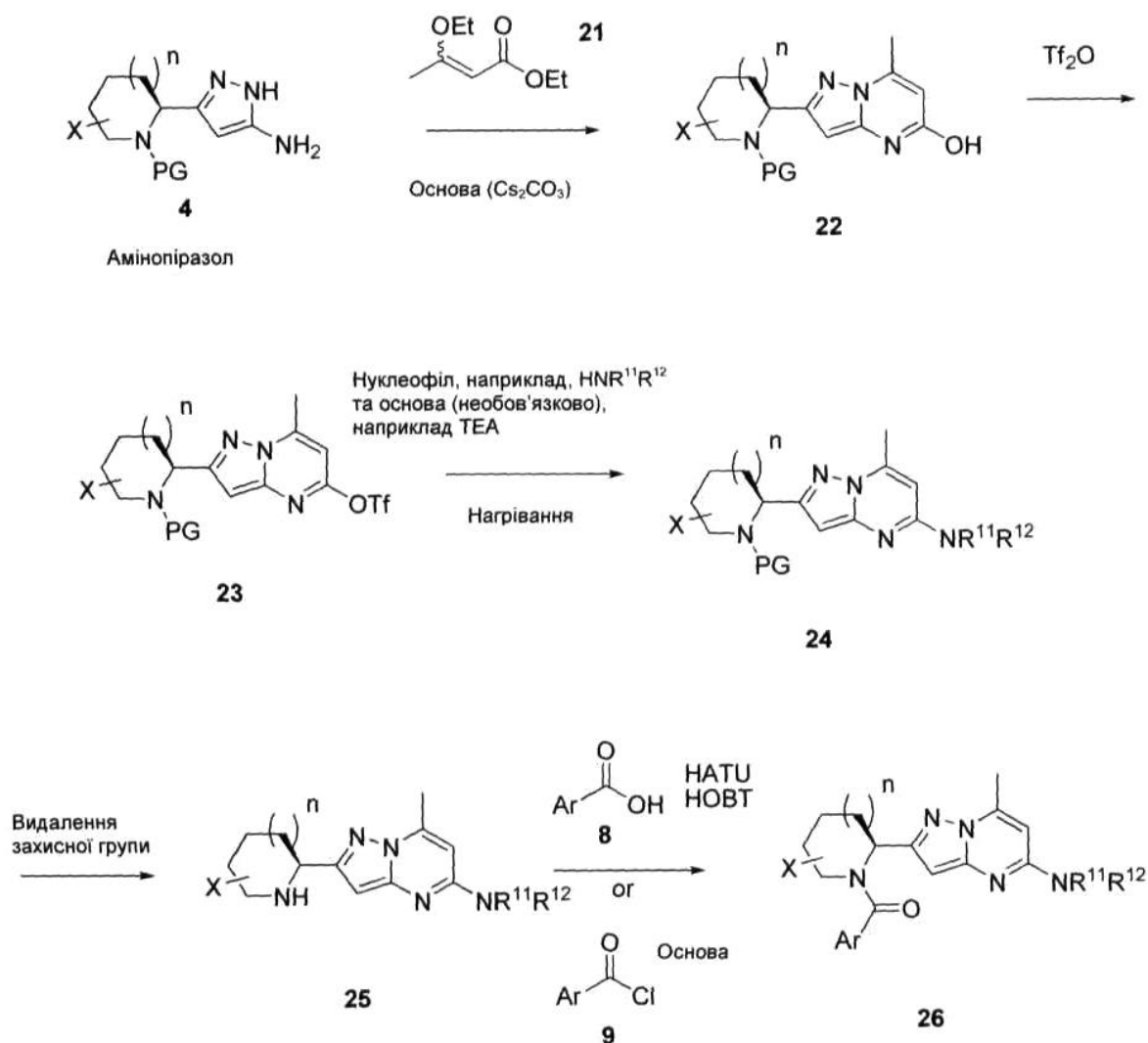
Альтернативна конденсація амінопіразолу з використанням бета-кетоефірів 12 (наприклад, 2-метилацетоацетат) у присутності кислоти (оцтової кислоти) при підвищеній температурі приводять до утворення каркасу піразо-піримідинону 13. Видалення захисної групи з використанням умов, описаних у Green and Wutts, *Protecting groups in Organic Synthesis* 3rd Edition, дозволяє вільній аміногрупі 14 ацилюватися з множиною кислот 8 або гідрохлоридів 9, як описано у загальній схемі 1, з одержанням кінцевих сполук (формула 15).

Загальна схема 3



Крім того, альтернативна циклізація амінопіразолу 4 включає обробку акрилатом, наприклад 16, у присутності основи, наприклад карбонату цезію, при нагріванні з утворенням 17. Подальша обробка 17 для активації OH-групи як відхідної групи може включати її перетворення у хлорид 18 з використанням POCl₃ при нагріванні. Кислотні захисні групи, наприклад, BOC, можуть бути видалені в умовах обробки POCl₃, або, в протилежному випадку, будь-які захисні групи можуть бути видалені з використанням методів, описаних у Green and Wutts, *Protecting groups in Organic Synthesis* 3rd Edition. Сполука 18 з вільною NH потім ацилюється як описано раніше у загальній схемі 1 з утворенням 19. У кінці кінців атом хлору може бути заміщений нуклеофілами з утворенням сполук (наприклад 20), як описано у загальній схемі 1.

Загальна схема 4



Крім того, альтернативна циклізація амінопіразолу 4 включає обробку акрилатом, наприклад 16, у присутності основи, наприклад, карбонату цезію, при нагріванні з утворенням 22. Подальша обробка 22 для активації OH-групи як відхідної групи може включати перетворення у хлорид 18 з використанням POCl_3 при нагріванні; або альтернативними відхідними групами можуть бути трифлати 23, отримані шляхом обробки ангідридом трифлату у присутності основи. Трифлат 23 потім реагує з нуклеофілом з утворенням продукту 24. Потім захисна група видаляється з використанням методів, описаних у Green and Wutts, *Protecting groups in Organic Synthesis* 3rd Edition, з одержанням сполуки 25. Потім сполука 25 з вільною NH-групою ацилюється як описано раніше у загальній схемі 1 з одержанням сполуки 26.

У всіх зазначених схемах нуклеофільне заміщення реакційноздатного атому хлору або трифлату у біциклічному кільці може бути здійснене за допомогою альтернативних реагентів до амінів з утворенням продуктів, не зв'язаних з азотом. Наприклад, обробка хлориду KCN та основою приводить до введення ціаногрупи. Карбонільні нуклеофіли можуть бути введені з використанням реакцій перехресного зв'язування, наприклад, реакції Стілла - реакції алкілстаннанів у присутності паладієвих каталізаторів при підвищених температурах. Арил- та гетероарилборонові кислоти можуть бути використані у реакції зв'язування Сузукі з $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ для введення арилового або гетероарилового кільця. Реакції по Грігнارد у відношенні хлориду у присутності $\text{Fe}(\text{AcAc})_3$ дозволяють ввести невеликі алкільні групи та алкільні кільця, наприклад, циклобутан, у біциклічний каркас.

Радикалами $\text{HNR}^{11}\text{R}^{12}$ у зазначених схемах також можуть бути $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ гетероциклічні радикали з реакційноздатними нуклеофілами у цих гетероциклах (наприклад, азот). Таким чином, кінцеві сполуки можуть містити $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ гетероциклічні радикали у положеннях, зазначених у фрагменті $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$.

Приклади

Деякі скорочення та акроніми використовуються при описі експериментальних подробиць. Хоча багато з цих слів зрозумілі спеціалісту у даній галузі техніки, Таблиця 1 містить список більшості цих скорочень та акронімів.

Таблиця 1

Список скорочень та акронімів

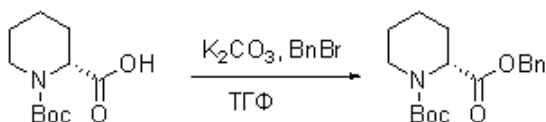
Скорочення	Значення
Ac ₂ O	Ацетангідрид
AIBN	2,2'-азобіс(2-метилпропіонітрил)
Bn	бензил
BnBr	бензилбромід
BSA	біс(триметилсиліл)ацетамід
BzCl	бензоїлхлорид
CDI	карбонілдіімідазол
DABCO	1,4-діазабіцикло[2,2,2]октан
DBN	1,5-діазабіцикло[4,3,0]нон-5-ен
DDQ	2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінон
DBU	1,5-діазабіцикло[5,4,0]індец-5-ен
DCA	дихлорацетамід
DCC	дихлоргуксилкарбодіімід
DCM	дихлорметан
DMAP	4-диметиламінопіридин
DME	1,2-диметоксиетан
DMTCI	диметокситритилхлорид
DMCO	диметилсульфоксид
DMTr	4,4'-диметокситритил
DMФА	диметилформамід
EtOAc	етилацетат
ESI	іонізація методом електророзпилення
HMDS	гексаметилдисалазан
HPLC	високоєфективна рідинна хроматографія
LDA	діізопропіламід літію
LRMS	мас-спектр низького розділення
MCPBA	мета-хлорпербензойна кислота
MeCN	ацетонітрил
MeOH	метанол
MMTC	моно-метокситритилхлорид
m/z або m/e	співвідношення маси до заряду
MH ⁺	маса плюс 1
MH ⁻	маса мінус 1
MsOH	метансульфонова кислота
MS або ms	мас-спектр
NBS	N-бромсукцинімід
Ph	феніл
кт або к.т.	кімнатна температура
TBAF	тетрабутиламонійфторид
TMSCl	хлортриметилсилан
TMSBr	бромтриметилсилан
TMSI	йодтриметилсилан
TMSOTf	(триметилсиліл)трифторметилсульфонат
TEA	триетиламін
TBA	трибутиламін
TBAP	трибутиламоній пірофосфат
TBSCl	t-бутилдиметилсилілхлорид
TEAB	триетиламоній бікарбонат
TFA	трифтороцтова кислота

ТШХ	тонкошарова хроматографія
Tr	трифенілметил
Tol	4-метилбензоїл
Turbo Grignard	суміш ізопропілхлориду магнію та хлориду літію у співвідношенні 1:1
δ	мільйонні частини по відношенню до тетраметилсилану

Нижче даний винахід буде проілюстровано способами одержання наступних сполук згідно з даним винаходом, що ніяким чином не обмежують його обсяг. Слід розуміти, що деякі проміжні сполуки, описані нижче, також можуть бути сполуками згідно з даним винаходом.

5 Приготування сполук

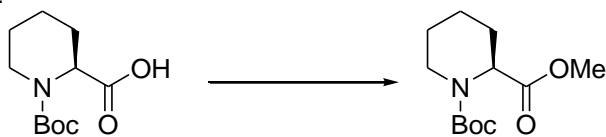
Проміжна сполука 1:



N-Boc-(R)-піперидин-2-карбонову кислоту (4,5 г, 20 ммоль) розчиняли у безводному ТГФ (100 мл) та перемішували у льодяній бані. Карбонат калію (4,1 г, 30 ммоль) додавали однією порцією. По краплям додавали бензил бромід (2,6 мл, 22 ммоль) впродовж 10 хвилин. Видаляли льодяну баню та перемішували реакційну суміш впродовж 16 годин. Додавали ДМФА (10 мл), перемішували реакційну суміш впродовж 72 годин. Реакційну суміш розводили етилацетатом, потім промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, а потім насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 1 у вигляді безбарвного легкого масла (5,9 г, 86 %).

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7,35 (m, 5H), 5,20 (m, 2H), 4,95-4,46 (m, 1H), 4,01-3,94 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,68-1,64 (m, 4H), 1,45-1,38 (m, 9H), 1,27-1,18 (m, 1H).

Проміжна сполука 2:

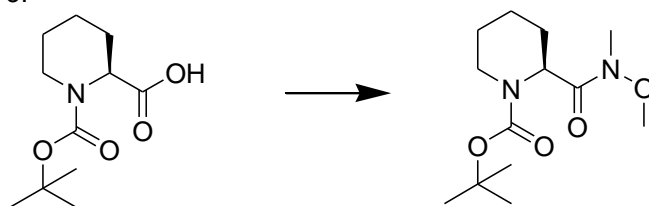


N-Boc-(S)-піперидин-2-карбонову кислоту (5,0 г, 22 ммоль) у ДМФА (100 мл) обробляли Cs₂CO₃ (3,5 г, 10,9 ммоль) та MeI (1,5 мл, 24 ммоль). Суміш перемішували впродовж 4 годин та розводили МТБЕ (250 мл). Суміш промивали водою (2 × 100 мл) та насиченим розчином хлориду натрію (1 × 100 мл). Розчин сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували з одержанням ефіру проміжної сполуки 2 (5,1 г сирого продукту, 96 %) у вигляді масла, яке використовували без подальшого очищення.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 4,80 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,93 (m, 1H), 2,18 (app d, J=13,2 Гц, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,45 (br s, 10H), 1,20 (app t, J=13,5 Гц, 1H).

R_f=0,90 (30 % EtOAc–гексани);

Проміжна сполука 3:



(S)-1-boc-піперидин-2-карбонову кислоту (25 г, 109 ммоль, Sigma–Aldrich) у ДМФА (500 мл) обробляли послідовно MeNHOMe·HCl (11,2 г, 115 ммоль), N-метилморфоліном (36 мл, 327 ммоль), HOBt (16,2 г, 120 ммоль), та EDX (23 г, 120 ммоль) та перемішували впродовж 18 годин. Розчин розводили EtOAc (1000 мл) та промивали H₂O (2 × 500 мл) та насиченим розчином NaCl (500 мл). Розчин сушили над MgSO₄, фільтрували концентрували. Осад завантажували у колонку 330 г SiO₂ Combiflash High Performance Gold (0–100 % градієнт EtOAc–гексани) з одержанням амідів Вайнреба проміжної сполуки 3 (18,4 г, 61 %) у вигляді чистого масла:

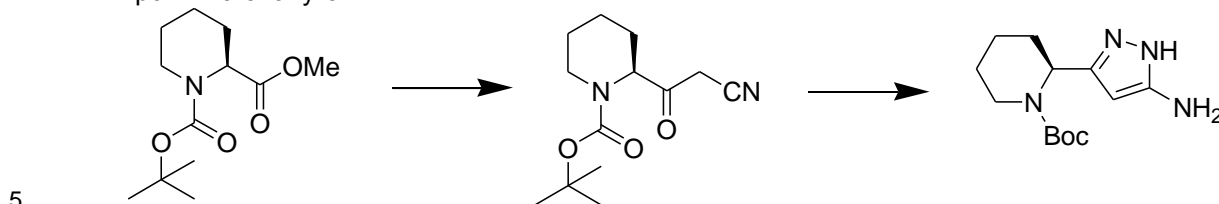
¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 5,06 (br m, 1H), 3,93 (br m, 1H), 3,77 (br s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,01 (app d, J=13,5 Гц, 1H), 1,71 (m, 4H), 1,45 (s, 9H);

РХМС (ESI) m/z 273 [M+H]⁺, час утримання = 2,31 хвилин;

ВЕРХ (RP: 6–98 % градієнт MeCN–H₂O, 0,05 % ТФА модифікатор) час утримання =4,423 хвилин.

R_f=0,60 (50 % EtOAc–гексани);

Проміжна сполука 4:



До розчину ацетонітрилу (5 мл, 93,8 ммоль) у сухому ТГФ (50 мл) при температурі -78 °С по краплям додавали NaN(TMS)₂ (34 мл, 68 ммоль, 2М в гексанах). Розчин нагрівали до -40 °С та перемішували впродовж 20 хвилин. Розчин потім охолоджували до -78 °С та по краплям додавали розчин ефіру (Проміжна сполука 2) (7,6 г, 31,1 ммоль) у ТГФ (20 мл). Розчин нагрівали до -40 °С та перемішували впродовж 2 годин. Розчин потім охолоджували до -78 °С та по краплям додавали розчин оцтової кислоти (4,8 мл, 80 ммоль) у ТГФ (20 мл). Розчин потім нагрівали до кімнатної температури та видаляли леткі речовини при зниженому тиску при 40 °С. Отриманий осад розчиняли у EtOAc (300 мл) та органічну фазу промивали 2х насиченим сольовим розчином. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску при 40 °С.

¹H ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ 4,63 (br s, 1H), 4,18-4,13 (m, 1H), 3,82-3,78 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,85-2,63 (m, 1H), 1,65-1,52 (m, 9H), 1,38 (s, 9H).

РХМС m/z: 153 [група М-трет-бутоксикарбоніл +H], час утримання =2,50 хвилин.

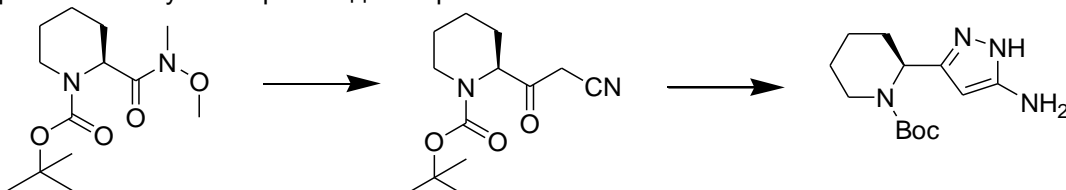
Осад розчиняли у EtOH (150 мл) та додавали ацетат гідрозину (4,5 г, 47 ммоль). Розчин перемішували впродовж 16 годин при кімнатній температурі. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску при 40 °С, додавали EtOAc (200 мл) та промивали органічну фазу водним розведеним NaHCO₃, потім H₂O, потім насиченим сольовим розчином. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску при 40 °С, отриманий осад очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі (ДХМ/ MeOH, градієнт від 0 % до 20 %) з одержанням як продукту проміжної сполуки 4 (7,5 г, 90 %) у вигляді масла.

РХМС m/z [M+H]⁺ C₁₃H₂₂N₄O₂ потрібно: 266,34. Отримано 266,84

ВЕРХ (хвилин, чистота) час утримання =2,13, 100 %

¹H ЯМР (ДМСО, 300 МГц) 11,20 (br s, 1 H), 5,09 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,67 (br s, 2H), 3,81 (app d, J=12,0 Гц, 1H), 2,72 (app br t, J=12,0 Гц, 1H), 2,08 (app d, J=12,9 Гц, 1H), 1,57 (m, 4H), 1,39 (s, 9H); MS (ESI) m/z 267 [M+H]⁺, час утримання =1,97 хвилин. (3,5 хвил. спосіб); ВЕРХ (Chiral: Chiralpak AD–H, ізократичний n-гептан-ізопропанол 70:30). t_R (бажаний) = 22,42 хвилин, t_R (енантіомер бажаного ізомеру) = 25,67 хвилин; %е.н. = 93.

Проміжна сполука 4 через амід Вайнреба



MeCN (3,20 мл, 60,7 ммоль) у ТГФ (50 мл) охолоджували до -78 °С у атмосфері аргону. Розчин NaHMDS (1,0 М у ТГФ, 36,8 мл, 36,8 ммоль) по краплям додавали впродовж 5 хвилин, впродовж яких формувалася білувата суспензія. Суспензію нагрівали до -20 °С та перемішували впродовж 20 хвилин. Суспензію охолоджували до -78 °С та переносили за допомогою канюлі у амід Вайнреба - проміжну сполуку 3 (5,02 г, 18,4 ммоль) у ТГФ (50 мл) при -78 °С впродовж 5 хвилин. Суспензію нагрівали до -45 °С та перемішували впродовж 3 годин, впродовж яких суспензія перетворювалась у жовтий розчин. Розчин охолоджували до -78 °С та по краплям додавали AcOH (4,2 мл у 10 мл ТГФ, 73,6 ммоль). Розчин нагрівали до кімнатної температури та розводили EtOAc (100 мл). Розчин промивали H₂O (50 мл) та насиченим розчином NaCl (50 мл). Розчин сушили над MgSO₄ та концентрували з одержанням ціано кетону у вигляді жовтого масла, яке використовували без подальшого очищення.

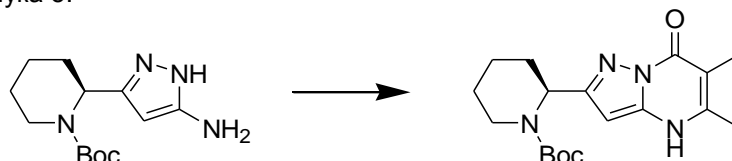
Сирий α-ціано кетон використовували у наступній реакції ацетат гідрозину для синтезу бажаної аміно піразольної проміжної сполуки 4 як описано вище.

MS (ESI) m/z 267 [M+H]⁺, час утримання =1,81 хвилин.

ВЕРХ (RP: 6–98 % градієнт MeCN–H₂O, 0,05 % ТФА модифікатор) час утримання =3,212 хвилин (>95 % чистота при 254 нМ).

ВЕРХ (Хіральна: Chiralpak AD-H 250 × 4,6 мм, 5 мікрон; ізократичний n-гептан-ізопропанол 70:30) t_R (бажаний ізомер) = 22,35 хвилин, t_R (b ізомер) = 25,78 хвилин; α = 1,15; % е.н. = >90 %.

Проміжна сполука 5:



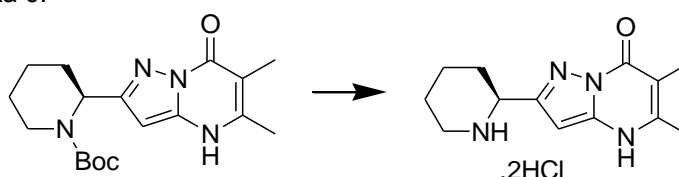
До розчину піразольної проміжної сполуки 4 (7,2 г, 27,1 ммоль) у оцтовій кислоті (100 мл) додавали 2-метил ацетоацетат (3,9 мл, 27,1 нМ) та перемішували розчин при 100 °С впродовж 45 хвилин. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску при 40 °С, та очищали отриманий осад способом колонкової хроматографії на силікагелі (ДХМ/ MeOH, градієнт від 0 % до 20 %) з одержанням як продукту проміжної сполуки 5 (7,23 г, 77 %) у вигляді масла.

^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 7,26 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 3,99 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,36 (m, 3H), 2,08 (m, 3H), 1,76 (m, 3H), 1,53-1,28 (m, 14H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$ потрібно: 346,42. Отримано 347,07

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 1,45, 100 %.

Проміжна сполука 6:

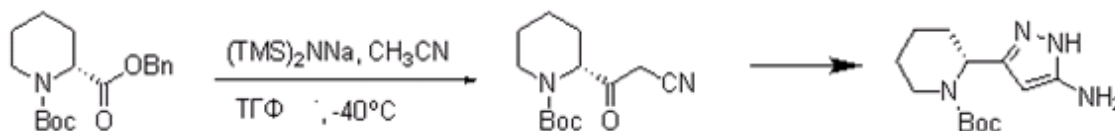


4Н розчин хлориду водню у діоксані (20 мл, 80 ммоль) додавали до суміші N-Бос-піперидинової проміжної сполуки 5 (1,12 г, 3,26 ммоль) у безводному діоксані (20 мл) з утворенням білої виділеної фази через 5-10 хвилин. Реакційну суміш перемішували 65 годин та концентрували при зниженому тиску з одержанням незахищеної проміжної сполуки 6 у вигляді білої твердої речовини (1,14 г, 99 %).

^1H -ЯМР (ДМСО, 300 МГц): δ 12,67 (s, 1H), 9,43 (m, 1H), 9,30 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,70 (br s, 1H), 4,39 (t, $J=10,2$ Гц, 1H), 3,28 (d, $J=14,1$ Гц, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,15 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,84-1,55 (m, 5H)

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ потрібно: 247,15. Отримано 247,07

Проміжна сполука 7:



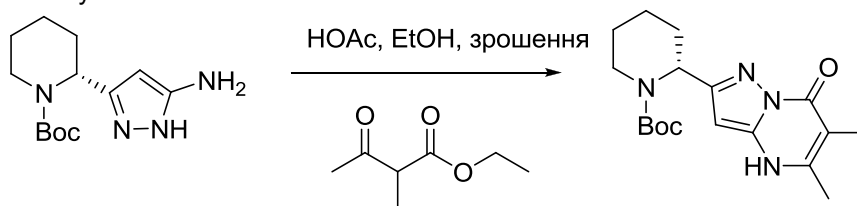
Розчиняли безводний ацетонітрил (131 мкл, 2,5 ммоль) у безводному ТГФ (2 мл) та перемішували у атмосфері аргону у бані з сухим льодом/ацетонітрилом при (-40 °С). Додавали 1Н натрію біс(триметилсиліл)амід у ТГФ (2 мл, 2 ммоль) по краплям. Отриману реакційну суміш перемішували впродовж 45 хвилин при температурі -40 °С. Розчиняли N-Бос-(R)-піперидин-2-карбонової кислоти бензил ефір - проміжну сполуку 1 (319 мг, 1 ммоль) у безводному ТГФ (5мл) та перемішували у атмосфері аргону у бані з сухим льодом/ацетонітрилом (-40 °С). Описану вище реакційну суміш потім додавали до розчину аніону по краплям. Потім реакційну суміш перемішували впродовж 90 хвилин при температурі -40 °С. Додавали оцтову кислоту (229 мкл, 4 ммоль) та перемішували впродовж 30 хвилин. Розводили етилацетатом (приблизно кількість) та промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску. Очищали на колонці Combiflash (лінійний градієнт 0-40 % EtOAc у гексанах) з одержанням ціано кетону (68 мг, 26 %).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 4,66 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,69-1,64 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,42 (m, 1H).

Розчиняли ціанокетон (68 мг, 0,26 ммоль) у етанолі (4 мл). Додавали HOAc (15 мкл, 0,26 ммоль), потім гідразину гідрат (13 мкл, 0,26 ммоль). Перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Концентрували при зниженому тиску. Очищали осад на колонці Combiflash (лінійний градієнт від 0-10 % MeOH у EtOAc) з одержанням проміжної сполуки 7 (42 мг, 71 %).

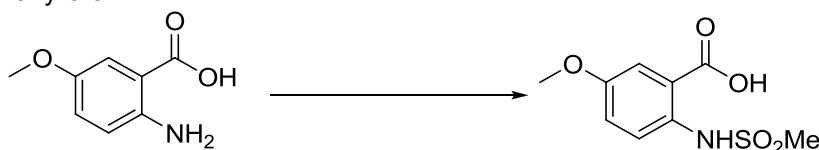
^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 5,41 (s, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,86 (bs, 2H), 4,00 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,78-1,53 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,40 (m, 1H)

PXMC m/z [M+H]⁺ 266,9
Проміжна сполука 8



Розчиняли аміно-піразольну проміжну сполуку 7 (42 мг, 0,185 ммоль) у EtOH (5мл). Додавали HOAc (32 мкл, 0,555 ммоль) та кето-ефір (24 мкл, 0,185 ммоль). Перемішували із зворотним холодильником впродовж 2 годин. Додавали додатковий HOAc (21 мкл, 2 екв.) та кето-ефір (4,8 мкл, 0,2 екв.). Перемішували при нагріванні із зворотним холодильником впродовж 3 годин. Концентрували при зниженому тиску. Очищали за допомогою колонки Combiflash (лінійний градієнт від 0-10 % MeOH у EtOAc) з одержанням проміжної сполуки 8 (41 мг, 64 %).

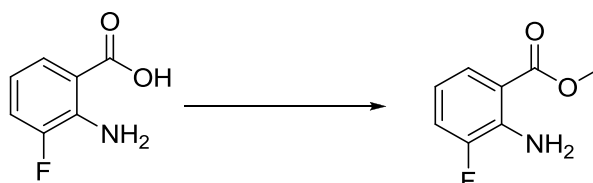
PXMC m/z [M+H]⁺ 346,9
Проміжна сполука 9



До суміші 2-аміно-5-метоксибензойної кислоти (350 мг, 2,10 ммоль) у 3,5 мл води, додавали Na₂CO₃ (344 мг, 3,25 ммоль), повільно формувався розчин. Повільно додавали метансульфоніл-хлорид (0,18 мл, 2,28 ммоль), після чого реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 24 годин. Реакційну суміш потім гасили 3,5 мл 1Н HCl_(вод), з утворенням осаду, та фільтрували, промиваючи 1Н HCl_(вод). Сушили у вакуумі впродовж 2 годин з одержанням проміжної сполуки 9 (453 мг, 88 %) у вигляді рожево-фіолетової твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMSO, 300 МГц): δ 10,12 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,05 (s, 3H)

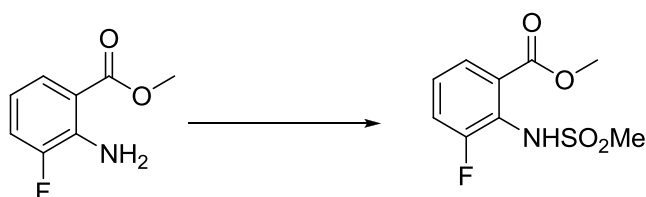
PXMC m/z [M+H]⁺ C₉H₁₁NO₅S потрібно: 246,05. Отримано 246,12
Проміжна сполука 10.



Розчин 2-аміно-3-фторбензойної кислоти (559 мг, 3,62 ммоль) та 1,7 мл концентрованої H₂SO₄ у 11 мл безводного метанолу нагрівали впродовж 66 годин. Після охолодження до кімнатної температури метанол концентрували при зниженому тиску. Осад поміщали у 30 мл води та додавали до ділильної лійки. Твердий карбонат натрію повільно додавали до тих пір, поки виділення газу не припиниться (pH 9-10). Водний шар екстрагували етилацетатом (3 × 40 мл). Об'єднані органічні шари промивали 100 мл насиченим NaHCO_{3(вод)} та 100 мл концентрованого соляного розчину, розділяли, сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Способом колонкової хроматографії (5 % етилацетат в гексанах) отримували проміжну сполуку 10 (491 мг, 80 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7,66-7,63(m, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 6,60-6,55 (m, 1H), 5,40 (br s, 2H), 3,89 (s, 3H),

PXMC m/z [M+H]⁺ C₈H₈FNO₂ потрібно: 170,05. Отримано 170,10.
Проміжна сполука 11.



До суміші метил 2-аміно-3-фторбензоату (Проміжна сполука 10) (334 мг, 1,97 ммоль) та піридину (0,41 мл, 4,95 ммоль) у 5,5 мл дихлорметану при 0 °С, повільно додавали

метансульфоніл-хлорид (0,40 мл, 4,95 ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж ночі. ВЕРХ показала ~48 % перетворення у бажаний продукт. Потім додавали піридин (0,55 мл) та 0,50 мл метансульфоніл-хлорид (приблизно 6,8 ммоль кожен) при кімнатній температурі. Після того, як минуло загалом 40 годин, реакцію гасили 10 мл 1Н

HCl. Після 5 хвилин перемішування, суміш вливали у 20 мл води. Водний шар екстрагували етилацетатом (3 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали 100 мл 1Н HCl (вод) та 100 мл

концентрованого сольового розчину, розділяли, сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Способом колонкової хроматографії (15-50 % етилацетат в гексанах) отримували проміжну сполуку 11 (360 мг, 74 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 9,79 (s, 1H), 7,83 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 7,21 3,35 (s, 3H)

РХМС m/z [M+H]⁺ C₉H₁₀FNO₄S потрібно: 248,03. Отримано 248,08

Проміжна сполука 12



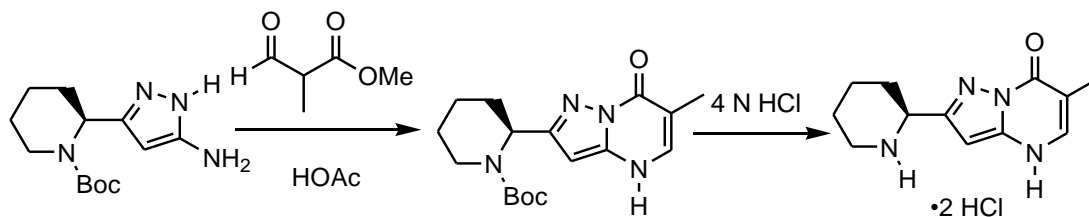
Розчин NaOH у воді (2,85 М, 3 мл, 8,55 ммоль) додавали до розчину метил 3-фтор-2-((метилсульфонамідо)бензоату (проміжна сполука 11) у 8,5 мл ТГФ при інтенсивному перемішуванні. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Суміш потім окисляли 15 мл 1Н HCl та екстрагували етилацетатом (3 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали 80 мл концентрованого сольового розчину, розділяли, сушили (MgSO₄),

фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 12 у вигляді білої твердої речовини (284 мг, 91 %).

¹H-ЯМР (DMSO, 300 МГц): δ 9,77 (s, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 3,15 (s, 3H)

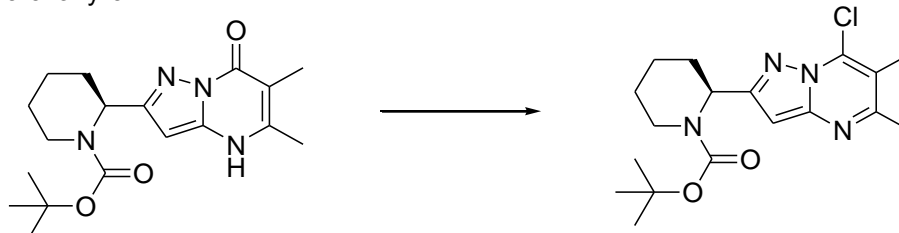
РХМС m/z [M+H]⁺ C₉H₁₀FNO₄S потрібно: 234,02. Отримано 234,09.

Проміжна сполука 13.



Проміжну сполуку 4 (330 мг, 1,2 ммоль) у EtOH (12 мл) обробляли метил 2-метил-3-оксoproпаноатом (433 мг, 3,7 ммоль) та HOAc (710 мкл, 12,4 ммоль) та перемішували реакційну суміш впродовж ночі при 100 °С. Суміш концентрували, очищали методом SiO₂ колонкової хроматографії (40 г SiO₂ Combiflash HP Gold, градієнт 0–100 % EtOAc/гексани) з одержанням сирової проміжної сполуки у вигляді сирової білої речовини. Сируву проміжну сполуку обробляли сумішшю 4 N HCl/діоксани (5 мл) та перемішували 16 годин. Суміш концентрували з одержанням проміжної сполуки 13 (395 мг, >100 %) у вигляді сирової білуватої речовини.

Проміжна сполука 14.

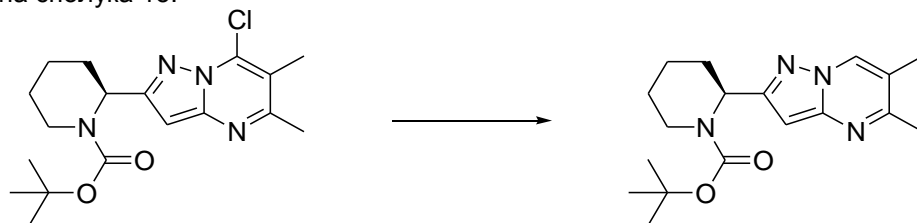


Проміжну сполуку 5 (0,3 г, 0,867 ммоль), та DMAP (0,117 г, 0,958 ммоль) розчиняли у безводному піридині (15 мл) та поміщали у атмосферу азоту при перемішуванні. Акуратно додавали POCl₃ (0,567 мл, 6,07 ммоль), та нагрівали реакційну суміш до 100 °С впродовж 2 годин. За ходом реакції слідували методом РХ/МС. Після завершення, приблизно через 2 години реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та видаляли розчинники роторним випарюванням. Осад знову розчиняли у 200 мл ДХМ та промивали 200 мл води.

Органічний шар збирали сушили над MgSO_4 (безв.), фільтрували, потім випарювали. Продукт очищали способом колонкової хроматографії з використанням етилацетату (25 %) в гексанах до елювання проміжної сполуки 14 (0,234 г, 0,643 ммоль, 74 %)

^1H -ЯМР (CD_3CN , 300 МГц): δ 1,45 (m, 11H), 1,64 (m, 2H), 1,87 (m 1H), 2,39 (m 4H), 2,55 (s, 3H), 2,95 (t, 1H), 4,04 (d, 1H), 5,57 (d, 1H), 6,39 (s, 1H).

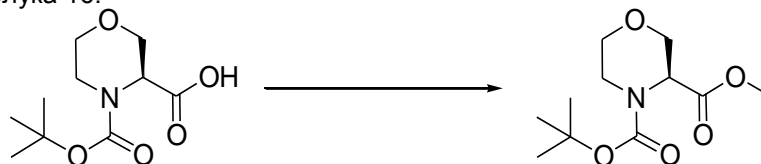
Проміжна сполука 15.



Вихідну проміжну сполуку 14 (0,06 г, 0,165 ммоль), разом з ацетатом натрію (0,027 г, 0,330 ммоль) розчиняли у абсолютно чистому етанолі (10 мл). Додавали твердий Pd/C (5 % за мас.) (0,030 г) та реакційну суміш поміщали у балон водню впродовж 20 хвилин. Каталізатор відфільтровували використовуючи 40 мікронний шприцевий фільтр. Розчинник видаляли роторним випарюванням. Осад поміщали у ДХМ та завантажували на колонку з силікагелем. Проміжну сполуку 15 елювали у градієнті від 0 до 50 % EtOAc гексану. (Вихід ~ 40 мг, 0,121 ммоль, 73 %).

^1H -ЯМР (CD_3CN , 300 МГц): δ 1,45 (m, 11H), 1,64 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,38 (d, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,95 (t, 1H), 4,02 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 6,25 (s, 1H), 8,41 (s, 1H).

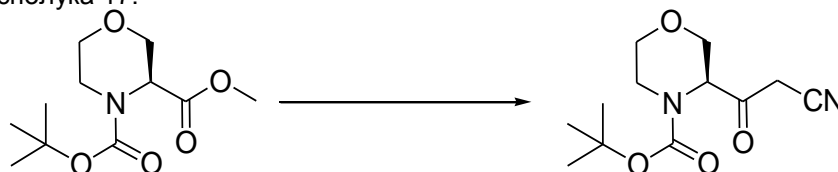
Проміжна сполука 16:



Розчиняли S-морфолін-3,4-дикарбонової кислоти 4-трет-бутиловий ефір (463 мг, 2 ммоль) у безводному ДМФА (5 мл) та перемішували при кімнатній температурі. Додавали карбонат натрію (318 мг, 3 ммоль) однією порцією. Додавали йодметан (137 мкл, 2,2 ммоль). Перемішували впродовж 3 годин. Реакційну суміш розводили етилацетатом та промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, потім насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 16 у вигляді безбарвного легкого масла (474 мг, 96 % сирого продукту).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 4,60-4,25 (m, 2H), 3,95-3,60 (m, 5H), 3,60-3,20 (m, 2H), 1,49-1,45 (m, 9H).

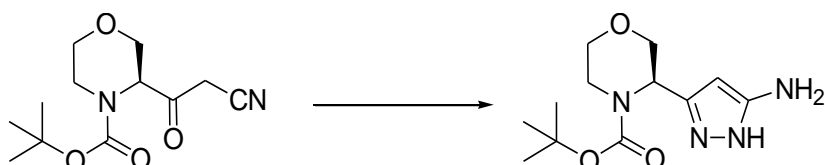
Проміжна сполука 17:



Додавали безводний ацетонітрил (254 мкл, 4,82 ммоль) до безводного ТГФ (2мл) та перемішували у атмосфері аргону у бані з сухим льодом/ацетонітрилом (-40°C). Додавали 1H натрію біс(триметилсиліл)амід у ТГФ (3,86 мл, 3,86 ммоль) по краплям. Отриману реакційну суміш перемішували впродовж 60 хвилин. Розчиняли проміжну сполуку 16 (474 мг, 1,93 ммоль) у безводному ТГФ (5мл) та перемішували у атмосфері аргону у бані з сухим льодом/ацетонітрилом (-40°C). Описану вище реакційну суміш потім додавали до розчину по краплям. Потім реакційну суміш перемішували впродовж 5 годин при тих же умовах. Додавали оцтову кислоту (442 мкл, 7,72 ммоль) та перемішували впродовж 15 хвилин. Розводили етилацетатом та промивали 5 % водним розчином лимонної кислоти, насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску. Очищали за допомогою силікагелевої колонки Combiflash (лінійний градієнт від 0-40 % EtOAc у гексанах) з одержанням проміжної сполуки 17 (200 мг, 40 %).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 4,58 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,95-3,66 (m, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Проміжна сполука 18:

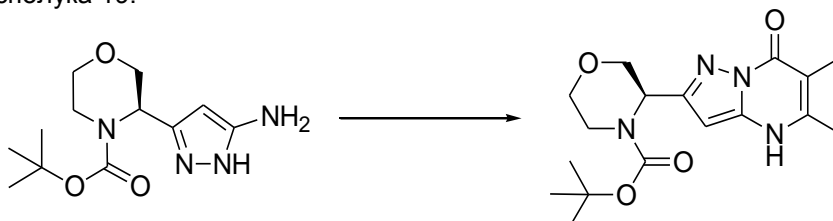


Розчиняли проміжну сполуку 17 (200 мг, 0,78 ммоль) у етанолі (10 мл). Додавали НОАс (134 мкл, 2,36 ммоль), потім гідразину гідрат (175 мкл, 2,36 ммоль). Перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Концентрували при зниженому тиску. Розводили етилацетатом та промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску. Очищали за допомогою силікагелевої колонки Combiflash (лінійний градієнт від 0-10 % MeOH у EtOAc) з одержанням проміжної сполуки 18 (128 мг, 62 %).

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 5,66 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,95-3,75 (m, 3H), 3,57 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

РХМС m/z [M+H]⁺ 268,9

Проміжна сполука 19:



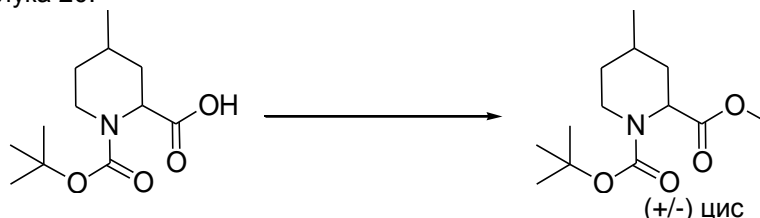
Розчиняли проміжну сполуку 18 (128 мг, 0,48 ммоль) у EtOH (10мл). Додавали НОАс (274 мкл, 4,8 ммоль) та етил-2-метил-ацетоацетат (230 мкл, 1,43 ммоль). Перемішували із зворотним холодильником впродовж 4 годин.

Концентрували при зниженому тиску. Розводили етилацетатом та промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску. Очищали за допомогою силікагелевої колонки Combiflash (лінійний градієнт від 0-10 % MeOH в ДХМ) з одержанням проміжної сполуки 19 (156 мг, 93 %).

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 5,26 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 4H), 3,58 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

РХМС m/z [M+H]⁺ 348,9

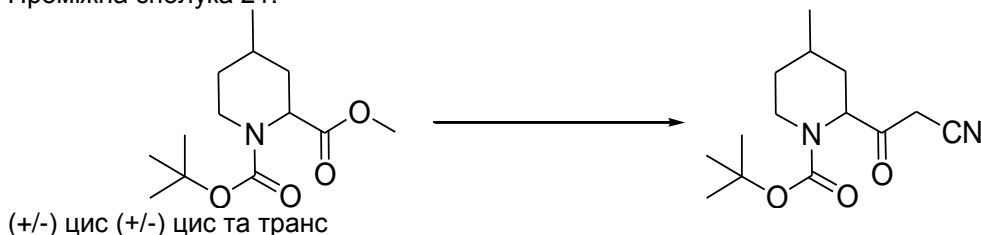
Проміжна сполука 20:



Розчиняли (+, -) цис вос-4-метил піпеколінову кислоту (468 мг, 2 ммоль) у безводному ДМФА (5мл) та перемішували при кімнатній температурі. Додавали карбонат натрію (318 мг, 3 ммоль) однією порцією. Додавали йодометан (137 мкл, 2,2 ммоль). Перемішували впродовж 16 годин. Реакційну суміш розводили етилацетатом та промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, потім насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску з одержанням суміші цис ізомерів проміжної сполуки 20 у вигляді безбарвного легкого масла (443 мг, 86 %). Матеріал використовували без подальшого очищення.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 4,34 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,60-3,35 (m, 2H), 1,97-1,74 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,34 (m, 2H), 0,95 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Проміжна сполука 21:

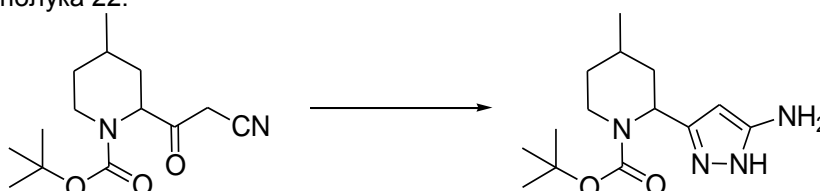


Безводний ацетонітрил (226 мкл, 4,3 ммоль), розчинений у безводному ТГФ (4 мл), та перемішували у атмосфері аргону у бані з сухим льодом/ацетонітрилом (-40 °С). Додавали 1Н натрію біс(триметилсиліл)амід у ТГФ (3,44 мл, 3,44 ммоль) по краплях. Отриману реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин.

Розчиняли проміжну сполуку 20 (443 мг, 1,72 ммоль) у безводному ТГФ (10 мл) та перемішували у атмосфері аргону у бані з сухим льодом/ацетонітрилом (-40 °С). Описану вище реакційну суміш потім додавали до розчину по краплях. Потім реакційну суміш перемішували впродовж 3 годин при тих же умовах. Додавали оцтову кислоту (394 мкл, 6,88 ммоль) та перемішували впродовж 60 хвилин. Розводили етилацетатом та промивали 5 % водним розчином лимонної кислоти, насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску. Очищали за допомогою силікагелевої колонки Combiflash (лінійний градієнт від 0-40 % EtOAc у гексанах) з одержанням проміжної сполуки 21 у вигляді суміші (+/-) цис та (+/-) транс ізомерів (340 мг, 74 %).

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 3,90-3,71 (m, 2H), 3,37(m, 1H), 2,97 (m, 1H), 1,97-1,56 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,25 (m, 2H), 1,01-0,94 (m, 3H).

Проміжна сполука 22:

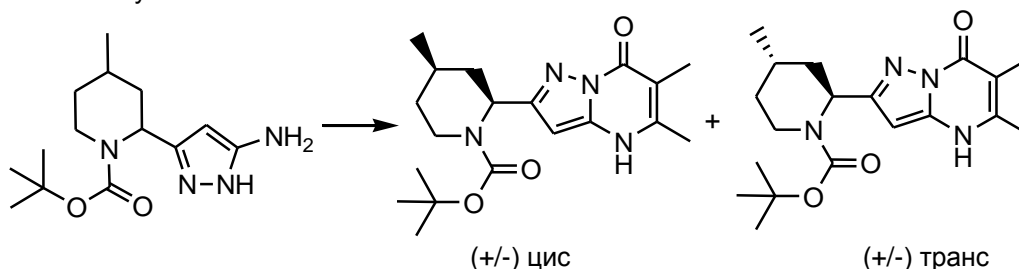


Розчиняли суміш ізомерів проміжної сполуки 21 (340 мг, 1,27 ммоль) у етанолі (20 мл). Додавали НОАс (219 мкл, 3,83 ммоль), потім гідразину гідрат (286 мкл, 3,83 ммоль). Перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Концентрували при зниженому тиску. Розводили етилацетатом та промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску. Очищали за допомогою силікагелевої колонки Combiflash (лінійний градієнт від 0-10 % MeOH у MeOH) з одержанням проміжної сполуки 22 у вигляді суміші всіх стереоізомерів (179 мг, 50 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 5,48 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,22(m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,48-1,27 (m, 11H), 1,00-0,92 (m, 3H).

PXMC m/z [M+H]⁺ 280,9

Проміжні сполуки 23 та 24:



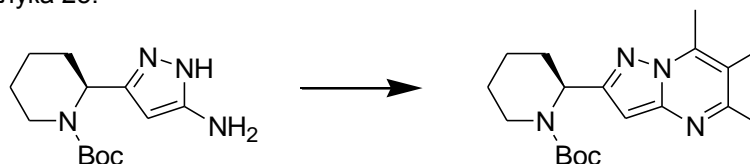
Розчиняли проміжну сполуку 22 (179 мг, 0,638 ммоль) у EtOH (10мл). Додавали HOAc (365 мкл, 6,38 ммоль) та етил-2-метил ацетоацетат (307 мкл, 1,95 ммоль). Перемішували із зворотним холодильником впродовж 4 годин. Концентрували при зниженому тиску. Очищали C_{18} препаративною ВЕРХ з одержанням (+,-) цис проміжної сполуки 23 як основного продукту та (+,-) транс проміжні 24 продукти (23 цис- 89 мг, 24 транс- 47 мг, 59 % всього).

Проміжна сполука 23 (+,-) цис: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 6,02 (s, 1H), 4,97 (m, 1H), 3,66-3,44 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,38 (m, 3H), 2,26-1,8 (m, 5H), 1,46 (s, 9H), 1,31 (m, 1H), 0,94 (m, 3H).

Проміжна сполука 24 (+/-) транс: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 5,82 (s, 1H), 5,48 (bs, 1H), 4,07 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,60-1,25 (m, 12H), 1,09 (m, 1H), 0,93 (d, $J=6,0$ Гц, 3H).

PXMC m/z [M+H]⁺ 360,9

Проміжна сполука 25:



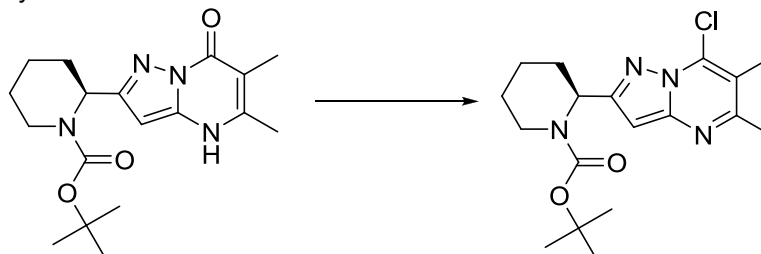
До розчину піразолу проміжної сполуки 4 (0,5 г, 2,2 мм) у оцтовій кислоті (5 мл) додавали 3-метилпентан-2,4-діон (0,25 г, 2,2 мм) та перемішували розчин при 90 °С впродовж 30 хвилин. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску при 40 °С, та очищали отриманий осад способом колонкової хроматографії на силікагелі (ДХМ/ MeOH, градієнт від 0 % до 10 %) з одержанням як

продукту проміжної сполуки 25 (0,353 г, 47 %) у вигляді в'язкого масла.
¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 6,31 (s 1H), 5,58 (s 1H), 4,06 (d, J=12,8, 1H), 2,92 (m 1H), 2,79 (m 3H), 2,58 (s, 3H), 2,52 (m 1H), 2,30 (s 3H), 1,91 (m 1H), 1,57-1,40 (m, 12H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₁₉H₂₈N₄O₂ потрібно: 344,45. Отримано 345,20

час утримання у ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,96, 95 %.

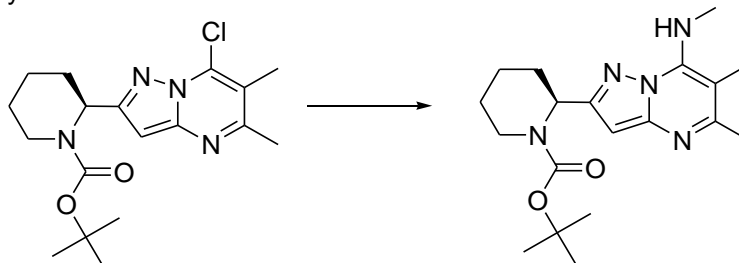
Проміжна сполука 26:



Проміжну сполуку 5 (0,3 г, 0,867 ммоль), та DMAP (0,117 г, 0,958 ммоль) розчиняли у безводному піридині (15 мл) та поміщали у атмосферу азоту при перемішуванні. Акуратно додавали POCl₃ (0,567 мл, 6,07 ммоль) та нагрівали реакційну суміш до 100 °С впродовж 2 годин. За ходом реакції слідували методом РХ/МС. Після завершення, приблизно через 2 години, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та видаляли розчинники роторним випарюванням. Осад знову розчиняли у 200 мл ДХМ та промивали 200 мл води. Органічний шар збирали сушили над MgSO₄ (безв.), фільтрували, потім випарювали. Продукт очищали способом колонкової хроматографії з використанням етилацетату (25 %) у гексанах до елювання проміжної сполуки 26 (0,234 г, 0,643 ммоль, 74 %).

¹H-ЯМР (CD₃CN, 300 МГц): δ 1,45 (m, 11H), 1,64 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 2,39 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,95 (t, 1H), 4,04 (d, 1H), 5,57 (d, 1H), 6,39 (s, 1H).

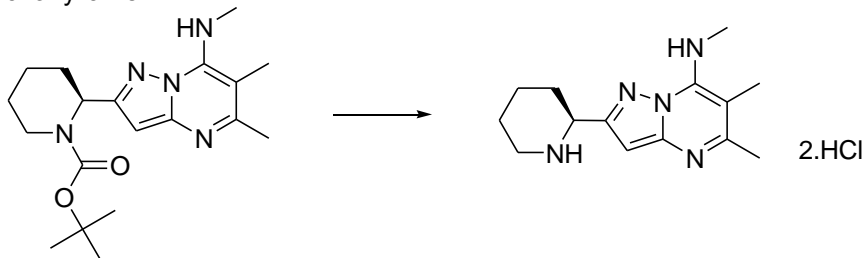
Проміжна сполука 27.



Проміжну сполуку 26 (0,110 г, 0,301 ммоль) розчиняли у 5 мл 1,4-діоксану. Додавали метил амін (40 % у воді) (2 мл), перемішували реакційну суміш впродовж 2 годин. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад поміщали у ДХМ та завантажували на колонку з силікагелем. Продукт, проміжну сполуку 27, елювали за допомогою від 0 до 80 % EtOAc у градієнті гексану (98 мг, 0,272 ммоль, 90 %).

¹H-ЯМР (CD₃CN, 300 МГц): δ 1,45 (m, 11H), 1,60 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,95 (t, 1H), 3,35 (d, 3H), 4,01 (d, 1H), 5,49 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,29 (bs, 1H).

Проміжна сполука 28.

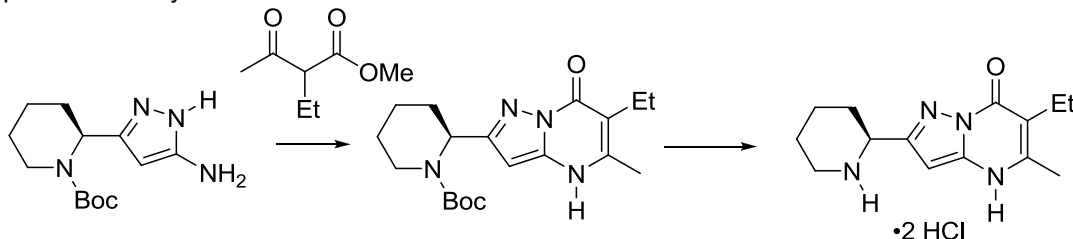


Проміжну сполуку 27 (0,10 г, 0,28 ммоль) розчиняли у безводному 1,4-діоксані (6 мл). При перемішуванні у атмосфері азоту додавали 4Н НСl у діоксані (3 мл) за допомогою шприцу. Реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин при кімнатній температурі, контролюючи способом РХ/МС. Після закінчення реакції розчинники видаляли роторним випарюванням.

Продукт, проміжну сполуку 28, використовували далі без подальшого очищення після вивчення способом РХ/МС (Вихід ~ 73 мг, 0,28 ммоль, 100 %).

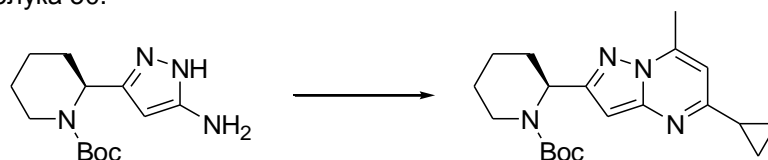
РХМС m/z $[M+H]^+$ 261

Проміжна сполука 29.



Проміжну сполуку 4 (292 мг, 1,1 ммоль) у EtOH (11 мл) обробляли метил 2-етил-3-оксобутаноатом (471 мкл, 3,3 ммоль) та HOAc (629 мкл, 11,0 ммоль) та перемішували реакційну суміш впродовж ночі при 100 °С. Суміш концентрували, очищали методом SiO_2 колонкової хроматографії (40 г SiO_2 Combiflash HP Gold, 0–100 % EtOAc/гексани градієнт) з одержанням проміжної сполуки піразоло-піримідинону у вигляді білої твердої речовини (328 мг, 82 %). Проміжну сполуку потім обробляли 4 N суміші HCl/діоксани (5 мл) та перемішували 16 годин. Суміш концентрували з одержанням проміжної сполуки 29 (395 мг, >100 %) у вигляді сирієї білуватої речовини.

Проміжна сполука 30.

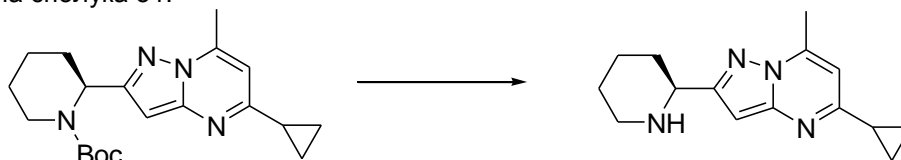


До розчину піразольної проміжної сполуки 4 (3,22 г, 12,08 мм) у оцтовій кислоті (25 мл) додавали 1-циклопропіл-1,3-бутандіон (2,28 г, 18,13 мм) та перемішували розчин при 120 °С впродовж 30 хвилин. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску при 40 °С, та очищали отриманий осад способом колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/EtOAc, градієнт від 0 % до 50 %) з одержанням проміжної сполуки 30 (1,72 г, 26 %).

1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 6,44 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,13-4,04 (m, 1H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,46-2,42 (m, 1H), 2,14-1,85 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,13-1,02 (m, 6H).

РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_{20}H_{28}N_4O_2$ потрібно: 357,46. Отримано 357,13

Проміжна сполука 31.



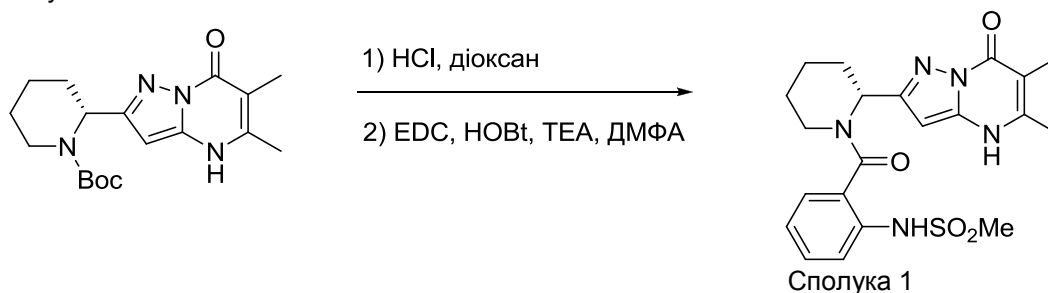
Проміжну сполуку 30 (0,60 г, 1,68 ммоль) розчиняли у безводному 1,4-діоксані (6 мл). При перемішуванні у атмосфері азоту додавали 4N HCl у діоксані (3 мл) за допомогою шприцу. Реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин при кімнатній температурі, контролюючи методом РХ/МС. Після закінчення реакції розчинники видаляли роторним випарюванням. Продукт, проміжну сполуку 31 використовували далі без подальшого очищення (Вихід 0,55 г, 100 %).

1H -ЯМР (CH_3OD , 400 МГц): δ 6,95 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,64 (d, $J=12$ Гц, 1H), 3,52-3,51 (m, 1H), 3,23-3,20 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,40-2,02 (m, 2H), 2,26-1,81 (m, 5H), 1,41-1,30 (m, 4H).

РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_{15}H_{20}N_4$ потрібно: 257,35. Отримано 257,15

час утримання у ВЕРХ (хвилин), чистота %: 1,65, 98 %.

Сполука 1

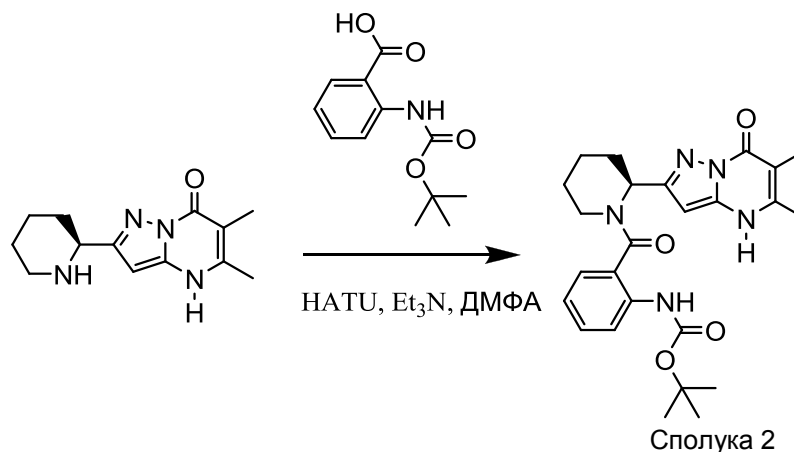


Розчиняли трет-бутоксикарбонільну проміжну сполуку 8 (41 мг, 0,12 ммоль) у MeOH (1 мл). Додавали 4Н НСІ у діоксані (2мл) та перемішували впродовж 1 години. Концентрували при зниженому тиску. Сушили у високому вакуумі. Розчиняли матеріал у безводному ДМФА та забирали половину об'єму (17 мг, 0,059 ммоль) на наступну реакцію. Додавали до суміші ЕДХ (12,5 мкл, 0,071 ммоль), HOBT (9 мг, 0,059 ммоль) та сульфонамід бензойної кислоти (13 мг, 0,059 ммоль) у безводному ДМФА (500 мкл). Перемішували впродовж 15 хвилин. Додавали ТЕА (21 мкл, 0,148 ммоль) та перемішували впродовж 16 годин. Розводили етилацетатом та промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску. Очищали за допомогою Combiflash (лінійний градієнт від 0-10 % MeOH у ДХМ). Кінцеве очищення методом препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 1 (3,6 мг, 14 %).

¹Н ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,52-7,30 (m, 4H), 6,09 (bs, 1H), 3,58-3,30 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,74-1,61 (m, 4H)

РХМС m/z [M+H]⁺ 444,1

Сполука 2



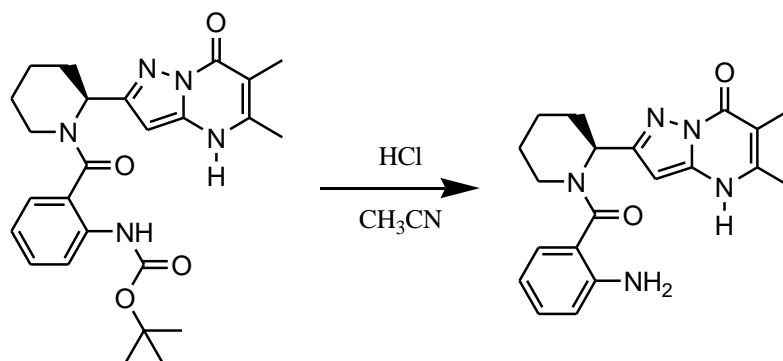
До розчину вос-2-амінобензойної кислоти (75 мг, 0,32 ммоль) у ДМФА (4 мл) додавали HATU (137 мг, 0,36 ммоль) та перемішували розчин у атмосфері N₂ при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин. До вказаного вище розчину додавали проміжну сполуку 6 (60 мг, 0,24 ммоль) та Et₃N (0,05 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 годин. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску при 40 °C та очищали отриманий осад методом препаративної ВЕРХ (MeCN у H₂O з градієнтом від 0 % до 95 %) з одержанням сполуки 2 (91 мг, 80 %) у вигляді білого порошку після ліофілізації.

¹Н-ЯМР (CD₃CN, 300 МГц): δ 9,78 (s, 1H), 7,93 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,40-7,38 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,10 (mc, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,72-1,51 (m, 6H), 1,44 (s, 9H).

РХМС m/z [M-H]⁺ C₂₅H₃₁N₅O₄ потрібно: 464,54. Отримано 464,34

час утримання у ВЕРХ (хвилин), чистота %: 1,83, 98 %

Сполука 3

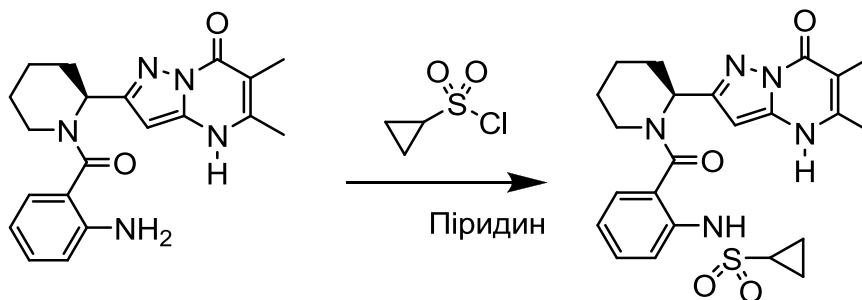


Сполука 3

До розчину сполуки 2 (420 мг) у CH_3CN (10 мл) додавали 2Н HCl (5мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску при 40 °С та очищали отриманий осад методом препаративної ВЕРХ (MeCN у H_2O з градієнтом від 0 % до 95 %) з одержанням сполуки 3 (330 мг, 100 %) у вигляді білого порошку після ліофілізації.

^1H -ЯМР (CD_3CN , 300 МГц): δ 12,16 (s, 1H), 7,22 (t, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,61 (mc, 2H), 6,03 (s, 1H), 3,96 (mc, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,75-1,48 (m, 6H), РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ потрібно: 366,43. Отримано 366,54 час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 1,72, 98 %

Сполука 4



Сполука 4

Сполука 4

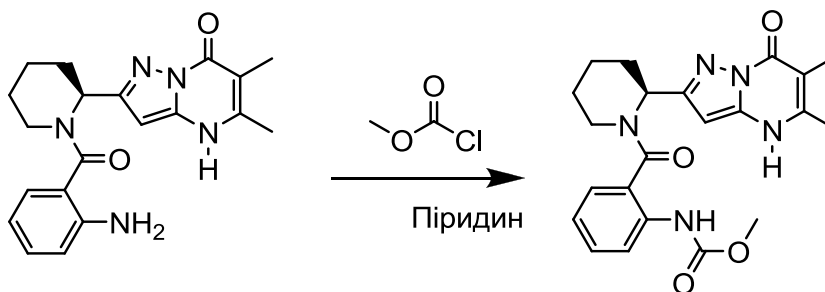
До розчину сполуки 3 (25 мг, 0,068 ммоль) у піридині (1,0 мл) додавали циклопропансульфоніл-хлорид (96 мг, 0,68 ммоль) при температурі -10 °С. Температуру повільно піднімали до кімнатної та перемішували впродовж ночі. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску при 40 °С та очищали отриманий осад методом препаративної ВЕРХ (MeCN у H_2O з градієнтом від 0 % до 95 %) з одержанням сполуки 4 (29 мг, 90 %) у вигляді білого порошку після ліофілізації.

^1H -ЯМР (CD_3CN , 300 МГц): δ 12,07 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,44 (mc, 3H), 6,00 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 3,70 (mc, 5H), 2,87 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,62-,50 (mc, 4H), 0,92 (mc, 4H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ потрібно: 470,56. Отримано 470,07

- час утримання у ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,29, 98 %

Сполука 5



Сполука 5

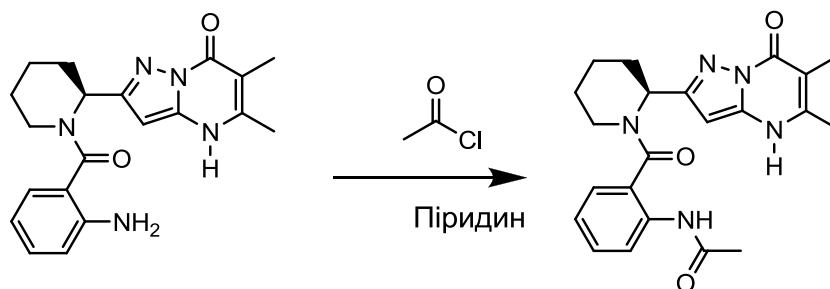
До розчину сполуки 3 (8 мг, 0,022 ммоль) у піридині (1,0 мл) додавали метил хлороформат (0,1 мл) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску при 40 °С та очищали отриманий осад методом препаративної ВЕРХ (MeCN у H_2O з градієнтом від 0 % до 95 %) з одержанням сполуки 5 (9 мг, 97 %) у вигляді білого порошку після ліофілізації.

¹H-ЯМР (CD₃CN, 300 МГц): δ 9,92 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,40 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,30 (mc, 5H), 2,32 (s, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,71-1,56 (m, 4H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₂H₂₅N₅O₄ потрібно: 424,47. Отримано 423,96

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,03, 98 %

5 Сполука 6



Сполука 6

До розчину сполуки 3 (10 мг, 0,028 ммоль) у піридині (1,0 мл) додавали ацетил- хлорид (0,1 мл) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску при 40 °С та очищали отриманий осад методом препаративної ВЕРХ (MeCN у H₂O з градієнтом від 0 % до 95 %) з одержанням сполуки 6 (10 мг, 91 %) у вигляді білого порошку після ліофілізації.

10

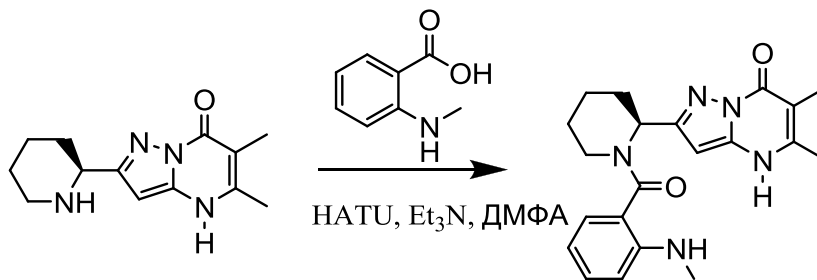
¹H-ЯМР (CD₃CN, 300 МГц): δ 9,68 (s, 1H), 7,32 (t, J=6,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J=9,1 Гц, 1H), 6,56 (mc, 2H), 5,83 (s, 1H), 3,30 (mc, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,79-1,53 (m, 6H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₂H₂₅N₅O₄ потрібно: 408,47. Отримано 408,85

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 1,92, 98 %

15

Сполука 7



Сполука 7

До розчину 2-метиламінобензойної кислоти (34 мг, 0,23 ммоль) у ДМФА (1,0 мл) додавали HATU (92 мг, 0,24 ммоль) та перемішували розчин у атмосфері N₂ при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин. До вказаного вище розчину додавали проміжну сполуку 6 (28 мг, 0,11 ммоль) та Et₃N (0,03 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску при 40 °С та очищали отриманий осад методом препаративної ВЕРХ (MeCN у H₂O з градієнтом від 0 % до 95 %) з одержанням сполуки 7 (16 мг, 37 %) у вигляді білого порошку після ліофілізації.

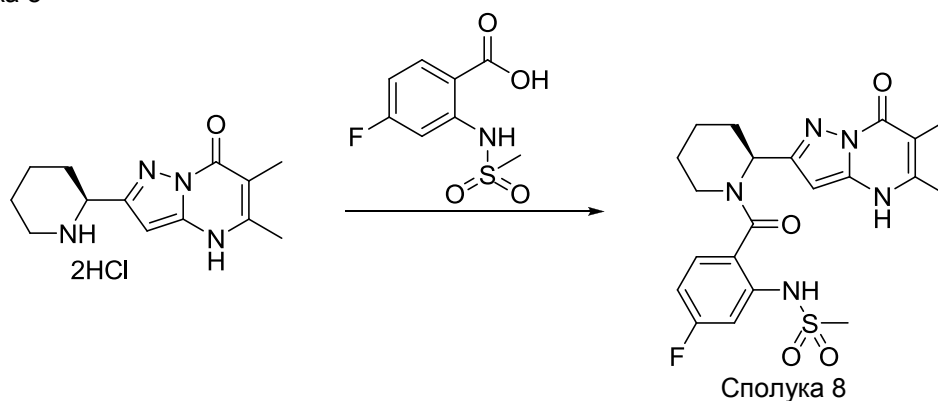
20

¹H-ЯМР (DMSO, 300 МГц): δ 12,15 (s, 1H), 7,22 (t, J=6,6 Гц, 1H), 7,05 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,61 (s, 2H), 6,03 (s, 1H), 3,86 (mc, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,63-1,32 (m, 6H).

25

РХМС m/z [M-H]⁺ C₂₁H₂₅N₅O₂ потрібно: 380,46. Отримано 380,28 час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 1,92, 98 %

Сполука 8



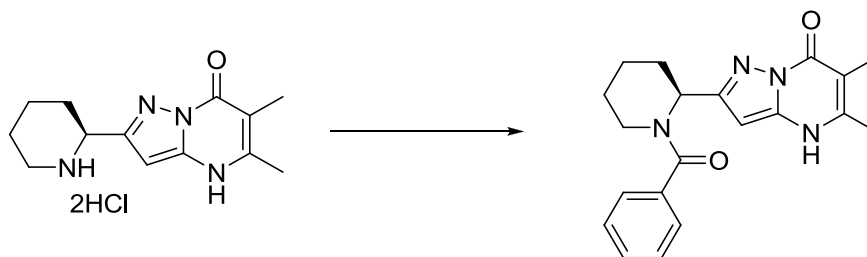
Сполука 8

До розчину 4-фтор-2-(метилсульфонамідо)бензойної кислоти (127,1 мг, 0,548 ммоль) у 5 мл безводного ДМФА при кімнатній температурі додавали HATU (237,1 мг, 0,624 ммоль). Через 15 хвилин перемішування, додавали проміжну сполуку 6 (133,2 мг, 0,418 ммоль), після чого відразу триетиламін (0,22 мл, 1,58 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі у атмосфері аргону. Суміш потім вливали у 50 мл H₂O та екстрагували три рази 50 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали 100 мл концентрованого сольового розчину, сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували при зниженому тиску, залишаючи осад. Продукт очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі (0-10 % метанол у дихлорметані), потім препаративною ВЕРХ (15-100 % ацетонітрил (з 0,1 % трифтороцтової кислоти) у воді (з 0,1 % трифтороцтової кислоти) з одержанням сполуки 8 (143 мг, 60 %) у вигляді білої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 10,05 (s, 1H) 9,53 (s, 1H), 7,41 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,07 (br s, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,44 (m, 2H)

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₁H₂₄FN₅O₄S потрібно: 462,15. Отримано 462,10

Сполука 9



Сполука 9

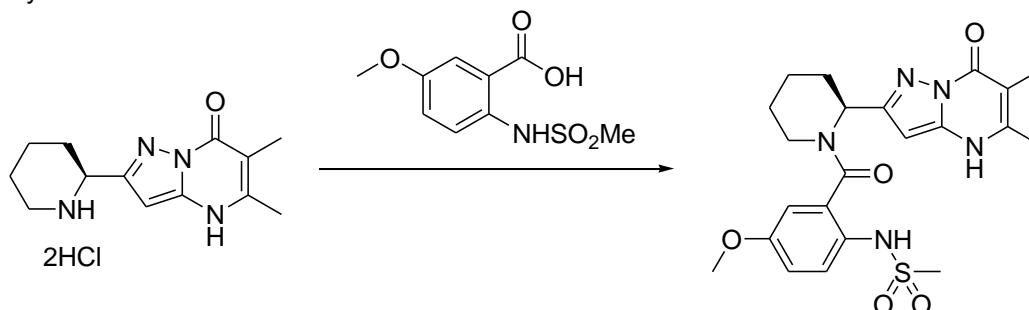
До суміші проміжної сполуки 6 (128,1 мг, 0,401 ммоль) у 4 мл безводного CH₂Cl₂ у атмосфері аргону додавали триетиламін (0,20 мл, 1,44 ммоль) при кімнатній температурі. Після 5 хвилин перемішування, повільно додавали розчин бензоїл-хлориду (0,050 мл, 0,442 ммоль) та перемішували впродовж ночі. Реакцію гасили 3 мл води при перемішуванні. Через 10 хвилин реакційну суміш поміщали у 35 мл етилацетату, вливали у 20 мл води, та розділяли. Водний шар потім екстрагували етилацетатом (2 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали 30 мл 1N HCl_(вод), 30 мл насиченого NaHCO_{3(вод)}, 30 мл концентрованого сольового розчину, сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували при зниженому тиску, залишаючи осад. Продукт очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі (2-10 % Метанол у дихлорметані), потім препаративною ВЕРХ (15-100 % ацетонітрил (з 0,1 % трифтороцтової кислоти) у воді (з 0,1 % трифтороцтової кислоти) з одержанням сполуки 9 (35 мг, 19 %) у вигляді білої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 12,01 (s, 1H), 7,41-7,31 (m, 5H), 6,09 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,61 (d, J=12,6 Гц, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,55 (d, J=12,9 Гц, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,90-1,55 (m, 4H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₀H₂₂N₄O₂ потрібно: 351,17. Отримано 351,12

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 17,3, 97 %

Сполука 10



Сполука 10

HATU (230,1 мг, 0,605 ммоль) додавали до розчину 5-метокси-2-(метилсульфонамідо)бензойної кислоти (Проміжна сполука 9) (129,2 мг, 0,527 ммоль) у 4 мл безводного ДМФА при кімнатній температурі. Після 15 хвилин перемішування, додавали проміжну сполуку 6 (128,4 мг, 0,403 ммоль), після чого відразу триетиламін (0,20 мл, 1,43 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин у атмосфері аргону. Суміш потім вливали у 40 мл H₂O та екстрагували три рази 40 мл

етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали 80 мл концентрованого сольового розчину, сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували при зниженому тиску, залишаючи осад. Продукт очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі (0-10 % Метанол у дихлорметані), потім препаративною ВЕРХ (15-100 % ацетонітрил (з 0,1 % трифтороцтової

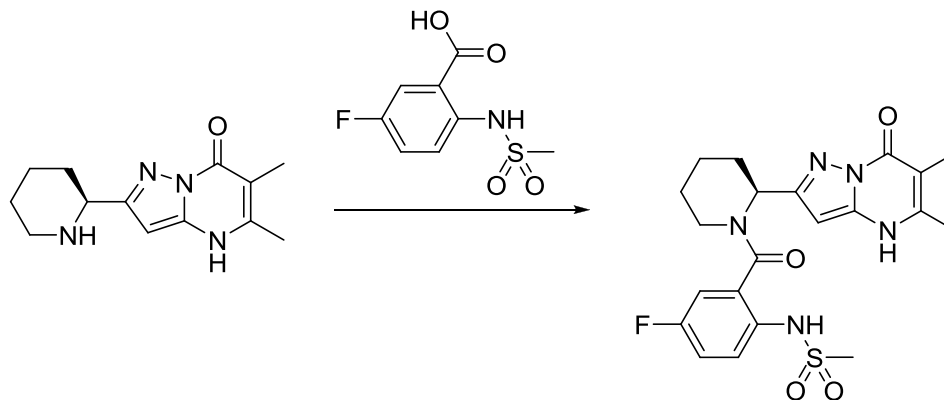
кислоти) у воді (з 0,1 % трифтороцтової кислоти) з одержанням сполуки 10 (56 мг, 30 %) у вигляді білої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 8,62 (s, 1H), 7,44 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,01-6,91 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,15 (br s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,49 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,70-1,25 (m, 3H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ потрібно: 474,17. Отримано 474,04

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 17,3, 99 %

Сполука 11



Сполука 11

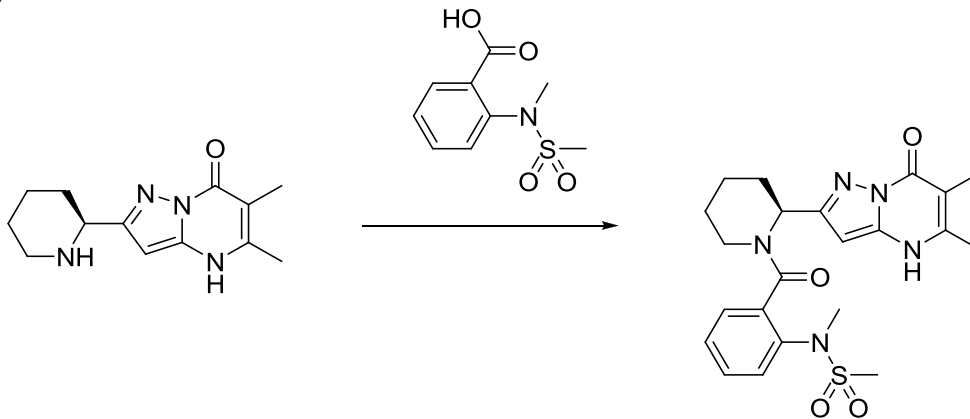
НАТУ (105,8 мг, 0,278 ммоль) додавали до розчину 5-фтор-2-(метилсульфонамідо)бензойної кислоти (57,1 мг, 0,246 ммоль) у 3 мл безводного ДМФА при кімнатній температурі. Через 15 хвилин перемішування, додавали проміжну сполуку 6 (44,8 мг, 0,182 ммоль) після чого відразу триетиламін (0,040 мл, 0,288 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 24 годин у атмосфері аргону. Суміш потім вливали у суміш 40 мл 1:1 вода/концентрований сольовий розчин та екстрагували три рази 40 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали 50 мл 1:1 вода/сольовий розчин, сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували при зниженому тиску, залишаючи осад. Продукт очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі (0-10 % Метанол у дихлорметані), потім препаративною ВЕРХ (15-100 % ацетонітрил (з 0,1 % трифтороцтової кислоти) у воді (з 0,1 % трифтороцтової кислоти)) з одержанням сполуки 11 (61 мг, 58 %) у вигляді білої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 8,89 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 6,01 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,67 (br s, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,70-1,25 (m, 3H)

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}$ потрібно: 462,15. Отримано 462,04

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 18,0, 99,7 %

Сполука 12



Сполука 12

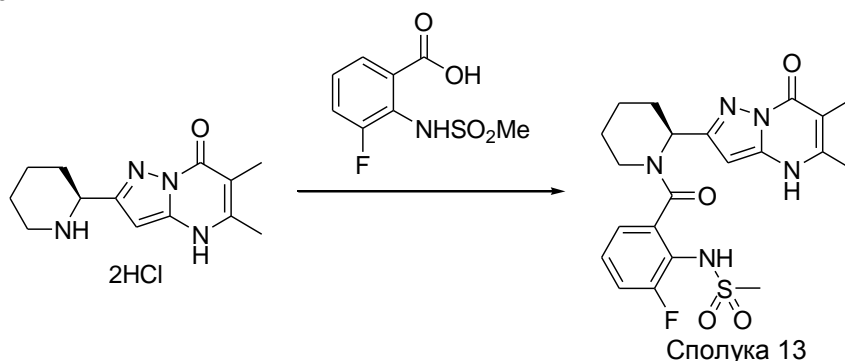
НАТУ (114,9 мг, 0,302 ммоль) додавали до розчину 2-(N-метилметилсульфонамідо)бензойної кислоти (61,1 мг, 0,268 ммоль) у 4 мл безводного ДМФА при кімнатній

температурі. Через 15 хвилин перемішування, додавали проміжну сполуку 6 (49,5 мг, 0,201 ммоль), після чого відразу триетиламін (0,042 мл, 0,300 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин у атмосфері аргону. Суміш потім вливали у 40 мл H₂O та екстрагували три рази 40 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали 80 мл 1:1 вода/сольовий розчин, сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували при зниженому тиску, залишаючи осад. Продукт очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі (0-10 % метанол у дихлорметані), потім препаративною ВЕРХ (15-100 % ацетонітрил (з 0,1 % трифтороцтової кислоти) у воді (з 0,1 % трифтороцтової кислоти)) з одержанням сполуки 12 (34,2 мг, 30 %) у вигляді білої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7,51-7,34 (m, 4H), 6,37 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,38 (br s, 1H), 3,53 (d, J=12,9 Гц, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,06 (m, 1H), 2,59 (d, J=14,1 Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,72-1,50 (m, 4H)

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₂H₂₇N₅O₄S потрібно: 458,18. Отримано 458,03 час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 17,3, 96 %

Сполука 13



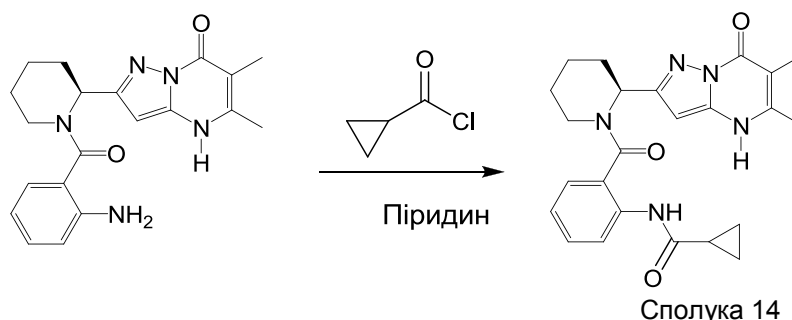
НАТУ (180 мг, 0,473 ммоль) додавали до розчину 3-фтор-2-(метилсульфонамідо)бензойної кислоти (Проміжна сполука 12) (95,3 мг, 0,409 ммоль) у 4,5 мл безводного ДМФА при кімнатній температурі. Через 20 хвилин перемішування, додавали проміжну сполуку 6 (99,9 мг, 0,313 ммоль) після чого відразу триетиламін (0,15 мл, 1,09 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі у атмосфері аргону. Суміш потім вливали у 40 мл 3:1 H₂O:концентрованого сольового розчину та екстрагували три рази 40 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали 50 мл води та 30 мл концентрованого сольового розчину, сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували при зниженому тиску, залишаючи осад. Продукт очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі (0-10 % метанол у дихлорметані), потім препаративною ВЕРХ (15-100 % ацетонітрил (з 0,1 % трифтороцтової кислоти) у воді (з 0,1 % трифтороцтової кислоти)) з одержанням сполуки 13 (61 мг, 34 %) у вигляді білої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 9,38 (s, 1H), 7,31-7,15 (m, 3H), 6,09 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,33 (br s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,24 (m, 1H)

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₁H₂₄FN₅O₄S потрібно: 462,15. Отримано 462,09

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,08, 99 %

Сполука 14



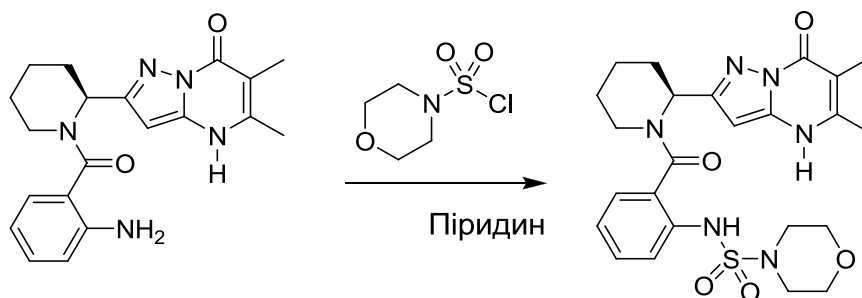
До розчину сполуки 3 (6 мг, 0,016 ммоль) у піридині (1,0 мл) додавали циклопропанкарбоніл-хлорид (17 мг, 0,16 ммоль) при кімнатній температурі. Реакція закінчувалась через 5 хвилин. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску при 40 °C та очищали отриманий осад методом препаративної ВЕРХ (MeCN у H₂O з градієнтом від 0 % до 95 %) з одержанням сполуки 14 (5 мг, 71 %) у вигляді білого порошку після ліофілізації.

¹H-ЯМР (CD₃CN, 300 МГц): δ 10,22 (s, 1H), 7,95-7,86 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,78-6,43 (m, 2H), 5,47 (s, 1H), 2,82 (mc, 5H), 2,58 (s, 3H), 2,37-2,15 (m, 4H), 1,40 (s, 3H), 1,35-1,30 (mc, 5H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₄H₂₇N₅O₃ потрібно: 434,50. Отримано 433,98

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,19, 98 %

5 Сполука 15



Сполука 15

До розчину сполуки 3 (13 мг, 0,036 ммоль) у піридині (1,0 мл) додавали 4-морфолінсульфоніл-хлорид (67 мг, 0,36 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при 70° впродовж ночі. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску при 40 °C та очищали отриманий осад методом препаративної ВЕРХ (MeCN у H₂O з градієнтом від 0 % до 95 %) з одержанням сполуки 15 (12 мг, 67 %) у вигляді білого порошку після ліофілізації.

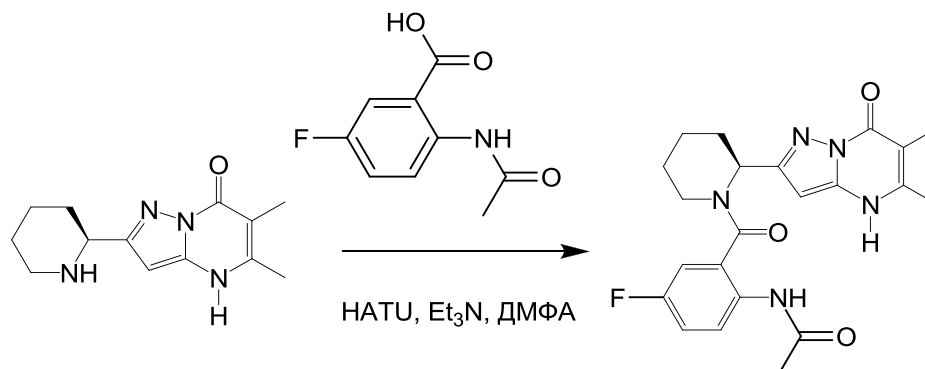
10

¹H-ЯМР (CD₃CN, 300 МГц): δ 9,84 (s, 1H), 7,64 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,60 (t, J=4,5 Гц, 1H), 3,22 (t, J=4,5 Гц, 1H), 2,32-2,30 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,75-1,64 (mc, 5H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₄H₃₀N₆O₅S потрібно: 515,60. Отримано 515,04 час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,23, 98 %

15

Сполука 16



Сполука 16

До розчину 2-ацетімідо-5-фторбензойної кислоти (63 мг, 0,32 ммоль) у ДМФА (4 мл) додавали HATU (134 мг, 0,35 ммоль) та перемішували розчин у атмосфері N₂ при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин. До вказаного вище розчину додавали проміжну сполуку 6 (40 мг, 0,16 ммоль) та Et₃N (0,05 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 годин. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску при 40 °C та очищали отриманий осад методом препаративної ВЕРХ (MeCN у H₂O з градієнтом від 0 % до 95 %) з одержанням сполуки 16 (5 мг, 7 %) у вигляді білого порошку після ліофілізації.

20

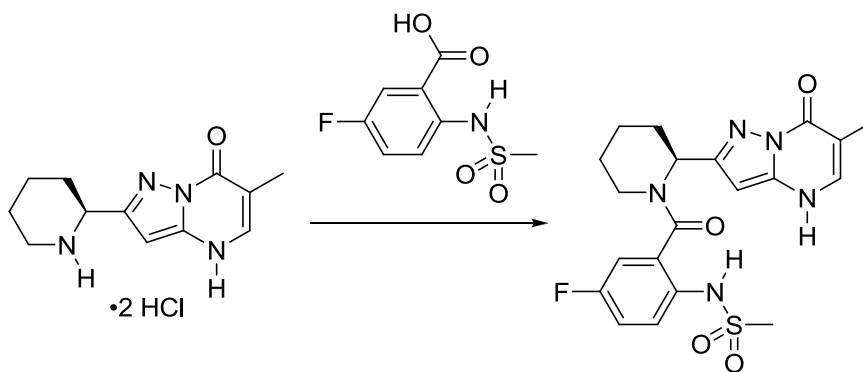
¹H-ЯМР (CD₃CN, 300 МГц): δ 12,21 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,26-7,24 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,32-3,30 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,60-1,43 (mc, 5H).

25

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₂H₂₄FN₅O₃ потрібно: 426,46. Отримано 426,01

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,14, 98 %

Сполука 17



Сполука 17

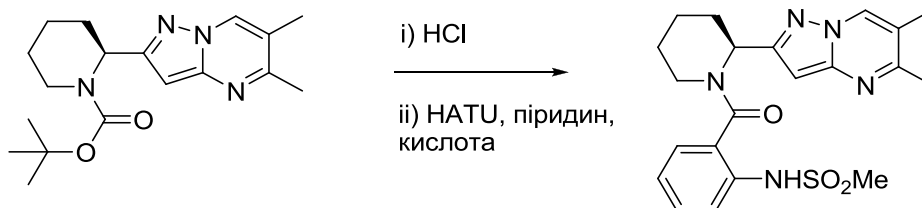
HATU (707 мг, 0,186 ммоль) додавали до розчину 5-фтор-2-(метилсульфонамідо)бензойної кислоти (376 мг, 0,1,61 ммоль) у ДМФА (5 мл) та перемішували 15 хвилин. Додавали проміжну сполуку 13 (395 мг, 1,24 ммоль) та триетиламін (865 мкл, 6,20 ммоль) та перемішували реакційну суміш впродовж ночі. Суміш вливали у H₂O (50 мл) та екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію (50 мл) та сушили над MgSO₄. Очищення методом SiO₂ колонкової хроматографії (80 г SiO₂ Combiflash HP Gold, 0–10 % MeOH/CH₂Cl₂), а потім методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/ H₂O, 0,1 % модифікатор трифтороцтова кислота) приводили до одержання сполуки 17 (23,6 мг, 4 %) у вигляді білої твердої речовини (сіль ТФА).

¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) 7,49 (m, 1 H), 7,24 (m, 2H), 6,05 (br m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,43 (br m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,45 (br m, 5H);

РХМС m/z [M+H]⁺ 448;

ВЕРХ (RP: 6–98 % MeCN–H₂O градієнт, 0,05 % ТФА модифікатор) час утримання =3,854 хвилин (>95 % чистота при 254 нМ).

Сполука 18

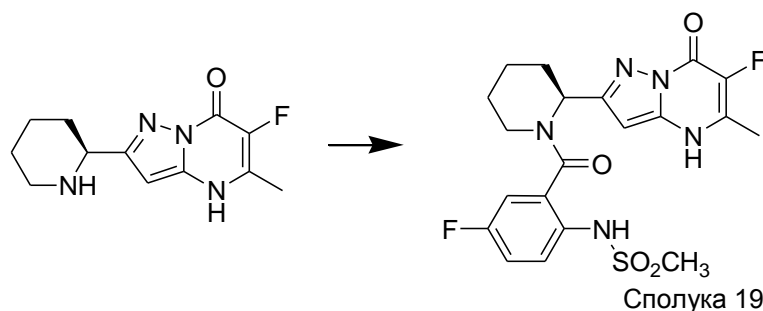


Сполука 18

Вихідну проміжну сполуку 15 (0,04 г, 0,121 ммоль) розчиняли у безводному 1,4-діоксані (2 мл). При перемішуванні у атмосфері азоту додавали 4Н HCl у діоксані (4 мл) за допомогою шприцу. Реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин при кімнатній температурі контролюючи методом РХ/МС. Після закінчення реакції розчинники видаляли роторним випарюванням з одержанням осаду, який потім розчиняли у ДМФА (3 мл). (Вихід ~ 28 мг, 0,121 ммоль, 100 %). MS: [232, M⁺]. У окремій реакційній посудині, О-бензойної кислоти метансульфамід (0,039 г, 0,183 ммоль), HATU (0,116 г, 0,305 ммоль), та піридин (29 мкл, 0,366 ммоль), розчиняли у безводному ДМФА (5 мл). Реакційну суміш перемішували у атмосфері азоту впродовж 2 годин, щоб активувати кислоту. Коли активація досягала приблизно 80 % завершення згідно аналізу методом РХ/МС (2 години) додавали розчин піперидину у ДМФА (0,028г, 0,121 ммоль), разом з DIPEA (86 мкл, 0,488 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж ночі контролюючи методом РХ/МС. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад поміщали в ДХМ (100 мл) та промивали водою (5 × 100 мл). Органічний шар збирали, сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали. Осад поміщали в ДХМ та очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі з градієнтом від 0 до 10 % MeOH з одержанням сполуки 18: ДХМ. (Вихід ~ 32,45 мг, 0,076 ммоль, 62 %).

¹H-ЯМР (CD₃CN, 300 МГц): δ 1,50 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 2,20 (bs, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,43 (s, 1H), 2,99 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 6,22-6,46 (m, 1H), 7,25-7,70 (m, 4H), 8,80-9,00 (m, 1H).

Сполука 19



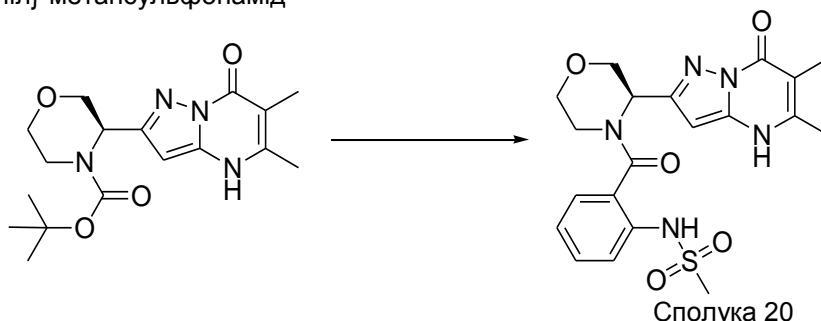
Піперидинів вихідний матеріал отримували у Asinex Ltd... Використовуючи загальний спосіб, приведений вище для сполуки 11, 0,035 г (19 %) отримували безбарвний порошок сполуки 19.

^1H -ЯМР (CD_3CN , 400 МГц): δ 7,34 (s, 1H), 7,08 (d, 2H, $J=5,6$ Гц), 5,88 (s, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,33 (s, br. 1H), 4,33 (s, br. 1H), 3,28 (s, br. 1H), 3,26 (s, br. 1H), 3,06 (s, 3H), 2,4-1,4 (m, 4H).

5 ^{19}F -ЯМР (CH_3CN , 400 МГц): δ -75,97

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ потрібно: 465,47. Отримано 466,03 час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,09, 100 %.

Сполука 20: N-{2-[3-(5,6-диметил-7-оксо-4,7-дигідро-піразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)-морфолін-4-карбоніл]-феніл}-метансульфонамід



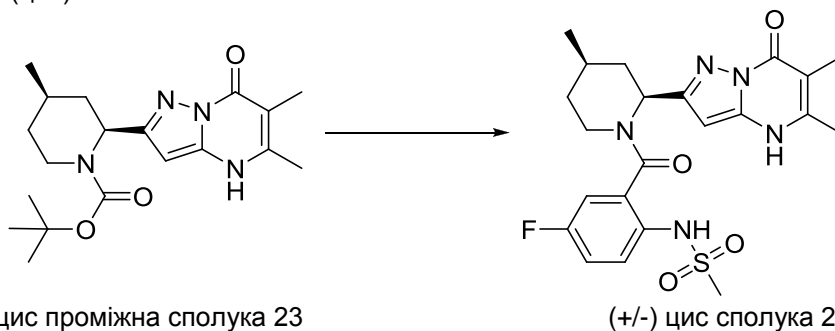
10 Розчиняли проміжну сполуку 19 (77 мг, 0,22 ммоль) у MeOH (0,5 мл). Додавали 4Н HCl у діоксані (3мл) та перемішували впродовж 1 години. Концентрували при зниженому тиску. Сушили у високому вакуумі. Змішували 2-метансульфоніламіно-бензойну кислоту (72 мг, 0,335 ммоль) з NATU (127 мг, 0,335 ммоль) та розчиняли у безводному ДМФА (2 мл). Перемішували впродовж 30 хвилин. Розчиняли 5,6-диметил-2-морфолін-3-іл-4Н-піразоло[1,5-а]піримідин-7-ону

15 гідрохлорид у безводному ДМФА (2мл) та додавали до реакційної суміші. Додавали триетиламін (92 мкл, 0,66 ммоль) та перемішували впродовж 12 годин. Розводили етилацетатом та промивали 5 % водним розчином лимонної кислоти та насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску. Очищали за допомогою силікагелевої колонки Combiflash (лінійний градієнт від 0-10 % MeOH у ДХМ). Кінцеве очищення методом C_{18} препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 20 (41 мг, 42 %).

20 ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,48-7,28 (m, 4H), 6,15 (s, 1H), 5,80 (bs, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,02-3,68 (m, 5H), 3,14 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 446,1

25 Сполука 21 (цис):



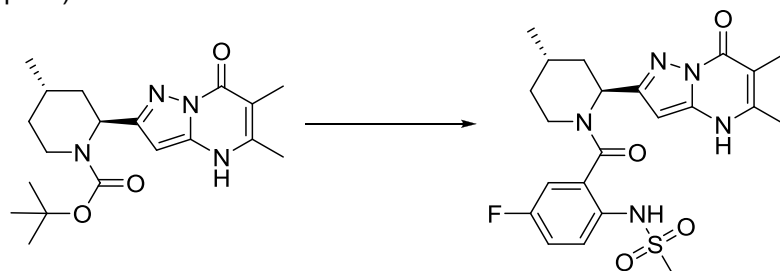
Розчиняли (+/-)-цис-проміжну сполуку 23 у MeOH (1 мл). Додавали 4Н HCl у діоксані (3 мл) та перемішували впродовж 2 годин. Концентрували при зниженому тиску. Сушили у високому вакуумі. Змішували 5-фтор-2-метансульфоніламіно-бензойну кислоту (63 мг, 0,272 ммоль) з NATU (113 мг, 0,296 ммоль) та розчиняли у безводному ДМФА (2 мл) у окремій посудині.

Перемішували впродовж 30 хвилин. Розчиняли зазначений вище продукт, гідрохлорид (89 мг, 0,247 ммоль) у безводному ДМФА (2 мл) та додавали до суміші бензойної кислоти. Додавали триетиламін (103 мкл, 0,741 ммоль) та перемішували впродовж 16 годин. Концентрували при зниженому тиску. Очищали C₁₈ препаративною ВЕРХ з одержанням сполуки 21 у вигляді суміші

цис ізомерів (61 мг, 52 %).
¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): (+,-)цис: δ 7,51 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 5,00 (bs, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,38 (m, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,04 (m, 3H), 1,37 (m, 1H), 0,92 (d, J=6,3 Гц, 3H).

РХМС m/z [M+H]⁺ 476,1

Сполука 22 (транс):



(+/-) транс проміжна сполука 24

(+/-) транс-сполука 22

Розчиняли (+/-) транс проміжну сполуку 24 у MeOH (1 мл). Додавали 4Н HCl у діоксані (3 мл) та перемішували впродовж 2 годин. Концентрували при зниженому тиску. Сушили у високому вакуумі. Змішували 5-фтор-2-метансульфоніламіно-бензойну кислоту (33 мг, 0,143 ммоль) з НАТУ (59 мг, 0,156 ммоль) та розчиняли у безводному ДМФА (2 мл) у окремій посудині. Перемішували впродовж 30 хвилин. Розчиняли зазначений вище продукт, гідрохлорид (47 мг, 0,13 ммоль) у безводному ДМФА (2 мл) та додавали до суміші бензойної кислоти. Додавали триетиламін (54 мкл, 0,39 ммоль) та перемішували впродовж 16 годин. Концентрували при зниженому тиску. Очищали C₁₈ препаративною ВЕРХ. На виході отримували як продукт сполуку 22 у вигляді суміші транс ізомерів (46 мг, 74 %).

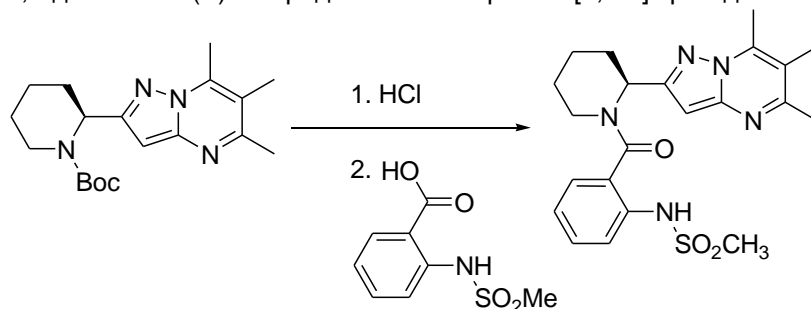
¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): (+,-)транс: δ 7,49 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,12 (m, 1H), 4,95-4,85 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,38 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,73-1,50 (m, 3H), 1,30 (m, 1H), 0,99 (d, J=5,7 Гц, 3H).

РХМС m/z [M+H]⁺ 476,1

Сполука 23 та Сполука 24. Ізомерично чисті енантіомери рацемічної суміші Сполуки 22

Транс суміш сполуки 22 (38 мг) розділяли за допомогою колонки Chiralpak AD-H, елюювали сумішшю гептан/ІРА (7:3) з одержанням ізомеру (перший пік), Сполука 23 (9,4 мг), а потім ізомеру В (другий пік), Сполука 24 (10,4 мг)

Сполука 25: 5,6-диметил-2-(S)-піперидин-2-іл-4Н-піразоло[1,5-а]піримідин-7-он



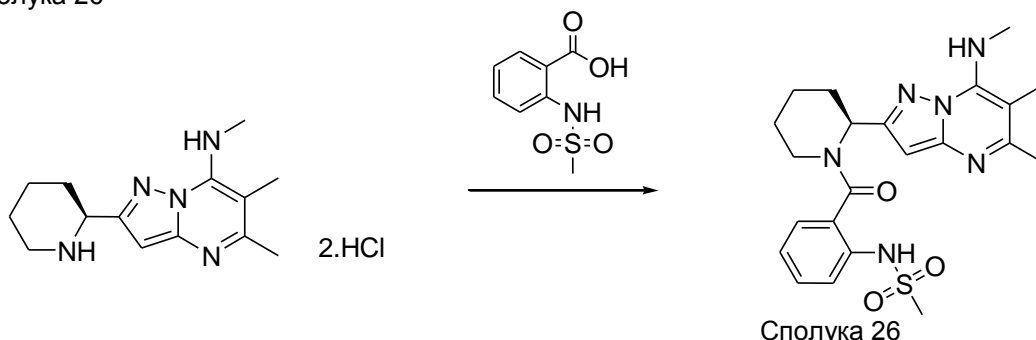
Сполука 25

Проміжну сполуку 25 (0,35 г, 1,0 мм) розчиняли у HOAc (20 мл) та концентровану водну HCl (2 мл) та перемішували впродовж 2 годин. Розчин концентрували при зниженому тиску з одержанням незахищеного проміжної сполуки у вигляді масла (0,45 г). Сульфонамід (0,2 г, 0,93 мм) суспендували у ДМФА (2 мл) та додавали піридин (0,3 мл), а потім НАТУ (0,26г, 0,93 мм). Прозорий розчин перемішували впродовж 2 годин при кімнатній температурі. Розчин зазначеної вище проміжної сполуки у ДМФА, потім додавали DIPEA (по краплям до досягнення рівня pH > 8) та перемішували впродовж 6 годин. Препаративна ВЕРХ (0-95 % MeCN у воді) давала сполуку 25 у вигляді білого порошку (0,08 3г, 20 %).

¹H-ЯМР (ДМСО, 300 МГц): δ 8,00 (s, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,10 (br s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,99-1,95 (m, 1H), 1,74-1,60 (m, 4H).

РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_{22}H_{27}N_5O_3S$ потрібно: 441,55. Отримано 442,13 час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,76, 95 %.

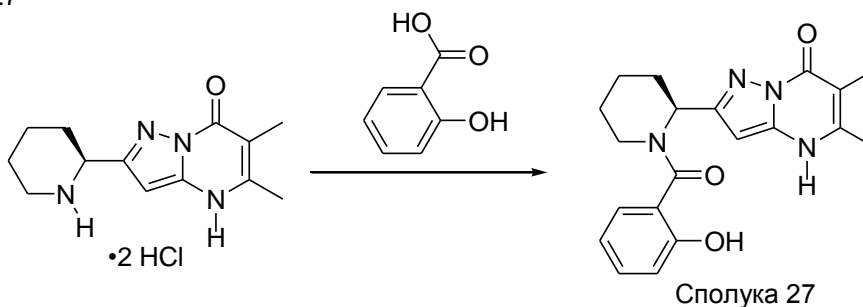
Сполука 26



Метансульфонамід О-бензойної кислоти (0,060 г, 0,28 ммоль), НАТУ (0,213 г, 0,56 ммоль), та піридин (68 мкл, 0,84 ммоль) розчиняли у безводному ДМФА (8 мл). Реакційну суміш перемішували у атмосфері азоту впродовж 2 годин, щоб активувати кислоту. Коли активація досягала приблизно 80 % згідно РХ/МС (2 години), додавали піперидинову проміжну сполуку 28 (0,073 г, 0,28 ммоль), разом з DIPEA (96 мкл, 0,56 ммоль), розчинену у ДМФА (4 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж ночі, контролюючи методом РХ/МС. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад поміщали у ДХМ (100 мл) та промивали водою (5 × 100 мл). Органічний шар збирали, сушили над $MgSO_4$, фільтрували та випарювали. Осад поміщали у ДХМ та очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі з градієнтом від 0 до 10 % $MeOH$: ДХМ з одержанням сполуки 26 (65 мг, 0,143 ммоль, 51 %).

1H -ЯМР (CD_3CN , 300 МГц): δ 1,58 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,22 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,42 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 3,01 (m, 4H), 3,39 (m, 3H), 6,20 (s, 1H), 6,37 (m, 1H), 7,25-7,60 (m, 4H), 8,36 (bs, 1H).

Сполука 27



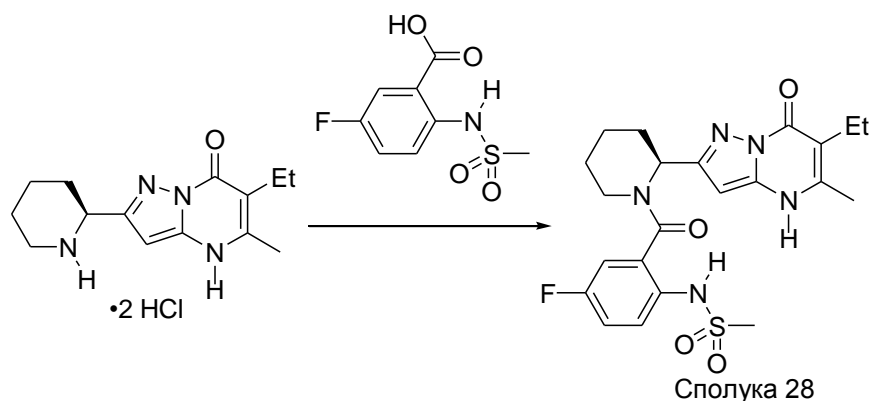
НАТУ (170 мг, 0,45 ммоль) додавали до розчину саліцилової кислоти (54 мг, 0,39 ммоль) у ДМФА (5 мл) та перемішували 15 хвилин. Додавали проміжну сполуку 6 (95 мг, 0,30 ммоль) та триетиламін (124 мкл, 0,89 ммоль) та перемішували реакційну суміш впродовж ночі. Суміш вливали у H_2O (50 мл) та екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію (50 мл) та сушили над $MgSO_4$. Матеріал у ТГФ/ $MeOH/H_2O$ (3:2:1, 5 мл) обробляли $LiOH$ (250 мг) та перемішували впродовж 2 годин. Суміш окисляли $AcOH$ (pH ~2) та суміш вливали у H_2O (50 мл) та екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію (50 мл) та сушили над $MgSO_4$. Очищення методом SiO_2 колонкової хроматографії (40 г SiO_2 Combiflash HP Gold, 0–10 % $MeOH/CH_2Cl_2$), потім методом препаративної ВЕРХ (5–100 % $MeCN/H_2O$, 0,1 % модифікатор трифтороцтова кислота) забезпечувало одержання сполуки 27 (9,4 мг, 9 %) у вигляді білої твердої речовини (сіль ТФА).

1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) 7,25 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,11 (br s, 1H), 2,62 (br m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,60 (br m, 5H);

РХМС m/z $[M+H]^+$ 367;

ВЕРХ (RP: 6–98 % $MeCN-H_2O$ градієнт, 0,05 % ТФА модифікатор) час утримання =4,430 хвилин (>95 % чистота при 254 нм).

Сполука 28

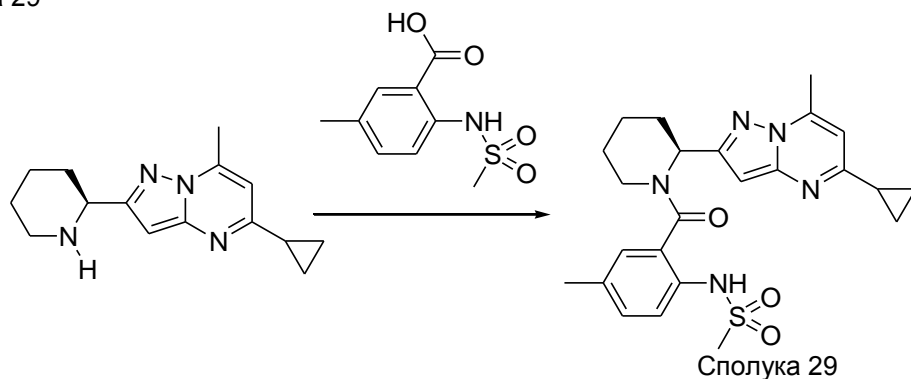


НАТУ (137 мг, 0,36 ммоль) додавали до розчину 5-фтор-2-(метилсульфонамідо)бензойної кислоти (73 мг, 0,31 ммоль) у ДМФА (5 мл) та перемішували 15 хвилин. Додавали проміжну сполуку 29 (87 мг вихідного в-ва, 0,24 ммоль) та триетиламін (100 мкл, 0,72 ммоль) та перемішували реакційну суміш впродовж ночі. Суміш вливали у H_2O (50 мл) та екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію (50 мл) та сушили над MgSO_4 . Очищення методом SiO_2 колонкової хроматографії (4 г SiO_2 Combiflash HP Gold, 0–10 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), потім методом препаративної ВЕРХ (5–100 % $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, 0,1 % модифікатор трифтороцтова кислота) забезпечувало одержання сполуки 28 (5,3 мг, 5 %) у вигляді білої твердої речовини (сіль ТФА).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476;

ВЕРХ (RP: 6–98 % $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$ градієнт, 0,05 % ТФА модифікатор) час утримання = 3,867 хвилин (>95 % чистота при 254 нм).

Сполука 29



2-метансульфонамідо-5-метилбензойну кислоту (1,0 г, 4,36 ммоль), НАТУ (1,5 г, 5,2 ммоль) розчиняли у безводному ДМФА (8 мл). Після активації впродовж 1 години, до зазначеної вище сполуки додавали проміжну сполуку 31 (0,32 г, 1,25 ммоль) та триетиламін (0,17 мл). Реакційну суміш перемішували у атмосфері азоту впродовж 5 годин. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 29. (Вихід 0,56 г, 90 %).

^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 7,40-7,31 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,36 (s, 2H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,67-1,48 (m, 3H), 1,08-1,02 (m, 2H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ потрібно: 468,58. Отримано 468,20 час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,92, 98 %.

Проміжна сполука 32



3-метилпіколінову кислоту (10 г, 72,9 ммоль) у EtOH (80 мл) та воді (80 мл) обробляли PtO_2 (4 г) та поміщали у атмосферу H_2 (60 фунтів/кв. дюйм). Суміш енергійно струшували впродовж 18 годин, потім PtO_2 дегазували вакуумом впродовж 30 хвилин. Суміш фільтрували через целітну пластинку, яку промивали EtOH (3×50 мл) та H_2O (3×80 мл). Розчин концентрували з одержанням (+/-) цис-3-метилпіперидин-2-карбонової кислоти, яку використовували без подальшого очищення.

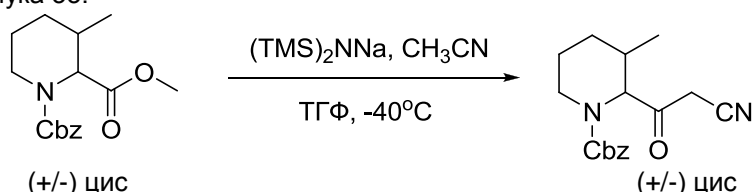
(+/-)-Цис-3-метилпіперидин-2-карбонову кислоту (10,4 г, 72,9 ммоль) у 1,4-діоксані (200 мл) та 1 N NaOH (218 мл, 219 ммоль) обробляли CBzCl (15,4 мл, 109 ммоль) та перемішували впродовж 18 годин. Суміш концентрували та суспендували отриману тверду речовину у EtOAc (200 мл), після чого суміш фільтрували. Тверді речовини промивали EtOAc (3 × 50 мл) та сушили розчин над MgSO₄. Розчин концентрували з одержанням (+/-)-цис-1-(бензилоксикарбоніл)-3-метилпіперидин-2-карбонової кислоти, яку використовували без подальшого очищення.

(+/-) Цис-1-(бензилоксикарбоніл)-3-метилпіперидин-2-карбонову кислоту (20,2 г, 72,9 ммоль) у MeOH (300 мл) охолоджували до 0 °C та обробляли SOCl₂ (13,3 мл, 182 ммоль). Суміш нагрівали до температури навколишнього середовища та перемішували впродовж 18 годин. Суміш концентрували. Сирий матеріал очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі (0-20 % EtOAc у гексанах) з одержанням проміжної сполуки 32. Вихід: 2,6 г, 8 %

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,34 (m, 5H), 5,18-5,03 (m, 2H), 4,74 (d, J=4,8 Гц, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,68 (m, 3H), 3,31 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,62-1,45 (m, 2H), 1,33 (m, 1H), 1,02 (m, 3H).

PX/MS (m/z): 291,9 [M+H]⁺

Проміжна сполука 33.



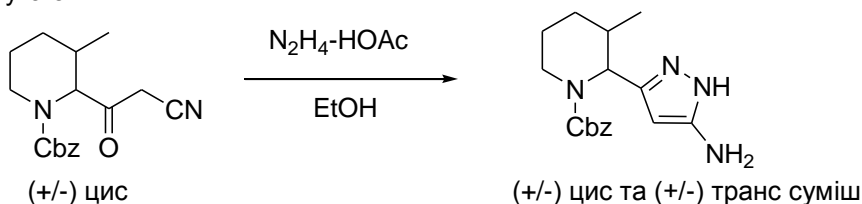
Розчиняли безводний ацетонітрил (1,4 мл, 26,6 ммоль) у безводному ТГФ (10 мл) та перемішували у атмосфері аргону у бані з сухим льодом/ацетонітрилом (-40 °C). Додавали 1Н натрій біс(триметилсиліл)аміду у ТГФ (17,7 мл, 17,7 ммоль) по краплям впродовж 20 хвилин. Отриману реакційну суміш перемішували впродовж 1 години при тих же умовах.

Розчиняли суміш ізомерів проміжної сполуки 32 (2,6г, 8,8 ммоль) у безводному ТГФ (10 мл) та перемішували у атмосфері аргону при температурі -78 °C, потім переносили у реакційну суміш по краплям. Реакційну суміш перемішували впродовж 6 годин у атмосфері аргону при температурі -40 °C. Додавали оцтову кислоту (2 мл, 34,4 ммоль), та повільно нагрівали реакційну суміш до кімнатної температури. Розводили етилацетатом та промивали 5 % водним розчином лимонної кислоти, насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі (лінійний градієнт від 0-30 % EtOAc у гексанах) з одержанням проміжної сполуки 33 у вигляді суміші ізомерів (1,2 г, 45 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,36 (m, 5H), 5,15 (m, 2H), 4,78 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,05-2,90 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,60-1,49 (m, 3H), 1,08 (m, 3H).

PX/MS (m/z): 300,9 [M+H]⁺

Проміжна сполука 34.

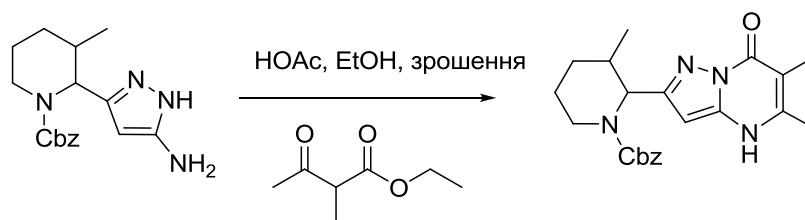


Розчиняли суміш ізомерів проміжної сполуки 33 (1,2 г, 4 ммоль) у етанолі (40 мл). Додавали HOAc (1,8 мл, 32 ммоль), потім гідрозин-гідрат (1,2 мл, 16 ммоль). Перемішували при кімнатній температурі впродовж 9 годин. Додавали ще HOAc (1 мл) та гідрозин-гідрат (0,6 мл) та перемішували впродовж 20 годин. Концентрували при зниженому тиску. Розводили етилацетатом та промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску. Очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі (лінійний градієнт від 0-5 % MeOH у ДХМ) з одержанням суміші обох (+/-) цис та (+/-) транс продуктів проміжної сполуки 34 (0,9 г, 72 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,31 (m, 5H), 5,70-5,50 (m, 1H), 5,15 (m, 3H), 4,04 (m, 1H), 3,05-2,90 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 3H), 1,58-1,38 (m, 3H), 1,11-0,79 (m, 3H).

PX/MS (m/z): 315,1 [M+H]⁺

Проміжна сполука 35.

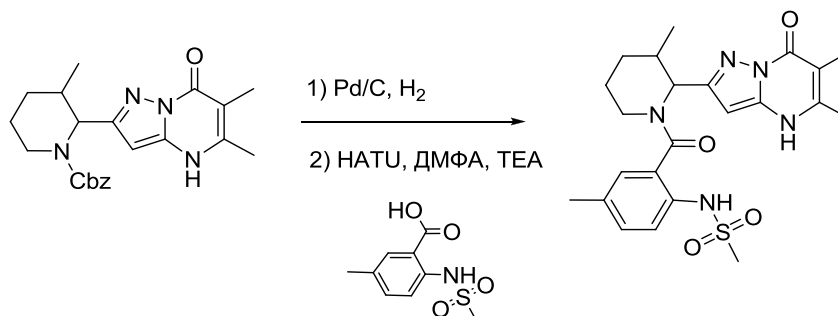


Розчиняли суміш ізомерів проміжної сполуки 34 (0,9 г, 2,86 ммоль) у EtOH (50 мл). Додавали HOAc (3,3 мл, 57,2 ммоль) та етил-2-метил-ацетоацетат (2,3 мл, 14,3 ммоль). Перемішували із зворотним холодильником впродовж 2 годин. Концентрували при зниженому тиску. Розводили етилацетатом та промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі (лінійний градієнт від 0-10 % MeOH у ДХМ) з одержанням проміжної сполуки 35 (діастереометрична суміш цис та транс ізомерів, 1,1 г, 98 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,32 (m, 5H), 5,95-5,82 (m, 1H), 5,39-5,21 (m, 1H), 5,16-5,05 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,02-2,78 (m, 1H), 2,36 (m, 3H), 2,09 (m, 3H), 2,00-1,75 (m, 3H), 1,58-1,38 (m, 2H), 1,16-0,85 (m, 3H).

PX/MS (m/z): 395,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Сполуки 30 та 31



Розчиняли суміш ізомерів проміжної сполуки 43 (бензил 2-(5,6-диметил-7-оксо-4,7-дигідропіразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)-3-метилпіперидин-1-карбоксилат) (50 мг, 0,126 ммоль) у MeOH. Додавали Pd/C та перемішували у атмосфері водню впродовж 2 годин. Фільтрували реакційну суміш через целіт та промивали MeOH. Концентрували при зниженому тиску сушили у високому вакуумі. Додавали при перемішуванні 5-метил-2-(метилсульфонамідо)бензойна кислота (32 мг, 0,139 ммоль) з HATU (63 мг, 0,167 ммоль) та розчиняли у безводному ДМФА (500 мкл). Перемішували впродовж 1 години. Розчиняли 5,6-диметил-2-(3-метилпіперидин-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-7(4H)-он після гідрогенезації у безводному ДМФА (500 мкл) та додавали до реакційної суміші. Додавали триетиламін (384 мкл, 2,75 ммоль) та перемішували впродовж 16 годин. Розводили етилацетатом та промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску. Очищали сирий матеріал методом C_{18} препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 30, (9 мг) як першого елюйованого продукту, та сполуки 31 (13 мг) як другого елюйованого матеріалу.

Сполука 30 (перший пік елюювання)

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,38-7,26 (m, 3H), 7,12 (m, 1H), 6,12-5,93 (m, 1H), 3,85-3,40 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,25-2,80 (m, 1H), 2,38-2,34 (m, 6H), 2,09 (m, 3H), 1,93-1,60 (m, 3H), 1,26 (m, 2H), 1,12 (m, 2H), 0,99-0,87 (m, 3H).

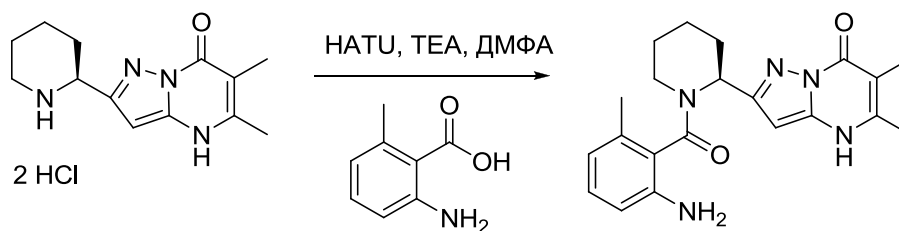
PX/MS (m/z): 472,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Сполука 31 (другий пік елюювання)

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,37-7,24 (m, 3H), 6,07 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,38 (m, 6H), 2,08 (m, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,40 (m, 1H), 1,30 (m, 3H).

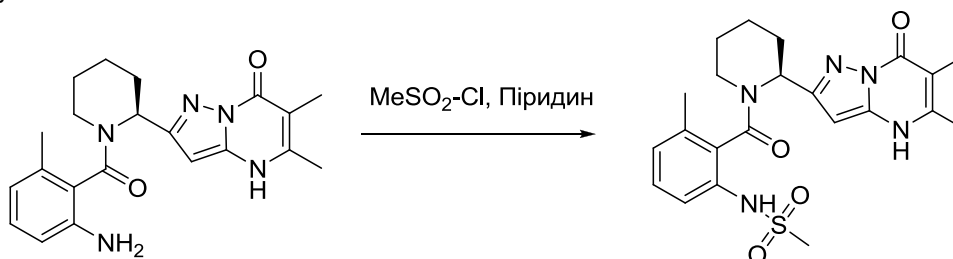
PX/MS (m/z): 472,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Проміжна сполука 36



Змішували 2-аміно-6-метил-бензойну кислоту (24 мг, 0,157 ммоль) з HATU (60 мг, 0,157 ммоль) та розчиняли у безводному ДМФА (500 мкл). Перемішували впродовж 1 години. Розчиняли проміжну сполуку 6 ((S)-5,6-диметил-2-(піперидин-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-7(4H)-он гідрохлорид) (25 мг, 0,078 ммоль) у безводному ДМФА (500 мкл) та додавали до реакційної суміші. Додавали триетиламін (54 мкл, 0,39 ммоль) та перемішували впродовж 16 годин. Розводили етилацетатом та промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску з одержанням сирової проміжної сполуки 36 (19 мг), який використовували на наступній стадії без очищення.

Сполука 32.

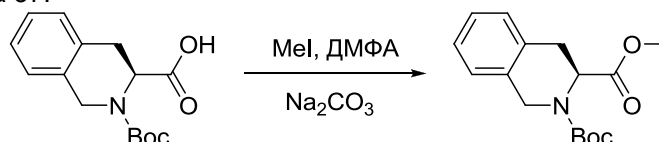


Розчиняли (S)-2-(1-(2-аміно-6-метилбензоїл)піперидин-2-іл)-5,6-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-7(4H)-он (Проміжна сполука 36) (19 мг, 0,05 ммоль) у безводному піридині (500 мкл) та додавали метансульфоніл-хлорид (4,7 мкл, 0,06 ммоль) та перемішували впродовж 16 годин. Концентрували при зниженому тиску. Очищали сирий матеріал методом C_{18} препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 32. Вихід: 6,9 мг, 19 % за 2 стадії.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9,03 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 6,21 (m, 1H), 5,89 (m, 1H), 3,40-3,25 (m, 5H), 2,44-2,25 (m, 8H), 2,04-1,97 (m, 4H), 1,67-1,25 (m, 4H).

РХ/МС (m/z): 458,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

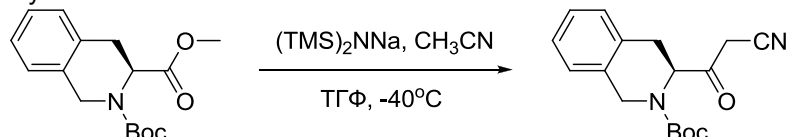
Проміжна сполука 37.



Слідували процедурі, описаній для приготування проміжної сполуки 16, але з використанням (S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-карбонової кислоти. Вихідна кислота (500 мг, 1,8 ммоль) давала проміжну сполуку 37 (515 мг, 98 % вихід).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7,12 (m, 4H), 5,14-4,77 (m, 1H), 4,72-4,45 (m, 2H), 3,65 (m, 3H), 3,23-3,15 (m, 2H), 1,53-1,46 (m, 9H).

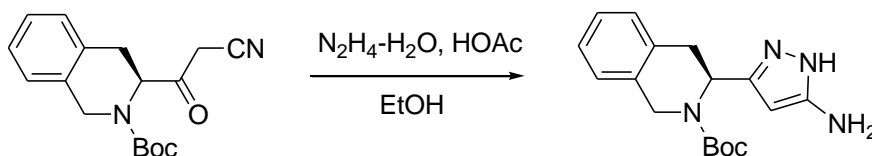
Проміжна сполука 38



Використовували ту ж процедуру, що і для приготування проміжної сполуки 17, використання проміжної сполуки 37 (515 мг, 1,77 ммоль) давало ціанокетоніву проміжну сполуку 38 (419 мг, 79 % вихід).

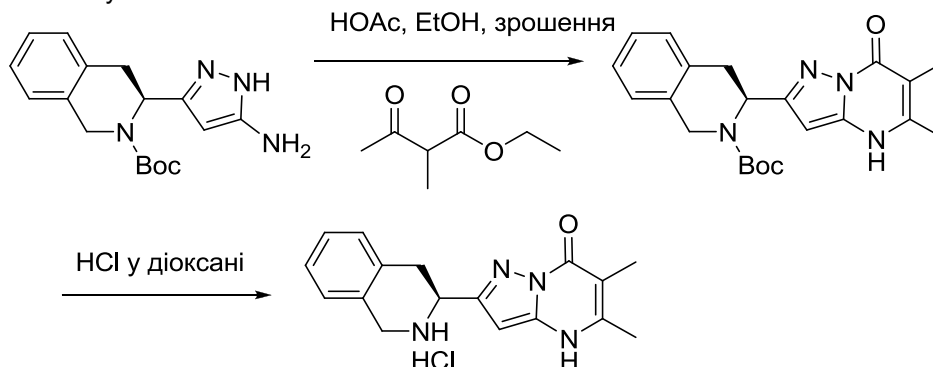
РХ/МС (m/z): 299,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Проміжна сполука 39.



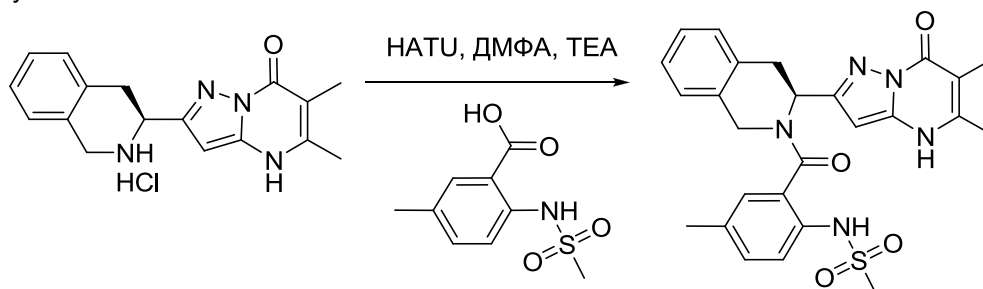
Використовували ту ж процедуру, що і для приготування проміжної сполуки 18. Вихідний матеріал - ціанокетонтова проміжна сполука 38 (419 мг, 1,4 ммоль) давала проміжну сполуку 39 (320 мг, 73 % вихід).

5 PX/МС (m/z): 314,9 [M+H]⁺
Проміжна сполука 40.



Проводили конденсацію проміжної сполуки 39 з кето-ефіром при виконанні процедури, описаної для приготування проміжної сполуки 19, потім продукт робили незахищеним згідно процедури, описаної для проміжної сполуки 6. Вихідний матеріал - амінопіразольна проміжна сполука 39 (320 мг, 1,02 ммоль) давала проміжну сполуку 40 (357 мг, 97 % вихід).

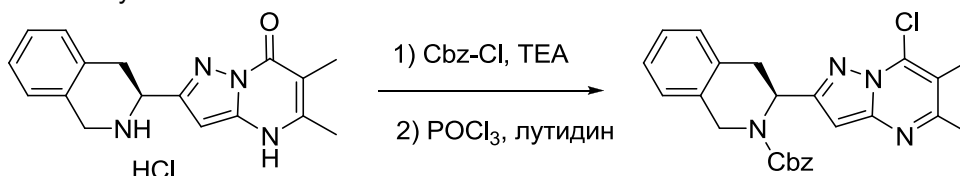
10 PX/МС (m/z): 295,1 [M+H]⁺
Сполука 33.



15 Змішували 5-метил-2-(метилсульфонамідо)бензойну кислоту (23 мг, 0,1 ммоль) з HATU (46 мг, 0,12 ммоль) та розчиняли у безводному ДМФА (500 мкл). Перемішували впродовж 1 години. Додавали проміжну сполуку 40 (S)-5,6-диметил-2-(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-7(4Н)-ону гідрохлорид (33 мг, 0,1 ммоль), потім TEA (70 мкл, 0,5 ммоль). Перемішували впродовж 2 годин. Реакційну суміш розводили ацетонітрилом (1 мл) та очищали препаративною ВЕРХ з одержанням зазначеної у назві сполуки 33 (28,5 мг, 46 % вихід).

20 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,41-6,89 (m, 7H), 6,10-5,95 (m, 1H), 5,30-5,18 (m, 1H), 4,61-4,54 (m, 2H), 3,52-3,40 (m, 2H), 3,06-2,99 (m, 3H), 2,36-2,24 (m, 6H), 2,00-1,98 (m, 3H).

PX/МС (m/z): 506,1 [M+H]⁺
Проміжна сполука 41



25 Змішували проміжну сполуку 40 (S)-5,6-диметил-2-(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-7(4Н)-ону гідрохлорид (271 мг, 0,819 ммоль) з безводним ДМФА (3 мл). Додавали триетиламін з одержанням рН 9-10. По краплям додавали Cbz-Cl (138 мкл, 0,983 ммоль), потім перемішували впродовж 2 годин. Розводили етилацетатом та промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували

30

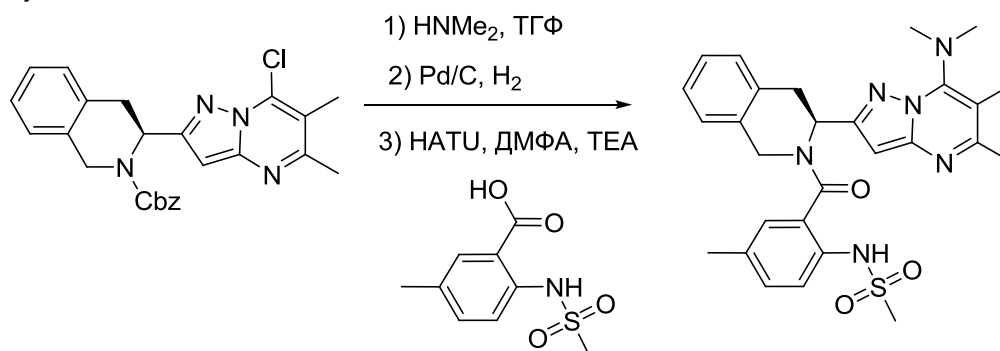
при зниженому тиску. Очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі (0-10 % MeOH в ДХМ) з одержанням СВЗ захищеного піримідинону (277 мг). РХ/МС (m/z): 429,1 [M+H]⁺

Розчиняли матеріал у 2,6-лутидині (5мл). Додавали POCl₃ (118 мкл, 1,29 ммоль) та перемішували при 120 °С у атмосфері Ar(г) впродовж 30 хвилин. Додавали ще 2,6-лутидину (5
5 мл) та POCl₃ (xs) та перемішували при 120 °С у атмосфері Ar(г) впродовж 60 хвилин. Концентрували при зниженому тиску, очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc у гексанах) з одержанням проміжної сполуки 41 (190 мг, 52 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,41-7,13 (m, 9H), 6,00-5,70 (m, 1H), 5,30-5,18 (m, 2H), 5,10-4,60 (m, 2H), 3,55-3,25 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

РХ/МС (m/z): 447,1 [M+H]⁺

Сполука 34

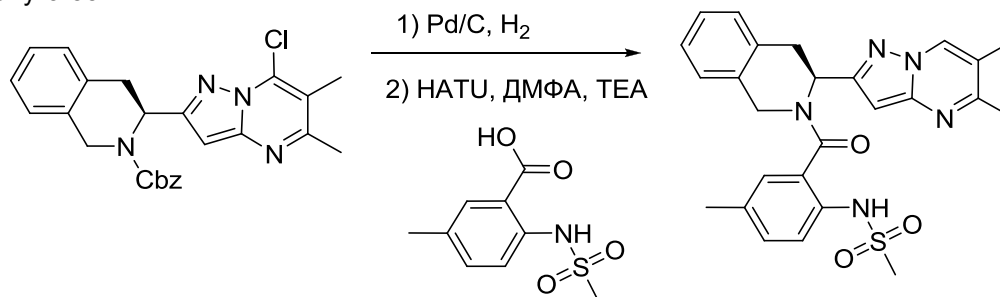


Розчиняли проміжну сполуку 41 (S)-бензил-3-(7-хлор-5,6-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилат (45 мг, 0,1 ммоль) у 2М диметиламіні у ТГФ (5 мл).
15 Перемішували впродовж 8 годин. Концентрували при зниженому тиску. Розчиняли отриманий матеріал у MeOH, додавали Pd/C та перемішували у атмосфері H₂(г) впродовж 16 годин. Фільтрували через целіт та концентрували при зниженому тиску. Змішували 5-метил-2-(метилсульфонамідо)-бензойну кислоту (25 мг, 0,11 ммоль) з HATU (46 мг, 0,12 ммоль) та розчиняли у безводному ДМФА (2 мл). Перемішували впродовж 1 години. Розчиняли продукт гідрогенезації у безводному ДМФА (1,5 мл) та додавали до реакційної суміші. Додавали TEA (42
20 мкл, 0,3 ммоль). Перемішували впродовж 2 годин. Розводили етилацетатом та промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску. Очищали препаративною ВЕРХ з одержанням сполуки 34 (14,9 мг, 23 %
25 вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,39-6,89 (m, 7H), 6,49-6,11 (m, 1H), 6,30-5,44 (m, 1H), 5,17-4,54 (m, 2H), 3,65-3,45 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,02-2,91 (m, 3H), 2,54-2,50 (m, 3H), 2,38-2,25 (m, 6H).

РХ/МС (m/z): 533,2 [M+H]⁺

Сполука 35



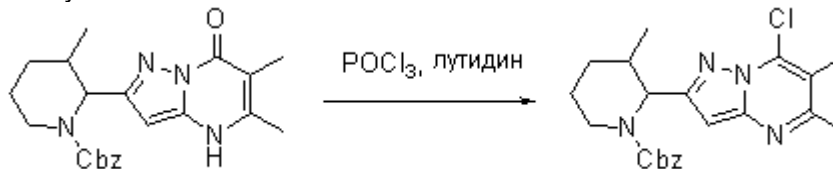
Розчиняли проміжну сполуку 41 (S)-бензил-3-(7-хлор-5,6-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилат (70 мг, 0,15 ммоль) у ТГФ/MeOH (2 мл: 2 мл). Додавали TEA (44 мкл, 0,31 ммоль) та Pd/C та перемішували у атмосфері H₂(г) впродовж 4
35 годин. Фільтрували через целіт та концентрували при зниженому тиску. Змішували 5-метил-2-(метилсульфонамідо)бензойну кислоту (39 мг, 0,171 ммоль) з HATU (71 мг, 0,6 ммоль) та розчиняли у безводному ДМФА (2 мл). Перемішували впродовж 1 години. Розчиняли продукт гідрогенезації у безводному ДМФА (2 мл) та додавали до реакційної суміші. Додавали TEA (130 мкл, 0,93 ммоль). Перемішували впродовж 16 годин. Розводили етилацетатом та промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду
40 натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували

при зниженому тиску. Очищали препаративною ВЕРХ з одержанням сполуки 35 (32,5 мг, 36 % вихід).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,81-8,58 (m, 1H), 7,60-6,83 (m, 7H), 6,39 (m, 1H), 5,34-5,17 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,50-3,34 (m, 2H), 3,03-2,94 (m, 3H), 2,47-2,45 (m, 3H), 2,38-2,34 (m, 3H), 2,24-2,23 (m, 3H).

PX/МС (m/z): 490,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Проміжна сполука 42.

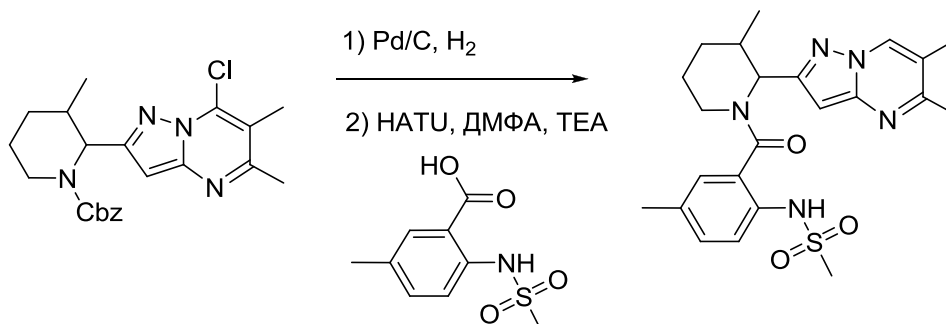


Розчиняли бензил 2-(5,6-диметил-7-оксо-4,7-дигідропіразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)-3-метилпіперидин-1-карбоксилат (Проміжна сполука 35) (200 мг, 0,51 ммоль) у 2,6-лутидині (1 мл). Додавали POCl_3 (93 мкл, 1,01 ммоль) та перемішували при 120 °С у атмосфері $\text{Ar}(\text{r})$ впродовж 3 годин. Концентрували при зниженому тиску, очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc у гексанах) з одержанням проміжної сполуки 42 (суміш (+/-) цис та (+/-) транс ізомерів, 158 мг, 74 % вихід).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,32-7,20 (m, 5H), 6,40 (s, 1H), 5,45-5,32 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,10-3,15 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,90-1,40 (m, 3H), 1,21 (m, 3H), 0,85 (m, 1H).

PX/МС (m/z): 413,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Сполука 36



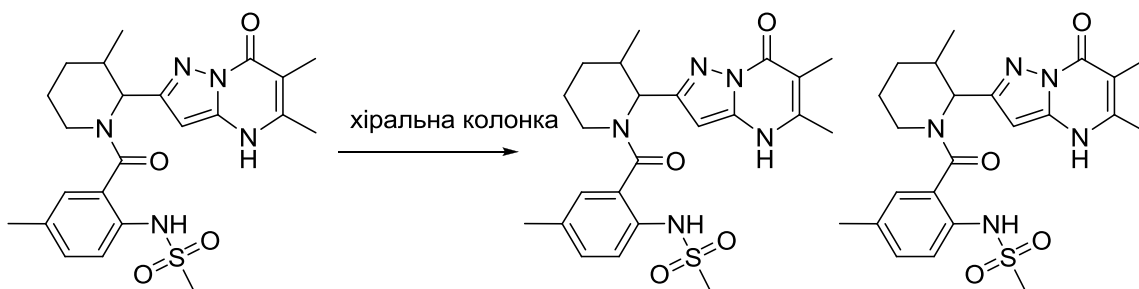
Сполука 36

Розчиняли проміжну сполуку 42 (бензил-2-(7-хлор-5,6-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)-3-метилпіперидин-1-карбоксилат) (52 мг, 0,126 ммоль) у MeOH (2 мл). Додавали TEA (35 мкл, 0,278 ммоль) та Pd/C та перемішували у атмосфері $\text{H}_2(\text{r})$ впродовж 1 години. Фільтрували через целіт та концентрували при зниженому тиску. Змішували 5-метил-2-(метилсульфонамідо)бензойну кислоту (32 мг, 0,139 ммоль) з HATU (63 мг, 0,167 ммоль) та розчиняли у безводному DMF (1 мл). Перемішували впродовж 1 години. Розчиняли продукт гідрогенізації у безводному DMF (1 мл) та додавали до реакційної суміші. Додавали TEA (58 мкл, 0,417 ммоль). Перемішували впродовж 16 годин. Розводили етилацетатом та промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску. Очищали препаративною ВЕРХ з одержанням ((+/-) суміші одного діастереоізомеру зазначеної у назві сполуки 36 (25,2 мг, 35 % вихід).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,95-8,70 (m, 1H), 7,55-7,25 (m, 3H), 6,51 (m, 1H), 5,94 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,91 (m, 3H), 2,72 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,90-1,50 (m, 3H), 1,32 (m, 4H).

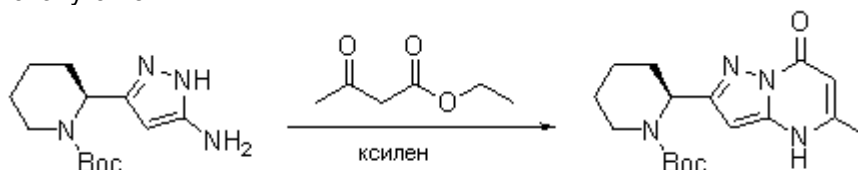
PX/МС (m/z): 456,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Сполука 37 та 38.



Сполуку 30 (6,7 мг) розділяли, використовуючи колонку Chiralpak IC з MeOH:EtOH (1:1) як рухомої фази з одержанням зазначеної у назві сполуки 37 як першої елюйованої сполуки та сполуки 38 як другої елюйованої сполуки (по 2,5 мг кожна).

Проміжна сполука 43

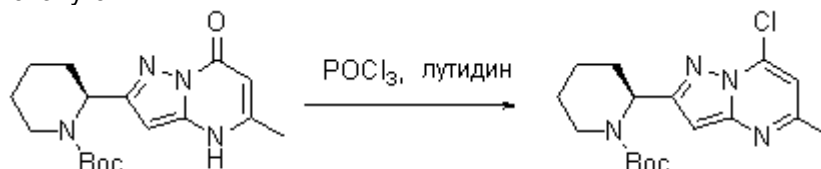


Розчиняли проміжну сполуку 4 (266 мг, 1 ммоль) у ксилені (5 мл). Додавали етил-ацетоацетат (140 мкл, 1,1 ммоль) та перемішували при 140 °С впродовж 1,5 годин. Додавали ще етил-ацетоацетат (50 мкл) та перемішували при 140 °С впродовж 1 години. Концентрували при зниженому тиску, очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі (0-10 % MeOH у EtOAc) з одержанням проміжної сполуки 43 (145 мг, 44 % вихід).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 5,75 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,30 (bs, 1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,40-1,25 (m, 11H).

РХ/МС (m/z): 332,9 [M+H]⁺

Проміжна сполука 44

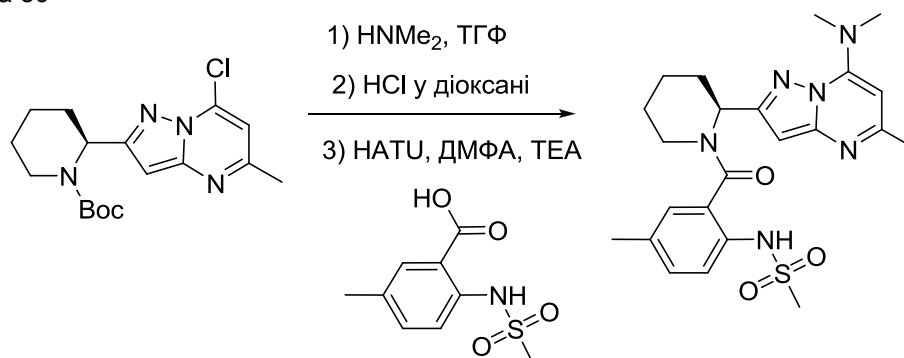


Розчиняли проміжну сполуку 43 (S)-трет-бутил-2-(5-метил-7-оксо-4,7-дигідропіразоло[1,5-a]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (145 мг, 0,436 ммоль) у 2,6-лутидині (0,5 мл). Додавали POCl₃ (80 мкл, 0,872 ммоль) та перемішували при 120 °С впродовж 1 години. Концентрували при зниженому тиску, очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc у гексанах) з одержанням проміжної сполуки 44 (5 мг, 3 % вихід).

^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,10 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,57 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,52-1,47 (m, 11H).

РХ/МС (m/z): 351,0 [M+H]⁺

Сполука 39

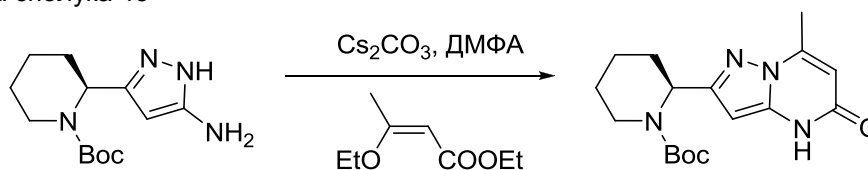


Розчиняли проміжну сполуку 44 ((S)-трет-бутил-2-(7-хлор-5-метилпіразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (5 мг, 0,014 ммоль) у 2М диметиламіні у ТГФ (5 мл). Перемішували впродовж 1 години. Концентрували при зниженому тиску. Розчиняли отриманий матеріал у EtOAc та промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску. Розчиняли у 4Н HCl у діоксані (1 мл) та перемішували впродовж 1 години. Концентрували при зниженому тиску, сушили у високому вакуумі. Змішували 5-метил-2-(метилсульфонамідо)бензойної кислоти (4,3 мг, 0,019 ммоль) з НАТУ (7,4 мг, 0,0196 ммоль) та розчиняли у безводному ДМФА (200 мкл). Перемішували впродовж 1 години. Розчиняли продукт де-трет-бутоксикарбоніл у безводному ДМФА (300 мкл) та додавали до реакційної суміші. Додавали TEA (10 мкл, 0,07 ммоль). Перемішували впродовж 2 годин. Розводили MeOH та очищали препаративною ВЕРХ з одержанням сполуки 39 (6,2 мг, 76 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,34-7,20 (m, 3H), 6,50-6,10 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,75 (bs, 6H), 3,55-3,20 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,50-2,05 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,80-1,60 (m, 4H).

РХ/МС (m/z): 471,2 [M+H]⁺

Проміжна сполука 45

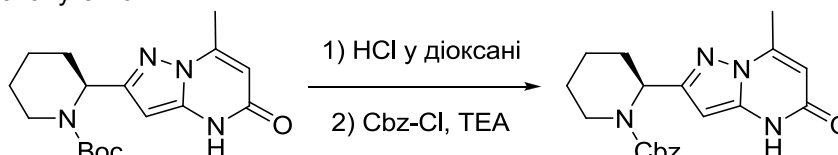


Розчиняли проміжну сполуку 4 (10г, 37,5 ммоль) у безводному ДМФА (60 мл). Додавали етил 3-етокси-2-бутеноат (11 г, 67,5 ммоль) та карбонат цезію (18 г, 56,3 ммоль). Перемішували при 110 °С впродовж 48 годин. Охолоджували до кімнатної температури. Розводили етилацетатом та промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску. Очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі (0-80 % EtOAc у гексанах) з одержанням проміжної сполуки 45 (9,55 г, 77 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 5,86 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,40 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,58-1,45 (m, 11H).

РХ/МС (m/z): 333,1 [M+H]⁺

Проміжна сполука 46

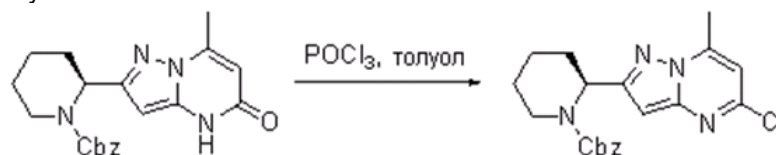


Розчиняли проміжну сполуку 45 ((S)-трет-бутил-2-(7-метил-5-оксо-4,5-дигідропіразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилат) (1,68 г, 5 ммоль) у 4Н HCl у діоксані (5 мл) та перемішували впродовж 1 години. Концентрували при зниженому тиску сушили у високому вакуумі з одержанням твердої речовини, яку потім змішували з ТГФ (10 мл) та TEA (2,1 мл, 15 ммоль). По краплям додавали Cbz-Cl (739 мкл, 5,25 ммоль). Перемішували впродовж 1 години. Розводили етилацетатом та промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску. Очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі (0-80 % EtOAc у гексанах) з одержанням проміжної сполуки 46 (929 мг, 51 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,31 (m, 5H), 5,85 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,47 (m, 1H), 5,20-5,10 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,63-1,51 (m, 4H).

РХ/МС (m/z): 367,2 [M+H]⁺

Проміжна сполука 47



Змішували проміжну сполуку 46 ((S)-бензил-2-(7-метил-5-оксо-4,5-дигідропіразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилат) (848 мг, 2,3 ммоль) з толуолом (7 мл). Додавали

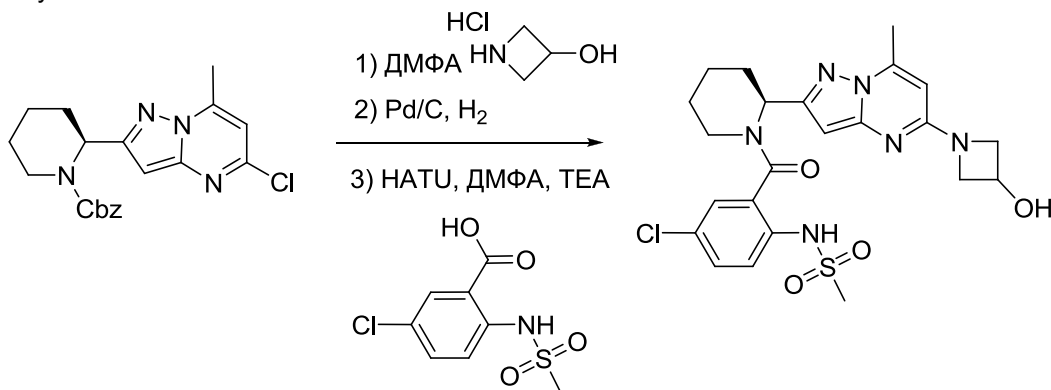
POCl₃ (635 мкл, 6,94 ммоль) та перемішували при 110 °С впродовж 1,5 годин. Концентрували при зниженому тиску. Розчиняли етилацетатом та промивали двічі насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску.

Очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі (0-30 % EtOAc у гексанах) з одержанням проміжної сполуки 47 (425 мг, 48 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7.29 (m, 5H), 6.88 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.64 (m, 1H), 5.21-5.10 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.67-1.49 (m, 4H).

PX/МС (m/z): 385,0 [M+H]⁺

Сполука 40



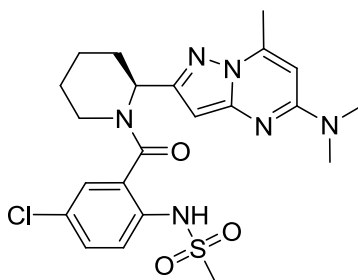
Розчиняли проміжну сполуку 47 ((S)-бензил-2-(5-хлор-7-метилпіразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилат) (43 мг, 0,109 ммоль) у ДМФА (500 мкл). Додавали 3-гідроксиацетидин хлориду водню (120 мг, 1,09 ммоль) та ТЕА (304 мкл, 2,18 ммоль). Перемішували при 70 °С впродовж 2 годин. Охолоджували до кімнатної температури. Розчиняли етилацетатом та промивали двічі насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску. Розчиняли матеріал у MeOH, додавали Pd/C та перемішували у атмосфері H₂(г) впродовж 1 години. Фільтрували через целіт та концентрували при зниженому тиску.

Змішували 5-хлор-2-(метилсульфонамідо)бензойну кислоту (28 мг, 0,109 ммоль) з HATU (42 мг, 0,109 ммоль) та розчиняли у безводному ДМФА (300 мкл). Перемішували впродовж 1 години. Розчиняли продукт гідрогенізації у безводному ДМФА (300 мкл) та додавали до реакційної суміші. Додавали ТЕА (30 мкл, 0,218 ммоль). Перемішували впродовж 12 годин. Розводили ацетонітрилом та очищали препаративною ВЕРХ з одержанням сполуки 40 (22 мг, 32 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7.49 (m, 3H), 6.26 (m, 1H), 6.08 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.47-3.34 (m, 2H), 3.01 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.40-2.05 (m, 2H), 1.73-1.50 (m, 4H).

PX/МС (m/z): 519,2 [M+H]⁺

Сполука 41

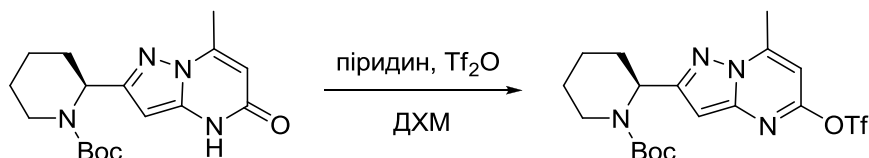


Слідували процедурі, описаній для приготування сполуки 40 (4,6 мг) та проміжної сполуки 47, з тією різницею, що замінювали диметиламін на гідроксил-ацетидин.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7.53-7.40 (m, 3H), 6.40 (m, 1H), 5.97 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.15 (s, 6H), 2.98 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.71-1.55 (m, 4H).

PX/МС (m/z): 491,2 [M+H]⁺

Проміжна сполука 48

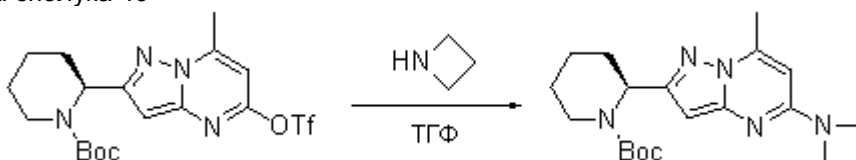


Розчиняли проміжну сполуку 46 (S)-трет-бутил-2-(7-метил-5-оксо-4,5-дигідропіразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (100 мг, 0,3 ммоль) у безводному ДХМ (3 мл) та при 0 °С у атмосфері азоту. Додавали піридин (121 мкл, 1,5 ммоль). По краплям додавали сульфоновий ангідрид трифторметану (76 мкл, 0,45 ммоль). Нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 2 годин. Додавали ще піридину (300 мкл) та Tf₂O (76 мкл). Перемішували впродовж 2 годин. Концентрували при зниженому тиску. Розчиняли етилацетатом та промивали двічі насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску. Очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі (0-20 % EtOAc в гексанах) з одержанням проміжної сполуки 48 (97 мг, 70 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 6,85 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,59 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 11H).

PX/MS (m/z): 365,1 [M+H]⁺

Проміжна сполука 49

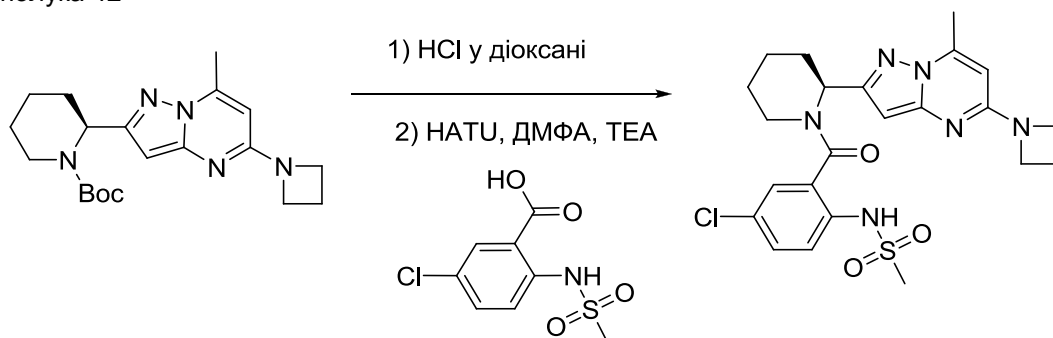


Розчиняли (S)-трет-бутил-2-(7-метил-5-(трифторметилсульфонілокси)піразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (46 мг, 0,1 ммоль) у ТГФ (1мл). Додавали ацетидин (68 мкл, 1 ммоль). Перемішували при 70 °С впродовж 2 годин. Охолоджували до кімнатної температури. Розчиняли етилацетатом та промивали двічі насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску. Очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі (0-60 % EtOAc у гексанах) з одержанням проміжної сполуки 49 (29 мг, 78 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 5,96 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,44 (m, 1H), 4,15-4,11 (m, 4H), 4,01 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,45-2,38 (m, 3H), 1,81 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 11H).

PX/MS (m/z): 372,2 [M+H]⁺

Сполука 42

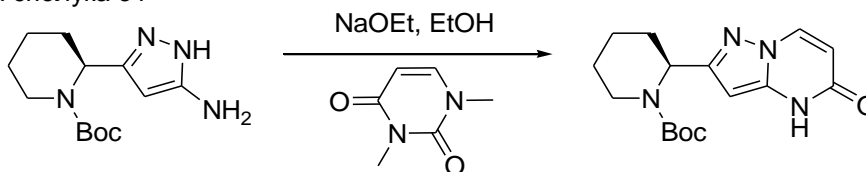


Розчиняли проміжну сполуку (S)-трет-бутил-2-(5-(ацетидин-1-іл)-7-метилпіразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксил (Проміжна сполука 49) (29 мг, 0,078 ммоль) у 4Н НСІ у діоксані (1 мл) та перемішували впродовж 1 години. Концентрували при зниженому тиску. Додавали при перемішуванні 5-хлор-2-(метилсульфонамідо)бензойну кислоту (20 мг, 0,082 ммоль) з HATU (36 мг, 0,094 ммоль) та розчиняли у безводному ДМФА (1 мл). Перемішували впродовж 1,5 годин. Розчиняли зазначений вище амін у безводному ДМФА (1 мл) та додавали до реакційної суміші. Додавали ТЕА (44 мкл, 0,312 ммоль). Перемішували впродовж 12 годин. Розводили етилацетатом та промивали двічі насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску. Очищали препаративною ВЕРХ з одержанням сполуки 42 (24 мг, 61 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,52 (m, 3H), 6,15-5,92 (m, 2H), 4,90-4,58 (m, 1H), 4,17-4,13 (m, 4H), 3,42 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,35-2,20 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,75-1,50 (m, 4H).

РХ/МС (m/z): 503,3 [M+H]⁺

Проміжна сполука 51

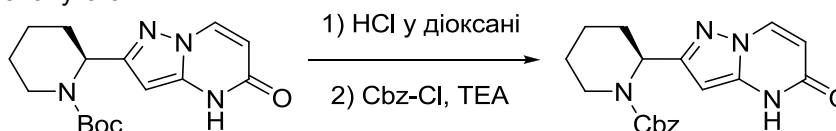


Змішували проміжну сполуку 4 (1,33 г, 5 ммоль) з диметил-урацилом (771 мг, 5,5 ммоль) у безводному EtOH (12 мл). Додавали 3М етоксиду натрію у етанолі (5,83 мл, 17,5 ммоль). Перемішували при 90 °С впродовж 3 годин. Охолоджували до кімнатної температури. Розводили етилацетатом та промивали двічі насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску. Очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі (0-60 % EtOAc у гексанах) з одержанням проміжної сполуки 51 (1,27 г, 80 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,29 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,78 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,40 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,54-1,45 (m, 11H).

РХ/МС (m/z): 319,0 [M+H]⁺

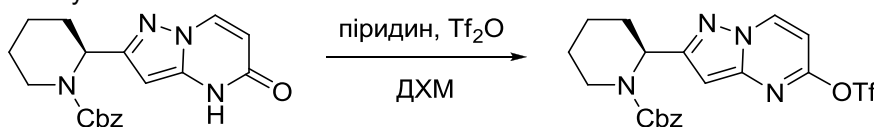
Проміжна сполука 52



Розчиняли проміжну сполуку 51 ((S)-трет-бутил-2-(5-оксо-4,5-дигідропіразоло[1,5-a]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилат) (1,35г, 4,27 ммоль) у 4Н HCl у діоксані (10 мл) та перемішували впродовж 1 години. Концентрували при зниженому тиску, сушили у високому вакуумі. Змішували з ТГФ (20 мл) та ТЕА (1,8 мл, 12,8 ммоль). По краплям додавали Cbz-Cl (630 мкл, 4,48 ммоль). Перемішували впродовж 2 годин. Розводили етилацетатом та промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску з одержанням твердої речовини, яку потім суспендували в суміші ДХМ/гексани (4 мл: 80 мл). Збирали тверду речовину та сушили у високому вакуумі з одержанням проміжної сполуки 52 (1,25г, 83 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,29 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,33 (m, 5H), 5,98 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,48 (m, 1H), 5,20-5,11 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,67-1,47 (m, 4H).

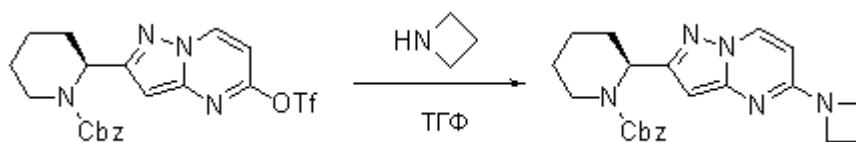
Проміжна сполука 53.



Розчин проміжної сполуки 52 ((S)-бензил-2-(5-оксо-4,5-дигідропіразоло[1,5-a]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилат) (462 мг, 1,31 ммоль) у безводному ДХМ (10 мл) перемішували у атмосфері азоту. Додавали піридин (530 мкл, 6,55 ммоль). Додавали сульфоновий ангідрид трифторметану (441 мкл, 2,62 ммоль) по краплям. Перемішували впродовж 1,5 годин. Концентрували при зниженому тиску. Розчиняли етилацетатом та промивали 5 % водним розчином лимонної кислоти та насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску. Очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі (0-20 % EtOAc у гексанах) з одержанням проміжної сполуки 53 (577 мг, 90 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,03 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (m, 5H), 6,90 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,66 (m, 1H), 5,22-5,12 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,68-1,48 (m, 4H).

Проміжна сполука 54

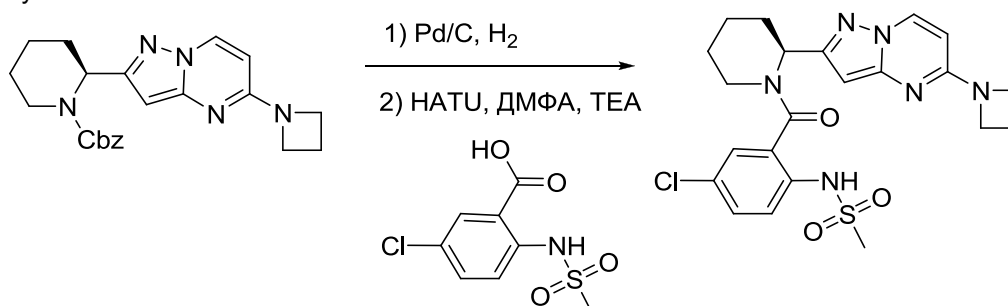


Розчиняли проміжну сполуку 53 ((S)-бензил-2-(5-(трифторметилсульфонілокси)піразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилат) (115 мг, 0,237 ммоль) у ТГФ (1мл). Додавали ацетидин (161 мкл, 2,37 ммоль). Перемішували при 70 °С впродовж 2 годин. Охолоджували до кімнатної температури. Розводили етилацетатом та промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 54 (78 мг, 84 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,31 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (m, 5H), 6,12 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,53 (m, 1H), 5,16 (m, 2H), 4,19-4,15 (m, 4H), 4,09 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,48-2,40 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,64-1,49 (m, 4H).

PX/МС (m/z): 392,3 [M+H]⁺

Сполука 43



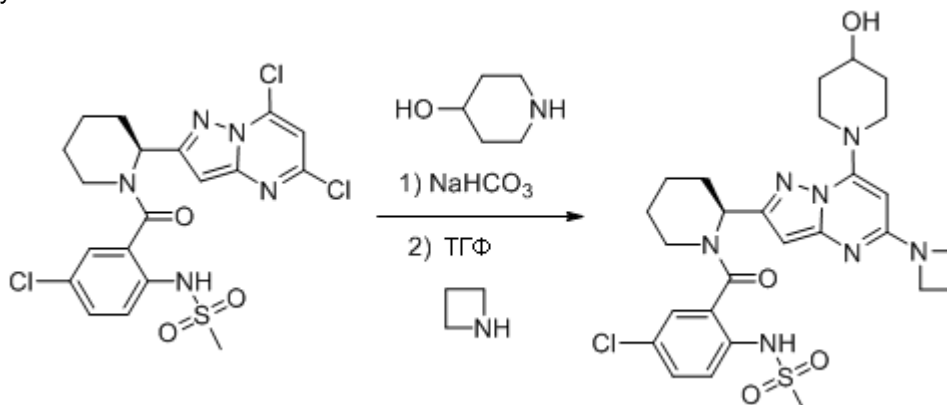
Розчиняли проміжну сполуку 54 ((S)-бензил-2-(5-(ацетидин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилат) (78 мг) у MeOH, додавали Pd/C та перемішували у атмосфері H₂(г) впродовж 1 години. Фільтрували через целіт та концентрували при зниженому тиску.

Змішували 5-хлор-2-(метилсульфонамідо)бензойну кислоту (51 мг, 0,205 ммоль) з HATU (78 мг, 0,205 ммоль) та розчиняли у безводному ДМФА (1 мл). Перемішували впродовж 1 години. Розчиняли продукт гідрогенізації у безводному ДМФА (1 мл) та додавали до реакційної суміші. Додавали TEA (52 мкл, 0,374 ммоль). Перемішували впродовж 16 годин. Розводили етилацетатом та промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску. Очищали препаративною ВЕРХ з одержанням сполуки 43 (49 мг, 54 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,75-8,45 (m, 1H), 7,68-7,43 (m, 3H), 6,20-6,12 (m, 2H), 6,02-5,95 (m, 1H), 4,90-4,50 (m, 1H), 4,21-4,17 (m, 4H), 3,30-3,18 (m, 1H), 2,98-2,94 (m, 3H), 2,49-2,25 (m, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,78-1,45 (m, 4H).

PX/МС (m/z): 489,2 [M+H]⁺

Сполука 44



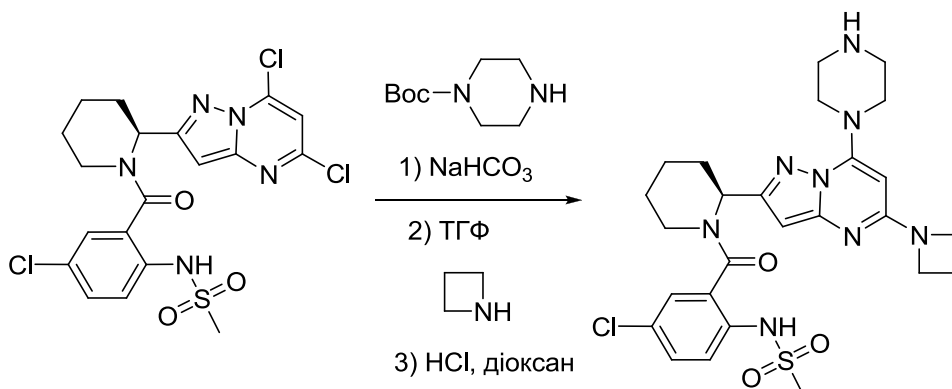
Розчиняли проміжну сполуку 56 ((S)-N-(4-хлор-2-(2-(5,7-дихлоропіразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоніл)феніл)метансульфонамід) (50 мг, 0,1 ммоль) у ТГФ (1,5 мл). Додавали гідроксипіперидин (10 мг, 0,1 ммоль) та бікарбонат натрію (10 мг, 0,12 ммоль). Перемішували

впродовж 1,5 годин. Розводили етилацетатом та промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску. Розчиняли у ТГФ (2 мл). Додавали ацетидин (68 мкл, 1 ммоль). Перемішували при 70 °С впродовж 2 годин. Концентрували при зниженому тиску.

Розводили етилацетатом та промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску. Очищали препаративною ВЕРХ з одержанням сполуки 44 (28 мг, 48 % вихід).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,50-7,40 (m, 3H), 6,18-5,95 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,25-4,15 (m, 6H), 3,93 (m, 1H), 3,56-3,40 (m, 3H), 3,04 (m, 3H), 2,51 (m, 2H), 2,40-2,05 (m, 4H), 1,78-1,60 (m, 4H).

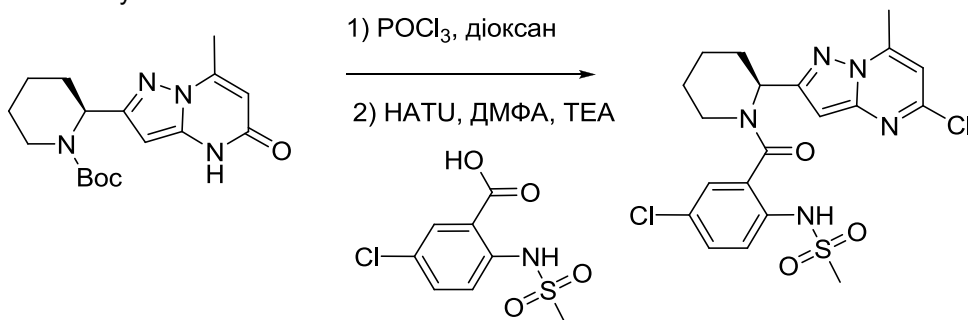
РХ/МС (m/z): 588,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Сполука 45



Розчиняли проміжну сполуку 56 ((S)-N-(4-хлор-2-(2-(5,7-дихлоропіразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоніл)феніл)метансульфонамід) (50 мг, 0,1 ммоль) у ТГФ (1,5 мл). Додавали бос-піперазин (17 мг, 0,1 ммоль) та бікарбонат натрію (10 мг, 0,12 ммоль). Перемішували впродовж 2 годин. Розводили етилацетатом та промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску. Розчиняли у ТГФ (1,5 мл). Додавали ацетидин (68 мкл, 1 ммоль). Перемішували при 70 °С впродовж 2,5 годин. Концентрували при зниженому тиску. Розводили етилацетатом та промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску. Розчиняли у 4Н НСІ у діоксані (2мл) та перемішували впродовж 1 години. Концентрували при зниженому тиску. Очищали препаративною ВЕРХ з одержанням сполуки 45 (26,9 мг, 44 % вихід).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,50-7,40 (m, 3H), 6,28-6,04 (m, 2H), 5,46 (s, 1H), 4,42 (m, 4H), 4,15 (m, 4H), 3,75 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,50 (s, 4H), 3,04 (s, 3H), 2,58 (m, 2H), 2,38-2,09 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 4H).

РХ/МС (m/z): 573,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Проміжна сполука 55



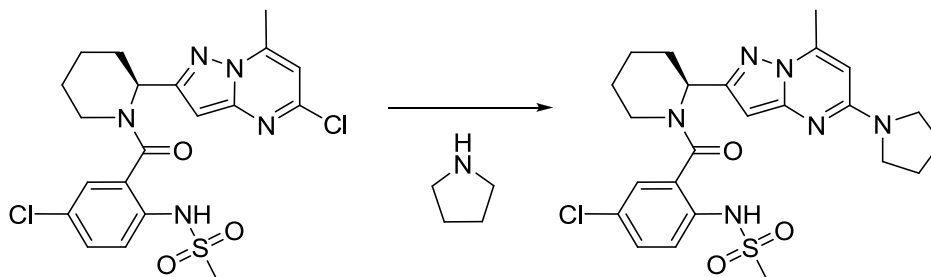
Змішували проміжну сполуку 45 (S)-трет-бутил-2-(7-метил-5-оксо-4,5-дигідропіразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (100 мг, 0,3 ммоль) з POCl_3 (1 мл) та перемішували при 110 °С впродовж 1 години. Концентрували при зниженому тиску. Розчиняли у ацетонітрилі та додавали невелику кількість MeOH. Перемішували при 0 °С впродовж 30 хвилин. Збирали тверду речовину та сушили у високому вакуумі.

Змішували 5-хлор-2-(метилсульфонамід)бензойну кислоту (47 мг, 0,187 ммоль) з HATU (71 мг, 0,187 ммоль) та розчиняли у безводному ДМФА (1 мл). Перемішували впродовж 1 години. Розчиняли амін хлориду водню (49 мг, 0,17 ммоль) у безводному ДМФА (1 мл) та додавали до

реакційної суміші. Додавали TEA (71 мкл, 0,51 ммоль). Перемішували впродовж 16 годин. Розводили етилацетатом та двічі промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску. Очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc у гексанах) з одержанням проміжної сполуки 55 (57 мг, 39 % вихід).

5 PX/МС (m/z): 482,2 [M+H]⁺

Сполука 46

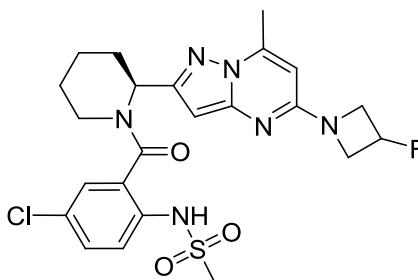


Розчиняли проміжну сполуку 55 (S)-N-(4-хлор-2-(2-(5-хлор-7-метилпіразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоніл)феніл)метансульфонамід (19 мг, 0,039 ммоль) у ТГФ (1,5мл). Додавали піролідін (33 мкл, 0,39 ммоль). Перемішували при 70 °С впродовж 2 годин. Концентрували при зниженому тиску. Очищали препаративною ВЕРХ з одержанням сполуки 46 (13,9 мг, 56 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,49 (m, 3H), 6,56 (s, 1H), 6,35-6,10 (m, 1H), 3,71 (m, 4H), 3,50-5,35 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,38-2,09 (m, 6H), 1,74-1,56 (m, 4H).

15 PX/МС (m/z): 517,3 [M+H]⁺

Сполука 47

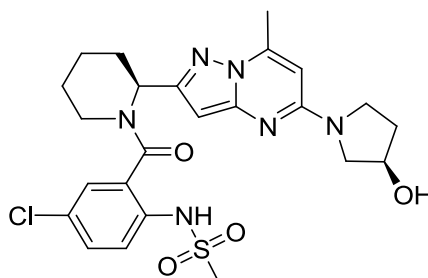


Використовували процедури, описані для синтезу сполуки 46, але замість піролідину використовували фтор-ацетидин з одержанням сполуки 47 (13,9 мг, 56 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,50 (m, 3H), 6,27 (s, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,60-5,46 (m, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,42 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,40-2,05 (m, 2H), 1,76-1,55 (m, 4H).

20 PX/МС (m/z): 521,2 [M+H]⁺

Сполука 48

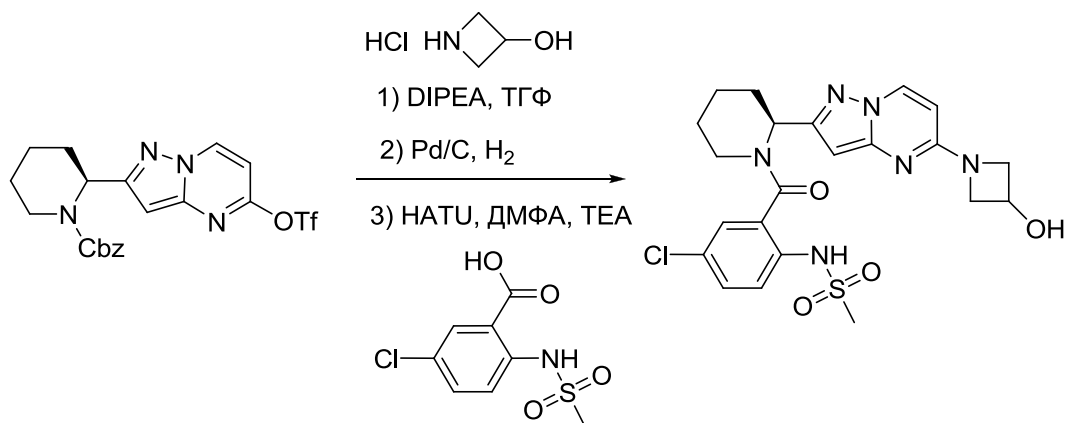


Використовували процедури, описані для синтезу сполуки 46, але замість піролідину використовували (R)-гідрокси-піролідін з одержанням сполуки 48 (6,5 мг, 26 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,50 (m, 3H), 6,55 (s, 1H), 6,30-6,10 (m, 1H), 4,64 (m, 2H), 3,81-3,45 (m, 6H), 3,02 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,40-2,05 (m, 4H), 1,76-1,55 (m, 4H).

30 PX/МС (m/z): 533,3 [M+H]⁺

Сполука 49



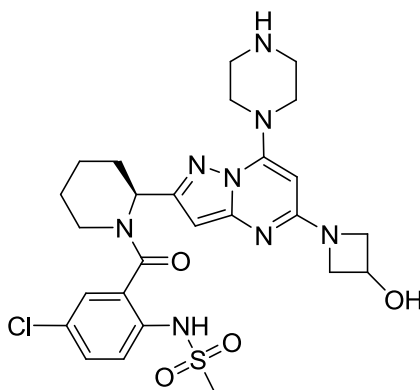
Розчиняли проміжну сполуку 53 ((S)-бензил-2-(5-(трифторметил-сульфонілокси)піразоло[1,5-a]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилат) (57,7 мг, 0,118 ммоль) у ТГФ (1 мл). Додавали 3-гідрокси-ацетидин HCl (129 мг, 1,18 ммоль) та DIPEA (247 мкл, 1,42 ммоль). Перемішували при 70 °C впродовж 2 годин. Охолоджували до кімнатної температури. Розводили етилацетатом та промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску. Розчиняли у MeOH, додавали Pd/C та перемішували у атмосфері H₂(г) впродовж 1 години. Фільтрували через целіт та концентрували при зниженому тиску.

Змішували 5-хлор-2-(метилсульфонамідо)бензойну кислоту (32 мг, 0,13 ммоль) з HATU (49 мг, 0,13 ммоль) та розчиняли у безводному ДМФА (1 мл). Перемішували впродовж 1 години. Розчиняли продукт гідрогенізації у безводному ДМФА (1 мл) та додавали до реакційної суміші. Додавали TEA (41 мкл, 0,295 ммоль). Перемішували впродовж 2 годин. Розводили етилацетатом та промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушили органічний екстракт над безводним сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску. Очищали препаративною ВЕРХ з одержанням сполуки 49 (35 мг, 48 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,85-8,50 (m, 1H), 7,66-7,43 (m, 3H), 6,30 (m, 1H), 6,18-6,12 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,35-3,22 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,76-1,45 (m, 4H).

PX/МС (m/z): 505,2 [M+H]⁺

Сполука 50

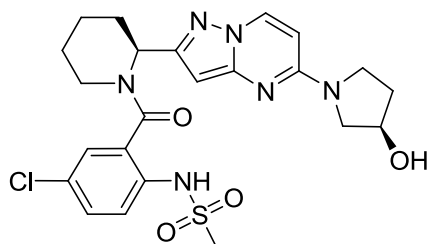


Використовували процедури, описані для синтезу сполуки 45, але із заміною відповідних реагентів, з одержанням сполуки 50 (11 мг, 35 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,50-7,40 (m, 3H), 6,28-6,04 (m, 2H), 5,50 (s, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,14 (m, 6H), 3,74 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,51 (s, 4H), 3,04 (s, 3H), 2,38-2,09 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 4H).

PX/МС (m/z): 589,2 [M+H]⁺

Сполука 51

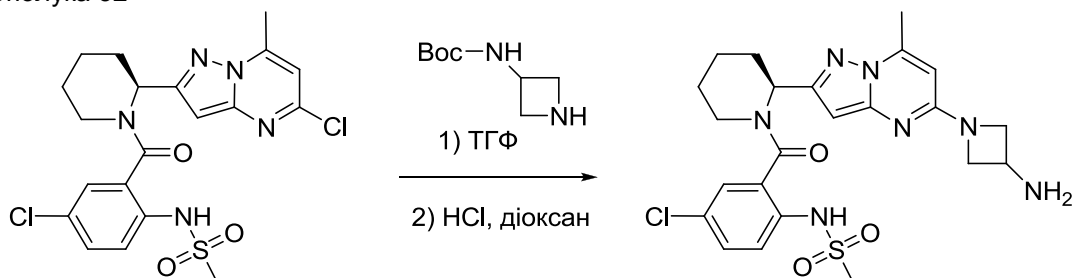


Використовували процедури, описані для синтезу сполуки 49, брали як вихідну проміжну сполуку 53, але з використанням підходящого (R)-гідроксил-піролідину, отримували сполуку 51 (29 мг, 46 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,92-8,60 (m, 1H), 7,67-7,44 (m, 3H), 6,59 (m, 1H), 6,25-6,14 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,81 (m, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,35-3,24 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,24-2,04 (m, 3H), 1,77-1,45 (m, 4H).

PX/МС (m/z): 519,2 [M+H]⁺

Сполука 52

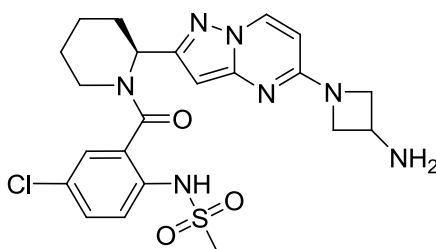


Розчиняли проміжну сполуку 55 (S)-N-(4-хлор-2-(2-(5-хлор-7-метилпіразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоніл)феніл)метансульфонамід (10 мг, 0,021 ммоль) у ТГФ (2 мл). Додавали 3-N-Вос-аміно-ацетидин (36 мг, 0,21 ммоль). Перемішували при 70 °С впродовж 2 годин. Концентрували при зниженому тиску. Розчиняли у 4Н HCl у діоксані (2мл) та перемішували впродовж 1 години. Концентрували при зниженому тиску. Очищали препаративною ВЕРХ з одержанням сполуки 52 (10 мг, 75 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,51 (m, 3H), 6,19 (s, 1H), 6,10 (m, 1H), 4,55 (m, 3H), 4,27-4,20 (m, 3H), 3,40 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,38-2,05 (m, 2H), 1,72-1,56 (m, 4H).

PX/МС (m/z): 518,3 [M+H]⁺

Сполука 53.

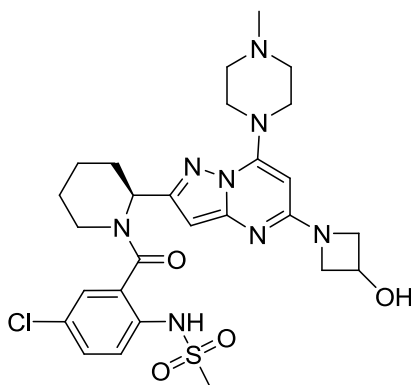


Використовували ті ж процедури, що і для приготування сполуки 46 з одержанням сполуки 53 (36 мг, 58 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,90-8,58 (m, 1H), 7,67-7,44 (m, 3H), 6,25 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,75-1,45 (m, 4H).

PX/МС (m/z): 504,2 [M+H]⁺

Сполука 54.

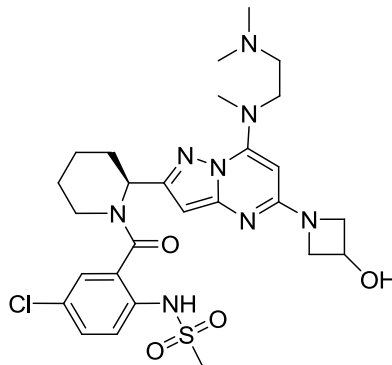


Використовували ті ж процедури, що і для приготування сполуки 44 з одержанням сполуки 54 (6 мг, 17 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,49 (m, 3H), 6,28-6,04 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,80 (m, 2H), 4,55 (m, 4H), 4,14 (m, 3H), 3,70-3,45 (m, 6H), 3,04 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,38-2,09 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 4H).

PX/MS (m/z): 603,3 [M+H]⁺

Сполука 55

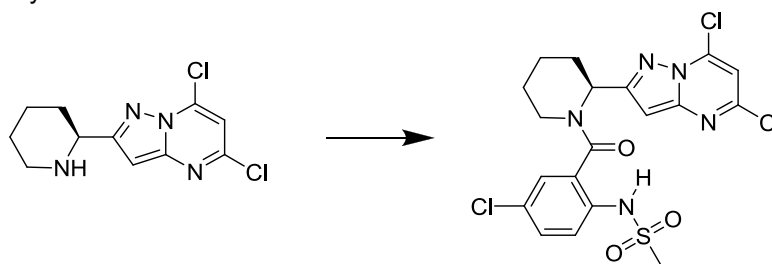


Використовували ті ж процедури, що і для приготування сполуки 44 з одержанням сполуки 55 (1,1 мг, 4 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,50-7,40 (m, 3H), 6,08-5,85 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,15-3,95 (m, 2H), 3,88 (m, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,91-2,70 (m, 5H), 2,45-2,25 (m, 7H), 2,05 (m, 1H), 1,75-1,60 (m, 4H).

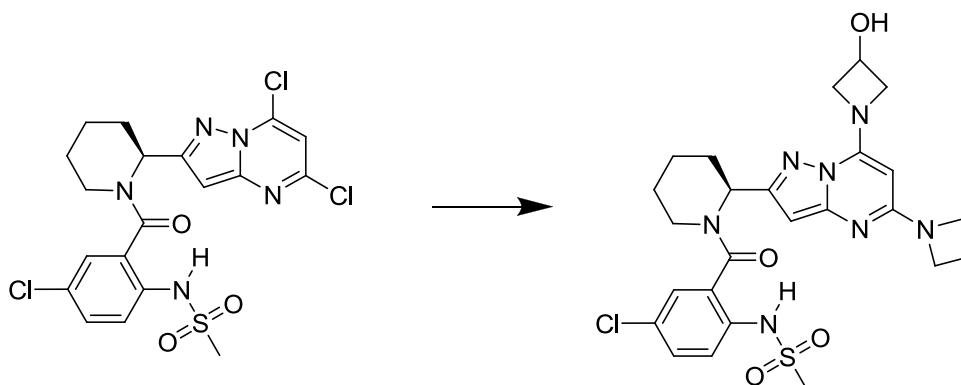
PX/MS (m/z): 605,3 [M+H]⁺

Проміжна сполука 56



До суспензії (5-хлор-2-(метилсульфонамідо)бензойної кислоти) (0,7 г, 2,8 мм) у ДХМ (6 мл) додавали оксалілхлорид (2 М у ДХМ, 6 мл, 12 мм) та ДМФА (5 мікролітрів) та перемішували впродовж 3 годин при кімнатній температурі. Леткі речовини видаляли під вакуумом та розчиняли осад у ДХМ (20 мл). При охолодженні на льодяній бані, додавали амінну проміжну сполуку 64 (0,78 г, 2,54 мм) та ЕТ₃Н (0,55 г) та перемішували впродовж 10 хвилин, потім 30 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розводили ДХМ (100 мл) та промивали 3х водою. Леткі речовини видаляли та очищали осад на силікагелі (гексан/ AcOEt=1/1). Продукт, проміжну сполуку 56, отримували у вигляді безбарвного масла 75 % чистоти та використовували без подальшого очищення на наступній стадії.

Сполука 56

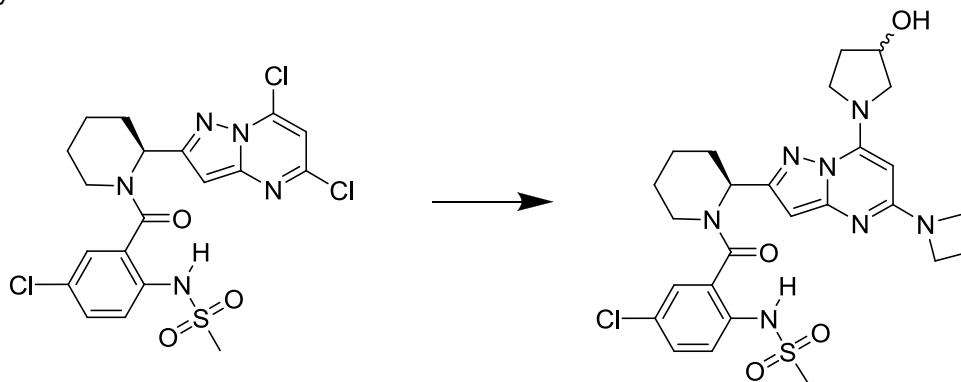


Проміжну сполуку 56 (0,033г, 0,065 мм) перемішували з 3-гідроксиацетидином (0,0071 г, 0,065 мм) та NaHCO_3 (0,1 мл, водний насичений) у MeCN (4 мл) впродовж 2 годин. Додавали додатковий 3-гідроксиацетидин (0,0071г, 0,065 мм) та нагрівали розчин до 50 °C впродовж 1 години. Потім додавали ацетидин (0,5 мл) та перемішували розчин впродовж 1 години при температурі до 70 °C. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску при 40 °C та очищали отриманий осад методом препаративної ВЕРХ (MeCN у H_2O з градієнтом від 5 % до 95 %) з одержанням сполуки 56 (14 мг, 39 %) у вигляді білого порошку після ліофілізації.

^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 7,8 (s, br., 1H), 7,52-7,42 (m, 3H), 6,05 (s, br., 2H), 4,73 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,24 (m, 3H), 3,03 (s, 1H), 2,9-2,05 (m, 9H), 1,96 (m, 4H), 1,71 (s, br., 2H), 1,60 (s, br., 2H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{S}$ потрібно: 559,18. Отримано 560,23 час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,24, 98 %.

Сполука 57

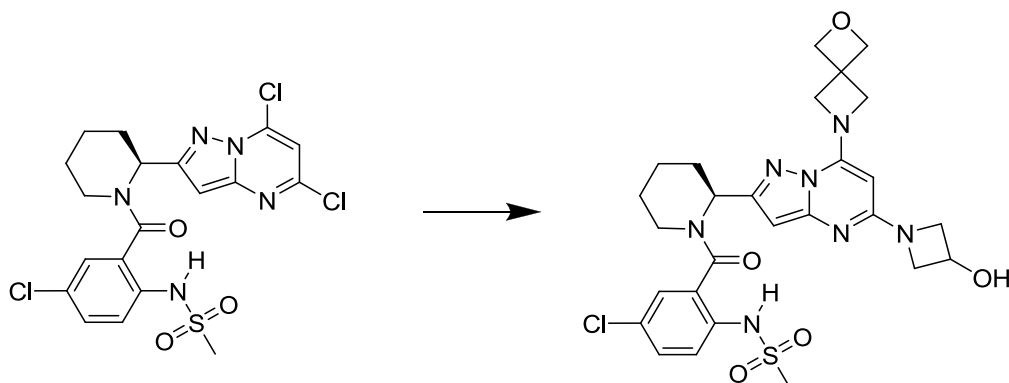


Проміжну сполуку 56 (0,030 г, 0,059 мм) перемішували з 3-гідроксипіролідином (0,0051 г, 0,065 мм) та NaHCO_3 (0,2 мл, водний насичений) у MeCN (4 мл) впродовж 2 годин. Додатковий 3-гідроксиацетидин (0,0051 г, 0,065 мм) додавали та нагрівали розчин до 50 °C впродовж 1 години. Потім додавали ацетидин (0,5 мл) та перемішували розчин впродовж 1 години при температурі до 70 °C. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску при 40 °C та очищали отриманий осад методом препаративної ВЕРХ (MeCN у H_2O з градієнтом від 5 % до 95 %) з одержанням сполуки 57 (17 мг, 50 %) у вигляді білого порошку після ліофілізації.

^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 7,8 (s, br., 1H), 7,52-7,42 (m, 3H), 6,05 (s, br., 2H), 4,79 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,25 (m, 3H), 3,05 (m, 2H), 2,9-2,05 (m, 11H), 1,96 (m, 4H), 1,71 (s, br., 2H), 1,61 (s, br., 2H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{S}$ потрібно: 573,19. Отримано 574,30 час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,41, 98 %.

Сполука 58

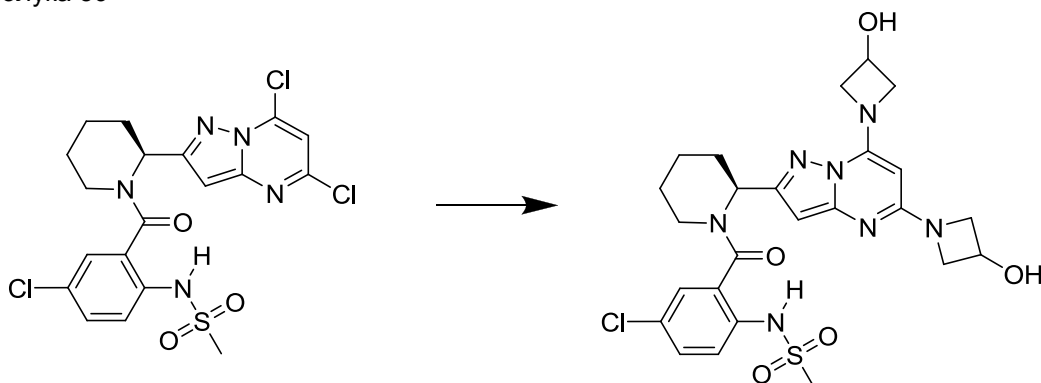


Проміжну сполуку 56 (0,034 г, 0,067 мм) змішували з 2-окса-6-аза-спіро[3,3]гептаном (0,006 г, 0,067 мм) та NaHCO_3 (0,2 мл, водний насичений) у MeCN (4 мл) впродовж 2 годин. Додавали додатковий 2-окса-6-аза-спіро[3,3]гептан (0,006 г, 0,067 мм) та нагрівали розчин до 50 °C впродовж 1 години. 3-гідроксипропіл-2-окса-6-аза-спіро[3,3]гептан-2-ол (0,006 г, 0,067 мм) та Et_3N (0,2 мл) потім додавали та перемішували розчин впродовж 1 години при температурі до 70 °C. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску при 40 °C та очищали отриманий осад методом препаративної ВЕРХ (MeCN у H_2O з градієнтом від 5 % до 95 %) з одержанням сполуки 58 (2,1 мг, 5 %) у вигляді білого порошку після ліофілізації.

^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 7,95 (s, br., 1H), 7,40-7,33 (m, 3H), 5,6 (s, br., 2H), 4,73 (s, 1H), 4,59 (m, 3H), 4,51 (s, br., 1H), 4,45-4,37 (m, 3H), 4,12 (t, J=8, 1H), 3,68-6,65 (m, 2H), 3,54 (s, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,05-1,87 (m, 10H), 1,60-1,57 (m, 2H), 1,46 (s, br., 2H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{ClN}_7\text{O}_5\text{S}$ потрібно: 601,19. Отримано 602,27 час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 1,92, 98 %.

Сполука 59

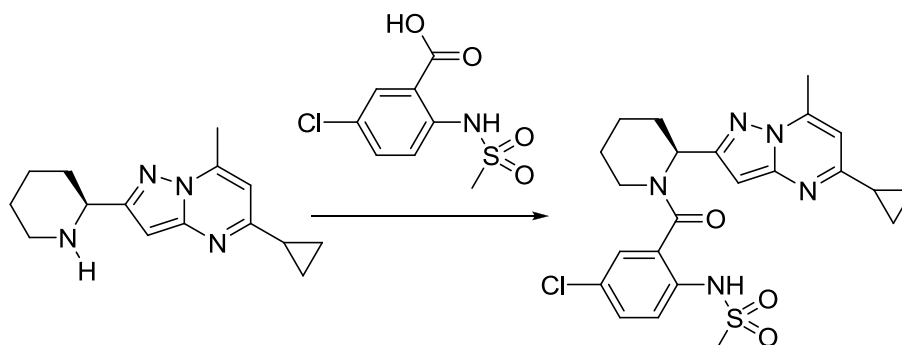


Проміжну сполуку 56 (0,034 г, 0,067 мм) змішували з HCl -сіллю 3-гідроксипропіл-2-окса-6-аза-спіро[3,3]гептан-2-олу (0,148 г) та Et_3N (0,18 мл) у MeOH (4 мл) впродовж 16 годин при 70 °C. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску при 40 °C та очищали отриманий осад методом препаративної ВЕРХ (MeCN у H_2O з градієнтом від 5 % до 95 %) з одержанням сполуки 59 (7,8 мг, 20 %) у вигляді білого порошку після ліофілізації.

^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,20 (s, br., 1H), 7,46-7,37 (m, 3H), 5,80 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 5,62 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,81 (s, br., 1H), 4,67 (s, br., 1H), 4,52-4,38 (m, 3H), 4,09 (t, J=7,6, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,25-2,60 (m, br., 2H), 2,47-2,02 (m, 2H), 2,05-1,87 (m, 8H), 1,52-1,16 (m, 2H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_5\text{S}$ потрібно: 575,17. Отримано 576,26 час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 1,82, 98 %.

Сполука 60



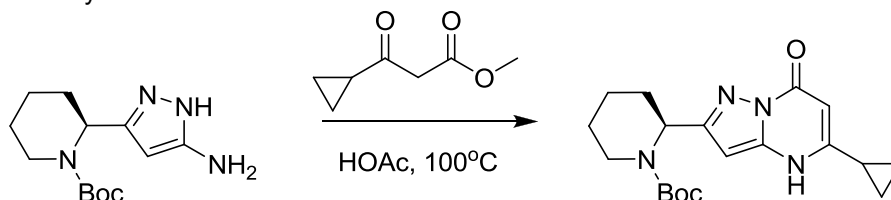
2-метансульфонамідо-5-хлоробензойну кислоту (0,1 г, 4,36 ммоль), HATU (0,15 г, 0,52 ммоль) розчиняли у безводному ДМФА (2 мл). Після активації впродовж 1 години, до зазначеної вище сполуки додавали проміжну сполуку 31 (0,32 г, 1,25 ммоль) та триетиламін (0,17 мл). Реакційну суміш перемішували у атмосфері азоту впродовж 5 годин. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 60. (Вихід 0,56 г, 90 %).

^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 7,40 (m, 3H), 6,61 (s, 1H), 6,4 (s, br., 1H), 6,38 (s, br., 1H), 6,05 (s, br., 1H), 4,95 (s, br., 1H), 4,40 (s, br., 1H), 3,06 (s, br., 1H), 2,86 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,86 (s, br., 4H), 1,60 (s, br., 2H), 1,45 (s, br., 2H), 1,00 (m, 4H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$ потрібно: 487,14. Отримано 488,19

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,84, 98 %.

Проміжна сполука 57

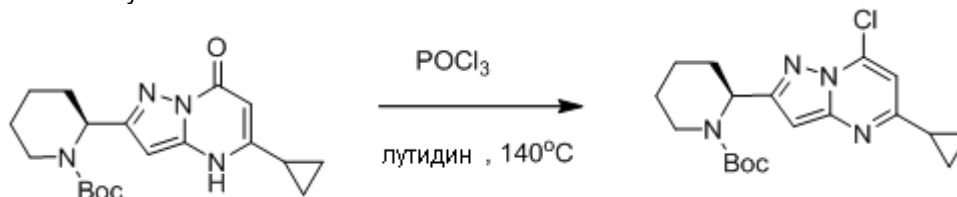


Проміжну сполуку 4 (5 г, 0,02 моль) у HOAc (20 мл) обробляли 3-циклопропіл-3-оксoproпанової кислоти метиловим ефіром (14 г, 0,1 ммоль) та перемішували реакційну суміш впродовж ночі при 100 °C. Суміш концентрували, очищали методом SiO_2 колонкової хроматографії (40 г SiO_2 Combiflash HP Gold, 0–100 % EtOAc/гексани градієнт) з одержанням проміжної сполуки 57 (4 г, 83 %).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$ потрібно: 359,20. Отримано 359,10

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,45, 98 %

Проміжна сполука 58

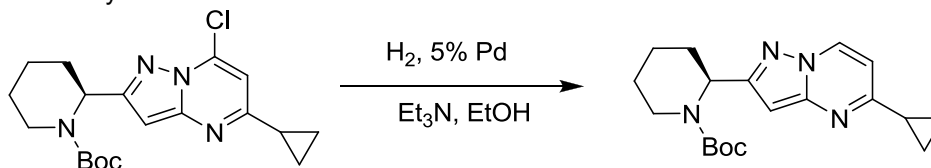


Вихідну проміжну сполуку 57 (400 мг, 1,1 ммоль) розчиняли у лутидині (5 мл), до суміші додавали POCl_3 (340 мг, 2,2 ммоль) та нагрівали суміш при 140 °C. Реакція закінчувалась через 30 хвилин. Суміш концентрували, очищали методом SiO_2 колонкової хроматографії (колонка 40 г SiO_2 Combiflash HP Gold, 0–100 % EtOAc/гексани градієнт) з одержанням проміжної сполуки 58 (388 мг, 92 %).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2$ потрібно: 377,17. Отримано 377,11

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 3,21, 98 %

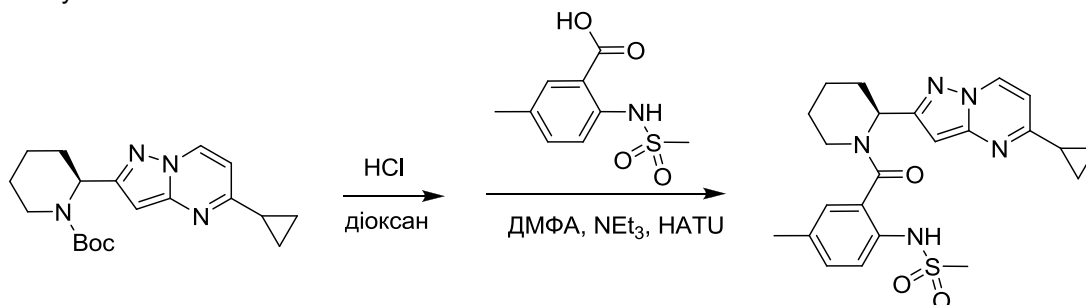
Проміжна сполука 59



Вихідну проміжну сполуку 58 (400 мг, 1,1 ммоль) розчиняли у EtOH (10 мл), до суміші додавали 5 % Pd на вугіллі (20 мг, 0,053 ммоль) та Et_3N (0,5 мл). Суміш нагрівали у бутилі з

воднем при кімнатній температурі впродовж 1,5 години. Суміш фільтрували, концентрували фільтрат, очищали методом SiO_2 колонкової хроматографії з одержанням проміжної сполуки 59 (283 мг, 80 %).

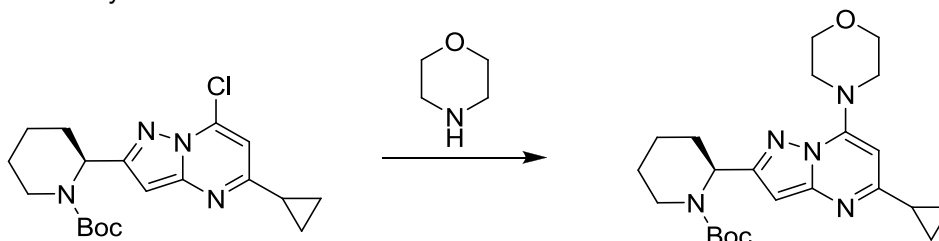
5 РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ потрібно: 343,21. Отримано 343,13
 час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,93, 98 %
 Сполука 61



10 Вихідну проміжну сполуку 59 (283 мг) розчиняли у 10 мл діоксану, до розчину додавали концентровану HCl (1 мл). Реакція закінчувалась через 30 хвилин, розчинники випарювали, осад використовували на наступній стадії. 2-метансульфонамідо-5-метилбензойну кислоту (55 мг, 0,24 ммоль), HATU (122 мг, 0,32 ммоль) розчиняли у безводному ДМФА (2 мл). Після активації впродовж 1 години, до зазначеної вище сполуки додавали сирий продукт, отриманий на попередній стадії, (50 мг, 0,16 ммоль) та триетиламін (50 мкл). Реакційну суміш перемішували у атмосфері азоту впродовж 20 хвилин. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 61. (Вихід 31 мг, 43 %).

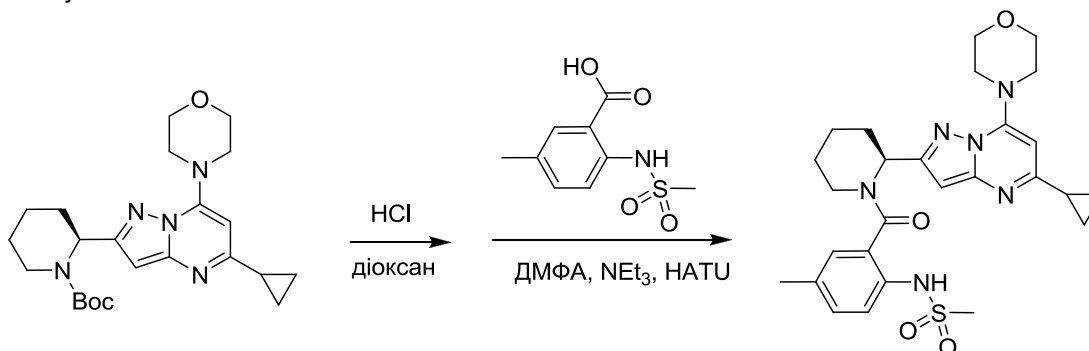
^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 9,04 (s, 1H), 7,54 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,82 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,23-6,22 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,00-2,91 (m, 3H), 2,48-2,38 (m, 3H), 2,12-2,06 (m, 2H), 1,75-1,73 (m, 2H), 1,52 (s, 2H), 1,13 (s, 3H).

20 РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ потрібно: 454,56. Отримано 454,13
 час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,89, 98 %
 Проміжна сполука 60



25 Вихідну проміжну сполуку 58 (200 мг, 0,55 ммоль) розчиняли у морфоліні (10 мл), та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Суміш концентрували очищали методом SiO_2 колонкової хроматографії з одержанням проміжної сполуки 60 (200 мг, 88 %).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$ потрібно: 428,26. Отримано 428,17
 час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,90, 98 %
 30 Сполука 62



Вихідну проміжну сполуку 60 (200 мг) розчиняли у 10 мл діоксану, до розчину додавали концентровану HCl (1 мл). Реакція закінчувалась через 30 хвилин, розчинники випарювали, осад використовували на наступній стадії. 2-метансульфонамідо-5-метилбензойну кислоту (43

мг, 0,19 ммоль), HATU (95 мг, 0,26 ммоль) розчиняли у безводному ДМФА (2 мл). Після активації впродовж 1 години, до зазначеної вище сполуки додавали сирий продукт отриманий на попередній стадії (50 мг, 0,13 ммоль) та триетиламін (50 мкл). Реакційну суміш перемішували у атмосфері азоту впродовж 1 години. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад

5

очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 62. (Вихід 37 мг, 45 %).

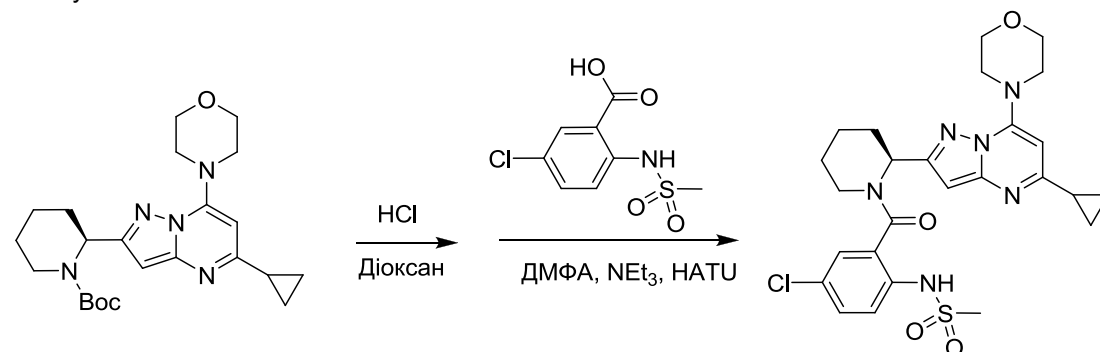
^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,40 (bs, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,92-3,88 (m, 6H), 3,70

(bs, 4H), 2,95 (bs, 4H), 2,38-2,10 (m, 5H), 1,71-1,59 (m, 5H), 1,08-1,03 (m, 4H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ потрібно: 539,24. Отримано 539,27

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,60, 98 %

10



Вихідну проміжну сполуку 60 (200 мг) розчиняли у 10 мл діоксану, до розчину додавали концентровану HCl (1 мл). Реакція закінчувалась через 30 хвилин, розчинники випарювали, осад використовували на наступній стадії. 2-метансульфонамідо-5-хлоробензойну кислоту (20 мг, 0,08 ммоль), HATU (38 мг, 0,1 ммоль) розчиняли у безводному ДМФА (2 мл). Після активації впродовж 1 години, до зазначеної вище сполуки додавали сирий продукт, отриманий на попередній стадії, (20 мг, 0,05 ммоль) та триетиламін (40 мкл). Реакційну суміш перемішували у атмосфері азоту впродовж 1 години. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 63. (Вихід 9 мг, 26 %).

15

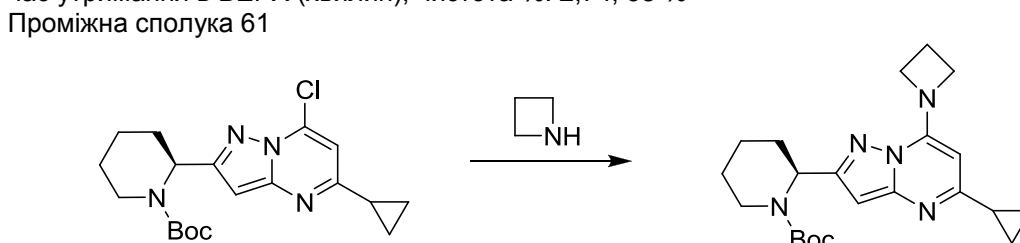
20

^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 8,78 (s, 1H), 7,65 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,83 (s, 5H), 3,81 (s, 3H), 3,04-2,94 (m, 3H), 2,91-2,80 (m, 3H), 2,57-2,48 (m, 3H), 2,22-2,16 (m, 2H), 1,76-1,74 (m, 2H), 1,51 (s, 2H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$ потрібно: 559,18. Отримано 559,24

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,74, 98 %

25



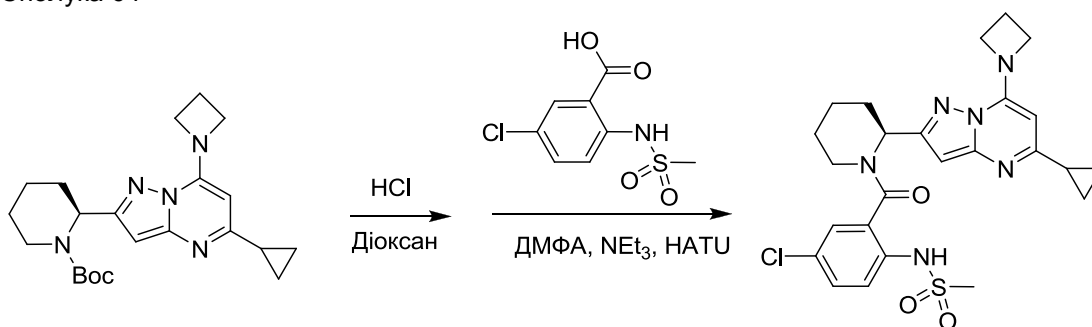
Вихідну проміжну сполуку 58 (0,46 г) розчиняли у ацетидині (2 г), та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Суміш концентрували, очищали методом SiO_2 колонкової хроматографії з одержанням проміжної сполуки 61 (0,4 г, 83 %).

30

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$ потрібно: 398,25. Отримано 398,15

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,25, 98 %

Сполука 64



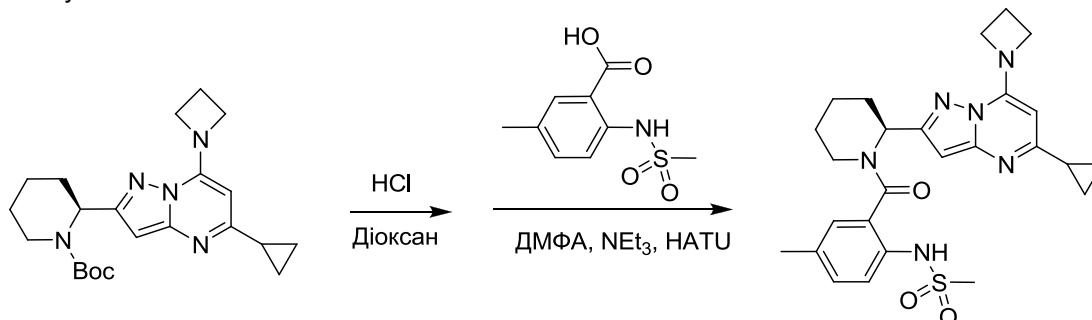
Вихідну проміжну сполуку 61 (400 мг) розчиняли у 10 мл діоксану, до розчину додавали концентровану HCl (1 мл). Реакція закінчувалась через 30 хвилин, розчинники випарювали, осад використовували на наступній стадії. 2-метансульфонамідо-5-хлоробензойну кислоту (45 мг, 0,18 ммоль), HATU (93 мг, 0,25 ммоль) розчиняли у безводному ДМФА (2 мл). Після активації впродовж 1 години, до зазначеної вище сполуки додавали сирий продукт отриманий на попередній стадії (50 мг, 0,12 ммоль) та триетиламін (50 мкл). Реакційну суміш перемішували у атмосфері азоту впродовж 1 години. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 64. (Вихід 37 мг, 80 %).

^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,32 (bs, 1H), 7,16 (bs, 2H), 5,98 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,44 (bs, 6H), 2,84 (bs, 4H), 2,44-2,38 (m, 3H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,59-1,45 (m, 4H), 0,91-0,84 (m, 5H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$ потрібно: 529,17. Отримано 529,19

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,16, 98 %

Сполука 65



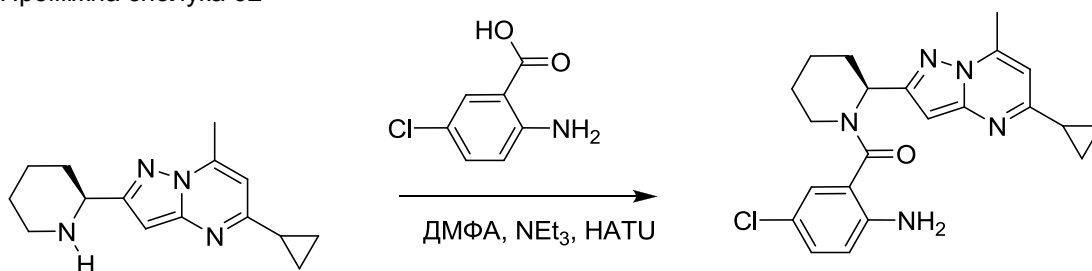
Вихідну проміжну сполуку 61 (400 мг) розчиняли у 10 мл діоксану, до розчину додавали концентровану HCl (1 мл). Реакція закінчувалась через 30 хвилин, розчинники випарювали, осад використовували на наступній стадії. 2-метансульфонамідо-5-метилбензойну кислоту (41 мг, 0,18 ммоль), HATU (93 мг, 0,25 ммоль) розчиняли у безводному ДМФА (2 мл). Після активації впродовж 1 години, до зазначеної вище сполуки додавали сирий продукт, отриманий на попередній стадії, (50 мг, 0,12 ммоль) та триетиламін (50 мкл). Реакційну суміш перемішували у атмосфері азоту впродовж 1 години. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 65. (Вихід 44 мг, 64 %).

^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,28 (bs, 1H), 7,11 (bs, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,46 (bs, 6H), 3,23-3,21 (m, 4H), 2,89 (bs, 3H), 2,43-2,36 (m, 2H), 2,27-2,19 (m, 3H), 1,90-1,83 (m, 1H), 1,60 (bs, 3H), 0,92-0,90 (m, 4H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ потрібно: 509,23. Отримано 509,21

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,12, 98 %

Проміжна сполука 62

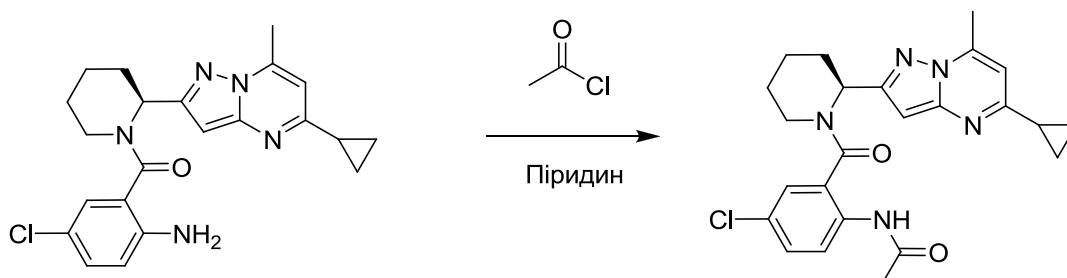


2-аміно-5-хлоробензойну кислоту (55 мг, 0,32 ммоль), HATU (152 мг, 0,4 ммоль) розчиняли у безводному ДМФА (2 мл). Після активації впродовж 1 години, до зазначеної вище сполуки додавали проміжну сполуку 31 (50 мг, 0,2 ммоль) та триетиламін (50 мкл). Реакційну суміш перемішували у атмосфері азоту впродовж 5 годин. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням проміжної сполуки 62 (Вихід 54 мг, 68 %).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}$ потрібно: 410,17. Отримано 410,15

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 3,06, 98 %

Сполука 66



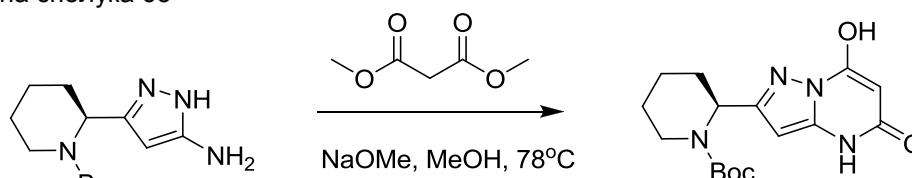
До розчину проміжної сполуки 62 (49 мг, 0,12 ммоль) у піридині (2,0 мл) при кімнатній температурі додавали ацетил-хлорид (11 мг, 0,14 ммоль), реакція закінчувалась через 5 хвилин. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску при 40 °С та очищали отриманий осад методом препаративної ВЕРХ (MeCN у H₂O з градієнтом від 0 % до 95 %) з одержанням сполуки 66 (46 мг, 85 %) у вигляді білого порошку після ліофілізації.

¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,49-7,38 (m, 3H), 6,64 (s, 1H), 6,33-6,26 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,42 (bs, 3H), 2,20 (bs, 3H), 2,03-1,93 (m, 6H), 1,63 (bs, 2H), 1,50 (bs, 2H), 1,03 (s, 1H), 1,01 (s, 3H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₄H₂₆ClN₅O₂ потрібно: 452,18. Отримано 452,04

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,93, 98 %

Проміжна сполука 63

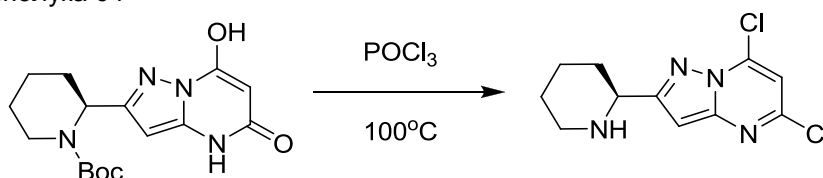


Проміжну сполуку 4 (3 г, 0,02 моль) розчиняли у MeOH (30 мл), до розчину додавали диметил-малонат (2,6 мл, 0,02 ммоль) та 10 % NaOMe у MeOH (25 мл, 0,1 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 78 °С впродовж 5 годин. Розчинник випарювали, осад знову розчиняли у EtOAc (20 мл), додавали HOAc, щоб зробити розчин злегка підкисленим, промивали насиченим сольовим розчином, органічні розчинники випарювали, осад очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням проміжної сполуки 63 (3г, 78 %).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₁₆H₂₂N₄O₄ потрібно: 335,16. Отримано 335,05

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,82, 98 %

Проміжна сполука 64

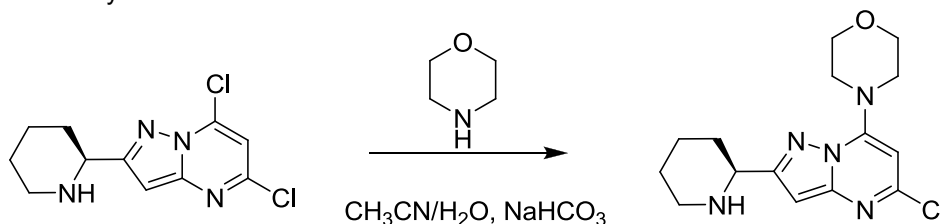


Проміжну сполуку 63 (10 г) додавали до бездомішковому POCl₃ (25 мл), реакційну суміш нагрівали при 100 °С впродовж 3 годин. Розчинник випарювали, до осаду додавали MeOH до закінчення утворення пухирців. Потім до зазначеного вище осаду додавали 30 мл ацетонітрилу, помаранчева тверда речовина випадала у осад з суміші з одержанням проміжної сполуки 64 (7,4 г, 92 %).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₁₁H₁₂N₄Cl₂ потрібно: 271,04. Отримано 271,07

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 1,78, 98 %

Проміжна сполука 65



Проміжну сполуку 64 (4,2г, 15,5 ммоль) додавали до CH₃CN (40 мл) та H₂O (40 мл), до зазначеної вище суміші додавали NaHCO₃ (2,6Г, 31 ммоль) та морфолін (1,35 г, 15,5 ммоль).

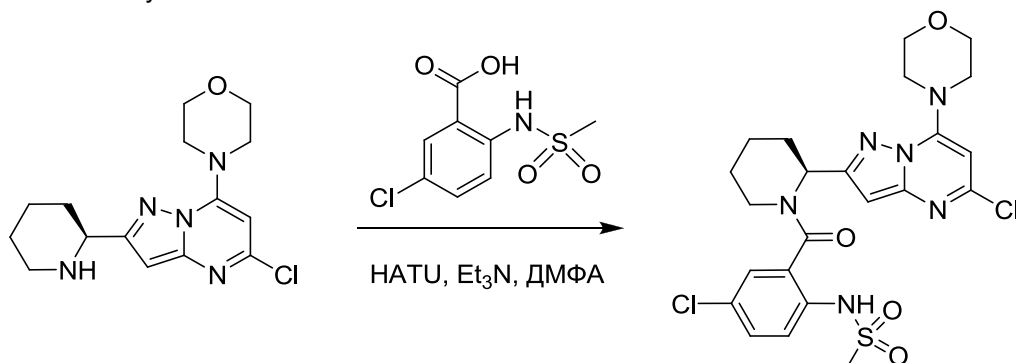
Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин, розчинники

випарювали, до осаду додавали 20 мл ДХМ, суміш фільтрували, фільтрат випарювали з одержанням проміжної сполуки 65 (4,5 г, 91 %).

РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_{15}H_{20}ClN_5O$ потрібно: 322,14. Отримано 322,10

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 1,81, 98 %

5 Проміжна сполука 66



2-аміно-5-хлоробензойну кислоту (5 г, 19,94 ммоль), HATU (9,5, 24,92 ммоль) розчиняли у безводному ДМФА (50 мл). Після активації впродовж 1 години, до зазначеної вище сполуки додавали проміжну сполуку 65 (4 г, 12,46 ммоль) та триетиламін (6,93 мл). Реакційну суміш перемішували у атмосфері азоту впродовж 2 годин. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням проміжної сполуки 66. (Вихід 4,7 г, 68 %).

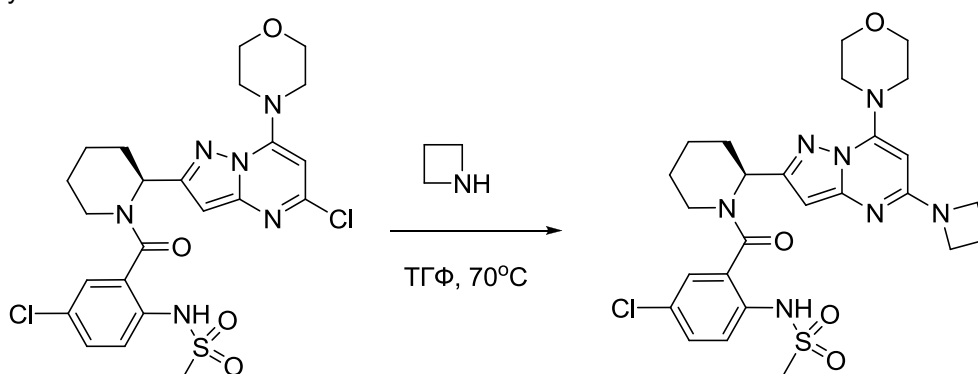
10

РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_{23}H_{26}Cl_2N_6O_4S$ потрібно: 553,11. Отримано 553,16

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,72, 98 %

15

Сполука 67



Проміжну сполуку 66 (7 г, 12,66 ммоль) розчиняли у ацетидині (8 г), та перемішували реакційну суміш при 70 °C впродовж 30 хвилин. Суміш концентрували, очищали методом SiO_2 колонкової хроматографії з одержанням сполуки 67 (6 г, 83 %).

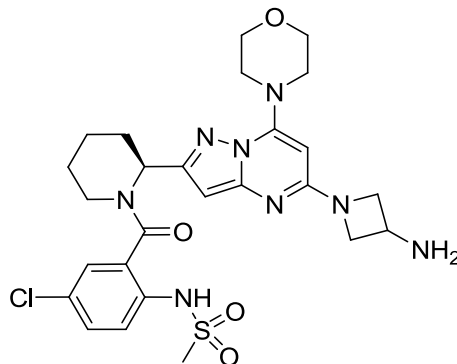
20

1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,46 (bs, 3H), 6,13-5,85 (m, 2H), 4,15-4,07 (m, 4H), 3,91-3,89 (m, 5H), 3,53 (bs, 5H), 3,31-3,30 (m, 5H), 2,99 (s, 3H), 2,43-2,37 (m, 3H), 1,70-1,62 (m, 5H).

РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_{26}H_{32}ClN_7O_4S$ потрібно: 574,19. Отримано 574,19

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,32, 98 %

Сполука 68

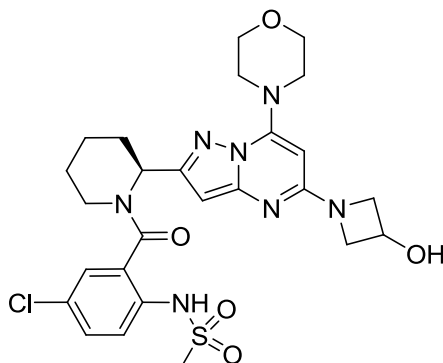


25

Зазначену у назві сполуку отримували способом, аналогічним способу, описаному для сполуки 52, виходячи з проміжної сполуки 66.

^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,35 (bs, 3H), 5,95 (bs, 2H), 4,41-4,37 (m, 3H), 4,16-4,11 (m, 2H), 4,11-4,05 (m, 3H), 4,03-3,80 (m, 5H), 3,80 (bs, 3H), 3,20-3,16 (m, 2H), 2,90 (m, 3H), 1,62-1,57 (m, 4H).

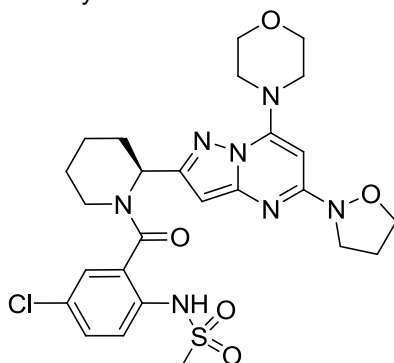
РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{ClN}_8\text{O}_4\text{S}$ потрібно: 589,20. Отримано 589,30
 час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,20, 98 %
 Сполука 69



Зазначену у назві сполуку отримували за способом, аналогічним способу, описаному для сполуки 67, виходячи з проміжної сполуки 64.

^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,34 (bs, 4H), 5,28 (s, 1H), 4,27-4,24 (m, 4H), 3,83-3,81 (m, 8H), 3,46-3,39 (m, 6H), 2,89 (bs, 5H), 1,62 (bs, 4H).
 РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClN}_7\text{O}_5\text{S}$ потрібно: 590,11. Отримано 590,18
 час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,2, 98 %
 Сполука 70

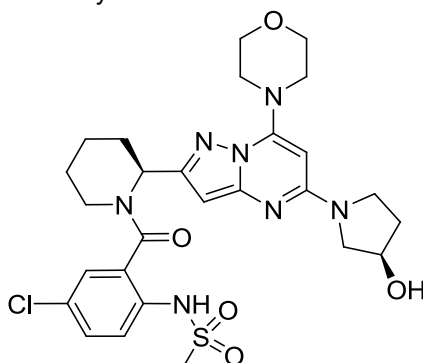
Зазначену у назві сполуку отримували способом, аналогічним способу, описаному для сполуки 67, виходячи з проміжної сполуки 64.



^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,38 (bs, 4H), 6,03 (bs, 1H), 3,96-3,95 (m, 4H), 3,76-3,64 (m, 6H), 2,92 (bs, 6H), 2,27 (t, $J=6,8$ Гц, 4H), 1,63 (bs, 4H), 1,29-1,26 (m, 1H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClN}_7\text{O}_5\text{S}$ потрібно: 590,19. Отримано 590,30
 час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,97, 98 %
 Сполука 71

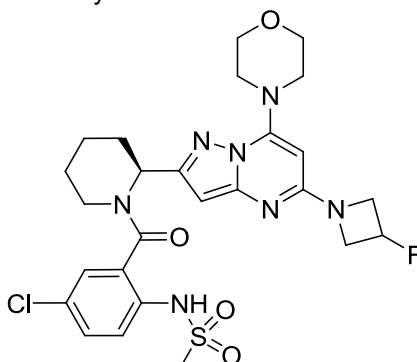
Зазначену у назві сполуку отримували способом, аналогічним способу, описаному для сполуки 67, виходячи з проміжної сполуки 64.



^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,35-7,20 (m, 4H), 5,41 (s, 1H), 5,94-5,97 (bs, 1H), 3,83 (bs, 5H), 3,55-3,44 (m, 4H), 2,83 (bs, 4H), 2,69 (t, $J=6,8$ Гц, 4H), 2,29-1,94 (m, 5H), 1,60-1,51 (m, 4H).

РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_{27}H_{34}ClN_7O_5S$ потрібно: 604,20. Отримано 604,28
 час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,33, 98 %
 Сполука 72.

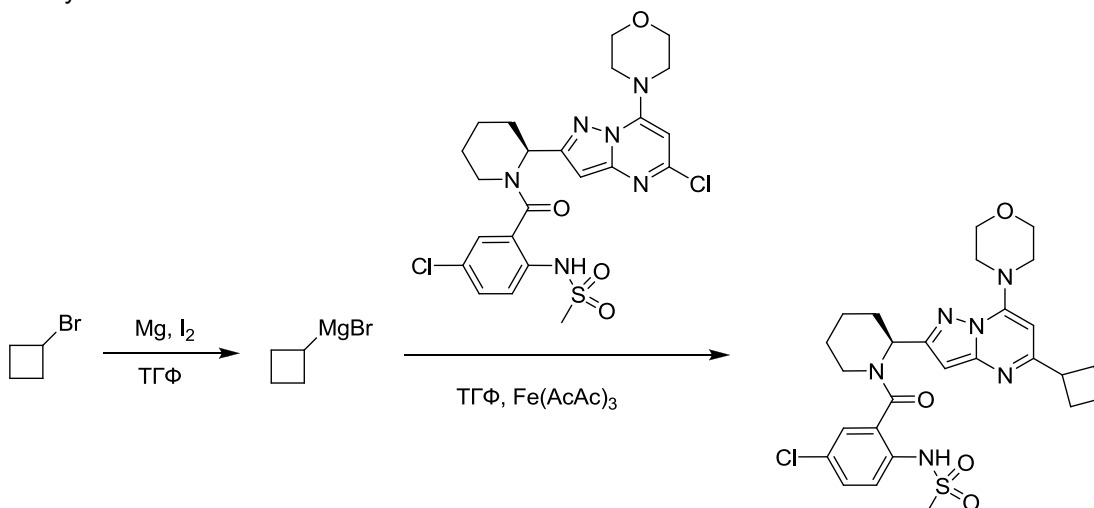
Зазначену у назві сполуку отримували способом, аналогічним способу, описаному для
 5 сполуки 67, виходячи з проміжної сполуки 64.



1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,35 (bs, 4H), 6,05 (bs, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,37-4,29 (m, 2H), 4,28-4,06 (m, 2H), 4,04-3,81 (m, 5H), 3,83-3,61 (m, 7H), 2,89 (bs, 5H), 1,61-1,53 (m, 4H).

РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_{26}H_{31}ClFN_7O_4S$ потрібно: 592,18. Отримано 592,22
 час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,85, 98 %
 Сполука 73.

10



Циклобутил-бромід (300 мг, 0,22 ммоль) розчиняли у ТГФ (1 мл), до суміші додавали Mg (5
 мг, 0,44 ммоль) та каталітичну кількість I_2 . Реакційну суміш перемішували при кімнатній
 15 температурі впродовж 2 годин. До зазначеної вище суміші додавали проміжну сполуку 66 (10 мг,
 0,018 ммоль) та $Fe(AcAc)_3$ (0,005 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній
 температурі впродовж ночі. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску при 40 °C та
 очищали отриманий осад методом препаративної ВЕРХ (MeCN у H_2O з градієнтом від 0 % до
 95 %) з одержанням сполуки 73 (3 мг, 30 %) у вигляді білого порошку після ліофілізації.

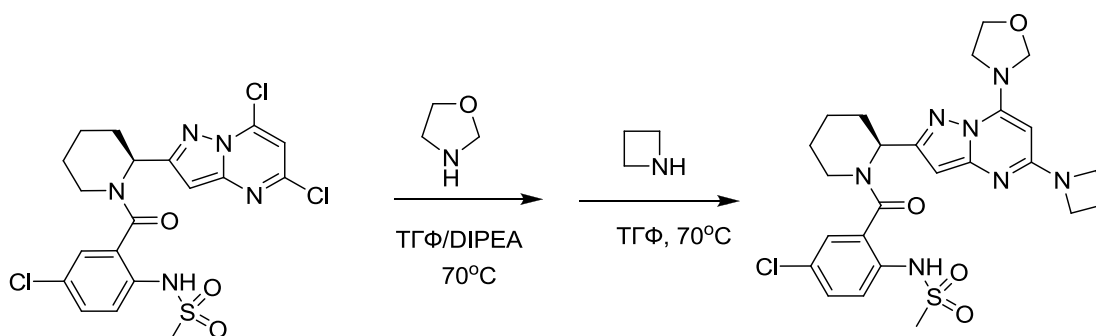
20

1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,39 (bs, 3H), 6,23 (bs, 2H), 4,46 (bs, 5H), 3,85-3,82 (m, 3H), 3,82-3,28 (m, 3H), 3,21-3,16 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,33-2,26 (m, 4H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,83-1,81 (m, 1H), 1,64-1,44 (m, 4H).

РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_{27}H_{33}ClN_6O_4S$ потрібно: 573,20. Отримано 573,22 час утримання в ВЕРХ
 (хвилин), чистота %: 3,00, 98 %

25

Сполука 74



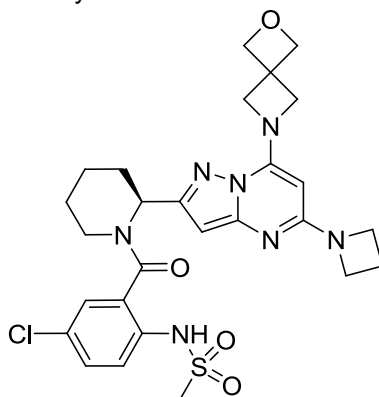
Проміжну сполуку 56 (30 мг, 0,06 ммоль) розчиняли у ТГФ (2 мл) та до розчину додавали 1,3-оксазолідин (4,4 мг, 0,06 ммоль) та DIPEA (0,3 мл). Реакційну суміш нагрівали при 70 °С впродовж 2 годин. Потім до зазначеної вище сполуки додавали ацетидин (0,2 мл) та нагрівали при 70 °С впродовж 2 годин. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску при 40 °С та очищали отриманий осад методом препаративної ВЕРХ (MeCN у H₂O з градієнтом від 0 % до 95 %) з одержанням сполуки 74 (20 мг, 62 %) у вигляді білого порошку після ліофілізації.

¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,49-7,47 (m, 4H), 7,37 (bs, 1H), 6,01 (bs, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,22 (bs, 4H), 3,81 (bs, 3H), 2,59-2,55 (m, 4H), 2,39-2,31 (m, 2H), 2,04-1,93 (m, 3H), 1,74 (bs, 6H).

ПХМС m/z [M+H]⁺ C₂₅H₃₀ClN₇O₄S потрібно: 560,18. Отримано 560,17 час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,06, 98 %

Сполука 75

Зазначену у назві сполуку отримували способом, аналогічним способу, описаному для сполуки 67, виходячи з проміжної сполуки 64.



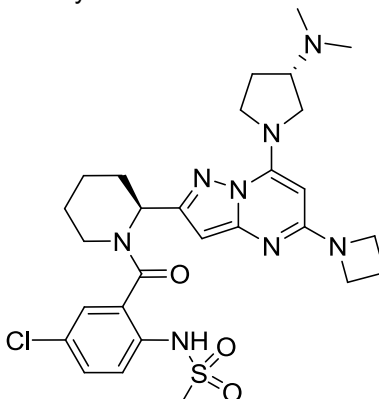
¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,50 (bs, 3H), 7,41 (s, 1H), 6,01 (bs, 1H), 4,31-4,27 (m, 6H), 3,75 (s, 1H), 3,07 (bs, 5H), 2,54 (t, J=7,2 Гц, 3H), 2,38 (bs, 2H), 2,17-2,03 (m, 3H), 1,74 (bs, 6H).

ПХМС m/z [M+H]⁺ C₂₇H₃₂ClN₇O₄S потрібно: 586,19. Отримано 586,16

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 1,94, 98 %

Сполука 76

Зазначену у назві сполуку отримували способом, аналогічним способу, описаному для сполуки 67, виходячи з проміжної сполуки 64.



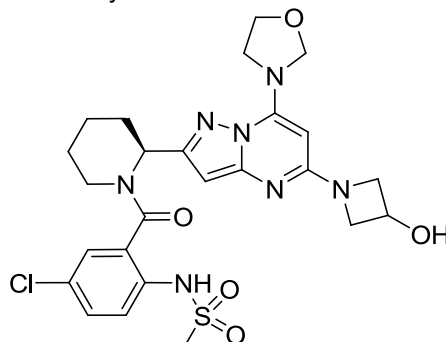
¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,36 (bs, 3H), 7,29 (bs, 1H), 4,17 (bs, 8H), 3,94 (bs, 3H), 2,92 (bs, 8H), 2,53 (bs, 2H), 2,42 (bs, 3H), 2,21-2,12 (m, 2H), 1,64 (bs, 5H).

ПХМС m/z [M+H]⁺ C₂₈H₃₇ClN₈O₃S потрібно: 601,24. Отримано 601,08

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 1,79, 98 %

Сполука 77

Зазначену у назві сполуку отримували способом, аналогічним способу, описаному для сполуки 74, виходячи з проміжної сполуки 56.



5

^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,43 (bs, 3H), 7,37 (bs, 1H), 5,62 (bs, 3H), 4,53-4,49 (m, 3H), 4,22 (bs, 3H), 4,10-4,06 (m, 2H), 3,82 (bs, 3H), 3,06 (bs, 5H), 1,75 (bs, 5H).

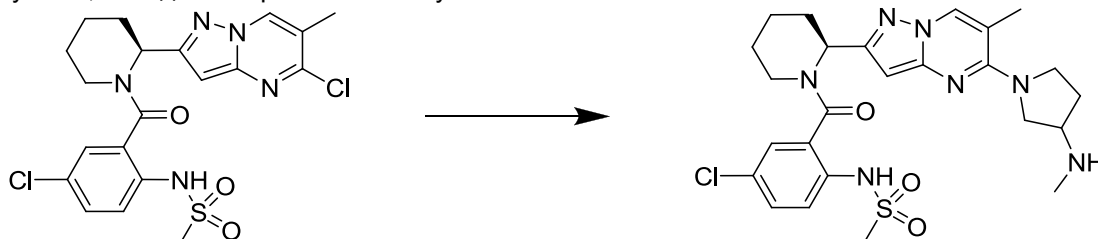
РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_5\text{S}$ потрібно: 576,17. Отримано 576,27

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 1,98, 98 %

10

Сполука 78

Зазначену у назві сполуку отримували способом, аналогічним способу, описаному для сполуки 85, виходячи з проміжної сполуки 73



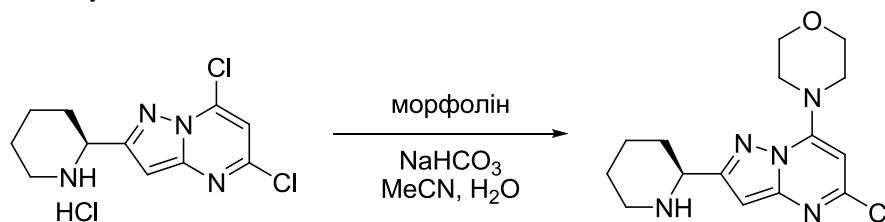
15

^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 8,71 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,68 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=10,8$ Гц, 2H), 7,44 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,01-3,92 (m, 3H), 3,89-3,81 (m, 5H), 3,35-3,25 (m, 2H), 3,01-2,93 (m, 5H), 2,26-2,21 (m, 2H), 2,03 (bs, 2H), 1,75-1,72 (m, 3H), 1,55 (s, 3H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ потрібно: 546,20. Отримано 546,28

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 1,96, 98 %

Проміжна сполука 67



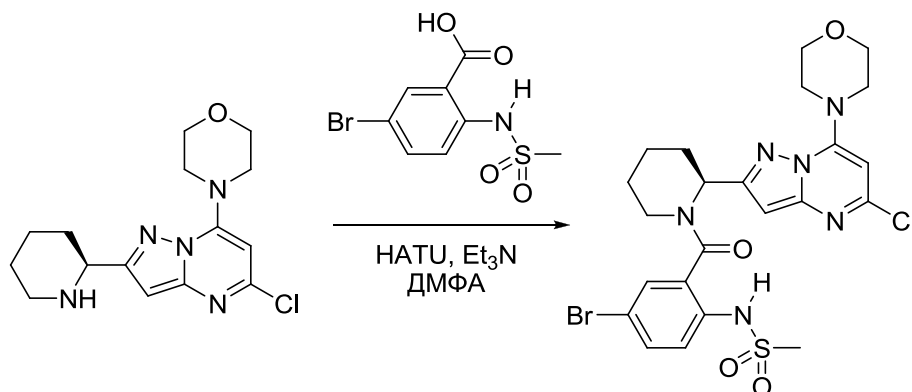
20

Морфолін (56,8 мкл, 0,65 ммоль) та бікарбонат натрію (109 мг, 1,30 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 64 (S)-5,7-дихлоро-2-(піперидин-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідину гідрохлорид (200 мг, 0,65 ммоль) у ацетонітрилі (1,65 мл) та воді (1,65 мл) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 30 хвилин, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Сирий осад розводили дихлорметаном (50 мл) та фільтрували отриману суспензію. Концентрували фільтрат при зниженому тиску з одержанням сполуки морфоліну у вигляді білої твердої речовини (209 мг, 99 %).

25

РХМС (ESI) m/z 322,45 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 1,68 хвилин.

$R_f=0,17$ (10 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$).



HATU (297 мг, 0,78 ммоль) додавали до розчину 5-бромо-2-(метилсульфонамідо)бензойної кислоти (210 мг, 0,72 ммоль) у ДМФА (3,3 мл), та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 1 годину додавали морфолінову проміжну сполук, описану вище, (209 мг, 0,65 ммоль) та триетиламін (227 мкл, 1,63 ммоль), та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Реакційну суміш розділяли на шар етилацетату (150 мл) та водний шар (150 мл), після чого шари розділяли. Органічний шар промивали водою (150 мл), насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50 мл), та насиченим розчином хлориду натрію (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом SiO_2 колонкової хроматографії (4 г SiO_2 Combiflash HP Gold, 0–100 % етилацетат/гексани) з одержанням проміжної сполуки 67 (348 мг, 89 %) у вигляді білої твердої речовини.

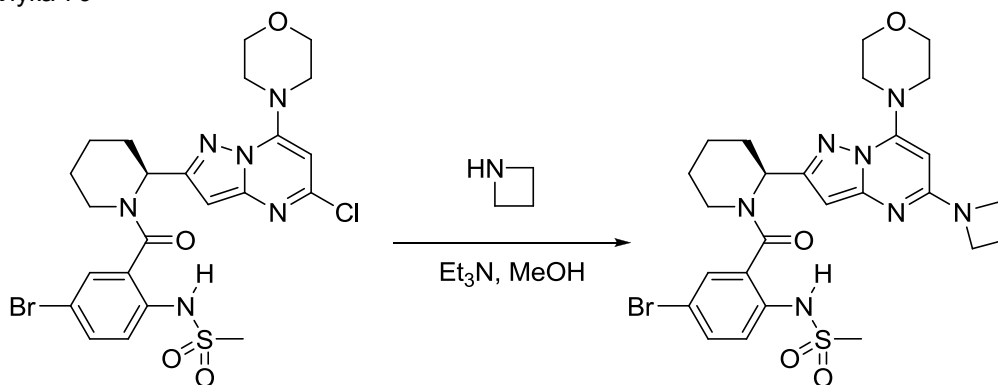
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,15-7,62 (m, 1H), 7,51 (m, 3H), 6,49-6,14 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,14 (br s, 0,2 H), 4,51 (br s, 0,2 H), 4,01-3,51 (m, 9H), 3,33 (m, 1H), 2,95 (br s, 3H), 2,47-2,16 (m, 1H), 2,09-1,91 (m, 1H), 1,87-1,40 (m, 4H).

РХМС (ESI) m/z 597,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 2,88 хвилин.

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 4,76, 99 %.

R_f =0,66 (EtOAc).

Сполука 79



До розчину проміжної сполуки 67 (30,0 мг, 0,05 ммоль) у MeOH (1,00 мл) додавали ацетидин (57,0 мг, 1,00 ммоль) та триетиламін (279 мкл, 2,00 ммоль), та перемішували реакційну суміш при 70 °C. Через 1 годину, реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/ H_2O , 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 79 (30,4 мг, 98 %) у вигляді білої твердої речовини.

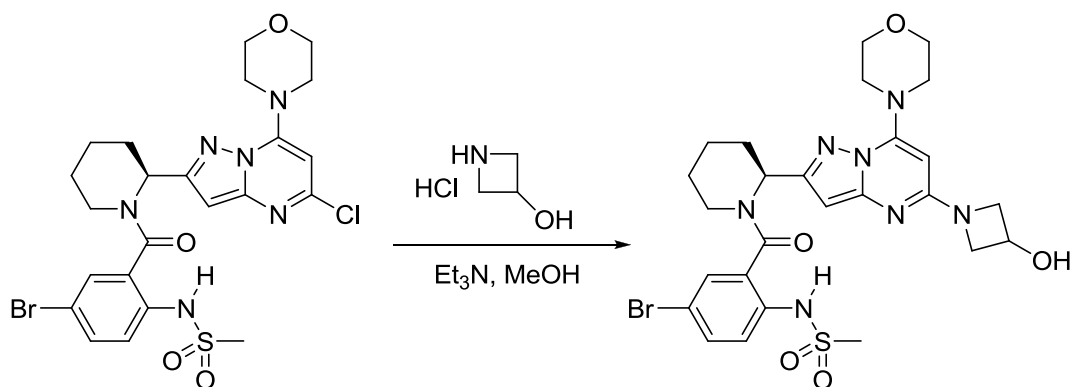
^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): δ 9,34 (br s, 1 H), 7,64-7,30 (m, 3H), 6,10-5,85 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 4,75 (br s, 0,5H), 4,38 (br d, 0,5H), 4,20-3,00 (m, 16H), 2,45-1,30 (m, 8H).

РХМС (ESI) m/z 618,36 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 2,37 хвилин.

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 3,43, 99 %.

R_f =0,33 (EtOAc).

Сполука 80



До розчину проміжної сполуки 67 (30,0 мг, 0,05 ммоль) у MeOH (1,00 мл) додавали 3-гідроксіпропіламіну гідрохлорид (110 мг, 1,00 ммоль) та триетиламін (279 мкл, 2,00 ммоль), та перемішували реакційну суміш при 70 °С. Через 2 години реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 80 (28 мг, 99 %) у вигляді білої твердої речовини.

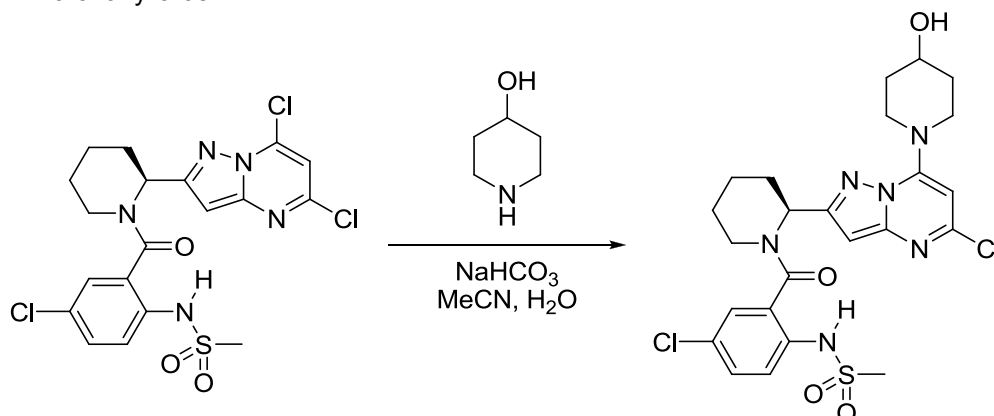
¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 9,34 (br s, 1 H), 7,66-7,35 (m, 3H), 6,10-5,84 (m, 2H), 5,39 (s, 1H), 4,74 (br s, 0,5H), 4,58 (br s, 1H), 4,50-4,20 (m, 1,5H), 4,10-3,00 (m, 16H), 2,40-1,30 (m, 6H).

РХМС (ESI) m/z 634,34 [M+H]⁺, час утримання = 2,25 хвилин.

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 3,19, 99 %.

R_f=0,30 (EtOAc).

Проміжна сполука 68



До розчину проміжної сполуки 56 (100 мг, 0,20 ммоль) у ацетонітрилі (0,50 мл) та воді (0,50 мл) додавали 4-гідроксипіперидин (20,2 мкл, 0,20 ммоль) та бікарбонат натрію (33,0 мг, 0,40 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 30 хвилин, реакційну суміш розділяли на шар етилацетату (50 мл) та водний шар (50 мл), після чого шари розділяли. Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50 мл) та насиченим розчином хлориду натрію (50 мл), сушили над Na₂SO₄, та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 68 (114 мг, 99 %) у вигляді світло-помаранчевої твердої речовини.

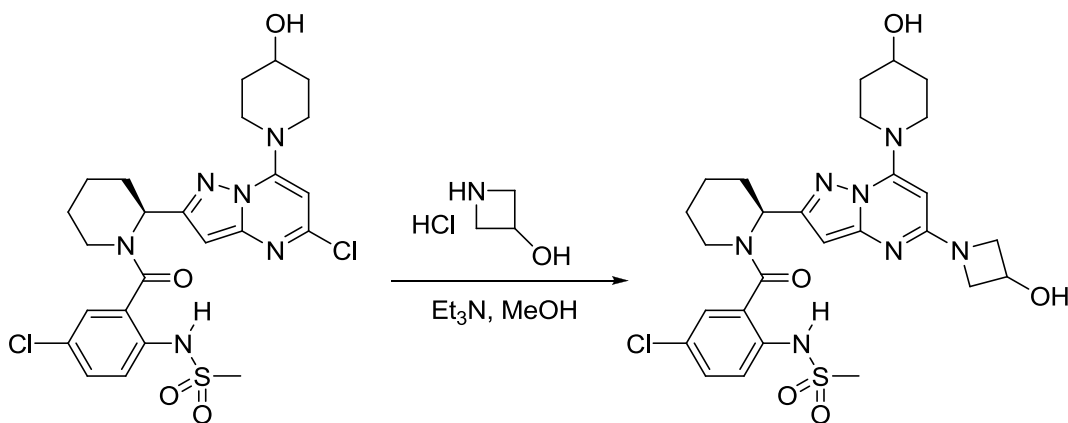
¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,15-7,11 (m, 4H), 6,43-5,94 (m, 2H), 5,12 (br s, 0,2 H), 4,50 (br s, 0,2 H), 4,28-3,91 (m, 3H), 3,81-3,15 (m, 4H), 2,93 (br s, 3H), 2,51-2,14 (m, 2H), 2,12-1,85 (m, 2H), 1,85-1,29 (m, 6H).

РХМС (ESI) m/z 567,37 [M+H]⁺, час утримання = 2,66 хвилин.

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 4,21, 90 %.

R_f=0,46 (EtOAc).

Сполука 81



До розчину проміжної сполуки 68 (40,0 мг, 0,07 ммоль) у MeOH (1,42 мл) додавали 3-гідроксіпропіламіну гідрохлорид (154 мг, 1,41 ммоль) та триетиламін (396 мкл, 2,84 ммоль), та перемішували реакційну суміш при 70 °С. Через 2 години реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 81 (35,5 мг, 83 %) у вигляді білої твердої речовини.

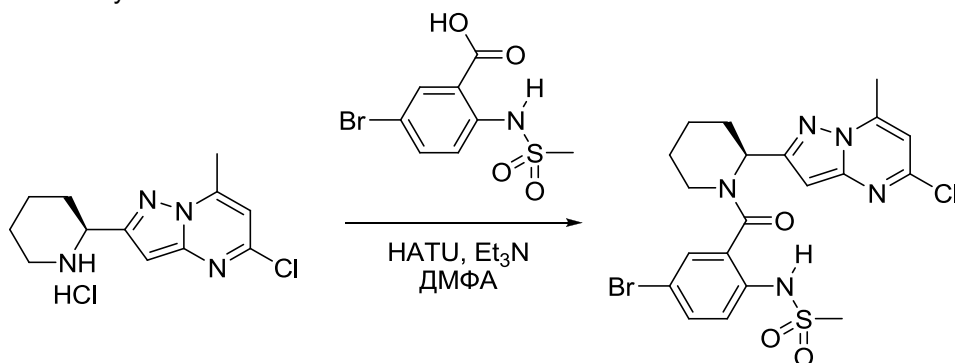
¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,49 (br s, 3H), 6,10-5,60 (m, 2H), 5,34 (s, 1H), 4,72-4,66 (m, 1H), 4,30-4,45 (m, 1H), 4,35 (app t, J=8,0 Гц, 3H), 4,20-3,94 (m, 2H), 3,93-3,85 (m, 3H), 3,50-3,39 (m, 1H), 3,29-3,20 (m, 2H), 2,99 (br-s, 3H), 2,40-2,15 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 3H), 1,80-1,50 (m, 5H), 1,35-1,20 (m, 1H).

РХМС (ESI) m/z 604,44 [M+H]⁺, час утримання =2,03 хвилин.

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,89, 89 %.

R_f=0,50 (10 % MeOH/CH₂Cl₂).

Проміжна сполука 69



HATU (350 мг, 0,92 ммоль) додавали до розчину 5-бром-2-(метилсульфонамідо)-бензойної кислоти (247 мг, 0,84 ммоль) у ДМФА (3,80 мл), та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 1 час, додавали піперидиновий субстрат (приготовлений як описано у прикладі у першій стадії перетворення проміжної сполуки 46 у проміжну сполуку 55) (220 мг, 0,77 ммоль) та триетиламін (267 мкл, 1,90 ммоль), та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 17 годин. Реакційну суміш розділяли на шар етилацетату (100 мл) та водний шар (100 мл), після чого шари розділяли. Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (100 мл) та насиченим розчином хлориду натрію (100 мл), сушили над Na₂SO₄, та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом SiO₂ колонкової хроматографії (8 г SiO₂ Combiflash HP Gold, 0–100 % етилацетат/гексани) з одержанням проміжної сполуки 69 (342 мг, 85 %) у вигляді білої твердої речовини.

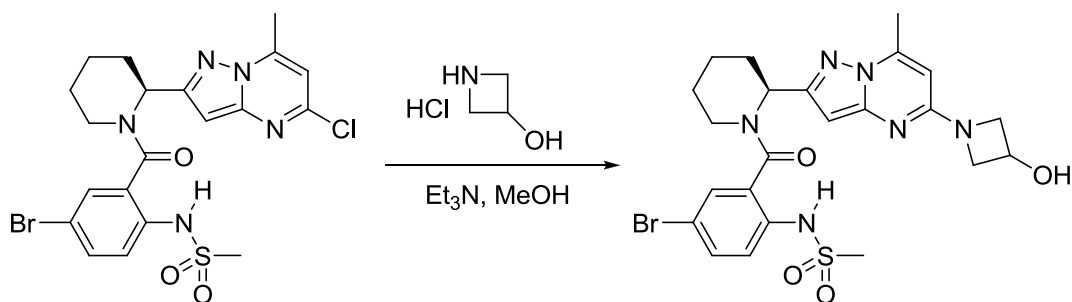
¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,93-7,64 (m, 1H), 7,62-7,40 (3H), 6,71 (s, 1H), 6,56-6,23 (m, 1H), 5,05 (br s, 0,2H), 4,57 (br s, 0,2H), 3,62-3,33 (m, 1H), 3,11-2,73 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,38-2,20 (m, 1H), 2,16-1,91 (m, 1H), 1,87-1,34 (m, 4H).

РХМС (ESI) m/z 526,32 [M+H]⁺, час утримання =3,03 хвилин.

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,15, 90 %.

R_f=0,68 (EtOAc).

Сполука 82



До розчину проміжної сполуки 69 (40,0 мг, 0,08 ммоль) у MeOH (1,50 мл) додавали 3-гідроксипропіламіну гідрохлорид (166 мг, 1,50 ммоль) та триетиламін (424 мкл, 3,00 ммоль), та перемішували реакційну суміш при 70 °С. Через 3 години реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та розділяли на шар етилацетату (50 мл) та водний шар (25 мл). Шари розділяли, та промивали органічний шар насиченим водним розчином бікарбонату натрію (25 мл) та насиченим розчином хлориду натрію (25 мл), сушили над Na₂SO₄, та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом SiO₂ колонкової хроматографії (4 г SiO₂ Combiflash HP Gold, 0–100 % етилацетат/гексани) з одержанням сполуки 82 (43 мг, 99 %) у вигляді білої твердої речовини.

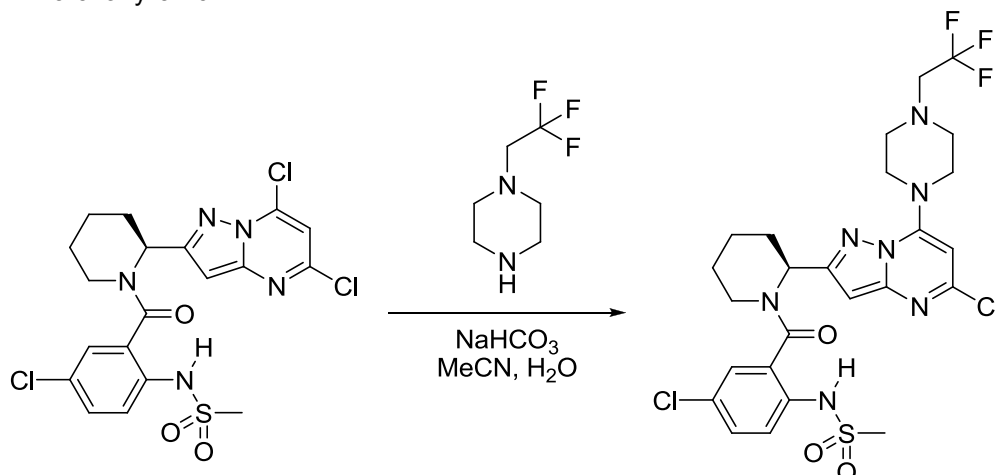
¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,70-7,35 (m, 3H), 6,12-5,92 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,72-4,67 (m, 1H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,36 (app t, J=8,0 Гц, 2H), 3,92 (dd, J=9,6, 4,4 Гц, 2H), 3,50-3,45 (m, 1H), 2,98 (br s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,44-2,15 (m, 2H), 2,11-2,00 (m, 1H), 1,79-1,53 (m, 3H).

РХМС (ESI) m/z 563,2 [M+H]⁺, час утримання = 2,20 хвилин.

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 3,35, 99 %.

R_f=0,50 (EtOAc).

Проміжна сполука 70



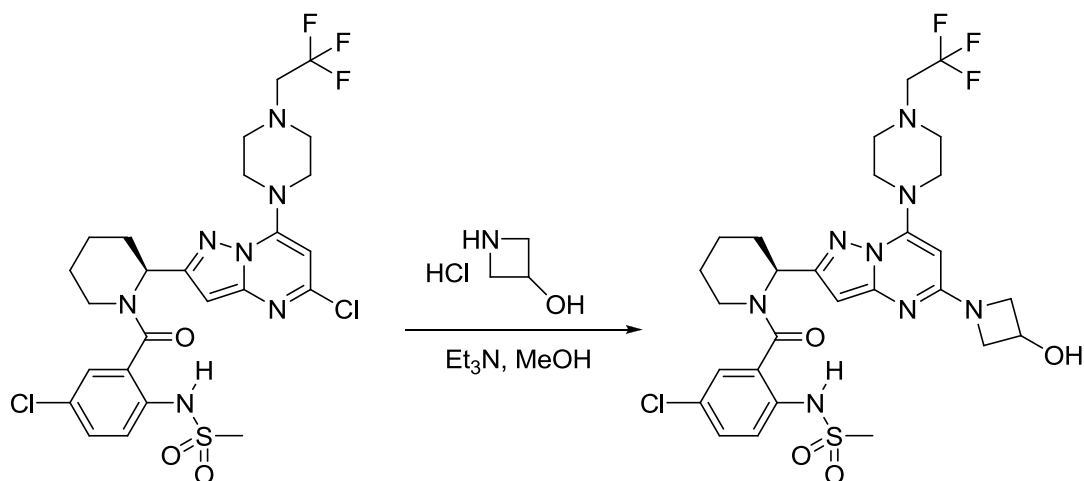
1-(2,2,2-трифторетил)піперазин (32,6 мг, 0,16 ммоль) та бікарбонат натрію (26,8 мг, 0,32 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 56 (80,0 мг, 0,16 ммоль) у ацетонітрилі (0,40 мл) та воді (0,40 мл) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 3 години реакційну суміш розділяли на шар етилацетату (20 мл) та водний шар (50 мл), після чого шари розділяли. Органічний шар промивали насиченим розчином хлориду натрію (50 мл), сушили над Na₂SO₄, та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом SiO₂ колонкової хроматографії (4 г SiO₂ Combiflash HP Gold, 0–100 % етилацетат/гексани) з одержанням проміжної сполуки 70 (79,1 мг, 78 %) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС (ESI) m/z 634,2 [M+H]⁺, час утримання = 2,78 хвилин.

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,37, 54 %.

R_f=0,39 (EtOAc).

Сполука 83



До розчину проміжної сполуки 70 (20,0 мг, 0,03 ммоль) у MeOH (0,64 мл) додавали 3-гідроксипропіламіну гідрохлорид (68,9 мг, 0,63 ммоль) та триетиламін (178 мкл, 1,28 ммоль), та перемішували реакційну суміш при 70 °С. Через 5 годин, реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та розділяли на шар етилацетату (10 мл) та водний шар (10 мл). Шари розділяли, та промивали органічний шар насиченим водним розчином бікарбонату натрію (10 мл) та насиченим розчином хлориду натрію (10 мл), сушили над Na₂SO₄, та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом SiO₂ колонкової хроматографії (4 г SiO₂ Combiflash HP Gold, 0–100 % етилацетат/гексани) з одержанням сполуки 83 (9,4 мг, 44 %) у вигляді білої твердої речовини.

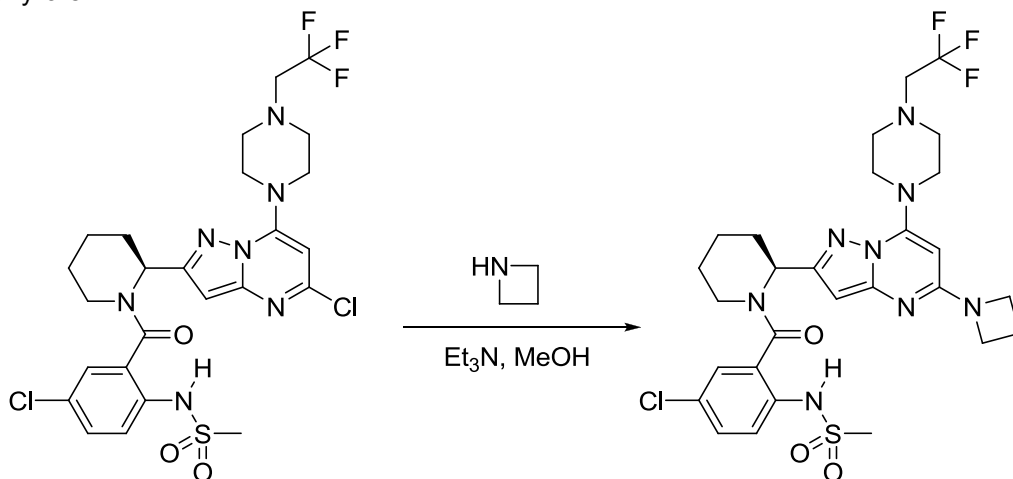
¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,54-7,34 (m, 3H), 6,30-5,95 (m, 2H), 5,31 (s, 1H), 4,81-4,74 (m, 1H), 4,58-4,48 (m, 2H), 4,14-4,08 (m, 2H), 4,03-3,85 (m, 4H), 3,48 (quintet, J=1,6, 1H), 3,23-3,08 (m, 1H), 3,07-3,00 (m, 2H), 2,96-2,89 (app t, J=5,2 Гц, 4H), 2,40-2,00 (m, 2H), 1,80-1,56 (m, 4H).

РХМС (ESI) m/z 671,3 [M+H]⁺, час утримання = 2,18 хвилин.

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 4,07, 99 %.

R_f=0,39 (EtOAc).

Сполука 84



До розчину проміжної сполуки 70 (20,0 мг, 0,03 ммоль) у MeOH (0,64 мл) додавали ацетидин (42,0 мкл, 0,63 ммоль) та триетиламін (178 мкл, 1,28 ммоль), та перемішували реакційну суміш при 70 °С. Через 2 години реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та розділяли на шар етилацетату (10 мл) та водний шар (10 мл). Шари розділяли, та промивали органічний шар насиченим водним розчином бікарбонату натрію (10 мл) та насиченим розчином хлориду натрію (10 мл), сушили над Na₂SO₄, та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом SiO₂ колонкової хроматографії (4 г SiO₂ Combiflash HP Gold, 0–100 % етилацетат/гексани) з одержанням сполуки 84 (6,2 мг, 30 %) у вигляді білої твердої речовини.

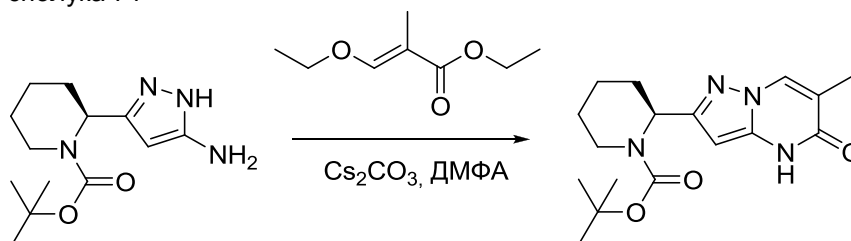
¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,67-7,27 (m, 3H), 6,14-5,74 (m, 2H), 5,32 (s, 1H), 4,14 (app t, J=7,2 Гц, 4H), 3,67-3,43 (m, 2H), 3,20-3,08 (m, 2H), 3,01-2,95 (m, 2H), 2,92 (app t, J=4,8 Гц, 4H), 2,41 (квінтет, J=6,8 Гц, 2H), 2,20-1,99 (m, 2H), 1,76-1,54 (m, 4H).

РХМС (ESI) m/z 655,3 [M+H]⁺, час утримання = 2,32 хвилин.

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 3,81, 99 %.

$R_f=0,50$ (EtOAc).

Проміжна сполука 71



(Е)-етил-3-етокси-2-метилакрилат (11,8 г, 67,6 ммоль) та Cs_2CO_3 (22,0 г, 67,6 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 4 (12,0 г, 45,1 ммоль) при кімнатній температурі та нагрівали реакційну суміш до 130°C . Через 17 годин реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад розводили етилацетатом (250 мл) та фільтрували. Отриманий концентрували фільтрат при зниженому тиску, осад очищали методом SiO_2 колонкової хроматографії (330 г SiO_2 Combiflash HP Gold, 0–100 % етилацетат/гексани) з одержанням проміжної сполуки 71 (8,58 г, 57 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 12,01 (br s, 1H), 7,99 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,42 (br s, 1H), 4,01 (br d, $J=12,2$ Гц, 1H), 2,81 (br t, $J=11,2$ Гц, 1H), 2,29 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 2,07 (d, $J=1,1$ Гц, 3H), 1,87–1,69 (m, 1H), 1,68 – 1,41 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): δ 162,87, 156,34, 155,43, 140,16, 135,00, 113,29, 86,50, 79,75, 28,41, 27,79, 25,27, 21,00, 19,88, 13,38.

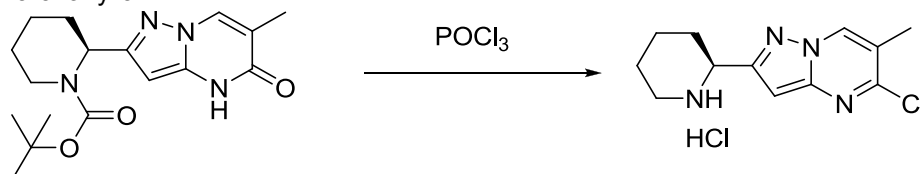
РХМС (ESI) m/z 333,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 2,24 хвилин.

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 3,969, 99 %.

$R_f=0,50$ (EtOAc).

Хіральна ВЕРХ, 98 % е.н. (Chiralpak IC 5 мм, $4,6 \times 150$ мм, 10–95 % $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, 0,05 % модифікатор - трифтороцтова кислота) (S)-ізомер час утримання = 22,234 хвилин, (R)-ізомер час утримання = 20,875 хвилин.

Проміжна сполука 72



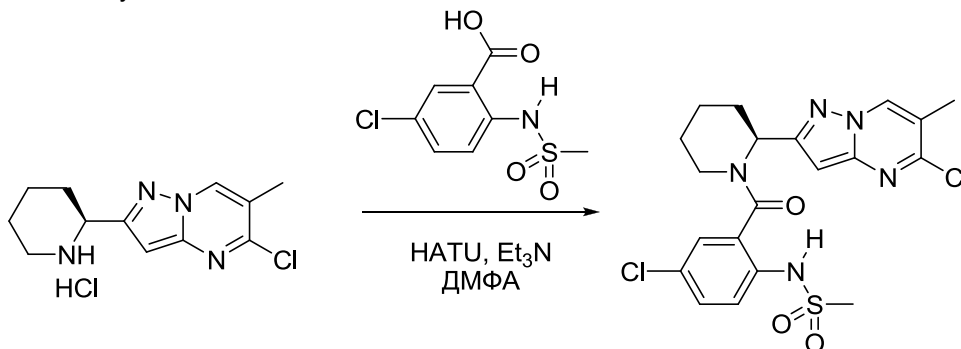
POCl_3 (5,60 мл, 59,8 ммоль) додавали до проміжної сполуки 71 (993,4 мг, 2,99 ммоль) при кімнатній температурі та нагрівали реакційну суміш до 100°C . Через 2 години реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 72 у вигляді помаранчевої напівтвердої речовини, яку використовували безпосередньо на наступній стадії.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): δ 9,40 (br d, $J=7,6$ Гц, 1H), 9,27–9,16 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,54 (t, $J=112,4$ Гц, 1H), 3,32 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 3,08 (q, $J=8,81$ Гц, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,23–2,14 (m, 1H), 1,92–1,61 (m, 5H).

РХМС (ESI) m/z 251,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 0,21 хвилин.

час утримання в ВЕРХ = 2,35 хвилин.

Проміжна сполука 73



HATU (1,37 г, 3,59 ммоль) додавали до розчину 5-хлор-2-(метилсульфонамідо)бензойної кислоти (823 мг, 3,29 ммоль) у ДМФА (15,0 мл), та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі.

температурі. Через 1 годину, додавали розчин сирої проміжної сполуки 72 (220 мг, 2,99 ммоль) у ДМФА (1 мл), а потім додатковий триетиламін (2,00 мл, 14,3 ммоль), та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 19 годин. Реакційну суміш розділяли на шар етилацетату (250 мл) та шар насиченого водного розчину бікарбонату натрію (200 мл), після чого шари розділяли. Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (200 мл) та насиченим розчином хлориду натрію (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом SiO_2 колонкової хроматографії (12 г SiO_2 Combiflash HP Gold, 0–100 % етилацетат/гексани) з одержанням проміжної сполуки 73 (736,2 мг, 51 % (2-стадії)) у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 10,05 (br s, 0,2H), 9,13 (br s, 1H), 8,95 (br s, 1H), 8,81 (br s, 0,2H), 7,70 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=8,8$ Гц, 0,2H), 7,40 (dd, $J=8,8$, 2,4 Гц, 1H), 7,33 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=4,4$ Гц, 0,2H), 6,45 (s, 1H), 6,40 (br s, 0,2H), 6,28 (br d, $J=4,4$ Гц, 1H), 5,01 (br s, 0,2H), 4,54 (br d, $J=14,0$ Гц, 0,2H), 3,35 (br d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,15–3,03 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,13–1,98 (m, 1H), 1,90–1,59 (m, 2H), 1,59–1,31 (m, 3H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): δ 167,09, 156,12, 153,13, 147,86, 135,68, 131,79, 131,66, 131,38, 130,12, 125,91, 125,44, 117,08, 93,74, 47,65, 44,07, 39,81, 27,83, 25,47, 19,78, 16,90.

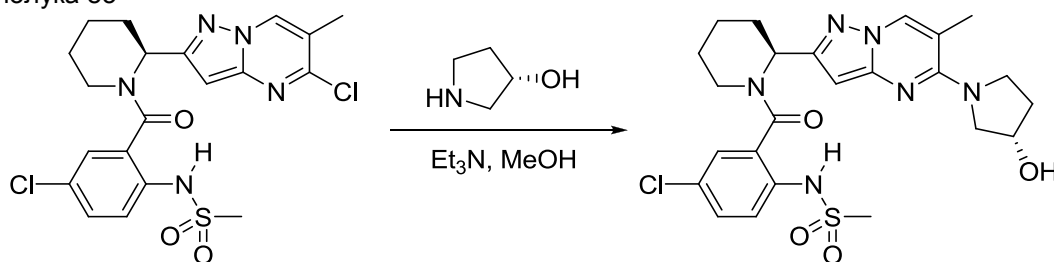
РХМС (ESI) m/z 482,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 2,79 хвилин.

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,438, 99 %

$R_f=0,47$ (50 % EtOAc/гексани).

Хіральна ВЕРХ, 99 % е.н. (Chiralpak IC 5 мм, $4,6 \times 150$ мм, 10–95 % MeCN/ H_2O , 0,05 % модифікатор - трифтороцтова кислота) (S)-ізомер час утримання = 29,739 хвилин, (R)-ізомер час утримання = 29,495 хвилин.

Сполука 85



До розчину проміжної сполуки 73 (20,0 мг, 0,04 ммоль) у MeOH (0,84 мл) додавали (S)-3-гідроксипіролідін (72,5 мг, 0,83 ммоль) та триетиламін (234 мкл, 1,68 ммоль), та перемішували реакційну суміш при 70 °C. Через 2 години реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/ H_2O , 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 85 (17,7 мг, 65 %) у вигляді білої твердої речовини. (Сіль ТФА)

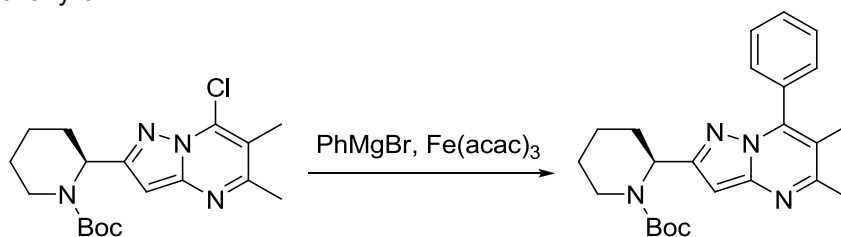
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,90 (s, 1H), 8,64 (br s, 0,7H), 8,52 (br s, 0,15H), 8,45 (br s, 0,15H), 7,70 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,57 (br d, $J=12$ Гц, 0,2H), 7,41 (dd, $J=8,8$, 2,8 Гц, 1H), 7,33 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,44 (br s, 1H), 6,17 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,75 (br s, 1H), 4,61 (br s, 0,2H), 4,39–4,27 (m, 1H), 4,24–4,14 (m, 1H), 4,12–4,03 (m, 1H), 3,34 (br d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,16–3,04 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,80 (s, 0,4H), 2,56 (s, 3H), 2,41 (s, 0,6H), 2,38–2,26 (m, 2H), 2,24–1,99 (m, 2H), 1,84–1,75 (br d, $J=12,4$ Гц, 1H), 1,64–1,42 (m, 2H), 1,41–1,29 (m, 1H).

РХМС (ESI) m/z 533,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 2,41 хвилин.

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 3,80, 99 %.

$R_f=0,5$ (EtOAc).

Проміжна сполука 74

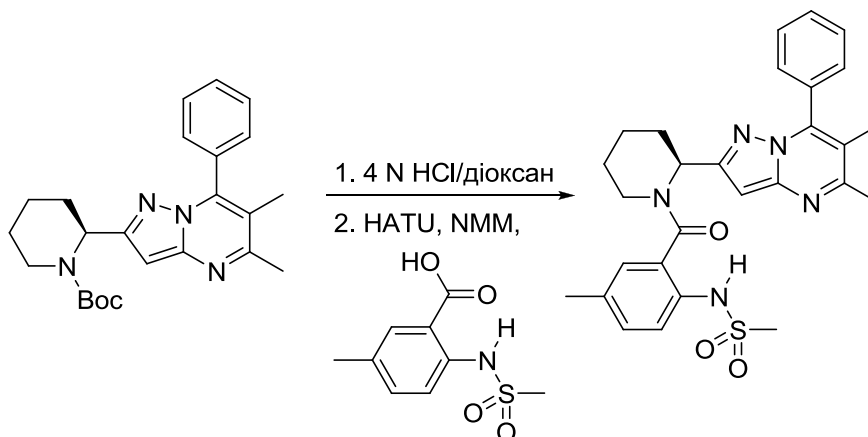


Проміжну сполуку 14 (244 мг, 0,68 ммоль) у ТГФ/NMP 7:1 (8 мл) обробляли $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (66 мг, 0,19 ммоль) та поміщали у атмосферу Ar. Суміш обробляли по краплям PhMgBr (508 мкл, 1,015 ммоль, 2,0 М) та перемішували реакційну суміш впродовж ночі. Суміш обробляли насиченим $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{Na}_2\text{EDTA}$ (100 мкл) вливали у EtOAc (100 мл) та H_2O (50 мл). Органічний шар промивали H_2O (50 мл) та насиченим розчином хлориду натрію (50 мл), потім сушили над MgSO_4 .

Очищення методом SiO_2 колонкової хроматографії (40 г SiO_2 Combiflash HP Gold, 0–100 % EtOAc/гексани) забезпечувало одержання проміжної сполуки 74 (9 мг, 3 %) у вигляді білої твердої речовини:

PXMC m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 429.

5 Сполука 86

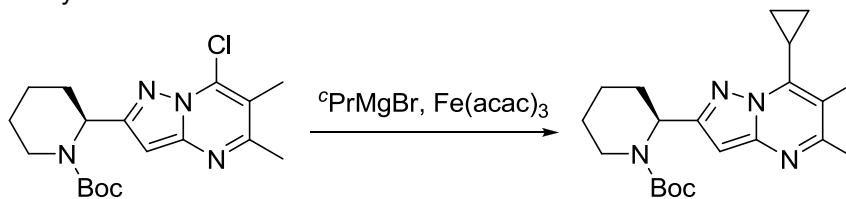


Проміжну сполуку 74 (9 мг, 0,02 ммоль) обробляли сумішшю 4 N HCl/діоксан (1 мл) та перемішували впродовж 3 годин. Суміш концентрували, обробляли ДМФА (1 мл), HATU (13 мг, 0,03 ммоль), N-метилморфоліном (15 мкл, 0,11 ммоль), та 5-метил-2-(метилсульфонамідо)бензойною кислотою (7 мг, 0,03 ммоль). Суміш перемішували впродовж ночі, потім вливали у EtOAc (100 мл) та H_2O (50 мл). Органічний шар промивали H_2O (50 мл) та насиченим розчином хлориду натрію (50 мл), потім сушили над MgSO_4 . Очищення методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/ H_2O , 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) забезпечувало одержання сполуки 86 (1 мг, 9 %) у вигляді білої твердої речовини (сіль ТФА):

15 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 518, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 540.

ВЕРХ (RP: 6–98 % MeCN– H_2O градієнт, 0,05 % ТФА модифікатор) час утримання =5,236 хвилин (>95 % чистота при 254 нМ).

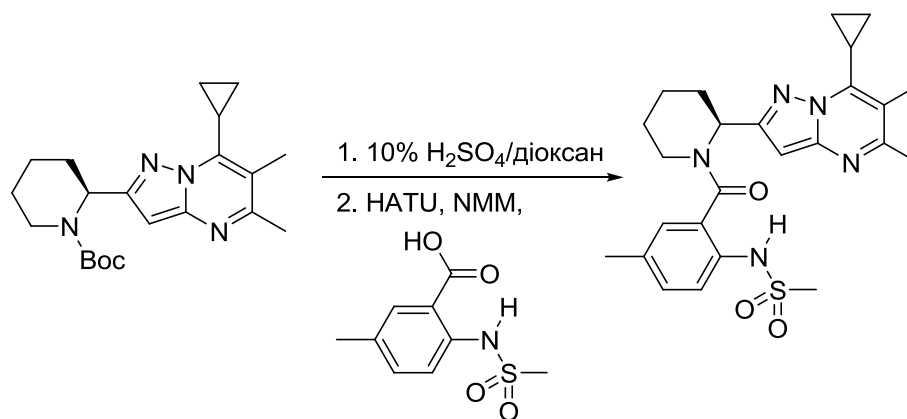
Проміжна сполука 75



20 Проміжну сполуку 14 (247 мг, 0,68 ммоль) у суміші ТГФ/NMP 7:1 (8 мл) обробляли $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (66 мг, 0,19 ммоль) та поміщали у атмосферу Ar. Суміш обробляли по краплям $^6\text{PrMgBr}$ (2,07 мл, 1,015 ммоль, 0,5 M) та перемішували реакційну суміш впродовж ночі. Суміш обробляли насиченим $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{Na}_2\text{EDTA}$ (100 мкл) вливали у EtOAc (100 мл) та H_2O (50 мл). Органічний шар промивали H_2O (50 мл) та насиченим розчином хлориду натрію (50 мл), потім сушили над MgSO_4 . Очищення методом SiO_2 колонкової хроматографії (40 г SiO_2 Combiflash HP Gold, 0–100 % EtOAc/гексани) забезпечувало одержання проміжної сполуки 75 (16 мг, 6 %) у вигляді білої твердої речовини:

25 PXMC m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 393.

Сполука 87



Проміжну сполуку 75 (9 мг, 0,02 ммоль) обробляли сумішшю 10 % H_2SO_4 /діоксан (1 мл) та перемішували впродовж 3 годин. Суміш концентрували, обробляли ДМФА (1 мл), HATU (25 мг, 0,06 ммоль), N-метилморфоліном (30 мкл, 0,21 ммоль), та 5-метил-2-(метилсульфонамідо)бензойною кислотою (13 мг, 0,06 ммоль). Суміш перемішували впродовж

ночі, потім вливали у EtOAc (100 мл) та H_2O (50 мл). Органічний шар промивали H_2O (50 мл) та

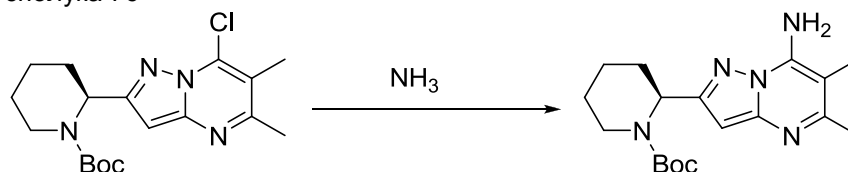
насиченим розчином хлориду натрію (50 мл), потім сушили над MgSO_4 . Очищення методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/ H_2O , 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) забезпечувало одержання сполуки 87 (0,7 мг, 3 %) у вигляді білої твердої речовини (сіль ТФА):

м/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 482.

ВЕРХ (RP: 6–98 % MeCN– H_2O градієнт, 0,05 % ТФА модифікатор) час утримання =5,118

хвилин (>95 % чистота при 254 нМ).

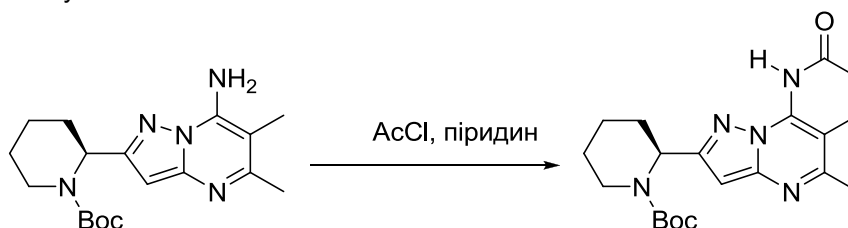
Проміжна сполука 76



Проміжну сполуку 14 (610 мг, 1,67 ммоль) обробляли NH_3 (10 мл) та нагрівали при 80 °C впродовж ночі. Суміш охолоджували та видаляли NH_3 дегазуванням. Суміш суспендували у MeOH та фільтрували через середній скляний фільтр з одержанням проміжної сполуки 76 (375 мг, 65 %) у вигляді білої твердої речовини:

РХМС м/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 346.

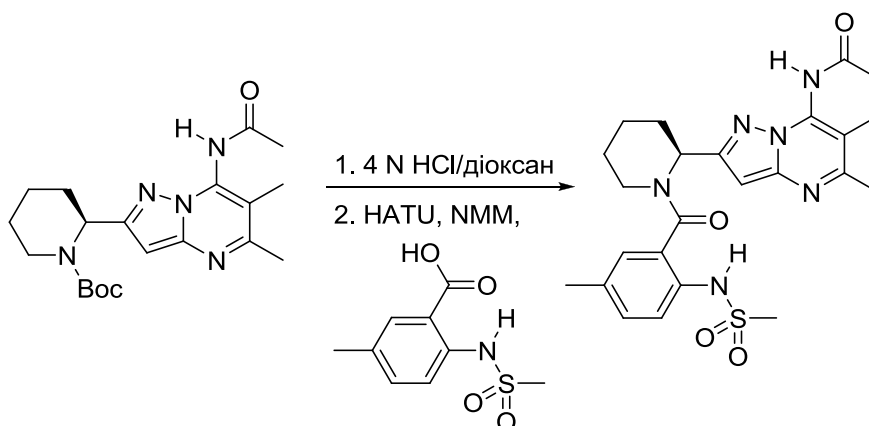
Проміжна сполука 77



Проміжну сполуку 76 (185 мг, 0,53 ммоль) у CH_2Cl_2 (5 мл) обробляли піридином (430 мкл, 5,3 ммоль) та AcCl (113 мкл, 1,6 ммоль) та перемішували впродовж ночі. Суміш вливали у EtOAc (100 мл) та H_2O (50 мл). Органічний шар промивали H_2O (50 мл) та насиченим розчином хлориду натрію (50 мл), потім сушили над MgSO_4 . Очищення методом SiO_2 колонкової хроматографії (40 г SiO_2 Combiflash HP Gold, 0–100 % EtOAc/гексани) забезпечувало одержання проміжної сполуки 77 (29 мг, 6 %) у вигляді білої твердої речовини:

РХМС м/z $[\text{M}+2\text{H}]^+$ 389.

Сполука 88



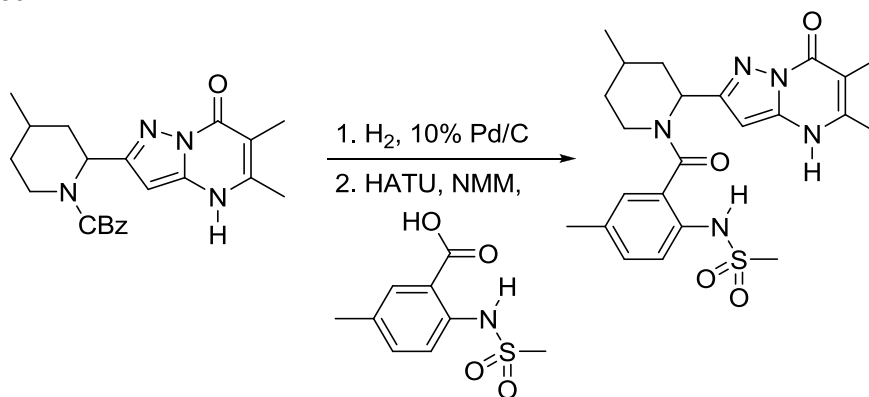
Проміжну сполуку 77 (29 мг, 0,07 ммоль) обробляли сумішшю 4 N HCl/діоксан (2 мл) та перемішували впродовж 3 годин. Суміш концентрували, обробляли ДМФА (2 мл), HATU (39 мг, 0,1 ммоль), N-метилморfolіном (50 мкл, 0,34 ммоль), та 5-метил-2-(метилсульфонамідо)бензойною кислотою (20 мг, 0,09 ммоль). Суміш перемішували впродовж ночі, потім вливали у EtOAc (100 мл) та H₂O (50 мл). Органічний шар промивали H₂O (50 мл) та насиченим розчином хлориду натрію (50 мл), потім сушили над MgSO₄. Очищення методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) забезпечувало одержання сполуки 88 (8 мг, 22 %) у вигляді білої твердої речовини (сіль ТФА):

¹H-ЯМР (CD₃CN, 400 МГц): δ 7,31 (m, 3H), 6,71 (s, 1H), 6,27 (s 1H), 2,92 (s, 3H), 2,36 (s, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,68 (m, 3H).

m/z [M+H]⁺ 499.

ВЕРХ (RP: 15–100 % MeCN–H₂O градієнт, 0,05 % ТФА модифікатор) час утримання =14,65 хвилин (>95 % чистота при 254 нМ).

Сполука 89

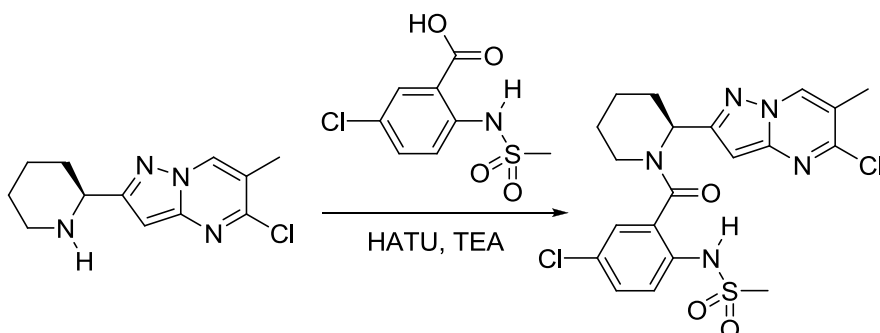


Проміжну сполуку 203 (119 мг, 0,30 ммоль) у EtOH (6 мл) обробляли 10 % Pd/C (50 мг) та HOAc (18 мл, 0,33 ммоль) та поміщали у атмосферу H₂. Суміш перемішували впродовж ночі, потім фільтрували через целітну заглишку. Розчин концентрували, обробляли ДМФА (6 мл), HATU (172 мг, 0,45 ммоль), N-метилморfolіном (250 мкл, 1,5 ммоль), та 5-метил-2-(метилсульфонамідо)бензойною кислотою (90 мг, 0,29 ммоль). Суміш перемішували впродовж ночі, потім вливали у EtOAc (100 мл) та H₂O (50 мл). Органічний шар промивали H₂O (50 мл) та насиченим розчином хлориду натрію (50 мл), потім сушили над MgSO₄. Очищення методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) забезпечувало одержання сполуки 89 у вигляді суміші ізомерів (5 мг, 3 %) у вигляді білої твердої речовини (сіль ТФА):

m/z [M+H]⁺ 472.

ВЕРХ (RP: 6–98 % MeCN–H₂O градієнт, 0,05 % ТФА модифікатор) час утримання =4,016 хвилин (80 % чистота при 254 нМ).

Сполука 90



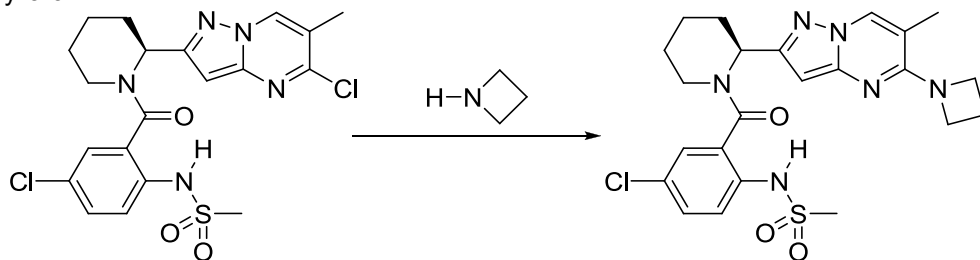
5-хлор-2-(метилсульфонамідо)бензойну кислоту (40 мг, 0,16 ммоль) та HATU (69 мг, 0,18 ммоль) у ДМФА (2 мл) перемішували впродовж 1 години. Додали проміжну сполуку 72 (35 мг, 0,12 ммоль) та TEA (42 мкл, 0,30 ммоль) та перемішували реакційну суміш впродовж ночі. Суміш перемішували впродовж ночі, потім вливали у EtOAc (100 мл) та H₂O (50 мл). Органічний шар промивали H₂O (50 мл) та насиченим розчином хлориду натрію (50 мл), потім сушили над MgSO₄. Очищення методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) забезпечувало одержання сполуки 90 (також така ж, як і проміжна сполука 73) (27 мг, 46 %) у вигляді білої твердої речовини (сіль ТФА):

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 9,13 (s, 1H), 8,94 (br s, 1H), 7,70 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,39 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,28 (d, J=3,3 Гц, 1H), 3,31 (d, J=9,9 Гц, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,38–1,62 (m, 6H).

m/z [M+H]⁺ 483, [M+Na]⁺ 505.

ВЕРХ (RP: 6–98 % MeCN–H₂O градієнт, 0,05 % ТФА модифікатор) час утримання =5,261 хвилин (95 % чистота при 254 нМ).

Сполука 91



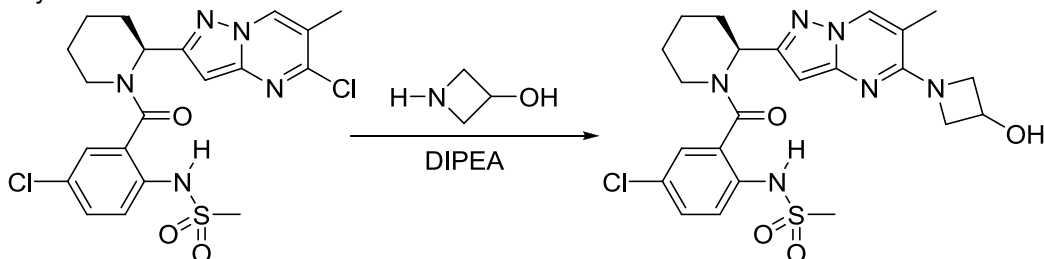
Сполуку 90 (9 мг, 0,02 ммоль) у ацетидині (1 мл) перемішували при 70 °С впродовж 1 години. Розчин концентрували очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 91 (5 мг, 53 %) у вигляді білої твердої речовини (сіль ТФА):

¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,65 (s, 1H), 7,67 (d, J=6,9 Гц, 1H), 7,48 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,10 (br d, 1H), 4,51 (br m, 1H), 2,51 (app t, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,03 (br m, 2H), 1,35–1,75 (m, 6H).

m/z [M+H]⁺ 504, [M+Na]⁺ 526.

ВЕРХ (RP: 6–98 % MeCN–H₂O градієнт, 0,05 % ТФА модифікатор) час утримання =4,197 хвилин (>99 % чистота при 254 нМ).

Сполука 92



Сполуку 90 (9 мг, 0,02 ммоль) у ТГФ (1 мл) обробляли DIPEA (66 мкл, 0,38 ммоль) та 3-гідроксиацетидин НСІ (20 мг, 0,19 ммоль). Суміш перемішували при 70 °С впродовж 1,5 годин. Розчин концентрували, очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 92 (8 мг, 87 %) у вигляді білої твердої речовини (дані для солі ТФА):

R_f=0,41 (EtOAc)

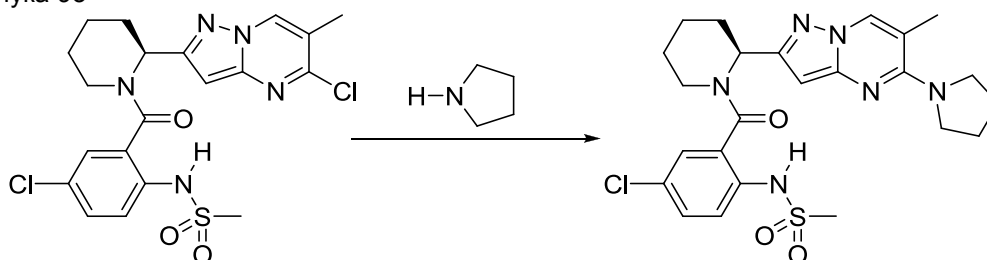
¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 мгц, ротамер, позначений *): δ 9,30 (br s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,68 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,54 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,14 (d, J=4,0 Гц, 1H), 4,92* (br s, 1H, ротамер), 4,85* (br s, 1H, ротамер), 3,33 (app d, J=9,3 Гц, 1H), 3,12 (app t, J=8,7 Гц, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (m, 1H, нерозділені), 2,00 (app t, J=10,5 Гц, 1H), 1,76 (d, J=9,9 Гц, 1H), 1,56 (app d, J=9,6 Гц, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,27 (m, 1H).

m/z [M+H]⁺ 520, [M+Na]⁺ 542.

ВЕРХ (RP: 6–98 % MeCN–H₂O градієнт, 0,05 % ТФА модифікатор) час утримання =3,778 хвилин (>99,9 % чистота при 254 нМ).

Хіральна ВЕРХ (Chiralpak IC 5 мм, 4,6 × 150 мм, 10–95 % MeCN/H₂O, 0,05 % модифікатор - трифтороцтова кислота) (S)-ізомер час утримання =19,274 хвилин, (R)-ізомер час утримання =19,773 хвилин.

Сполука 93



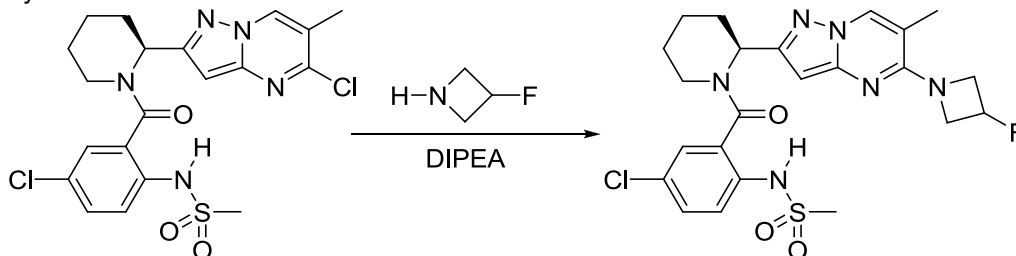
Сполуку 90 (9 мг, 0,02 ммоль) у піролідині (1 мл) перемішували при 70 °С впродовж 1 години. Розчин концентрували, очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 93 (5 мг, 53 %) у вигляді білої твердої речовини (сіль ТФА):

¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,64 (s, 1H), 7,56 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,39 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,02 (br d, 1H), 3,80 (br m, 4H), 3,20 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,31 (m, 1H), 1,99 (br s, 6H), 1,93–1,36 (комплекс, 5H)

m/z [M+H]⁺ 518, [M+Na]⁺ 540.

ВЕРХ (RP: 6–98 % MeCN–H₂O градієнт, 0,05 % ТФА модифікатор) час утримання =4,413 хвилин (>95 % чистота при 254 нМ).

Сполука 94



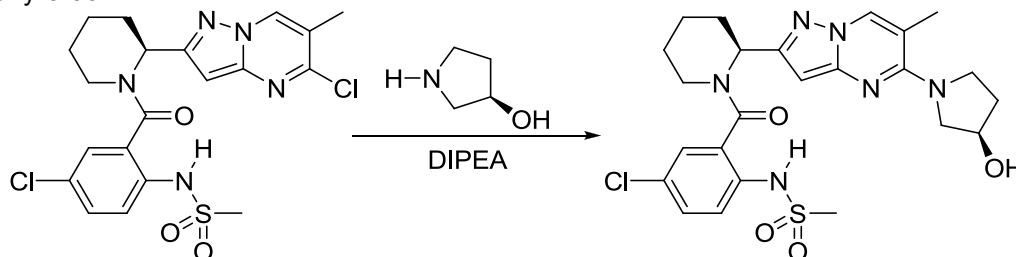
Сполуку 90 (20 мг, 0,04 ммоль) у ТГФ (3 мл) обробляли DIPEA (150 мкл, 0,83 ммоль) та 3-фторацетидин•HCl (46 мг, 0,4 ммоль). Суміш перемішували при 70 °С впродовж 1 години. Розчин концентрували, очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/ H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 94 (13 мг, 60 %) у вигляді білої твердої речовини (сіль ТФА):

¹H-ЯМР (CD₃CN, 400 МГц): δ 8,82 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 6,03 (m, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 3,80 (br m, 4H), 3,20 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,31 (m, 1H), 1,99 (br s, 6H), 1,93–1,36 (m, 5H).

m/z [M+H]⁺ 522, [M+Na]⁺ 543.

ВЕРХ (RP: 6–98 % MeCN–H₂O градієнт, 0,05 % ТФА модифікатор) час утримання =4,937 хвилин (>95 % чистота при 254 нМ).

Сполука 95

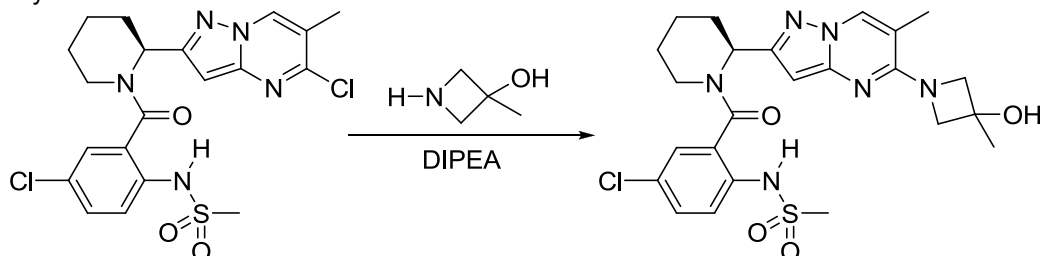


Сполуку 90 (15 мг, 0,03 ммоль) у ТГФ (3 мл) обробляли DIPEA (110 мкл, 0,6 ммоль) та (R)-піролідин-3-ол·HCl (38 мг, 0,3 ммоль). Суміш перемішували при 70 °С впродовж 1 години. Розчин концентрували, очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 95 (13 мг, 60 %) у вигляді білої твердої речовини (сіль ТФА):

m/z [M+H]⁺ 534.

ВЕРХ (RP: 6–98 % MeCN–H₂O градієнт, 0,05 % ТФА модифікатор) час утримання =3,761 хвилин (>95 % чистота при 254 нМ).

Сполука 96

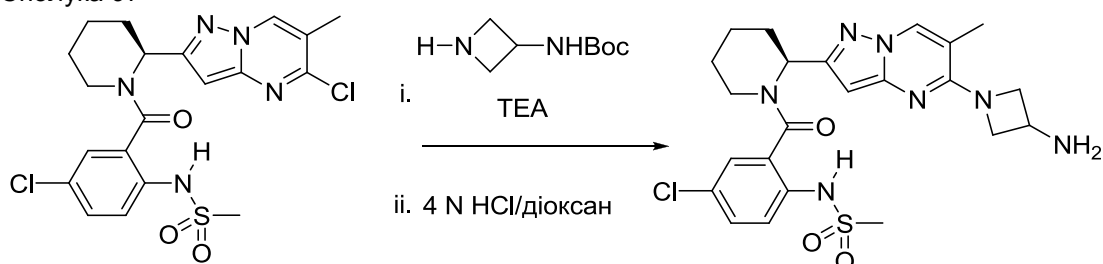


Сполуку 90 (30 мг, 0,06 ммоль) у ТГФ (6 мл) обробляли DIPEA (221 мкл, 1,2 ммоль) та 3-метилацетидин-3-ол·HCl (75 мг, 0,6 ммоль). Суміш перемішували при 70 °С впродовж 2 годин. Розчин концентрували, очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 96 (19 мг, 57 %) у вигляді білої твердої речовини (сіль ТФА):

m/z [M+H]⁺ 534.

ВЕРХ (RP: 6–98 % MeCN–H₂O градієнт, 0,05 % ТФА модифікатор) час утримання =3,959 хвилин (>95 % чистота при 254 нМ).

Сполука 97



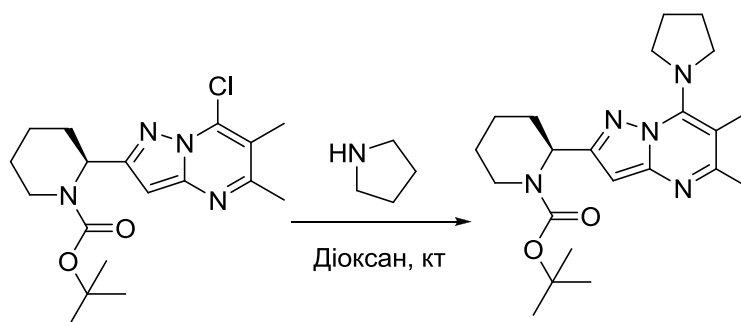
Сполуку 90 (47 мг, 0,1 ммоль) у MeOH (1 мл) обробляли TEA (270 мкл, 1,9 ммоль) та трет-бутил ацетидин-3-ілкарбаматом (167 мг, 1,0 ммоль). Суміш перемішували при 70 °С впродовж ночі. Розчин концентрували з одержанням продукту у вигляді білої твердої речовини, яку використовували без подальшого очищення: m/z [M+H]⁺ 619, [M+Na]⁺ 641. Продукт (60 мг, 0,1 ммоль) обробляли сумішшю 4 N HCl/діоксан (1 мл) та перемішували реакційну суміш впродовж 3 годин. Розчин концентрували, очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 97 (13 мг, 60 %) у вигляді білої твердої речовини (сіль ТФА):

¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,84 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,10 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,45 (m, 1H).

m/z [M+H]⁺ 519.

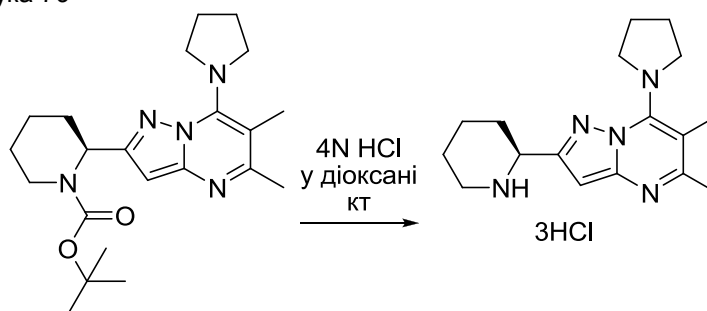
ВЕРХ (RP: 6–98 % MeCN–H₂O градієнт, 0,05 % ТФА модифікатор) час утримання =3,314 хвилин (>95 % чистота при 254 нМ).

Проміжна сполука 78



Піролідин (7,4 мл, 89,3 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 14 (250 мг, 0,687 ммоль) у 15 мл діоксану при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували впродовж ночі. Розчин концентрували до ½ об'єму та вливали у 50 мл води/ 50 мл концентрованого сольового розчину. Водний шар екстрагували етилацетатом (3 × 70 мл) та промивали об'єднану органічну речовину за допомогою 150 мл 1:1 суміші вода:концентрований соловий розчин, сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Колонкова хроматографія на силікагелі (20-50 % етилацетат у гексанах) забезпечувала одержання проміжної сполуки 78 (232 мг, 85 %).

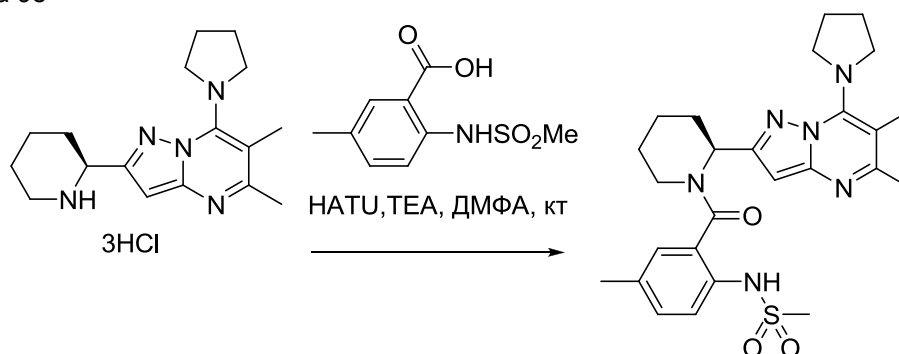
PXMC m/z [M+H]⁺ C₂₂H₃₃N₅O₂ потрібно: 400,26. Отримано 400,20
Проміжна сполука 79



4N Розчин хлориду водню у діоксані (7,0 мл, 28 ммоль) додавали до суміші N-Вос піперидинової проміжної сполуки 78 (230 мг, 0,575 ммоль) у безводному діоксані (16 мл), з утворенням білого осаду через 5-10 хвилин. Реакційну суміш перемішували 18 годин. Аналітична ВЕРХ показала 86 % перетворення у бажаний продукт. Потім додавали додаткові 2,5 мл HCl у діоксані, та перемішували суміш впродовж 1 години та концентрували при зниженому тиску з одержанням незахищеного проміжної сполуки 79 у вигляді білої твердої речовини після сушки у вакуумі, (236 мг, 99 %, 90 % чистота), яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

¹H-ЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 9,81 (s, 1H), 9,60 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,51 (t, 1H), 4,20 (m, 5H), 3,37(m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,40 (m, 1H) 2,25 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,84-1,60 (m, 6H)

PXMC m/z [M+H]⁺ C₁₇H₂₅N₅ потрібно: 300,21. Отримано 300,20
Сполука 98



HATU (64,6 мг, 0,170 ммоль) додавали до розчину 5-метил-2-(метилсульфонамідо)бензойної кислоти (34,1 мг, 0,159 ммоль) у 5 мл безводного ДМФА при кімнатній температурі. Через 45 хвилин перемішування, додавали проміжну сполуку 79 (50,3 мг, 0,123 ммоль), після чого відразу триетиламін (0,07 мл, 0,548 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі у атмосфері аргону. Суміш потім вливали у 50 мл H₂O та екстрагували три рази 50 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари

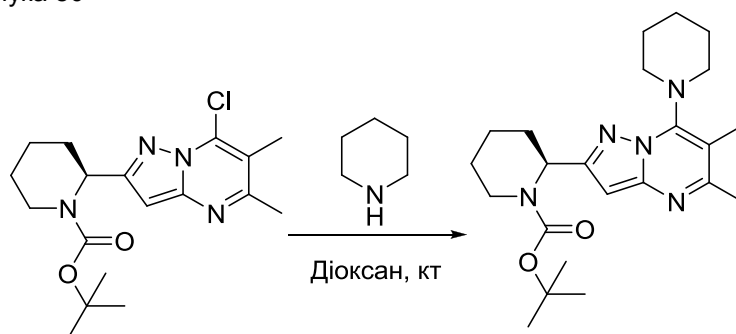
промивали 100 мл концентрованого сольового розчину, сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували при зниженому тиску, залишаючи осад. Продукт очищали методом препаративної ВЕРХ (15-100 % ацетонітрил (з 0,1 % трифтороцтової кислоти) у воді (з 0,1 % трифтороцтової кислоти)) з одержанням сполуки 98 (51 мг, 66 %) у вигляді жовтувато-білуватої

твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації.
 ^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,08 (s, 1H) 7,35 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,18 (m, 4H), 4,11 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,40-2,05 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,66-1,35 (m, 4H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ потрібно: 511,24. Отримано 511,30.

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,50, 99 %

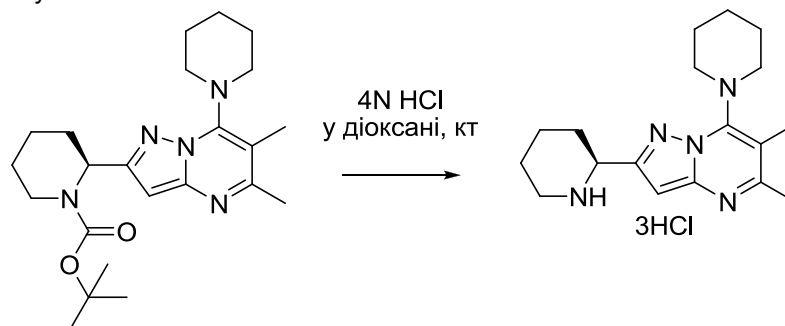
Проміжна сполука 80



До розчину проміжної сполуки 14 (247 мг, 0,679 ммоль) у 16 мл діоксану додавали піперидин (8,8 мл, 89,3 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували впродовж ночі. Розчин концентрували до $\frac{1}{2}$ об'єму та вливали у 35 мл води/ 15 мл концентрованого сольового розчину. Водний шар екстрагували етилацетатом (3 \times 40 мл) та промивали об'єднану органічну речовину за допомогою 100 мл 1:1 суміші вода: насичений сольовий розчин, сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Бажаний продукт, проміжну сполуку 80, отримували у вигляді бежевої плівки (282 мг, 99 %) та використовували без подальшого очищення.

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2$ потрібно: 414,28. Отримано 414,48.

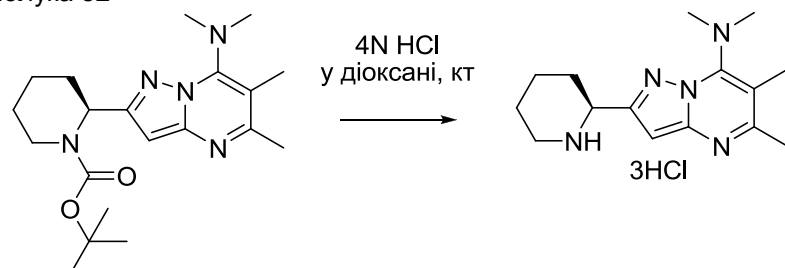
Проміжна сполука 81



4N розчин хлориду водню у діоксані (8,0 мл, 32 ммоль) додавали до суміші N-Вос піперидинової проміжної сполуки 80 (275 мг, 0,666 ммоль) у безводному діоксані (17 мл), з утворенням світло-жовтого осаду через 5-10 хвилин. Реакційну суміш перемішували 18 годин при кімнатній температурі та концентрували при зниженому тиску з одержанням незахищеної проміжної сполуки 81 у вигляді світло-жовтої твердої речовини після сушки у вакуумі (280 мг, 99 %), яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_5$ потрібно: 314,23. Отримано 314,30.

Проміжна сполука 82

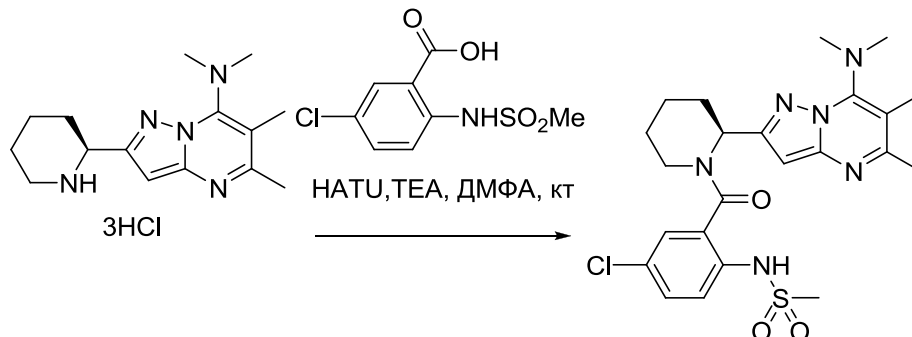


Слідуючи процедурі для синтезу проміжної сполуки 81 з 80 та 80 з проміжної сполуки 14, проміжну сполуку 89 синтезували у вигляді жовтої твердої речовини з проміжної сполуки 14 (232 мг, 99 %).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,98 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,42 (s, 6H), 3,05 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,23 (s, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,94-1,72 (m, 5H), 1,65 (m, 1H)

РХМС m/z [M+H]⁺ C₁₅H₂₃N₅ потрібно: 274,20. Отримано 274,23

Сполука 99



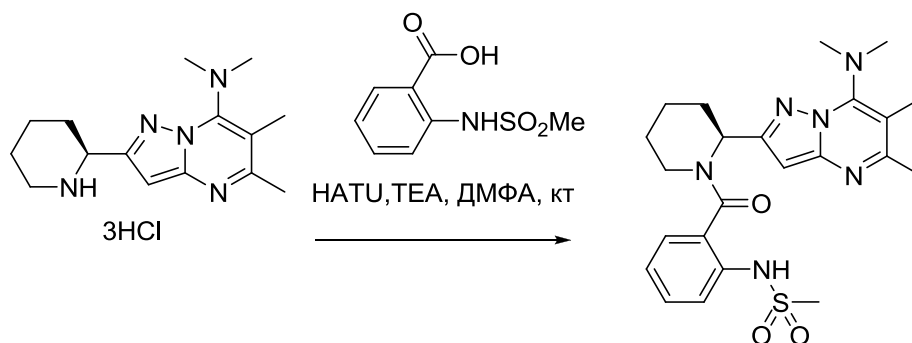
До розчину 5-хлор-2-(метилсульфонамідо)бензойної кислоти (48,6 мг, 0,194 ммоль) у 8,0 мл безводного ДМФА при кімнатній температурі додавали HATU (85,8 мг, 0,226 ммоль). Через 45 хвилин перемішування, додавали проміжну сполуку 82 (56,1 мг, 0,146 ммоль) після чого відразу триетиламін (0,09 мл, 0,641 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі у атмосфері аргону. Суміш потім вливали у 30 мл H₂O та 10 мл концентрованого сольового розчину та екстрагували три рази 30 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали за допомогою 60 мл 1:1 суміші вода: насичений сольовий розчин, сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували при зниженому тиску, залишаючи осад. Продукт очищали методом препаративної ВЕРХ (15-100 % ацетонітрил (з 0,1 % трифтороцтової кислоти) у воді (з 0,1 % трифтороцтової кислоти)) з одержанням сполуки 99 (58 мг, 66 %) у вигляді білої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,34 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 6,43 (d, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,70-1,41 (m, 3H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₃H₂₉ClN₆O₃S потрібно: 505,17. Отримано 505,12

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,39, 95 %

Сполука 100



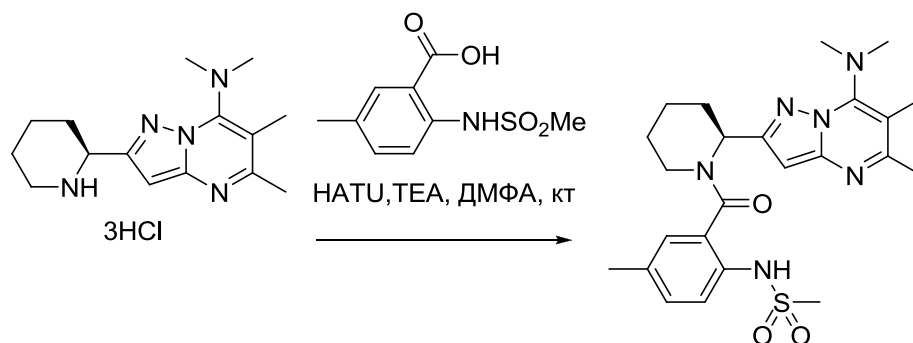
Слідуючи процедурі для синтезу сполуки 99, брали як вихідну сполуку 2-(метилсульфонамідо)бензойну кислоту (46,5 мг, 0,216 ммоль) та проміжну сполуку 82 (56 мг, 0,146 ммоль), синтезували сполуку 100 у вигляді білої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації (62,5 мг, 75 %).

¹H-ЯМР (ДМСО, 300 МГц): δ 9,15 (s, 1H), 7,45 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,28 (s, 6H), 3,4-3,21 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,01-2,85 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,71-1,38 (m, 4H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₃H₃₀N₆O₃S потрібно: 471,21. Отримано 471,20

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 4,99, 99 %

Сполука 101



Слідуючи процедурі для синтезу сполуки 99, брали як вихідну сполуку 5-метил-2-(метилсульфонамідо)бензойну кислоту (43,1 мг, 0,188 ммоль) та проміжну сполуку 82 (45 мг, 0,130 ммоль), сполуку 101 синтезували у вигляді світло-жовтої твердої речовини, солі

5

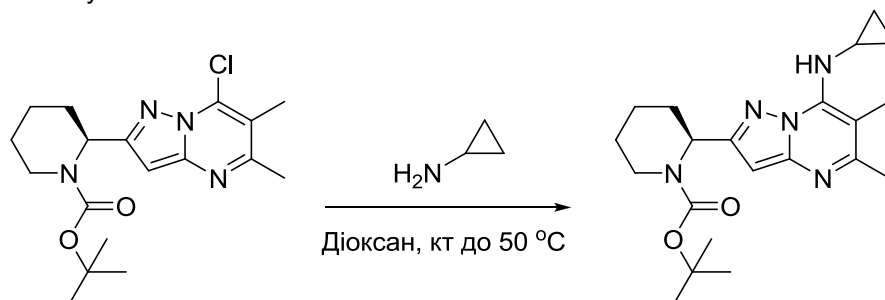
трифторацетату, після ліофілізації (33,2 мг, 43 %).
¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,02 (s, 1H), 7,28 (m, 3H), 6,45 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,21 (s, 6H), 3,17 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,69-1,38 (m, 4H)

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₄H₃₂N₆O₃S потрібно: 485,23. Отримано 485,19

10

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,27, 99 %

Проміжна сполука 83



Циклопропіламін (2,0 мл, 28,9 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 14 (130 мг, 0,357 ммоль) у 8 мл діоксану при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували впродовж ночі. ВЕРХ показала наявність вихідного матеріалу. Реакційну суміш нагрівали при 50 °C впродовж 24 годин. Розчин концентрували при зниженому тиску, осад очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі (25-50 % етилацетату у гексанах. Бажаний продукт

15

Проміжну сполуку 83 отримували у вигляді прозорої плівки (65 мг, 47 %).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₁H₃₁N₅O₂ потрібно: 386,25. Отримано 386,43.

20

Проміжна сполука 84

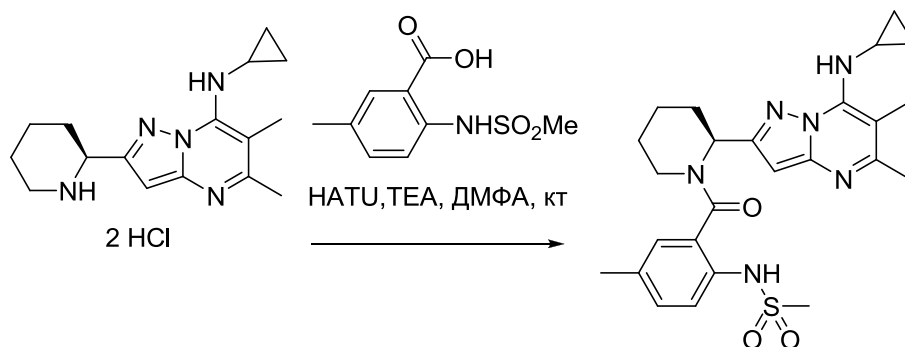


4N розчин хлориду водню у діоксані (1,2 мл, 4,8 ммоль) додавали до суміші проміжної сполуки 83 (65 мг, 0,168 ммоль) у безводному діоксані (5,5 мл), з утворенням білого осаду через 5-10 хвилин. Реакційну суміш перемішували 18 годин при кімнатній температурі та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 84 у вигляді білої твердої речовини після сушки у вакуумі (48 мг, 99 %), яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

25

РХМС m/z [M+H]⁺ C₁₆H₂₃N₅ потрібно: 286,20. Отримано 286,46.

Сполука 102

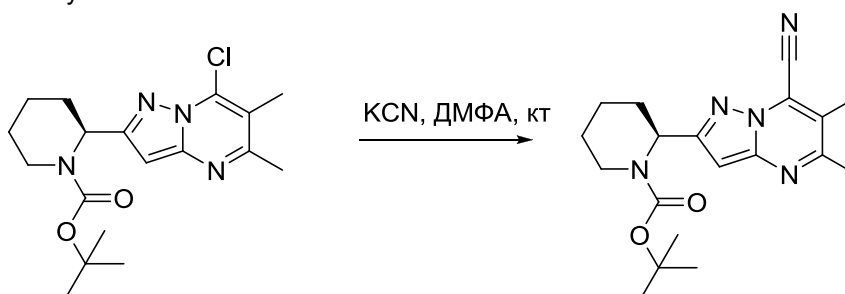


Слідуючи процедурі для синтезу сполуки 99, брали як вихідну сполуку 5-метил-2-(метилсульфонамідо)бензойну кислоту (28,4 мг, 0,124 ммоль) та проміжну сполуку 84 (33 мг, 0,093 ммоль), сполуку 102 синтезували у вигляді білої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації (29,2 мг, 53 %).

РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{32}N_6O_3S$ потрібно: 497,23. Отримано 497,39.

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,39, 99 %

Проміжна сполука 85



До розчину проміжної сполуки 14 (200 мг, 0,55 ммоль) у 5 мл безводного ДМФА при кімнатній температурі додавали ціанід калію (175 мг, 2,69 ммоль). Після перемішування впродовж 65 годин, реакційну суміш вливали у 50 мл води та екстрагували етилацетатом (3 × 40 мл). Об'єднану органічну фазу промивали 100 мл води та насиченим сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$), фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням осаду. Колонкова хроматографія на силікагелі (15-30 % етилацетат у гексанах) забезпечувала одержання проміжної сполуки 85 (111 мг, 57 %) у вигляді жовтої плівки.

РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_{19}H_{25}N_5O_2$ потрібно: 356,20. Отримано 356,08

Проміжна сполука 86

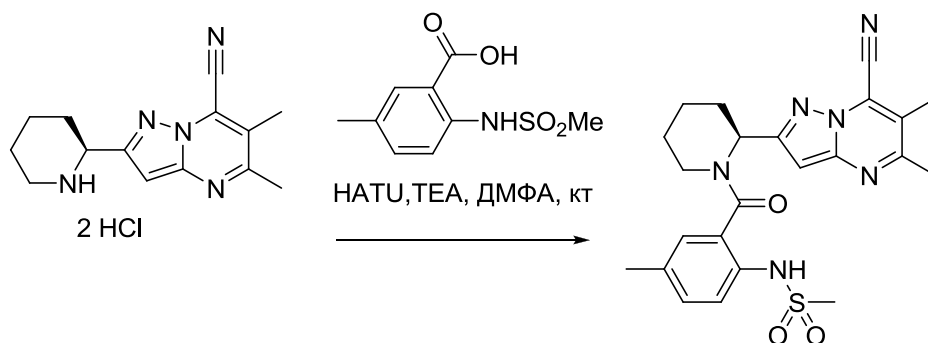


4N розчин хлориду водню у діоксані (4,0 мл, 60 ммоль) додавали до суміші проміжної сполуки 85 (110 мг, 0,31 ммоль) у безводному діоксані (10 мл), з утворенням жовтого осаду через 5-10 хвилин. Реакційну суміш перемішували 18 годин при кімнатній температурі та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 86 у вигляді жовтої твердої речовини після сушіння у вакуумі, (100 мг, 98 %) яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,57 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 4,57 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,15 (dd, $J=13,8$ Гц, 2,8 Гц, 1H), 1,97-1,76 (m, 5H), 1,68 (m, 1H)

РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_{14}H_{17}N_5$ потрібно: 256,15. Отримано 256,09

Сполука 103



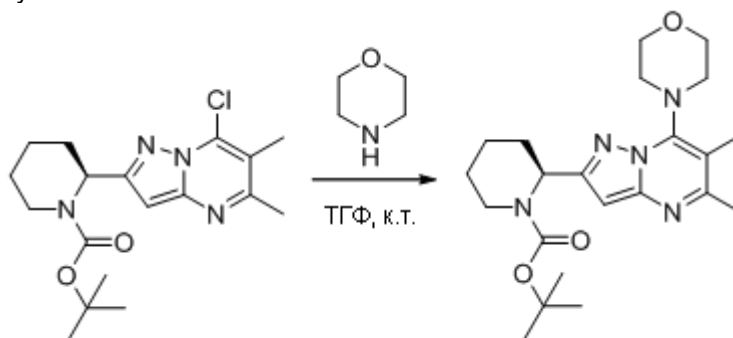
Слідуючи процедурі для синтезу сполуки 99, брали як вихідну сполуку 5-метил-2-(метилсульфонамідо)бензойну кислоту (34,8 мг, 0,152 ммоль) та проміжну сполуку 86 (40,6 мг, 0,123 ммоль), синтезували сполуку 103 у вигляді жовтої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації (38,7 мг, 56 %).

^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,03 (s, 1H), 7,26 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,70-1,30 (m, 5H)

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ потрібно: 467,18. Отримано 467,34.

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 6,72, 99 %

Проміжна сполука 87



До розчину проміжної сполуки 14 (75 мг, 0,206 ммоль) у 3 мл безводного ТГФ при кімнатній температурі додавали морфолін (2,0 мл, 23,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж ночі. Розчин вливали у 20 мл води та водний шар екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл) та промивали об'єднану органічну речовину за допомогою 100 мл води, сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Бажаний продукт, проміжну сполуку 87, отримували у вигляді прозорої плівки (77 мг, 90 %) та використовували без подальшого очищення.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 6,31 (s, 1H), 5,59 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,91 (m, 5H), 3,58 (m, 5H), 2,91 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,52 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$ потрібно: 416,26. Отримано 416,49

Проміжна сполука 88

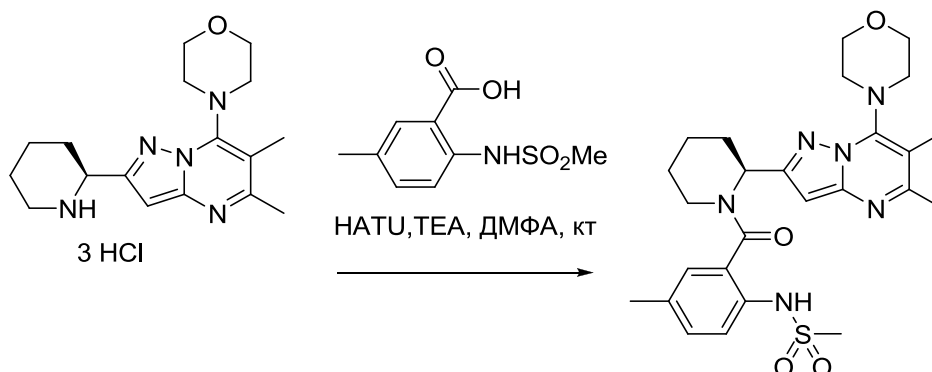


4N розчин хлориду водню у діоксані (2,3 мл, 9,2 ммоль) додавали до суміші проміжної сполуки 87 (75 мг, 0,180 ммоль) у безводному діоксані (9 мл), з утворенням жовтого осаду через 5-10 хвилин. Реакційну суміш перемішували 18 годин при кімнатній температурі та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 88 у вигляді жовтої

твердої речовини після сушки у вакуумі (75 мг, 98 %), яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

¹H-ЯМР (ДМСО, 300 МГц): δ 9,29 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,41 (m, 3H), 3,13 (m, 3H), 2,32 (s, 6H), 2,29 (m, 1H), 1,84-1,61 (m, 8H), 1,30 (m, 2H)

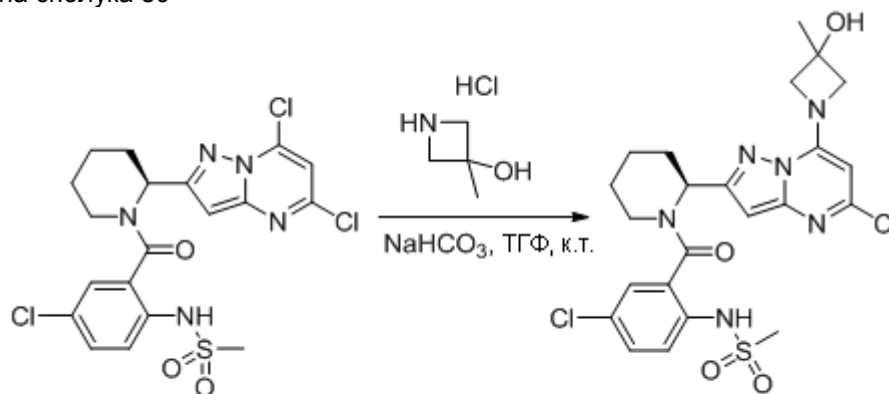
5 РХМС m/z [M+H]⁺ C₁₇H₂₅N₅O потрібно: 316,21. Отримано 316,25
Сполука 104



Слідуючи процедурі для синтезу сполуки 99, брали як вихідну сполуку 5-метил-2-(метилсульфонамідо)бензойну кислоту (30,1 мг, 0,131 ммоль) та проміжну сполуку 88 (40 мг, 0,095 ммоль) та синтезували сполуку 104 у вигляді білої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації (36 мг, 59 %).

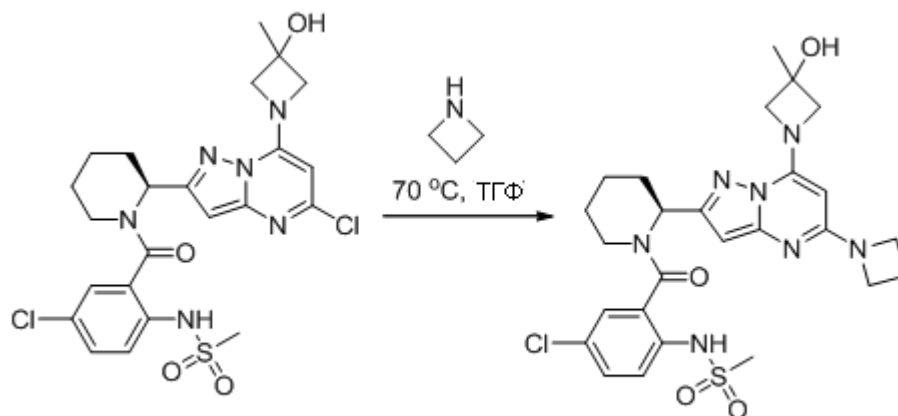
¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,07 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,76 (m, 5H), 3,54 (s, 3H), 3,52 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,13 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,66-1,40 (m, 3H)

15 РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₆H₃₄N₆O₄S потрібно: 527,24. Отримано 527,13
час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,10, 88 %
Проміжна сполука 89



Проміжну сполуку 56 (31 мг, 0,062 ммоль), 3-метилацетидин-3-ол гідрохлорид (7,9 мг, 0,064 ммоль), та бікарбонат натрію (13,1 мг, 0,156 ммоль) суспендували у 2 мл ТГФ та перемішували при кімнатній температурі впродовж 36 годин. Суміш вливали у 10 мл води та екстрагували етилацетатом (3 × 10 мл) та промивали об'єднану органічну речовину за допомогою 20 мл концентрованого сольового розчину, сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Бажану проміжну сполуку 89 отримували у вигляді білої твердої речовини (34 мг, 99 %) та використовували без подальшого очищення.

25 РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₃H₂₆Cl₂N₆O₄S потрібно: 553,11. Отримано 553,18
Сполука 105



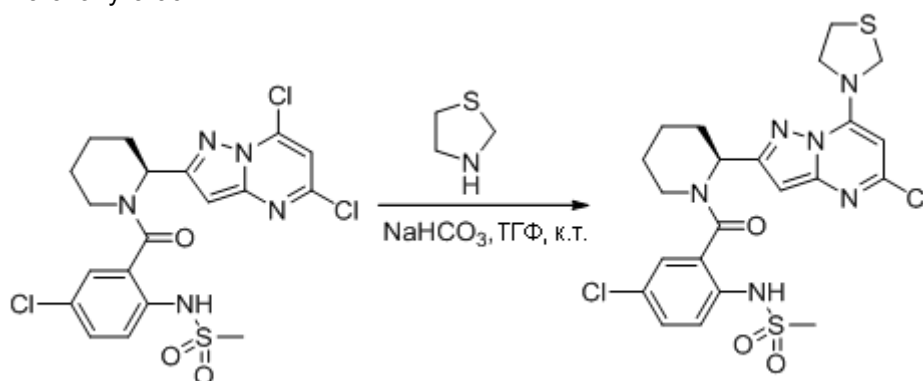
До розчину проміжної сполуки 89 (34 мг, 0,062 ммоль) у 2 мл безводного ТГФ додавали ацетидин (0,05 мл, 0,73 ммоль). Суміш нагрівали при 70 °С впродовж ночі після чого її концентрували, осад очищали методом препаративної ВЕРХ (15-100 % ацетонітрил) з одержанням сполуки 105 (24 мг, 56 %) у вигляді білої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,41 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,91 (d, 2H), 5,67 (s, 1H), 4,17 (m, 4H), 3,34 (d, 1H), 3,21-3,01 (m, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,07-1,90 (m, 1H), 1,66-1,54 (m, 3H), 1,50-1,40 (m, 2H), 1,48 (s, 3H)

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₆H₃₂ClN₇O₄S потрібно: 574,19. Отримано 574,12

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,32, 95 %

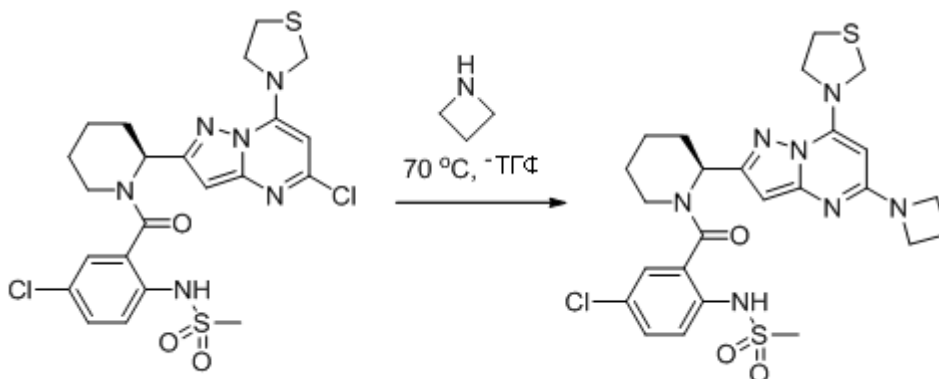
Проміжна сполука 90



Слідуючи процедурі проміжної сполуки 89, виходячи з проміжної сполуки 56 (37 мг, 0,074 ммоль) та тiazолідину (0,0058 мл, 0,074 ммоль), отримували проміжну сполуку 90 (34 мг, 99 %) у вигляді плівки та використовували без подальшого очищення.

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₂H₂₄Cl₂N₆O₃S₂ потрібно: 555,07. Отримано 555,09.

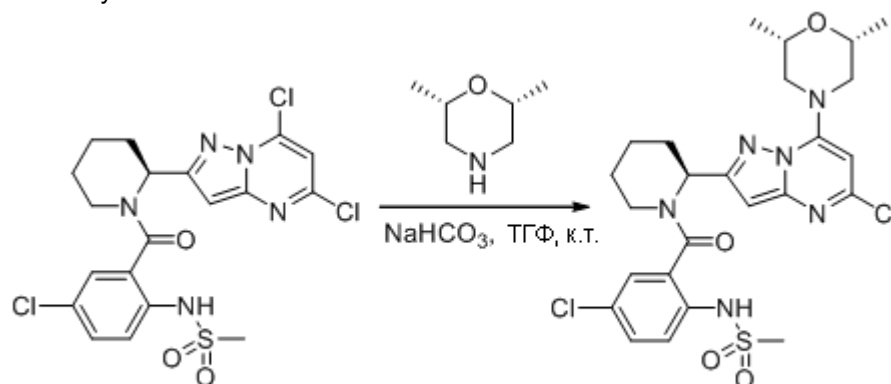
Сполука 106



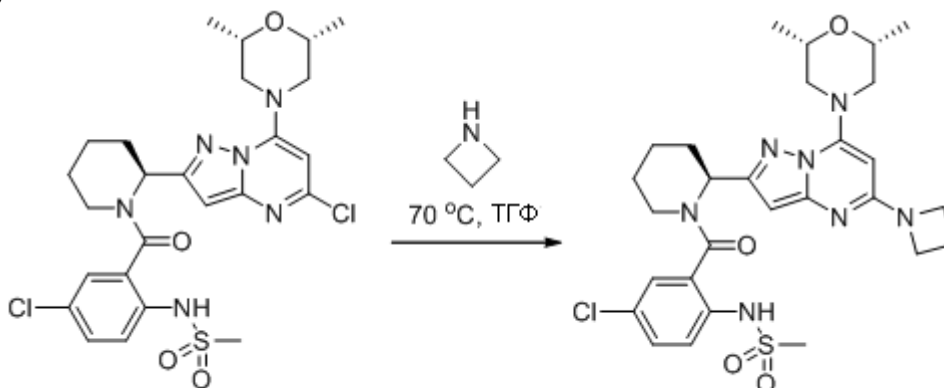
Слідуючи процедурі для сполуки 105, виходячи з проміжної сполуки 90 (34 мг, 0,061 ммоль) та ацетидину (0,040 мл, 0,60 ммоль), сполуку 106 (36 мг, 86 %) отримували у вигляді білої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,61 (s, 1H) 7,55-7,46 (m, 3H), 6,08 (s, 1H), 5,93 (d, 1H), 5,28 (m, 1H), 5,02 (m, 2H), 4,21-4,01 (m, 7H), 3,72 (m, 4H), 3,32 (m, 1H), 3,16 (t, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,40-2,22 (m, 2H), 1,66-1,36 (m, 2H).

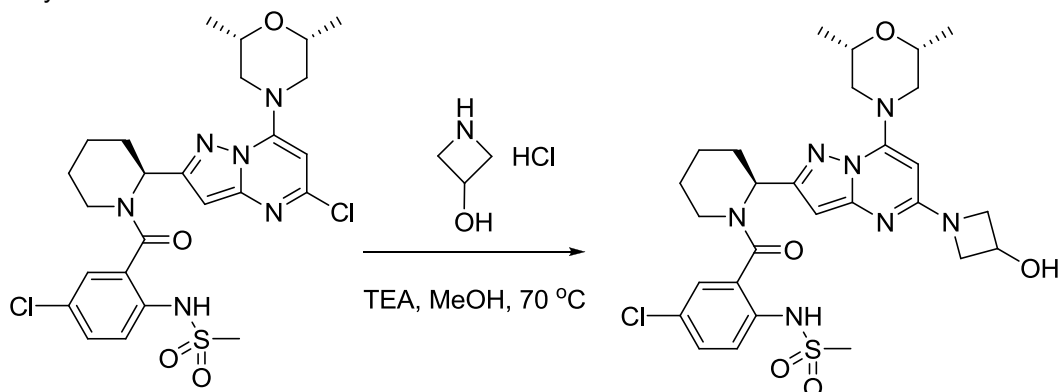
РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₅H₃₀ClN₇O₃S потрібно: 576,15. Отримано 576,40
 5 час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,93, 89 %
 Проміжна сполука 91



Слідуючи процедурі проміжної сполуки 89, виходячи з проміжної сполуки 56 (34 мг, 0,068 ммоль) та (0,0089 мл, 0,072 ммоль), проміжну сполуку 91 (40 мг, 99 %) отримували у вигляді прозорої твердої речовини та використовували без подальшого очищення.
 10 РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₅H₃₀Cl₂N₆O₄S потрібно: 581,14. Отримано 581,33.
 Сполука 107



Слідуючи процедурі для сполуки 105, виходячи з проміжної сполуки 91 (40 мг, 0,068 ммоль) та ацетидину (0,045 мл, 0,68 ммоль), сполуку 107 (43 мг, 87 %) отримували у вигляді білої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації.
 15 РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₈H₃₆ClN₇O₄S потрібно: 602,22. Отримано 602,19.
 час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,95, 91 %
 Сполука 108



До розчину проміжної сполуки 91 (43 мг, 0,074 ммоль) у 2 мл безводного метанолу додавали ацетидин-3-олу гідрохлорид (77 мг, 0,7 ммоль) та триетиламін (0,2 мл, 1,4 ммоль). Реакційну

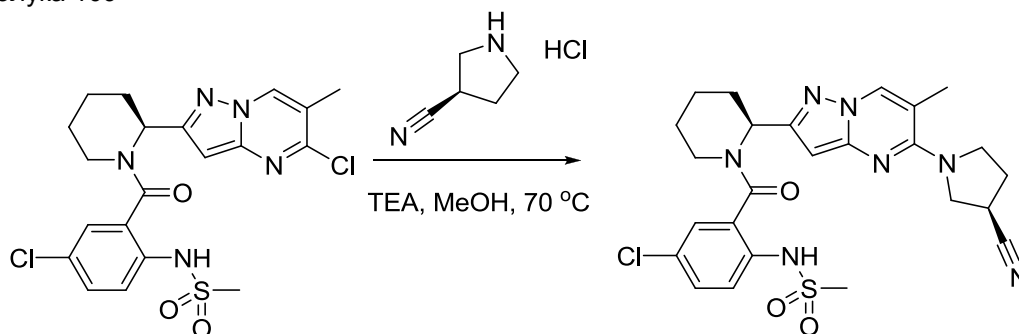
суміш нагрівали при 70 °С впродовж ночі. Розчин охолоджували до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. Осад очищали методом препаративної ВЕРХ (15-100 % ацетонітрил (з 0,1 % трифтороцтової кислоти) у воді (з 0,1 % трифтороцтової кислоти)) з одержанням сполуки 108 (32 мг, 59 %) у вигляді білої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,38 (s, 1H) 7,47 (m, 3H), 6,09 (s, 1H), 5,92 (d, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,51-4,22 (m, 6H), 3,83 (m, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,66 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,70-1,35 (m, 4H), 1,16-1,04 (m, 6H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₈H₃₆ClN₇O₅S потрібно: 618,22. Отримано 618,42.

час утримання в ВЕРХ (хвилини), чистота %: 5,56, 99 %

Сполука 109



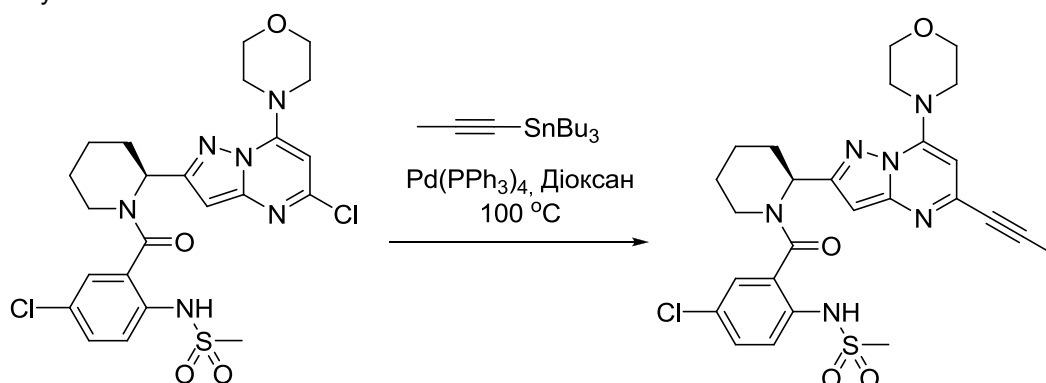
До суміші проміжної сполуки 73 (29,8 мг, 0,062 ммоль) у 4 мл безводного метанолу додавали (R)-піролідін-3-карбонітрилу гідрохлорид (82 мг, 0,618 ммоль) та триетиламін (0,17 мл, 0,122 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 70 °С впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури, суміш вливали у 10 мл води та екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднану органічну фазу сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Осад очищали методом препаративної ВЕРХ (15-100 % ацетонітрил (з 0,1 % трифтороцтової кислоти) у воді (з 0,1 % трифтороцтової кислоти)) з одержанням сполуки 109 (35 мг, 82 %) у вигляді білої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,23 (s, 1H) 8,53 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,85 (m, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,67-1,27 (m, 4H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₅H₂₈ClN₇O₃S потрібно: 542,17. Отримано 542,17.

час утримання в ВЕРХ (хвилини), чистота %: 7,17, 99 %

Сполука 110



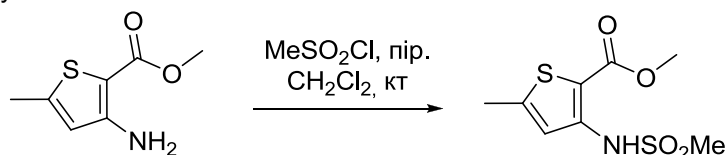
Суміш проміжної сполуки 66 (52 мг, 0,094 ммоль), трибутил(проп-1-ініл)станнату (0,035 мл, 0,154 ммоль), та Pd(PPh₃)₄ (69,8 мг, 0,060 ммоль) у 2 мл безводного діоксану нагрівали при 100 °С впродовж ночі у атмосфері аргону. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. Осад очищали методом препаративної ВЕРХ (15-100 % ацетонітрил (з 0,1 % трифтороцтової кислоти) у воді (з 0,1 % трифтороцтової кислоти)) з одержанням сполуки 110 (13 мг, 19 %) у вигляді жовтої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,45 (s, 1H) 7,65-7,40 (m, 3H), 6,41 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,81 (m, 5H), 3,58 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,55 (m, 3H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₆H₂₉ClN₆O₄S потрібно: 557,15. Отримано 557,14.

час утримання в ВЕРХ (хвилини), чистота %: 5,89, 94 %

Проміжна сполука 92

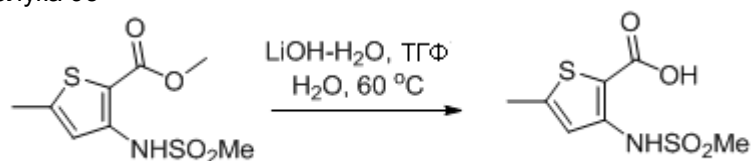


До розчину метил 3-аміно-5-метилтіофен-2-карбоксилату (497 мг, 2,91 ммоль) та піридину (0,71 мл, 8,77 ммоль) у 10 мл безводного CH_2Cl_2 , повільно додавали метан сульфонілхлорид (0,7 мл, 9,06 ммоль). Після перемішування впродовж ночі, Реакцію гасили 30 мл 1Н $\text{HCl}_{(\text{вод})}$. Водний шар екстрагували етилацетатом (3×40 мл) та об'єднані органічні шари промивали насиченим $\text{CuSO}_{4(\text{вод})}$, потім насиченим сольовим розчином. Органічну фазу сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 92 (707 мг, 98 %) у вигляді персикової твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 9,41 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}_2$ потрібно: 250,01. Отримано 250,09

Проміжна сполука 93

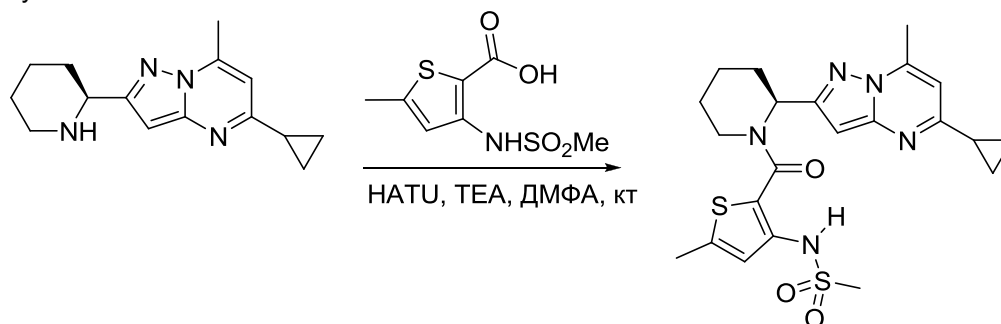


Гідроксид літію моногідрат (1,0 г, 23,8 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 92 (695 мг, 2,8 ммоль) у 25 мл ТГФ та 14 мл води при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при 60 °C впродовж однієї години. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш окисляли 70 мл 1Н $\text{HCl}_{(\text{вод})}$ та екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали 80 мл концентрованого сольового розчину, розділяли, сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 93 у вигляді жовто-білої твердої речовини (650 мг, 99 %).

^1H -ЯМР (DMSO , 300 МГц): δ 9,55 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,45 (s, 3H)

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_4\text{S}_2$ потрібно: 234,00. Отримано 234,02

Сполука 111



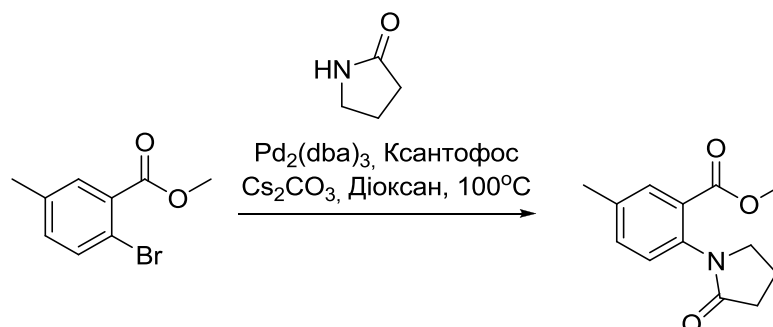
Слідуючи процедурі для синтезу сполуки 104, як вихідну речовину брали проміжну сполуку 31 (77,1 мг, 0,329 ммоль) та 0,5 М ДМФА розчин проміжної сполуки 93 (0,5 мл, 0,25 ммоль), сполуку 116 синтезували у вигляді білуватої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації. (91 мг, 62 %).

^1H -ЯМР (DMSO , 300 МГц): δ 9,63 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,04 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,61-1,40 (m, 4H), 1,03 (m, 4H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$ потрібно: 474,16. Отримано 474,10.

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 7,18, 99 %

Проміжна сполука 94

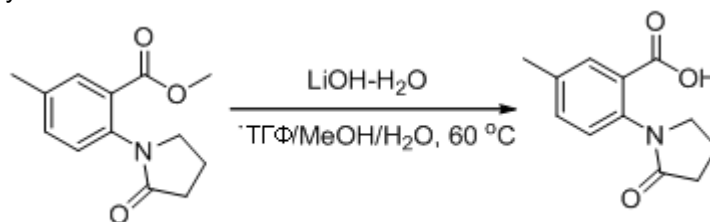


У висушену у духовій шафі посудину з круглим дном об'ємом 25 мл додавали метил 2-бromo-5-метилбензоат (356 мг, 1,55 ммоль), 2-піролідинон (0,15 мл, 1,95 ммоль), карбонат цезію (739 мг, 2,27 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (70,0 мг, 0,076 ммоль), та Ксантофос (134 мг, 0,231 ммоль) та поміщали посудину у атмосферу аргону. Реагенти суспендували у 8 мл безводного діоксану та нагрівали суміш при 100 °С впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш фільтрували, промиваючи етилацетатом. Об'єднаний фільтрат концентрували при зниженому тиску, отриману плівку очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі (50-100 % етилацетат в гексанах) з одержанням проміжної сполуки 94 (335 мг, 92 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,77 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (t, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,22 (m, 2H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ потрібно: 234,11. Отримано 234,26.

Проміжна сполука 95

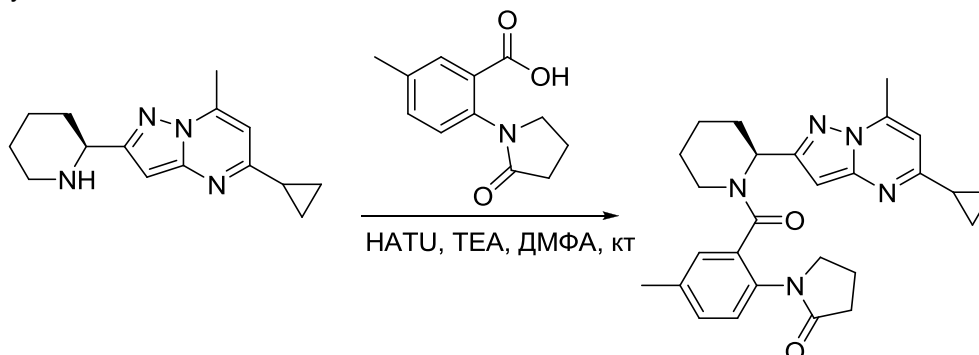


До розчину проміжної сполуки 94 (235 мг, 1,01 ммоль) у 6 мл 1:1:1 ТГФ:MeOH:H₂O при кімнатній температурі додавали гідроксид літію моногідрат (305 мг, 7,26 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60 °С впродовж двох годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш окисляли 15 мл 1Н $\text{HCl}_{(\text{вод})}$ та екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали 50 мл концентрованого сольового розчину, розділяли, сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 95 у вигляді світло-жовтої твердої речовини (199 мг, 90 %).

^1H -ЯМР (DMSO , 400 МГц): δ 12,7 (s, 1H), 7,58 (d, $J=2$ Гц, 1H), 7,38 (dd, $J=8,2$ Гц, 2 Гц, 1H), 7,20 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 3,69 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (t, $J=8,4$ Гц, 2H), 2,07 (m, 2H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ потрібно: 218,09. Отримано 218,17.

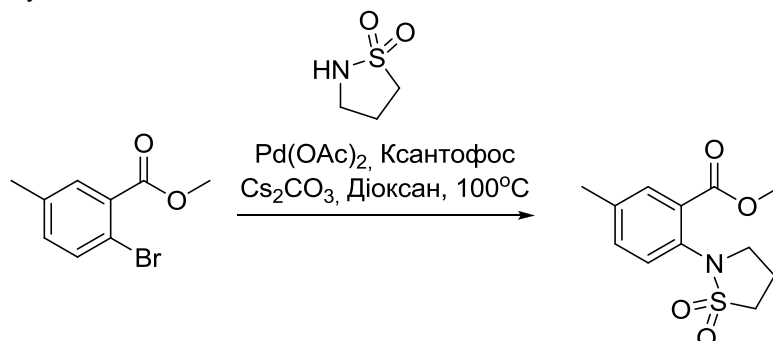
Сполука 112



Слідуючи процедурі для синтезу сполуки 99, як вихідну речовину брали проміжну сполуку 95 (57,3 мг, 0,261 ммоль) та розчин 0,5 М ДМФА, розчин проміжної сполуки 31 (0,4 мл, 0,20 ммоль), та синтезували сполуку 112 у вигляді білої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації. (29 мг, 28 %).

^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 7,31 (m, 3H), 6,42 (d, 1H), 6,00 (dd, 1H), 3,71 (m, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,41 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,62-1,35 (m, 5H), 1,03 (m, 4H).

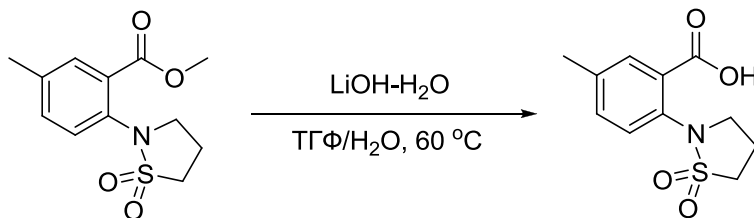
РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$ потрібно: 458,25. Отримано 458,46.
 5 час утримання в ВЕРХ (хвилини), чистота %: 6,31, 99 %
 Проміжна сполука 96



У висушену у духовій шафі посудину з круглим дном об'ємом 50 мл додавали метил 2-бromo-5-метилбензоат (352 мг, 1,54 ммоль), сульфам (236 мг, 1,95 ммоль), карбонат цезію (732 мг, 2,25 ммоль), ацетат паладію (40,4 мг, 0,18 ммоль), та Ксантофос (136 мг, 0,235 ммоль) та поміщали посуд у атмосферу аргону. Реагенти суспендували у 8 мл безводного діоксану та нагрівали суміш при 100 °С впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш фільтрували, промиваючи етилацетатом. Об'єднаний фільтрат концентрували при зниженому тиску отриману плівку очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі (25-100 % етилацетат у гексанах) з одержанням проміжної сполуки 96 (322 мг, 78 %) у вигляді жовто-білуватої твердої речовини.

^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 7,75 (d, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,81 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,39 (s, 3H).

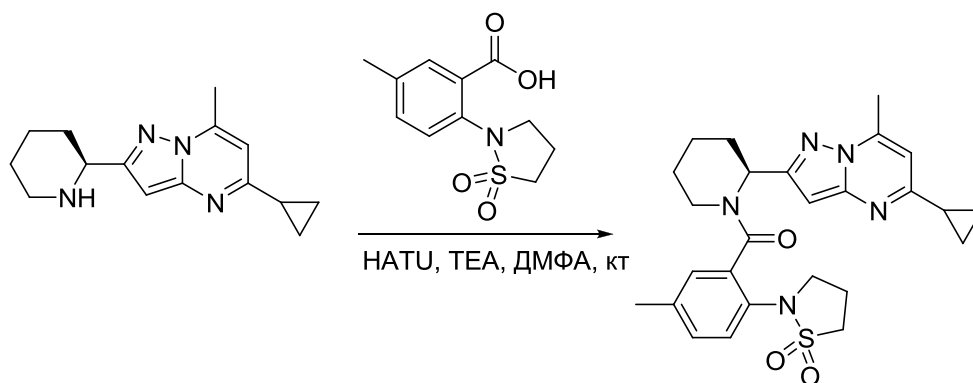
РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ потрібно: 270,07. Отримано 270,12.
 20 Проміжна сполука 97



Гідроксид літію моногідрат (496 мг, 11,8 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 96 (316 мг, 1,17 ммоль) у 22 мл ТГФ та 12 мл води при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при 60 °С впродовж двох годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш окисляли 40 мл 1Н $\text{HCl}_{(\text{вод})}$ та екстрагували етилацетатом (3 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали 50 мл концентрованого сольового розчину, розділяли, сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 97 у вигляді білуватої твердої речовини (293 мг, 98 %).

^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 12,9 (s, 1H), 7,57 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 3,66 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,33 (s, 3H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ потрібно: 254,06. Отримано 254,18.
 Сполука 113



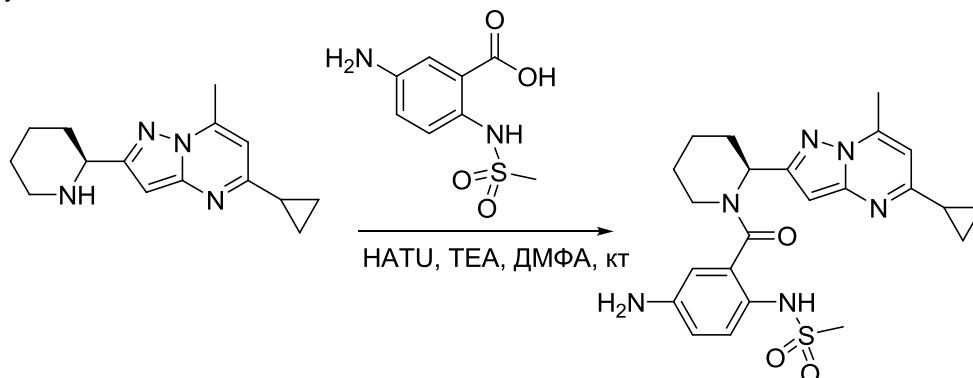
Слідуючи процедурі для синтезу сполуки 99, як вихідну речовину брали проміжну сполуку 31 (84,8, 0,332 ммоль) та 0,5 М ДМФА розчин проміжної сполуки 97 (0,5 мл, 0,25 ммоль), та синтезували сполуку 113 у вигляді білої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації. (93 мг, 61 %).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 8,81 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,01 (dd, 1H), 3,84-3,64 (m, 1H), 3,54-3,28 (m, 4H), 3,12 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 1,84-1,55 (m, 5H), 1,03 (m, 5H)

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₆H₃₁N₅O₃S потрібно: 494,21. Отримано 494,07

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 6,74, 99 %

Сполука 114



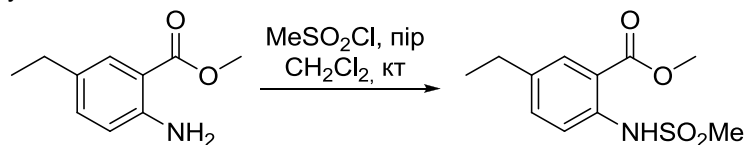
Слідуючи процедурі для синтезу сполуки 99, брали як вихідну сполуку 5-аміно-2-(метилсульфонамідо)бензойну кислоту (45,5 мг, 0,198 ммоль) та 0,5 М ДМФА розчин проміжної сполуки 31 (0,30 мл, 0,15 ммоль), сполук 114 синтезували у вигляді білої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації. (60,2 мг, 69 %).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 8,75 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,84 (m, 3H), 6,4 (d, 2H), 6,01 (s, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,12 (m, 1H), 1,86(m, 1H), 1,61(m, 2H), 1,46 (m, 3H), 1,04 (m, 5H)

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₃H₂₈N₆O₃S потрібно: 469,19. Отримано 469,14.

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,20, 99 %

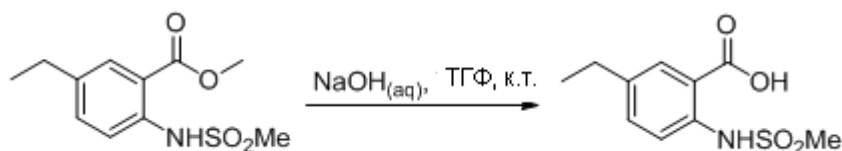
Проміжна сполука 98



До розчину метил 2-аміно-5-етилбензоату (569 мг, 3,18 ммоль) та піридину (0,70 мл, 8,72 ммоль) у 15 мл безводного CH₂Cl₂, повільно додавали метан сульфонілхлорид (0,71 мл, 9,12 ммоль). Після перемішування впродовж ночі, реакцію гасили 30 мл 1N HCl_(вод). Водний шар екстрагували етилацетатом (3 × 40 мл) та об'єднані органічні шари промивали 1N HCl_(вод), потім концентрованим сольовим розчином. Органічну фазу сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 98 (785 мг, 96 %) у вигляді коричневого маслянистого осаду, який використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

РХМС m/z [M+H]⁺ C₁₁H₁₅NO₄S потрібно: 258,07. Отримано 258,20.

Проміжна сполука 99

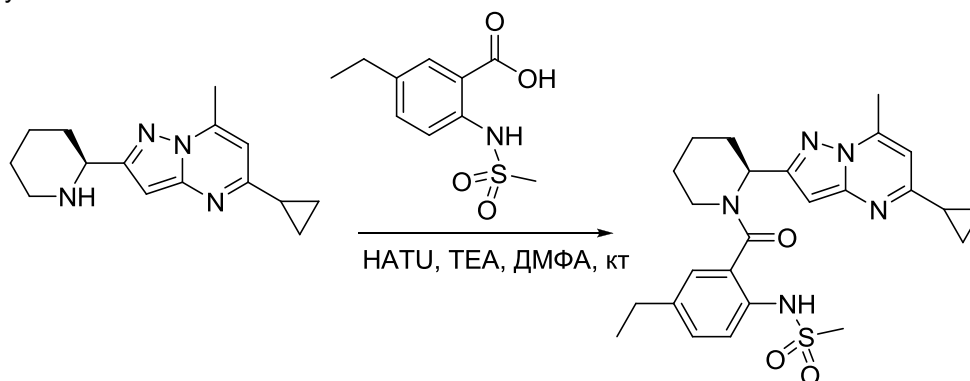


1,0 М розчин NaOH у воді (16 мл, 16 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 98 (817 мг, 3,19 ммоль) у 30 мл ТГФ при інтенсивному перемішуванні. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж двадцяти чотирьох годин. Суміш потім окисляли 40 мл 1Н HCl_(вод) та екстрагували етилацетатом (3 × 60 мл). Об'єднані органічні шари промивали 100 мл концентрованого сольового розчину, розділяли, сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 99 у вигляді палевої твердої речовини (714 мг, 92 %).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 13,8 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 7,82 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,48 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,59 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,15 (t, J=7,2 Гц, 3H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₁₀H₁₃NO₄S потрібно: 242,06. Отримано 242,10.

Сполука 115



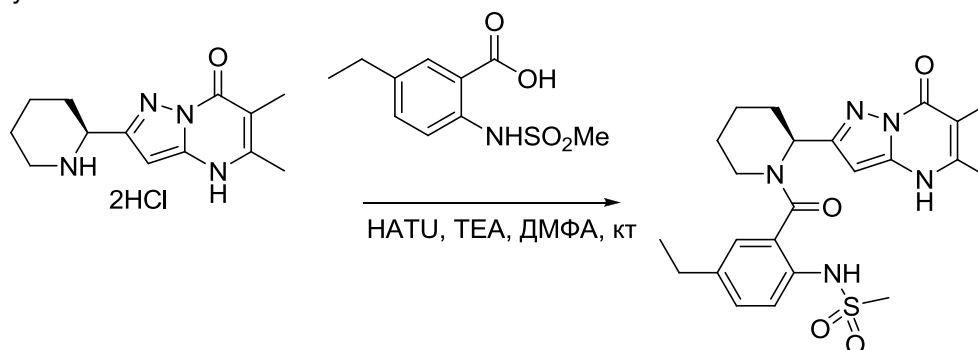
Слідуючи процедурі для синтезу сполуки 99, як вихідну речовину брали проміжну сполуку 31 (60,1 мг, 0,247 ммоль) та біс-гідрохлоридну сіль проміжної сполуки 99 (57 мг, 0,173 ммоль), та синтезували сполуку 115 у вигляді білої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації. (67,8 мг, 66 %).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 8,90 (s, 1H), 7,26 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 3,40-3,17 (m, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,67-1,33 (m, 4H), 1,20 (t, 2H, J=8 Гц), 1,04 (m, 5H), 1,01 (s, 3H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₅H₃₁N₅O₃S потрібно: 482,21. Отримано 482,38

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 7,54, 99 %

Сполука 116



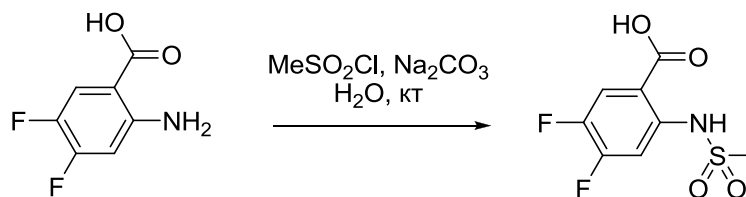
Слідуючи процедурі для синтезу сполуки 99, як вихідну речовину брали проміжну сполуку 99 (101 мг, 0,416 ммоль) та біс-гідрохлоридну сіль проміжної сполуки 6 (106 мг, 0,333 ммоль), сполуку 116 синтезували у вигляді білої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації (99,3 мг, 50 %).

¹H-ЯМР (ДМСО, 300 МГц): δ 12,1 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,25 (m, 3H), 5,97 (s, 1H), 4,31-4,15 (m, 3H), 3,39 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,11 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,46-1,21 (q, 2H), 1,18 (t, 3H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₃H₂₉N₅O₄S потрібно: 472,20. Отримано 472,40.

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,73, 99 %

Проміжна сполука 100

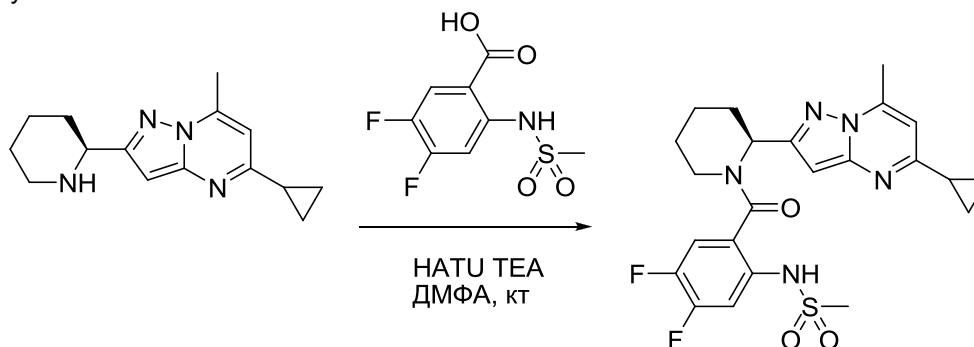


Карбонат натрію (4,1 г, 38,7 ммоль) додавали до суміші 2-аміно-4,5-дифторбензойної кислоти (704 мг, 4,07 ммоль) у 6 мл води. Повільно додавали метан сульфонілхлорид (2,5 мл, 32,5 ммоль) (уповільнена екзотерма). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через один час додавали карбонат натрію (3,5 г) для підтримання рівня pH > 8. ВЕРХ показувала ~85 % перетворення у бажаний продукт. Через одну годину додавали метан сульфонілхлорид (0,5 мл), реакційну суміш акуратно гасили 1Н НСІ_(вод) до досягнення рівня pH < 2. Водний шар екстрагували етилацетатом (3 × 60 мл) та об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували з одержанням білої твердої речовини. Тверду речовину суспендували у мінімальній кількості дихлорметану, перемішували впродовж 20 хвилин, фільтрували, та сушили у вакуумі з одержанням проміжної сполуки 100 (586 мг, 60 %) у вигляді кремово-білої твердої речовини.

¹Н-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 10,6 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 3,24 (s, 3H)

РХМС m/z [M+H]⁺ C₈H₇F₂NO₄S потрібно: 252,01. Отримано 252,09.

Сполука 117



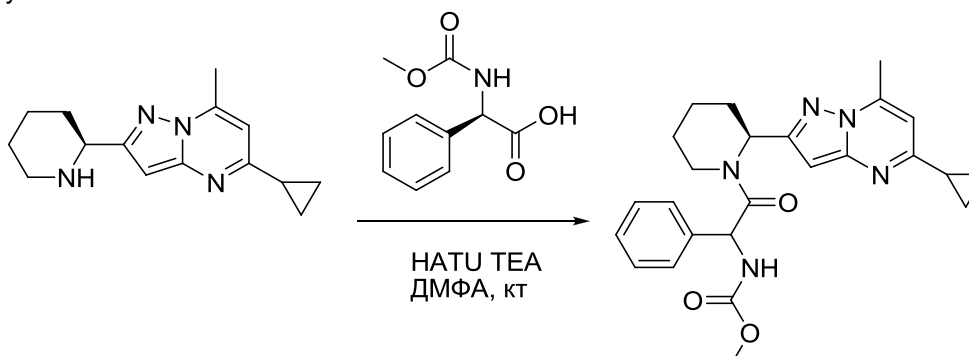
Слідуючи процедурі для синтезу сполуки 99, як вихідну речовину брали проміжну сполуку 100 (53,2 мг, 0,212 ммоль) та 0,5 М ДМФА розчин проміжної сполуки 31 (0,30 мл, 0,15 ммоль), та синтезували сполуку 117 у вигляді білої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації. (53 мг, 59 %).

¹Н-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,29 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,12 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 1H), 1,65-1,35 (m, 5H), 1,03 (m, 1H)

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₃H₂₅F₂N₅O₃S потрібно: 490,16. Отримано 490,03

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 7,28, 99 %

Сполука 118

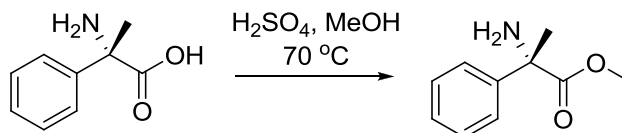


Слідуючи процедурі для синтезу сполуки 99, брали як вихідну сполуку (R)-2-(метоксикарбоніламіно)-2-фенілоцтову кислоту (45,1 мг, 0,216 ммоль) та 0,5 М ДМФА розчин проміжної сполуки 31 (0,30 мл, 0,15 ммоль), сполуку 118 синтезували у вигляді 1:1 суміші діастереомерів у вигляді білої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації. (69 мг, 82 %).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 7,65 (d, 1H), 7,42 (m, 5H), 6,84 (m, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,98 (tt, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,55 (m, 4H), 1,31 (m, 1H), 1,03 (m, 4H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₅H₂₉N₅O₃ потрібно: 448,23. Отримано 448,20.

5 час утримання в ВЕРХ (хвилини), чистота %: 6,83, 6,96, 1:1 суміш діастереомерів, 99 %
Проміжна сполука 101

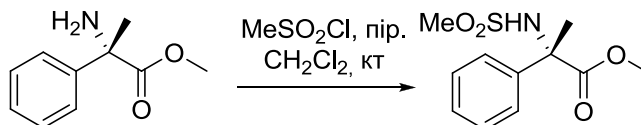


Розчин (S)-2-аміно-2-фенілпропанової кислоти (246,2 мг, 1,49 ммоль) та 0,6 мл концентрованої H₂SO₄ у 6 мл безводного метанолу нагрівали впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури, метанол концентрували при зниженому тиску. Осад поміщали у 20
10 мл води та додавали у ділільну лійку. Твердий карбонат натрію повільно додавали до тих пір, поки виділення газу не припиниться (pH 9-10). Водний шар екстрагували етилацетатом (3 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали 80 мл насиченого NaHCO₃(вод.) та 80 мл концентрованого сольового розчину, розділяли, сушили (MgSO₄), фільтрували та
15 концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 101 (117 мг, 44 %) у вигляді жовто-зеленого маслянистого осаду.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 7,44 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,37 (s, 2H), 1,51 (s, 3H)

РХМС m/z [M+H]⁺ C₁₀H₁₃NO₂ потрібно: 180,09. Отримано 180,19.

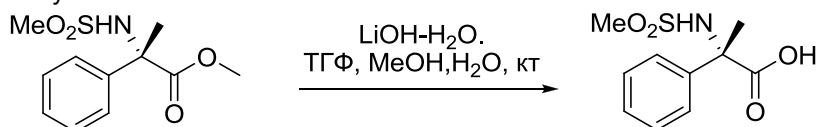
Проміжна сполука 112



До розчину проміжної сполуки 101 (116 мг, 0,647 ммоль) та піридину (0,16 мл, 1,98 ммоль) у 4 мл безводного CH₂Cl₂, повільно додавали метан-сульфонілхлорид (0,070 мл, 0,91 ммоль). Після перемішування впродовж ночі, реакцію гасили 20 мл 1N HCl(вод.). Водний шар екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл) та об'єднані органічні шари промивали 1N HCl(вод.), потім концентрованим сольовим розчином. Органічну фазу сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 102 (312 мг, 97 %) у вигляді жовто-зеленого маслянистого осаду, який використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

РХМС m/z [M+H]⁺ C₁₁H₁₅NO₄S потрібно: 258,08. Отримано 258,19

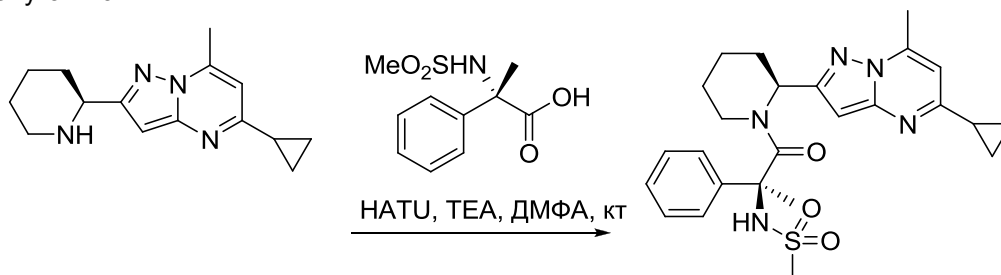
Проміжна сполука 113



Гідроксид літію моногідрат (169 мг, 4,02 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 102 (102 мг, 0,397 ммоль) у 6 мл 1:1:1 ТГФ:MeOH:H₂O при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували впродовж ночі, потім окисляли 15 мл 1N HCl(вод.) та екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали 50 мл концентрованого сольового розчину, розділяли, сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 103 у вигляді світло-зеленої плівки (93,6 мг, 97 %).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₁₀H₁₃NO₄S потрібно: 242,06. Отримано 242,10.

Сполука 119



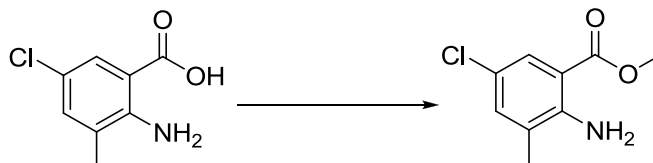
Слідуючи процедурі для синтезу сполуки 99, брали як вихідну сполуку 0,082 ДМФА розчин проміжної сполуки 103 (2,5 мл, 0,205 ммоль) та 0,5 М ДМФА розчин проміжної сполуки 31 (0,30 мл, 0,15 ммоль), та синтезували сполуку 119 у вигляді білої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації. (6,2 мг, 7 %).

¹H-ЯМР (DMSO, 300 МГц): δ 7,51-7,35 (m, 5H), 6,85 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 3,64 (m, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,38 (m, 2H), 1,05 (m, 5H)

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₅H₃₁N₅O₃S потрібно: 482,21. Отримано 482,12.

час утримання в ВЕРХ (хвилини), чистота %: 7,22, 85 %

Проміжна сполука 104



Розчин 2-аміно-5-хлор-3-метилбензойної кислоти (928 мг, 4,99 ммоль) та 2,0 мл концентрованої H₂SO₄ у 15 мл безводного метанолу нагрівали впродовж 66 годин. Після охолодження до кімнатної температури, метанол концентрували при зниженому тиску. Осад поміщали у 50 мл води та додавали у ділительну лійку. Твердий карбонат натрію повільно додавали до тих пір, поки виділення газу не припиниться (pH 9-10). Водний шар екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали 100 мл насиченим NaHCO₃(вод) та 100 мл концентрованого сольового розчину, розділяли, сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 104 (817 мг, 83 %) у вигляді коричневої твердої речовини, яку використовували без подальшого очищення.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7,75 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,17 (d, J=2,7 Гц, 1H), 5,83 (br s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,16 (s, 3H)

РХМС m/z [M+H]⁺ C₉H₁₀ClNO₂ потрібно: 200,04. Отримано 200,10

Проміжна сполука 105

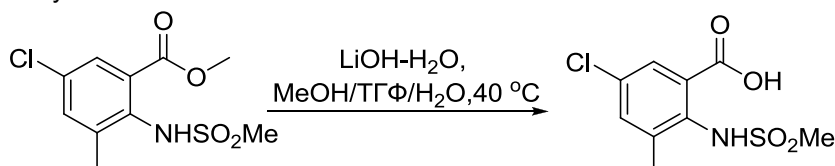


До розчину проміжної сполуки 104 (392 мг, 1,97 ммоль) та піридину (0,45 мл, 5,68 ммоль) у 9 мл безводного CH₂Cl₂, повільно додавали метан-сульфонілхлорид (0,46 мл, 5,66 ммоль). Після перемішування впродовж ночі, додавали додаткові 0,7 мл піридину та ту ж кількість метан-сульфонілхлориду, та перемішували реакційну суміш впродовж 2 годин. Потім її гасили 30 мл 1Н HCl(вод). Водний шар екстрагували етилацетатом (3 × 40 мл) та промивали об'єднані органічні шари 1Н HCl(вод), потім насиченим сольовим розчином. Органічну фазу сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням світло-жовтої плівки. Колонкова хроматографія на силікагелі (0-50 % етилацетат у гексанах) забезпечувала одержання проміжної сполуки 105 (330, 60 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,47 (s, 1H), 7,86 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,50 (d, J=2,4 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,53 (s, 3H)

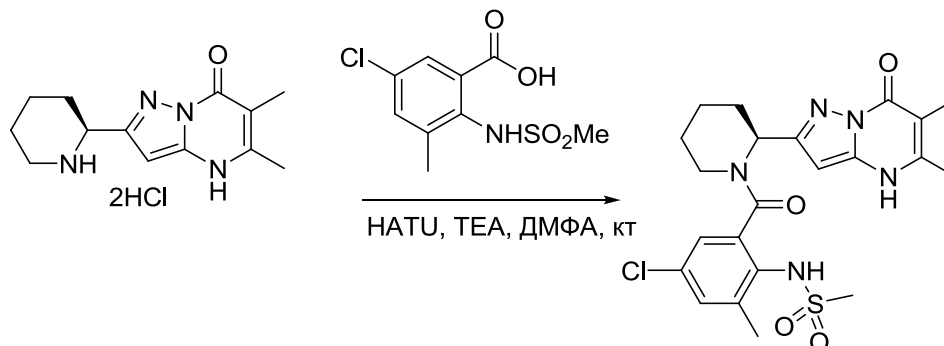
РХМС m/z [M+H]⁺ C₁₀H₁₂ClNO₄S потрібно: 278,03. Отримано 278,08

Проміжна сполука 106



Гідроксид літію моногідрат (228 мг, 5,43 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 105 (120 мг, 0,433 ммоль) у 3 мл 1:1:1 ТГФ:MeOH:H₂O при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при 50 °C впродовж чотирьох годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш окисляли 20 мл 1Н HCl(вод) та екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали 50 мл концентрованого сольового розчину, розділяли, сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 106 у вигляді білої твердої речовини (114 мг, 100 %).

^1H -ЯМР (ДМСО, 300 МГц): δ 9,2 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,37 (s, 3H)
 РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClNO}_4\text{S}$ потрібно: 264,00. Отримано 264,09
 Сполука 120



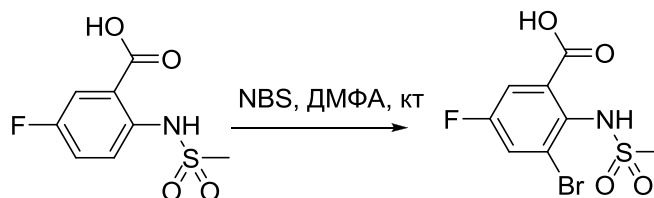
Слідуючи процедурі для синтезу сполуки 99, використовували проміжну сполуку 106 (67,3 мг, 0,252 ммоль) та проміжну сполуку 6 (61,6 мг, 0,193 ммоль), та синтезували сполуку 120 у вигляді білуватої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації. (49 мг, 43 %).

^1H -ЯМР (ДМСО, 300 МГц): δ 12,1 (s, 1H), 9,0 (s, 1H) 7,46-7,2 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,65-1,27 (m, 4H)

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$ потрібно: 492,14 Отримано 492,09

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,67, 99 %

Проміжна сполука 107

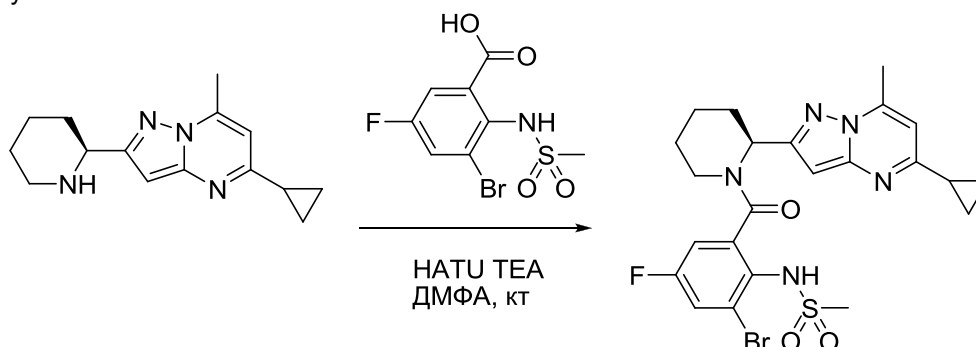


До розчину 5-фтор-2-(метилсульфонамідо)бензойної кислоти (701 мг, 3,01 ммоль) у 11 мл безводного ДМФА додавали N-бромосукцинімід (919 мг, 3,32 ммоль). Після перемішування впродовж ночі, реакційну суміш вливали у 100 мл води та 50 мл концентрованого сольового розчину та екстрагували етилацетатом (3 \times 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали за допомогою 300 мл суміші 1:1 вода: концентрований сольовий розчин, сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 107 (910 мг, 97 %).

^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 11,1 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,90 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,70 (br s, 1H), 4,39 (t, $J=10,2$ Гц, 1H), 3,28 (d, $J=14,1$ Гц, 1H), 3,01 (s, 3H)

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrFNO}_4\text{S}$ потрібно: 309,93. Отримано 309,97

Сполука 121

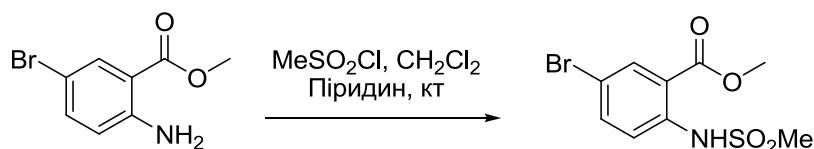


Слідуючи процедурі для синтезу сполуки 99, як вихідну речовину брали проміжну сполуку 107 (61,2 мг, 0,196 ммоль) та 0,5 М ДМФА розчин проміжної сполуки 31 (0,30 мл, 0,15 ммоль), та синтезували сполуку 121 у вигляді білої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації. (69,3 мг, 70 %).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{BrFN}_5\text{O}_3\text{S}$ потрібно: 550,08. Отримано 550,04.

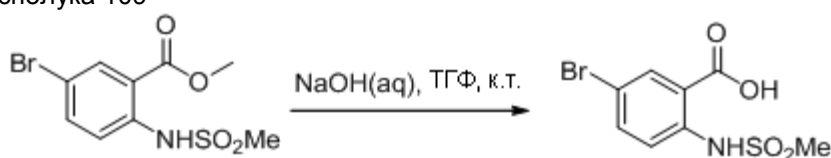
час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 6,93, 99 %

Проміжна сполука 108



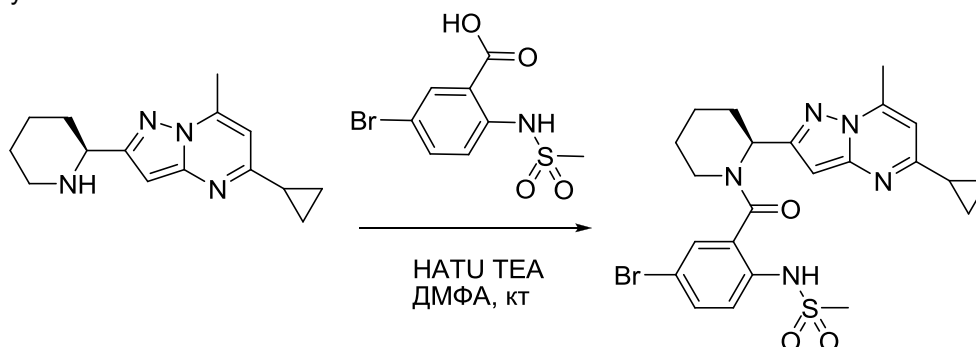
До розчину метил 2-аміно-5-бромобензоату (7,38 г, 32,0 ммоль) та піридину (6,3 мл, 81,5 ммоль) у 100 мл безводного CH_2Cl_2 , повільно додавали метан сульфонілхлорид (6,5 мл, 79,9 ммоль). Після перемішування впродовж ночі, реакцію гасили 100 мл 1Н $\text{HCl}_{(\text{вод})}$. Водний шар екстрагували етилацетатом (3 × 120 мл) та промивали об'єднані органічні шари 200 мл концентрованого сольового розчину. Органічну фазу сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 108 у вигляді білої твердої речовини. Колонкова хроматографія на силікагелі (0-30 % етилацетат у гексанах), забезпечувала одержання проміжної сполуки C-C (9,35 г, 95 %) у вигляді білуватої твердої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 10,4 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,05 (s, 3H)
 РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO}_4\text{S}$ потрібно: 307,95. Отримано 308,06
 Проміжна сполука 109



2,65 М розчин NaOH у воді (2,65 мл, 7,02 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 108 у 9 мл ТГФ при інтенсивному перемішуванні. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Суміш потім окисляли 10 мл 1Н HCl та екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали 30 мл концентрованого сольового розчину, розділяли, сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 109 у вигляді білої твердої речовини (338 мг, 98 %).

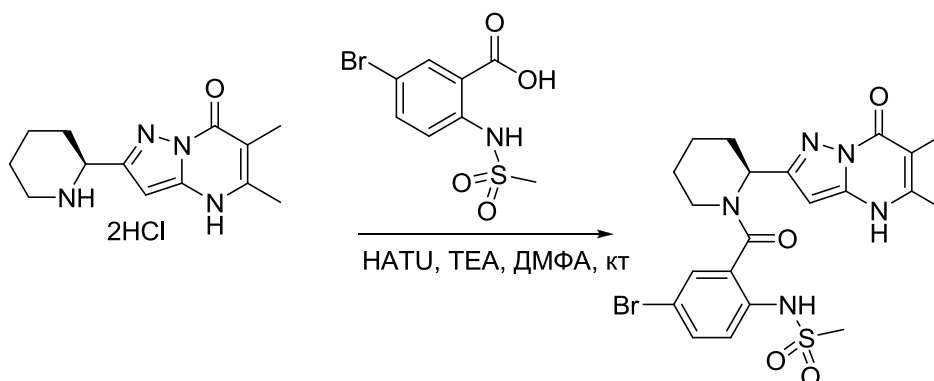
^1H -ЯМР (DMSO , 300 МГц): δ 10,6 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 3,18 (s, 3H)
 РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrNO}_4\text{S}$ потрібно: 291,94. Отримано 291,90
 Сполука 122



Слідуючи процедурі для синтезу сполуки 99, як вихідну речовину брали проміжну сполуку 109 (58,6 мг, 0,199 ммоль) та 0,5 М ДМФА розчин проміжної сполуки 31 (0,30 мл, 0,15 ммоль), та синтезували сполуку 122 у вигляді білої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації. (71 мг, 73 %).

^1H -ЯМР (DMSO , 400 МГц): δ 9,39 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,40-1,91 (m, 3H), 1,64-1,25 (m, 4H), 1,02 (m, 3H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{BrN}_5\text{O}_3\text{S}$ потрібно: 532,09. Отримано 532,05.
 час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 7,52, 99 %
 Сполука 123

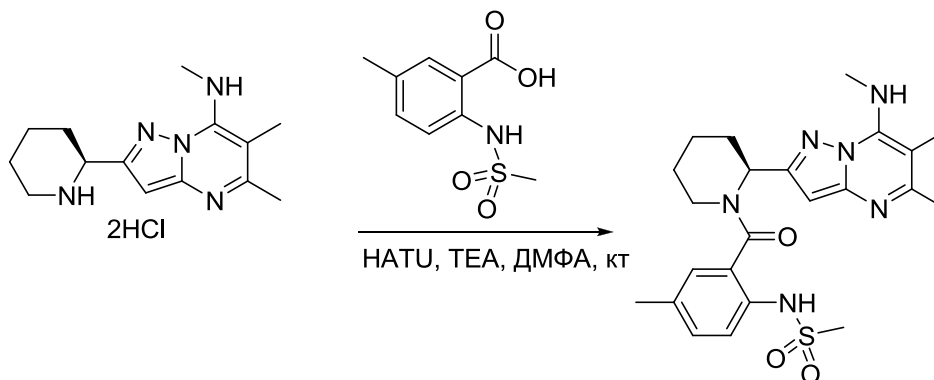


Слідуючи процедурі для синтезу сполуки 13, використовували проміжну сполуку 109 (85,2 мг, 0,290 ммоль) та проміжну сполуку 6 (73,1 мг, 0,229 ммоль), та синтезували сполуку 123 у вигляді білої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації. (83 мг, 57 %).

¹H-ЯМР (ДМСО, 300 МГц): δ 12,1 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,30 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 6,01 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,97 (m, 1H), 1,84-1,45 (m, 4H)

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₁H₂₄BrN₅O₄S потрібно: 522,07. Отримано 522,25
час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,81, 99 %

Сполука 124

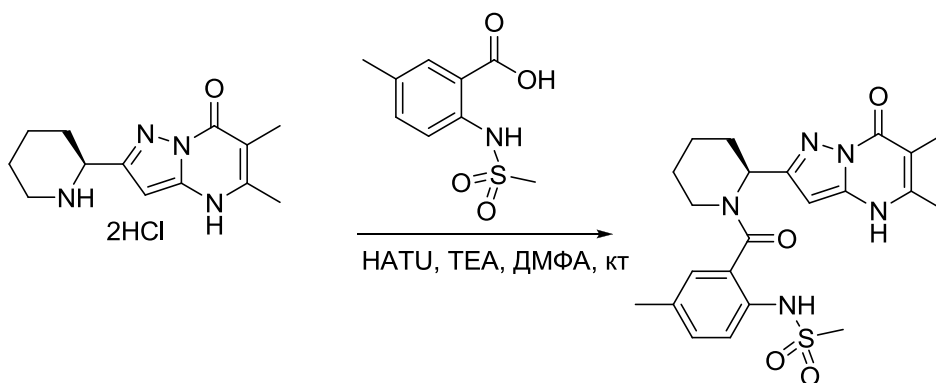


До розчину 5-метил-2-(метилсульфонамідо)бензойної кислоти (26,8 мг, 0,117 ммоль) у 2,1 мл безводного ДМФА при кімнатній температурі додавали HATU (52,4 мг, 0,138 ммоль). Через 45 хвилин перемішування, додавали проміжну сполуку 28 (30,4 мг, 0,091 ммоль), після чого відразу додавали триетиламін (0,044 мл, 0,315 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі у атмосфері аргону. Суміш потім вливали в 20 мл H₂O та 10 мл концентрованого сольового розчину та екстрагували три рази 20 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали 60 мл 1:1 суміші вода: концентрований сольовий розчин, сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували при зниженому тиску, залишаючи осад. Продукт очищали методом препаративної ВЕРХ (15-100 % ацетонітрил (з 0,1 % трифтороцтової кислоти) у воді (з 0,1 % трифтороцтової кислоти)) з одержанням сполуки 129 (34,3 мг, 65 %) у вигляді білої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації.

¹H-ЯМР (ДМСО, 300 МГц): δ 9,08 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,30-7,21 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,75-1,38 (m, 5H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₃H₃₀N₆O₃S потрібно: 471,21. Отримано 471,42.
час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,03, 99 %

Сполука 125



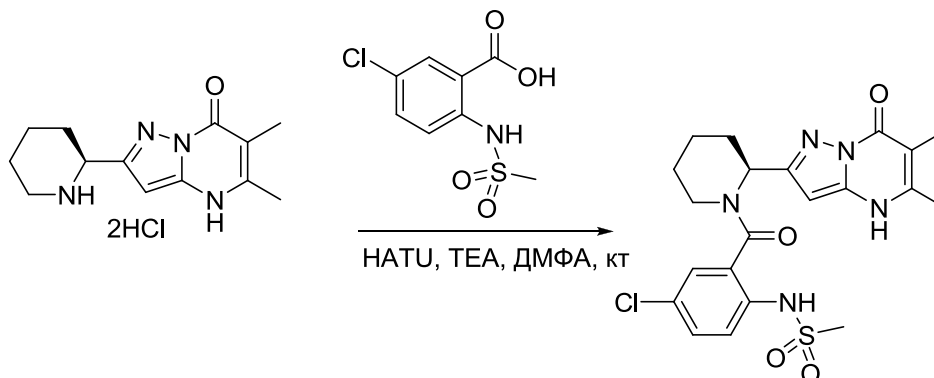
Слідуючи процедурі для синтезу сполуки 13, використовували 5-метил-2-(метилсульфонамідо)бензойну кислоту (96,1 мг, 0,419 ммоль) та проміжну сполуку 6 (101 мг, 0,317 ммоль), та синтезували сполуку 125 у вигляді білої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації (113 мг, 63 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 10,3 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,55-7,40 (m, 1H), 7,35-7,18 (m, 2H), 6,01 (s, 1H), 5,74 (br m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,97 (m, 1H), 1,80-1,2 (m, 3H)

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ потрібно: 458,18. Отримано 458,12

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,33, 95 %

Сполука 126



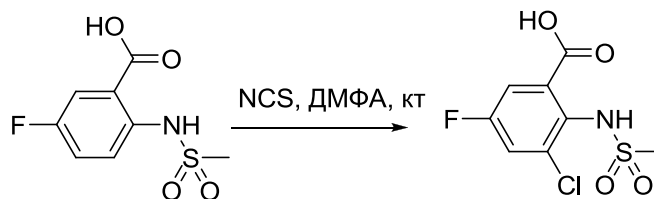
Слідуючи процедурі для синтезу сполуки 13, використовували 5-хлор-2-(метилсульфонамідо)бензойну кислоту (140 мг, 0,562 ммоль) та проміжну сполуку 6 (138 мг, 0,433 ммоль), та синтезували сполуку 126 у вигляді білої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації (184 мг, 73 %).

^1H -ЯМР (DMSO , 300 МГц): δ 12,1 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 7,51 (m, 3H), 6,05 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,97 (m, 1H), 1,75-1,30 (m, 4H)

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$ потрібно: 478,12. Отримано 478,07

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,67, 99 %

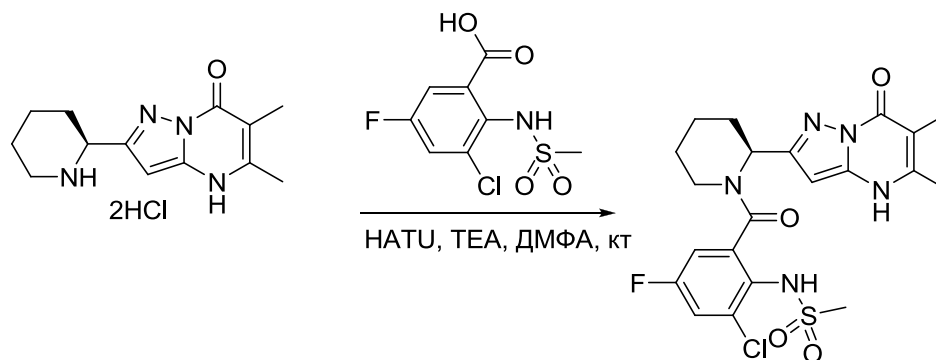
Проміжна сполука 110



До розчину 5-фтор-2-(метилсульфонамідо)бензойної кислоти (705 мг, 3,03 ммоль) у 9 мл безводного ДМФА додавали N-хлоросукцинімід (528 мг, 3,95 ммоль). Після перемішування впродовж ночі, реакційну суміш вливали у 100 мл води та 50 мл концентрованого сольового розчину та екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали 300 мл 1:1 суміші вода: концентрований сольовий розчин, сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 110 (746 мг, 93 %).

^1H -ЯМР (DMSO , 400 МГц): δ 9,5 (s, 1H), 7,76 (dd, $J_{\text{HF}}=8$ Гц, $J_{\text{HH}}=3$ Гц, 1H), 7,52 (dd, $J_{\text{HF}}=8$ Гц, $J_{\text{HH}}=3$ Гц, 1H), 3,01 (s, 3H)

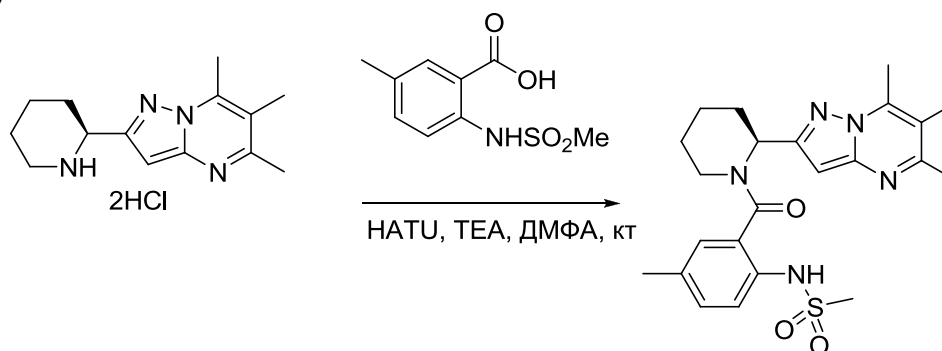
РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_8H_7ClFNO_4S$ потрібно: 265,98. Отримано 265,09
Сполука 127



Слідуючи процедурі для синтезу сполуки 13, використовували проміжну сполуку 110 (109 мг, 0,410 ммоль) та проміжну сполуку 6 (102 мг, 0,318 ммоль), та синтезували сполуку 127 у вигляді білої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації. (77 мг, 40 %).

1H -ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): δ 12,1 (s, 1H) 9,35 (s, 1H), 7,7-7,2 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,27 (br s, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,65-1,25 (m, 5H)

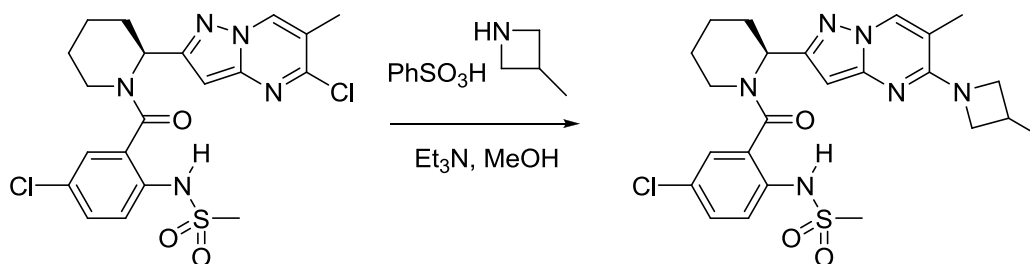
РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_{21}H_{23}ClFN_5O_4S$ потрібно: 496,11. Отримано 496,02
час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,64, 90 %
Сполука 128



До розчину 5-метил-2-(метилсульфонамідо)бензойної кислоти (13,2 мг, 0,058 ммоль) у 1,0 мл безводного ДМФА при кімнатній температурі додавали HATU (25,8 мг, 0,0678 ммоль). Через 45 хвилин перемішування, додавали вос- незахищену проміжну сполуку 25 (12,2 мг, 0,044 ммоль) після чого відразу триетиламін (0,020 мл, 0,150 ммоль). У проміжної сполуки 25 видаляли захист групи трет-бутоксикарбонілу, слідуючи процедурі, викладеній у приготуванні проміжної сполуки 28. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі у атмосфері аргону. Суміш потім вливали у 20 мл H_2O та 10 мл концентрованого сольового розчину та екстрагували три рази 20 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали 60 мл 1:1 суміші вода: концентрований сольовий розчин, сушили ($MgSO_4$), фільтрували та концентрували при зниженому тиску, залишаючи осад. Продукт очищали методом препаративної ВЕРХ (15-100 % ацетонітрил (з 0,1 % трифтороцтової кислоти) у воді (з 0,1 % трифтороцтової кислоти)) з одержанням сполуки 128 (12,8 мг, 54 %) у вигляді білої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації.

1H -ЯМР (DMF , 300 МГц): δ 8,91 (s, 1H) 7,40-7,15 (m, 3H), 6,47 (d, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,82 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,41 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,57 (m, 4H)

РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_{23}H_{29}N_5O_3S$ потрібно: 456,20. Отримано 456,47.
Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 6,47, 98 %.
Сполука 129



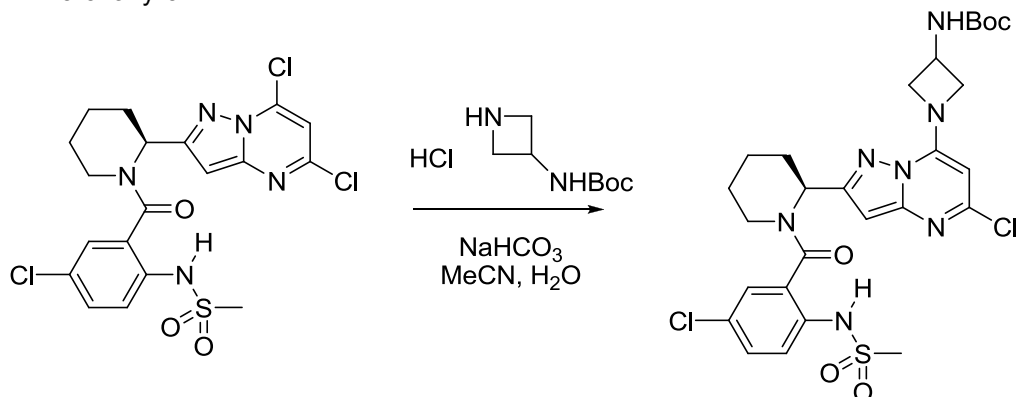
До розчину проміжної сполуки 73 (15,0 мг, 0,03 ммоль) у MeOH (400 мкл) при кімнатній температурі додавали 3-метилацетидинову сіль бензолсульфонової кислоти (95,0 мг, 0,41 ммоль) та триетиламін (112 мкл, 0,82 ммоль), та нагрівали реакційну суміш до 70 °С. Через 2 години реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 129 (18,3 мг, 93 %) у вигляді білої твердої речовини (солі ТФА).

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,81–8,56 (m, 1H), 7,75–7,60 (m, 1H), 7,55–7,37 (m, 2H), 6,16–6,05 (br s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,71–4,38 (m, 2H), 4,20–3,87 (m, 2H), 3,18–3,07 (m, 2H), 2,95 (br s, 3H), 2,43–2,33 (m, 1H), 2,27 (br s, 3H), 2,26–2,18 (m, 1H), 2,09–1,94 (m, 1H), 1,81–1,42 (m, 4H), 1,34 (br d, J=5,6 Гц, 3H).

РХМС (ESI) m/z 517,35 [M+H]⁺, час утримання = 3,15 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 4,53, 99 %.

Проміжна сполука 111



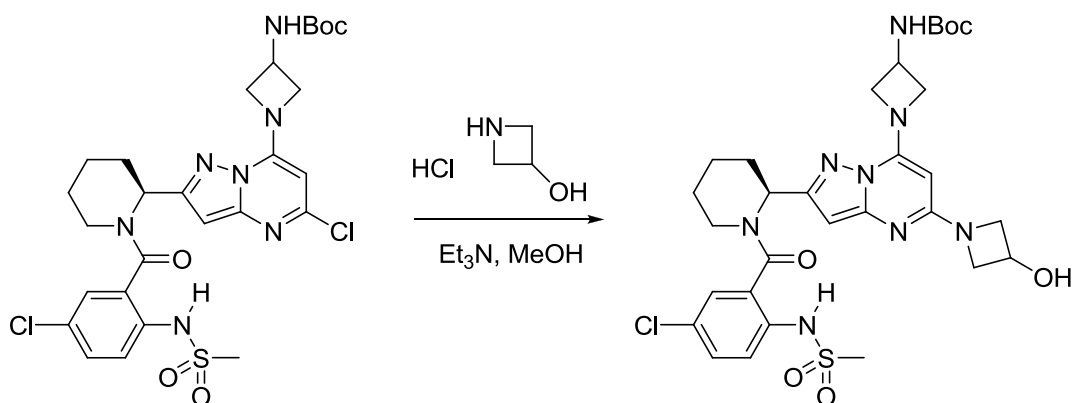
До розчину проміжної сполуки 56 (150 мг, 0,30 ммоль) у ацетонітрилі (0,85 мл) та воді (0,85 мл) додавали трет-бутил ацетидин-3-ілкарбамат гідрохлорид (62,3 мг, 0,30 ммоль) та бікарбонат натрію (50,3 мг, 0,60 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 18 годин, реакційну суміш розділяли на шар етилацетату (50 мл) та водний шар (50 мл), після чого шари розділяли. Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50 мл) та насиченим розчином хлориду натрію (50 мл), сушили над Na₂SO₄, та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом SiO₂ колонкової хроматографії (12 г SiO₂ Combiflash HP Gold, 0–100 % етилацетат/гексани) з одержанням проміжної сполуки 111 (166,8 мг, 87 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

РХМС (ESI) m/z 638,12 [M+H]⁺, час утримання = 2,99 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,61, 89 %.

R_f=0,65 (75 % EtOAc/гексани).

Проміжна сполука 112



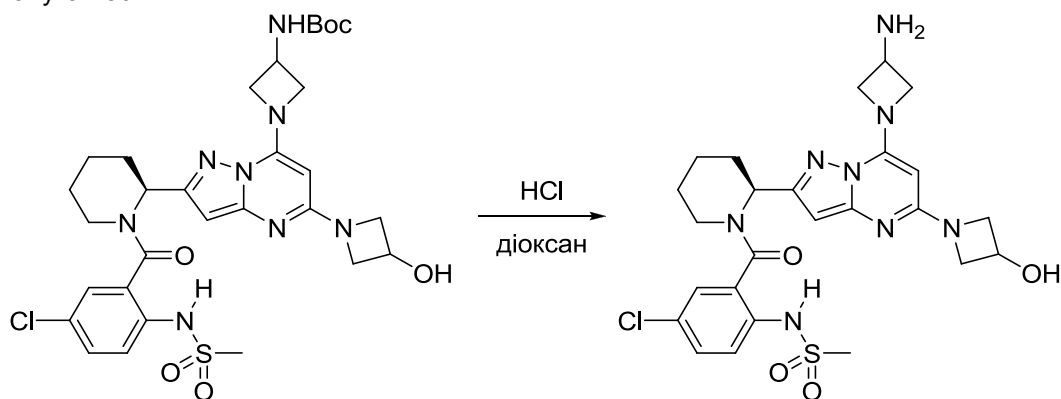
До розчину проміжної сполуки 111 (25,0 мг, 0,05 ммоль) у MeOH (1,00 мл) при кімнатній температурі додавали ацетидин-3-олу гідрохлорид (109,0 мг, 1,00 ммоль) та триетиламін (279 мкл, 2,00 ммоль), та нагрівали реакційну суміш до 70 °С. Через 18 годин, реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням проміжної сполуки 112 (3,7 мг, 11 %) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС (ESI) m/z 675,22 [M+H]⁺, час утримання =2,10 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 3,83, 99 %.

R_f=0,15 (EtOAc).

Сполука 130



До розчину проміжної сполуки 112 (3,7 мг, 5,5 мкмоль) у діоксані (0,50 мл) додавали 4Н розчин HCl у діоксані (1,00 мл, 4,00 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 2 години реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки 130 (1,1 мг, 33 %) у вигляді білої твердої речовини, солі соляної кислоти.

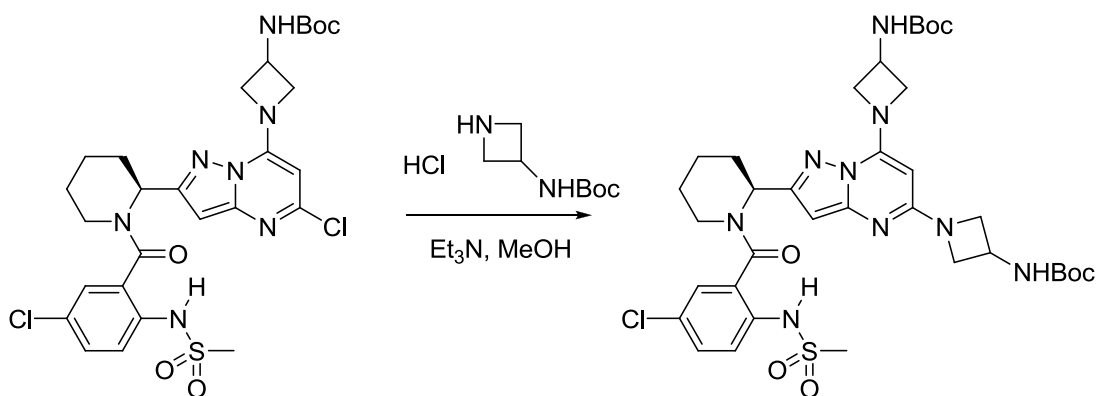
¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,55–7,36 (m, 3H), 6,20 (br s, 1H), 6,09–5,91 (m, 2H), 4,57–4,48 (m, 1H), 4,21 (dd, J=5,7, 1,9 Гц, 4H), 4,09 (br d, J=6,0 Гц, 1H), 3,76–3,68 (m, 4H), 3,63–3,54 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,46–2,26 (m, 1H), 2,24–1,92 (m, 2H), 1,84–1,51 (m, 4H).

РХМС (ESI) m/z 575,17 [M+H]⁺, час утримання =1,63 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,50, 95 %.

R_f=0,45 (20 % метанол/CH₂Cl₂).

Проміжна сполука 113



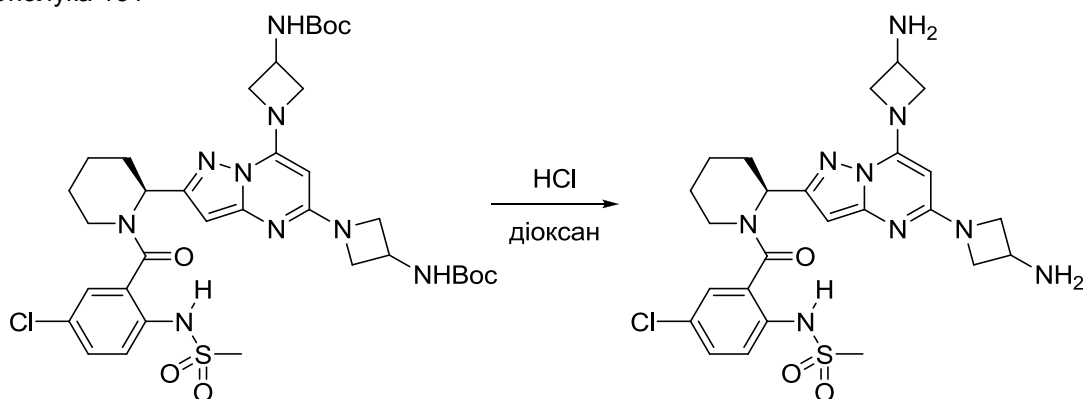
До розчину проміжної сполуки 111 (25,0 мг, 0,05 ммоль) у MeOH (1,00 мл) при кімнатній температурі додавали трет-бутил-ацетидин-3-ілкарбамату гідрохлорид (104,0 мг, 0,5 ммоль) та триетиламін (139 мкл, 1,00 ммоль), та нагрівали реакційну суміш до 70 °С. Через 18 годин, реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням проміжної сполуки 113 (5,0 мг, 13 %) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС (ESI) m/z 774,31 [M+H]⁺, час утримання = 2,43 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 4,48, 99 %.

R_f=0,56 (EtOAc).

Сполука 131



До розчину проміжної сполуки 113 (5,0 мг, 6,5 мкмоль) у діоксані (0,50 мл) додавали 4Н розчин HCl у діоксані (1,00 мл, 4 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 2 години реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки 131 (1,8 мг, 43 %) у вигляді білої твердої речовини біс-солі соляної кислоти.

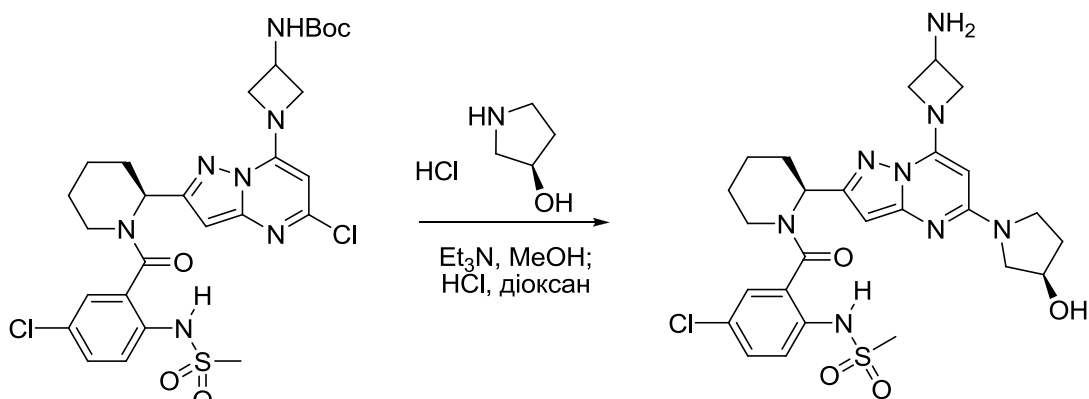
¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,56–7,31 (m, J=32,0 Гц, 3H), 6,25 (br s, 1H), 6,12–5,94 (m, 2H), 4,73–4,65 (m, 1H), 4,48–4,32 (m, 5H), 4,21 (dd, J=5,7, 1,9 Гц, 4H), 3,55–3,45 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,46–2,25 (m, 1H), 2,23–1,97 (m, 2H), 1,84–1,53 (m, 4H).

РХМС (ESI) m/z 574,20 [M+H]⁺, час утримання = 1,53 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,32, 95 %.

R_f=0,05 (20 % метанол/CH₂Cl₂).

Сполука 132



До розчину проміжної сполуки 111 (10,0 мг, 15,7 мкмоль) у MeOH (1,00 мл) додавали (R)-піролідін-3-олу гідрохлорид (62,0 мг, 0,50 ммоль) та триетиламін (139 мкл, 1,00 ммоль) при кімнатній температурі, та нагрівали реакційну суміш до 70 °С. Через 20 годин, реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. 4Н розчин HCl у діоксані (1,00 мл, 4 ммоль) додавали до сирого осаду та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 20 годин, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та очищали сирий осад методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 132 (4,2 мг, 45 %) у вигляді білої твердої речовини (солі ТФА).

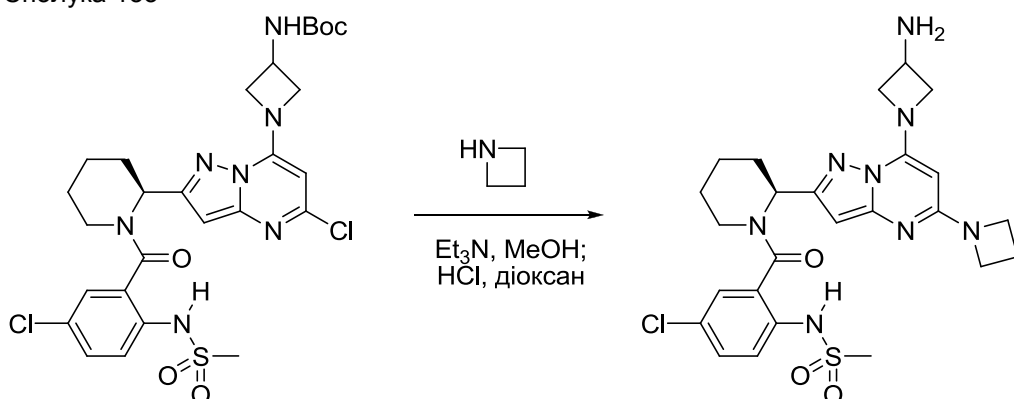
¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,57–7,42 (m, 3H), 6,39–5,99 (m, 2H), 5,56 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,10–3,88 (m, 4H), 3,85–3,68 (m, 4H), 3,66–3,35 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,51–2,34 (m, 1H), 2,33–1,97 (m, 4H), 1,87–1,49 (m, 4H).

PXMC (ESI) m/z 589,18 [M+H]⁺, час утримання = 1,61 хвилини.

Час утримання в ВЕРХ (хвилини), чистота %: 2,74, 95 %.

R_f=0,50 (20 % метанол/CH₂Cl₂).

Сполука 133



До розчину проміжної сполуки 111 (48,0 мг, 64,0 мкмоль) у MeOH (1,00 мл) при кімнатній температурі додавали ацетидин (86 мкл, 1,3 ммоль) та триетиламін (357 мкл, 2,65 ммоль), та нагрівали реакційну суміш до 70 °С. Через 18 годин, реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. До сирого осаду додавали 4Н розчин HCl у діоксані (1,00 мл, 4 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 5 годин, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та очищали сирий осад методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 133 (19,2 мг, 54 %) у вигляді білої твердої речовини (солі ТФА).

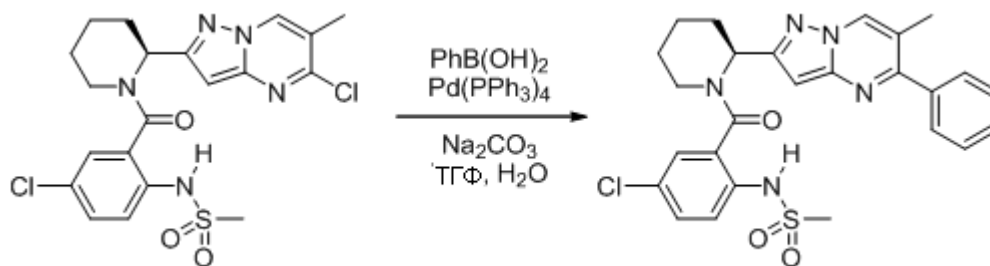
¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,61–7,31 (m, 3H), 6,38–5,98 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 4,80–4,50 (m, 1H), 4,08–3,80 (m, 5H), 3,72 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,59 (t, J=6,7 Гц, 2H), 3,50–3,30 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,43 (br d, J=12,3 Гц, 1H), 2,18 (quint, J=6,5 Гц, 2H), 2,13–2,00 (m, 2H), 1,82–1,50 (m, 4H).

PXMC (ESI) m/z 559,16 [M+H]⁺, час утримання = 1,90 хвилини.

Час утримання в ВЕРХ (хвилини), чистота %: 3,07, 95 %.

R_f=0,70 (10 % метанол/CH₂Cl₂).

Сполука 134



До проміжної сполуки 73 (30,0 мг, 62,0 мкмоль), фенілборонової кислоти (9,4 мг, 77,5 мкмоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7,1 мг, 6,25 мкмоль), та карбонат натрію (32,9 мг, 310 мкмоль) при кімнатній температурі додавали тетрагідрофуран (620 мкл) та воду (62 мкл) у атмосфері аргону, та нагрівали реакційну суміш до 60 °C. Через 3 години реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та розділяли на шар етилацетату (10 мл) та водний шар (10 мл). Фази розділяли, та промивали органічний шар насиченим розчином хлориду натрію (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 134 (13,5 мг, 42 %) у вигляді білої твердої речовини.

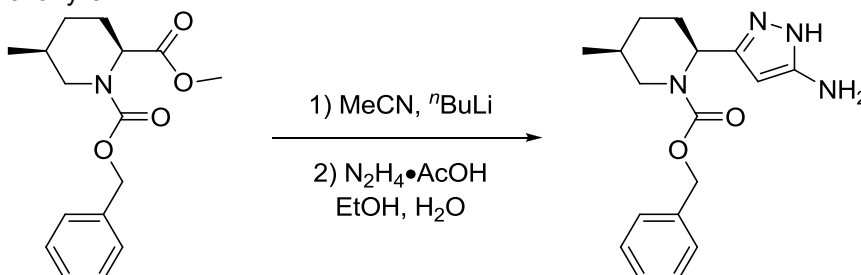
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 9,19 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,72 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,63–7,52 (m, 2H), 7,53–7,45 (m, 2H), 7,41 (dd, $J=8,8$, 2,3 Гц, 1H), 7,36–7,30 (m, 1H), 6,32 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,56 (br t, $J=13,8$ Гц, 1H), 3,34 (d, $J=12,7$ Гц, 1H), 3,16 (app t, $J=7,6$ Гц, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,46–2,28 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,14–1,92 (m, 1H), 1,90–1,70 (m, 2H), 1,69–1,40 (m, 2H).

РХМС (ESI) m/z 524,07 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 3,21 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,75, 99 %.

$R_f=0,70$ (EtOAc).

Проміжна сполука 114

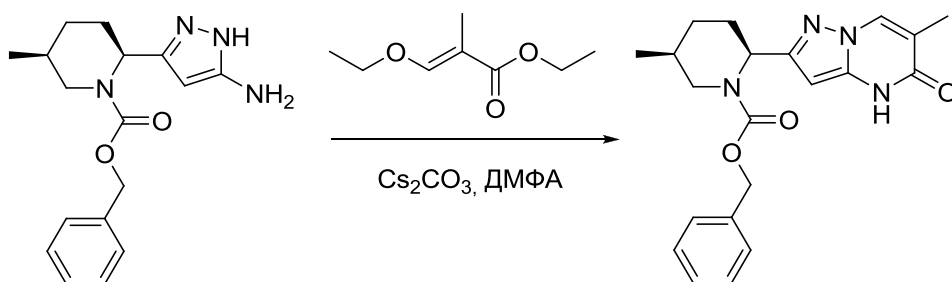


До розчину ацетонітрилу (1,41 мл, 27,0 ммоль) у тетрагідрофурані (51 мл) повільно за допомогою шприцу додавали *n*-бутил літій (1,6 М у ТГФ, 9,00 мл, 14,5 ммоль) при –78 °C у атмосфері аргону. Через 30 хвилин повільно додавали розчин (2S, 5S)-1-бензил 2-метил 5-метилпіперидин-1,2-дикарбоксилату (4,00 г, 13,7 ммоль) у тетрагідрофурані (17 мл) через канюлю. Через 1 годину повільно додавали розчин оцтової кислоти (2,35 мл, 41,1 ммоль) у етанолі (5 мл), реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури. Реакційну суміш потім розділяли на етилацетат (500 мл) та воду (500 мл). Фази розділяли, та промивали органічний шар насиченим розчином хлориду натрію (500 мл), сушили над Na_2SO_4 , та концентрували при зниженому тиску. Осад розчиняли у етанолі (51 мл) та воді (17 мл), та додавали ацетат гідрозину (1,64 г, 17,8 ммоль), та перемішували отриману суміш при кімнатній температурі. Через 15 годин, реакційну суміш розділяли між шаром етилацетату (200 мл) та води (200 мл). Фази розділяли, та промивали органічний шар насиченим розчином хлориду натрію (500 мл), сушили над Na_2SO_4 , та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом SiO_2 колонкової хроматографії (80 г SiO_2 Combiflash HP Gold, 0–20 % метанол/ CH_2Cl_2) з одержанням проміжної сполуки 114 (2,95 г, 68 %) у вигляді світло-жовтої піни.

РХМС (ESI) m/z 315,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 2,02 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 3,33, 99 %.

Проміжна сполука 115



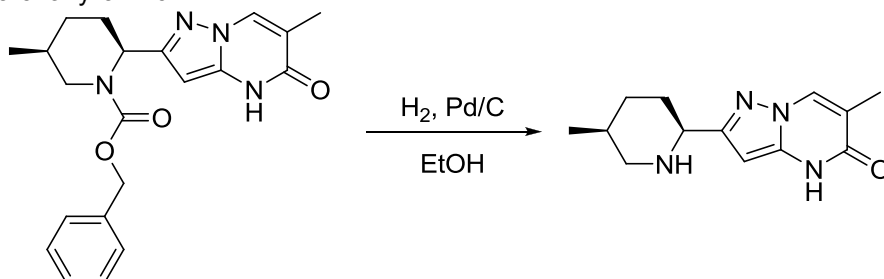
До розчину проміжної сполуки 114 (800 мг, 2,55 ммоль) у ДМФА (15,9 мл) додавали (Е)-етил-3-етокси-2-метилакрилат (830 мг, 4,77 ммоль) та Cs_2CO_3 (1,55 г, 4,77 ммоль) при кімнатній температурі та нагрівали реакційну суміш до 130 °С. Через 15 годин, реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад розводили етилацетатом (250 мл) та фільтрували. Отриманий концентрували фільтрат при зниженому тиску, осад очищали методом SiO_2 колонкової хроматографії (80 г SiO_2 Combiflash HP Gold, 0–100 % етилацетат/гексани) з одержанням проміжної сполуки 115 (230 мг, 24 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

РХМС (ESI) m/z 381,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 2,39 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 4,41, 99 %.

R_f = 0,45 (75 % EtOAc/гексани).

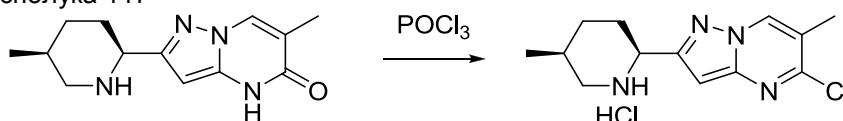
Проміжна сполука 116



Пастоподібний 10 % паладій на вугіллі (25 мг, 24,0 мкмоль) у етанолі (0,4 мл) додавали до розчину проміжної сполуки 115 (180 мг, 0,47 ммоль) у етанолі (2,0 мл) у атмосфері аргону. Використовували газонепроникну оболонку, яка містить газоподібний водень та відкачували газ з реакційної посудини та заповнювали атмосферою газоподібним воднем (3×), та інтенсивно перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 7 годин реакційну суміш фільтрували через целіт та концентрували фільтрат при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 116 (116 мг, 99 %) у вигляді світло-жовтої піни.

РХМС (ESI) m/z 247,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 0,28 хвилин.

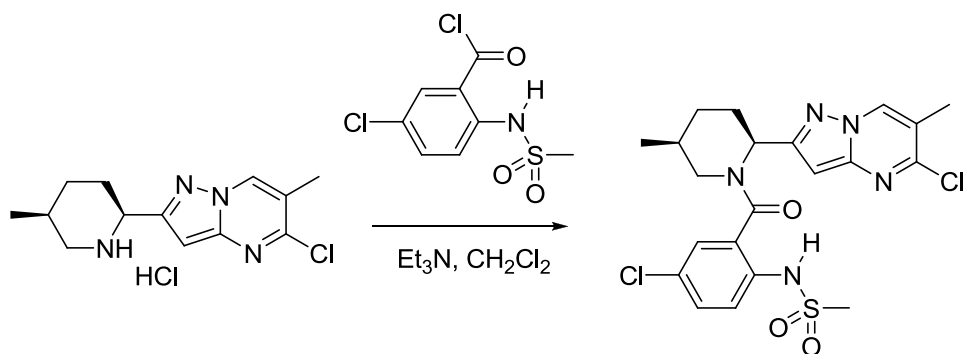
Проміжна сполука 117



До проміжної сполуки 116 (66 мг, 0,27 ммоль) при кімнатній температурі додавали POCl_3 (2 мл, 21,4 ммоль) та нагрівали реакційну суміш до 100 °С. Через 1 годину, реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 117 у вигляді помаранчевої напівтвердої речовини, яку використовували безпосередньо на наступній стадії.

РХМС (ESI) m/z 265,06 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 1,75 хвилин.

Проміжна сполука 118



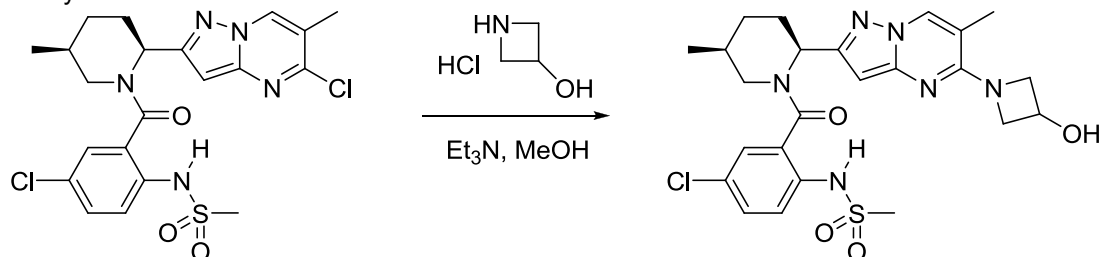
Сиру проміжну сполуку 117, отриману на попередній стадії, розчиняли у дихлорметані (2,6 мл). Додавали триетиламін (144 мкл, 0,52 ммоль), а потім (5-хлор-2-(метилсульфонамідо)бензоїл-хлорид (138,8 мг, 0,52 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі у атмосфері аргону. Через 1 годину реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, осад очищали методом SiO_2 колонкової хроматографії (12 г SiO_2 Combiflash HP Gold, 0–100 % етилацетат/гексани) з одержанням проміжної сполуки 118 (57,5 мг, 43 % (2-стадії)) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС (ESI) m/z 496,27 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 3,20 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,69, 90 %.

R_f = 0,55 (50 % EtOAc/гексани).

Сполука 135



До розчину проміжної сполуки 118 (5,0 мг, 0,01 ммоль) у MeOH (400 мкл) додавали ацетидин-3-олу гідрохлорид (21,8 мг, 0,20 ммоль) та триетиламін (56 мкл, 0,40 ммоль) при кімнатній температурі, та нагрівали реакційну суміш до 70 °C. Через 6 годин реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/ H_2O , 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 135 (5,0 мг, 91 %) у вигляді білої твердої речовини.

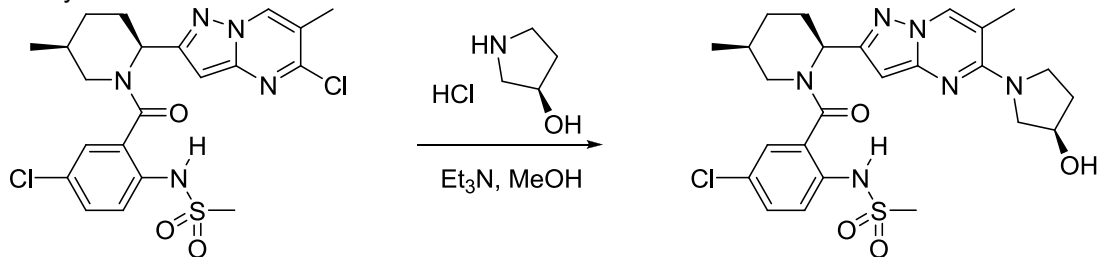
^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 8,66 (s, 1H), 7,67 (d, J =8,8 Гц, 1H), 7,50 (dd, J =8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,43 (d, J =2,4 Гц, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,10 (d, J =4,7 Гц, 1H), 4,74–4,58 (m, 1H), 4,33–4,15 (m, J =18,4 Гц, 4H), 3,23 (d, J =9,6 Гц, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,81 (t, J =12,4 Гц, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,07 (br t, J =14,1 Гц, 1H), 1,73 (br q, J =13,7 Гц, 2H), 1,36–1,22 (m, 1H), 1,11 (br q, J =12,5 Гц, 1H), 0,70 (d, J =6,5 Гц, 3H).

РХМС (ESI) m/z 533,37 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 2,73 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 4,04, 99 %.

R_f = 0,45 (EtOAc).

Сполука 136



До розчину проміжної сполуки 118 (10,0 мг, 0,02 ммоль) у MeOH (400 мкл) додавали (R)-піролідин-3-олу гідрохлорид (44,0 мг, 0,40 ммоль) та триетиламін (112 мкл, 0,80 ммоль) при кімнатній температурі, та нагрівали реакційну суміш до 70 °C. Через 6 годин реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/ H_2O , 0,1 % модифікатор -

трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 136 (8,5 мг, 89 %) у вигляді білої твердої речовини.

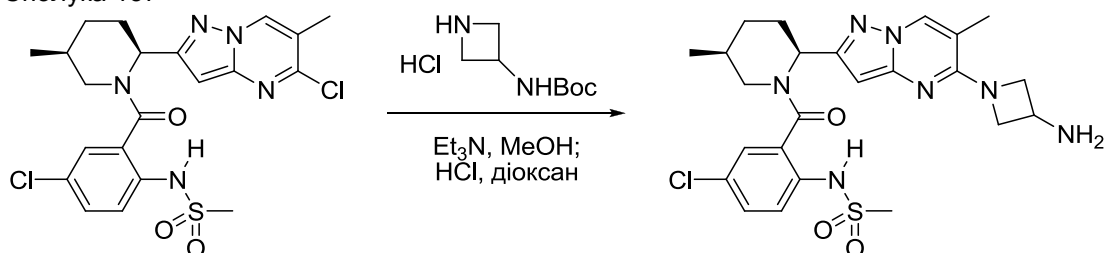
^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 8,75 (s, 1H), 7,67 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,50 (dd, $J=8,5$, 2,0 Гц, 1H), 7,44 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,12 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,57 (br s, 1H), 4,11–3,91 (m, 3H), 3,81 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,23 (br d, $J=14,4$ Гц, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,81 (t, $J=12,2$ Гц, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,41 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 2,19–1,99 (m, 2H), 1,83–1,62 (m, 2H), 1,38–1,19 (m, 1H), 1,11 (br q, $J=13,4$ Гц, 1H), 0,71 (d, $J=6,4$ Гц, 3H).

РХМС (ESI) m/z 547,45 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 2,80 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 4,06, 99 %.

$R_f=0,50$ (EtOAc).

Сполука 137



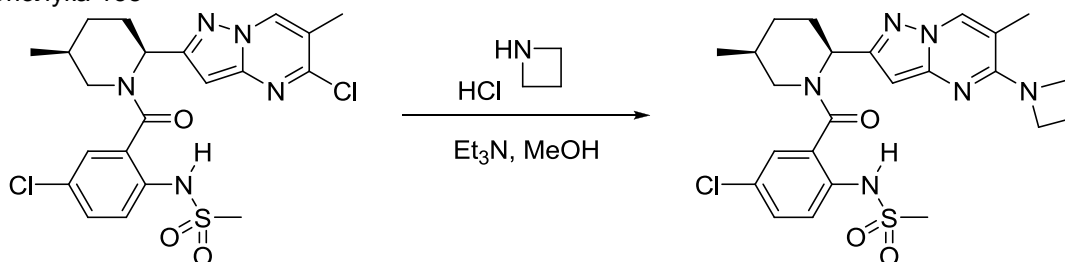
До розчину проміжної сполуки 118 (10,0 мг, 0,02 ммоль) у MeOH (400 мкл) при кімнатній температурі додавали трет-бутил-ацетидин-3-ілкарбамату гідрохлорид (20,3 мг, 0,10 ммоль) та триетиламін (28,0 мкл, 0,20 ммоль), та нагрівали реакційну суміш до 70 °C. Через 2 години реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. 4Н HCl у розчині діоксану (1,00 мл, 4 ммоль) додавали до сирого осаду та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 6 годин реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та очищали сирий осад методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/ H_2O , 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 137 (8,9 мг, 68 %) у вигляді білої твердої речовини (солі ТФА).

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 8,77 (br s, 1H), 7,66 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,50 (dd, $J=8,8$, 2,4 Гц, 1H), 7,44 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,12 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 5,06–4,89 (m, 2H), 4,71 (br d, $J=8,5$ Гц, 2H), 4,38–4,27 (m, 1H), 3,28–3,23 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,81 (t, $J=12,5$ Гц, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,14–2,01 (m, 1H), 1,82–1,63 (m, 2H), 1,38–1,28 (m, 1H), 1,10 (br q, $J=13,3$ Гц, 1H), 0,71 (d, $J=6,3$ Гц, 3H).

РХМС (ESI) m/z 532,43 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 1,95 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 3,61, 99 %.

Сполука 138



До розчину проміжної сполуки 118 (10,0 мг, 0,02 ммоль) у MeOH (400 мкл) при кімнатній температурі додавали ацетидину гідрохлорид (37,0 мг, 0,40 ммоль) та триетиламін (80,9 мкл, 0,80 ммоль), та нагрівали реакційну суміш до 70 °C. Через 3 години реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/ H_2O , 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 138 (8,6 мг, 83 %) у вигляді білої твердої речовини.

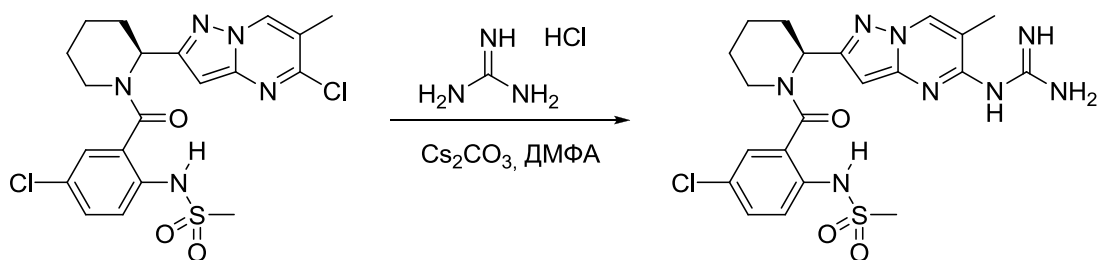
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,57 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,32 (dd, $J=8,8$, 2,5 Гц, 1H), 7,23 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,10 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,39–4,18 (m, 4H), 3,03 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,66 (t, $J=12,4$ Гц, 1H), 2,32 (quint, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,99–1,81 (m, 1H), 1,74–1,44 (m, 2H), 1,28–0,98 (m, 2H), 0,61 (d, $J=6,5$ Гц, 3H).

РХМС (ESI) m/z 517,39 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 3,13 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 4,49, 99 %.

$R_f=0,55$ (EtOAc).

Сполука 139



До розчину проміжної сполуки 73 (30,0 мг, 0,06 ммоль) у ДМФА (620 мкл) додавали гідрохлорид гуанідину (59,0 мг, 0,62 ммоль) та Cs_2CO_3 (404 мг, 1,24 ммоль) при кімнатній температурі, та нагрівали реакційну суміш до 70 °С. Через 8 годин реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 139 (6,8 мг, 18 %) у вигляді білої твердої речовини солі трифтороцтової кислоти.

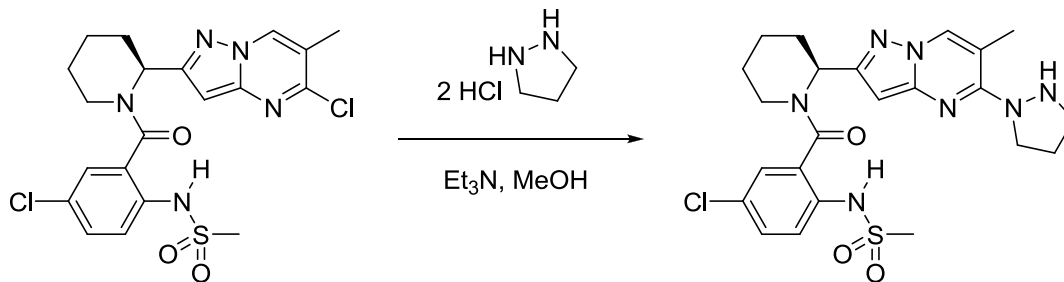
^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 9,05 (s, 1H), 7,68 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,20 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 3,42–3,32 (m, 1H), 3,26–3,14 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,47 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,15–2,03 (m, 1H), 1,87–1,38 (m, 4H).

РХМС (ESI) m/z 505,33 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 1,97 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 3,68, 99 %.

$R_f=0,62$ (20 % метанол/ CH_2Cl_2).

Сполука 140



До розчину проміжної сполуки 73 (50,0 мг, 0,10 ммоль) у MeOH (1,00 мл) додавали дигідрохлорид піразолідину (150 мг, 1,04 ммоль) та триетиламін (287 мкл, 2,06 ммоль) при кімнатній температурі, та нагрівали реакційну суміш до 70 °С. Через 1 годину, реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 140 (56,8 мг, 87 %) у вигляді білої твердої речовини соль трифтороцтової кислоти.

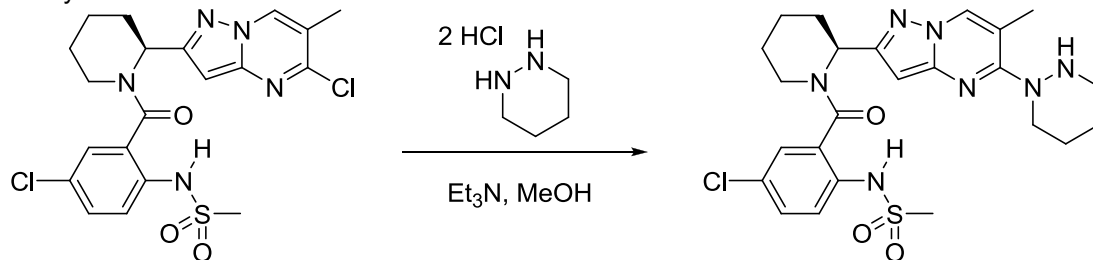
^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 8,96 (s, 1H), 7,65 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,44 (br s, 1H), 6,17 (br s, 1H), 3,91 (t, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,32 (t, $J=4,2$ Гц, 2H), 3,25–3,18 (m, 1H), 3,08–2,95 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,50–2,39 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,18–2,00 (m, 2H), 1,73 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 1,70–1,35 (m, 2H).

РХМС (ESI) m/z 518,38 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 2,64 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 3,52, 97 %.

$R_f=0,60$ (EtOAc).

Сполука 141



До розчину проміжної сполуки 73 (50,0 мг, 0,10 ммоль) у MeOH (1,00 мл) додавали дигідрохлорид піразолідину (164 мг, 1,03 ммоль) та триетиламін (287 мкл, 2,06 ммоль) при кімнатній температурі, та нагрівали реакційну суміш до 70 °С. Через 1 годину, реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, 0,1 % модифікатор -

трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 141 (51,8 мг, 78 %) у вигляді білої твердої речовини солі трифтороцтової кислоти.

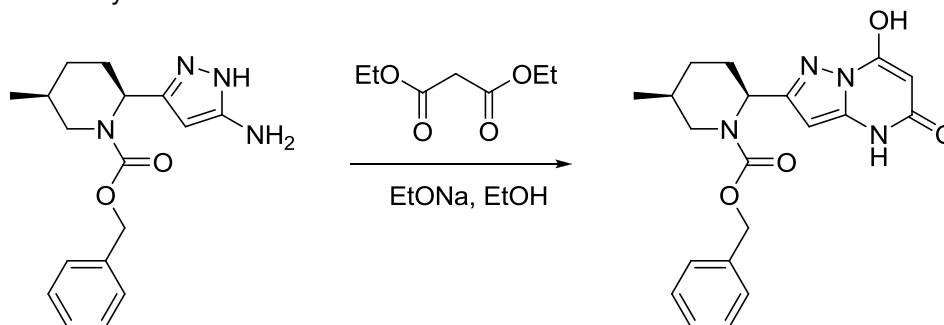
^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 8,94 (s, 1H), 7,58 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,44 (br s, 1H), 6,10 (br s, 1H), 3,45–3,30 (m, 4H), 3,20–3,00 (m, 1H), 2,95–2,85 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,37 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,10–1,80 (m, 6H), 1,65 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 1,60–1,20 (m, 2H).

РХМС (ESI) m/z 532,38 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 3,14 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 3,74, 99 %.

$R_f=0,65$ (EtOAc).

Проміжна сполука 119

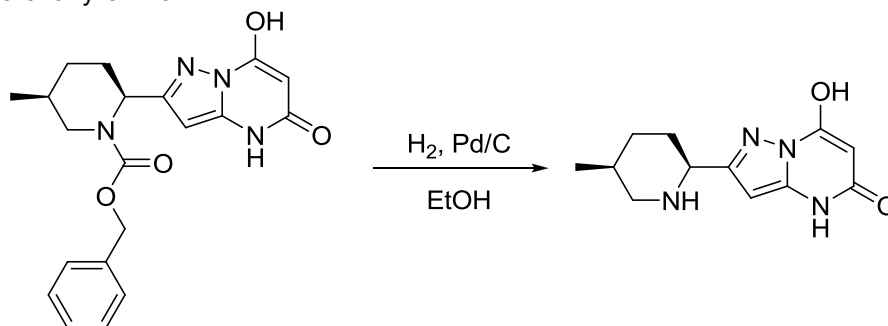


До розчину проміжної сполуки 114 (800 мг, 2,55 ммоль) у етанолі (15,9 мл) при кімнатній температурі у атмосфері аргону додавали діетил-малонат (729 мкл, 6,36 ммоль) та етоксид натрію (432 мг, 6,36 ммоль), та нагрівали реакційну суміш до 70 °C. Через 7 годин, реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та підкисляли до рівня $\text{pH}=3$ 1Н водного розчину соляної кислоти. Отриману суміш потім розділяли на етилацетат (200 мл) та воду (200 мл). Фази розділяли, та промивали органічний шар насиченим розчином хлориду натрію (1500 мл), сушили над Na_2SO_4 , та концентрували при зниженому тиску. Отриманий фільтрат концентрували при зниженому тиску, осад очищали методом SiO_2 колонкової хроматографії (40 г SiO_2 Combiflash HP Gold, 0–100 % етилацетат/гексани) з одержанням проміжної сполуки 119 (618 мг, 63 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

РХМС (ESI) m/z 383,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 2,40 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 3,87, 99 %.

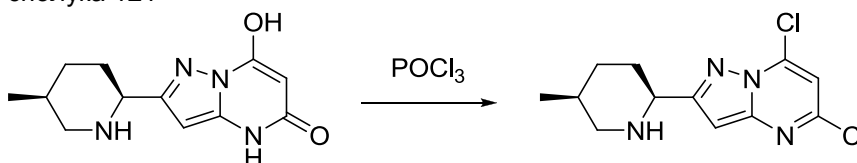
Проміжна сполука 120



Пастоподібний 10 % паладій на вугіллі (60 мг, 57,0 мкмоль) у етанолі (1,4 мл) додавали до розчину проміжної сполуки 119 (433 мг, 1,14 ммоль) у етанолі (4,3 мл) у атмосфері аргону. Застосовували газонепроникну оболонку, яка містить газоподібний водень, та відкачували повітря з реакційної посудини та заповнювали атмосферою газоподібного водню (3×), та інтенсивно перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 1,5 години, реакційну суміш фільтрували через целіт та концентрували фільтрат при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 120 (323 мг, 99 %) у вигляді білої твердої речовини.

РХМС (ESI) m/z 249,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 1,56 хвилин.

Проміжна сполука 121

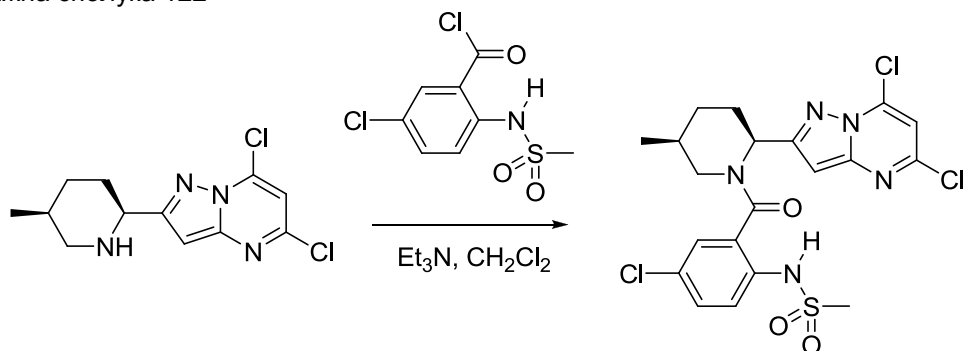


До проміжної сполуки 120 (62,5 мг, 0,22 ммоль) при кімнатній температурі додавали POCl_3 (2 мл, 10,7 ммоль) та нагрівали реакційну суміш до 100 °C. Через 5 годин, реакційній суміші

давали охолонути до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 121 у вигляді помаранчевої напівтвердої речовини, яку використовували безпосередньо на наступній стадії.

PXMC (ESI) m/z 285,06 $[M+H]^+$, час утримання =1,75 хвилин.

5 Проміжна сполука 122

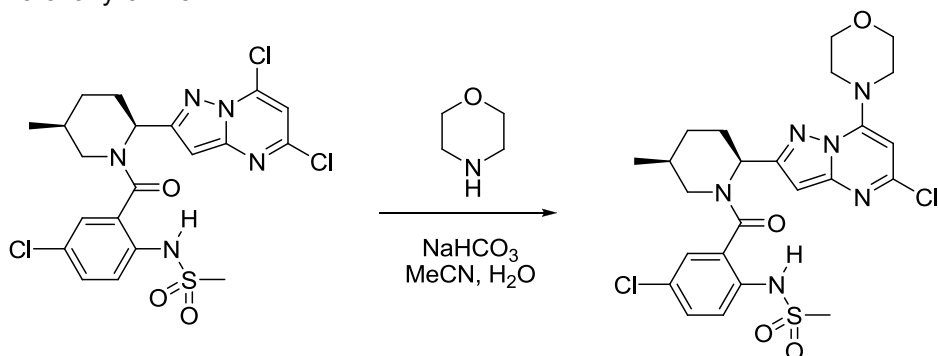


Сиру проміжну сполуку 121, отриману на попередній стадії, розчиняли у дихлорметані (1 мл). Додавали триетиламін (91 мкл, 0,65 ммоль), а потім (5-хлор-2-(метилсульфонамідо)бензоїл-хлорид (58,0 мг, 0,22 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі у атмосфері аргону. Через 1 годину реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 122 у вигляді помаранчевої напівтвердої речовини, яку використовували безпосередньо на наступній стадії.

10

PXMC (ESI) m/z 516,23 $[M+H]^+$, час утримання =3,06 хвилин.

Проміжна сполука 123



15

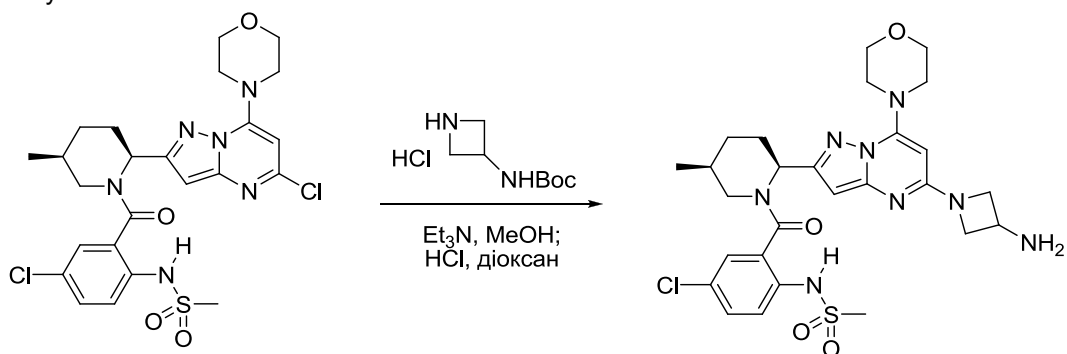
Сиру проміжну сполуку 122, отриману на попередній стадії, розчиняли ацетонітрилом (0,5 мл) та водою (0,5 мл). Додавали морфолін (19 мкл, 0,22 ммоль) та бікарбонат натрію (36,5 мг, 0,43 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 1 годину, реакційну суміш розділяли на дихлорметан (20 мл) та воду (20 мл), після чого шари розділяли. Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (20 мл) та насиченим розчином хлориду натрію (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом SiO_2 колонкової хроматографії (12 г SiO_2 Combiflash HP Gold, 0–100 % етилацетат/гексани) з одержанням проміжної сполуки 123 (68,1 мг, 55 % (3-стадії) у вигляді світло-помаранчевої твердої речовини.

20

PXMC (ESI) m/z 567,32 $[M+H]^+$, час утримання =2,92 хвилин.

25

Сполука 142



До розчину проміжної сполуки 123 (20,0 мг, 35,0 мкмоль) у MeOH (700 мкл) додавали трет-бутил-ацетидин-3-ілкарбамату гідрохлорид (73,7 мг, 0,35 ммоль) та триетиламін (98,0 мкл, 0,70 ммоль) при кімнатній температурі, та нагрівали реакційну суміш до 70 °С. Через 2 години реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. Осад очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота). Додавали 4Н НСІ у розчині діоксану (1,00 мл, 4 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 4,5 години реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки 142 (9,5 мг, 43 %) у вигляді білої твердої речовини солі соляної кислоти.

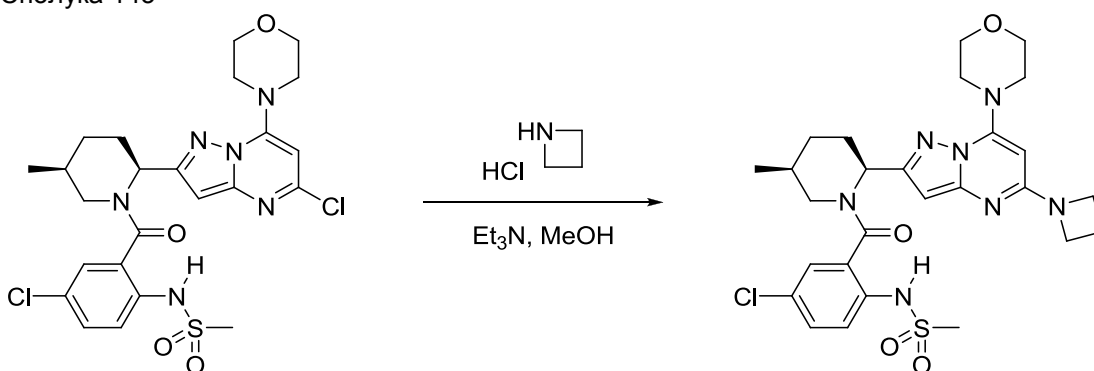
¹Н ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,58–7,33 (m, 3H), 6,30 (br s, 1H), 6,03 (d, J=4,8 Гц, 1H), 5,41 (br s, 1H), 4,55–4,32 (m, 5H), 4,11–3,85 (m, 8H), 3,04 (s, 3H), 2,84 (t, J=12,2 Гц, 1H), 2,41 (d, J=13,5 Гц, 1H), 2,22 (br s, 1H), 2,09 (t, J=12,5 Гц, 1H), 1,75 (d, J=11,6 Гц, 1H), 1,46–1,07 (m, 2H), 0,76 (d, J=6,3 Гц, 3H).

РХМС (ESI) m/z 603,40 [M+H]⁺, час утримання = 1,89 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 3,05, 93 %.

R_f=0,50 (10 % метанол/CH₂Cl₂).

Сполука 143



До розчину проміжної сполуки 123 (10,0 мг, 18 мкмоль) у MeOH (360 мкл) додавали ацетидину гідрохлорид (16,8 мг, 0,18 ммоль) та триетиламін (50,0 мкл, 0,36 ммоль) при кімнатній температурі, та нагрівали реакційну суміш до 70 °С. Через 3 години реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. Осад очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 143 (5,1 мг, 40 %) у вигляді білої твердої речовини (солі ТФА).

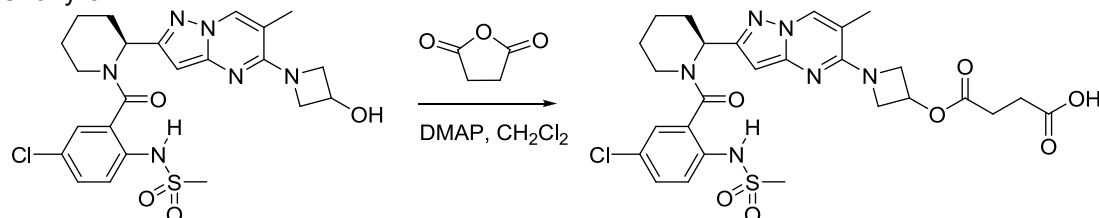
¹Н ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,58–7,31 (m, 3H), 6,22 (br s, 1H), 6,03 (br s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,37 (t, J=7,4 Гц, 1H), 4,02–3,80 (m, 8H), 3,04 (s, 3H), 2,85 (t, J=12,7 Гц, 1H), 2,56 (quint, J=7,7 Гц, 2H), 2,40 (d, J=14,2 Гц, 1H), 2,27–2,16 (m, 1H), 2,09 (br t, J=13,7 Гц, 1H), 1,75 (d, J=13,3 Гц, 1H), 1,38–1,23 (m, 1H), 1,22–1,09 (m, 1H), 0,76 (d, J=6,5 Гц, 1H).

РХМС (ESI) m/z 588,43 [M+H]⁺, час утримання = 2,14 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 3,67, 99 %.

R_f=0,50 (EtOAc).

Сполука 144



До розчину сполуки 92 (50,0 мг, 0,10 ммоль) у дихлорметані (500 мкл) додавали дигідрофуран-2,5-діон (10 мг, 0,10 ммоль) та DMAP (1,2 мг, 0,01 ммоль) при кімнатній температурі у атмосфері аргону. Через 20 хвилин реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Осад очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 144 (35,6 мг, 57 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹Н ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,64 (s, 1H), 7,66 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,10 (br s, 2H), 5,31 (s, 1H), 4,76–4,59 (m, 2H), 4,34 (d, J=10,1 Гц, 2H), 3,27–3,04 (m, 1H), 3,00

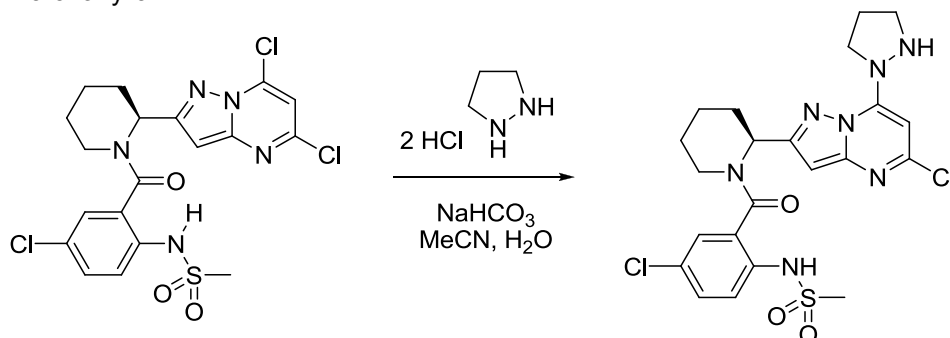
(br s, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,72–2,56 (m, 4H), 2,39 (d, J=14,1 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,08–1,95 (m, 1H), 1,84–1,58 (m, 2H), 1,58–1,39 (m, 2H).

РХМС (ESI) m/z 619,37 [M+H]⁺, час утримання =2,77 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 4,28, 99 %.

5 R_f=0,50 (10 % метанол/CH₂Cl₂).

Проміжна сполука 124



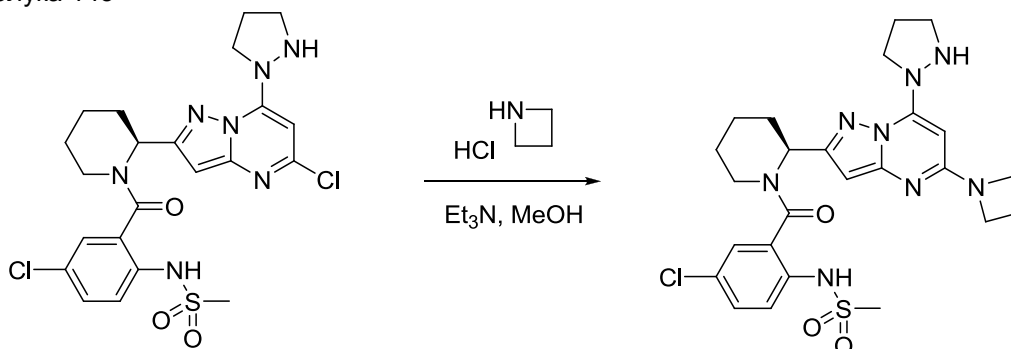
Дигідрохлорид піразолідину (14,5 мг, 0,10 ммоль) та бікарбонат натрію (16,8 мг, 0,20 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 56 (50 мг, 0,10 ммоль) у ацетонітрилі (0,50 мл) та воді (0,50 мл) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 3 години реакційну суміш очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням проміжної сполуки 124 (37,4 мг, 57 %) у вигляді білої твердої речовини (солі ТФА).

РХМС (ESI) m/z 538,31 [M+H]⁺, час утримання =2,90 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 4,74, 99 %.

R_f=0,65 (EtOAc).

Сполука 145



До розчину проміжної сполуки 124 (37,0 мг, 0,07 ммоль) у MeOH (1,4 мл) додавали ацетидину гідрохлорид (64,0 мг, 0,70 ммоль) та триетиламін (192 мкл, 1,40 ммоль) при кімнатній температурі, та нагрівали реакційну суміш до 70 °С. Через 14 годин реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 145 (6,3 мг, 14 %) у вигляді білої твердої речовини (солі ТФА).

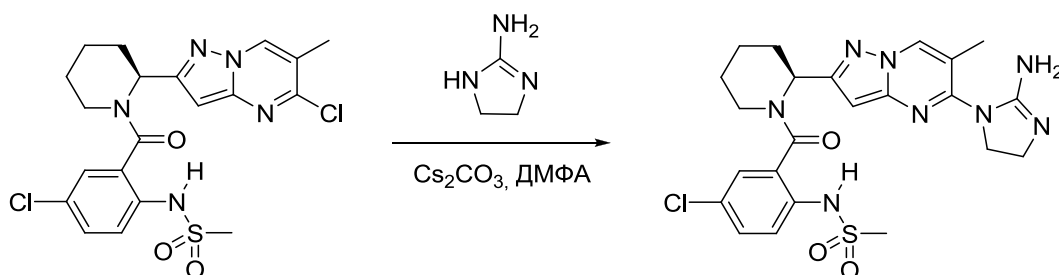
¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,48 (br s, 2H), 7,37 (br s, 1H), 6,15 (br s, 1H), 6,02 (br s, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,47–4,18 (m, 8H), 3,56–3,42 (m, 1H), 3,20 (t, J=14,1 Гц, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,54 (quint, J=7,7 Гц, 2H), 2,46–2,32 (m, 1H), 2,24 (quint, J=6,8 Гц, 2H), 2,18–1,99 (m, 1H), 1,85–1,47 (m, 4H).

РХМС (ESI) m/z 559,42 [M+H]⁺, час утримання =2,06 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 3,57, 99 %.

R_f=0,60 (10 % метанол/CH₂Cl₂).

Сполука 146



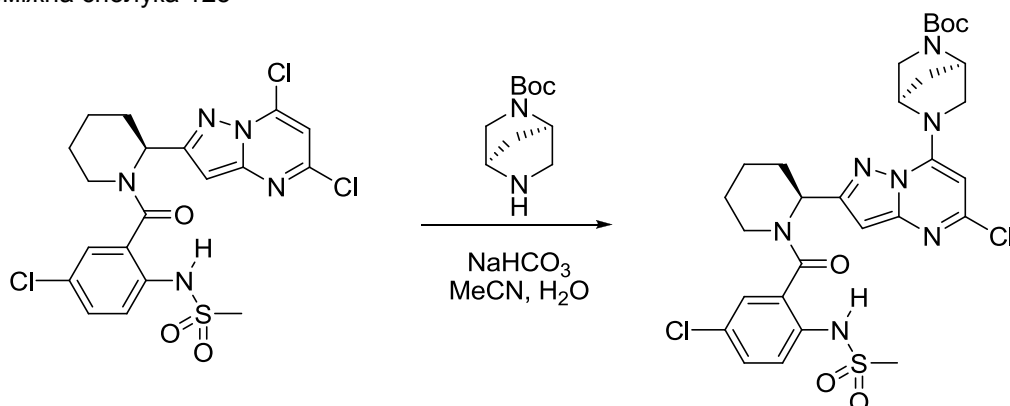
До розчину проміжної сполуки 73 (50 мг, 0,10 ммоль) у ДМФА (1,00 мл) додавали 4,5-дигідро-1H-імідазол-2-амін (88 мг, 1,04 ммоль) та Cs_2CO_3 (677 мг, 2,08 ммоль) при кімнатній температурі, та нагрівали реакційну суміш до 70 °C. Через 4 години реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/ H_2O , 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 146 (10,7 мг, 16 %) у вигляді білої твердої речовини солі трифтороцтової кислоти.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 9,25 (br s, 1H), 7,68 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,24 (br s, 1H), 4,23 (t, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,88 (t, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,39 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 3,24–3,11 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,51 (d, $J=14,3$ Гц, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,19 – 2,01 (m, 2H), 1,87–1,34 (m, 4H).

РХМС (ESI) m/z 531,40 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 1,90 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 3,47, 91 %.

Проміжна сполука 125

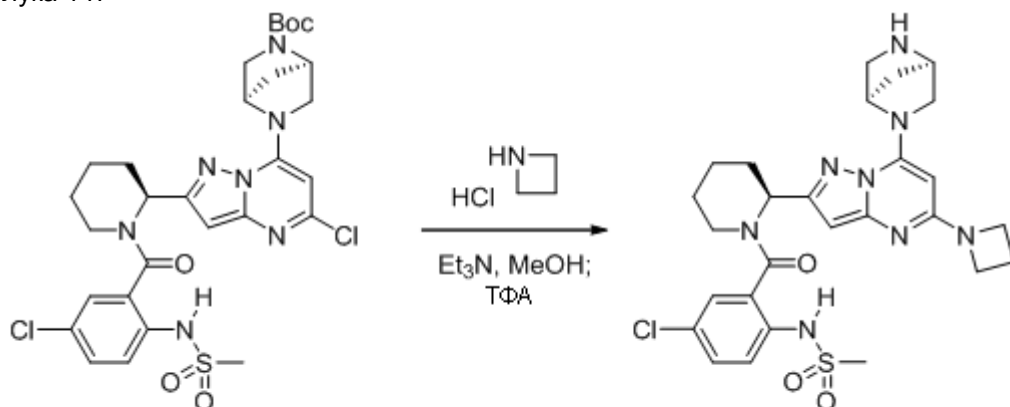


До розчину проміжної сполуки 56 (50 мг, 0,10 ммоль) у ацетонітрилі (0,50 мл) та воді (0,50 мл) додавали (1R, 4R)-трет-бутил-2,5-дізабікло[2,2,1]гептан-2-карбоксилат (50 мг, 0,10 ммоль) та бікарбонат натрію (16,8 мг, 0,20 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 3,5 години реакційну суміш очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/ H_2O , 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням проміжної сполуки 125 (43,1 мг, 65 %) у вигляді білої твердої речовини (солі ТФА).

РХМС (ESI) m/z 664,37 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 3,05 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,30, 99 %.

Сполука 147



До розчину проміжної сполуки 125 (43,1 мг, 65,0 мкмоль) у MeOH (1,00 мл) додавали ацетидину гідрохлорид (60,0 мг, 0,65 ммоль) та триетиламін (181 мкл, 1,30 ммоль) при кімнатній температурі, та нагрівали реакційну суміш до 70 °С. Через 11 годин реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 %

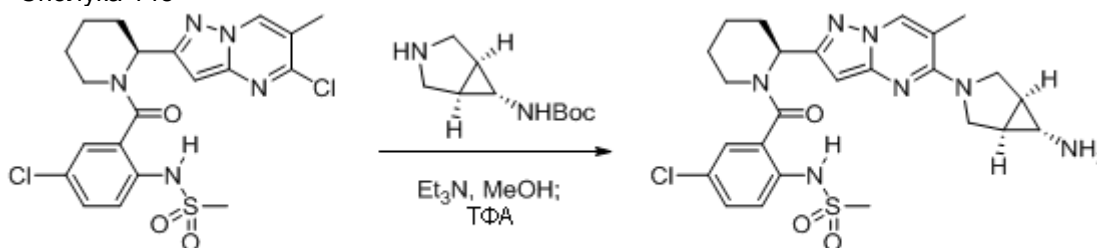
MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота). При кімнатній температурі додавали трифтороцтову кислоту (1 мл). Через 45 хвилин, отриману суміш концентрували з одержанням сполуки 147 (18,6 мг, 41 %) у вигляді білої твердої речовини (солі ТФА).

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,48 (br s, 2H), 7,38 (br s, 1H), 6,21 (br s, 1H), 6,00 (br s, 2H), 5,03 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,34 (t, J=7,7 Гц, 4H), 4,27–4,00 (m, 2H), 3,69 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3,50 (d, J=11,3 Гц, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,61–2,51 (m, 2H), 2,40 (d, J=11,7 Гц, 2H), 2,21 (d, J=11,4 Гц, 2H), 2,16–1,98 (m, 1H), 1,84–1,52 (m, 4H).

РХМС (ESI) m/z 585,46 [M+H]⁺, час утримання = 1,66 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,59, 96 %.

Сполука 148



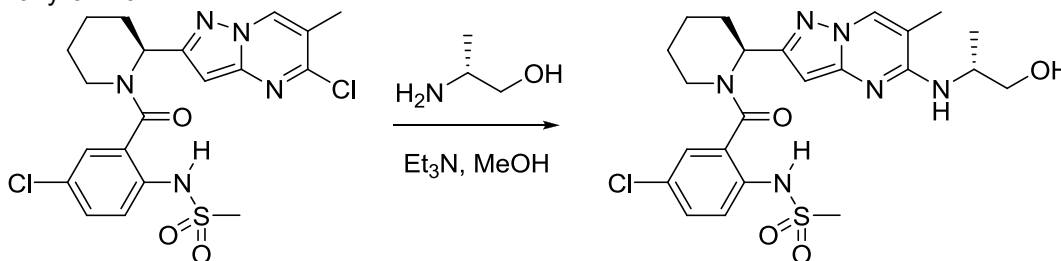
До розчину проміжної сполуки 73 (24,3 мг, 50,0 мкмоль) у MeOH (250 мкл) додавали трет-бутил-(1R,5S,6S)-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-6-ілкарбамат (10 мг, 50,0 мкмоль) та триетиламін (14 мкл, 0,10 ммоль) при кімнатній температурі, та нагрівали реакційну суміш до 70 °С. Через 6 годин реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота). Трифтороцтову кислоту (1 мл) додавали при кімнатній температурі. Через 40 хвилин отриману суміш концентрували з одержанням сполуки 148 (26,9 мг, 82 %) у вигляді сірої твердої речовини (солі ТФА).

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,66 (br s, 1H), 7,65 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,11 (br s, 2H), 4,15 (d, J=11,0 Гц, 2H), 3,75 (d, J=10,5 Гц, 2H), 3,23–3,10 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,78–2,62 (m, 1H), 2,56 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,13 (s, 2H), 2,07–1,91 (m, 2H), 1,82–1,36 (m, 4H).

РХМС (ESI) m/z 546,40 [M+H]⁺, час утримання = 1,94 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 3,44, 97 %.

Сполука 149



До розчину проміжної сполуки 73 (30,0 мг, 62,0 мкмоль) у MeOH (1 мл) додавали (R)-2-амінопропан-1-ол (48,0 мкл, 0,62 ммоль) та триетиламін (174 мкл, 1,25 ммоль) при кімнатній температурі, та нагрівали реакційну суміш до 70 °С. Через 11 годин реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 149 (10,5 мг, 32 %) у вигляді білої твердої речовини.

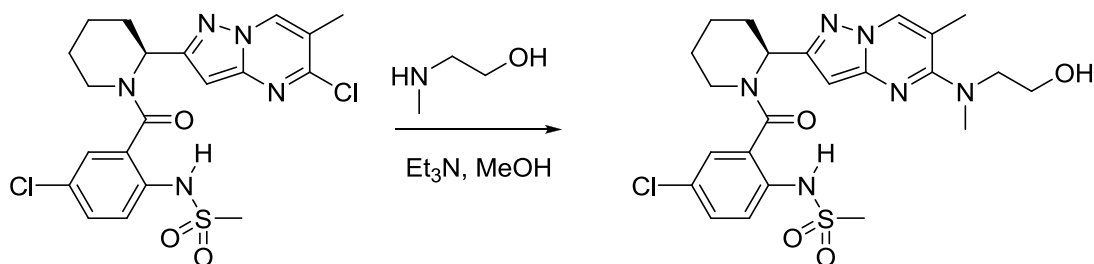
¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,66 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,12 (br s, 2H), 4,37–4,23 (m, 1H), 3,67 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,25–3,15 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,40 (d, J=13,7 Гц, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,08–1,95 (m, 2H), 1,84–1,40 (m, 4H), 1,31 (d, J=6,6 Гц, 3H).

РХМС (ESI) m/z 521,13 [M+H]⁺, час утримання = 2,69 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 3,93, 96 %.

R_f=0,35 (EtOAc).

Сполука 150



До розчину проміжної сполуки 73 (30,0 мг, 62,0 мкмоль) у MeOH (1 мл) додавали 2-(метиламіно)етанол (48,0 мкл, 0,62 ммоль) та триетиламін (174 мкл, 1,25 ммоль) при кімнатній температурі, та нагрівали реакційну суміш до 70 °С. Через 11 годин реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 150 (15,1 мг, 48 %) у вигляді білої твердої речовини.

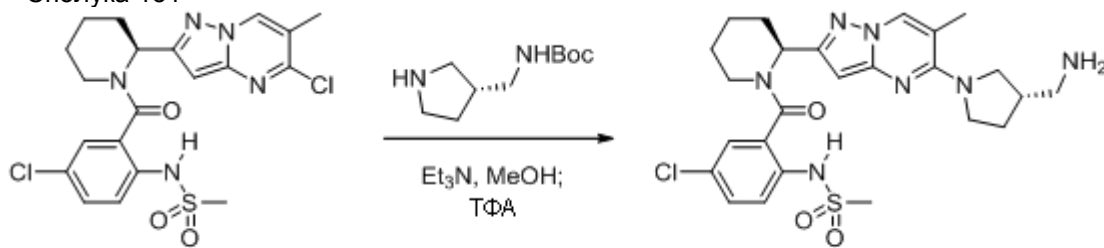
¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,75 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,44 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,14 (br d, J=3,9 Гц, 1H), 3,84 (br t, J=5,3 Гц, 2H), 3,67 (br t, J=5,4 Гц, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,24–3,18 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,10–1,95 (m, 1H), 1,83–1,65 (m, 2H), 1,62–1,39 (m, 4H).

РХМС (ESI) m/z 521,15 [M+H]⁺, час утримання = 2,75 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 4,27, 87 %.

R_f=0,40 (EtOAc).

Сполука 151



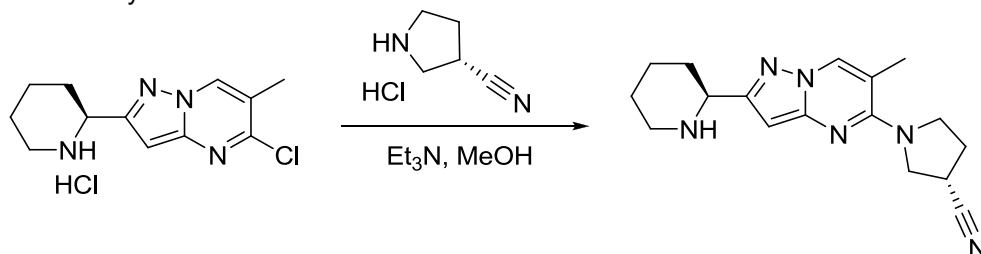
До розчину проміжної сполуки 73 (30,0 мг, 62,0 мкмоль) у MeOH (1 мл) додавали (R)-трет-бутил-піролідин-3-ілметоксикарбамат (146 мг, 0,62 ммоль) та триетиламін (174 мкл, 1,25 ммоль) при кімнатній температурі, та нагрівали реакційну суміш до 70 °С. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота). Трифтороцтову кислоту (1 мл) додавали при кімнатній температурі. Через 30 хвилин, отриману суміш концентрували з одержанням сполуки 151 (40,0 мг, 98 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини (солі ТФА).

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,67 (br s, 1H), 7,67 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,44 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,11 (br s, 2H), 4,05–3,75 (m, 3H), 3,57 (t, J=8,6 Гц, 1H), 3,26–3,15 (m, 1H), 3,14–3,05 (m, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,68–2,51 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,31–2,19 (m, 1H), 2,11–1,96 (m, 2H), 1,90–1,36 (m, 5H).

РХМС (ESI) m/z 546,19 [M+H]⁺, час утримання = 1,95 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 3,39, 98 %.

Проміжна сполука 126

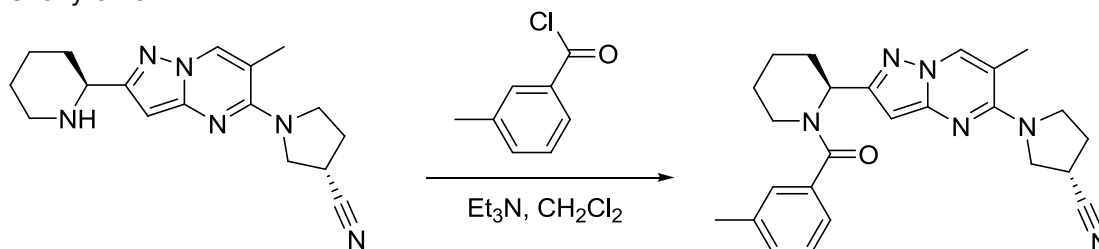


До розчину проміжної сполуки 72 (100,0 мг, 0,35 ммоль) у MeOH (1,74 мл) додавали (S)-піролідин-3-карбонітрил-гідрохлорид (459 мг, 3,48 ммоль) та триетиламін (970 мкл, 6,96 ммоль) при кімнатній температурі, та нагрівали реакційну суміш до 70 °С. Через 2 години реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, та в цей момент утворився твердий осад.

Тверді речовини збирали методом вакуумної фільтрації з одержанням проміжної сполуки 126 (75 мг, 70 %) у вигляді сірої твердої речовини.

РХМС (ESI) m/z 311,19 $[M+H]^+$, час утримання = 1,63 хвилин.

Сполука 152



5

До розчину проміжної сполуки 126 (45,0 мг, 0,15 ммоль) у дихлорметані (725 мкл) додавали триетиламін (50 мкл, 0,36 ммоль), а потім 3-метилбензоїл-хлорид (21 мкл, 0,16 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі у атмосфері аргону. Через 15 хвилин, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 152 (42,4 мг, 68 %) у вигляді білої твердої речовини.

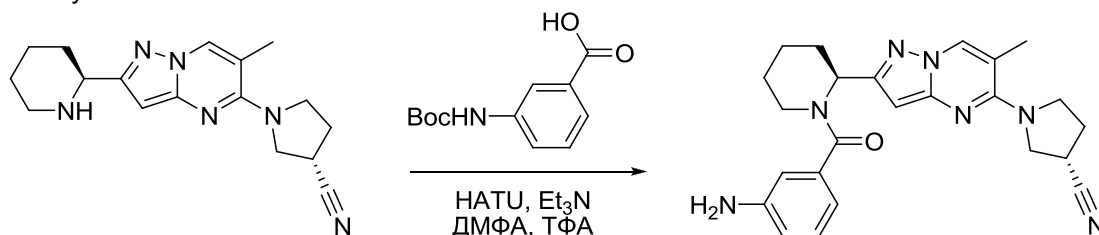
¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,26 (s, 1H), 7,45–7,13 (m, 4H), 6,14–5,91 (m, 2H), 4,01 (dd, J=11,0, 7,0 Гц, 1H), 3,96–3,87 (m, 2H), 3,86–3,78 (m, 1H), 3,41 (quint, J=6,5 Гц, 1H), 3,20–2,96 (m, 1H), 2,58–2,21 (m, 9H), 2,01–1,80 (m, 2H), 1,79–1,46 (m, 4H).

РХМС (ESI) m/z 429,22 $[M+H]^+$, час утримання = 2,73 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 4,32, 99 %.

R_f=0,30 (EtOAc).

Сполука 153



20

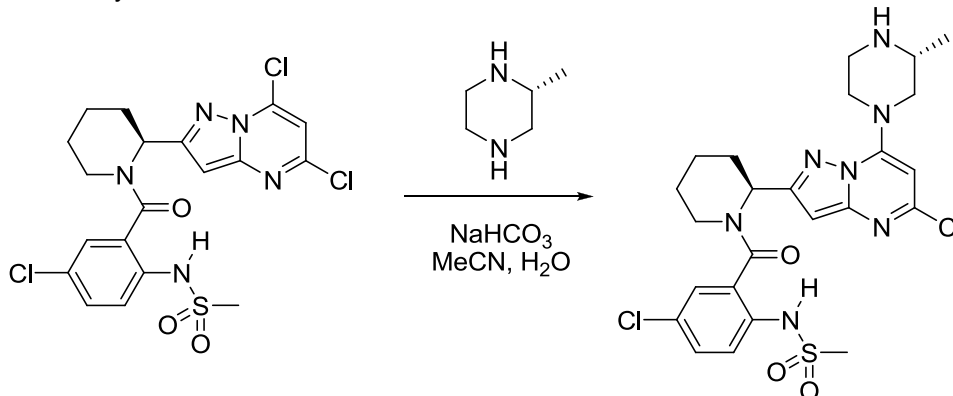
До розчину 3-(трет-бутоксикарбоніламіно)бензойної кислоти (34 мг, 0,14 ммоль) у ДМФА (645 мкл) додавали HATU (59,0 мг, 0,16 ммоль), та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 30 хвилин додавали проміжну сполуку 126 (40 мг, 0,13 ммоль), а потім додатковий триетиламін (45 мкл, 0,32 ммоль), та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 19 годин реакційну суміш очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота). При кімнатній температурі додавали трифтороцтову кислоту (1 мл). Через 30 хвилин отриману суміш концентрували з одержанням сполуки 153 (47,4 мг, 68 %) у вигляді палевої твердої речовини (солі ТФА).

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,28 (s, 1H), 7,67–7,36 (m, 4H), 6,18–5,94 (m, 2H), 4,03 (dd, J=10,9, 7,1 Гц, 1H), 3,98–3,88 (m, 2H), 3,88–3,79 (m, 1H), 3,43 (quint, J=6,5 Гц, 1H), 3,17–2,93 (m, 1H), 2,54–2,22 (m, 6H), 2,00–1,82 (m, 2H), 1,78–1,50 (m, 4H).

РХМС (ESI) m/z 430,19 $[M+H]^+$, час утримання = 2,35 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,93, 98 %.

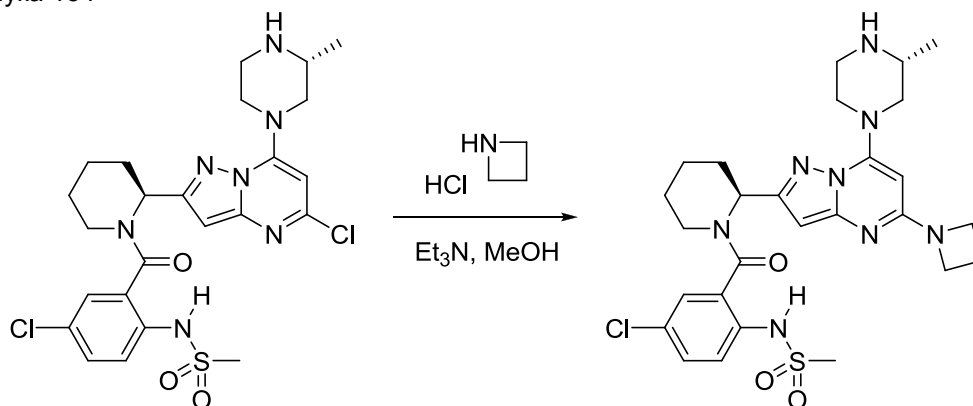
Проміжна сполука 127



До розчину проміжної сполуки 56 (60 мг, 0,12 ммоль) у ацетонітрилі (0,60 мл) та воді (0,60 мл) додавали (R)-2-метилпіперазин (12 мг, 0,12 ммоль) та бікарбонат натрію (20,0 мг, 0,24 ммоль), та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 4 години реакційну суміш очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 127 (73,4 мг, 90 %) у вигляді білої твердої речовини (солі ТФА).

РХМС (ESI) m/z 566,13 [M+H]⁺, час утримання =1,90 хвилин.

Сполука 154



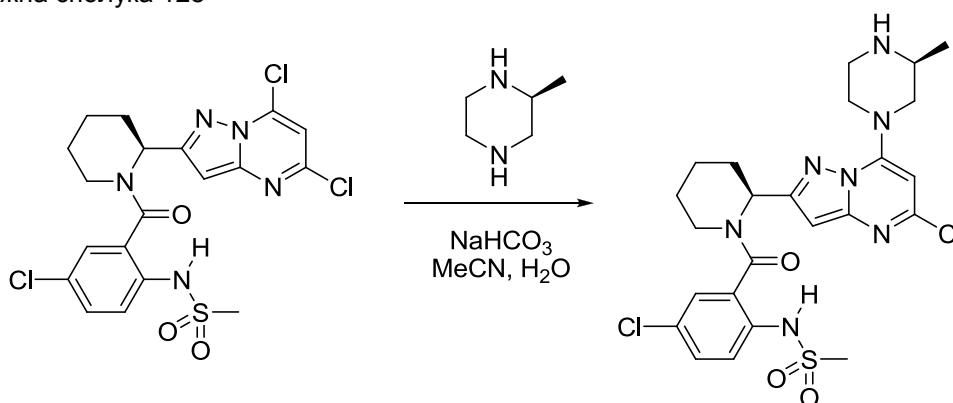
До розчину проміжної сполуки 127 (73 мг, 0,11 ммоль) у MeOH (1,20 мл) додавали ацетидину гідрохлорид (112 мг, 1,20 ммоль) та триетиламін (335 мкл, 2,40 ммоль) при кімнатній температурі, та нагрівали реакційну суміш до 70 °C. Через 6 годин реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 154 (58,6 мг, 77 %) у вигляді білої твердої речовини (солі ТФА).

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,50 (br s, 2H), 7,41 (br s, 1H), 6,05 (br s, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,69–4,47 (m, 2H), 4,35 (br t, J=7,3 Гц, 4H), 3,77–3,63 (m, 1H), 3,6–3,39 (m, 3H), 3,25–3,11 (m, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,62–2,47 (m, 2H), 2,46–2,30 (m, 1H), 2,25–2,00 (m, 2H), 1,83–1,55 (m, 4H), 1,40 (d, J=5,9 Гц, 3H).

РХМС (ESI) m/z 587,15 [M+H]⁺, час утримання =1,86 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,61, 94 %.

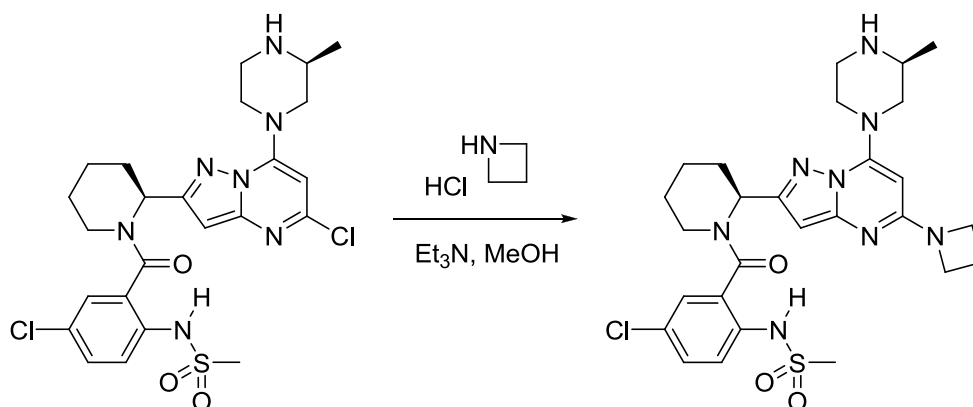
Проміжна сполука 128



До розчину проміжної сполуки 56 (60 мг, 0,12 ммоль) у ацетонітрилі (0,60 мл) та воді (0,60 мл) додавали (S)-2-метилпіперазин (12 мг, 0,12 ммоль) та бікарбонат натрію (20,0 мг, 0,24 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 4 години реакційну суміш очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 128 (51,0 мг, 63 %) у вигляді білої твердої речовини (солі ТФА).

РХМС (ESI) m/z 566,13 [M+H]⁺, час утримання =1,90 хвилин.

Сполука 155



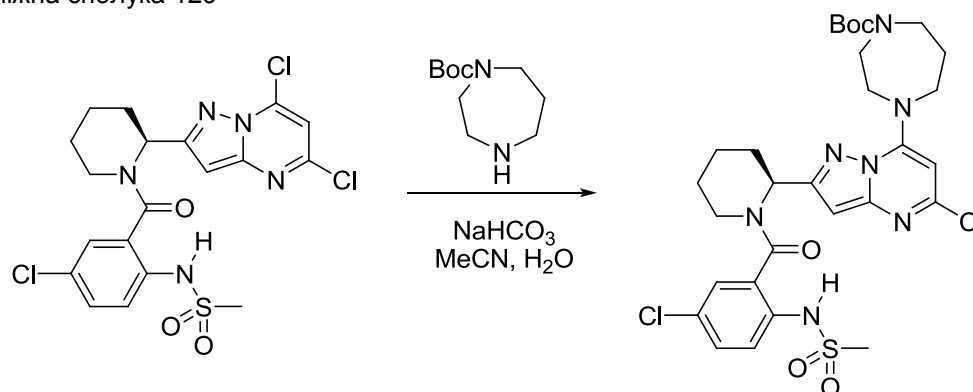
До розчину проміжної сполуки 128 (51 мг, 75 мкмоль) у MeOH (1,20 мл) додавали ацетидину гідрохлорид (112 мг, 1,20 ммоль) та триетиламін (335 мкл, 2,40 ммоль) при кімнатній температурі, та нагрівали реакційну суміш до 70 °С. Через 7 годин, реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 155 (24,7 мг, 77 %) у вигляді білої твердої речовини (солі ТФА).

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,50 (br s, 2H), 7,42 (br s, 1H), 6,05 (br s, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,12–4,77 (m, 1H), 4,69–4,42 (m, 1H), 4,33 (br t, J=7,3 Гц, 4H), 3,77–3,63 (m, 1H), 3,63 – 3,37 (m, 4H), 3,14–2,95 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,62–2,47 (m, 2H), 2,46–2,30 (m, 1H), 2,25–2,00 (m, 2H), 1,83–1,55 (m, 4H), 1,41 (br s, 3H).

РХМС (ESI) m/z 587,14 [M+H]⁺, час утримання =1,87 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,60, 99 %.

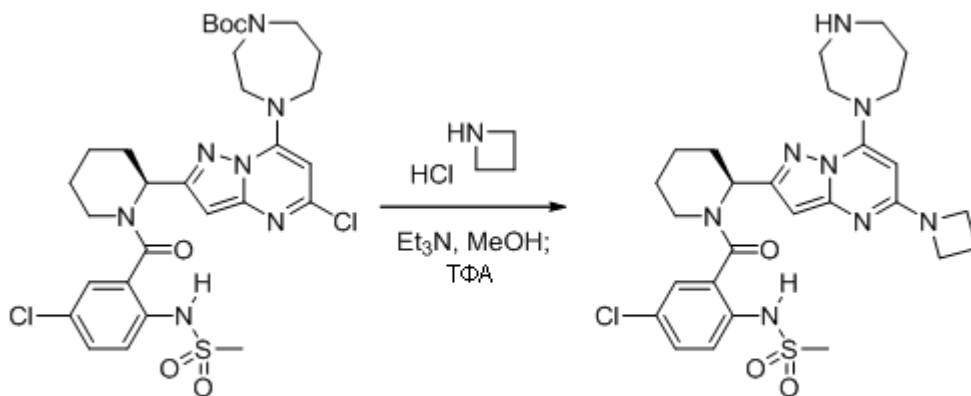
Проміжна сполука 129



Трет-бутил-1,4-діазепан-1-карбоксилат (24 мг, 0,12 ммоль) та бікарбонат натрію (20,0 мг, 0,24 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 56 (60 мг, 0,12 ммоль) у ацетонітрилі (0,60 мл) та воді (0,60 мл), та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 5 годин, реакційну суміш очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 129 (64,0 мг, 80 %) у вигляді білої твердої речовини (солі ТФА).

РХМС (ESI) m/z 666,14 [M+H]⁺, час утримання =3,06 хвилин.

Сполука 156



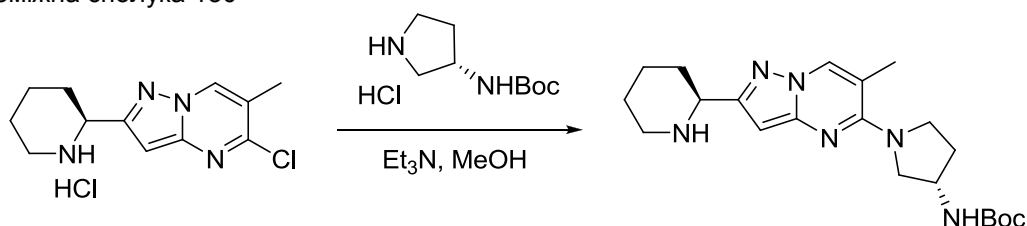
До розчину проміжної сполуки 129 (64,0 мг, 0,10 ммоль) у MeOH (1,20 мл) при кімнатній температурі додавали ацетидину гідрохлорид (112 мг, 1,20 ммоль) та триетиламін (335 мкл, 2,40 ммоль), та нагрівали реакційну суміш до 70 °С. Через 7 годин, реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота). При кімнатній температурі додавали трифтороцтову кислоту (1 мл). Через 20 хвилин отриману суміш концентрували з одержанням сполуки 156 (17,2 мг, 24 %) у вигляді білої твердої речовини (солі ТФА).

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): 7,58–7,43 (m, 2H), 7,38 (br s, 1H), 6,02 (br s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,42–4,25 (m, 6H), 3,85 (br s, 2H), 3,68 (br s, 2H), 3,49–3,41 (m, 2H), 3,19–3,01 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,57 (quint, J=7,7 Гц, 2H), 2,39 (quint, J=5,7 Гц, 2H), 2,26–2,04 (m, 3H), 1,86–1,53 (m, 4H).

РХМС (ESI) m/z 587,11 [M+H]⁺, час утримання = 1,63 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,53, 98 %.

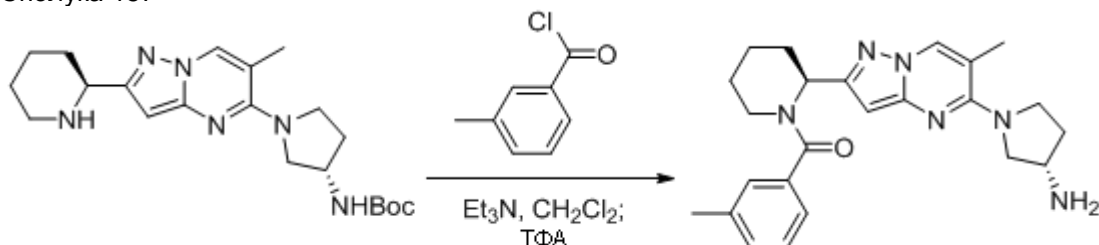
Проміжна сполука 130



До розчину проміжної сполуки 72 (100,0 мг, 0,35 ммоль) у MeOH (1,74 мл) при кімнатній температурі додавали (S)-трет-бутил-піролідін-3-ілкарбамат (648 мг, 3,48 ммоль) та триетиламін (970 мкл, 6,96 ммоль), та нагрівали реакційну суміш до 70 °С. Через 4 години реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням проміжної сполуки 130 (169 мг, 95 %) у вигляді помаранчевої твердої речовини.

РХМС (ESI) m/z 401,23 [M+H]⁺, час утримання = 1,86 хвилин.

Сполука 157



До розчину проміжної сполуки 130 (20,0 мг, 0,05 ммоль) у дихлорметані (500 мкл) додавали триетиламін (28 мкл, 0,20 ммоль), а потім 3-метилбензоїл-хлорид (7 мкл, 50 мкмоль), та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі у атмосфері аргону. Через 2 години реакційну суміш концентрували при зниженому тиску очищали сирий осад методом SiO₂ колонкової хроматографії (12 г SiO₂ Combiflash HP Gold, 0–100 % етилацетат/рексани). При кімнатній температурі додавали трифтороцтову кислоту (1 мл). Через 20 хвилин отриману

суміш концентрували з одержанням сполуки 157 (16,8 мг, 63 %) у вигляді сірої твердої речовини (солі ТФА).

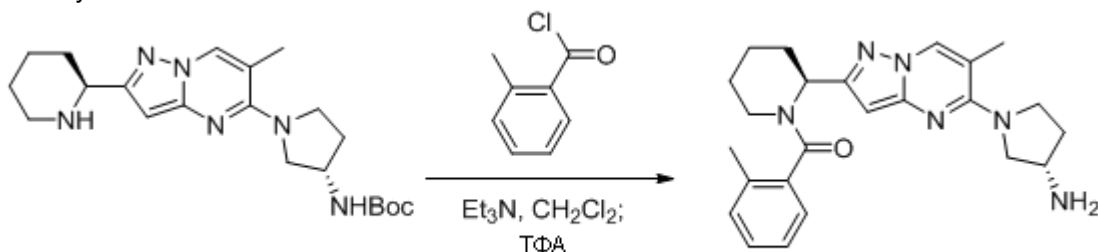
^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 8,29 (s, 1H), 7,44–7,17 (m, 4H), 6,06 (br s, 1H), 5,07 (br s, 1H), 4,57 (br s, 1H), 4,06–3,93 (m, 3H), 3,92–3,76 (m, 2H), 3,62 (br s, 1H), 3,13 (br s, 1H), 3,00 (br s, 1H), 2,53–2,23 (m, 6H), 2,21–2,07 (m, 1H), 2,02–1,80 (m, 1H), 1,56 (m, 4H).

РХМС (ESI) m/z 419,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 1,89 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,99, 97 %.

$R_f=0,20$ (20 % метанол/ CH_2Cl_2).

Сполука 158



До розчину проміжної сполуки 130 (20,0 мг, 0,05 ммоль) у дихлорметані (500 мкл) додавали триетиламін (28 мкл, 0,20 ммоль), а потім 2-метилбензоїл-хлорид (7 мкл, 50 мкмоль), та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі у атмосфері аргону. Через 5 годин реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, очищали сирий осад методом SiO_2 колонкової хроматографії (12 г SiO_2 Combiflash HP Gold, 0–100 % етилацетат/гексани). При кімнатній температурі додавали трифтороцтову кислоту (1 мл). Через 20 хвилин отриману суміш концентрували з одержанням сполуки 158 (24,6 мг, 92 %) у вигляді сірої твердої речовини (солі ТФА).

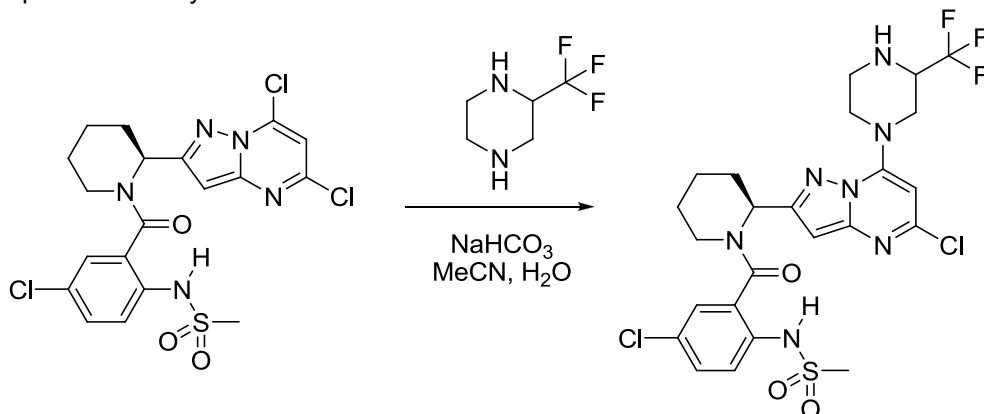
^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 8,29 (br s, 1H), 7,38–7,16 (m, 4H), 6,13 (br dd, $J=11,2, 4,1$ Гц, 1H), 4,67 (br t, $J=15,5$ Гц, 1H), 4,06–3,93 (m, 4H), 3,91–3,75 (m, 3H), 3,26–2,99 (m, 2H), 2,57–2,36 (m, 6H), 2,20–2,09 (m, 1H), 1,99–1,82 (m, 1H), 1,79–1,44 (m, 4H).

РХМС (ESI) m/z 419,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 1,86 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,96, 98 %.

$R_f=0,20$ (20 % метанол/ CH_2Cl_2).

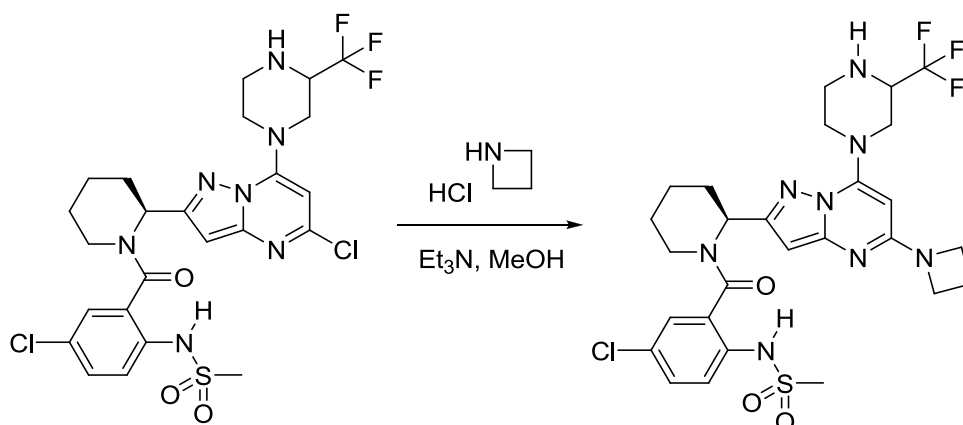
Проміжна сполука 131



До розчину проміжної сполуки 56 (60 мг, 0,12 ммоль) у ацетонітрилі (0,60 мл) та воді (0,60 мл) додавали 2-(трифторметил)піперазин (18,5 мг, 0,12 ммоль) та бікарбонат натрію (20,0 мг, 0,24 ммоль), та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 20 годин, реакційну суміш очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням проміжної сполуки 131 (31,1 мг, 35 %) у вигляді білої твердої речовини (солі ТФА).

РХМС (ESI) m/z 620,09 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 2,83 хвилин.

Сполука 159



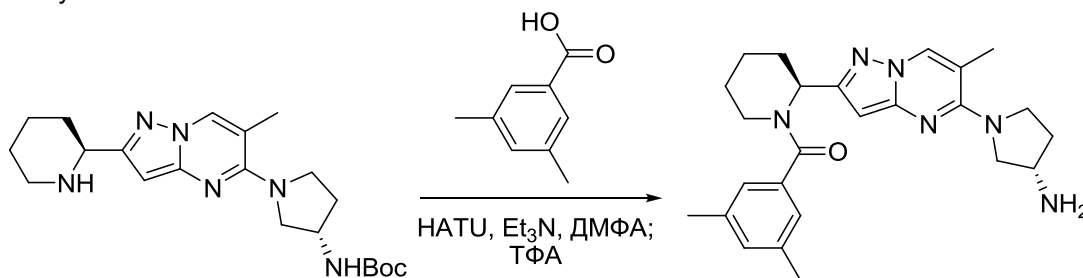
До розчину проміжної сполуки 131 (31,1 мг, 50 мкмоль) у MeOH (1,00 мл) додавали ацетидину гідрохлорид (23 мг, 0,25 ммоль) та триетиламін (70 мкл, 0,5 ммоль) при кімнатній температурі, та нагрівали реакційну суміш до 70 °С. Через 20 годин, реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 159 (17,4 мг, 46 %) у вигляді білої твердої речовини (солі ТФА).

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,49 (br s, 2H), 7,40 (br s, 1H), 6,03 (br s, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,02–4,89 (m, 1H), 4,65–4,46 (m, 2H), 4,35 (br t, J=7,5 Гц, 4H), 4,23–4,00 (m, 2H), 3,93–3,76 (m, 2H), 3,23–3,09 (m, 2H), 3,03 (br s, 3H), 2,55 (quint, J=7,9 Гц, 2H), 2,49–2,29 (m, 1H), 2,26–1,95 (m, 2H), 1,82 – 1,53 (m, 4H).

РХМС (ESI) m/z 641,12 [M+H]⁺, час утримання =2,44 хвилин.

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 3,16, 98 %.

Сполука 160



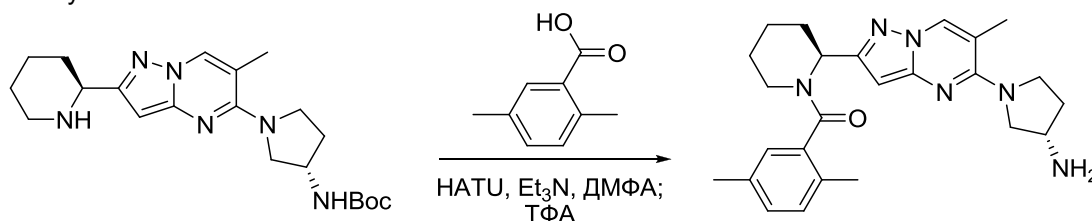
До розчину 3,5-диметилбензойної кислоти (21,7 мг, 0,21 ммоль) у ДМФА (1,00 мл) додавали HATU (85,8 мг, 0,23 ммоль), та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 30 хвилин, додавали проміжну сполуку 130 (75 мг, 0,19 ммоль), а потім додатковий триетиламін (39,3 мкл, 0,28 ммоль), та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 17 годин реакційну суміш очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота). При кімнатній температурі додавали трифтороцтову кислоту (1 мл). Через 30 хвилин, отриману суміш концентрували з одержанням сполуки 160 (88,8 мг, 87 %) у вигляді білої твердої речовини (солі ТФА).

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,28 (s, 1H), 7,19–7,02 (m, 3H), 6,05 (br s, 1H), 5,07 (br s, 1H), 4,55 (br s, 1H), 4,06–3,91 (m, 3H), 3,91–3,78 (m, 2H), 3,68–3,55 (m, 1H), 3,25–3,09 (m, 1H), 3,07–2,91 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,38–2,21 (m, 6H), 2,20–2,09 (m, 1H), 2,00–1,81 (m, 1H), 1,78–1,48 (m, 4H).

РХМС (ESI) m/z 433,12 [M+H]⁺, час утримання =1,93 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 3,20, 94 %.

Сполука 161



До розчину 2,5-диметилбензойної кислоти (21,7 мг, 0,21 ммоль) у ДМФА (1,00 мл) додавали НАТУ (85,8 мг, 0,23 ммоль), та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 30 хвилин, додавали проміжну сполуку 130 (75 мг, 0,19 ммоль), а потім додатковий триетиламін (39,3 мкл, 0,28 ммоль), та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 17

5 годин реакційну суміш очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота). При кімнатній температурі додавали трифтороцтову кислоту (1 мл). Через 30 хвилин, отриману суміш концентрували з одержанням сполуки 161 (45 мг, 44 %) у вигляді білої твердої речовини (солі ТФА).

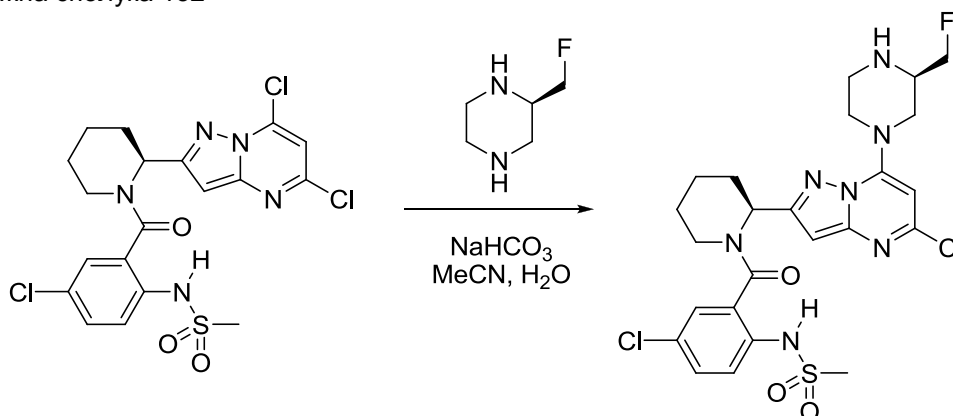
¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,28 (s, 1H), 7,21–7,01 (m, 3H), 6,05 (br s, 1H), 5,13–4,97 (m, 1H),

10 4,65–4,45 (m, 1H), 3,98 (app q, J=8,5 Гц, 3H), 3,91–3,76 (m, 2H), 3,67–3,53 (m, 1H), 3,25–2,89 (m, 2H), 2,57–2,20 (m, 9H), 2,21–2,09 (m, 1H), 1,98–1,79 (m, 1H), 1,79–1,45 (m, 4H).

РХМС (ESI) m/z 433,14 [M+H]⁺, час утримання = 1,90 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 3,10, 98 %.

Проміжна сполука 132

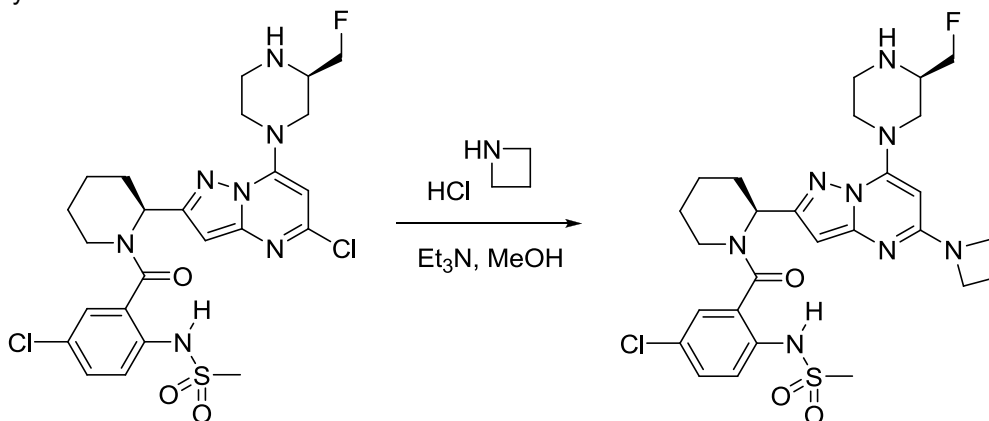


15 До розчину проміжної сполуки 56 (60 мг, 0,12 ммоль) у ацетонітрилі (0,60 мл) та воді (0,60 мл) додавали (R)-2-(фторметил)піперазин (20,0 мг, 0,12 ммоль) та бікарбонат натрію (20,0 мг, 0,24 ммоль), та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 22 години реакційну суміш очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням проміжної сполуки 132 (79,1 мг, 95 %) у

20 вигляді білої твердої речовини (солі ТФА).

РХМС (ESI) m/z 584,05 [M+H]⁺, час утримання = 1,96 хвилин.

Сполука 162



25 До розчину проміжної сполуки 132 (79,1 мг, 0,11 ммоль) у MeOH (1,00 мл) додавали ацетидину гідрохлорид (71,1 мг, 0,76 ммоль) та триетиламін (1,06 мл, 7,60 ммоль) при кімнатній температурі, та нагрівали реакційну суміш до 70 °C. Через 17 годин реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор -

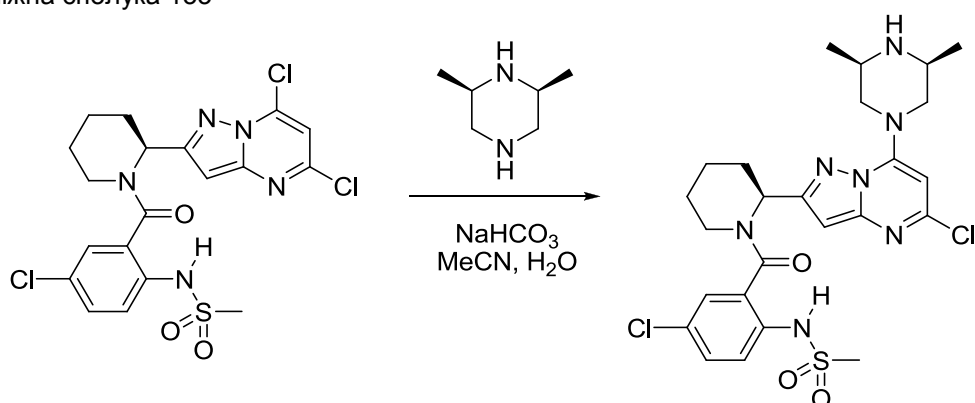
30 трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 162 (20,3 мг, 25 %) у вигляді білої твердої речовини (солі ТФА).

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,50 (br s, 2H), 7,43 (br s, 1H), 6,15–5,93 (m, 1H), 5,48 (s, 1H),

4,81–4,66 (m, 3H), 4,63–4,48 (m, 1H), 4,31 (br s, 4H), 4,04–3,85 (m, 1H), 3,69–3,36 (m, 7H), 3,00 (br s, 3H), 2,54 (quint, J=8,3 Гц, 2H), 2,45–2,27 (m, 1H), 2,24–2,04 (m, 1H), 1,85–1,46 (m, 4H).

35 РХМС (ESI) m/z 605,38 [M+H]⁺, час утримання = 1,88 хвилин.

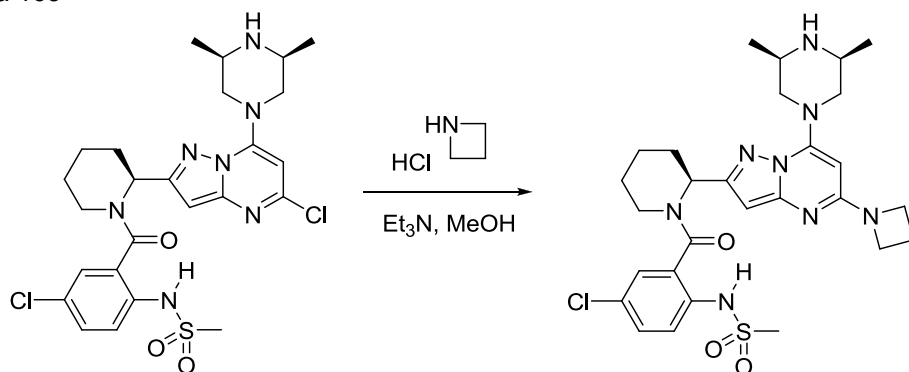
Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,63, 97 %.
Проміжна сполука 133



До розчину проміжної сполуки 56 (60 мг, 0,12 ммоль) у ацетонітрилі (0,60 мл) та воді (0,60 мл) додавали (2S, 6R)-2,6-диметилпіперазин (20,0 мг, 0,12 ммоль) та бікарбонат натрію (20,0 мг, 0,24 ммоль) та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 16 годин реакційну суміш очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням проміжної сполуки 133 (75,0 мг, 90 %) у вигляді білої твердої речовини (солі ТФА).

РХМС (ESI) m/z 580,35 [M+H]⁺, час утримання =1,93 хвилин.

Сполука 163



До розчину проміжної сполуки 133 (75,0 мг, 0,11 ммоль) у MeOH (1,00 мл) при кімнатній температурі додавали ацетидину гідрохлорид (71,1 мг, 0,76 ммоль) та триетиламін (0,17 мл, 1,20 ммоль), та нагрівали реакційну суміш до 70 °С. Через 16 годин реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 163 (41,1 мг, 52 %) у вигляді білої твердої речовини (солі ТФА).

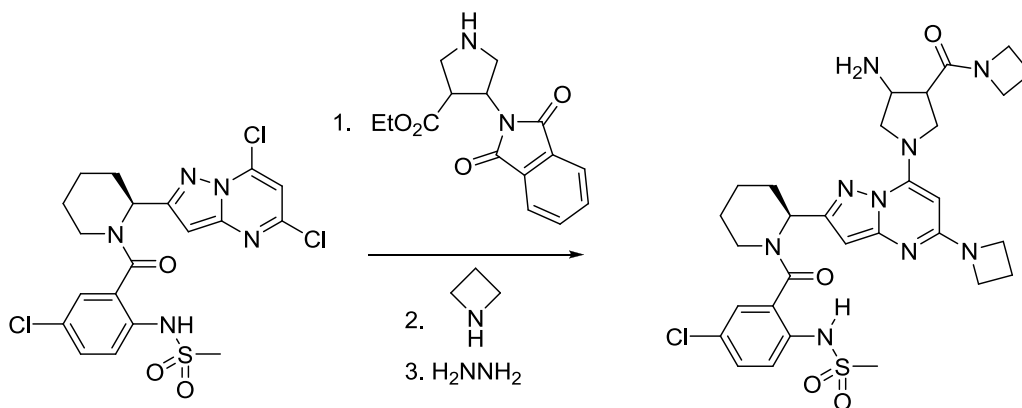
¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,49 (br s, 2H), 7,41 (br s, 1H), 6,31–6,12 (m, 1H), 6,11–5,94 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,08–4,90 (m, 1H), 4,79–4,61 (m, 1H), 4,59–4,43 (m, 1H), 4,36 (br s, 4H), 3,79–3,61 (m, 2H), 3,24–2,91 (m, 6H), 2,56 (quint, J=5,6 Гц, 2H), 2,45–2,27 (m, 1H), 2,25–2,04 (m, 1H), 1,88–1,52 (m, 4H), 1,41 (br s, 6H).

РХМС (ESI) m/z 601,42 [M+H]⁺, час утримання =1,85 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,69, 98 %.

R_f=0,45 (10 % метанол/CH₂Cl₂).

Сполука 164

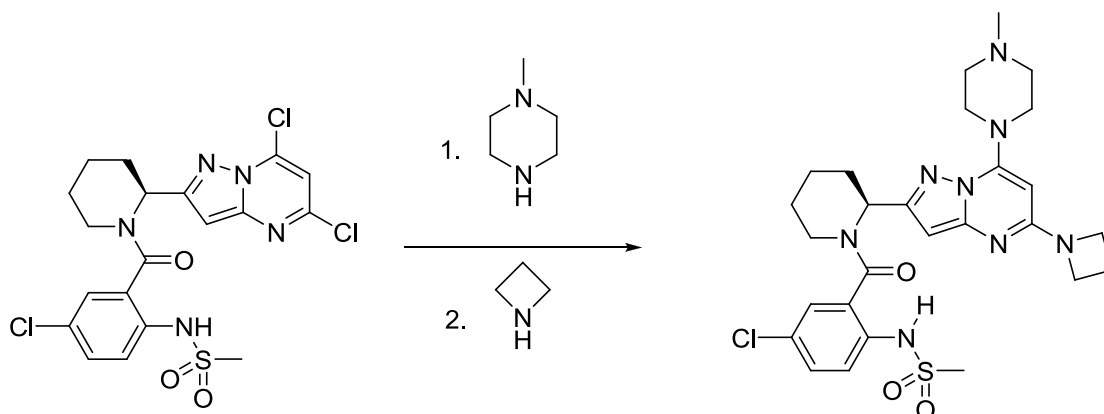


Розчиняли проміжну сполуку 56 ((S)-N-(4-хлор-2-(2-(5,7-дихлоропіразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоніл)феніл)метансульфонамід) (100 мг, у MeCN (1,5 мл). Додавали етил 4-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)піролідін-3-карбоксилат (114 мг) та NEt₃ до рівня pH до >9. Перемішували впродовж 15 хвилин при кімнатній температурі, а потім додавали ацетидин (1 мл) та перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 годин. Леткі речовини видаляли розчиняли осад у ТГФ (3 мл) та гідразині (1 мл). Розчин нагрівали із зворотним холодильником впродовж 2 годин. Леткі речовини видаляли, продукт очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 164 (40 мг, 40 % вихід).

Етил 4-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)піролідін-3-карбоксилат отримували згідно WO2005/77918 A1.

РХМС (ESI) m/z 656,19 [M+H]⁺, час утримання =1,87 хвилин.

Сполука 165

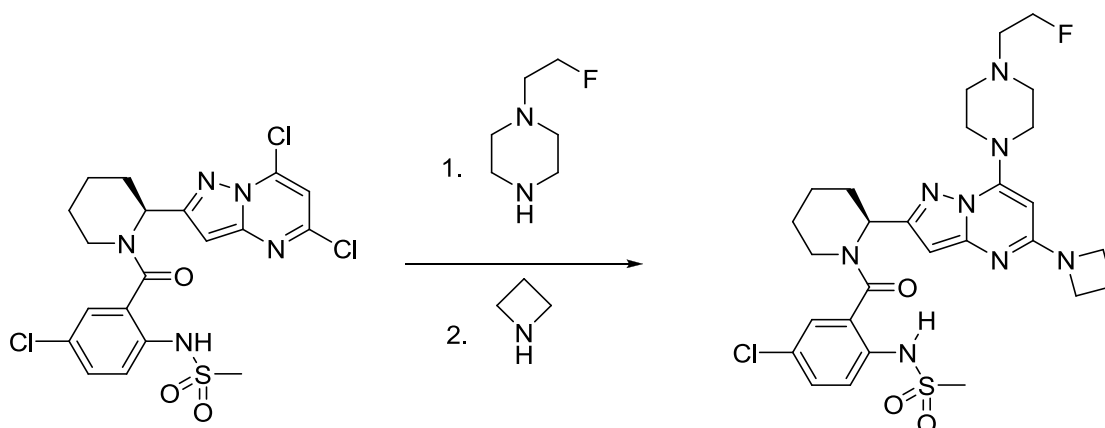


Розчиняли проміжну сполуку 56 ((S)-N-(4-хлор-2-(2-(5,7-дихлоропіразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоніл)феніл)метансульфонамід) (200 мг) у MeCN (1,5 мл). Додавали N-метилпіперазин (65 мг) та NEt₃ до рівня pH до >9. Перемішували впродовж 15 хвилин при кімнатній температурі, а потім додавали ацетидин (1 мл), та перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 годин. Леткі речовини видаляли продукт очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 165 (18,2 мг, ~20 % вихід).

РХМС (ESI) m/z 587,4 [M+H]⁺, час утримання =1,6 хвилин.

¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,76 (bs, 2H), 7,69 (bs, 1H), 6,03 (bs, 1H), 6,23 (bs, 1H), 6,16 (bs, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,15 (bs, 1H), 4,36-4,31 (m, 4H), 3,84 (bs, 2H), 3,68 (bs, 2H), 3,29 (bs, 2H), 3,29 (bs, 2H), 3,13 (bs, 1H), 2,71-2,62 (m, 7H), 1,95 (bs, 2H), 1,80 (bs, 2H), 1,53 (bs, 2H).

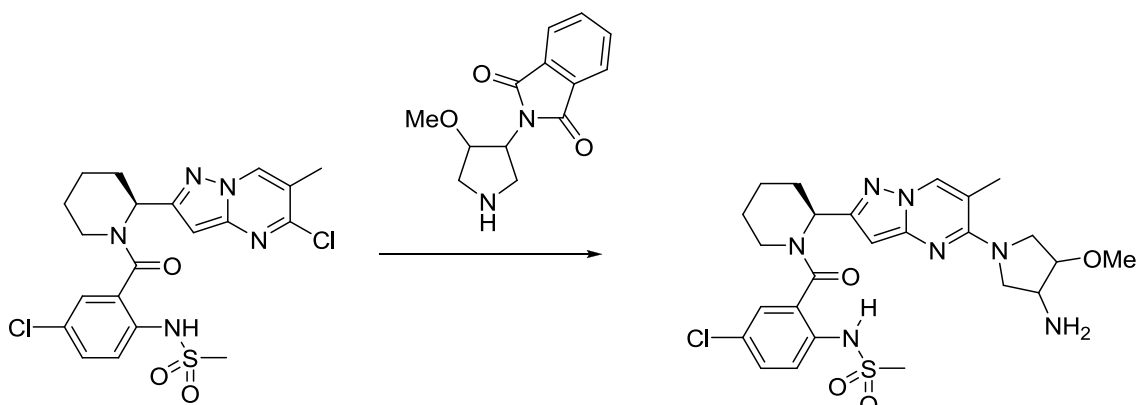
Сполука 166



5 Розчиняли проміжну сполуку 56 ((S)-N-(4-хлор-2-(2-(5,7-дихлоропіразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоніл)феніл)метансульфонамід) (270 мг) у MeCN (1,5 мл). Додавали N-2-фторетил-піперазин (92 мг) та NEt₃ до рівня pH до >9. Перемішували впродовж 55 хвилин при кімнатній температурі, а потім додавали азетидин (1 мл) та перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 годин. Леткі речовини видаляли, продукт очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 166 (41 мг, 12 % вихід).

PXMC (ESI) m/z 619,24 [M+H]⁺, час утримання =1,83 хвилин.

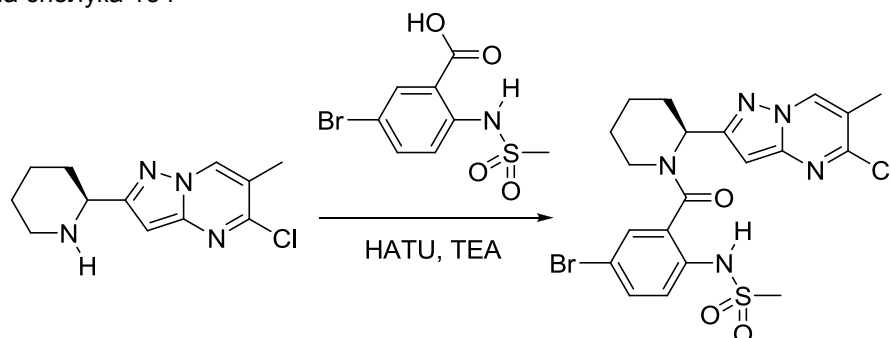
Сполука 167



10 Розчиняли проміжну сполуку 73 (150 мг) у MeCN (1,5мл). Додавали етил 4-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)піролідин-3-карбоксилат (200 мг) та NEt₃ до рівня pH >9. Перемішували впродовж 1 години при 70 С. Леткі речовини видаляли, продукт очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням фталат-захищеної проміжної сполуки (20 мг). Захист видаляли перемішуванням у 0,2 М гідразині у MeOH при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Леткі речовини видаляли, продукт очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 167 (12,9 мг, 7 %).

PXMC (ESI) m/z 562,2 [M+H]⁺, час утримання =2,18 хвилин.

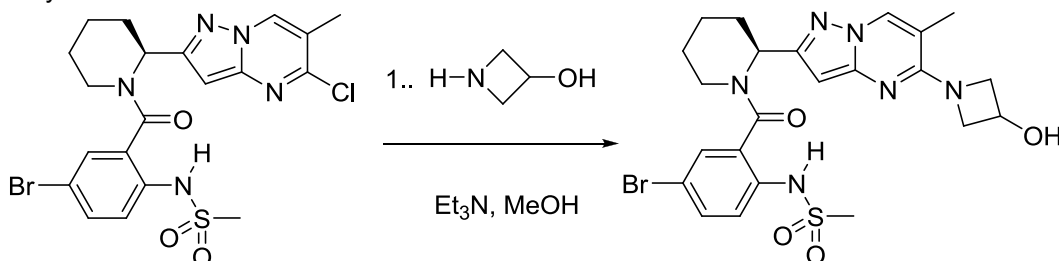
Проміжна сполука 134



20 5-Бром-2-(метилсульфонамідо)бензойну кислоту (66 мг, 0,22 ммоль) у ДМФА (1 мл) обробляли HATU (100 мг, 0,26 ммоль) та перемішували впродовж 2 годин. Розчин обробляли проміжною сполукою 72 (50 мг, 0,17 ммоль) та триетиламіном (61 мкл, 0,44 ммоль) та

перемішували впродовж ночі. Розчин розводили EtOAc (50 мл) та промивали H₂O (3 × 10 мл) та насиченим NaCl (10 мл). Розчин сушили (MgSO₄) та отримували проміжну сполуку 134, яку використовували без подальшого очищення.

Сполука 168



5

Проміжну сполуку 134 (50 мг, 0,17 ммоль) у MeOH (2 мл) обробляли 3-гідрокси-ацетидином (190 мг, 1,7 ммоль) та триетиламіном (485 мкл, 3,5 ммоль), та перемішували при 70 °C впродовж 18 годин. Розчин концентрували, обробляли методом препаративної ОФ-ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 168 (20 мг, 98 %) у вигляді білої твердої речовини:

10

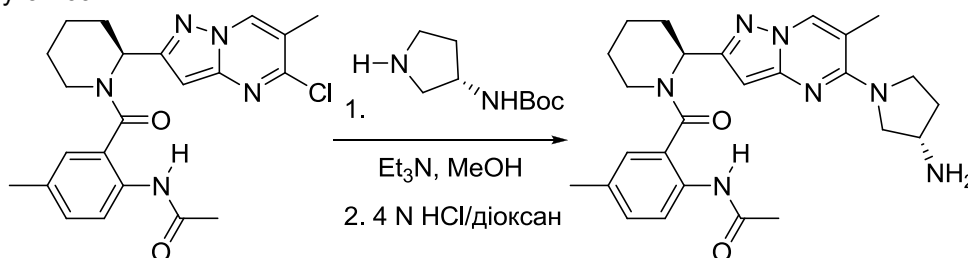
¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,66 (br s, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,43 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,11 (br s, 1H), 4,61 (br s, 2H), 3,32 (m, 1H), 3,04 (br s, 3H), 2,39 (app d, J=12,8 Гц, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 1,18 (m, 1H).

РХ-МС (ESI) m/z 563 [M+H]⁺, час утримання = 2,37 хвилин.

15

Час утримання в ВЕРХ (хвилин): 3,86.

Сполука 169



Проміжну сполуку 173 (6,5 г, 15,3 ммоль) у MeOH (150 мл) обробляли 3-(S)-вос-амінопіролідином (7,1 г, 38,2 ммоль) та триетиламіном (21 мл, 153 ммоль) та перемішували при 70 °C впродовж 18 годин. Розчин концентрували, суспендували у EtOAc (200 мл). Розчин промивали H₂O (100 мл) та насиченим розчином NaCl (100 мл) та сушили (MgSO₄). Концентровану тверду речовину (~500 мг) суспендували у ДХМ (1,75 мл), обробляли сумішшю 4 N HCl/діоксан (150 мкл), та перемішували впродовж 10 хвилин. Суспензію концентрували, ресуспендували у MeOH (2 мл), та завантажували на колонку 40 г SiO₂ Combiflash HP Gold (0–100 % NH₄OH/H₂O градієнт) з одержанням сполуки 169 (400 мг, 97 %) у вигляді білої твердої речовини:

20

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,28 (s, 1H), 7,45 (br m, 1H), 7,26 (br m, 1H), 7,22 (br m, 2H), 6,06 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,00 (m 3H), 3,85 (m, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,93 (br m, 2H), 1,53 (br m, 3H), 1,42 (m, 2H).

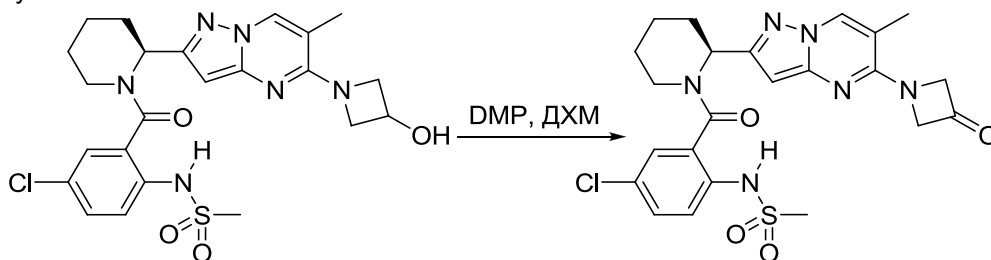
25

РХ-МС (ESI) m/z 476 [M+H]⁺, час утримання = 1,66 хвилин.

30

ВЕРХ t_R: 2,99 хвилин.

Сполука 170



Сполуку 92 (50 мг, 0,1 ммоль) у ДХМ (1 мл) обробляли періодинамом Деса-Мартіна (123 мг, 0,29 ммоль) та перемішували впродовж 3 годин. Розчин концентрували, обробляли методом препаративної ОФ-ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 170 (10 мг, 20 %) у вигляді білої твердої речовини.

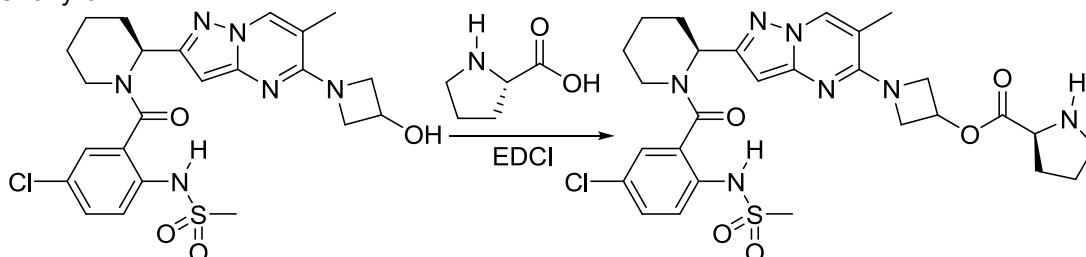
35

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,59 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,55 (app d, J=7,7 Гц 1H), 7,18 (br d, J=7,6 Гц, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,01 (br s, 1H), 4,35 (app d, J=7,6 Гц, 3H), 4,30 (app d, J=7,6 Гц, 3H), 3,19 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,95 (br s, 2H), 1,63 (br m, 3H), 1,45 (m, 2H).

PX-МС (ESI) m/z 518 [M+H]⁺, час утримання = 2,88 хвилин.

5 ВЕРХ t_R: 4,78 хвилин.

Сполука 171



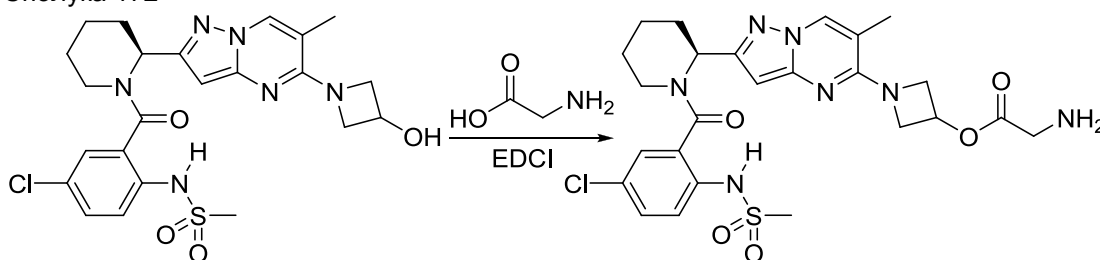
Сполуку 92 (25 мг, 0,05 ммоль) у ДХМ (1 мл) обробляли (S)-проліном (8 мг, 0,053 ммоль), ЕДХІ (20 мг, 0,11 ммоль), та DMAP (3 мг, 0,025 ммоль) та перемішували впродовж 3 годин. Розчин концентрували, обробляли методом препаративної ОФ-ВЕРХ (5-100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 171 (20 мг, 66 %) у вигляді білої твердої речовини:

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,61 (br s, 1H), 8,35 (br s, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,43 (br m, 3H), 6,05 (br m, 2H), 5,51 (br m, 2H), 4,75 (br m, 3H), 4,61 (br m, 2H), 4,37 (br m, 3H), 4,14 (br m, 2H), 3,43 (m, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,45 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,76 (br s, 2H), 1,55 (br m, 3H), 1,23 (m, 2H).

PX-МС (ESI) m/z 617 [M+H]⁺, час утримання = 1,82 хвилин.

ВЕРХ t_R: 3,61 хвилин.

Сполука 172



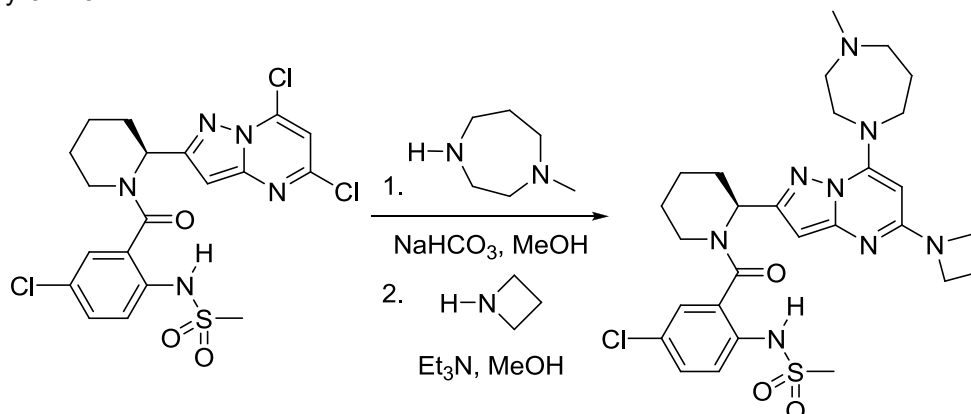
Сполуку 92 (50 мг, 0,10 ммоль) у ДХМ (2 мл) обробляли гліцином (8 мг, 0,11 ммоль), ЕДХІ (40 мг, 0,22 ммоль), та DMAP (6 мг, 0,05 ммоль) та перемішували впродовж 3 годин. Розчин концентрували, обробляли методом препаративної ОФ-ВЕРХ (5-100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 172 (36 мг, 65 %) у вигляді білої твердої речовини:

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,63 (br s, 1H), 8,38 (br s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,42 (s, 2H), 6,14 (, m, 2H), 5,45 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 2,99 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,54 (m, 2H).

PX-МС (ESI) m/z 577 [M+H]⁺, час утримання = 1,84 хвилин.

ВЕРХ t_R: 3,47 хвилин.

Сполука 173

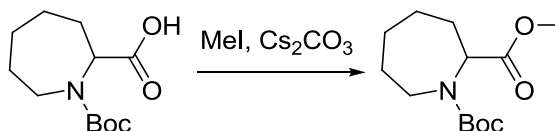


Проміжну сполуку 56 (105 мг, 0,21 ммоль) у MeOH (2 мл) обробляли NaHCO_3 (175 мг, 2,1 ммоль) та 1-метил-1,4-діазепаном (23 мкл, 0,20 ммоль) та перемішували впродовж 3 годин. Розчин фільтрували концентрували, потім суспендували у MeOH (2 мл) та обробляли сумішшю ацетидин•HCl (100 мг, 1,0 ммоль) та триетиламіном (300 мкл, 2,1 ммоль). Розчин перемішували при 70 °C впродовж 18 годин, потім концентрували, обробляли методом препаративної ОФ-ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 173 (11 мг, 9 %) у вигляді білої твердої речовини.

PX-МС (ESI) m/z 602 [M+H]⁺, час утримання = 1,78 хвилин.

ВЕРХ t_R: 2,57 хвилин.

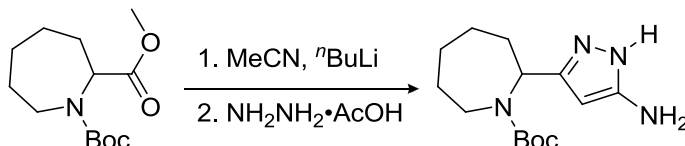
Проміжна сполука 135



N-Вос-азепан-2-карбонову кислоту (5,03 г, 20,7 ммоль) у ТГФ (40 мл) обробляли Cs₂CO₃ (7,08 г, 21,7 ммоль) та MeI (2,16 мл, 34,6 ммоль) та перемішували впродовж 18 годин. Розчин концентрували, потім розводили EtOAc (50 мл) та промивали H₂O (10 мл) та насиченим NaCl (10 мл). Розчин сушили (MgSO₄) та отримували проміжну сполуку 135, яку використовували без подальшого очищення:

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 4,57 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,02 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,36 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,80 (m, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,34 (m, 1H).

Проміжна сполука 136

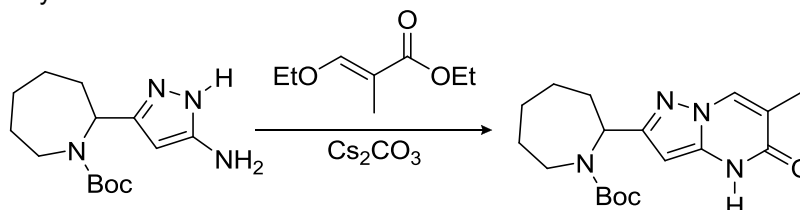


MeCN (2 мл, 38 ммоль) у ТГФ (30 мл) охолоджували до –78 °C та обробляли по краплям nBuLi (2,5 М, 8 мл, 20). Суміш перемішували впродовж 30 хвилин, потім по краплям обробляли проміжною сполукою 135 (4,98 г, 19,4 ммоль) у ТГФ (30 мл) впродовж 15 хвилин. Суміш перемішували впродовж 1 години, потім обробляли AcOH (6 мл) у ТГФ (30 мл). Суміш концентрували, потім розводили EtOAc (50 мл) та промивали H₂O (10 мл) та насиченим NaCl (10 мл). Розчин сушили (MgSO₄), концентрували, суспендували у EtOH/H₂O (3:1, 60 мл) та обробляли NH₂NH₂•AcOH (2,27 г, 24 ммоль). Суміш перемішували впродовж ночі, концентрували, потім розводили EtOAc (50 мл) та промивали H₂O (10 мл) та насиченим NaCl (10 мл). Розчин сушили (MgSO₄) та завантажували на колонку 80 г SiO₂ Combiflash HP Gold (0–100 % EtOAc-гексани - градієнт) з одержанням проміжної сполуки 136 (3,5 г, 65 %) у вигляді білої твердої речовини:

PX-МС (ESI) m/z 281 [M+H]⁺, час утримання = 1,90 хвилин.

ВЕРХ t_R: 3,10 хвилин.

Проміжна сполука 137

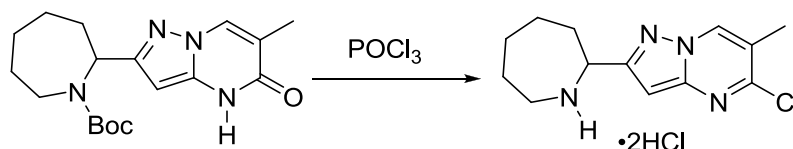


Проміжну сполуку 136 (1030 мг, 3,7 ммоль) у ДМФА (12 мл) обробляли (Е)-етил 3-етокси-2-метилакрилатом (958 мг, 5,5 ммоль) та Cs₂CO₃ (1,8 г, 5,5 ммоль) у ТГФ (30 мл) впродовж 15 хвилин. Суміш нагрівали при 130 °C та перемішували впродовж 18 годин. Суміш концентрували, фільтрували, та завантажували на колонку 80 г SiO₂ Combiflash HP Gold (0–100 % EtOAc-гексани - градієнт) з одержанням проміжної сполуки 137 (525 мг, 41 %) у вигляді білої твердої речовини:

PX-МС (ESI) m/z 347 [M+H]⁺, час утримання = 2,30 хвилин.

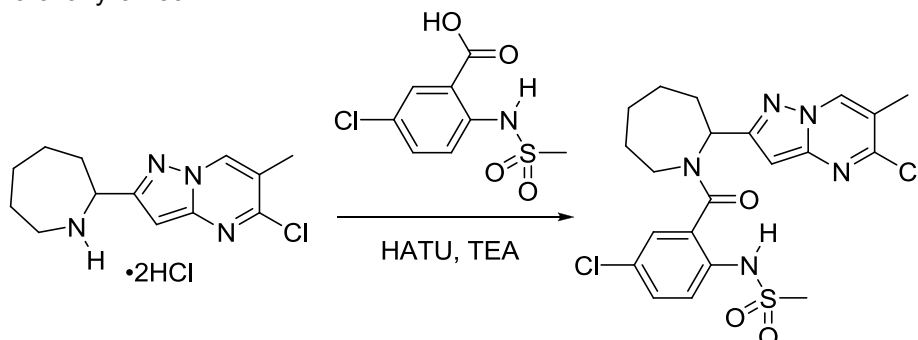
ВЕРХ t_R: 4,12 хвилин.

Проміжна сполука 138



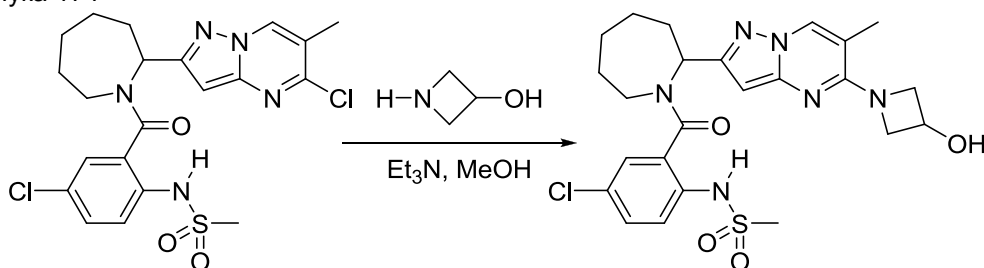
Проміжну сполуку 137 (550 мг, 1,6 ммоль) у POCl_3 (6 мл) нагрівали при 100°C та перемішували впродовж 3 годин. Суміш концентрували з одержанням проміжної сполуки 138, яку використовували без подальшого очищення.

5 Проміжна сполука 139



5-хлор-2-(метилсульфонамідо)бензойну кислоту (258 мг, 1,03 ммоль) у ДМФА (4 мл) обробляли HATU (453 мг, 1,19 ммоль) та перемішували впродовж 2 годин. Розчин обробляли проміжною сполукою 138 (239 мг, 0,80 ммоль) та триетиламіном (277 мкл, 2,0 ммоль) та перемішували впродовж ночі. Розчин розводили EtOAc (50 мл) та промивали H_2O (3×10 мл) та насиченим NaCl (10 мл). Розчин сушили (MgSO_4) та завантажували на колонку 24 г SiO_2 Combiflash HP Gold (0–100 % EtOAc-гексани - градієнт) з одержанням проміжної сполуки 139 (120 мг, 30 %) у вигляді білої твердої речовини.

Сполука 174



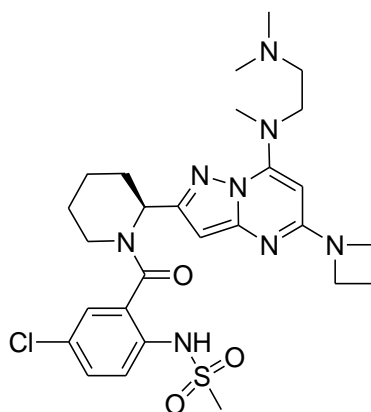
15 Проміжну сполуку 139 (25 мг, 0,05 ммоль) у MeOH (1 мл) обробляли 3-гідрокси-ацетидином (27 мг, 0,25 ммоль) та триетиламіном (70 мкл, 0,50 ммоль), перемішували при 70°C впродовж 1 години. Розчин концентрували, обробляли методом препаративної ОФ-ВЕРХ (5–100 % MeCN/ H_2O , 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 174 (11 мг, 41 %) у вигляді білої твердої речовини:

20 ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 8,46 (app t, $J=7,7$ Гц, 1 H), 8,13 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 5,55 (m, 1H), 3,85–4,75 (комплекс m, 6H), 3,10 (app t, $J=16$ Гц, 1H), 2,84 (app d, $J=9,2$ Гц, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,80 (m, 3H), 1,26 (m, 2H).

РХ-МС (ESI) m/z 534 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 1,80 хвилин.

25 ВЕРХ t_R : 2,82 хвилин.

Сполука 175

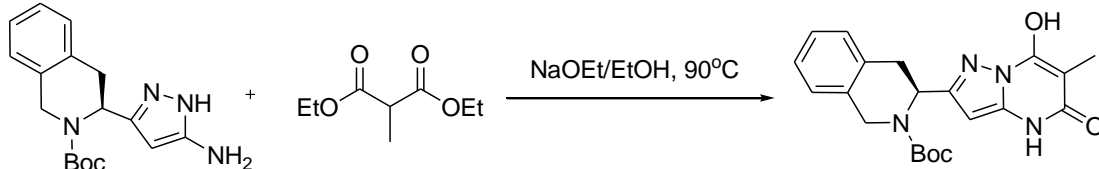


Використовували ті ж процедури, що і для приготування сполуки 56. Відділяли 175 у вигляді білого порошку (7,9 мг, 22 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,55-7,38 (m, 3H), 6,35-6,02 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,45-4,25 (m, 6H), 3,67 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,20-2,95 (m, 11H), 2,57 (m, 2H), 2,35-2,10 (m, 2H), 1,85-1,65 (m, 4H).

PX/MC (m/z): 589,2 [M+H]⁺

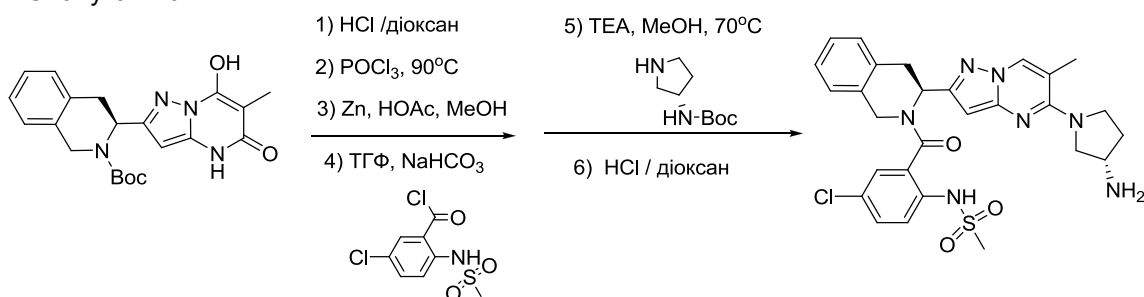
Проміжна сполука 140



Розчиняли проміжну сполуку 39 (191 мг, 0,608 ммоль) у EtOH (10 мл). Додавали діетил-метил-малонат (207 мкл, 1,22 ммоль) та 21 мас. % NaOEt у EtOH (454 мкл, 1,217 ммоль), та перемішували реакційну суміш при 90 °С впродовж 4 годин. Додавали ще діетил-метил-малонат (207 мкл, 1,22 ммоль), та перемішували реакційну суміш при 90 °С впродовж 16 годин. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури. Додавали водну HCl з одержанням рівня pH 3-4, потім концентрували при зниженому тиску. Розчиняли отриманий матеріал EtOAc та промивали насиченим водним розчином NaCl. Сушили органічну фазу над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням проміжної сполуки 140 (115 мг, 48 %).

PX/MC (m/z): 397,0 [M+H]⁺

Сполука 176



Змішували проміжну сполуку 140 з 4Н HCl у діоксані (3мл) та перемішували впродовж 30 хвилин. Концентрували при зниженому тиску з одержанням твердої речовини. Змішували осад з POCl₃ (5мл) та перемішували при 80 °С впродовж 16 годин. Концентрували при зниженому тиску. Розчиняли осад у ACN та перемішували у льодяній бані. Додавали невелику кількість MeOH та перемішували впродовж 15 хвилин. Концентрували при зниженому тиску. Розчиняли осад у MeOH та перемішували у льодяній бані. Додавали цинковий порошок (100 мг). Перемішували впродовж 30 хвилин. Додавали HOAc (50 мкл) та перемішували впродовж 30 хвилин. Тверду речовину відфільтровували та промивали MeOH. Концентрували при зниженому тиску. Розчиняли у безводному ТГФ та додавали твердий NaHCO₃. Додавали 5-хлор-2-(метилсульфонамідо)бензоїл-хлорид (50 мг) та перемішували впродовж 2 годин. Фільтрували та концентрували фільтрат при зниженому тиску. Очищали методом препаративної ВЕРХ.

Розчиняли матеріал у MeOH (1 мл). Додавали (S)-3-(вос-аміно)піролідін (60 мг) та TEA (100 мкл). Перемішували при 70 °С впродовж 3 годин. Концентрували при зниженому тиску. Розчиняли у EtOAc та промивали 5 % водним розчином лимонної кислоти. Сушили органічну фазу над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску. Очищали методом

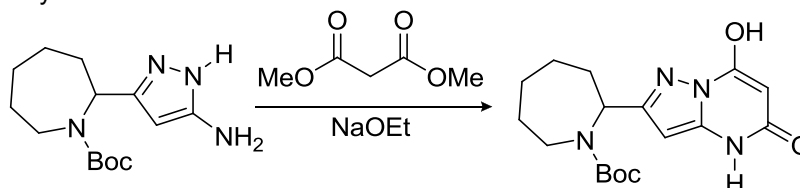
5

препаративної ВЕРХ. Розчиняли матеріал у 4Н НСІ у діоксані (2мл) та перемішували впродовж 30 хвилин. Концентрували при зниженому тиску, очищали препаративною ВЕРХ з одержанням сполуки 176 (1,3 мг, 0,6 %).

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,57-8,35 (m, 1 H), 7,75-7,46 (m, 3H), 7,25-6,90 (m, 4H), 6,30 (m, 1H), 5,95-5,70 (m, 1H), 5,25-5,13 (m, 1H), 4,41-4,25 (m, 1H), 3,92-3,70 (m, 4H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 3H), 2,42-2,35 (m, 4H), 2,18-2,05 (m, 1H).

РХ/МС (m/z): 580,3 [M+H]⁺

Проміжна сполука 141



15

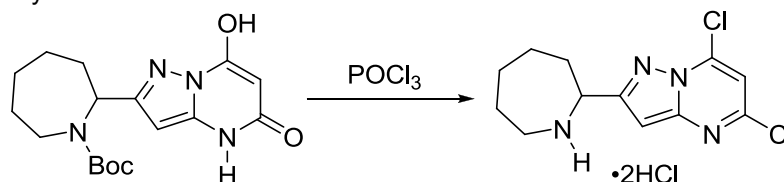
Проміжну сполуку 136 (1010 мг, 3,6 ммоль) у EtOH (10 мл) обробляли диметил-малонатом (825 мкл, 7,2 ммоль) та NaOEt (21 % у EtOH, 2,69 мл, 7,2 ммоль). Розчин нагрівали до 80 °С впродовж 18 годин, потім обробляли AcOH (825 мкл, 14,4 ммоль). Розчин концентрували розводили EtOAc (100 мл). Розчин промивали H₂O (10 мл) та насиченим NaCl (10 мл). Розчин сушили (MgSO₄) та завантажували на колонку 80 г SiO₂ Combiflash HP Gold (0–100 % EtOAc-гексани градієнт) з одержанням проміжної сполуки 141 (670 мг, 54 %) у вигляді білої твердої речовини:

20

РХ-МС (ESI) m/z 349 [M+H]⁺, час утримання =2,17 хвилин.

ВЕРХ t_R: 3,54 хвилин.

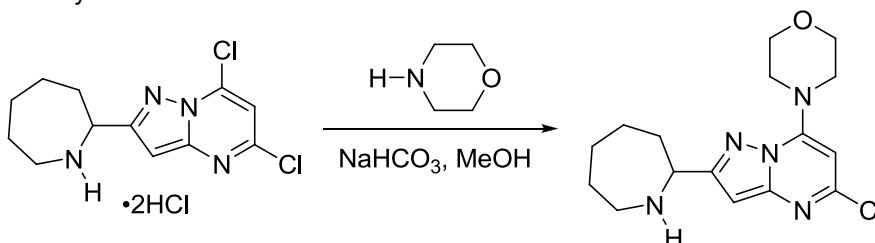
Проміжна сполука 142



25

Проміжну сполуку 141 (550 мг, 1,6 ммоль) обробляли POCl₃ (6 мл) та нагрівали розчин до 80 °С впродовж 3 годин. Розчин концентрували з одержанням проміжної сполуки 142 у вигляді чорного масла, яке використовували без подальшого очищення.

Проміжна сполука 143



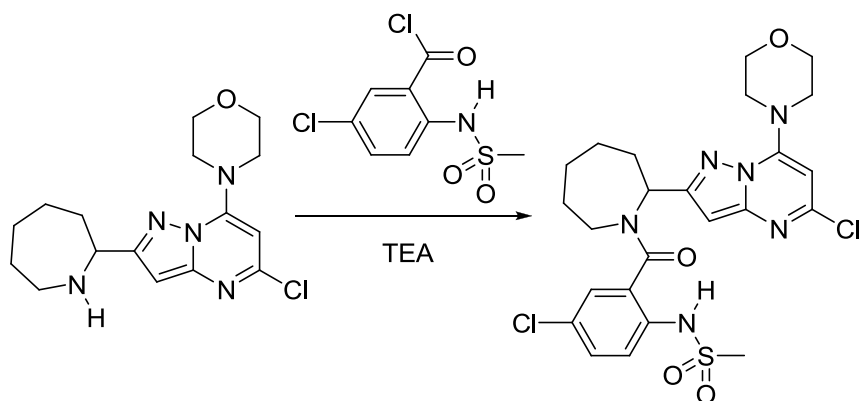
30

Проміжну сполуку 142 (246 мг, 0,69 ммоль) у ТГФ (20 мл) обробляли NaHCO₃ (1,44 г, 17,2 ммоль) та морфоліном (62 мкл, 0,71 ммоль). Розчин перемішували впродовж 18 годин, потім фільтрували концентрували. Суміш очищали на колонці 40 г SiO₂ Combiflash HP Gold (0–100 % EtOAc-гексани градієнт) з одержанням проміжної сполуки 143 у вигляді білої твердої речовини:

35

РХ-МС (ESI) m/z 567 [M+H]⁺, час утримання =2,58 хвилин.

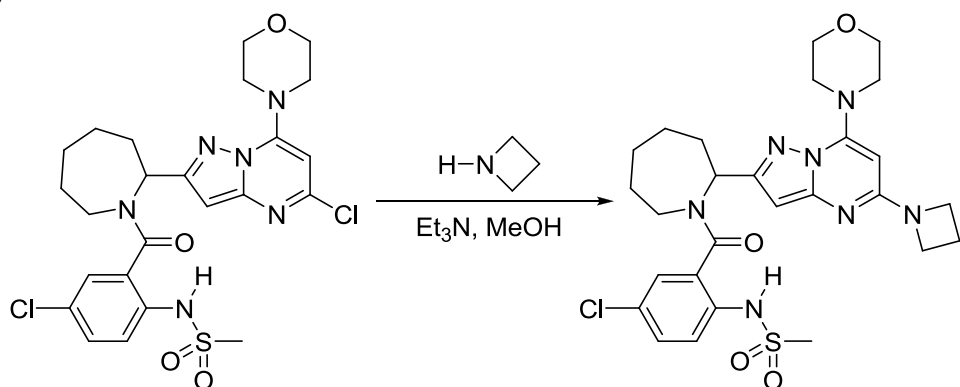
Проміжна сполука 144



Проміжну сполуку 143 (231 мг, 0,69 ммоль) у ДХМ (7 мл) обробляли TEA (201 мкл, 1,44 ммоль) та 5-хлор-2-(метилсульфонамідо)бензоїл-хлоридом (193 мг, 0,72 ммоль). Розчин перемішували впродовж 18 годин та концентрували. Суміш очищали на колонці 40 г SiO₂ Combiflash HP Gold (0-100 % EtOAc-гексани градієнт) з одержанням проміжної сполуки 144 у вигляді білої твердої речовини:

PX-MC (ESI) m/z 567 [M+H]⁺, час утримання = 2,58 хвилин.

Сполука 177



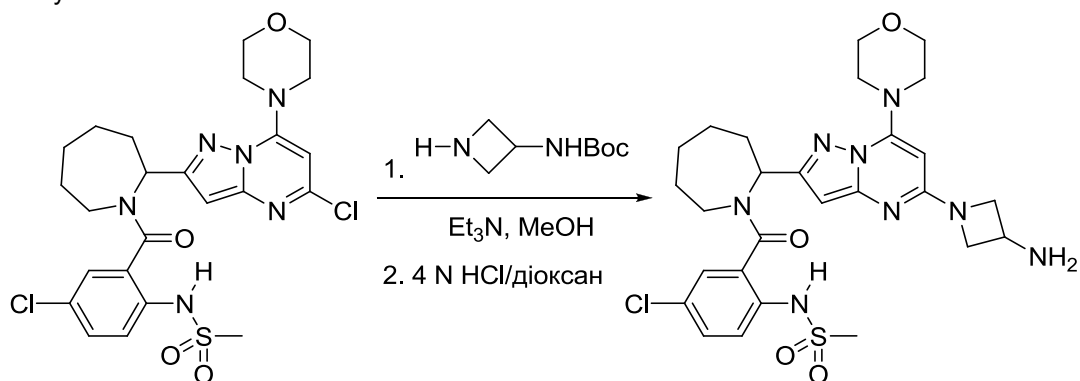
Проміжну сполуку 144 (33 мг, 0,06 ммоль) у MeOH (1 мл) обробляли TEA (100 мкл, 0,6 ммоль) та ацетидин·HCl (27 мг, 0,29 ммоль). Розчин перемішували при 70 °C впродовж 18 годин та концентрували. Суміш очищали методом препаративної ОФ-ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 177 (23 мг, 69 %) у вигляді білої твердої речовини:

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,48 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,17 (app d, J=9,2 Гц, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,28 (m, 7 H), 3,87 (m, 2H), 3,81 (m, 6H), 3,60 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,13 (app t, J=12,4 Гц, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,37 (br m, 5H), 1,34–1,94 (br m, 12H).

PX-MC (ESI) m/z 589 [M+H]⁺, час утримання = 2,21 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин): 3,61.

Сполука 178



Проміжну сполуку 144 (50 мг, 0,09 ммоль) у MeOH (1 мл) обробляли TEA (125 мкл, 0,9 ммоль) та вос-ацетидин·HCl (76 мг, 0,4 ммоль). Розчин перемішували при 70 °C впродовж 2 годин та концентрували. Тверді речовини обробляли сумішшю 4 N HCl/діоксани (2 мл) та

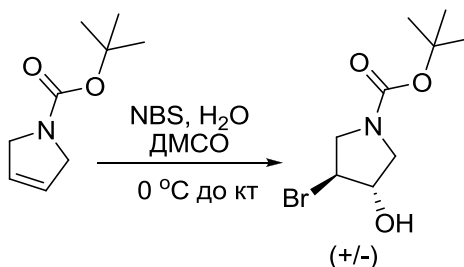
перемішували впродовж 30 хвилин. Суміш концентрували, обробляли методом препаративної ОФ–ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 178 (21 мг, 40 %) у вигляді білої твердої речовини:

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,53 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,12 (br s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,77 (m, 1H), 5,40 (app d, J=6,0 Гц, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,60 (m, 4H), 4,45 (app d, J=13,6 Гц, 1H), 4,30 (m, 6H), 3,99 (m, 1H), 3,90 (m, 6H), 3,71 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,25 (app t, J=11,6 Гц, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,43–1,98 (br m, 12H).

PX-МС (ESI) m/z 604 [M+H]⁺, час утримання = 1,70 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин): 3,08.

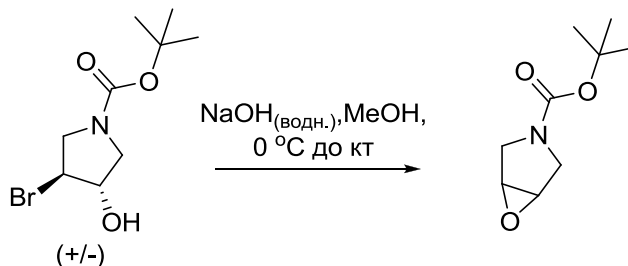
Проміжна сполука 145



Розчин трет-бутил 2,5-дигідро-1H-пірол-1-карбоксилату (955 мг, 5,64 ммоль) у 7 мл ДМСО та 0,3 мл води охолоджували до 0 °С. Повільно додавали NBS (1,51 г, 8,44 ммоль) впродовж восьми хвилин, потім реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Через чотири години, суміш вливали у 100 мл льодяної води та екстрагували етилацетатом (2 × 70 мл). Об'єднану органічну фазу промивали 100 мл води та 100 мл концентрованого сольового розчину, потім сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 145 (1,48 г, 99 %) у вигляді жовтої плівки, яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 4,46 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,02 (dd, J=5,2 Гц, 13 Гц), 3,81 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 1,46 (s, 9H)

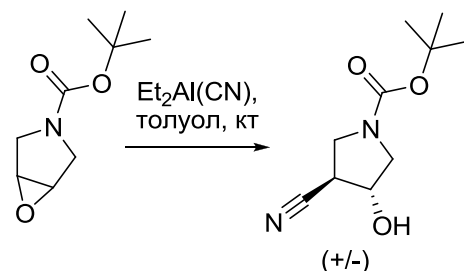
Проміжна сполука 146



До розчину проміжної сполуки 145 (467 мг, 1,75 ммоль) у 7 мл метанолу при 0 °С, повільно додавали 1,0 N водного розчину NaOH (2,4 мл, 2,4 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж ночі. Метанол потім концентрували при зниженому тиску та додавали 20 мл води. Водний шар екстрагували етилацетатом (3 × 25 мл) та промивали комбіновану органічну фазу 50 мл концентрованого сольового розчину, потім сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 146 (1,48 г, 99 %) у вигляді безбарвного масла, яке використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 3,80 (d, J=12,8 Гц, 1H), 3,73 (d, J=12,8 Гц), 3,65 (d, J=3,2 Гц, 2H), 3,31 (d, J=4,8 Гц, 1H), 3,28 (d, J=4,8 Гц, 1H), 1,43 (s, 9H)

Проміжна сполука 147

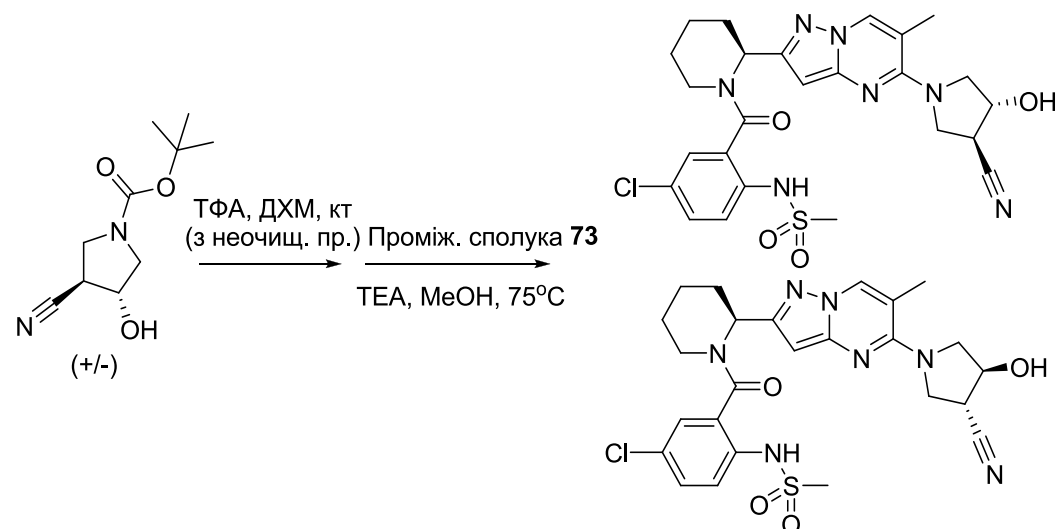


Розчин ціаніду діетилалюмінію у толуолі (1,0 М, 3,3 мл, 3,3 ммоль) повільно додавали до розчину проміжної сполуки 146 (298 мг, 1,61 ммоль) у 9 мл толуолу при кімнатній температурі. Після перемішування впродовж ночі, реакційну суміш обережно гасили (обережно: екзотермічний процес) повільно додаючи 1,0 N розчин NaOH_(водн.), потім розводили 15 мл води.

Водний шар екстрагували етилацетатом (2 × 60 мл) та комбіновану органічну фазу промивали водою (2 × 60 мл) та 60 мл концентрованого сольового розчину, потім сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 147 (314 мг, 85 %) у вигляді світло-жовтого масла, яке використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 4,63 (m, 1H), 3,80-3,61 (m, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,64 (br s, 1H), 1,47 (s, 9H)

Сполука 179



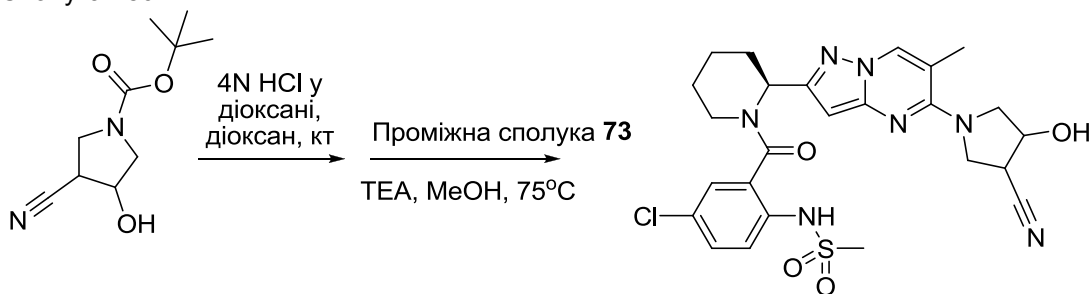
До розчину трет-бутил 3-ціано-4-гідроксипіролідін-1-карбоксилату (287 мг, 1,36 ммоль) у 30 мл дихлорметану додавали трифтороцтову кислоту (3,6 мл, 47,6 ммоль). Після перемішування впродовж ночі, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, сушили у вакуумі впродовж 2 годин з одержанням коричневої плівки. Її комбінували з проміжною сполукою 73 (320 мг, 0,664 ммоль) та поміщали тверду фазу у 24 мл безводного метанолу. До цієї суміші додавали триетиламін (0,28 мл, 2,01 ммоль) та нагрівали суміш при 75 °C впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, очищали препаративною ВЕРХ (15-100 % ацетонітрил (з 0,1 % трифтороцтової кислоти) у воді (з 0,1 % трифтороцтової кислоти)) з одержанням сполуки 179 (суміш 2 транс ізомерів) (200 мг, 45 %) у вигляді білої твердої речовини, соли трифтороцтової кислоти, після ліофілізації.

¹H-ЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 9,22 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,94 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,98 (m, 3H), 3,86 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,68-1,22 (m, 4H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₅H₂₈ClN₇O₄S потрібно: 558,16. Отримано 558,36.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 6,54, 95 % ~ 1:1 суміш діастереомерів.

Сполука 180



Розчин у діоксані комерційно доступного (+/-) цис та транс трет-бутил 3-ціано-4-гідроксипіролідін-1-карбоксилату (129 мг, 0,87 ммоль) та 4,2 мл 4N HCl у діоксані перемішували впродовж вісімнадцяти годин. Після видалення розчинників концентруванням при зниженому тиску, отриманий осад обробляли проміжною сполукою 73 (41,4 мг, 0,0858 ммоль) та

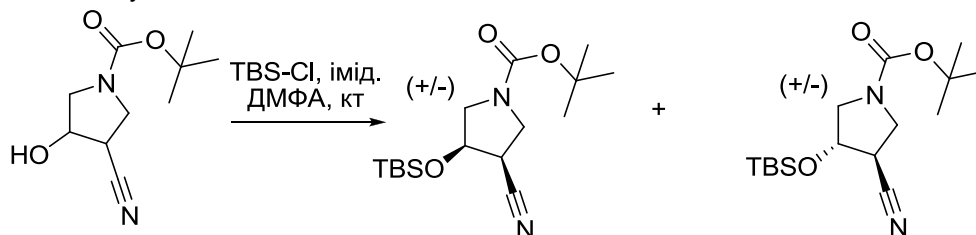
триетиламіном (0,23 мл, 1,66 ммоль) відповідності з попереднім прикладом для сполуки 179. Очищення методом препаративної ВЕРХ (15-100 % ацетонітрил (з 0,1 % трифтороцтової кислоти) у воді (з 0,1 % трифтороцтової кислоти)) з одержанням сполуки 180 (суміш ізомерів) (32 мг, 55 %) у вигляді білої твердої речовини, солі трифтороцтової кислоти, після ліофілізації.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,22 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,52-7,41 (m, 3H), 6,15 (s, 1H), 5,96 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,49 (m, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,77-1,25 (m, 4H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₅H₂₈ClN₇O₄S потрібно: 558,16. Отримано 558,35.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 6,45, 6,58, 99 % у вигляді суміші чотирьох діастереомерів.

Проміжна сполука 148

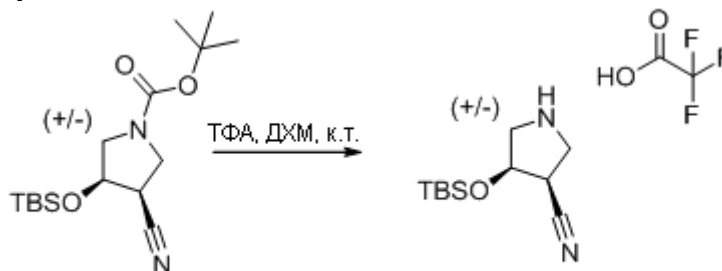


Проміжна сполука 148

Трет-бутилдиметилсиліл-хлорид (783 мг, 5,19 ммоль) додавали до розчину (+/-) цис та транс трет-бутил 3-ціано-4-гідроксипіролідін-1-карбоксилату (1,00 г, 4,72 ммоль) та імідазолу (390 мг, 5,73 ммоль) у 5 мл ДМФА при кімнатній температурі. Після перемішування впродовж ночі, ТШХ показала практично повне поглинання вихідного матеріалу. Реакційну суміш вливали у 50 мл суміші 1:1 вода/концентрований сольовий розчин та екстрагували етилацетатом (3 × 40 мл). Об'єднану органічну фазу промивали 100 мл води, потім 100 мл концентрованого сольового розчину, сушили (Na₂SO₄), фільтрували, концентрували при зниженому тиску. Осад очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі (0-40 % етилацетат у гексанах) з одержанням бажаного (+/-) цис-ізомеру проміжної сполуки 148 у вигляді білої твердої речовини (664 мг, 43 %) та (+/-) транс ізомеру у вигляді чистого маслянистого побічного продукту (778 мг, 51 %), (WO2006 066896 A2)

¹H-ЯМР цис (+/-) ізомеру (CDCl₃, 400 МГц): δ 4,48 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,51-3,27 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 0,17 (s, 3H), 0,13 (s, 3H).

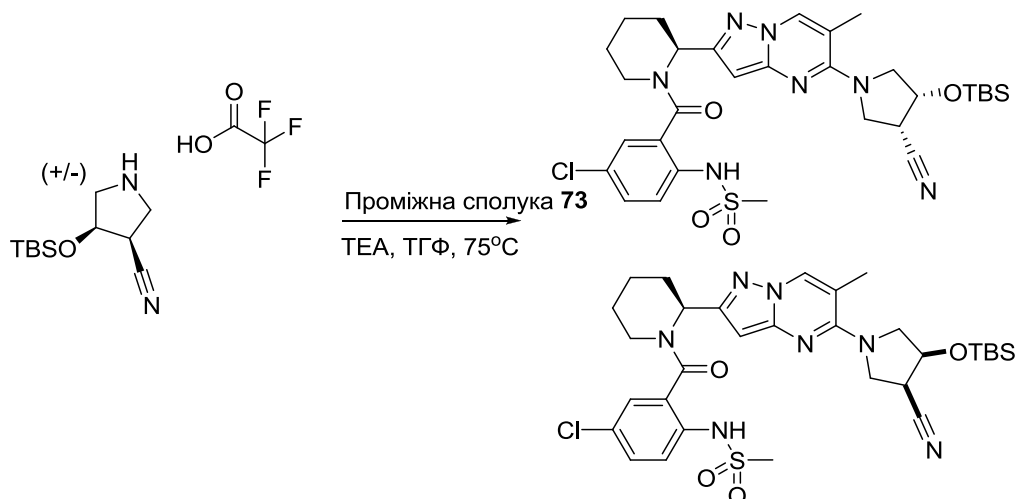
Проміжна сполука 149



До розчину ізомерів проміжної сполуки 148 (620 мг, 1,90 ммоль) у 40 мл дихлорметану додавали трифтороцтову кислоту (3,6 мл, 47,6 ммоль). Після перемішування впродовж чотирьох годин, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, сушили у вакуумі впродовж 2 годин з одержанням проміжної сполуки 149 у вигляді чистого масла (суміш ізомерів) (633 мг, 98 %), яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 9,65 (br s, 1H), 9,12 (br s, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,37-3,31 (m, 2H), 0,93 (s, 9H), 0,22 (s, 3H), 0,17 (s, 3H).

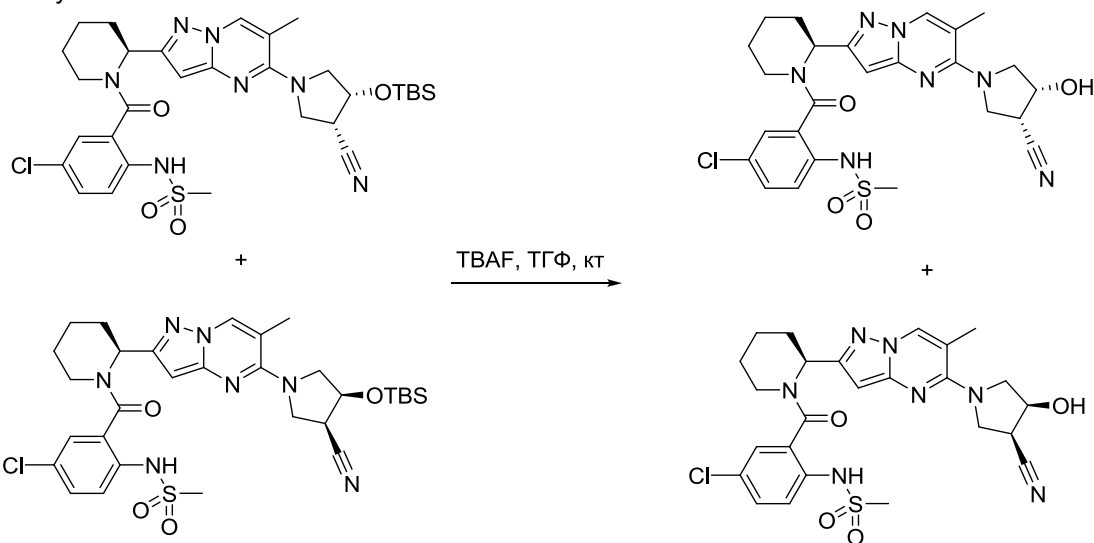
Проміжна сполука 150



Слідуючи процедурі для сполуки 179, як вихідну речовину брали проміжну сполуку 149 (367 мг, 0,761 ммоль) та проміжну сполуку 73 (620 мг, 1,82 ммоль) у 24 мл безводного ТГФ, та отримували проміжну сполуку 150 після очищення способом колонкової хроматографії на силікагелі (15-50 % етилацетат у гексанах) у вигляді білої твердої речовини (289 мг, 57 %, виявляли суміш двох ізомерів).

РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_{31}H_{42}ClN_7O_4SSi$ потрібно: 672,25. Отримано 672,46

Сполука 181



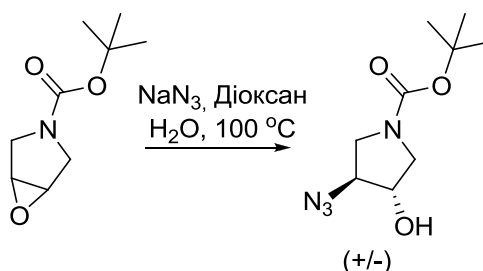
До розчину проміжної сполуки 150 (258 мг, 0,384 ммоль) у 5 мл ТГФ при кімнатній температурі повільно додавали розчин ТБАФ у ТГФ (1,0 М, 0,6 мл, 0,6 ммоль). Після перемішування впродовж ночі, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Осад очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі (15-75 % етилацетат в гексанах) з одержанням сполуки 181 у вигляді білої твердої речовини (+/- цис ізомери показані) (98 мг, 46 %).

1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,22 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 7,53-7,39 (m, 3H), 6,14 (s, 1H), 5,95 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,61-3,27 (m, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,83 (m, 1H), 1,70-1,22 (m, 4H).

РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{28}ClN_7O_4S$ потрібно: 558,16. Отримано 558,35.

час утримання в ВЕРХ (хвилини), чистота %: 99 % у вигляді суміші двох діастереомерів.

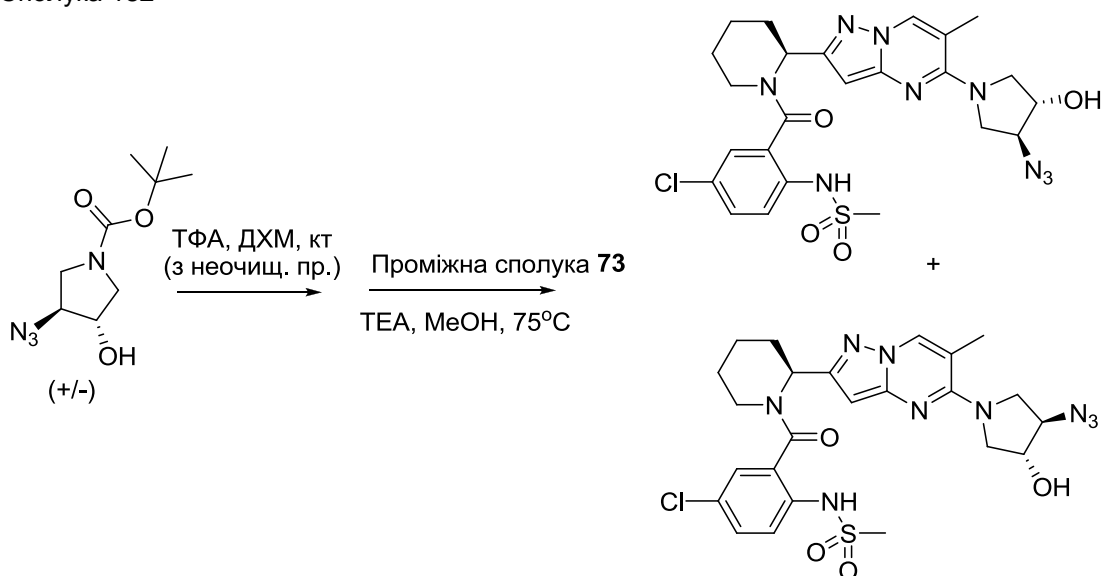
Проміжна сполука 151



До розчину проміжної сполуки 146 (276 мг, 1,49 ммоль) у 6 мл діоксану та 1 мл води при кімнатній температурі додавали азид натрію (281 мг, 4,32 ммоль). Суміш нагрівали при 100 °С впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури, суміш дали охолоджувати до 0 °С та гасили 10 мл води. Суміш екстрагували етилацетатом (3 × 30 мл) та промивали комбіновану органічну фазу 50 мл концентрованого сольового розчину, потім сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 151 (318 мг, 85 %) у вигляді прозорого жовтого масла, яке використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 4,24 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,46 (br s, 1H), 1,46 (s, 9H).

Сполука 182



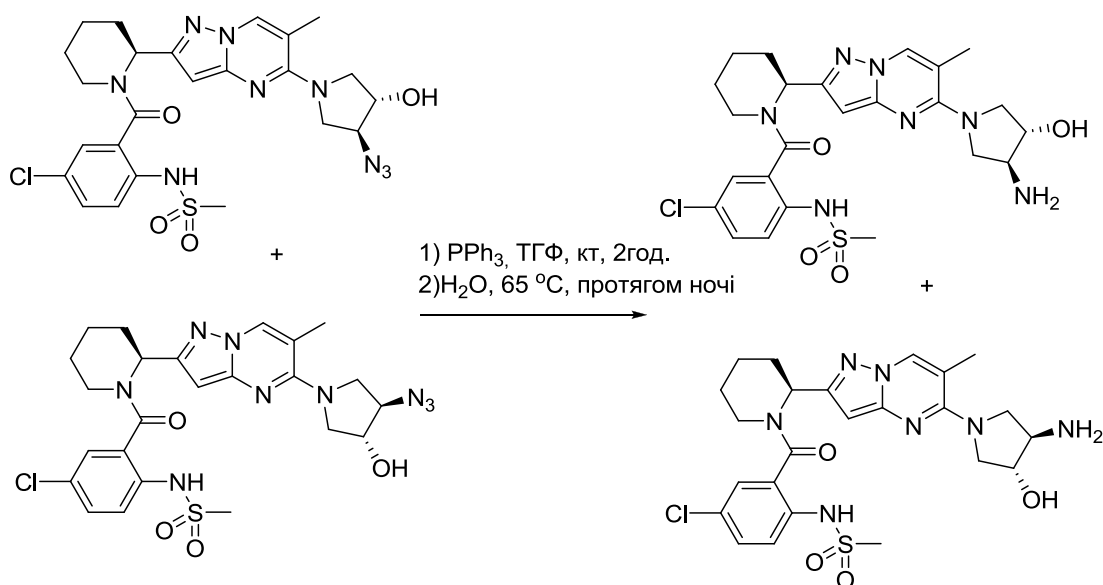
До розчину проміжної сполуки 151 (270 мг, 1,18 ммоль) у 25 мл дихлорметану додавали трифтороцтову кислоту (3,3 мл, 42,7 ммоль). Після перемішування впродовж ночі, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, сушили у вакуумі впродовж 2 годин з одержанням коричневої плівки. Її комбінували з проміжною сполукою 73 (230 мг, 0,477 ммоль) та поміщали тверду фазу у 14 мл безводного метанолу. До цієї суміші додавали триетиламін (0,33 мл, 2,36 ммоль) та нагрівали суміш при 75 °С впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі (15-80 % етилацетат у гексанах) з одержанням сполуки 182 (222 мг, 82 %) у вигляді білої твердої речовини, суміші 2 транс ізомерів.

¹H-ЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 9,23 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,54-7,30 (m, 3H), 6,12 (s, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,63 (d, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,00-3,83 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,55-1,15 (m, 4H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₄H₂₈ClN₉O₄S потрібно: 574,17. Отримано 574,45.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 6,67, 99 %, ~1:1 суміш діастереомерів.

Сполука 183



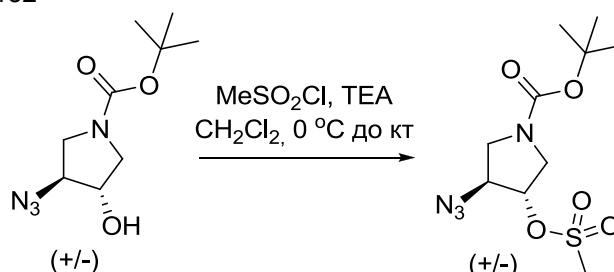
До розчину сполуки 182 у 9 мл ТГФ при кімнатній температурі додавали трифенілфосфін (201 мг, 0,767 ммоль). Через 2 години, додавали 0,5 мл води, нагрівали суміш при 65 °C впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури, розчинники концентрували при зниженому тиску, осад, що залишився, очищали методом препаративної ВЕРХ (10-100 % ацетонітрил (з 0,1 % трифтороцтової кислоти) у воді (з 0,1 % трифтороцтової кислоти)) з одержанням сполуки 183 (суміш транс ізомерів) у вигляді білої твердої речовини, солі трифтороцтової кислоти (35 мг, 82 %), після ліофілізації.

^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,23 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,10 (s, 3H), 7,56-7,37 (m, 3H), 6,14 (s, 1H), 5,96 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,69-3,56 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,04-3,02 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,33 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,68-1,21 (m, 4H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_9\text{O}_4\text{S}$ потрібно: 548,18. Отримано 548,16

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,22, 99 %, ~1:1 суміш діастереомерів.

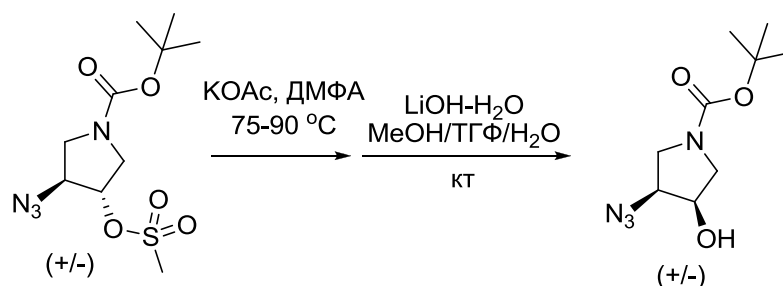
Проміжна сполука 152



До розчину проміжної сполуки 151 (200 мг, 0,876 ммоль) та триетиламіну (0,16 мл, 1,14 ммоль) у 8 мл дихлорметану при 0 °C додавали метансульфоніл-хлорид (0,08 мл, 1,04 ммоль). Після нагрівання до кімнатної температури, реакційну суміш перемішували впродовж ночі, потім гасили 15 мл води. Суміш розділяли, водний, шар екстрагували етилацетатом (3 × 25 мл). Об'єднану органічну фазу промивали 50 мл води та концентрованою сольовою розчином, потім сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 152 (244 мг, 91 %) у вигляді коричневого масла, яке використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 4,96 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,80-3,45 (m, 4H), 3,09 (s, 3H), 1,47 (s, 9H)

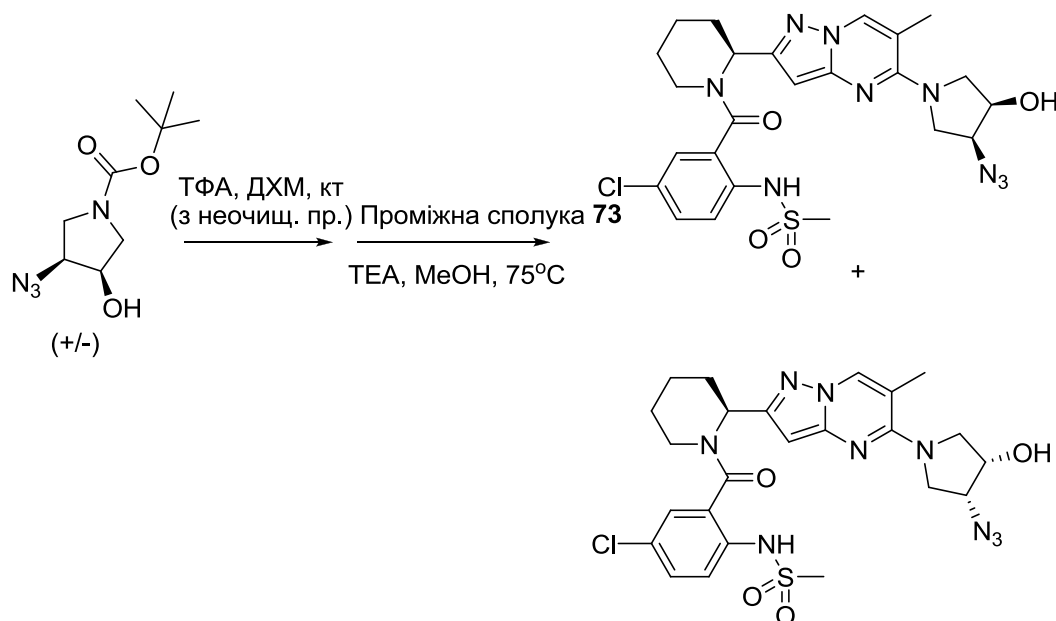
Проміжна сполука 153



До розчину проміжної сполуки 152 (240 мг, 0,784 ммоль) у 6 мл ДМФА при кімнатній температурі додавали ацетат калію (165 мг, 1,68 ммоль). Суміш нагрівали при 75 °С впродовж ночі. РХ/МС аналіз показав ~ 20 % заміщення азидо-ацетату. Додавали додатковий ацетат калію (920 мг), нагрівали суміш при 90 °С впродовж ночі. Суміш вливали у 50 мл суміші 1:1 вода/концентрований сольовий розчин та екстрагували водний шар етилацетатом (3 × 35 мл). Об'єднану органічну фазу промивали 50 мл концентрованого сольового розчину, потім сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням коричневої плівки. Плівку розчиняли в 1:1:1 суміші метанол/ТГФ/вода та додавали LiOH-H₂O (80 мг, 1,91 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування впродовж вісімнадцяти годин, суміш гасили насиченим NH₄Cl_(водн.) та екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднану органічну фазу промивали 30 мл води та концентрованого сольового розчину, потім сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 153 (179 мг, 50 %) у вигляді коричневого масла у ~1:1 суміші зі сполукою 152, яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 4,35 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,55-3,33 (m, 4H), 2,13 (br s, 1H), 1,46 (s, 9H)

Сполука 184



20

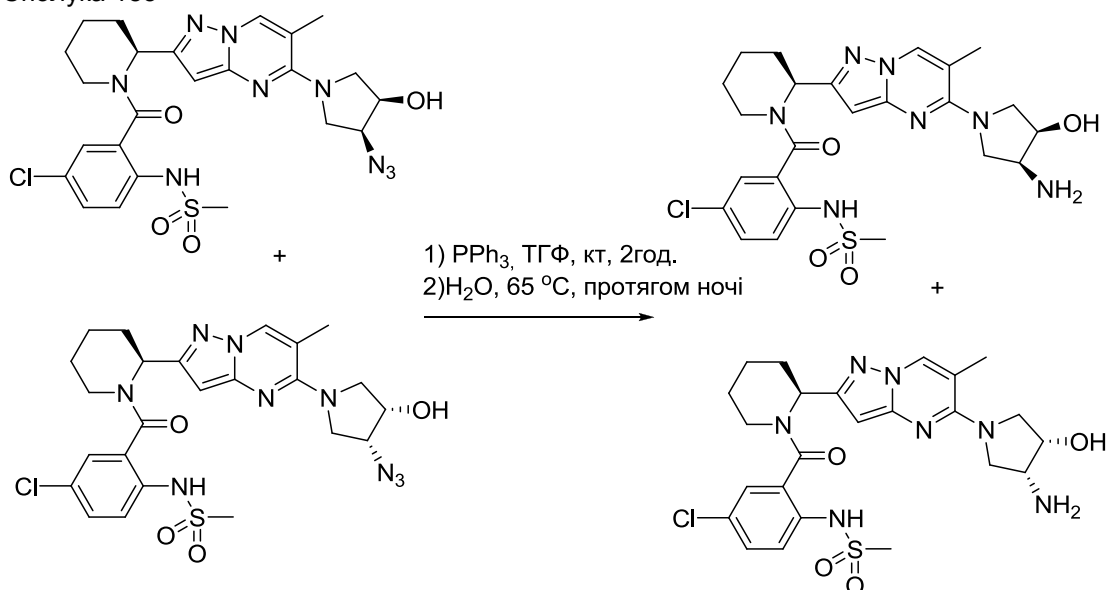
1:1

Слідуючи процедурі для синтезу сполуки 182, як вихідну речовину брали проміжну сполуку 153 (166 мг, 0,727 ммоль, 50 % чистота), проміжну сполуку 73 (117 мг, 0,243 ммоль) та триетиламін (0,3 мл, 2,17 ммоль), та отримували сполуку 184 у вигляді білої твердої речовини (100 мг, 73 %). Хроматографії на силікагелі (20-70 % етилацетат в гексанах).

¹H-ЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 9,22 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,55-7,38 (m, 3H), 6,11 (s, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,74 (d, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,71-1,22 (m, 5H)

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₄H₂₈ClN₉O₄S потрібно: 574,17. Отримано 574,15

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 6,57, 90 %, ~1:1 суміш діастереомерів.
Сполука 185

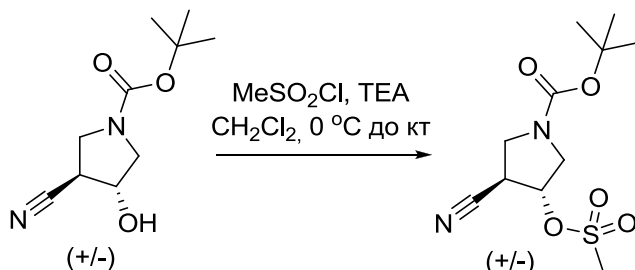


5 Слідуючи процедурі для синтезу сполуки 185, брали як вихідну сполуку 184 (90 мг, 0,157 ммоль), та синтезували сполуку 185 у вигляді білої твердої речовини, солі трифтороцтової кислоти (73 мг, 70 %) після ліофілізації.

^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,23 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,17 (s, 3H), 7,54-7,35 (m, 3H), 6,13 (s, 1H), 5,94 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,96-3,80 (m, 2H), 3,79-3,61 (m, 3H), 3,21 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,72-1,22 (m, 4H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_9\text{O}_4\text{S}$ потрібно: 548,18. Отримано 548,15

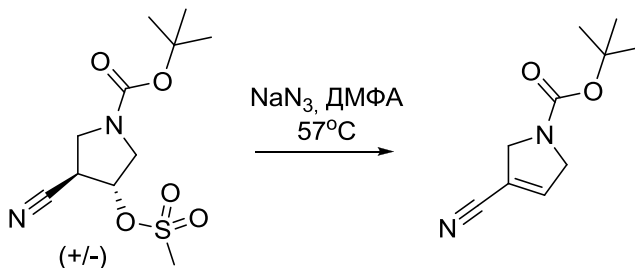
Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,22, 99 %, ~1:1 суміш діастереомерів.
Проміжна сполука 154



15 Згідно процедури синтезу проміжної сполуки 152, як вихідну речовину брали проміжну сполуку 147 (175 мг, 0,829 ммоль), синтезували проміжну сполуку 154 у вигляді жовтої плівки (240 мг, 98 %) та використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 5,41 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

Проміжна сполука 155

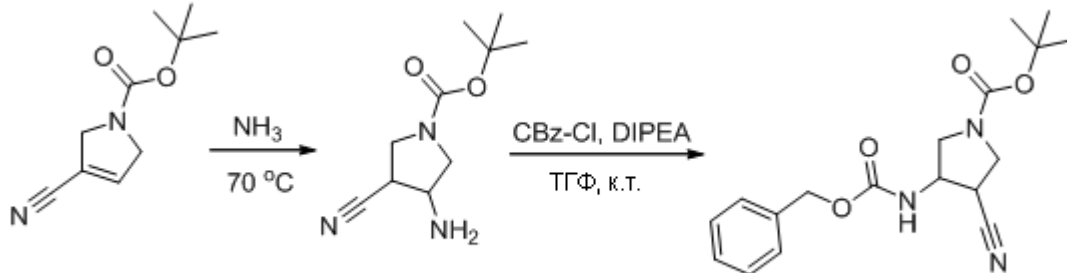


Суміш проміжної сполуки 154 (300 мг, 1,03 ммоль) та азида натрію (108 мг, 1,66 ммоль) у 3 мл ДМФА нагрівали при 57 °C впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури, реакцію гасили 30 мл холодної води, та екстрагували етилацетатом (3 × 30 мл). Об'єднану органічну фазу промивали водою (2 × 50 мл) та насиченим сольовим розчином (1 × 500 мл), сушили (MgSO_4), фільтрували, концентрували з одержанням проміжної сполуки 155 у вигляді

жовтої кремоподібної твердої речовини (190 мг, 95 %), яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 6,65 (m, 1H), 4,30 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

Проміжна сполука 156



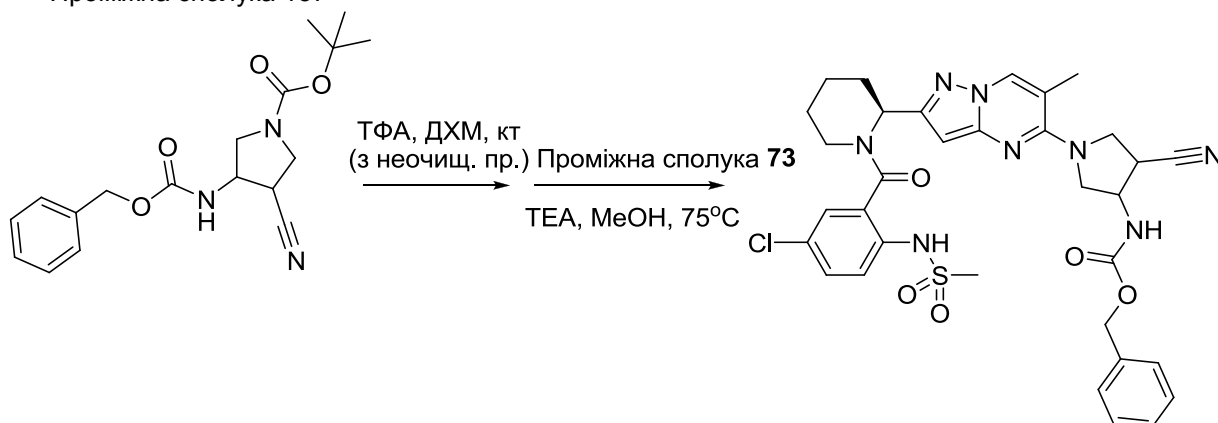
5

При температурі $-78\text{ }^\circ\text{C}$ у проміжну сполуку 155 (119 мг, 0,611 ммоль) у бомбі додавали рідкий аміак (5 мл). Суміш нагрівали при $80\text{ }^\circ\text{C}$ під тиском впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури аналіз методом РХ/МС показував закінчення реакції. Суміш випарювали, осад розчиняли у 6 мл ТГФ. Додавали діізопропілетиламін (0,15 мл, 0,733 ммоль), потім CBz-хлорид (0,100 мл, 0,68 ммоль), та перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчинники потім видаляли при зниженому тиску, осад розчиняли у етилацетаті та промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічну фазу сушили (MgSO_4), фільтрували, концентрували при зниженому тиску. Осад потім очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі (0-100 % етилацетат у гексанах) з одержанням проміжної сполуки 156 у вигляді прозорої плівки (158 мг, 73 %) (суміш ізомерів).

10

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,41-7,28 (m, 5H), 5,21 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,71 (br s, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,78-3,57 (m, 3H), 3,42-3,18 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Проміжна сполука 157



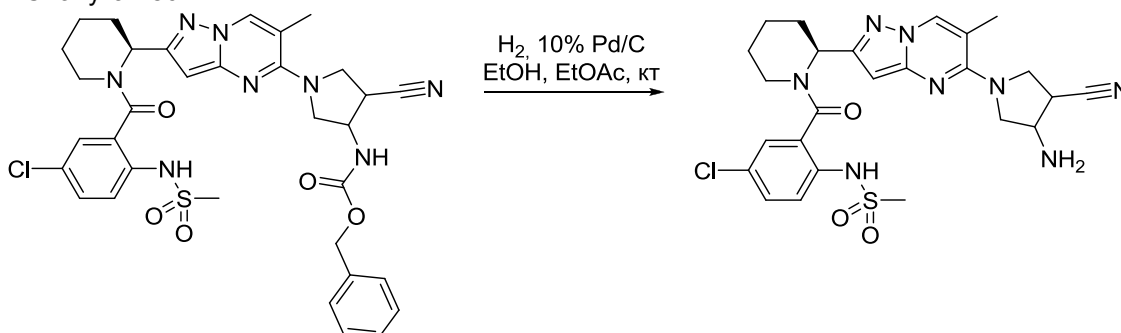
20

Згідно процедури синтезу сполуки 182, як вихідну речовину брали проміжну сполуку 156 (100 мг, 0,289 ммоль), потім проміжну сполуку 73 (92 мг, 0,191 ммоль) та триетиламін (0,081 мл, 0,578 ммоль), проміжну сполуку 157 отримували у вигляді білої плівки (25 мг, 19 %) хроматографією на силікагелі (10-60 % етилацетат у гексанах).

25

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{ClN}_8\text{O}_5\text{S}$ потрібно: 691,21. Отримано 691,15.

Сполука 186



Суміш проміжної сполуки 157 (25 мг, 0,036 ммоль) та 10 % паладію на вугіллі (5 мг, 0,0047

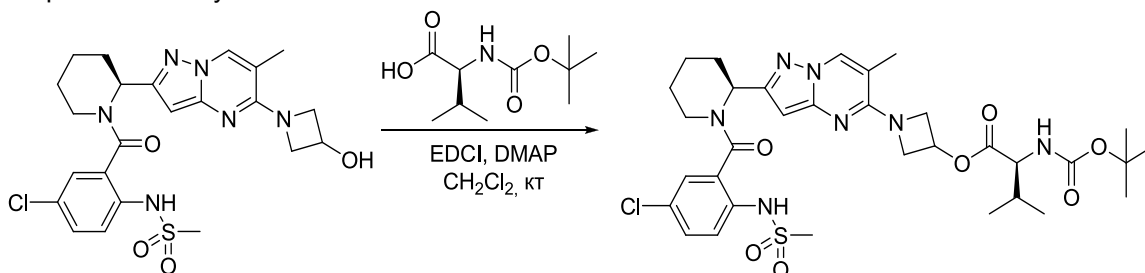
ммоль) у 2 мл етанолу та 0,9 мл етилацетату гідрогенували у атмосфері водню впродовж 3 годин. РХ/МС показала перетворення <3 %. Водень видаляли, суміш концентрували при зниженому тиску. Осад поміщали у 6 мл суміші 1:1 етилацетат/етанол, та додавали свіжий 10 % паладій на вугіллі (76 мг, 0,071 ммоль). Суміш гідрогенували у атмосфері водню впродовж 2 годин. Водень видаляли, суміш фільтрували через целіт, промиваючи етанолом. Фільтрат концентрували, осад, що залишився, очищали методом препаративної ВЕРХ (15-100 % ацетонітрил (з 0,1 % трифтороцтової кислоти) у воді (з 0,1 % трифтороцтової кислоти)) з одержанням сполуки 186 у вигляді білої твердої речовини, солі трифтороцтової кислоти (13 мг, 54 %), після ліофілізації.

^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,23 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,85 (m, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,67-1,27 (m, 4H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClN}_8\text{O}_3\text{S}$ потрібно: 557,18. Отримано 557,07.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота 5,56, 99 %:

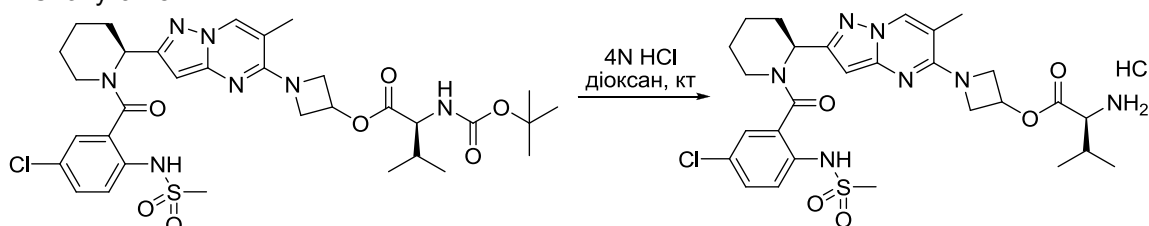
Проміжна сполука 158



Сполуку 92 (306 мг, 0,590 ммоль) та DMAP (44,1 мг, 0,361 ммоль) додавали до розчину ЕДХІ (235 мг, 1,23 ммоль) та L-Валіну (134 мг, 0,617 ммоль) у 7 мл дихлорметану при кімнатній температурі. Після перемішування впродовж ночі, реакційну суміш концентрували та піддавали хроматографії на силікагелі з одержанням проміжної сполуки 158 (320 мг, 76 %).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{ClN}_7\text{O}_7\text{S}$ потрібно: 718,27. Отримано 718,52.

Сполука 187



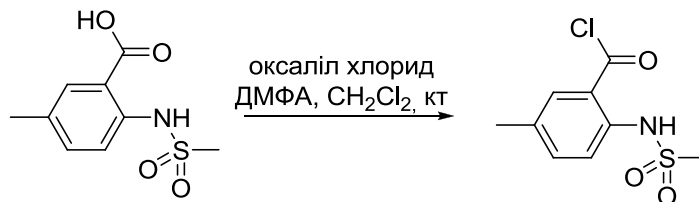
Розчин хлориду водню (4N, 6 мл, 24 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 158 (315 мг, 0,439 ммоль) у 28 мл діоксану. Після перемішування впродовж ночі, реакційну суміш концентрували з одержанням сполуки 187 у вигляді білої твердої речовини HCl солі (259 мг, 90 %).

^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,19 (s, 1H), 8,60 (s, 3H), 8,51 (s, 1H), 7,53-7,38 (m, 3H), 6,17 (s, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,65-1,20 (m, 4H), 0,99 (m, 6H), 0,86 (m, 1H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{ClN}_7\text{O}_5\text{S}$ потрібно: 618,22. Отримано 618,41.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,74, 85 %

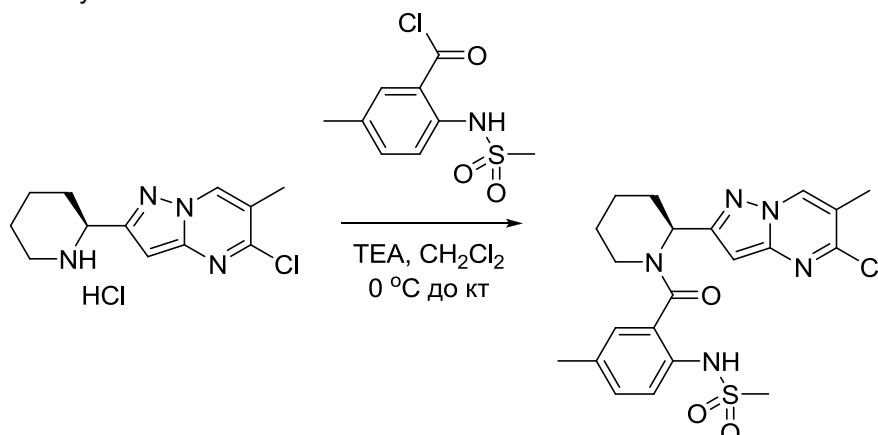
Проміжна сполука 159



ДМФА (0,070 мл, 0,908 ммоль) повільно додавали до суспензії 5-метил-2-(метилсульфонамідо)бензойної кислоти (1,01 г, 4,59 ммоль) та оксаліл-хлориду (1,6 мл, 18,3 ммоль) у 11 мл безводного дихлорметану. Через 3 години реакційну суміш концентрували, сушили у вакуумі з одержанням проміжної сполуки 159 у вигляді жовтої твердої речовини (987 мг, 90 %), яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 10,2 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

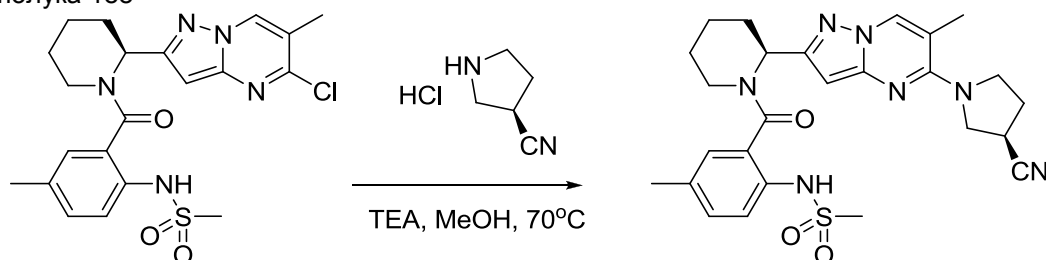
Проміжна сполука 160



- 5 Триетиламін (0,58 мл, 4,16 ммоль) повільно додавали до суміші проміжної сполуки 159 (479 мг, 2,01 ммоль) та проміжної сполуки 72 (573 мг, 2,00 ммоль) у 10 мл дихлорметану у атмосфері аргону при 0 °С. Через 3 години РХ/МС показала повне перетворення у бажаний продукт. Реакційну суміш концентрували, сушили у вакуумі з одержанням проміжної сполуки 160 у вигляді жовтої твердої речовини (924 мг, 92 %), яку використовували на наступних стадіях без подальшого очищення.

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$ потрібно: 462,13. Отримано 462,32.

Сполука 188



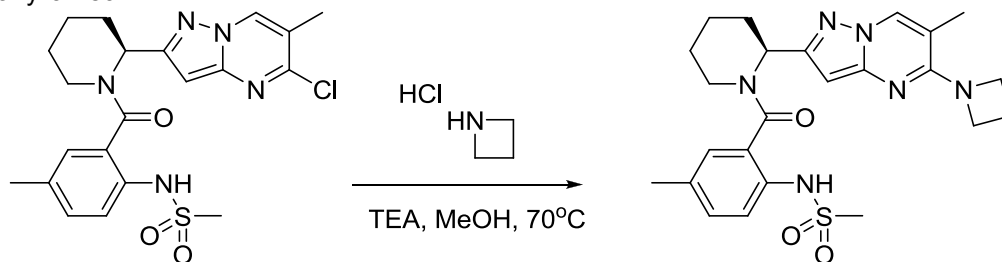
- 15 Триетиламін (0,367 мл, 2,65 ммоль) додавали до суміші проміжної сполуки 160 (70 мг, 0,152 ммоль) та (R)-піролідин-3-карбонітрилу гідрохлориду (175 мг, 1,32 ммоль) у 8 мл метанолу при кімнатній температурі. Після нагрівання при 70 °С впродовж ночі, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та концентрували при зниженому тиску. Осад, що залишився, очищали методом препаративної ВЕРХ (15-100 % ацетонітрил (з 0,1 % трифтороцтової кислоти) у воді (з 0,1 % трифтороцтової кислоти)) з одержанням сполуки 188 у вигляді білої твердої речовини, солі трифтороцтової кислоти (58,9 мг, 61 %), після ліофілізації.

^1H -ЯМР (DMSO , 400 МГц): δ 9,01 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,97 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,84-3,70 (m, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,30-2,13 (m, 6H), 1,84 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,57-1,22 (m, 3H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ потрібно: 522,22. Отримано 522,37

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 6,77, 99 %

Сполука 189



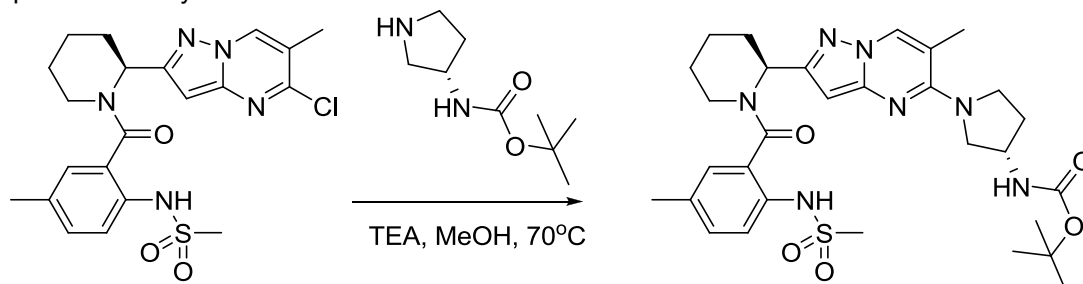
- 30 Слідуючи процедурі для сполуки 188, використовували проміжну сполуку 160 (75 мг, 0,163 ммоль), та отримували сполуку 189 у вигляді білої твердої речовини, солі трифтороцтової кислоти (61 мг, 63 %) після ліофілізації.

^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,03 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,42-7,15 (m, 3H), 6,05 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,21 (m, 3H), 3,43 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,69-1,21 (m, 4H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$ потрібно: 483,21. Отримано 483,45.

5 Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,63, 97 %

Проміжна сполука 161

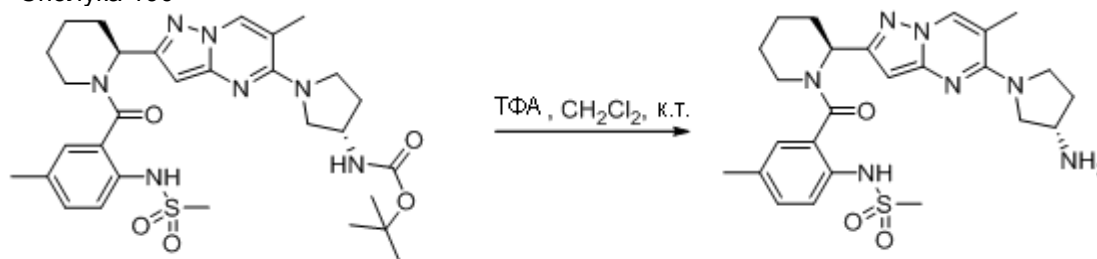


Слідуючи процедурі для сполуки 188, проміжну сполуку 161 отримували у вигляді білої твердої речовини (81 мг, 82 %) після очищення способом колонкової хроматографії на силікагелі (10-60 % етилацетат/гексани).

10

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{ClN}_7\text{O}_5\text{S}$ потрібно: 612,29. Отримано 612,22.

Сполука 190



Трифтороцтову кислоту (0,35 мл, 4,58 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 161 (79 мг, 0,129 ммоль) у 5 мл дихлорметану. Після перемішування впродовж ночі, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, сушили у вакуумі впродовж 3 годин з одержанням сполуки 190 у вигляді білої твердої речовини (76,6 мг, 95 %), солі трифтороцтової кислоти.

15

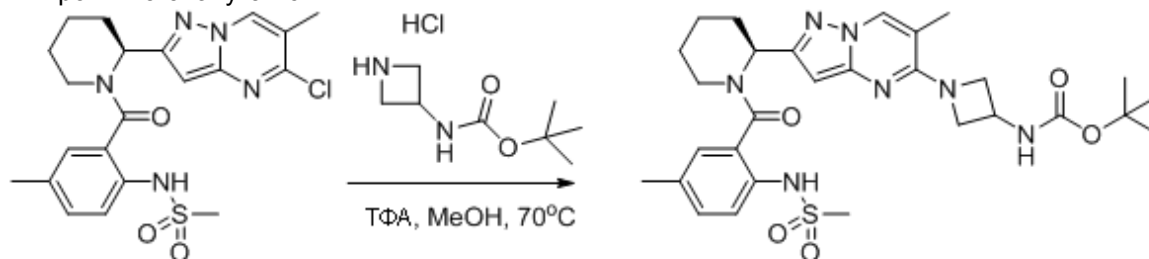
^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,02 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,01 (s, 3H), 7,39 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,97 (m, 1H), 3,85 (m, 4H), 3,24 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (m, 3H), 2,05-1,81 (m, 2H), 1,67-1,22 (m, 4H).

20

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ потрібно: 512,24. Отримано 512,20

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,10, 99 %

Проміжна сполука 162

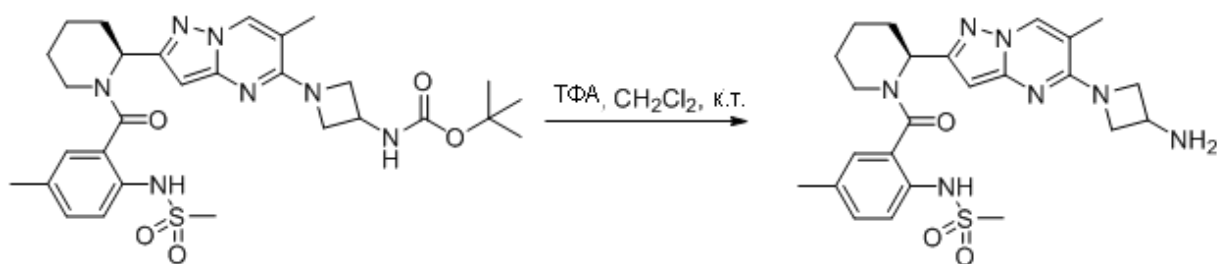


25

Слідуючи процедурі для сполуки 188, проміжну сполуку 162 отримували у вигляді білої твердої речовини (92 мг, 98 %) після очищення способом колонкової хроматографії на силікагелі.

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{ClN}_7\text{O}_5\text{S}$ потрібно: 598,27. Отримано 598,21.

Сполука 191



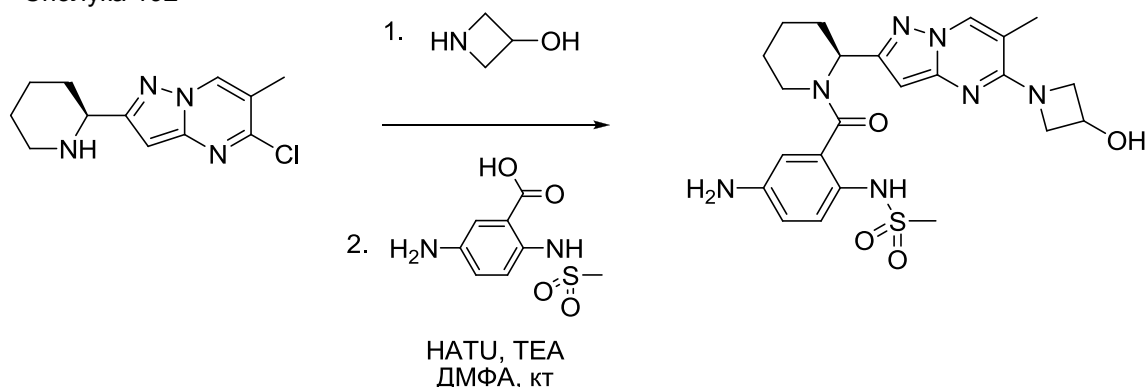
Слідуючи процедурі для сполуки 190, через три години отримували сполуку 191 у вигляді білуватої твердої речовини (88 мг, 97 %), солі трифтороцтової кислоти.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 8,97 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,98 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,62-1,21 (m, 4H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₄H₃₁ClN₇O₃S потрібно: 498,22. Отримано 498,13.

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,03, 99 %

Сполука 192



До суміші ацетидин-3-олу гідрохлориду (4,2 г, 38,3 ммоль) та проміжної сполуки 72 (1,1 г, 3,83 ммоль) у 5 мл безводного метанолу при кімнатній температурі додавали триетиламін (10,0 мл, 76,6 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 70 °C впродовж 2 годин, після чого РХ/МС показала закінчення реакції. Розчинники концентрували при зниженому тиску, осад, що залишився, суспендували у дихлорметані, та фільтрували. Процес повторювали двічі та концентрували фільтрат з одержанням твердої речовини. Тверду речовину поміщали у мінімальну кількість дихлорметану, та перемішували впродовж ночі. Отриманий осад фільтрували, щоб відділити (S)-1-(6-метил-2-(піперидин-2-іл)піразоло[1,5-a]піримідин-5-іл)ацетидин-3-ол у вигляді білої твердої речовини (РХМС m/z [M+H]⁺ C₁₅H₂₁N₅O потрібно: 288,17. отримано 288,20).

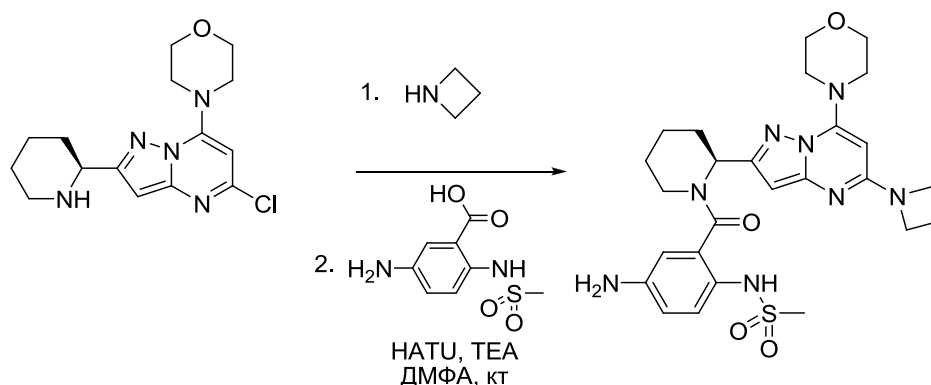
До розчину 5-аміно-2-(метилсульфонамідо)бензойної кислоти (47 мг, 0,204 ммоль) у 3 мл ДМФА додавали ННТУ (88 мг, 0,231 ммоль). Через 2 години, зазначену вище проміжну сполуку (55 мг, 0,203 ммоль) та триетиламін (0,060 мл, 0,433 ммоль) додавали послідовно, та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж ночі. Суміш потім вливали у 20 мл Н₂O та 10 мл концентрованого сольового розчину, та екстрагували три рази 30 мл етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали 60 мл 1:1 суміші вода: концентрований сольовий розчин, сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували при зниженому тиску, залишаючи осад. Продукт очищали методом препаративної ВЕРХ (15-100 % ацетонітрил (з 0,1 % трифтороцтової кислоти) у воді (з 0,1 % трифтороцтової кислоти)) з одержанням сполуки 192 (41 мг, 46 %) у вигляді білої твердої речовини, солі трифтороцтової кислоти, після ліофілізації.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 8,84 (s, 1H), 8,44 (m, 1H), 7,24-7,11 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 6,74 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 5,93 (d, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,65-1,11 (m, 4H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₃H₂₉ClN₇O₄S потрібно: 500,20. Отримано 500,17.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 4,09, 88 %

Сполука 193



Морфолінову проміжну сполуку (приготовляли у першій стадії синтезу морфоліну проміжної сполуки 65) (1,0 г, 3,11 ммоль) поміщали у 15 мл етанол та поміщали у запечатану реакційну посудину. Додавали ацетидин (2,1 мл, 31,1 ммоль), посудину запечатували та нагрівали при 80 °С впродовж двох годин. Розчинники видаляли при зниженому тиску. Осад очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі (20-50 % метанол в етилацетаті) з одержанням (S)-4-(5-(ацетидин-1-іл)-2-(піперидин-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-7-іл)морфоліну у вигляді твердої речовини (850 мг, 80 %).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₁₈H₂₆N₆O потрібно: 343,22. Отримано 343,30

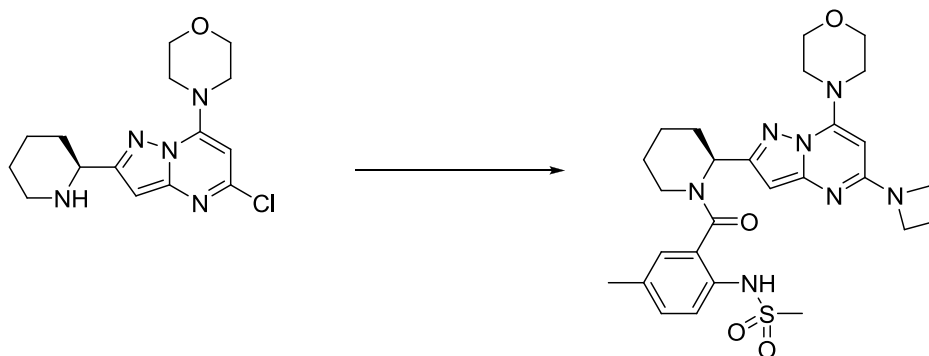
Слідуючи процедурі для сполуки 192, використання проміжної сполуки описаного вище ((S)-4-(5-(ацетидин-1-іл)-2-(піперидин-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-7-іл)-морфоліну), (50 мг, 0,146 ммоль), сполуку 193 отримували у вигляді білуватої твердої речовини (41 мг, 42 %), солі трифтороцтової кислоти.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 8,71 (s, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,90 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,13 (m, 4H), 3,75 (m, 7H), 3,40 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,69-1,28 (m, 4H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₆H₃₄ClN₈O₄S потрібно: 555,24. Отримано 555,24.

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 4,30, 96 %

Сполука 194



Морфолінову проміжну сполуку (отримувану на першій стадії синтезу морфолінової проміжної сполуки 65) (1,0 г, 3,11 ммоль) поміщали у 15 мл етанолу та поміщали у запечатану реакційну посудину. Додавали ацетидин (2,1 мл, 31,1 ммоль), посудину запечатували та нагрівали при 80 °С впродовж двох годин. Розчинники видаляли при зниженому тиску, осад очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі (20-50 % метанол у етилацетаті) з одержанням (S)-4-(5-(ацетидин-1-іл)-2-(піперидин-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-7-іл)морфоліну у вигляді твердої речовини (850 мг, 80 %).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₁₈H₂₆N₆O потрібно: 343,22. Отримано 343,30

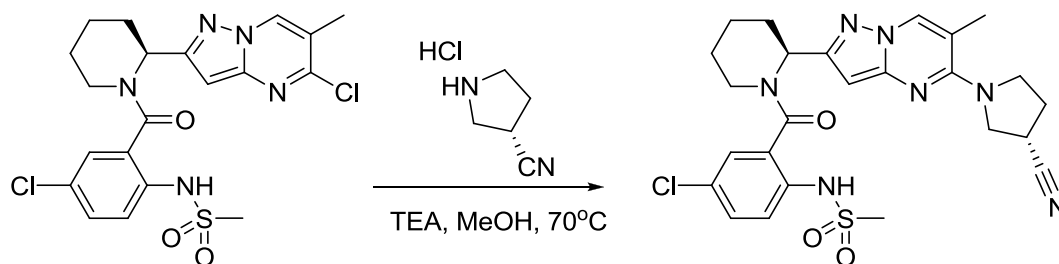
Слідуючи процедурі для сполуки 192, використовували проміжну сполуку, описану вище (46 мг, 0,134 ммоль), та отримували сполуку 194 у вигляді білуватої твердої речовини (45 мг, 50 %), солі трифтороцтової кислоти.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,02 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,92 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,17 (m, 4H), 3,77 (m, 6H), 3,37 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,37 (m, 2H), 2,32 (m, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,65-1,32 (m, 4H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₇H₃₅ClN₇O₄S потрібно: 554,24. Отримано 554,23.

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,34, 98 %

Сполука 195



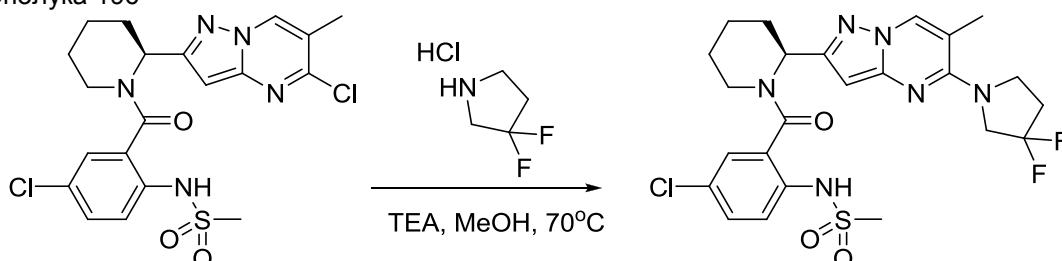
Слідуючи процедурі для сполуки 188, виходячи з проміжної сполуки 73, та отримували сполуку 195 у вигляді палевої твердої речовини, солі трифтороцтової кислоти (31 мг, 67 %) після промивання осаду водою.

5 ^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,22 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,55-7,27 (m, 3H), 6,15 (s, 1H), 5,96 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,85-3,71 (m, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,66-1,20 (m, 5H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ потрібно: 542,17. Отримано 542,14.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 7,16, 92 %

10 Сполука 196



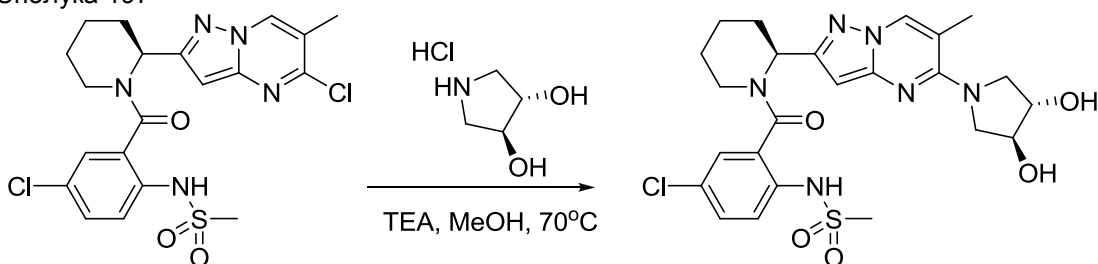
Слідуючи процедурі для сполуки 188, виходячи з проміжної сполуки 73, та отримували сполуку 196 у вигляді білої твердої речовини, солі трифтороцтової кислоти (45 мг, 82 %) після ліофілізації.

15 ^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,20 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,52-7,38 (m, 3H), 6,18 (s, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,46-2,39 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 1,67-1,20 (m, 4H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ потрібно: 553,15. Отримано 553,13.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 7,96, 99 %

20 Сполука 197



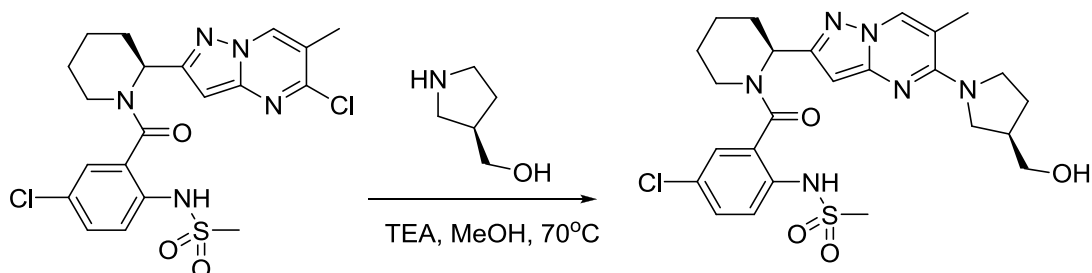
Слідуючи процедурі для сполуки 188, виходячи з проміжної сполуки 73, отримували сполуку 197 у вигляді білої твердої речовини, солі трифтороцтової кислоти (37,5 мг, 66 %), після ліофілізації.

25 ^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,25 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,54-7,35 (m, 3H), 6,06 (s, 1H), 5,96 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 5,00 (br s, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,66-1,27 (m, 4H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S}$ потрібно: 549,16. Отримано 549,10.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,30, 98 %

30 Сполука 198



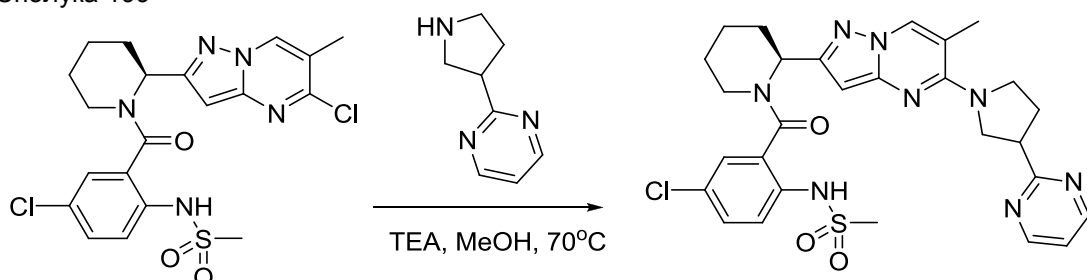
Слідуючи процедурі для сполуки 188, виходячи з проміжної сполуки 73, та отримували сполуку 198 у вигляді білої твердої речовини, солі трифтороцтової кислоти (20,4 мг, 46 %), після ліофілізації.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,25 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,94 (m, 1H), 3,85-3,38 (m, 5H), 3,17 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,32 (s, 5H), 1,98-1,80 (m, 2H), 1,67-1,59 (m, 3H), 1,55-1,22 (m, 3H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₅H₃₁ClN₆O₄S потрібно: 547,18. Отримано 547,17.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,78, 92 %

Сполука 199



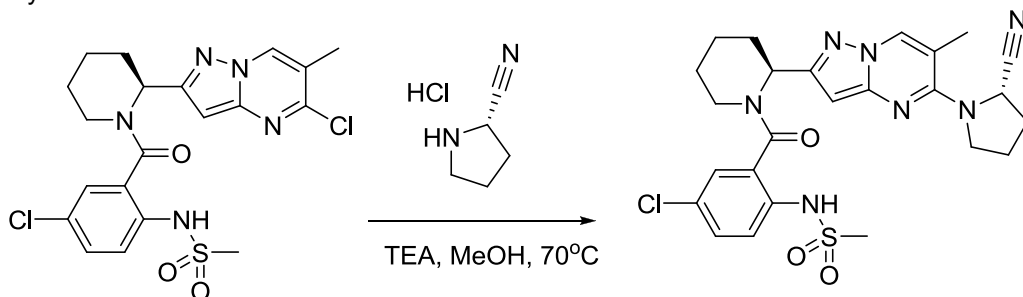
Слідуючи процедурі для сполуки 188, виходячи з проміжної сполуки 73, та отримували сполуку 199 у вигляді білої твердої речовини, солі трифтороцтової кислоти (34 мг, 56 %) після ліофілізації.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,25 (s, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 7,55-7,37 (m, 3H), 6,08 (s, 1H), 5,94 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,89-3,72 (m, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,35-2,30 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,66-1,23 (m, 4H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₈H₃₁ClN₈O₃S потрібно: 595,19. Отримано 595,20.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 6,64, 99 %

Сполука 200



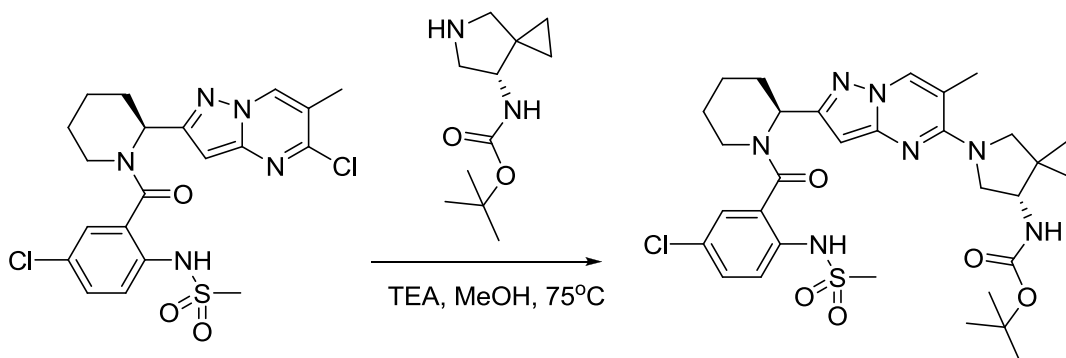
Слідуючи процедурі для сполуки 188, виходячи з проміжної сполуки 73, та отримували сполуку 200 у вигляді жовтої твердої плівки, солі трифтороцтової кислоти (11 мг, 13 %) після ліофілізації.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,23 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,85 (m, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,67-1,27 (m, 4H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₅H₂₈ClN₇O₃S потрібно: 542,17. Отримано 542,11.

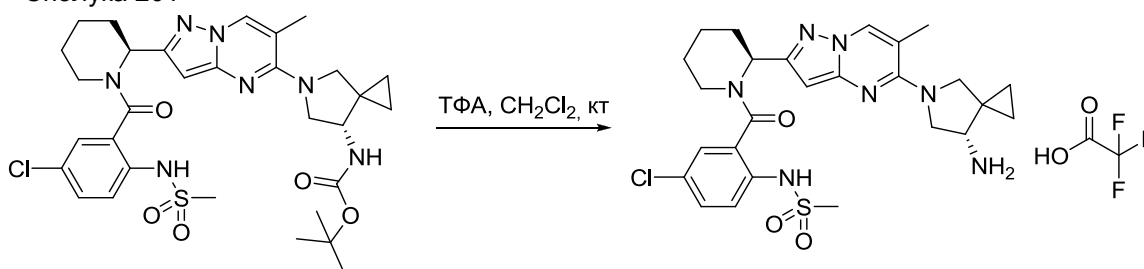
Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 7,44, 97 %

Проміжна сполука 163



Слідуючи процедурі для сполуки 188, виходячи з проміжної сполуки 73, та отримували проміжну сполуку 163 у вигляді білої твердої речовини (79 мг, 89 %) після хроматографія на силікагелі (10-50 % етилацетат у гексанах).

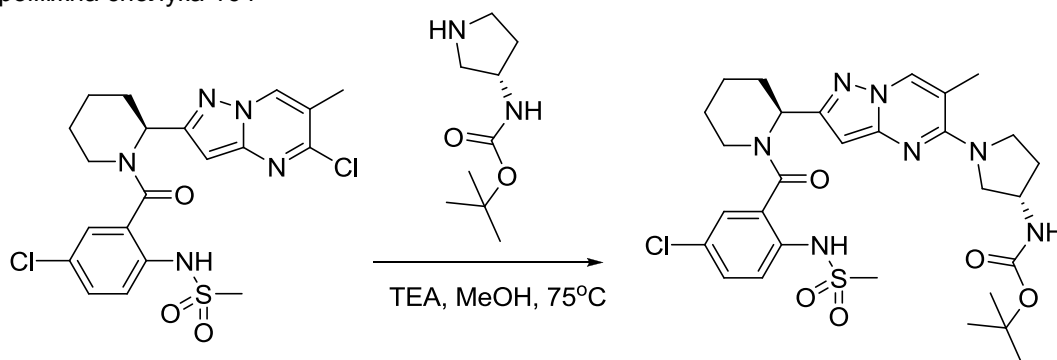
- 5 PXMC m/z $[M+H]^+$ $C_{31}H_{40}ClN_7O_5S$ потрібно: 658,25. Отримано 658,22.
Сполука 201



Слідуючи процедурі для сполуки 190, як вихідну речовину брали проміжну сполуку 163 (78 мг, 0,118 ммоль), та отримували сполуку 201 у вигляді білої твердої речовини, солі трифтороцтової кислоти (76 мг, 96 %) після сушки у вакуумі.

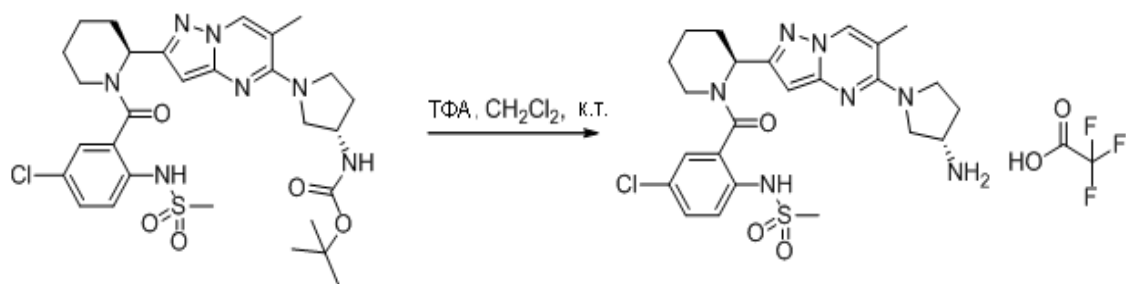
- 10 1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,24 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,09 (s, 3H), 7,53-7,37 (m, 3H), 6,12 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,321 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,65-1,22 (m, 4H), 1,02 (m, 1H), 0,78 (m, 3H).

- 15 PXMC m/z $[M+H]^+$ $C_{26}H_{32}ClN_7O_3S$ потрібно: 557,20. Отримано 557,15.
Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,60, 99 %.
Проміжна сполука 164



Слідуючи процедурі для сполуки 188, виходячи з проміжної сполуки 73, та отримували проміжну сполуку 164 у вигляді білої твердої речовини, солі трифтороцтової кислоти (79 мг, 89 %), після препаративної ВЕРХ (15-100 % ацетонітрил (з 0,1 % трифтороцтової кислоти) у воді (з 0,1 % трифтороцтової кислоти)).

- 20 PXMC m/z $[M+H]^+$ $C_{29}H_{38}ClN_7O_5S$ потрібно: 632,23. Отримано 632,52.
Сполука 202



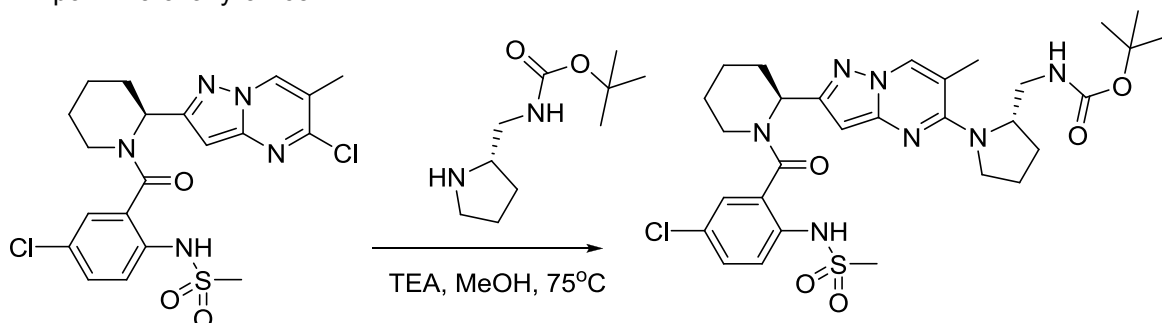
Слідуючи процедурі для сполуки 190, використання проміжної сполуки 164, сполуку 202 отримували у вигляді білої твердої речовини, солі трифтороцтової кислоти (69 мг, 98 %) після сушки у вакуумі.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,24 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,08 (s, 3H), 7,55-7,38 (m, 3H), 6,13 (s, 1H), 5,95 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,81-3,60 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,04-3,00 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,39-2,13 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,08-1,80 (m, 2H), 1,69-1,21 (m, 5H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₄H₃₀ClN₇O₃S потрібно: 532,18. Отримано 532,42.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,28, 98 %.

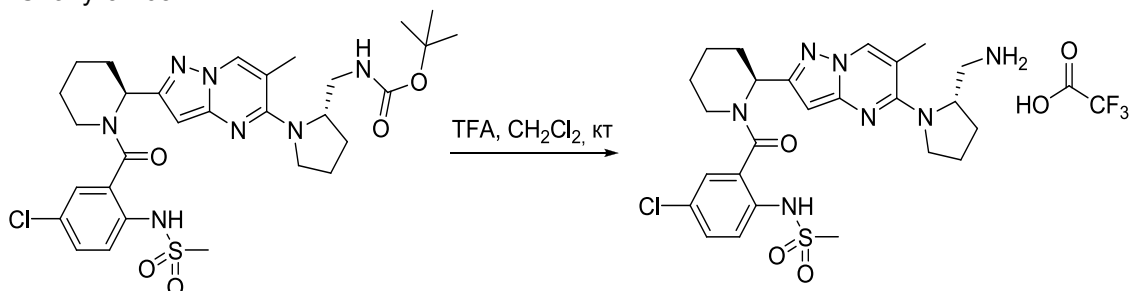
Проміжна сполука 165



Слідуючи процедурі для сполуки 188, виходячи з проміжної сполуки 73, та отримували проміжну сполуку 165 у вигляді білої твердої речовини (75 мг, 82 %) після хроматографії на silicaгелі (5-60 % етилацетат у гексанах).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₃₀H₄₀ClN₇O₅S потрібно: 646,25. Отримано 646,17.

Сполука 203



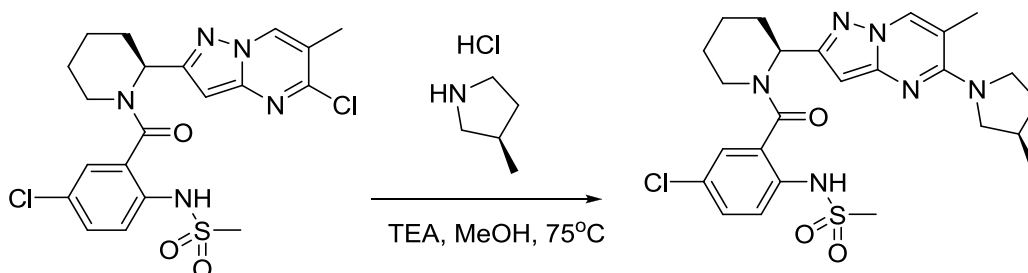
Слідуючи процедурі для сполуки 190, виходячи з проміжної сполуки 165, сполуку 203 отримували у вигляді білої твердої речовини, солі трифтороцтової кислоти (72 мг, 97 %) після сушки у вакуумі.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,23 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,71 (s, 3H), 7,53-7,30 (m, 3H), 6,13 (s, 1H), 5,98 (d, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,81-3,43 (m, 5H), 3,21 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,05-1,71 (m, 4H), 1,67-1,20 (m, 4H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₅H₃₂ClN₇O₃S потрібно: 546,20. Отримано 546,10.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,88, 99 %.

Сполука 204



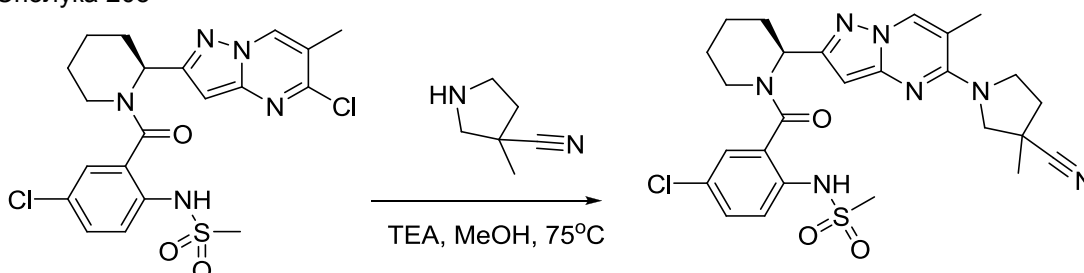
Слідуючи процедурі для сполуки 188, виходячи з проміжної сполуки 73, та отримували сполуку 204 у вигляді білої твердої речовини, солі трифтороцтової кислоти (51 мг, 96 %) після ліофілізації.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,23 (s, 1H) 8,53 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,85 (m, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,67-1,27 (m, 4H), 1,06 (s, 3H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₅H₃₁ClN₆O₃S потрібно: 531,19. Отримано 531,14.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 6,74, 98 %.

Сполука 205



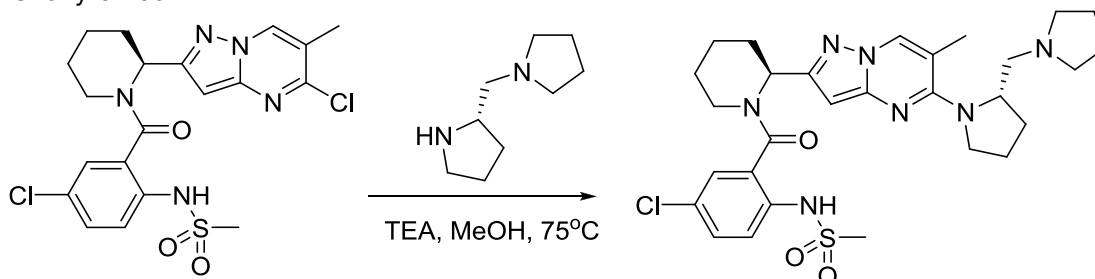
Слідуючи процедурі для сполуки 188, виходячи з проміжної сполуки 73, та отримували сполуку 205 у вигляді білої твердої речовини, солі трифтороцтової кислоти (61 мг, 72 %) після ліофілізації.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,22 (s, 1H) 8,53 (d, 1H), 7,52-7,36 (m, 3H), 6,13 (s, 1H), 5,96 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,37 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,47 (m, 2H)

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₆H₃₀ClN₇O₃S потрібно: 556,18. Отримано 556,45.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 7,29, 99 %

Сполука 206



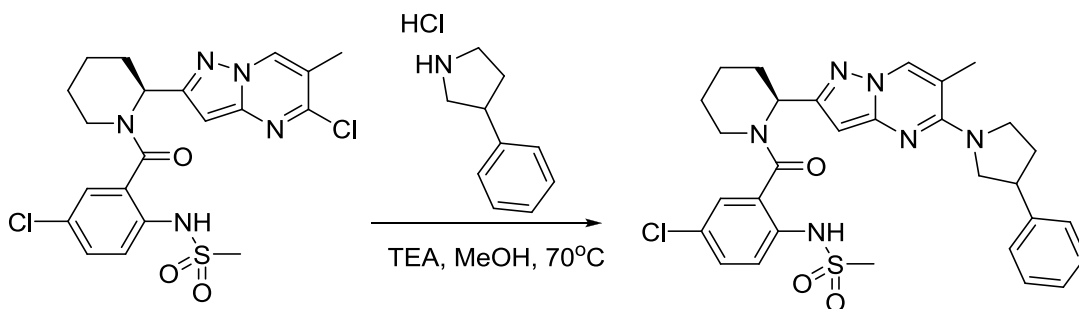
Слідуючи процедурі для сполуки 188, виходячи з проміжної сполуки 73, та отримували сполуку 206 у вигляді білої твердої речовини, солі трифтороцтової кислоти (80 мг, 89 %) після ліофілізації.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,41 (s, 1H), 9,23 (s, 1H) 8,58 (s, 1H), 7,54-7,35 (m, 3H), 6,17 (s, 1H), 5,97 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,85-3,58 (m, 5H), 3,33 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,11 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,04-1,73 (m, 9H), 1,63 (m, 1H), 1,52-1,21 (m, 3H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₉H₃₈ClN₇O₃S потрібно: 600,24. Отримано 600,16

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 6,35, 98 %

Сполука 207



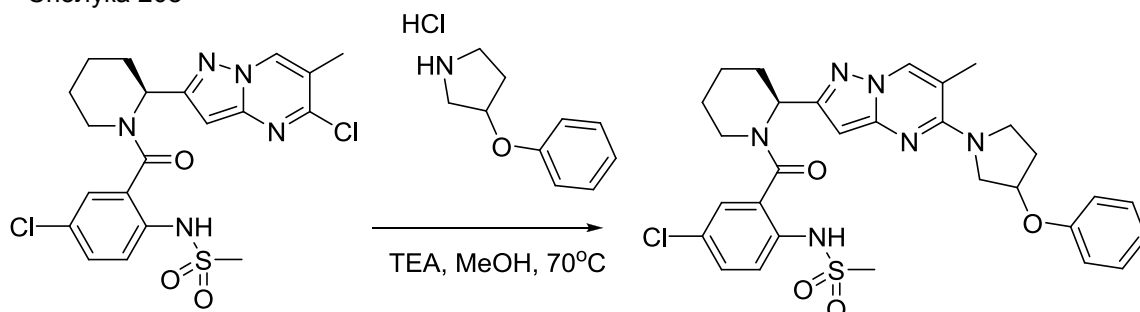
Слідуючи процедурі для сполуки 188, виходячи з проміжної сполуки 73, та отримували сполуку 207 у вигляді білої твердої речовини, солі трифтороцтової кислоти (37 мг, 85 %) після ліофілізації.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,25 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,94 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,31 (m, 2H), 1,98-1,81 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,57-1,25 (m, 3H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₃₀H₃₃ClN₆O₃S потрібно: 593,20. Отримано 593,37.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 7,77, 99 %

Сполука 208



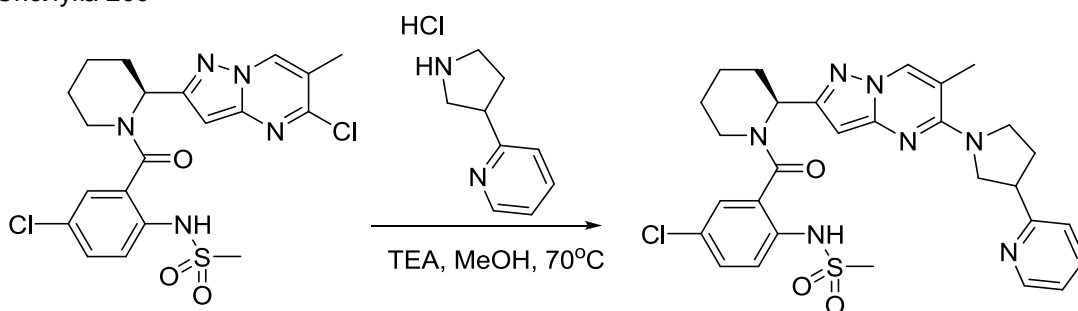
Слідуючи процедурі для сполуки 188, виходячи з проміжної сполуки 73, сполуку 208 отримували у вигляді білої твердої речовини, солі трифтороцтової кислоти (49 мг, 84 %) після ліофілізації.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,24 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 6,94 (m, 3H), 6,06 (s, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,11-3,62 (m, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,31 (m, 1H), 1,86 (m, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,62-1,23 (m, 4H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₃₀H₃₃ClN₆O₄S потрібно: 609,20. Отримано 609,16.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 7,99, 99 %

Сполука 209



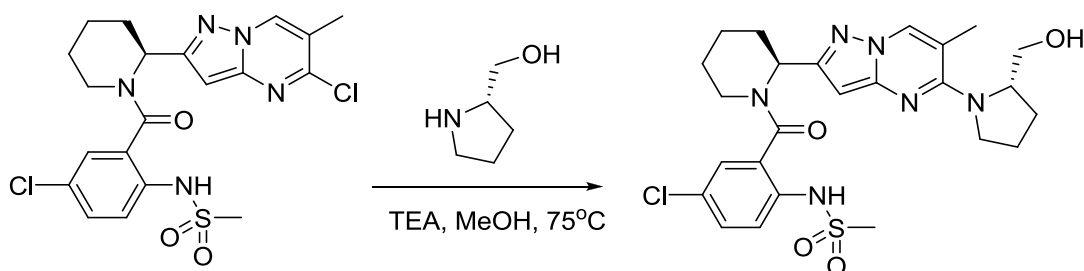
Слідуючи процедурі для сполуки 188, виходячи з проміжної сполуки 73, сполуку 209 отримували у вигляді білої твердої речовини, солі трифтороцтової кислоти (36 мг, 63 %) після ліофілізації.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,24 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,55-7,40 (m, 3H), 6,08 (s, 1H), 5,94 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,92-3,81 (m, 3H), 3,69 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,65-1,22 (m, 3H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₉H₃₂ClN₇O₃S потрібно: 594,20. Отримано 594,14.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,86, 98 %

Сполука 210



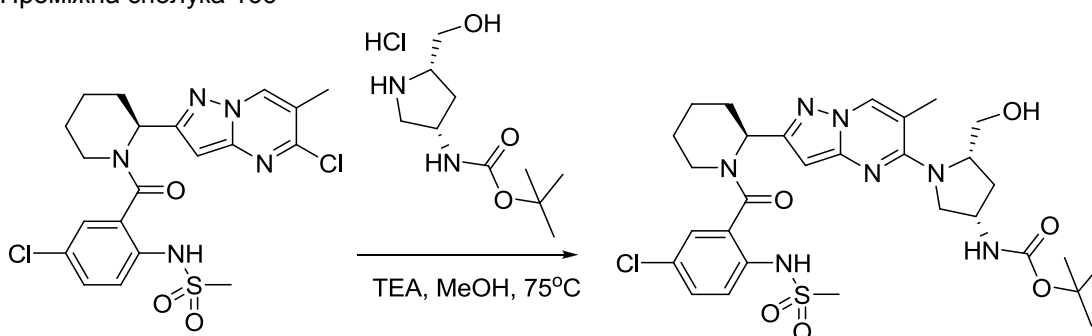
Слідуючи процедурі для сполуки 188, виходячи з проміжної сполуки 73, та отримували сполуку 210 у вигляді білої твердої речовини (67 мг, 86 %) після очищення способом колонкової хроматографії на силікагелі (15-90 % етилацетат у гексанах).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,26 (s, 1H) 8,49 (s, 1H), 7,55-7,30 (m, 3H), 6,08 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,34 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,97-1,86 (m, 5H), 1,74 (m, 1H), 1,62-1,27 (m, 4H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₅H₃₁ClN₆O₄S потрібно: 547,18. Отримано 547,11.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 6,22, 99 %

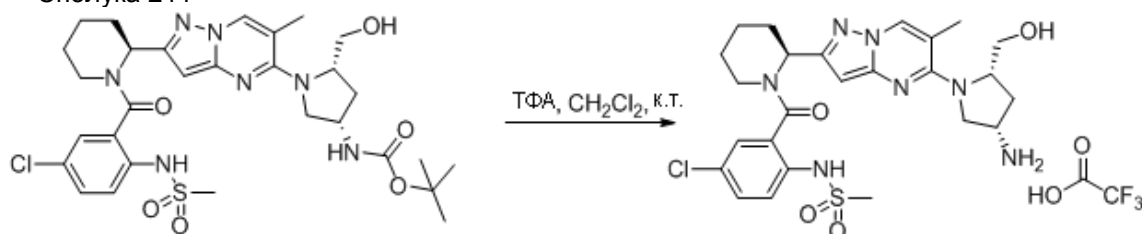
Проміжна сполука 166



Слідуючи процедурі для сполуки 188, виходячи з проміжної сполуки 73, проміжну сполуку 166 отримували у вигляді білої твердої речовини (87 мг, 81 %) після хроматографії на силікагелі (20-100 % етилацетат/гексани).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₃₀H₄₀ClN₇O₆S потрібно: 662,24. Отримано 662,19.

Сполука 211



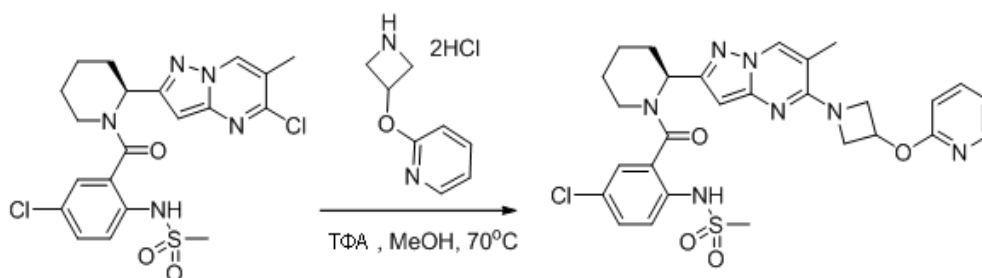
Слідуючи процедурі для сполуки 190, як вихідну речовину брали проміжну сполуку 166 (85 мг, 0,128 ммоль), та отримували сполуку 211 у вигляді рожевої твердої речовини, солі трифтороцтової кислоти (48 мг, 55 %) після сушки у вакуумі.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,22 (s, 1H) 8,59 (s, 1H), 8,06 (s, 3H), 7,54-7,38 (m, 3H), 6,14 (s, 1H), 5,97 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,81 (m, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,41-2,35 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,65-1,21 (m, 4H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₅H₃₂ClN₇O₄S потрібно: 562,19. Отримано 562,17.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,38, 95 %

Сполука 212



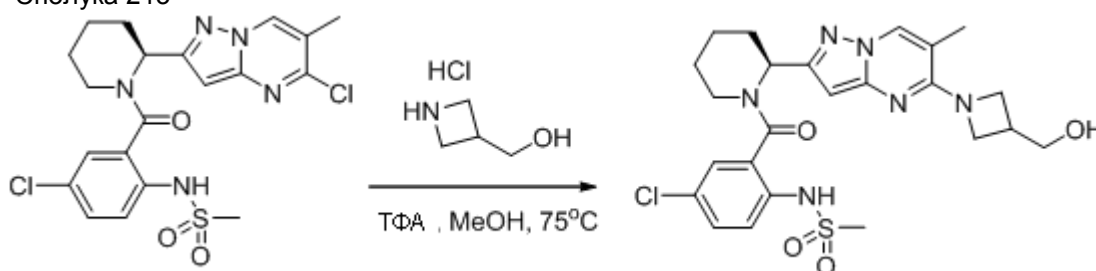
Слідуючи процедурі для сполуки 188, виходячи з проміжної сполуки 73, та отримували сполуку 212 у вигляді білої твердої речовини, солі трифтороцтової кислоти (35 мг, 59 %) після ліофілізації.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,19 (s, 1H) 8,50 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,54-7,38 (m, 4H), 6,15 (s, 1H), 5,96 (m, 1H), 4,72 (m, 3H), 4,23 (m, 3H), 3,21 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,67-1,18 (m, 4H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₈H₃₀ClN₇O₄S потрібно: 596,18. Отримано 596,14.

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,87, 99 %

Сполука 213



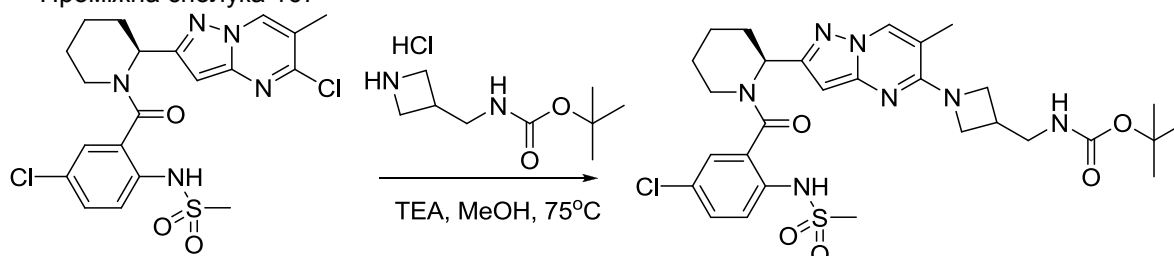
Слідуючи процедурі для сполуки 188, як вихідну речовину брали проміжну сполуку 73 (62 мг, 0,129 ммоль), та отримували сполуку 213 у вигляді білої твердої речовини, солі трифтороцтової кислоти (45 мг, 54 %) після ліофілізації.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,20 (s, 1H) 8,43 (s, 1H), 7,53-7,37 (m, 3H), 6,08 (s, 1H), 5,93 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,73 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,65-1,22 (m, 4H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₄H₂₉ClN₆O₄S потрібно: 533,17. Отримано 533,14.

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,45, 99 %

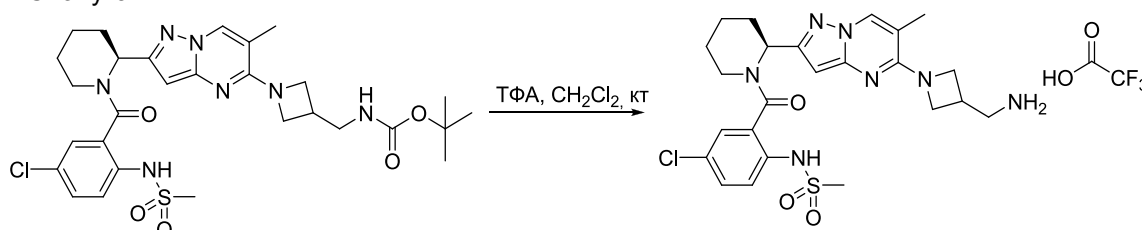
Проміжна сполука 167



Слідуючи процедурі для сполуки 188, виходячи з проміжної сполуки 73, та отримували проміжну сполуку 167 у вигляді білої твердої речовини, (84 мг, 93 %) після хроматографії на силікагелі (10-90 % етилацетат у гексанах).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₉H₃₈ClN₇O₅S потрібно: 632,23. Отримано 632,13.

Сполука 214



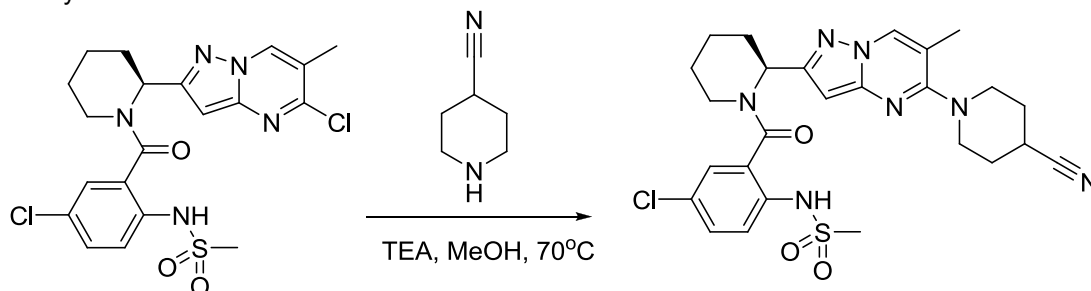
Слідуючи процедурі для сполуки 190, як вихідну речовину брали проміжну сполуку 167 (80 мг, 0,127 ммоль), та отримували сполуку 214 у вигляді білої твердої речовини, солі трифтороцтової кислоти (80 мг, 98 %) після сушки у вакуумі.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,21 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,80 (s, 3H), 7,52-7,31 (m, 3H), 6,11 (s, 1H), 5,95 (m, 1H), 4,93 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,71-1,22 (m, 4H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₄H₃₀ClN₇O₃S потрібно: 532,18. Отримано 532,09.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,15, 99 %

Сполука 215



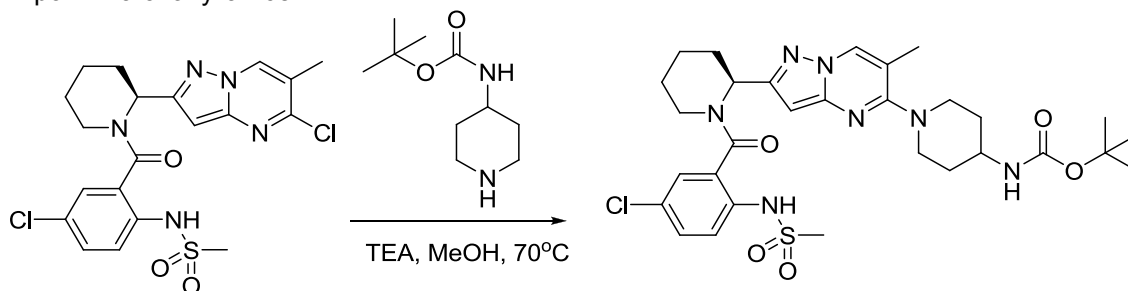
Слідуючи процедурі для сполуки 188, виходячи з проміжної сполуки 73, та отримували сполуку 215 у вигляді білої твердої речовини, солі трифтороцтової кислоти (64 мг, 73 %) після ліофілізації.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,17 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,52-7,37 (m, 3H), 6,35 (s, 1H), 5,99 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,21-3,08 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,88 (m, 3H), 1,63-1,22 (m, 5H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₆H₃₀ClN₇O₃S потрібно: 556,18. Отримано 556,45.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 7,60, 97 %

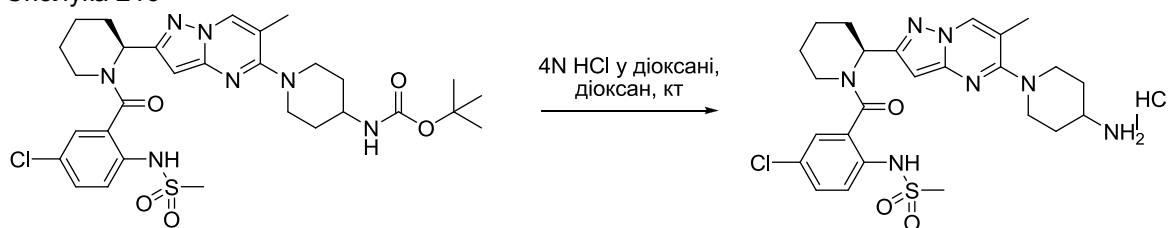
Проміжна сполука 168



Слідуючи процедурі для сполуки 188, виходячи з проміжної сполуки 73, та отримували проміжну сполуку 168 у вигляді білої твердої речовини, солі трифтороцтової кислоти (86 мг, 88 %) після ліофілізації.

РХМС m/z [M+H]⁺ C₃₀H₄₀ClN₇O₅S потрібно: 646,25. Отримано 646,46.

Сполука 216



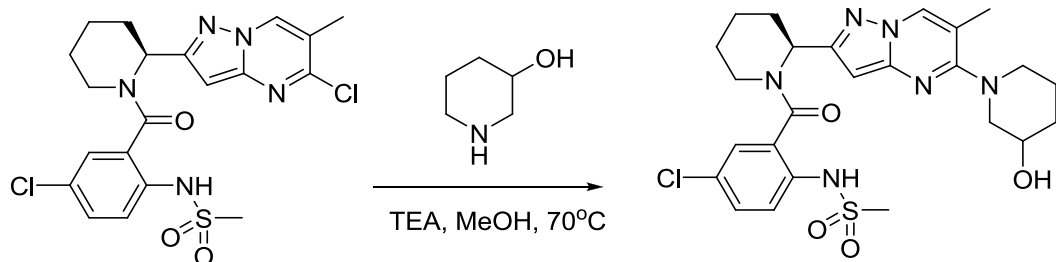
Слідуючи процедурі для сполуки 187, як вихідну речовину брали проміжну сполуку 168 (78 мг, 0,120 ммоль), та отримували сполуку 216 у вигляді білої твердої речовини, солі соляної кислоти (68 мг, 97 %).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,18 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,25 (s, 3H), 7,55-7,38 (m, 3H), 6,32 (s, 1H), 5,98 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,65 (m, 0,5H), 3,46 (m, 0,5H), 3,22 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,89 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,75-1,27 (m, 6H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₅H₃₂ClN₇O₃S потрібно: 546,20. Отримано 546,41.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,50, 98 %

Сполука 217



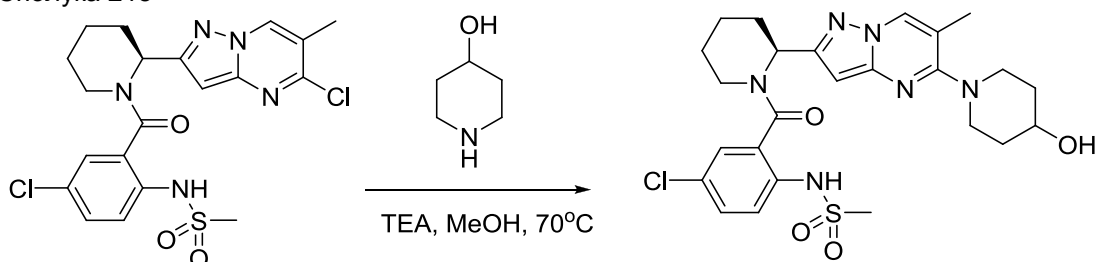
Слідуючи процедурі для сполуки 188, як вихідну речовину брали проміжну сполуку 73 (61,2 мг, 0,131 ммоль), та отримували сполуку 217 у вигляді білої твердої речовини, солі трифтороцтової кислоти (69 мг, 80 %) після ліофілізації.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,19 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,54-7,37 (m, 3H), 6,29 (s, 1H), 5,98 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,94-1,77 (m, 3H), 1,72-1,25 (m, 6H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₅H₃₁ClN₆O₄S потрібно: 547,18. Отримано 547,40.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 6,78, 99 %

Сполука 218



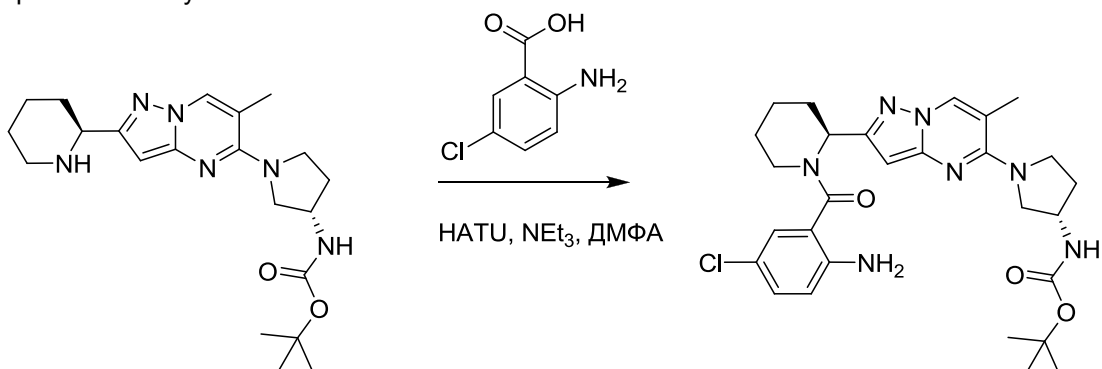
Слідуючи процедурі для сполуки 188, виходячи з проміжної сполуки 73, та отримували сполуку 218 у вигляді білої твердої речовини, солі трифтороцтової кислоти (58 мг, 67 %) після ліофілізації.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 9,14 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,49-7,32 (m, 3H), 6,25 (s, 1H), 5,94 (m, 1H), 4,85 (br s, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,97-2,85 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,79 (m, 3H), 1,62-1,18 (m, 4H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₅H₃₁ClN₆O₄S потрібно: 547,18. Отримано 547,45.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 6,53, 99 %

Проміжна сполука 169

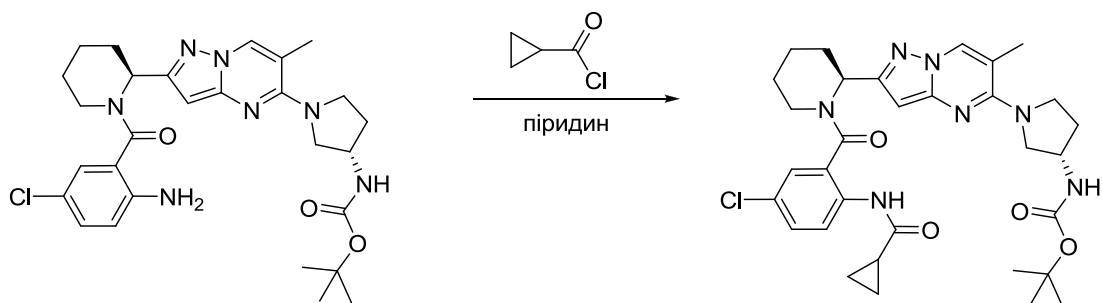


2-аміно-5-хлоробензойну кислоту (82 мг, 0,48 ммоль), HATU (228 мг, 0,6 ммоль) розчиняли у безводному ДМФА (2 мл). Після активації впродовж 1 години, до зазначеної вище сполуки додавали проміжну сполуку 130 (120 мг, 0,3 ммоль) та триетиламін (0,17 мл). Реакційну суміш перемішували у атмосфері азоту впродовж 2 годин. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням проміжної сполуки 169. (Вихід 134 мг, 81 %).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₈H₃₆ClN₇O₃ потрібно: 554,26. Отримано 554,18

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,00, 98 %

Проміжна сполука 170



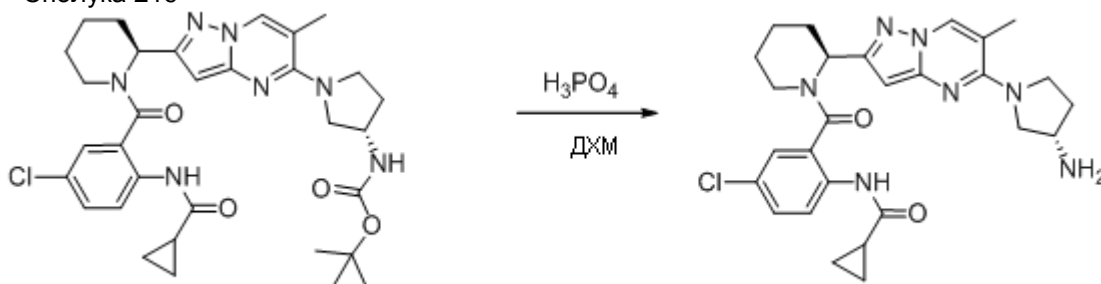
Проміжну сполуку 169 (40 мг, 0,072 ммоль) розчиняли у піридині (2 мл). Потім до зазначеної вище сполуки додавали циклопропан-хлорид-карбонову кислоту (9,1 мг, 0,087 ммоль). Реакційну суміш перемішували у атмосфері азоту впродовж 2 годин. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням проміжної сполуки 170. (Вихід 25 мг, 64 %).

5

РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_{32}H_{40}ClN_7O_4$ потрібно: 622,28. Отримано 622,06

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,83, 98 %

Сполука 219



10

Проміжну сполуку 170 (25 мг, 0,04 ммоль) розчиняли у ДХМ (0,2 мл). Потім до зазначеної вище сполуки додавали фосфорну кислоту (7,9 мг, 0,08 ммоль). Реакційну суміш перемішували у атмосфері азоту впродовж 5 хвилин. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 219. (Вихід 6 мг, 24 %).

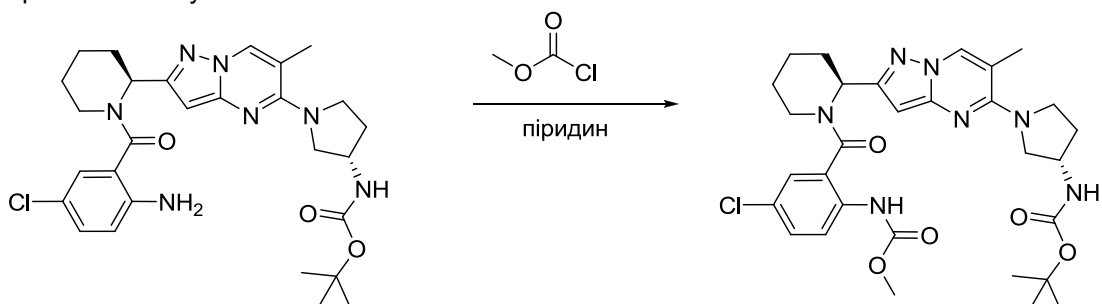
15

1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 8,19 (s, 1H), 7,34 (bs, 2H), 5,93-5,82 (m, 2H), 5,39 (s, 1H), 3,91-3,89 (m, 4H), 3,80-3,69 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,06-1,84 (m, 4H), 1,73-1,48 (m, 5H), 0,88-0,80 (m, 4H).

РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_{27}H_{32}ClN_7O_2$ потрібно: 522,23. Отримано 522,08

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,02, 98 %

Проміжна сполука 171



20

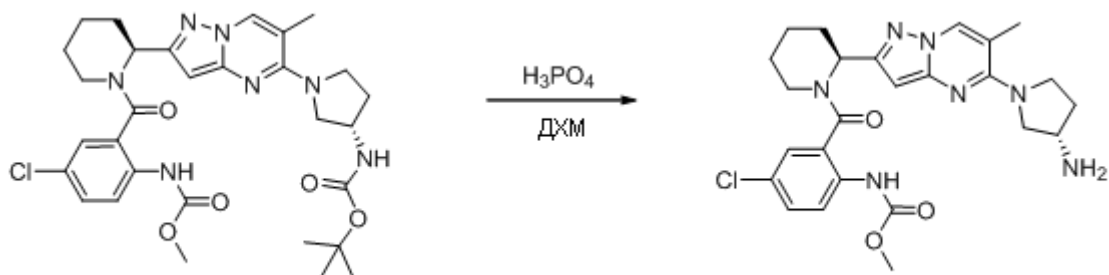
Проміжну сполуку 169 (40 мг, 0,072 ммоль) розчиняли у піридині (2 мл). Потім до зазначеної вище сполуки додавали метил-хлорформат (328 мг, 3,48 ммоль). Реакційну суміш перемішували у атмосфері азоту впродовж ночі. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням проміжної сполуки 171. (Вихід 31 мг, 79 %).

25

РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_{30}H_{38}ClN_7O_5$ потрібно: 612,26. Отримано 612,08

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,96, 98 %

Сполука 220



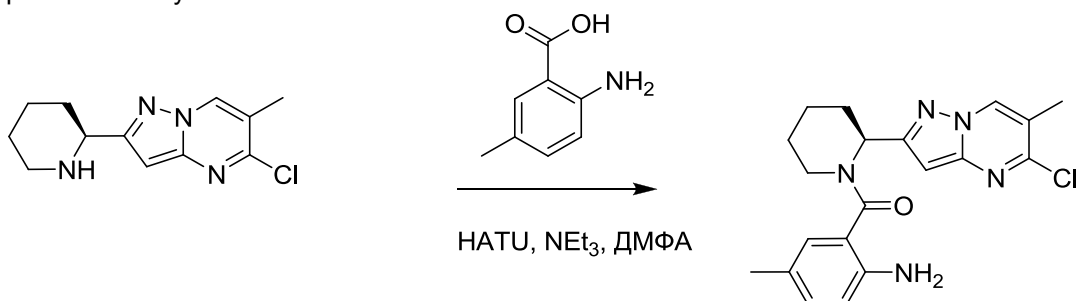
Проміжну сполуку 171 (30 мг, 0,05 ммоль) розчиняли у ДХМ (0,2 мл). Потім до зазначеної вище сполуки додавали фосфорну кислоту (9,6 мг, 0,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували у атмосфері азоту впродовж 5 хвилин. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 220. (Вихід 16 мг, 53 %).

^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 8,31-8,21 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 5,98-5,85 (m, 2H), 3,92-3,88 (m, 4H), 3,77-3,73 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,09-2,07 (m, 1H), 1,90 (bs, 1H), 1,64-1,44 (m, 5H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_3$ потрібно: 512,21. Отримано 512,14

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,24, 98 %

Проміжна сполука 172

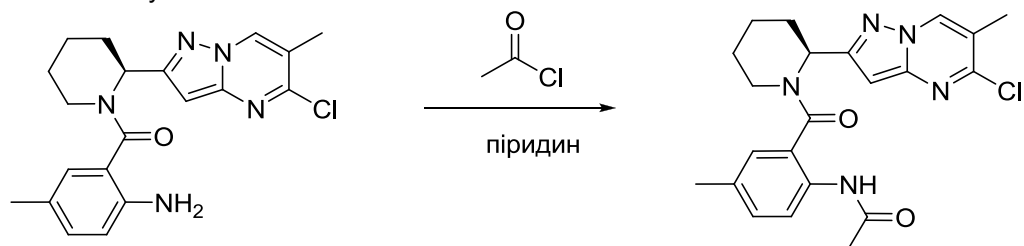


2-аміно-5-метилбензойну кислоту (316 мг, 2,09 ммоль), HATU (992 мг, 2,61 ммоль) розчиняли у безводному ДМФА (2 мл). Після активації впродовж 1 години, до зазначеної вище сполуки додавали проміжну сполуку 72 (500 мг, 1,74 ммоль) та триетиламін (0,7 мл). Реакційну суміш перемішували у атмосфері азоту впродовж 2 годин. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням проміжної сполуки 172. (Вихід 320 мг, 42 %).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}$ потрібно: 384,15. Отримано 383,99

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,00, 98 %

Проміжна сполука 173

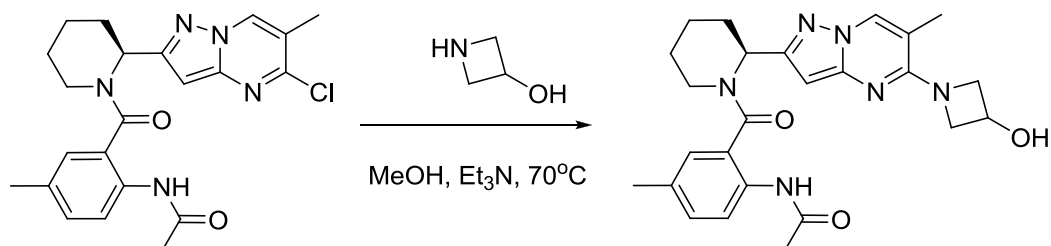


Проміжну сполуку 172 (320 мг, 0,84 ммоль) розчиняли у піридині (2 мл). Потім до зазначеної вище сполуки додавали ацетил-хлорид (78 мг, 1,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували у атмосфері азоту впродовж 30 хвилин. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням проміжної сполуки 173. (Вихід 305 мг, 86 %).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_2$ потрібно: 426,16. Отримано 425,89

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,40, 98 %

Сполука 221



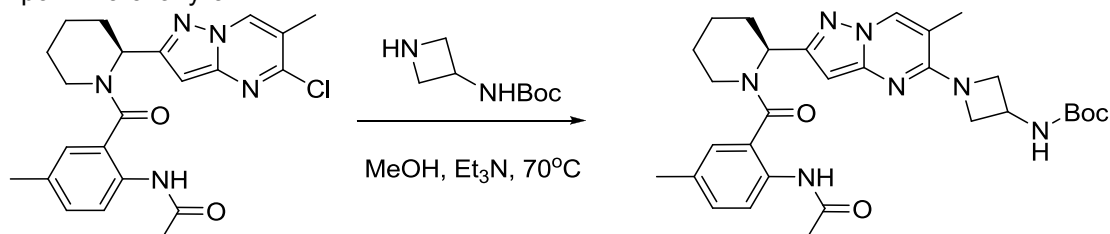
Проміжну сполуку 173 (35 мг, 0,09 ммоль) розчиняли у MeOH (5 мл). Потім до зазначеної вище сполуки додавали 3-гідроксиацетидин HCl сіль (100 мг, 0,9 ммоль) та триетиламін (184 мг, 1,82 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 70 °С впродовж 1 години. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 221. (Вихід 23 мг, 65 %).

¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,75-8,71 (m, 1H), 8,13-7,96 (m, 2H), 7,22-7,05 (m, 2H), 6,20-6,13 (m, 1H), 4,78-4,65 (m, 1H), 4,52-4,43 (m, 2H), 4,18-4,05 (m, 2H), 2,43-2,25 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,75-1,23 (m, 5H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₅H₃₀ClN₆O₃ потрібно: 463,24. Отримано 463,03

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,27, 98 %

Проміжна сполука 174

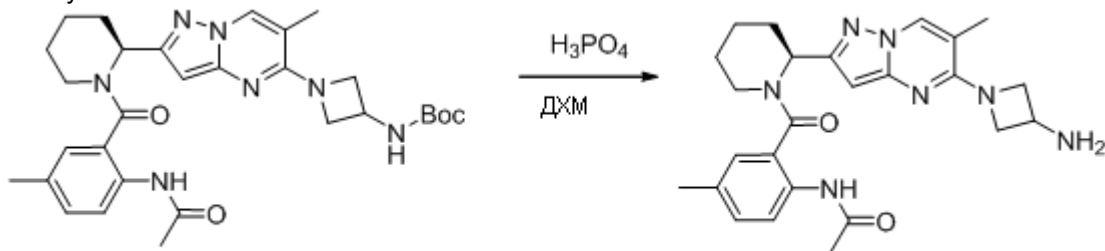


Проміжну сполуку 173 (30 мг, 0,06 ммоль) розчиняли у MeOH (2 мл). Потім до зазначеної вище сполуки додавали 3-бос-аміноацетидин (11 мг, 0,18 ммоль) та триетиламін (60 мкл). Реакційну суміш нагрівали при 70 °С впродовж 1 години. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням проміжної сполуки 174. (Вихід 30 мг, 75 %).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₃₀H₃₉N₇O₄ потрібно: 562,31. Отримано 562,16

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,27, 98 %

Сполука 222



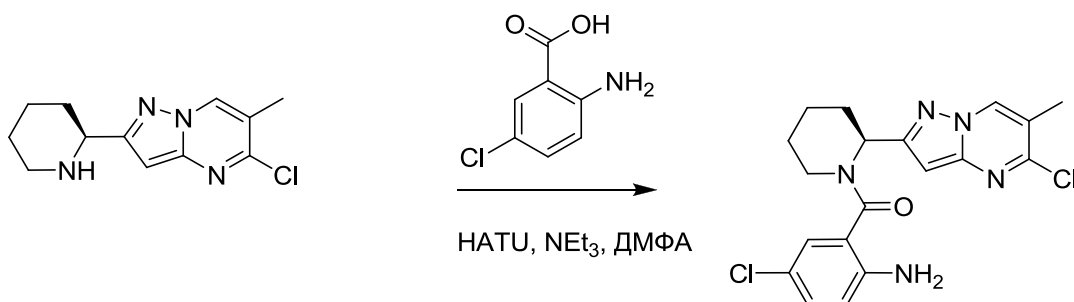
Проміжну сполуку 174 (10 мг, 0,018 ммоль) розчиняли у ДХМ (0,2 мл). Потім до зазначеної вище сполуки додавали фосфорну кислоту (3,6 мг, 0,036 ммоль). Реакційну суміш перемішували у атмосфері азоту впродовж 5 хвилин. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 222. (Вихід 3,5 мг, 43 %).

¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,72 (bs, 1H), 7,30-7,25 (m, 3H), 6,03 (s, 1H), 4,63-4,32 (m, 3H), 3,55-3,42 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,34-1,92 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,73-1,56 (m, 5H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₅H₃₁N₇O₂ потрібно: 462,25. Отримано 462,14

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,24, 98 %

Проміжна сполука 175

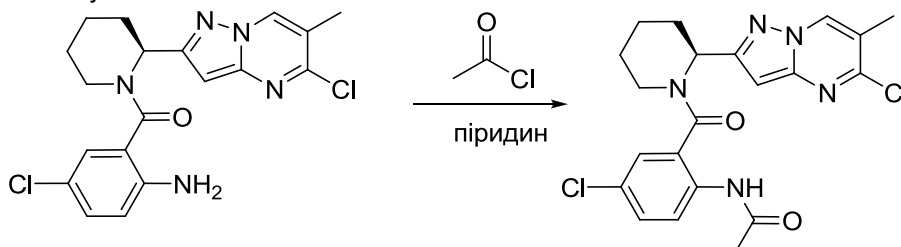


2-аміно-5-хлоробензойну кислоту (343 мг, 2,0 ммоль), HATU (1,22г, 3,2 ммоль) розчиняли у безводному ДМФА (5 мл). Після активації впродовж 1 години, до зазначеної вище сполуки додавали проміжну сполуку 72 (400 мг, 1,6 ммоль) та триетиламін (0,9 мл). Реакційну суміш перемішували у атмосфері азоту впродовж 2 годин. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням проміжної сполуки 175. (Вихід 320 мг, 42 %).

РХМС m/z $[M+H]^+$ C₁₉H₁₉Cl₂N₅O потрібно: 404,10. Отримано 403,99

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,56, 98 %

Проміжна сполука 176

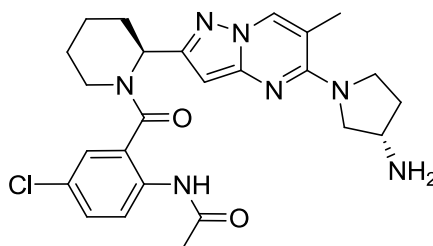


Проміжну сполуку 175 (30 мг, 0,07 ммоль) розчиняли у піридині (2 мл). Потім до зазначеної вище сполуки додавали ацетил-хлорид (8,7 мг, 0,11 ммоль). Реакційну суміш перемішували у атмосфері азоту впродовж 30 хвилин. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням проміжної сполуки 176. (Вихід 25 мг, 76 %).

РХМС m/z $[M+H]^+$ C₂₁H₂₁Cl₂N₅O₂ потрібно: 446,11. Отримано 445,84

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,43, 98 %

Сполука 223



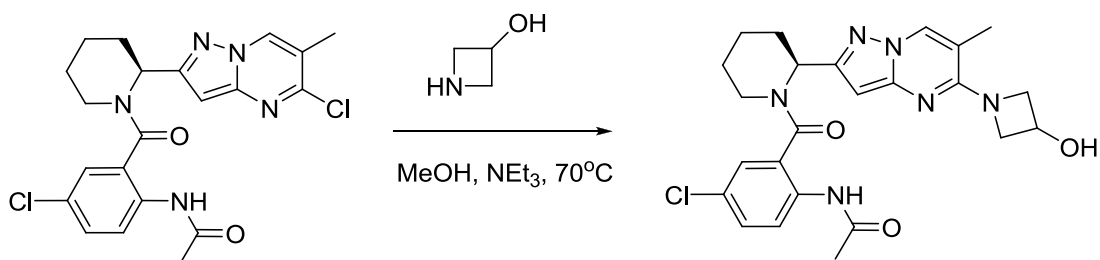
Зазначену у назві сполуку отримували способом, аналогічним способу, описаному для сполуки 222 з тією відмінністю, що виходили з проміжної сполуки 176 та використовували (S)-трет-бутил піролідін-3-ілкарбамат.

¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,28 (bs, 2H), 7,48-7,45 (m, 2H), 6,05 (bs, 1H), 4,03-3,85 (m, 2H), 3,84-3,59 (m, 2H), 3,42-3,18 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,71-1,56 (m, 4H), 1,46-1,31 (m, 3H).

РХМС m/z $[M+H]^+$ C₂₅H₃₀ClN₇O₂ потрібно: 496,21. Отримано 496,08

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,14, 98 %

Сполука 224



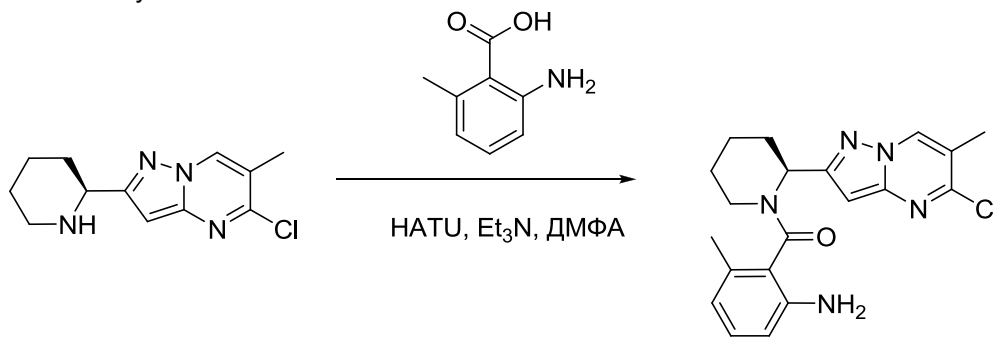
Проміжну сполуку 176 (25 мг, 0,06 ммоль) розчиняли у MeOH (5 мл). Потім до зазначеної вище сполуки додавали 3-гідроксипропидин HCl сіль (12 мг, 0,11 ммоль) та триетиламін (24 мг, 0,24 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 70 °C впродовж 1 години. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 224. (Вихід 23 мг, 85 %).

¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,19 (s, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 6,04-5,94 (m, 2H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,52 (t, J=7,2 Гц, 2H), 4,09 (dd, J=4,0, 9,6 Гц, 2H), 3,43-3,02 (m, 3H), 2,43-2,20 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,96 (bs, 3H), 1,55-1,54 (m, 4H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₄H₂₇ClN₆O₃ потрібно: 483,18. Отримано 483,05

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,30, 98 %

Проміжна сполука 177

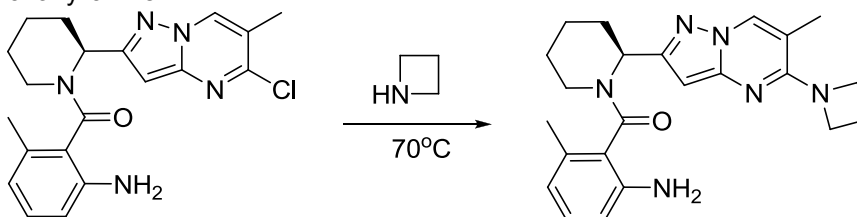


2-аміно-5-метилбензойну кислоту (84 мг, 0,56 ммоль), HATU (266 мг, 0,7 ммоль) розчиняли у безводному ДМФА (5 мл). Після активації впродовж 1 години, до зазначеної вище сполуки додавали проміжну сполуку 72 (100 мг, 0,35 ммоль) та триетиламін (0,2 мл). Реакційну суміш перемішували у атмосфері азоту впродовж 2 годин. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням проміжної сполуки 177. (Вихід 42 мг, 36 %).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₀H₂₂ClN₅O потрібно: 384,87. Отримано 384,80

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,76, 98 %

Проміжна сполука 178

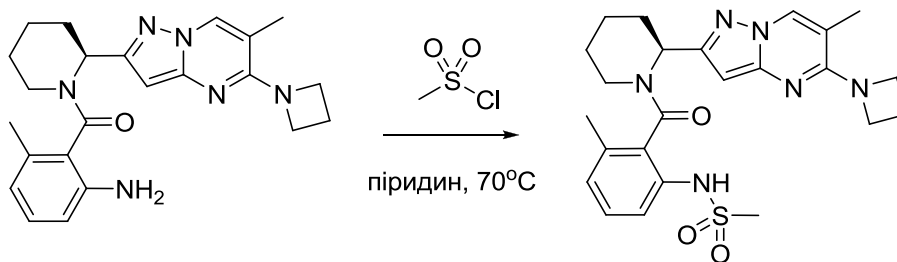


Проміжну сполуку 177 (42 мг, 0,11 ммоль) розчиняли у ацетидині (1 мл). Реакційну суміш нагрівали при 70 °C впродовж 1 години. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням проміжної сполуки 178. (Вихід 40 мг, 91 %).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₃H₂₈N₆O потрібно: 405,23. Отримано 405,15

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,40, 98 %

Сполука 225



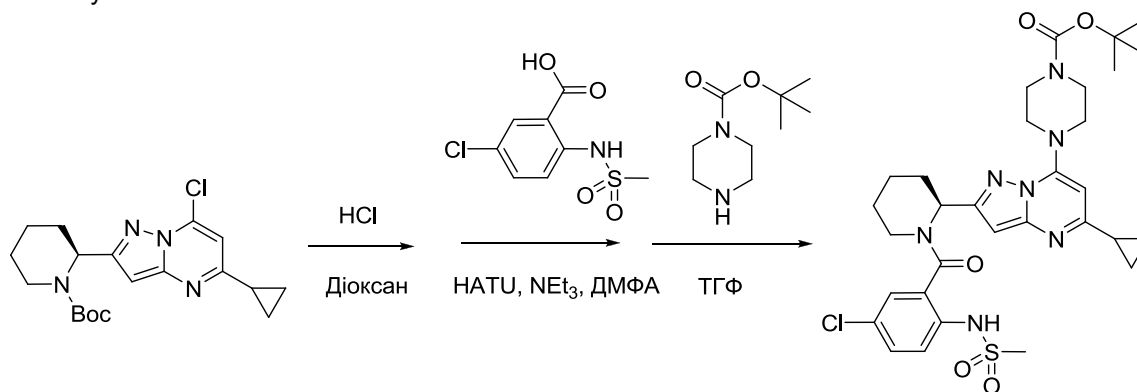
Проміжну сполуку 178 (30 мг, 0,07 ммоль) розчиняли у піридині (2 мл). Потім до зазначеної вище сполуки додавали метансульфоніл-хлорид (171 мг, 1,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували у атмосфері азоту впродовж 30 хвилин. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки 225. (Вихід 11 мг, 32 %).

^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 9,38 (s, 0,5H), 8,62 (s, 0,5H), 7,48 (d, $J=7,2$ Гц, 0,5H), 7,40-7,21 (m, 2H), 7,05 (d, $J=7,2$ Гц, 0,5H), 6,22 (d, $J=4,0$ Гц, 0,5H), 6,03 (s, 0,5H), 4,38-4,25 (m, 1H), 3,38-3,21 (m, 2H), 2,40-2,25 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,12-1,85 (m, 5H), 1,48-1,21 (m, 4H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ потрібно: 483,21. Отримано 483,13

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,79, 98 %

Сполука 226



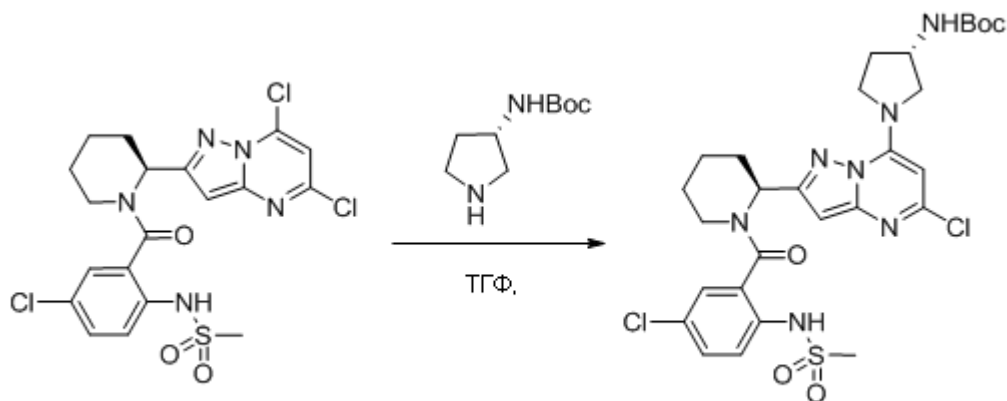
Проміжну сполуку 58 (80 мг, 0,21 ммоль) розчиняли у діоксані (2 мл), потім додавали HCl (0,1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Розчинники видаляли роторним випарюванням та додавали осад до розчину 5-хлор-2-метансульфонамідобензойної кислоти (72 мг, 0,29 ммоль), HATU (138 мг, 0,36 ммоль) у ДМФА (3 мл). До зазначеної вище реакційній суміші додавали триетиламін (0,1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакцію гасили насиченим сольовим розчином (5 мл) та екстрагували EtOAc (20 мл). Органічні розчинники випарювали розчиняли у ТГФ (2 мл). Потім до зазначеної вище сполуки додавали 1-бос-піперазин (18 мг, 0,09 ммоль). Реакційну суміш перемішували у атмосфері азоту впродовж ночі. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 226. (Вихід 32 мг, 23 %).

^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,50 (bs, 1H), 7,28 (bs, 2H), 6,14 (bs, 1H), 5,95 (s, 1H), 3,60-3,41 (m, 7H), 2,98-2,85 (m, 3H), 2,22 (bs, 1H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,66-1,48 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 1,17 (s, 3H), 1,04-0,78 (m, 5H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{ClN}_7\text{O}_5\text{S}$ потрібно: 658,25. Отримано 658,15

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,93, 98 %

Проміжна сполука 179

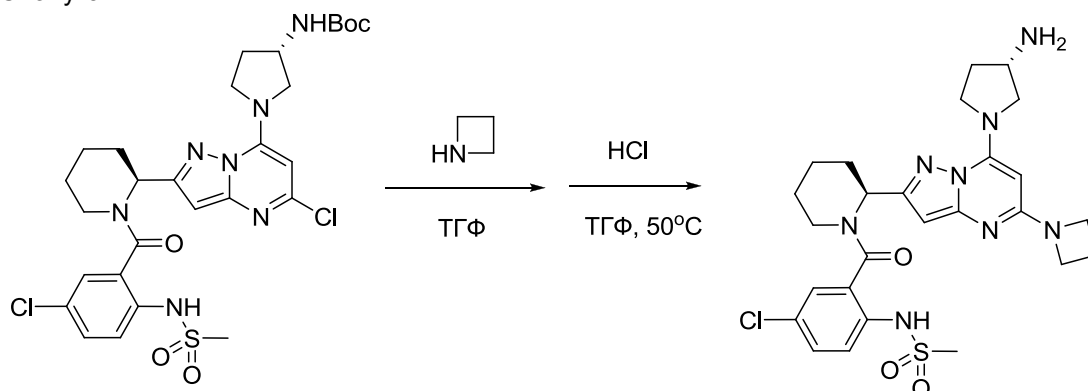


Проміжну сполуку 56 (30 мг, 0,06 ммоль) розчиняли у ТГФ (2 мл). Потім (S)-3-(бос-аміно)піролідін (12 мг, 0,06 ммоль) додавали до зазначеної вище сполуки. Реакційну суміш перемішували у атмосфері азоту впродовж 1 години. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад очищали за допомогою колонки Combiflash з одержанням проміжної сполуки 179 (Вихід 35 мг, 90 %).

РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_{28}H_{35}Cl_2N_7O_5S$ потрібно: 652,18. Отримано 652,01

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,90, 98 %

Сполука 227



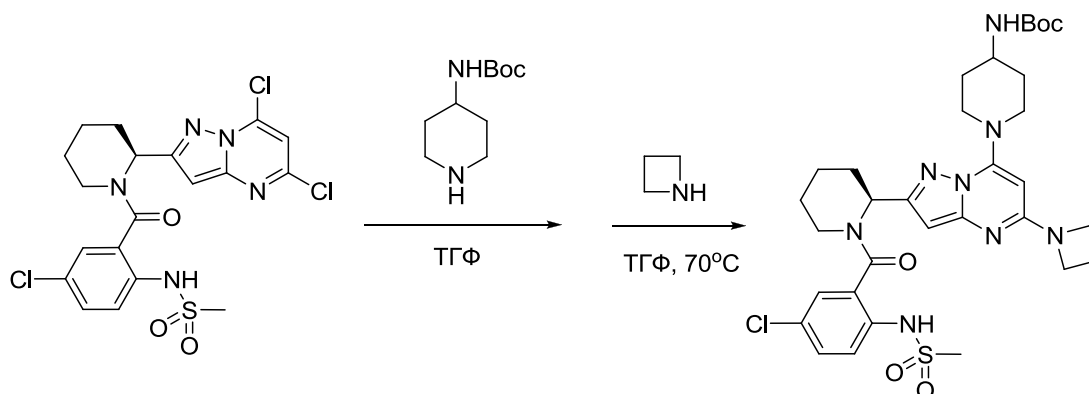
Проміжну сполуку 179 (25 мг, 0,04 ммоль) розчиняли у ТГФ (2 мл). Потім до зазначеної вище сполуки додавали ацетидин (0,5 мл). Реакційну суміш нагрівали при 70 °С впродовж 1 години. До вказаного вище розчину додавали HCl (0,5 мл), реакційну суміш нагрівали при 50° впродовж 10 хвилин. Реакцію гасили $NaHCO_3$ (5 мл) та екстрагували EtOAc (20 мл). Видаляли органічні розчинники роторним випарюванням. Осад очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 227. (Вихід 17 мг, 17 %).

1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,39-7,37 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,89-6,88 (m, 1H), 4,13-6,05 (m, 1H), 4,80-3,88 (m, 5H), 3,58-3,31 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,41-2,26 (m, 2H), 2,24-2,20 (m, 2H), 1,88-1,68 (m, 4H), 1,68-1,48 (m, 6H).

РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_{26}H_{33}ClN_8O_3S$ потрібно: 573,21. Отримано 573,22

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,10, 98 %

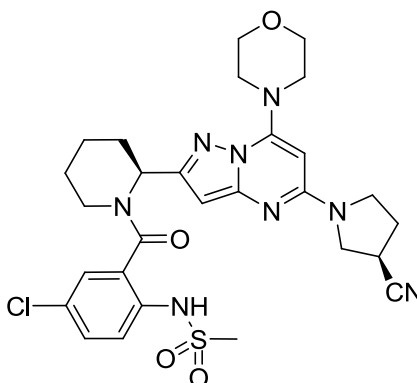
Проміжна сполука 180



Проміжну сполуку 56 (30 мг, 0,06 ммоль) розчиняли у ТГФ (2 мл). Потім до зазначеної вище сполуки додавали 4-(N-Вос-аміно)піперидин (12 мг, 0,06 ммоль). Реакційну суміш перемішували у атмосфері азоту впродовж 1 години. До реакційної суміші додавали ацетидин (0,5 мл) та перемішували впродовж ночі при кімнатній температурі. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад очищали за допомогою колонки Combiflash з одержанням проміжної сполуки 180 (Вихід 25 мг, 62 %).

РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_{32}H_{43}ClN_8O_5S$ потрібно: 687,28. Отримано 687,17
час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,78, 98 %

Сполука 228

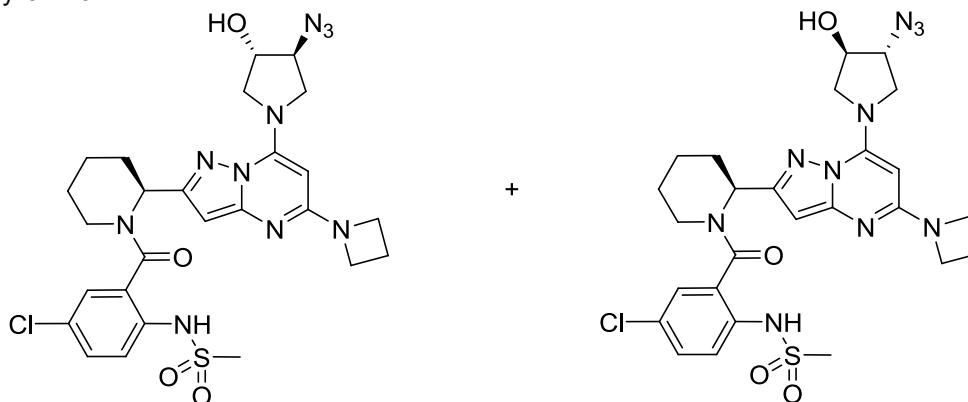


Зазначену у назві сполуку 228 отримували способом, аналогічним способу, описаному для сполуки 224, виходячи з проміжної сполуки 66.

1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,55 (bs, 2H), 7,31-7,20 (m, 2H), 6,24-6,13 (m, 1H), 3,94-3,60 (m, 6H), 3,29-3,14 (m, 3H), 2,97-2,85 (m, 5H), 2,39 (s, 3H), 2,20 (bs, 2H), 1,93 (bs, 2H), 1,68-1,42 (m, 5H).

РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_{28}H_{33}ClN_8O_4S$ потрібно: 613,20. Отримано 613,18
час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,55, 98 %

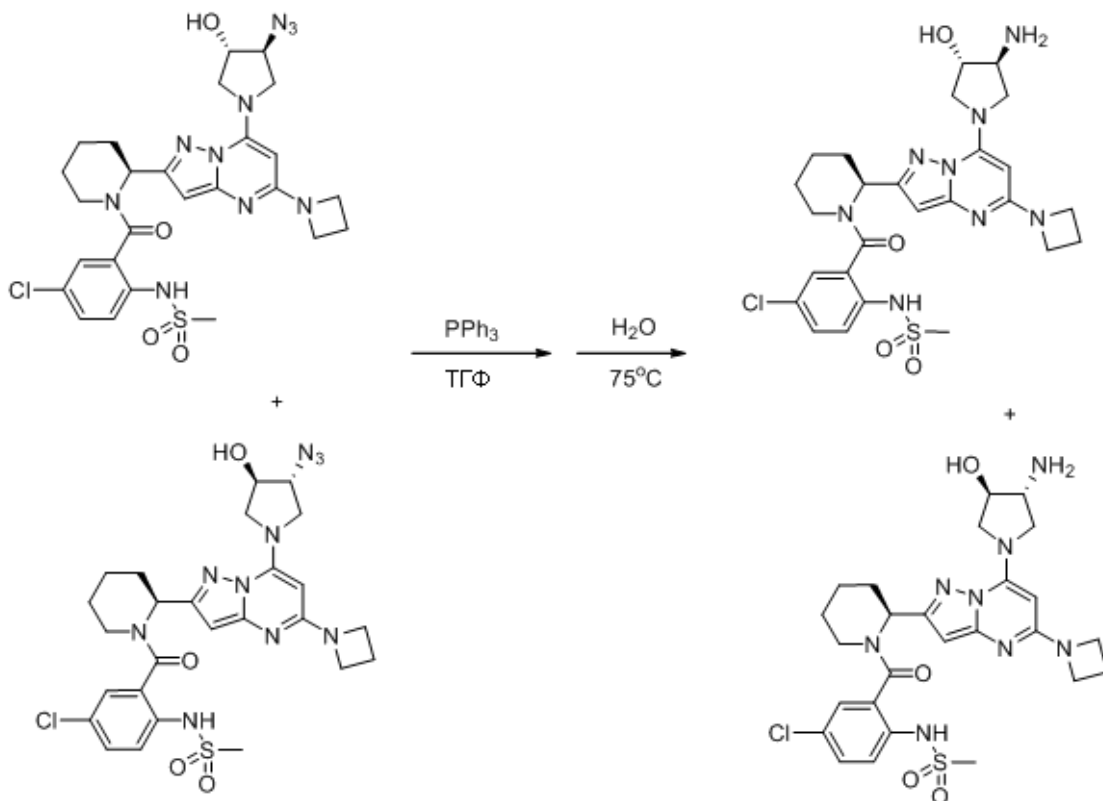
Сполука 229



Зазначену у назві сполуку 229 отримували способом, аналогічним способу, описаному для проміжної сполуки 180, з тією різницею, що виходили з проміжної сполуки 56 та проміжної сполуки 147. Спочатку з проміжної сполуки 147 знімали ВОС захист, як описано у процедурі приготування сполуки 179.

^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,85 (bs, 2H), 7,38-7,20 (m, 2H), 6,32-6,17 (m, 1H), 4,54-4,42 (m, 4H), 4,24-4,10 (m, 2H), 3,85-3,65 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,25 (bs, 2H), 1,98 (bs, 2H), 1,76-1,62 (m, 5H).

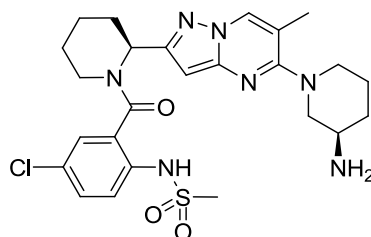
РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClN}_{10}\text{O}_4\text{S}$ потрібно: 615,19. Отримано 615,10
 час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,85, 98 %
 5 Сполука 230



Суміш ізомерів сполуки 229 (35 мг, 0,057 ммоль) розчиняли у ТГФ (2 мл). Потім до зазначеної вище сполуки додавали трифеніл-фосфін (22 мг, 0,085 ммоль), перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Потім до зазначеної вище сполуки додавали воду (1 мл) та нагрівали при 75° впродовж ночі. Видаляли розчинники роторним випарюванням. Осад очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 230 у вигляді суміші транс ізомерів. (Вихід 18,0 мг, 54 %).

15 ^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,83 (bs, 2H), 7,35-7,22 (m, 2H), 6,41-6,24 (m, 1H), 4,35-4,32 (m, 4H), 4,21-4,11 (m, 2H), 3,80-3,62 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,21 (bs, 2H), 1,90 (bs, 2H), 1,74-1,60 (m, 5H).

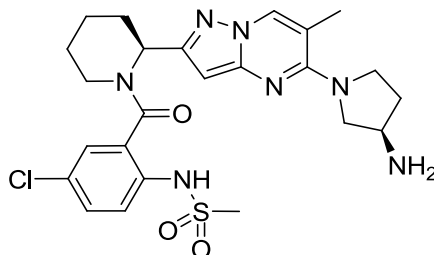
РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{ClN}_8\text{O}_4\text{S}$ потрібно: 589,20. Отримано 589,18
 час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,07, 98 %
 20 Сполука 231



Зазначену у назві сполуку 231 отримували способом, аналогічним способу, описаному для сполуки 220 з проміжної сполуки 73 та комерційно доступного (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату.

^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 8,82 (bs, 1H), 7,65-7,42 (m, 3H), 6,25 (s, 1H), 6,21-6,13 (m, 1H), 3,82-3,78 (m, 1H), 3,56-3,43 (m, 3H), 3,28-2,95 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,18-1,95 (m, 3H), 1,83-1,62 (m, 5H), 1,38-1,15 (m, 4H).

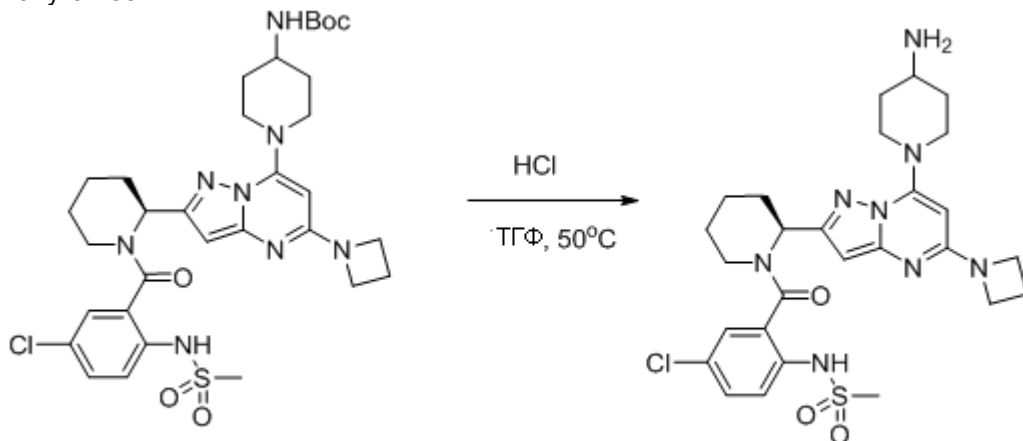
РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ потрібно: 546,20. Отримано 546,20
 час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,41, 98 %
 Сполука 232



Зазначену у назві сполуку 232 отримували способом, аналогічним способу, описаному для сполуки 231, виходячи з проміжної сполуки 73 та (R)-трет-бутил піролідін-3-ілкарбамату.

^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 8,62 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,65-7,40 (m, 4H), 6,13 (s, 1H), 6,05-5,95 (m, 1H), 3,95-3,86 (m, 2H), 3,81-3,60 (m, 2H), 3,58 (bs, 1H), 3,04-3,00 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,39-2,13 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,07-1,85 (m, 2H), 1,68-1,48 (m, 5H).

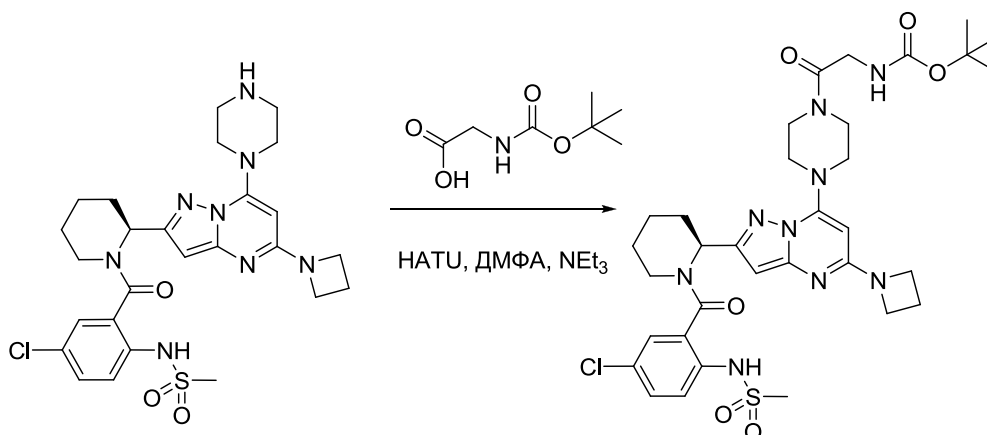
РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ потрібно: 532,18. Отримано 532,18
 час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,59, 98 %
 Сполука 233



Проміжну сполуку 180 (10 мг, 0,015 ммоль) розчиняли у ТГФ (2 мл). Потім до зазначеної вище сполуки додавали HCl (0,5 мл), реакційну суміш нагрівали при 50° впродовж 10 хвилин. Реакцію гасили NaHCO_3 (5 мл) та екстрагували EtOAc (20 мл). Видаляли органічні розчинники роторним випарюванням. Осад очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 233. (Вихід 8,0 мг, 94 %).

^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,36-7,23 (m, 3H), 5,96-5,89 (m, 2H), 5,18 (s, 1H), 4,19 (d, $J=10,8$ Гц, 2H), 4,04-3,95 (m, 4H), 3,26-3,21 (m, 1H), 2,91-2,83 (m, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,34-2,30 (m, 3H), 2,13 (bs, 1H), 1,97-1,91 (m, 3H), 1,60-1,38 (m, 6H).

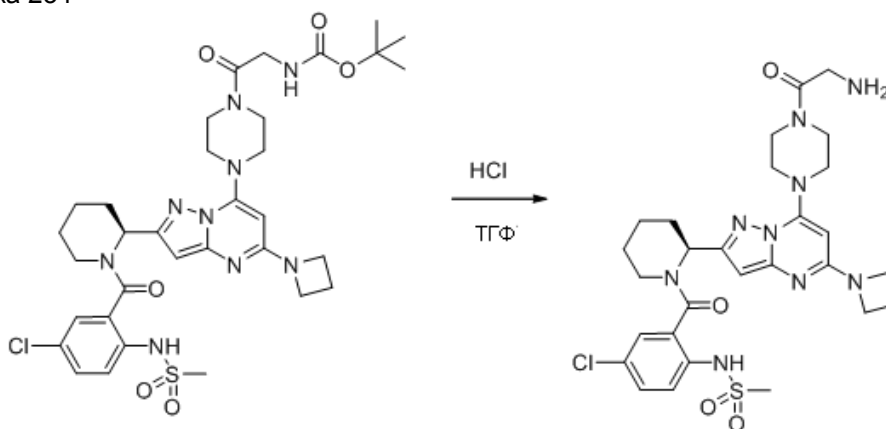
РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{ClN}_8\text{O}_3\text{S}$ потрібно: 587,22. Отримано 587,24
 час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,07, 98 %
 Проміжна сполука 181



Вос-амінооцтову кислоту (15 мг, 0,08 ммоль), HATU (38 мг, 0,1 ммоль) розчиняли у безводному ДМФА (2 мл). Після активації впродовж 1 години, до зазначеної вище сполуки додавали сполуку 45 (30 мг, 0,05 ммоль) та триетиламін (0,1 мл). Реакційну суміш перемішували у атмосфері азоту впродовж 2 годин. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад очищали способом колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням проміжної сполуки 181. (Вихід 16 мг, 42 %).

РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_{20}H_{22}ClN_5O$ потрібно: 729,29. Отримано 729,17
час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,86, 98 %

Сполука 234



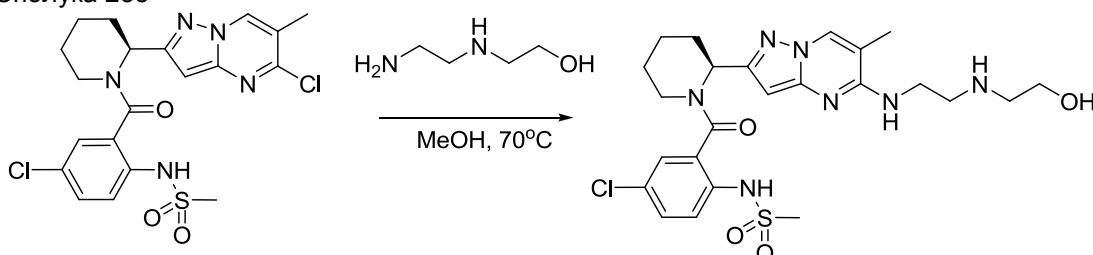
Проміжну сполуку 181 (10 мг, 0,014 ммоль) розчиняли у ТГФ (2 мл). Потім до зазначеної вище сполуки додавали HCl (0,5 мл), та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакцію гасили $NaHCO_3$ (5 мл) та екстрагували EtOAc (20 мл). Видаляли органічні розчинники роторним випарюванням. Осад очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 234. (Вихід 7,7 мг, 90 %).

1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,41-7,32 (m, 4H), 6,20-5,95 (m, 1H), 4,32 (t, $J=6,4$ Гц, 4H), 3,96-3,79 (m, 8H), 3,66 (bs, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,48 (bs, 2H), 2,25-1,91 (m, 4H), 1,66-1,59 (m, 5H).

РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_{29}H_{37}ClN_8O_4S$ потрібно: 629,23 Отримано 629,18

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 1,87, 98 %

Сполука 235



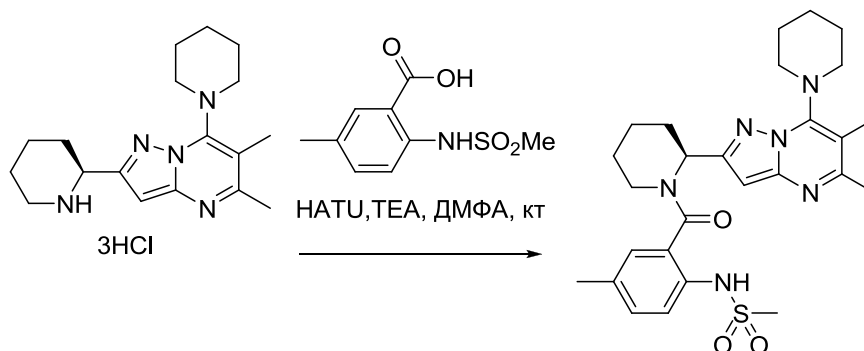
Проміжну сполуку 73 (50 мг, 0,1 ммоль) розчиняли у MeOH (2 мл). Потім до зазначеної вище сполуки додавали 2-(2-аміноетиламіно)етанол (11 мг, 0,11 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 70 °C впродовж ночі. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 235. (Вихід 37 мг, 64 %).

¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,55-8,30 (m, 1H), 7,45-7,27 (m, 2H), 6,10-5,96 (m, 2H), 4,88-3,34 (m, 4H), 3,09-2,70 (m, 5H), 2,47-2,31 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,13-1,53 (m, 6H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₄H₃₂ClN₇O₄S потрібно: 550,19. Отримано 550,15

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,17, 98 %

5 Сполука 236



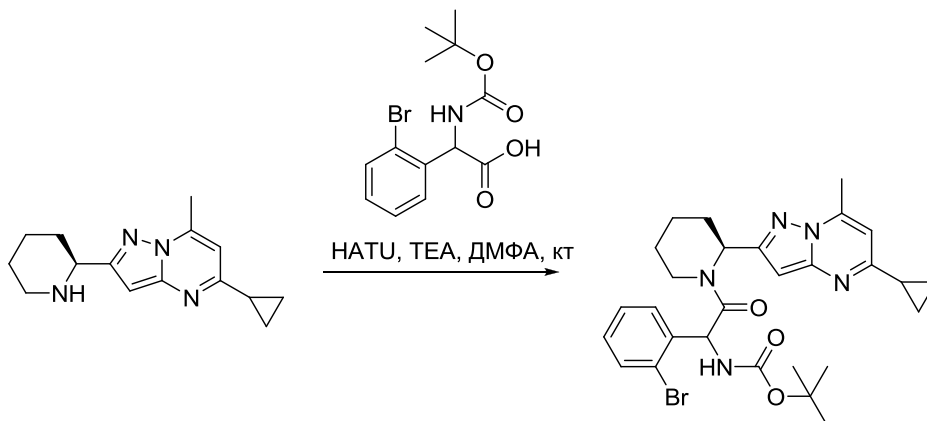
До розчину 5-метил-2-(метилсульфонамідо)бензойної кислоти (42,3 мг, 0,184 ммоль) у 4,5 мл безводного ДМФА при кімнатній температурі додавали HATU (81 мг, 0,213 ммоль). Через 45 хвилин перемішування, додавали проміжну сполуку 81 (55 мг, 0,130 ммоль), після чого відразу триетиламін (0,09 мл, 0,641 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі у атмосфері аргону. Потім суміш вливали у 50 мл H₂O та екстрагували три рази 50 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали 100 мл концентрованого сольового розчину, сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували при зниженому тиску, залишаючи осад. Продукт очищали методом препаративної ВЕРХ (15-100 % ацетонітрил (з 0,1 % трифтороцтової кислоти) у воді (з 0,1 % трифтороцтової кислоти)) з одержанням сполуки 236 (67,2 мг, 81 %) у вигляді білої твердої речовини, солі трифторацетату, після ліофілізації.

¹H-ЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 9,08 (s, 1H) 7,32-7,16 (m, 3H), 6,48 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,91-4,65 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,58 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,63-1,40 (m, 5H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₇H₃₆N₆O₃S потрібно: 525,26. Отримано 525,41

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,85, 99 %

Сполука 237



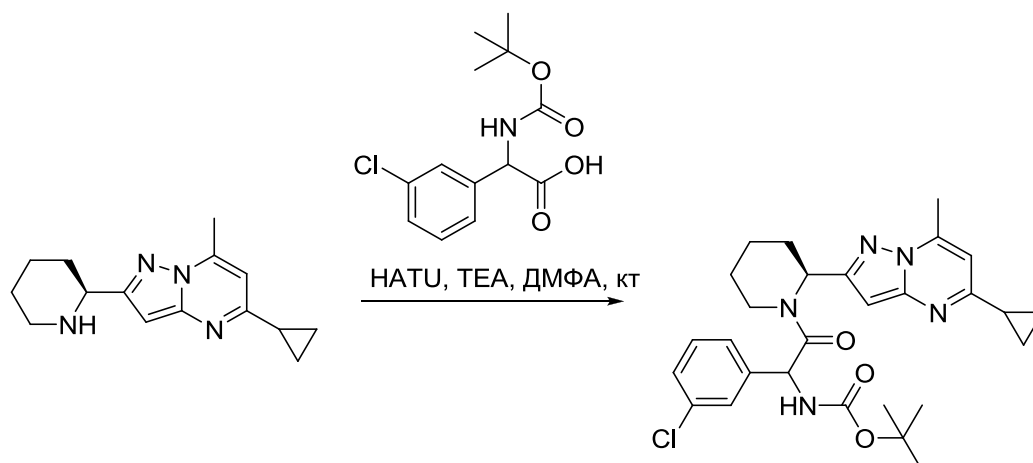
До розчину 2-(2-бромфеніл)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)оцтової кислоти (97,8 мг, 0,296 ммоль) у 3,0 мл безводного ДМФА при кімнатній температурі додавали HATU (85,8 мг, 0,226 ммоль). Через два години перемішування, додавали проміжну сполуку 31 (75 мг, 0,228 ммоль), після чого відразу триетиламін (0,11 мл, 0,798 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі у атмосфері аргону. Суміш потім додавали безпосередньо перед очищенням препаративною ВЕРХ (15-100 % ацетонітрил (з 0,1 % трифтороцтової кислоти) у воді (з 0,1 % трифтороцтової кислоти)) з одержанням сполуки 237 (73 мг, 47 %) у вигляді білої твердої речовини, солі трифтороцтової кислоти, після ліофілізації.

¹H-ЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 7,61 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,13-2,99 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,58 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,77-1,42 (m, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,12 (m, 3H), 1,00 (m, 4H).

РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₈H₃₄BrN₅O₃ потрібно: 568,18. Отримано 568,36.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 7,95, 99 % у вигляді суміші двох діастереомерів.

Сполука 238



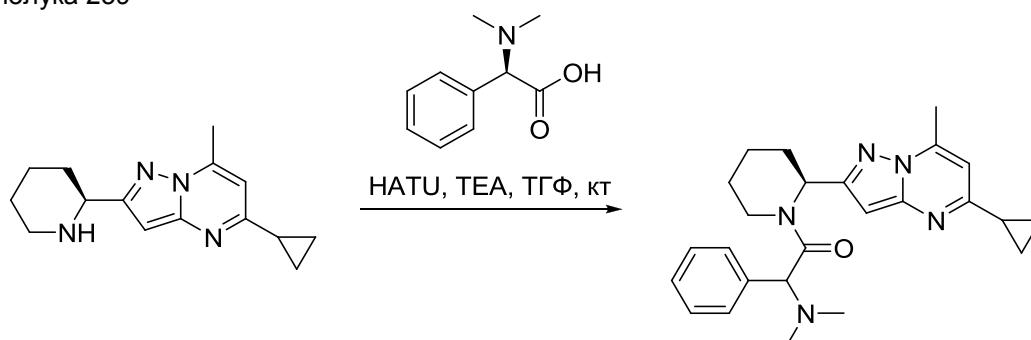
Слідуючи процедурі синтезу сполуки 237, брали як вихідну сполуку 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(3-хлорофеніл)оцтову кислоту (56,6 мг, 0,198 ммоль), та отримували сполуку 238 у вигляді палевої твердої речовини (47 мг, 48 %), солі трифтороцтової кислоти, після ліофілізації.

^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 7,51-7,34 (m, 4H), 6,85 (m, 1H), 6,03 (m, 0,5H), 5,89 (m, 0,5H), 5,78-5,57 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,42-2,25 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,63-1,40 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,29-1,17 (m, 3H), 1,09-0,92 (m, 4H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{ClN}_5\text{O}_3$ потрібно: 524,24. Отримано 524,40.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 8,01, 8,07, 99 % у вигляді суміші двох діастереомерів.

Сполука 239



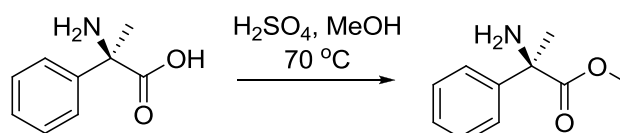
Слідуючи процедурі синтезу сполуки 237, брали як вихідну сполуку (R)-2-(диметиламіно)-2-фенілоцтову кислоту (35 мг, 0,195 ммоль) та ТГФ як розчинник, та отримували сполуку 239 у вигляді білої твердої речовини, солі трифтороцтової кислоти, суміші діастереомерів (40 мг, 50 %), після ліофілізації.

^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 10,1 (s, 1H), 7,51-7,36 (m, 5H), 6,81 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 5,84 (m, 1H), 5,79-5,49 (m, 2H), 5,05 (m, 0,5H), 4,30 (m, 0,5H), 3,57 (m, 0,5H), 3,05 (m, 0,5H), 2,87 (m, 3H), 2,38 (s, 6H), 2,31-2,20 (m, 4H), 2,04 (m, 1H), 1,55-1,13 (m, 4H), 1,03-0,75 (m, 4H).

РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}$ потрібно: 418,25. Отримано 418,43.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 5,49, 98 % у вигляді суміші двох діастереомерів.

Проміжна сполука 182

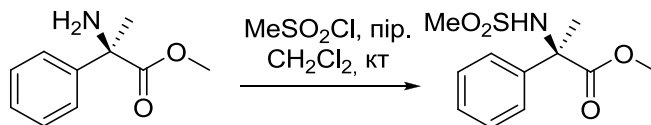


Розчин (R)-2-аміно-2-фенілпропанової кислоти (304 мг, 1,84 ммоль) та 0,7 мл концентрованої H_2SO_4 у 6,5 мл безводного метанолу нагрівали впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури, метанол концентрували при зниженому тиску. Осад поміщали у 40 мл води та додавали у ділільну лійку. Твердий карбонат натрію повільно додавали до тих пір, поки виділення газу не припиниться (pH 9-10). Водний шар екстрагували етилацетатом (3 \times 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали 100 мл насиченим NaHCO_3 (водн.) та 100 мл концентрованого сольового розчину, розділяли, сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 182 (225 мг, 68 %) у

вигляді маслянистого осаду, який використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 7,44 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,36 (s, 2H), 1,50 (s, 3H).

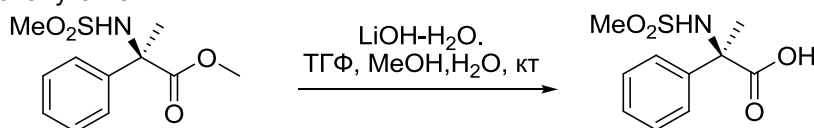
5 Проміжна сполука 183



До розчину проміжної сполуки 182 (225 мг, 1,25 ммоль) та піридину (0,30 мл, 3,75 ммоль) у 4 мл безводного CH₂Cl₂, повільно додавали метан-сульфонілхлорид (0,15 мл, 1,91 ммоль). Після перемішування впродовж ночі, Реакцію гасили 30 мл 1Н НСl_(водн.). Водний шар екстрагували етилацетатом (3 × 30 мл) та промивали об'єднані органічні шари 1Н НСl_(водн.), потім насиченим сольовим розчином. Органічну фазу сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 183 (312 мг, 97 %) у вигляді жовто-зеленого маслянистого осаду, який використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

РХМС m/z [M+H]⁺ C₁₁H₁₅NO₄S потрібно: 258,08. Отримано 258,31.

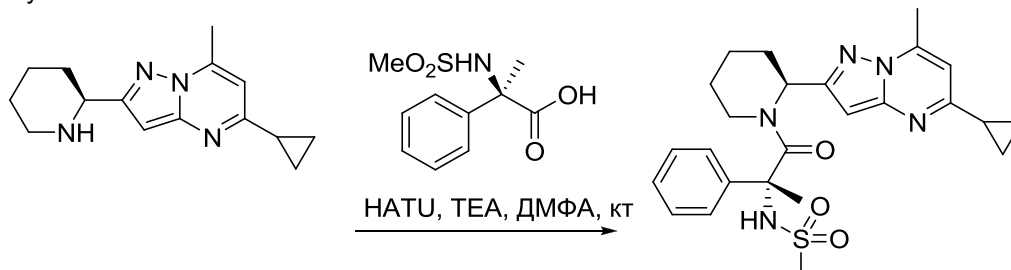
15 Проміжна сполука 184



Гідроксид літію моногідрат (507 мг, 12,1 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 183 (310 мг, 1,2 ммоль) у 15 мл 1:1:1 суміші ТГФ:MeOH:H₂O при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували впродовж ночі, потім окисляли 40 мл 1Н НСl_(водн.) та екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали 100 мл концентрованого сольового розчину, розділяли, сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 184 у вигляді маслянистого осаду (285 мг, 98 %).

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 13,1 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,86 (s, 3H).

25 Сполука 240



Слідуючи процедурі синтезу сполуки 237, брали як вихідну сполуку ДМФА розчин 31 (0,1 М, 2 мл, 0,2 ммоль), сполуку 240 отримували у вигляді білої твердої речовини (6,2 мг, 7 %), солі трифтороцтової кислоти, після ліофілізації.

30 РХМС m/z [M+H]⁺ C₂₅H₃₁N₅O₃S потрібно: 482,21. Отримано 482,41.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 7,16, 87 %.

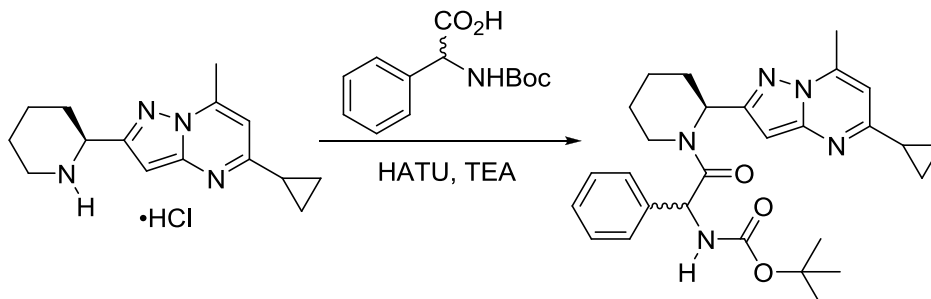
Сполука 241



35 Сполуку 243 (37 мг, 0,10 ммоль) у піридині (1,5 мл) обробляли метансульфоніл- хлоридом (200 мкл, 2,2 ммоль), та перемішували впродовж 18 годин. Суміш очищали методом препаративної ОФ-ЕРХ (5-00 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 241 (35 мг, 80 %) у вигляді білої твердої речовини:

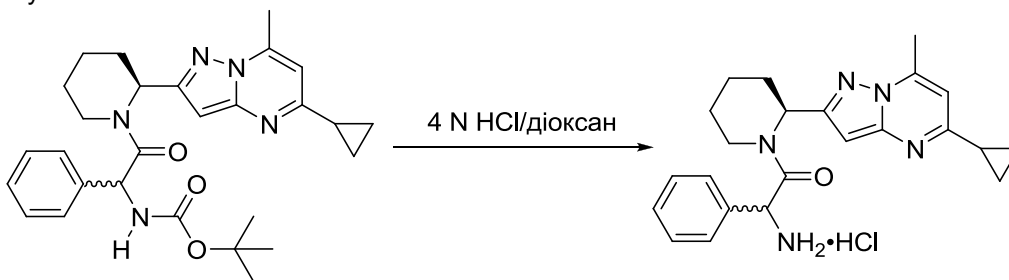
^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц, дані для обох ізомерів): δ 7,53 (m, 1H), 7,44 (m, 5H), 6,75 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,65 (br s, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,22 (br s, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 1,56 (m, 4H), 1,35 (m, 1H), 1,15 (m, 6H).

- 5 PX-МС (ESI) m/z 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 2,54 хвилини.
 Час утримання в ВЕРХ (ізомер А): 4,52 хвилини; t_R (ізомер В): 4,58 хвилини.
 Сполука 242



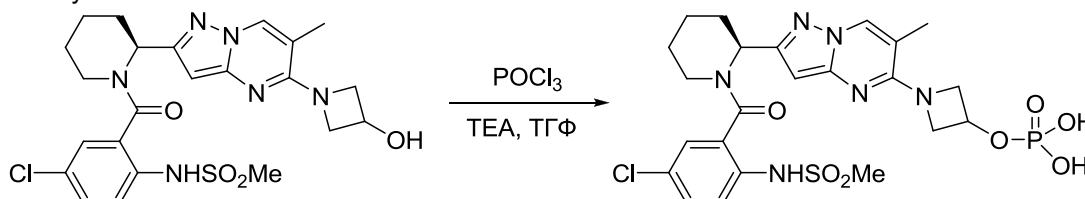
- 10 N-Вос-DL-фенілгліцин (49 мг, 0,20 ммоль) та HATU (86 мг, 0,23 ммоль) у ДМФА (5 мл) перемішували впродовж 1 години. Додавали проміжну сполуку 31 (38 мг, 0,15 ммоль) та триетиламін (52 мкл, 0,38 ммоль) та перемішували розчин впродовж 18 годин. Розчин розводили EtOAc (50 мл) та промивали насиченим NaHCO_3 (20 мл) та сушили (MgSO_4). Суміш піддавали 12 г SiO_2 очищенню за допомогою колонки Combiflash HP Gold (0-100 % EtOAc-гексани градієнт) з одержанням сполуки 242 (57 мг, 78 %) у вигляді білої твердої речовини:

- 15 PX-МС (ESI) m/z 490 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 2,88 хвилини.
 Час утримання в ВЕРХ (ізомер А): 5,37 хвилини; t_R (ізомер В): 5,45 хвилини.
 Сполука 243



- 20 Сполуку 242 (53 мг, 0,11 ммоль) обробляли сумішшю 4 N HCl/діоксан (3 мл) та перемішували впродовж 18 годин з одержанням сполуки 243 (42 мг, >99 %) у вигляді білої твердої речовини:

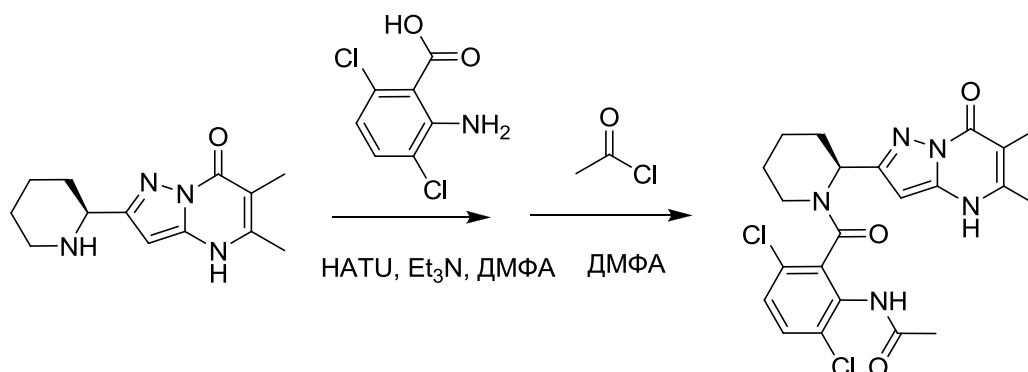
 PX-МС (ESI) m/z 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 1,71 хвилини.
 Час утримання в ВЕРХ 3,33 хвилини (ізомери нерозділені).
 Сполука 244



- 25 До розчину сполуки 92 (300 мг, 0,578 ммоль) у ТГФ при 0 °C додавали POCl_3 (500 мг, 3,27 ммоль) та TEA (410 мг, 4,06 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C впродовж 0,5 години та гасили триетиламоній бікарбонатним буфером (1M). Суміш концентрували очищали ВЕРХ з одержанням сполуки 244 (370 мг, містила приблизно 1 екв. ТФА, 90 %).

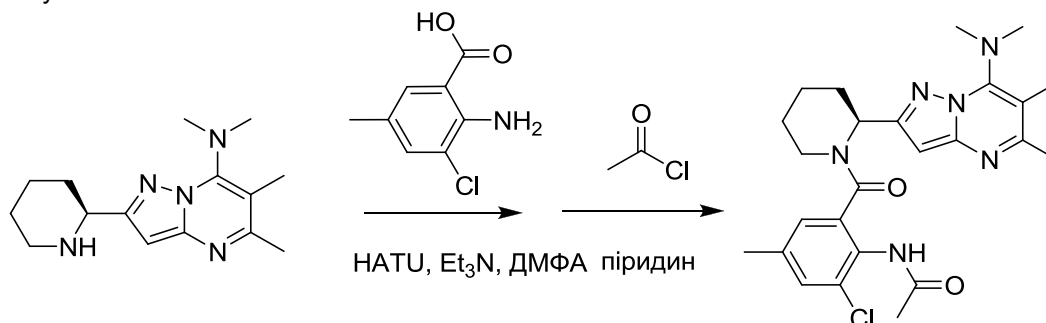
- 30 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,05 (brs), 8,72 (s), 8,53 (s), 7,62 (d, $J=8$ Гц), 7,36 (d, $J=8$ Гц), 7,3 (s), 7,26 (s), 6,27 (s), 6,09 (s), 5,23 (brs), 5,06 (brs), 4,81 (brs), 3,33 (m), 3,13 (m), 3,03 (s), 2,91 (s), 2,28 (s), 1,98 (m), 1,71 (m), 1,54 (m), 1,31 (m). ^{31}P ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ -2,198. MS=519,2 (М-фосфат) (627,2, якщо гасили MeOH з одержанням метилового ефіру, MS=627,2 (M+1), 625,2 (M-1)), час утримання = 2,93 хвилини (3,17 хвилини для SM).

- 35 Сполука 245



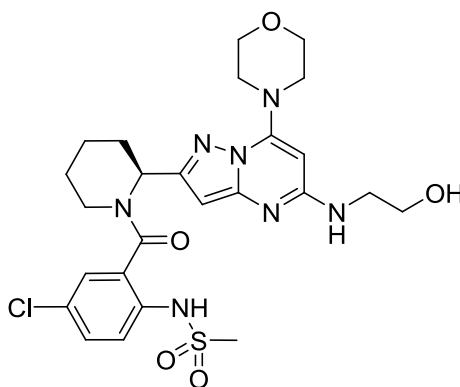
Проміжну сполуку 6 (50 мг, 0,156 ммоль), HATU (76 мг, 0,203 ммоль), 2-аміно-3,6-дихлоробензойну кислоту (39 мг, 0,187 ммоль) та триетиламін (0,1 мл) розчиняли у безводному ДМФА (1 мл). Через 1 годину до зазначеної вище суміші додавали МР-карбонатну смолу (100 мг) та поміщали реакційну посудину у шейкер на ніч. Реакційну суміш потім фільтрували та додавали ацетил-хлорид (14,6 мг, 0,187 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 10 хвилин. Реакційну суміш фільтрували, очищали препаративною ВЕРХ з одержанням сполуки 245. (Вихід 34 мг, 35 %).

РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_{22}H_{23}Cl_2N_5O_3$ потрібно: 476,12. Отримано 476,15
 час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,19, 98 %
 Сполука 246



2-аміно-5-метил-3-хлоробензойну кислоту (20 мг, 0,069 ммоль), HATU (53 мг, 0,087 ммоль) розчиняли у безводному ДМФА (2 мл). Після активації впродовж 1 години, до зазначеної вище сполуки додавали проміжну сполуку 82 (біс-НСІ сіль, 32 мг, 0,058 ммоль) та триетиламін (0,1 мл). Реакційну суміш перемішували у атмосфері азоту впродовж 2 годин. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад розчиняли у піридині (1 мл). До вказаного вище розчину додавали ацетил-хлорид (5,4 мг, 0,070 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Розчинники видаляли роторним випарюванням та очищали осад способом колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки 246. (Вихід 18 мг, 51 %).

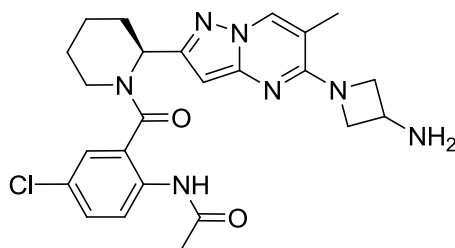
РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{31}ClN_6O_2$ потрібно: 483,22. Отримано 483,14
 час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,93, 98 %
 Сполука 247



Зазначену у назві сполуку 247 отримували способом, аналогічним способом, описаному для сполуки 67 з проміжної сполуки 56.

РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{32}ClN_7O_5S$ потрібно: 578,19. Отримано 578,24

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,24, 98 %
Сполука 248

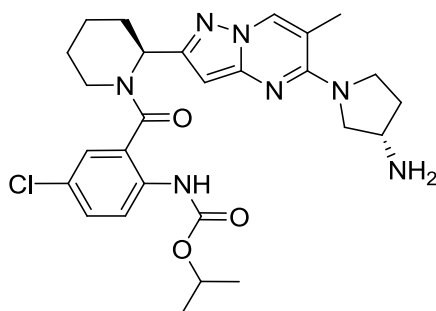


Зазначену у назві сполуку 248 отримували способом, аналогічним способу, описаному для сполуки 227 з проміжної сполуки 176.

РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_{24}H_{28}ClN_7O_2$ потрібно: 482,20. Отримано 482,24

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,35, 98 %

Сполука 249



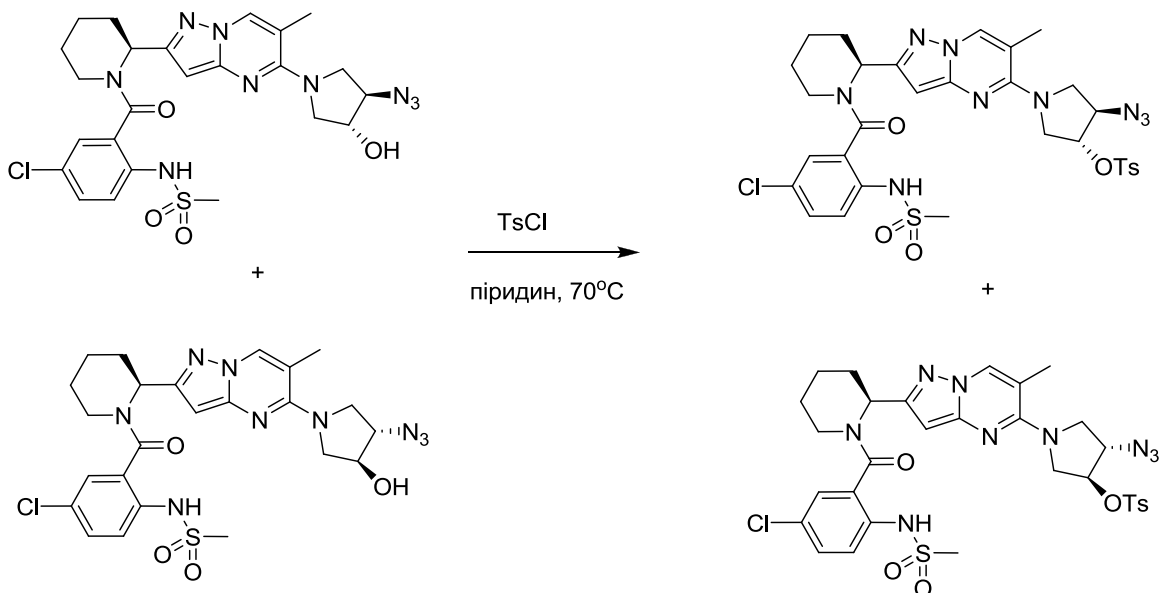
Зазначену у назві сполуку 249 отримували способом, аналогічним способу, описаному для сполуки 220, виходячи з проміжної сполуки 171.

РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_{27}H_{34}ClN_7O_3$ потрібно: 540,24. Отримано 540,31

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,68, 98 %

Проміжна сполука 185

15

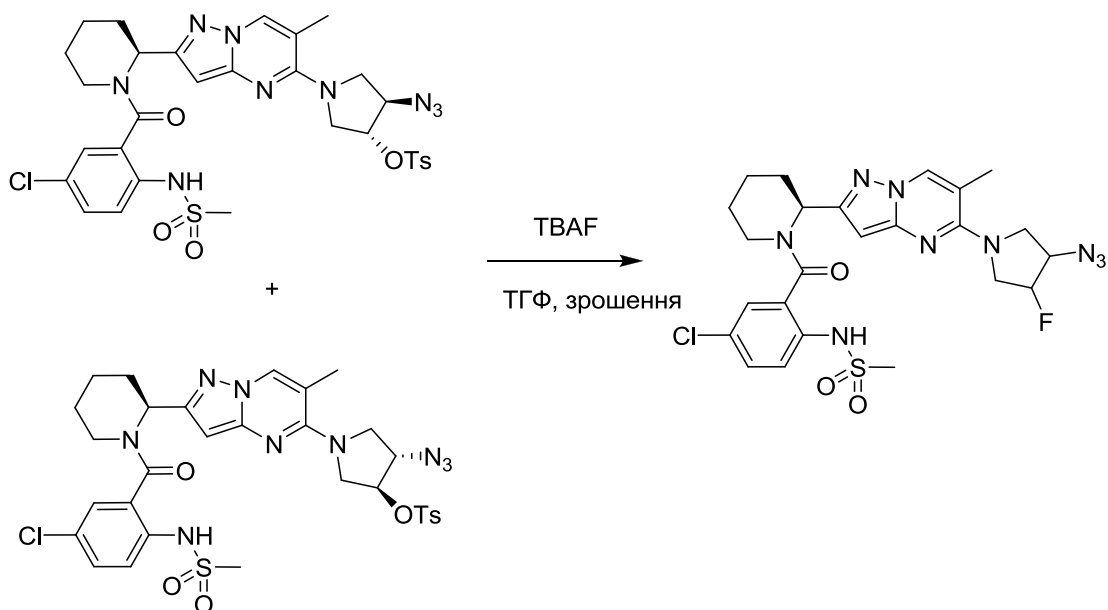


Сполуку 182 (64 мг, 0,11 ммоль) розчиняли у піридині (2 мл). Потім до зазначеної вище сполуки додавали тозил-хлорид (690 мг, 3,6 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 70 °С впродовж ночі. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад очищали за допомогою колонки Combiflash з одержанням проміжної сполуки 185 у вигляді суміші ізомерів (Вихід 30 мг, 37 %).

РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_{31}H_{34}ClN_9O_6S_2$ потрібно: 728,18. Отримано 728,13

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,88, 98 %

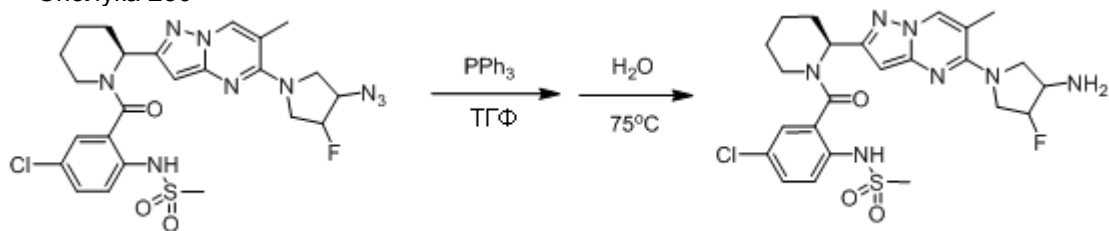
Проміжна сполука 186



Проміжну сполуку 185 (30 мг, 0,04 ммоль) розчиняли у ТГФ (2 мл). Потім до зазначеної вище сполуки додавали 1,0 М ТБАФ у ТГФ (0,25 мл). Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником впродовж ночі. Реакційну суміш розводили EtOAc (20 мл) та промивали насиченим сольовим розчином (10 мл). Видаляли органічні розчинники роторним випарюванням. Осад очищали за допомогою колонки Combiflash з одержанням проміжної сполуки 186. (Вихід 5 мг, 21 %).

РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_{24}H_{27}ClFN_9O_3S_2$ потрібно: 576,16. Отримано 576,13
 час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,85, 98 %

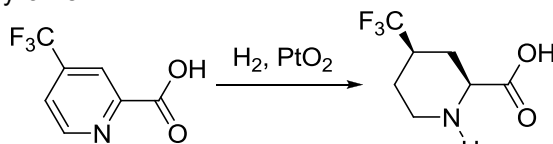
Сполука 250



Проміжну сполуку 186 (5 мг, 0,009 ммоль) розчиняли у ТГФ (2 мл). Потім до зазначеної вище сполуки додавали трифеніл-фосфін (3,4 мг, 0,013 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Потім H_2O (1 мл) додавали зазначену вище сполуку, та нагрівали при 75° впродовж ночі. Розчинники видаляли роторним випарюванням. Осад очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 250. (Вихід 1 мг, 21 %).

РХМС m/z $[M+H]^+$ $C_{24}H_{29}ClFN_7O_3S_2$ потрібно: 550,17. Отримано 550,26
 час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,52, 98 %

(±)-Цис проміжна сполука 187

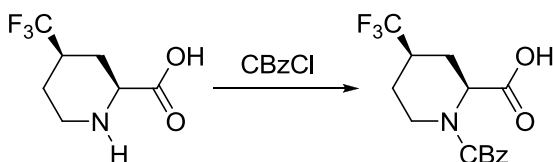


4-Трифторметилпіколінову кислоту (4,5 г, 23,5 ммоль) у EtOH/ H_2O (1:1, 80 мл) обробляли PtO_2 (2 г) та поміщали у атмосферу H_2 (60 фунтів/кв. дюйм). Суміш струшували впродовж 72 годин, потім фільтрували через целіт. Целіт промивали H_2O (3 × 10 мл) та EtOH (3 × 10 мл). Розчин концентрували з одержанням (±)-проміжної сполуки 187 (4,6 г), яку використовували без подальшого очищення.

1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 3,50 (m, 3H), 3,05 (t, $J=13,5$ Гц, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,53 (d, $J=13,8$ Гц, 1H), 2,07 (d, $J=18,8$ Гц), 1,75 (m, 2H).

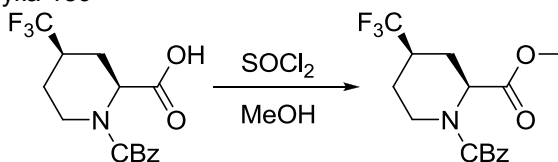
^{19}F ЯМР (CD_3OD , 377 МГц): δ -76,1.

(±)-Цис проміжна сполука 188



(±)-Проміжну сполуку 187 (4,6 г, 23,5 ммоль) у 1,4-діоксані (250 мл) обробляли 1 N NaOH (70 мл) та CBzCl (5,0 мл, 35,3 ммоль). Розчин перемішували впродовж 18 годин, потім концентрували, суспендували у EtOAc (100 мл). Розчин окисляли 1 N HCl, потім сушили (MgSO₄) з одержанням (±)-проміжної сполуки 188, яку використовували без подальшого очищення.

(±)-цис проміжна сполука 189



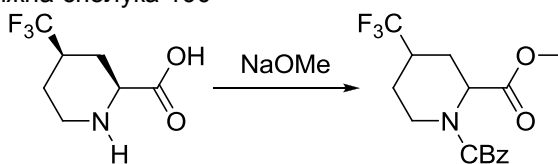
(±)-Проміжну сполуку 188 (7,8 г, 23,5 ммоль) у MeOH (100 мл) обробляли SOCl₂ (4,3 мл, 58,8 ммоль) при 0 °C та перемішували впродовж 18 годин, даючи нагрітисся до кімнатної температури. Розчин концентрували, потім піддавали очищенню за допомогою колонки 120 г SiO₂ Combiflash HP Gold (0–100 % EtOAc-гексани градієнт) з одержанням (±)-проміжної сполуки 189 (6,1 г, 75 % за 3 стадії) у вигляді білої твердої речовини:

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,35 (m, 5H), 5,15 (m, 2H), 4,47 (t, J=8,8 Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,52 (br m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,28 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 1,77 (m, 1H).

¹⁹F ЯМР (CD₃OD, 377 МГц): δ –72,4.

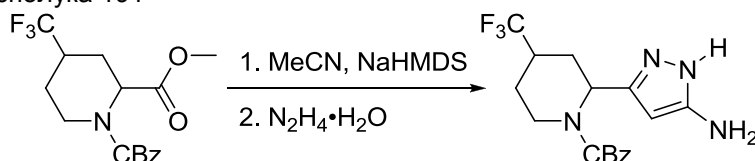
PX-МС (ESI) m/z 346 [M+H]⁺, час утримання =2,53 хвилин.

(±)-цис/(±)-транс проміжна сполука 190



(±)-Проміжну сполуку 189 (6,1 г, 17,6 ммоль) у MeOH (100 мл) обробляли NaOMe (400 мкл) та перемішували впродовж 4 днів. Розчин розводили EtOAc (50 мл) та промивали 1 N HCl (2 × 50 мл) та насиченим NaCl (50 мл). Розчин сушили (MgSO₄), потім піддавали очищенню за допомогою колонки 120 г SiO₂ Combiflash HP Gold (0–50 % EtOAc-гексани градієнт) з одержанням (±)-цис/(±)-транс суміші проміжної сполуки 190 (5,2 г, 85 %) у вигляді білої твердої речовини.

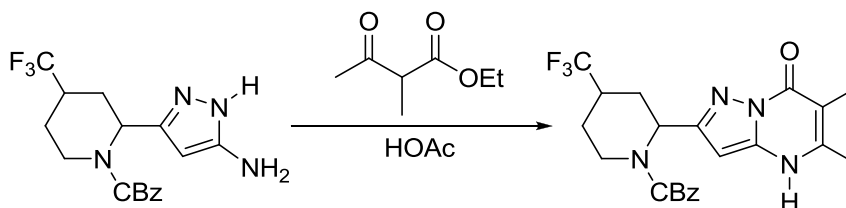
(±)-Проміжна сполука 191



MeCN (2,4 мл, 45 ммоль) у ТГФ (20 мл) охолоджували до –78 °C та по краплям обробляли NaHMDS (1,0 M у ТГФ, 30 мл, 30 ммоль) впродовж 30 хвилин. Розчин нагрівали до –45 °C та перемішували впродовж 30 хвилин. Суміш охолоджували до –78 °C та по краплям додавали (±)-цис/(±)-транс проміжну сполуку 190 (5,2 г, 15 ммоль) у ТГФ (20 мл) впродовж 30 хвилин. Розчин нагрівали до –45 °C та перемішували впродовж 3 годин. Розчин обробляли AcOH (5,1 мл, 90 ммоль) у ТГФ (20 мл) та нагрівали. Розчин розводили EtOAc (100 мл) та промивали насиченим NaCl (2 × 50 мл). Розчин сушили (MgSO₄) та концентрували. Тверду речовину розчиняли у EtOH (50 мл) та обробляли N₂H₄·HOAc (1,66 г, 18 ммоль) та нагрівали при 100 °C впродовж 18 годин. Розчин концентрували, піддавали очищенню за допомогою колонки Combiflash HP Gold на 120 г SiO₂ (0–100 % EtOAc-гексани - градієнт) з одержанням (±)-ізомеру А (2,8 г, 51 %), що елюється швидше, у вигляді білої твердої речовини та (±)-ізомеру В (0,96 г, 17 %), що елюється повільніше, у вигляді білої твердої речовини (дані для (±)-ізомеру А):

PX-МС (ESI) m/z 369 [M+H]⁺, час утримання =2,22 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин): 4,07.

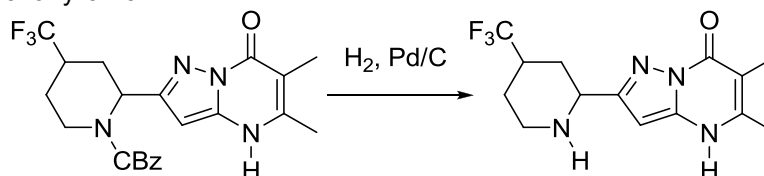


(±)-Ізомер А, отриманий описаним вище способом сепарування (2,8 г, 7,6 ммоль) у EtOH (70 мл) обробляли етил 2-метилацетоацетатом (3,3 мл, 23 ммоль) та HOAc (4,4 мл, 76 ммоль), перемішували при 80 °С впродовж 18 годин. Розчин концентрували, піддавали очищенню за допомогою колонки 120 г SiO₂ Combiflash HP Gold (0–100 % EtOAc-гексани градієнт) з одержанням (±)-проміжної сполуки 191 (2,7 г, 80 %) у вигляді білої твердої речовини:

PX-МС (ESI) m/z 449 [M+H]⁺, час утримання =2,34 хвилини.

Час утримання в ВЕРХ (хвилини): 4,76.

(±)-Проміжна сполука 192

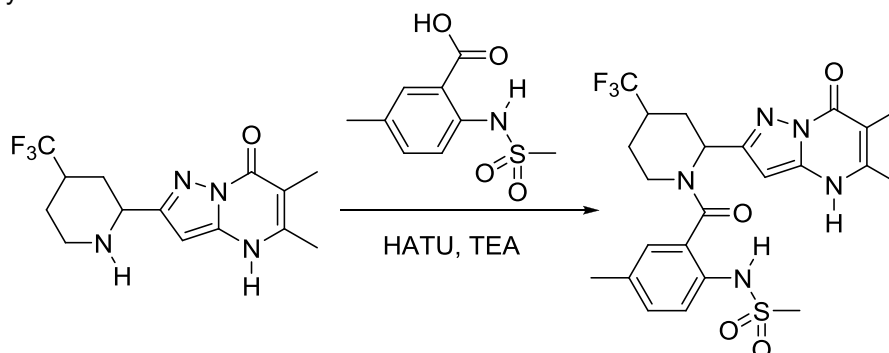


(±)-Проміжну сполуку 191 (390 мг, 0,87 ммоль) у EtOH (10 мл) обробляли 10 % Pd/C (40 мг) та поміщали у атмосферу H₂. Суміш перемішували впродовж 18 годин, потім фільтрували концентрували з одержанням (±)-проміжної сполуки 192 у вигляді білої твердої речовини, яку використовували без подальшого очищення:

PX-МС (ESI) m/z 315 [M+H]⁺, час утримання =1,29 хвилини.

час утримання в ВЕРХ (хвилини): 2,73.

(±)-Сполука 251



5-метил-2-(метилсульфонамідо)бензойну кислоту (90 мг, 0,37 ммоль) у ДМФА (1,5 мл) обробляли HATU (165 мг, 0,43 ммоль), та перемішували впродовж 2 годин. Розчин обробляли проміжною сполукою 192 (91 мг, 0,29 ммоль) у ДМФА (1,5 мл) та N-метилморфоліном (125 мкл, 0,87 ммоль), та перемішували впродовж 18 годин. Розчин концентрували, обробляли методом препаративної ОФ–ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням (±)-сполуки 251 (14 мг, 9 %) у вигляді білої твердої речовини:

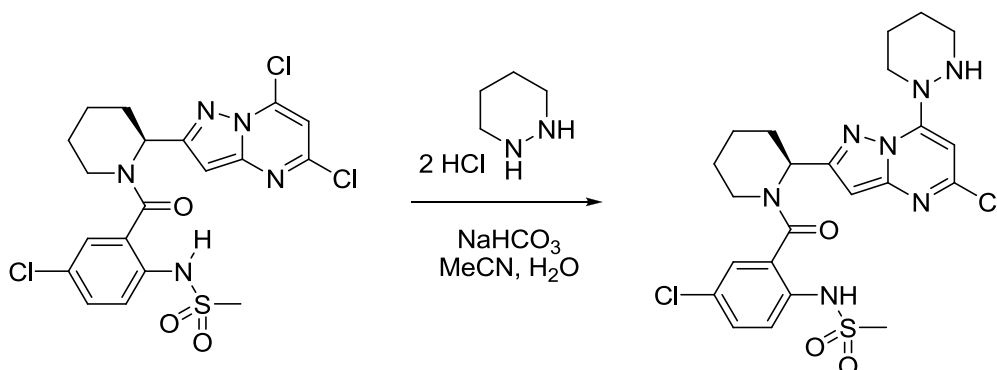
¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,30 (m, 3H), 6,25 (m, 1H), 6,13 (br m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,38 (s, 6H), 2,25 (br s, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,75 (m, 2H).

¹⁹F ЯМР (CD₃OD, 377 МГц): δ –76.

PX-МС (ESI) m/z 524 [M-H]⁺, час утримання =2,01 хвилини.

ВЕРХ t_R: 4,17 хвилини.

Проміжна сполука 193



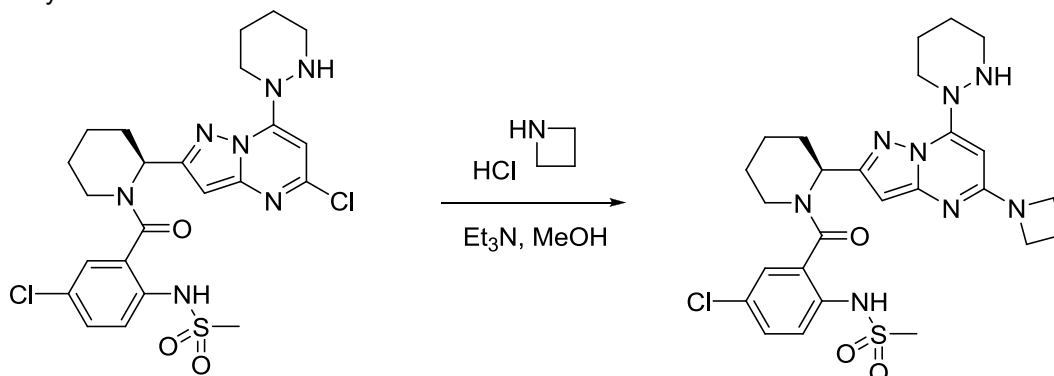
Гексагідропіридазину дигідрохлорид (15,9 мг, 0,10 ммоль) та бікарбонат натрію (16,8 мг, 0,20 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 56 (50 мг, 0,10 ммоль) у ацетонітрилі (0,50 мл) та воді (0,50 мл), та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 2 години реакційну суміш очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням проміжної сполуки 193 (52 мг, 78 %) у вигляді білої твердої речовини (солі ТФА).

РХМС (ESI) m/z 552,40 [M+H]⁺, час утримання = 2,99 хвилин.

час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 4,93, 99 %.

R_f=0,68 (EtOAc).

Сполука 252



До розчину проміжної сполуки 193 (52,0 мг, 0,09 ммоль) у MeOH (1,90 мл) при кімнатній температурі додавали ацетидину гідрохлорид (88,0 мг, 0,94 ммоль) та триетиламін (262 мкл, 1,88 ммоль), та нагрівали реакційну суміш до 70 °С. Через 25 годин реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 252 (12,0 мг, 18 %) у вигляді білої твердої речовини (солі ТФА).

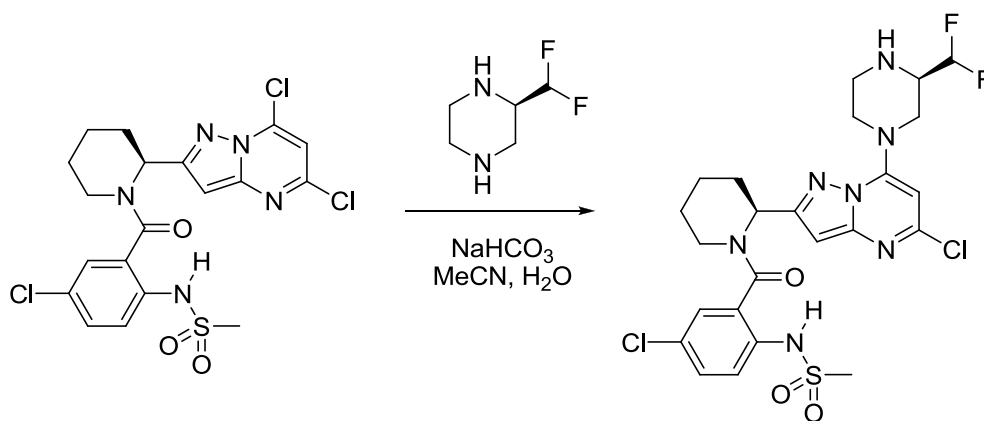
¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,48 (br s, 2H), 7,35 (br s, 1H), 6,18 (br s, 1H), 6,03 (br s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,74 (br s, 2H), 4,30 (t, J=7,7 Гц, 4H), 3,48 (br s, 1H), 3,26–3,18 (m, 1H), 3,14–2,99 (m, 5H), 2,54 (quint, J=7,7 Гц, 2H), 2,45–2,28 (m, 1H), 2,28–1,98 (m, 2H), 1,97–1,85 (m, 2H), 1,82–1,49 (m, 5H).

РХМС (ESI) m/z 574,46 [M+H]⁺, час утримання = 2,18 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 3,80, 99 %.

R_f=0,50 (10 % метанол/CH₂Cl₂).

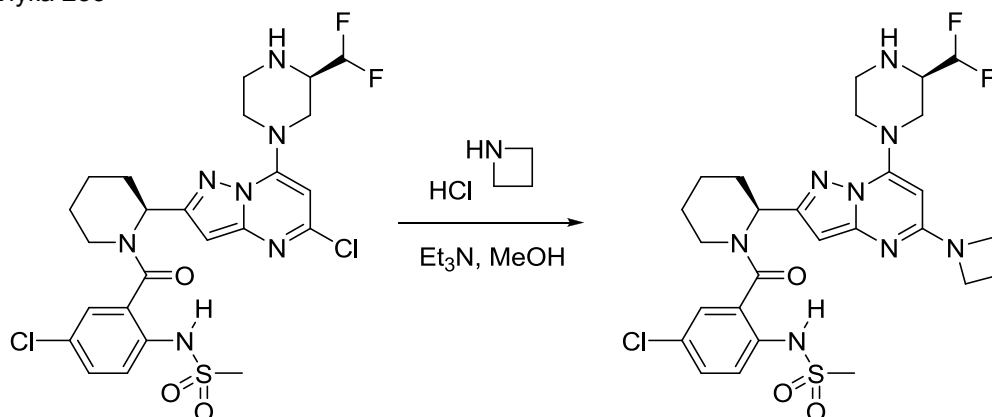
Проміжна сполука 194



5 (R)-2-(диформетил)піперазин (див. WO2004/112793 A1 для синтезу, 19,0 мг, 0,12 ммоль) та бікарбонат натрію (20,0 мг, 0,24 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 56 (60 мг, 0,12 ммоль) у ацетонітрилі (0,60 мл) та воді (0,60 мл), та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 17 годин, реакційну суміш очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням проміжної сполуки 194 (70,0 мг, 82 %) у вигляді білої твердої речовини (солі ТФА).

РХМС (ESI) m/z 602,28 [M+H]⁺, час утримання =2,41 хвилини.

Сполука 253



10

До розчину проміжної сполуки 194 (70 мг, 0,1 ммоль) у MeOH (0,60 мл) додавали ацетидину гідрохлорид (56,0 мг, 0,60 ммоль) та триетиламін (0,17 мл, 1,20 ммоль) при кімнатній температурі, та нагрівали реакційну суміш до 70 °С. Через 16 годин реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/H₂O, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 253 (18,5 мг, 26 %) у вигляді білої твердої речовини (солі ТФА).

15

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,49 (br s, 2H), 7,42 (br s, 1H), 6,48–6,25 (m, 1H), 6,22–5,92 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,62–4,40 (m, 2H), 4,35 (br s, 4H), 4,22–4,04 (m, 1H), 3,69–3,34 (m, 7H), 3,01 (s, 3H), 2,56 (quint, J=6,5 Гц, 2H), 2,46–2,05 (m, 2H), 1,85–1,50 (m, 4H).

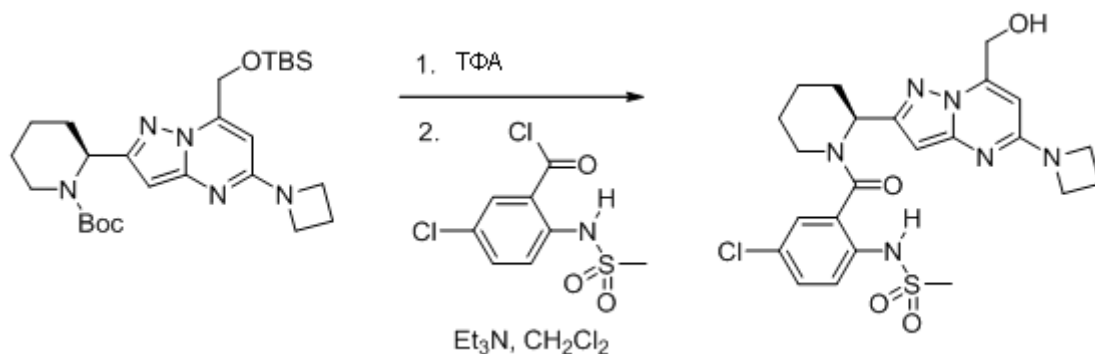
20

РХМС (ESI) m/z 623,36 [M+H]⁺, час утримання =2,05 хвилини.

Час утримання в ВЕРХ (хвилини), чистота %: 2,73, 99 %.

R_f=0,55 (10 % метанол/CH₂Cl₂).

Сполука 254



Трифторметансульфонову кислоту (4 мл) додавали до проміжної сполуки 197 (340 мг, 0,67 ммоль) при кімнатній температурі. Через 2 години отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий осад розчиняли у дихлорметані (5,65 мл) та триетиламіні (330 мкл, 2,37 ммоль), а потім додавали 5-хлор-2-(метилсульфонамідо)бензоїл-хлорид (303 мг, 1,13 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі у атмосфері аргону впродовж 6 годин, та у цей момент реакційну суміш безпосередньо очищали методом SiO_2 колонкової хроматографії (Очищення за допомогою 40 г SiO_2 колонки Combiflash HP Gold, 0–100 % етилацетат/гексани) з одержанням сполуки 254 (171 мг, 49 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

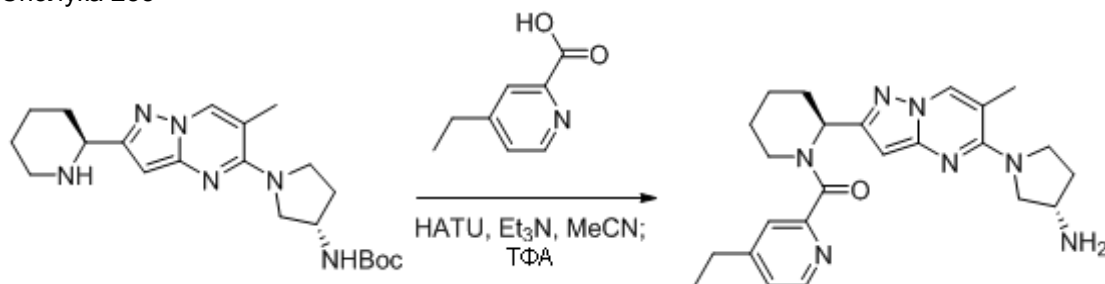
^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,63–7,33 (m, 3H), 6,22 (s, 1H), 6,15–5,90 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,08 (br d, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,95 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,19 (t, $J=7,5$ Гц, 4H), 3,45 (br s, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,44 (quint, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,37–2,15 (m, 2H), 2,09–1,96 (m, 1H), 1,80–1,49 (m, 4H).

РХМС (ESI) m/z 519,36 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 2,51 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 3,16, 99 %.

$R_f=0,50$ (EtOAc).

Сполука 255



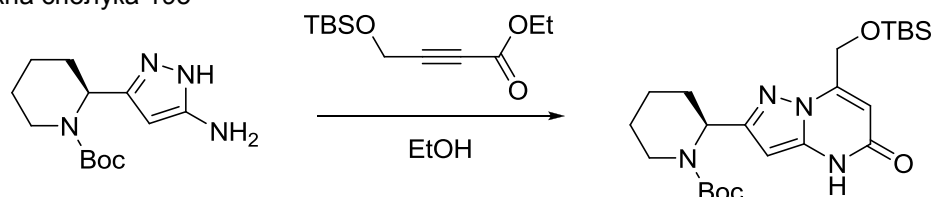
До розчину 4-етилпіколінової кислоти (9,4 мг, 50 мкмоль) у ацетонітрилі (250 мкл) додавали HATU (19,0 мг, 50,0 мкмоль), та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 30 хвилин, додавали проміжну сполуку 130 (20,0 мг, 50,0 мкмоль), а потім додатковий триетиламін (10 мкл, 75 мкмоль), та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 18 годин, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, при кімнатній температурі додавали трифтороцтову кислоту (250 мкл). Через 30 хвилин, отриману суміш концентрували при зниженому тиску, та очищали сирий осад методом препаративної ВЕРХ (5–100 % MeCN/ H_2O , 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 255 (22 мг, 81 %) у вигляді палевої твердої речовини (солі TFA).

РХМС (ESI) m/z 409,38 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 1,68 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,27, 94 %.

$R_f=0,10$ (20 % метанол/ CH_2Cl_2).

Проміжна сполука 195



Етил 4-(трет-бутилдиметилсилілокси)бут-2-іноат (Koppisch, A. T.; Blagr, B. S. J.; Poulter, C. D. Org. Lett. 2000, 2, 215-217., 500 мг, 2,19 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 4 (549 мг, 1,82 ммоль) у етанолі (9,10 мл) при кімнатній температурі у атмосфері аргону, та

нагрівали реакційну суміш до 80 °С. Через 20 годин, реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, та розділяли на шар етилацетату (100 мл) та водний шар (100 мл). Фази розділяли, та промивали органічний шар насиченим розчином хлориду натрію (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , та концентрували при зниженому тиску. Отриманий осад очищали методом SiO_2 колонкової хроматографії (24 г SiO_2 Combiflash HP Gold, 0–100 % етилацетат/гексани) з одержанням проміжної сполуки 195 (520 мг, 62 %) у вигляді світло-жовтого масла.

PXMC (ESI) m/z 463,33 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 2,76 хвилин.

R_f = 0,20 (50 % EtOAc/гексани).

Проміжна сполука 196

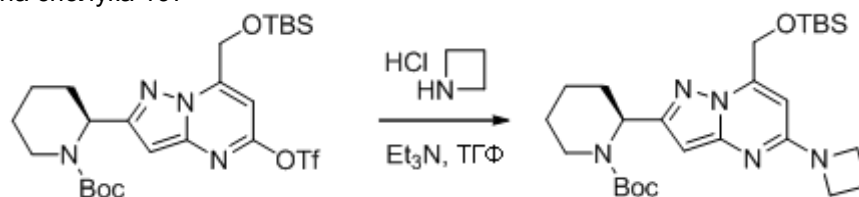


Трифторметансульфоновий ангідрид (228 мкл, 1,36 ммоль) повільно додавали до розчину проміжної сполуки 195 (522 мг, 1,13 ммоль) та 2,6-лутидину (262 мкл, 2,26 ммоль) у дихлорметані (5,65 мл) при –78 °С у атмосфері аргону. Через 10 хвилин реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури. Через 1 годину реакційну суміш розділяли на шар етилацетату (100 мл) та насичений водний розчин бікарбонату натрію (100 мл). Фази розділяли, та промивали органічний шар насиченим розчином хлориду натрію (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 196 (680 мг, >100 %) у вигляді світло-жовтого масла.

PXMC (ESI) m/z 595,41 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 3,50 хвилин.

R_f = 0,55 (25 % EtOAc/гексани).

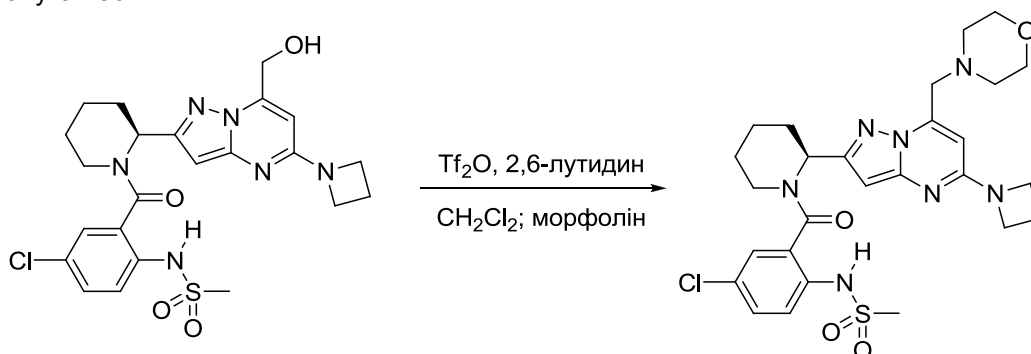
Проміжна сполука 197



До розчину проміжної сполуки 196 (680 мг, 1,36 ммоль) у тетрагідрофурані (5,65 мл) додавали ацетидину гідрохлорид (528 мг, 5,65 ммоль) та триетиламін (1,57 мл, 11,3 ммоль) при кімнатній температурі, та нагрівали реакційну суміш до 70 °С. Через 5 годин, реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та розділяли на шар етилацетату (100 мл) та насичений водний розчином бікарбонат натрію (100 мл). Фази розділяли, та промивали органічний шар насиченим розчином хлориду натрію (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , та концентрували при зниженому тиску. Сирий осад очищали методом SiO_2 колонкової хроматографії (24 г SiO_2 Combiflash HP Gold, 0–100 % етилацетат/гексани) з одержанням проміжної сполуки 197 (340 мг, 60 %) у вигляді світло-жовтого масла.

PXMC (ESI) m/z 502,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 3,47 хвилин.

Сполука 256



Трифторметансульфоновий ангідрид (18 мкл, 0,11 ммоль) повільно додавали до розчину сполуки 254 (56 мг, 0,11 ммоль) та 2,6-лутидину (25 мкл, 0,22 ммоль) у дихлорметані (0,54 мл) при –78 °С у атмосфері аргону. Через 30 хвилин, додавали морфолін (94 мкл, 1,10 ммоль), та давали реакційній суміші нагрітися до кімнатної температури. Через 5 годин реакційну суміш

концентрували при зниженому тиску, очищали сирий осад методом SiO_2 колонкової хроматографії (40 г SiO_2 Combiflash HP Gold, 0–100 % етилацетат/гексани) з одержанням сполуки 256 (17,5 мг, 28 %) у вигляді білої твердої речовини.

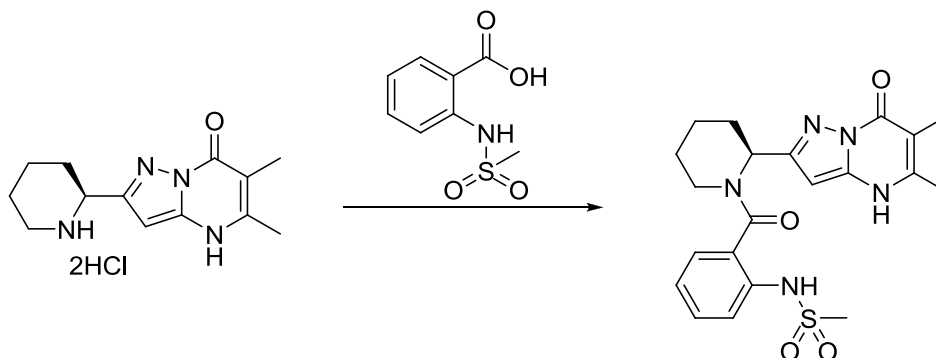
^1H ЯМР (CD_3CN , 400 МГц): δ 7,87 (br s, 1H), 7,65–7,38 (m, 3H), 6,22 (s, 1H), 5,96 (br s, 1H), 4,13 (t, $J=7,5$ Гц, 4H), 4,06–3,90 (m, 2H), 3,70 (br s, 4H), 3,55–3,35 (m, 1H), 2,94 (br s, 3H), 2,64 (br s, 4H), 2,39 (quint, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,32–2,08 (m, 2H), 2,01–1,89 (m, 1H), 1,76–1,45 (m, 4H).

РХМС (ESI) m/z 588,35 $[\text{M}+\text{H}]^+$, час утримання = 2,08 хвилин.

Час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 3,12, 99 %.

$R_f=0,20$ (EtOAc).

Сполука 257

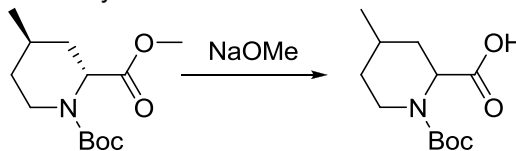


Проміжну сполуку 6 (50 мг) суспендували у ДМФА (2 мл). Додавали дві краплі біс(триметилсиліл)ацетаміду, та отримували прозору речовину. Додавали розчин кислого сульфонаміду (90 мг) та НАТУ (152 мг) у ДМФА (2 мл), доводячи рівень pH до >9 за допомогою Et_3N . Цей розчин перемішували впродовж 2 годин, леткі речовини видаляли, та очищали методом препаративної ВЕРХ (5–100 % $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, 0,1 % модифікатор - трифтороцтова кислота) з одержанням сполуки 257 (22 мг, 81 %) у вигляді безбарвної твердої речовини (солі ТФА).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 9,0 (s, br, 1H), 7,67–21 (m, 5H), 6,1 (s, 0,5H), 5,75 (s, 0,5H), 3,4–3,2 (3H), 2,2 (s, 3H), 2,05–1,2 (m, 12H).

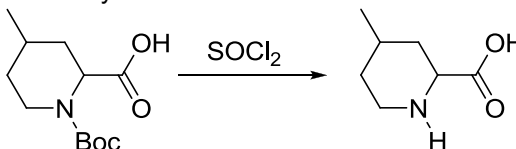
РХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ потрібно: 443,16. Отримано 444,04 час утримання в ВЕРХ (хвилин), чистота %: 2,198, 99 %.

(\pm)-цис/(\pm)-транс проміжна сполука 198



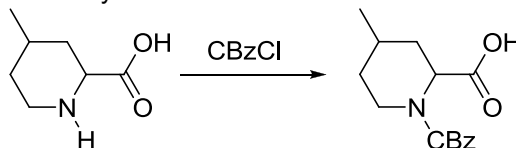
Вихідний матеріал (J&W Pharmed LLC, 9,0 г, 37 ммоль) у MeOH (40 мл) обробляли NaOMe (10 мл, 44 ммоль) та перемішували впродовж 4 днів. Розчин концентрували з одержанням (\pm)-цис/(\pm)-транс проміжної сполуки 198, яку використовували без подальшого очищення.

(\pm)-цис/(\pm)-транс проміжна сполука 199



(\pm)-цис/(\pm)-транс проміжну сполуку 198 (9,0 г, 37 ммоль) у MeOH (200 мл) обробляли SOCl_2 (6,7 мл, 92 ммоль) та перемішували впродовж ночі. Розчин концентрували з одержанням (\pm)-цис/(\pm)-транс проміжної сполуки 199, яку використовували без подальшого очищення.

(\pm)-цис/(\pm)-транс проміжна сполука 200

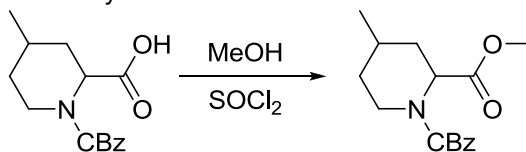


(\pm)-цис/(\pm)-транс проміжну сполуку 199 (2,9 г, 18 ммоль) у діоксані (50 мл) обробляли 1 N NaOH (55 мл, 55 ммоль) та CbzCl (3,9 мл, 28 ммоль) та перемішували впродовж ночі. Розчин концентрували, піддавали очищенню за допомогою 120 г SiO_2 колонки Combiflash HP Gold (0–

100 % EtOAc-гексани градієнт) з одержанням (±)-цис/(±)-транс проміжної сполуки 200 (3,6 г, 65 %) у вигляді білої твердої речовини:

PX-MC (ESI) m/z 278 [M+H]⁺, час утримання = 2,27 хвилин.

(±)-цис/(±)-транс проміжна сполука 201



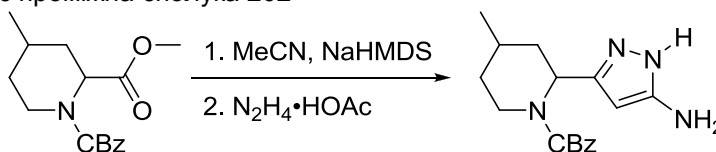
5

(±)-цис/(±)-транс проміжну сполуку 200 (3,6 г, 13 ммоль) у MeOH (50 мл) обробляли SOCl₂ (2,4 мл, 33 ммоль) та перемішували впродовж ночі. Розчин концентрували, піддавали очищенню за допомогою 120 г SiO₂ колонки Combiflash HP Gold (0–100 % EtOAc-гексани градієнт) з одержанням (±)-цис/(±)-транс проміжної сполуки 201 (3,1 г, 83 %) у вигляді білої твердої речовини:

10

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,38 (m, 5H), 5,15 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,69 (br s, 3H), 3,45 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,97 (m, 4H), 1,89 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 0,95 (m, 3H).

(±)-цис/(±)-транс проміжна сполука 202



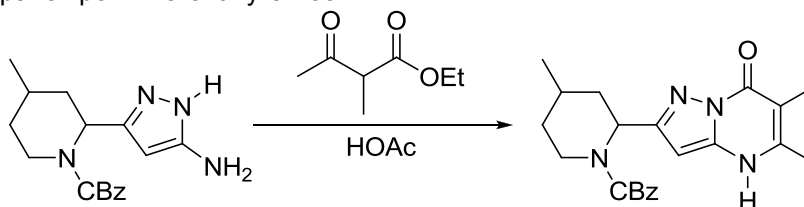
15

MeCN (1,7 мл, 32 ммоль) у ТГФ (13 мл) охолоджували до –78 °С, та по краплям обробляли NaHMDS (1,0 М у ТГФ, 22 мл, 22 ммоль) впродовж 30 хвилин. Розчин нагрівали до –45 °С та перемішували впродовж 30 хвилин. Суміш охолоджували до –78 °С та по краплям додавали (±)-цис/(±)-транс проміжну сполуку 201 (3,1 г, 11 ммоль) у ТГФ (12 мл) впродовж 30 хвилин. Розчин нагрівали до –45 °С та перемішували впродовж 3 годин. Розчин обробляли AcOH (3,8 мл, 66 ммоль) у ТГФ (20 мл) та нагрівали. Розчин розводили EtOAc (100 мл) та промивали насиченим NaCl (2 × 50 мл). Розчин сушили (MgSO₄) та концентрували. Тверду речовину розчиняли у EtOH (20 мл) та обробляли N₂H₄·HOAc (1,2 г, 13 ммоль), після чого нагрівали при 100 °С впродовж ночі. Розчин концентрували піддавали очищенню за допомогою 120 г SiO₂ колонки Combiflash HP Gold (0–100 % EtOAc-гексани - градієнт) з одержанням (±)-цис/(±)-транс проміжної сполуки 202 (3,4 г, >99 %) у вигляді білої твердої речовини:

25

PX-MC (ESI) m/z 315 [M+H]⁺, час утримання = 1,93 хвилин.

(±)-цис/(±)-транс проміжна сполука 203



30

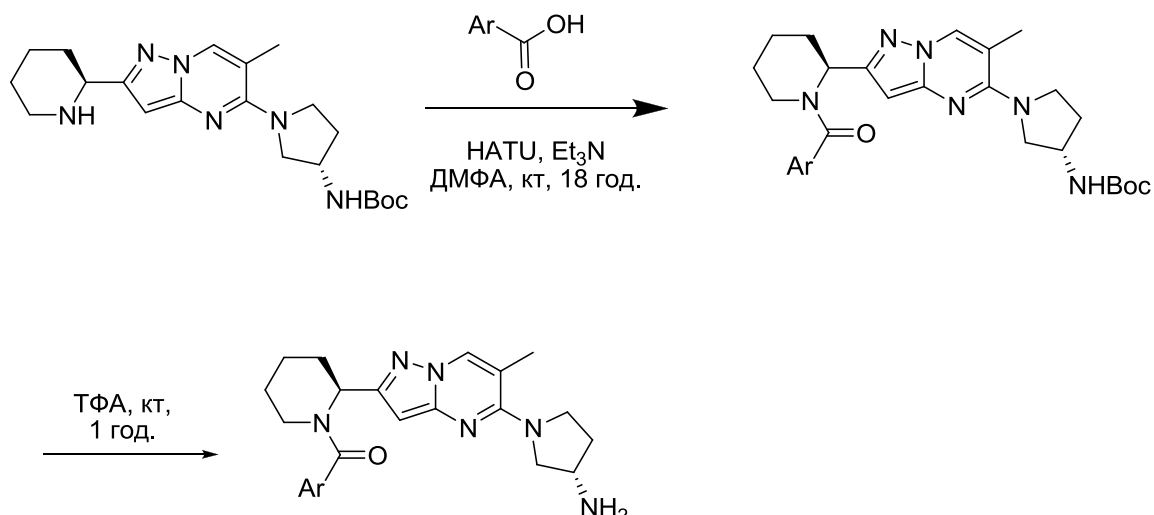
(±)-цис/(±)-транс проміжну сполуку 202 (3,4 г, 11 ммоль) у EtOH (25 мл) обробляли етил 2-метилацетоацетатом (4,7 мл, 33 ммоль) та HOAc (6,2 мл, 108 ммоль), перемішували при 80 °С впродовж ночі. Розчин концентрували, очищали на 120 г SiO₂ колонці Combiflash HP Gold (0–100 % EtOAc-гексани - градієнт) з одержанням (±)-цис/(±)-транс проміжної сполуки 203 (1,5 г, 36 %) у вигляді білої твердої речовини:

PX-MC (ESI) m/z 395 [M+H]⁺, час утримання = 2,29 хвилин.

35

час утримання в ВЕРХ (хвилин): 4,50.

Загальна процедура для сполук 258-412

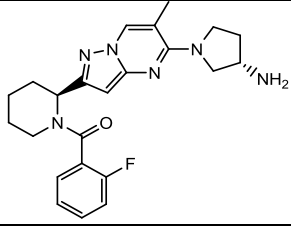
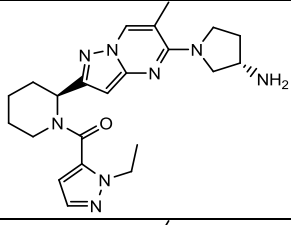
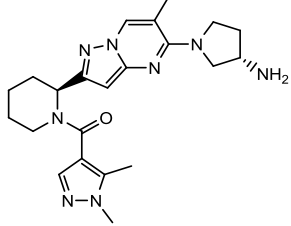
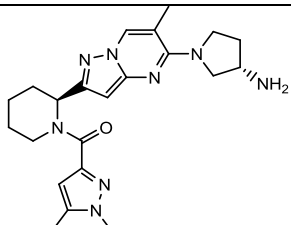
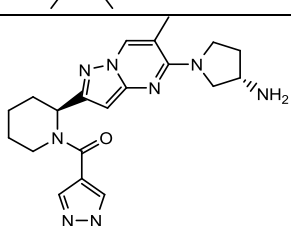
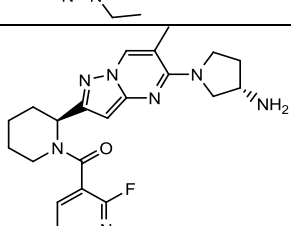
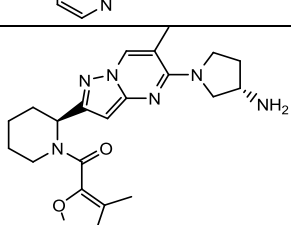
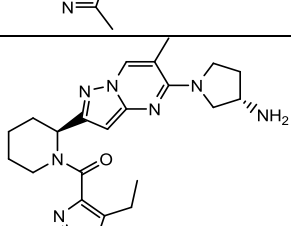


Проміжну сполуку 130 (20,0 мг, 0,05 ммоль), типову карбонову кислоту (0,10 ммоль), та HATU (21,0 мг, 0,06 ммоль) поміщали у реакційну посудину об'ємом 2 мл. Послідовно додавали диметилформамід (250 мкл) та триетиламін (50,0 мкл, 0,35 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 18 годин, реакційну посудину переносили у випарнику Genevac та нагрівали при 40 °C впродовж 2 годин, з метою видалити більшу частину розчинника. Потім, додавали розчин 1 N NaOH (500 мкл), після чого суміш обробляли ультразвуком впродовж 1 хвилини. Потім суміш центрифугували, та відкачували отриману надосадову рідину. Тверду речовину, що залишилася у реакційній посудині, промивали H_2O (1 мл \times 6), та сушили у випарнику Genevac при 40 °C впродовж 2 годин. До сирого продукту додавали трифтороцтову кислоту (100 мкл) та дихлорметан (100 мкл), та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 1 години. Потім, реакційну посудину переносили у випарник Genevac та нагрівали при 40 °C впродовж 2 годин, щоб видалити розчинник та більшу частину трифтороцтової кислоти. Отриманий сирий продукт розводили сумішшю MeOH:EtOAc (1:4, 1 мл) та завантажували у колонку BCX. Потім, його промивали сумішшю MeOH:EtOAc (1:4, 3 \times 3 мл), щоб видалити всі не базові побічні продукти. Продукт збирали елюванням 2Н NH_3 у MeOH:EtOAc (1:3, 3 мл), та концентрували при зниженому тиску з одержанням потрібної сполуки з таблиці, приведеної нижче.

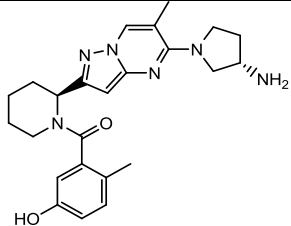
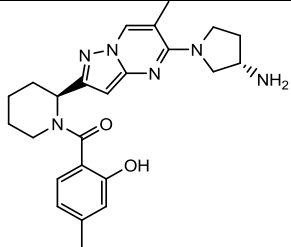
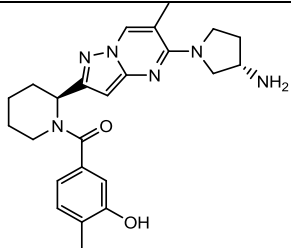
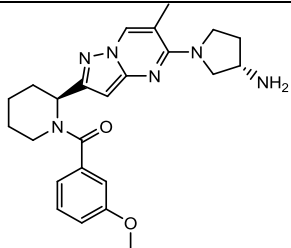
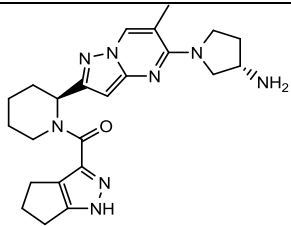
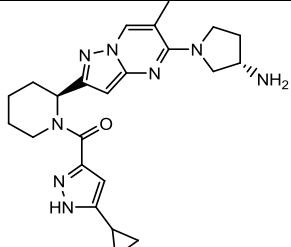
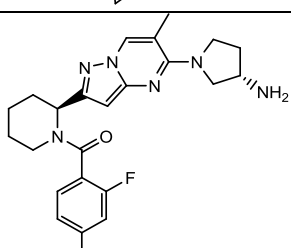
Сполука	Формула	Розрахункова молекулярна маса	Виміряна молекулярна маса
258		394,479	395,2
259		395,467	396,3
260		406,494	407,4

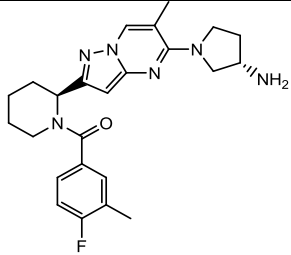
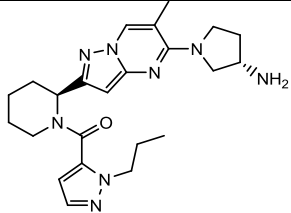
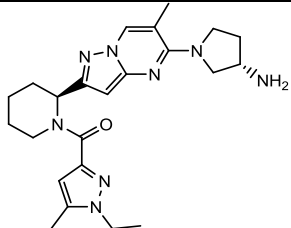
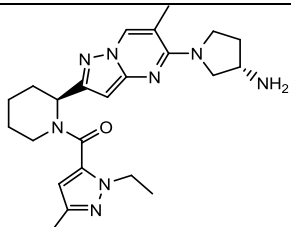
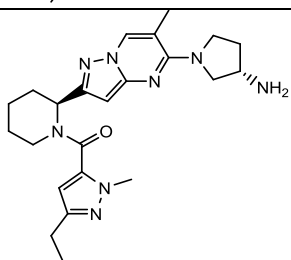
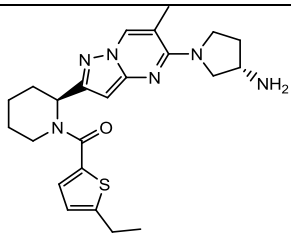
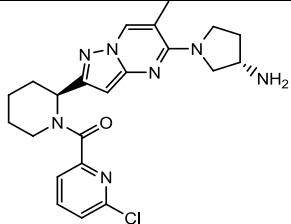
261		407,522	408,4
262		408,51	409,4
263		408,51	409,4
264		409,494	410,4
265		409,494	410,3
266		409,494	410,3
267		410,544	411,3
268		411,532	412,3

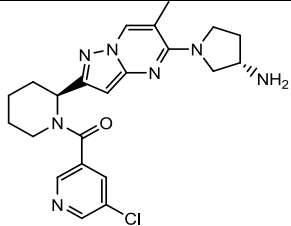
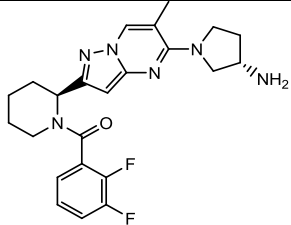
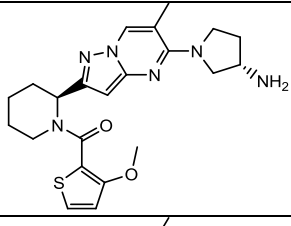
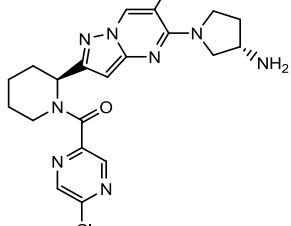
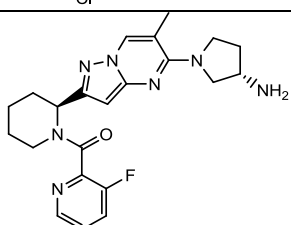
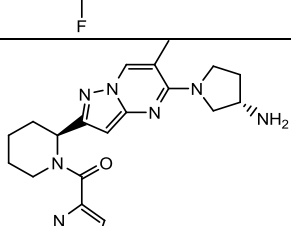
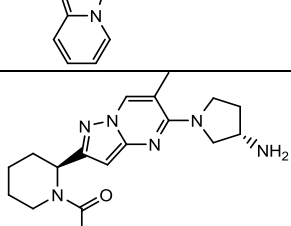
269		411,532	412,3
270		411,532	412,3
271		412,52	413,3
272		419,533	420,4
273		419,533	420,4
274		420,517	421,4
275		420,521	421,4
276		421,509	422,4

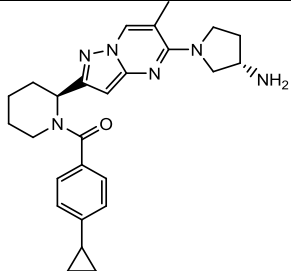
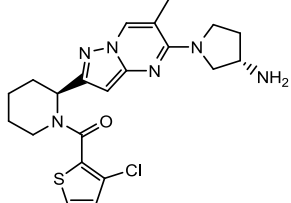
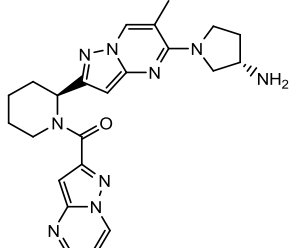
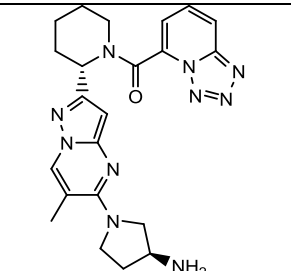
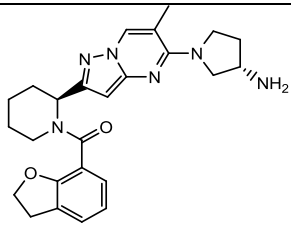
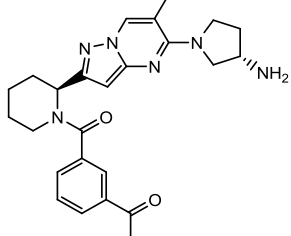
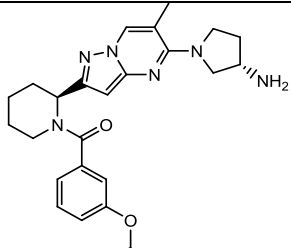
277		422,508	423,4
278		422,537	423,6
279		422,537	423,4
280		422,537	423,4
281		422,537	423,4
282		423,496	424,3
283		423,521	424,4
284		423,521	424,4

285		423,525	424,4
286		424,571	425,3
287		425,559	426,3
288		425,559	426,3
289		428,54	429,4
290		430,516	431,4
291		434,544	419,4

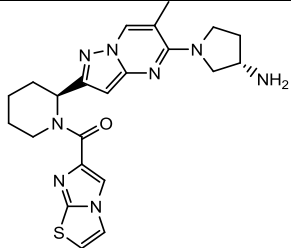
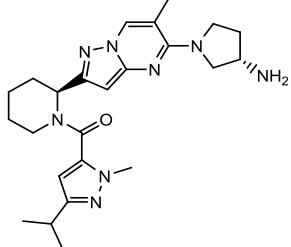
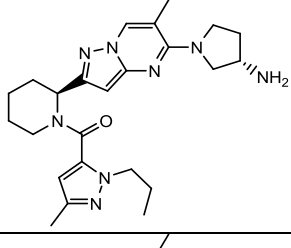
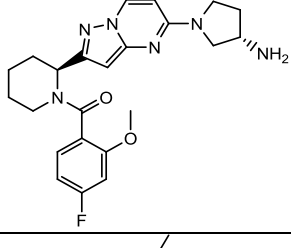
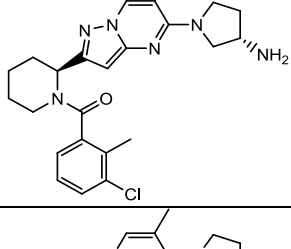
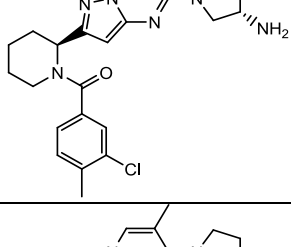
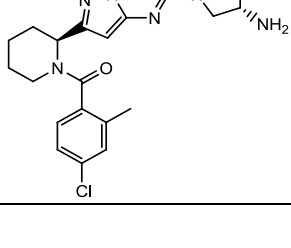
292		434,544	435,4
293		434,544	435,4
294		434,544	435,4
295		434,544	435,4
296		434,548	435,4
297		434,548	435,4
298		436,535	437,4

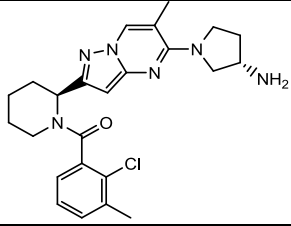
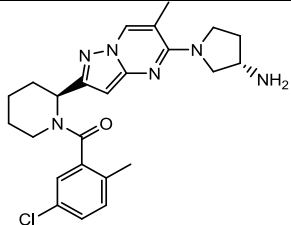
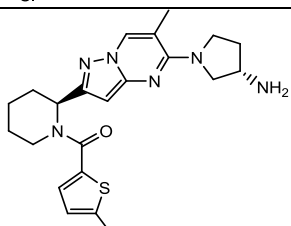
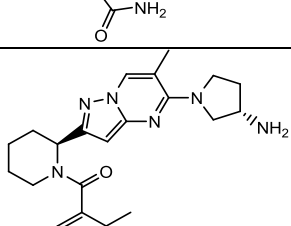
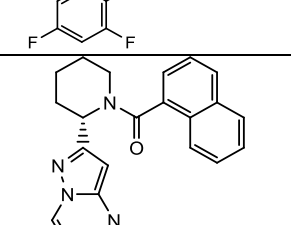
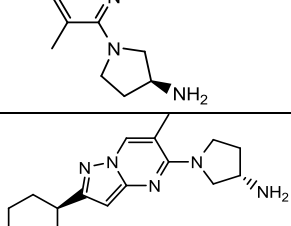
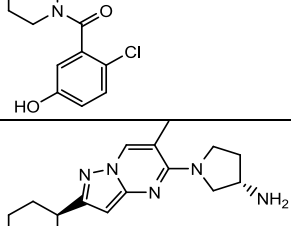
299		436,535	437,4
300		436,564	437,4
301		436,564	437,4
302		436,564	437,4
303		436,564	437,4
304		438,598	439,3
305		439,951	440,3

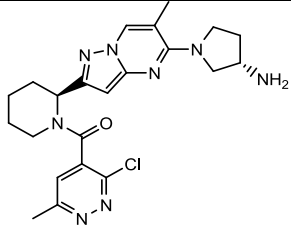
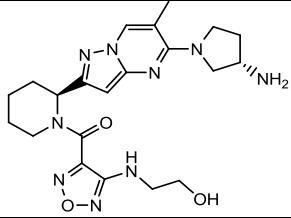
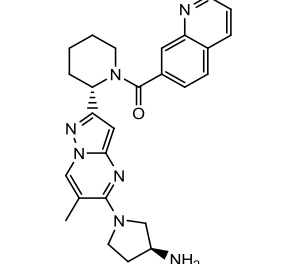
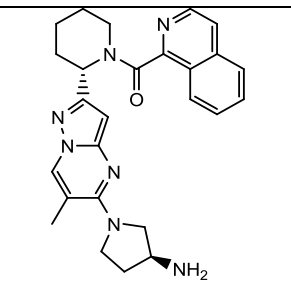
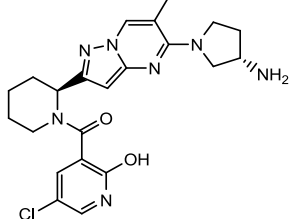
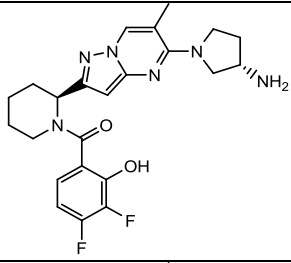
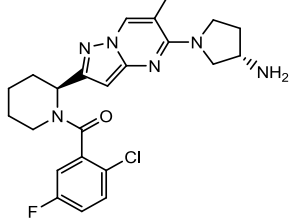
306		439,951	440,3
307		440,498	441,4
308		440,57	441,3
309		440,939	441,3
310		441,486	442,3
311		444,543	445,4
312		444,543	445,4

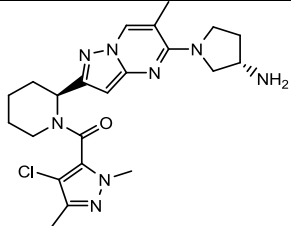
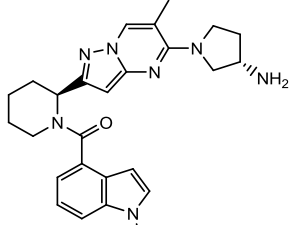
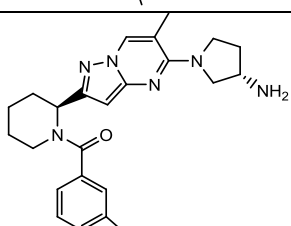
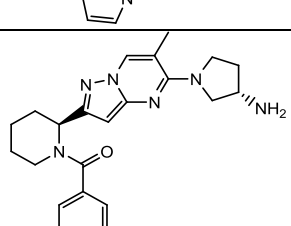
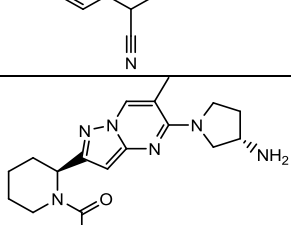
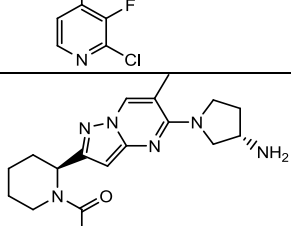
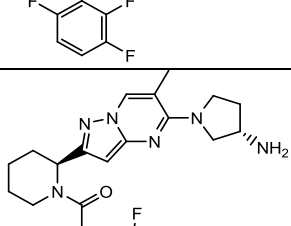
313		444,583	445,4
314		444,989	445,3
315		445,531	446,4
316		446,519	447,4
317		446,555	447,4
318		446,555	447,4
319		448,571	449,4

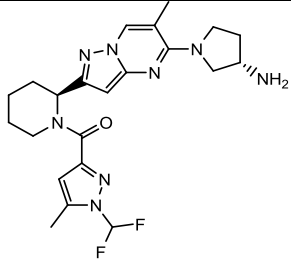
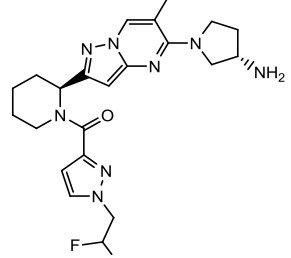
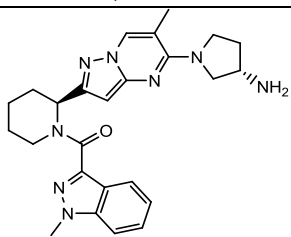
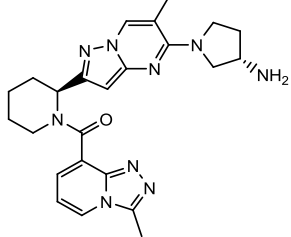
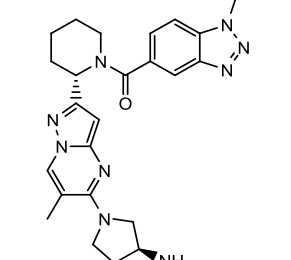
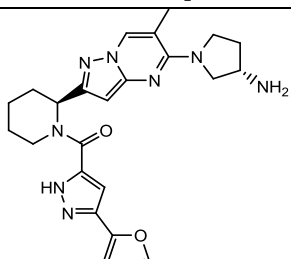
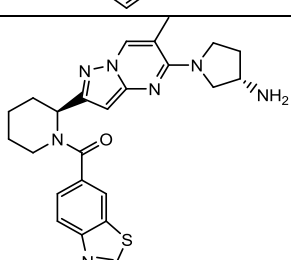
320		448,571	449,4
321		448,571	449,4
322		448,571	449,4
323		448,571	449,4
324		448,575	449,4
325		450,543	451,4
326		450,562	451,4

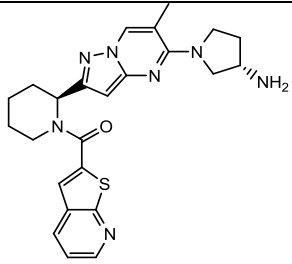
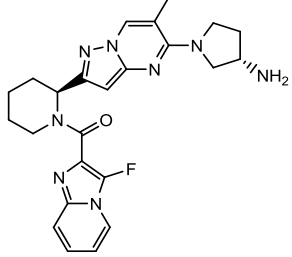
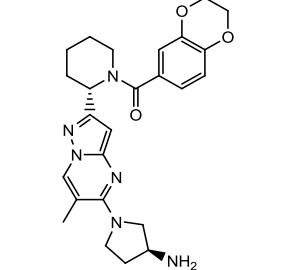
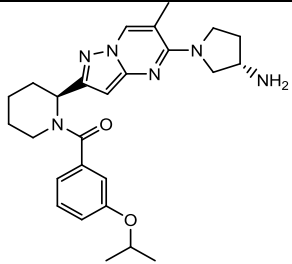
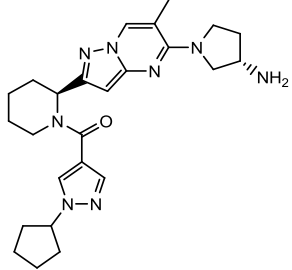
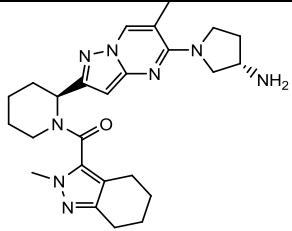
327		450,569	451,4
328		450,591	451,4
329		450,591	451,4
330		452,534	453,4
331		452,99	453,4
332		452,99	453,4
333		452,99	453,4

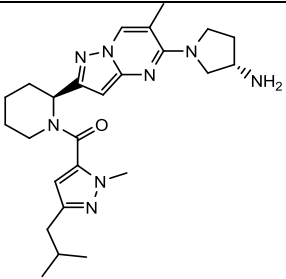
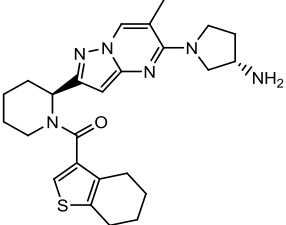
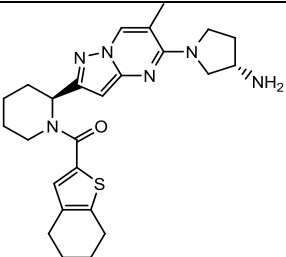
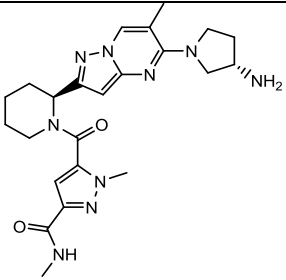
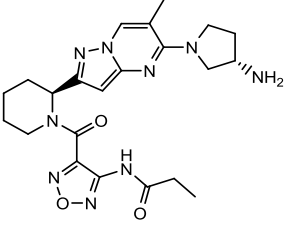
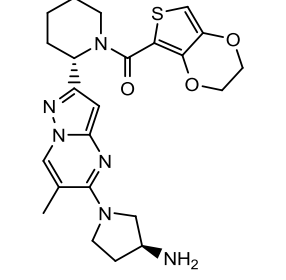
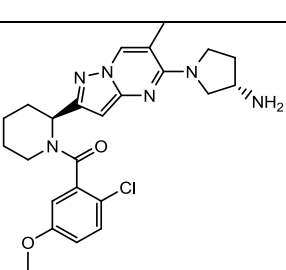
334		452,99	453,4
335		452,99	453,4
336		453,569	454,4
337		454,525	455,4
338		454,578	455,4
339		454,962	455,3
340		454,962	455,3

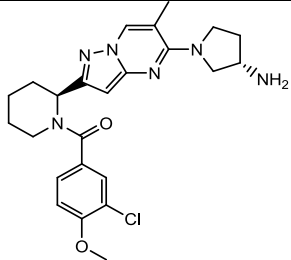
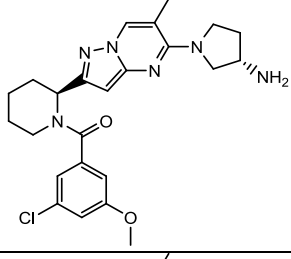
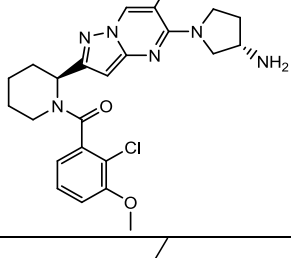
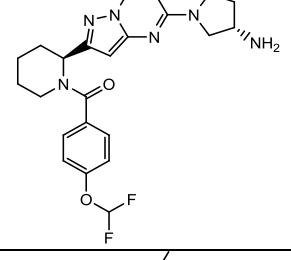
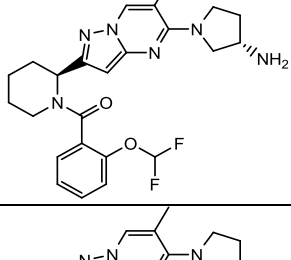
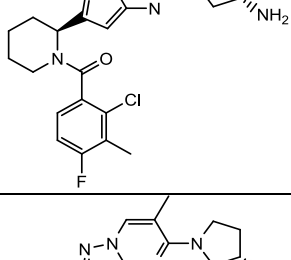
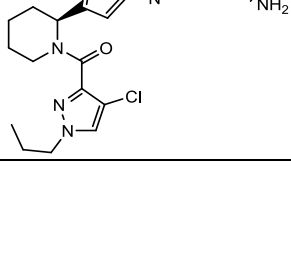
341		454,966	455,3
342		455,523	456,4
343		455,566	456,4
344		455,566	456,4
345		455,95	456,3
346		456,497	457,3
347		456,953	457,3

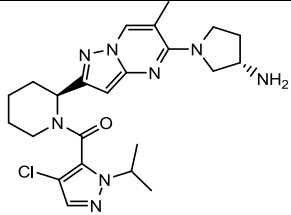
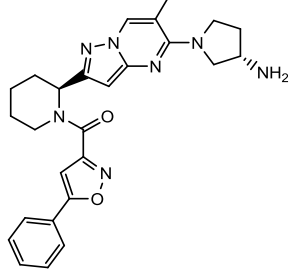
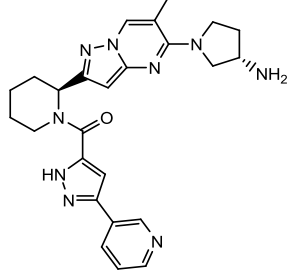
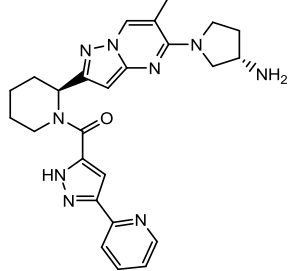
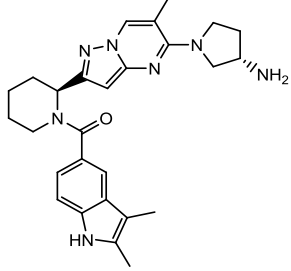
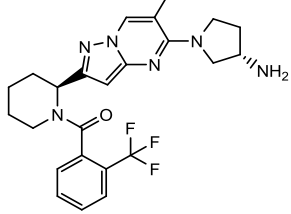
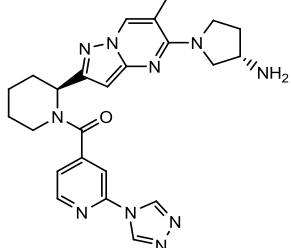
348		456,982	457,4
349		457,582	458,4
350		457,582	458,5
351		457,582	458,4
352		457,941	458,3
353		458,488	459,4
354		458,517	459,4

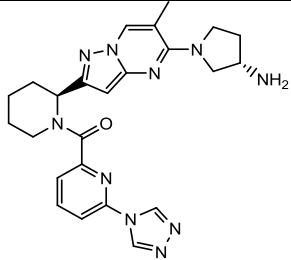
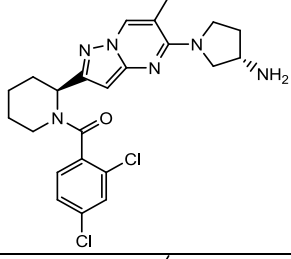
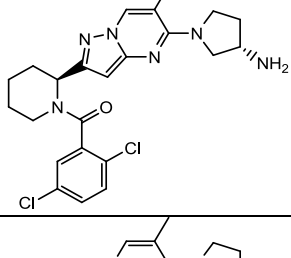
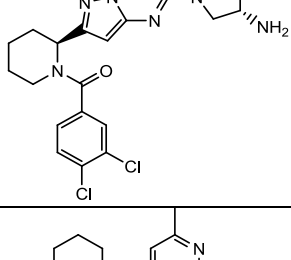
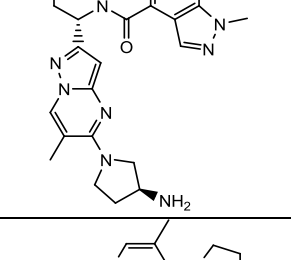
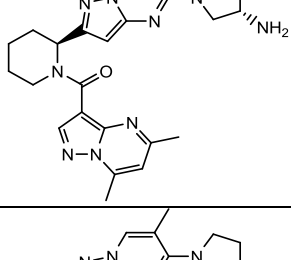
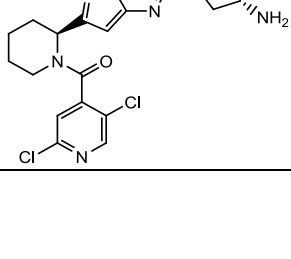
355		458,517	459,4
356		458,517	459,4
357		458,57	459,4
358		459,558	460,3
359		459,558	460,4
360		460,542	461,4
361		461,592	462,3

362		461,592	462,4
363		462,533	463,4
364		462,554	463,4
365		462,598	463,4
366		462,602	463,4
367		462,602	463,4

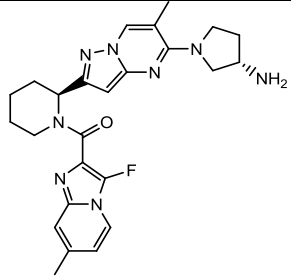
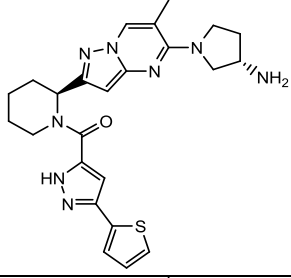
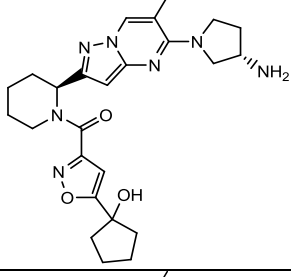
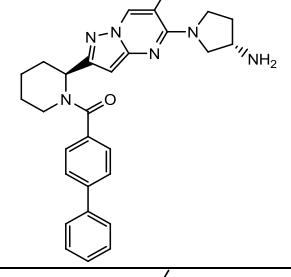
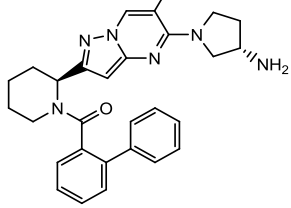
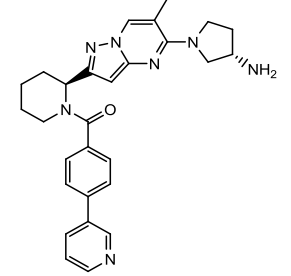
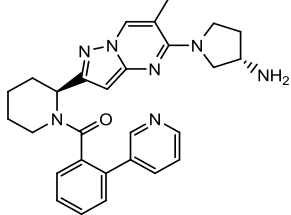
368		464,618	465,5
369		464,636	465,4
370		464,636	465,4
371		465,562	466,4
372		467,534	468,4
373		468,58	469,4
374		468,989	469,4

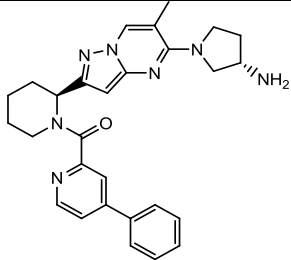
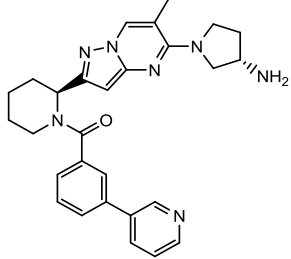
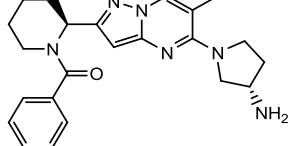
375		468,989	469,4
376		468,989	469,4
377		468,989	469,4
378		470,524	471,4
379		470,524	471,4
380		470,98	471,4
381		471,009	471,4

382		471,009	471,4
383		471,565	472,4
384		471,569	472,4
385		471,569	472,5
386		471,609	472,5
387		472,515	473,4
388		472,557	473,4

389		472,557	473,4
390		473,408	473,2
391		473,408	473,3
392		473,408	473,3
393		473,585	474,4
394		473,585	474,4
395		474,396	474,3

396		474,569	475,4
397		474,573	475,4
398		475,572	476,4
399		476,503	477,4
400		476,507	477,5
401		476,507	477,4
402		476,507	477,5

403		476,56	477,4
404		476,607	477,3
405		479,585	480,4
406		480,616	481,4
407		480,616	481,5
408		481,604	482,4
409		481,604	482,4

410		481,604	482,4
411		481,604	482,4
412		404,5	405,4

Противірусна активність

Інша особливість даного винаходу відноситься до способів інгібування вірусних інфекцій, що включають стадії обробки зразку або суб'єкту, який, як мається на увазі, потребує такого

5

У контексті даного винаходу зразки, які, як передбачається, містять вірус, включають природні або штучні об'єкти, такі як живі організми; тканини або культури клітин; біологічні зразки, такі як зразки біологічних матеріалів (кров, сироватка крові, сеча, цереброспінальна рідина, слюзи, мокрота, слина, зразки тканин та подібні їм); лабораторні зразки; їжа, вода або зразки повітря; зразки біологічних продуктів, такі як екстракти клітин, зокрема рекомбінантних клітин, синтезуючих бажані глікопротеїни та подібні їм. Звичайно зразок, як передбачається, буде отриманий з організму, у якому присутня вірусна інфекція, часто з патогенного організму, такого як вірус пухлини. Зразки можуть міститися у будь-якому середовищі, включаючи воду та суміші води та органічних розчинників. Зразки включають живі організми, такі як людина, та штучні об'єкти, такі як лінії клітин.

10

15

Якщо необхідно, сполуки з противірусною активністю згідно з даним винаходом після застосування композиції можуть бути виявлені будь-яким способом, включаючи способи прямої та непрямой детекції такої активності. Розглядаються всі кількісні, якісні та напівкількісні способи детекції такої активності. Звичайно застосовується один з описаних вище способів детекції, однак будь-які інші способи, такі як спостереження за фізіологічними властивостями живого організму, також застосовні.

20

Антивірусна активність сполуки згідно з даним винаходом може бути виміряна з використанням відомих стандартних протоколів відбору. Наприклад, антивірусна активність сполуки може бути виміряна з використанням наступних загальних протоколів.

25

Тест на антивірусну активність у відношенні респіраторно-синцитіального вірусу (RSV) та тест на цитотоксичність

Активність проти RSV

Антивірусну активність проти RSV визначали з використанням тесту *in vitro* на цитопротекцію клітин Hep2. У цьому тесті сполуки, що інгібують реплікацію вірусу, проявляють цитопротекторний ефект проти індукованої вірусом загибелі клітин, підрахований з використанням реагенту на життєздатність клітин. Зазначений спосіб подібний до методів, раніше описаних у опублікованих джерелах (Chapman et al., Antimicrob Agents Chemother. 2007, 51(9):3346-53.)

30

Клітини Hep2 отримали з колекції ATCC (Manassas, VI) та підтримували у середовищі MEM, що містить 10 % ембріональної бичачої сироватки та пеніцилін/стрептоміцин. Проводили по два пасажа клітин на тиждень та підтримували у стані субконфлюентної культури. Комерційний препарат штаму RSV A2 (Advanced Biotechnologies, Columbia, MD) відтитровували перед

35

перевіркою сполук для визначення підходящого розведення препарату вірусу, що генерує бажаний цитопатичний ефект у клітинах Hep2.

Для противірусних тестів клітини Hep2 висівали у 96-лункові планшети за 24 години перед тестом із щільністю 3000 клітин на лунку. На іншому 96-лунковому планшеті у середовищі для клітин серійно розводили досліджувані сполуки. Для кожної сполуки готували вісім концентрацій у триразових серійних розведеннях та 100 мкл кожного розведення з одним повтором переносили у лунку планшету з посіяними клітинами Hep2. Далі у середовищі для культивування клітин готували підходящі розведення препарату вірусу, раніше визначені титруванням, та 100 мкл додавали у кожну лунку досліджуваного планшету, яка містить клітини та серійно розведену сполуку. Кожен планшет містив три лунки інфікованих необроблених клітин та три лунки неінфікованих клітин, які слугували як контроль 0 % та 100 % інгібування вірусу, відповідно. Після інфікування RSV досліджувані планшети інкубували впродовж 4 днів в інкубаторі для культур клітин. Після інкубування цитопатичний ефект, індукований RSV, визначали з використанням реагенту Cell TiterGlo (Promega, Madison, WI) з наступним визначенням люмінесценції. Процент інгібування вираховували для кожної досліджуваної концентрації по відношенню до контролю 0 % та 100 % інгібування та для кожної сполуки методом нелінійної регресії визначали значення EC₅₀, що визначає концентрацію, що інгібує цитопатичний ефект, індукований RSV, на 50 %. Рибавірин (придбаний у Sigma, St. Louis, MO) використовували як позитивний контроль противірусної активності.

Сполуки також тестували на противірусну активність у відношенні RSV у клітинах Hep2 у 384-лунковому форматі. Сполуки розводили у ДМСО з використанням 10 серійних 3-х разових розведень шляхом автоматизації у 4 сусідніх повторах кожне. На одному планшеті тестували по вісім сполук з розведеннями. Потім 0,4 мкл розведених сполук переносили з використанням Біомек у 384-лункові планшети (Nunc 142761 або 164730 w/lid 264616), що містять 20 мкл середовища (Mediatech Inc. MEM, що містить глютамін, 10 % FBS та Pen/Strep). ДМСО та підходящу сполуку як позитивний контроль, таку як 80 мкМ GS-329467 або 10 мкМ 427346, використовували як контроль 100 % та 0 % загибелі клітин, відповідно.

Клітини Hep2 ($1,0 \times 10^5$ клітин/мл) готували як описано вище у колбі із запасом у щонайменше 40 мл по відношенню до кількості досліджуваних планшетів (8 мл клітин на планшет) та інфікували препаратом клітин RSV A2 виробника ABI до досягнення значення MOI 1:1000 (кількість клітин з вірусом: кількість клітин) або 1:3000 (об'єм клітин з вірусом: об'єм клітин). Відразу після додавання вірусу, суспензію клітин Hep2, інфікованих RSV, додавали у кожен 384-лунковий планшет, що містить сполуки, у кількості 20 мкл на лунку з використанням дозатору uFlow з одержанням кінцевого об'єму 40 мкл на лунку, у кожній з яких знаходилось 2000 інфікованих клітин. Потім планшети інкубували впродовж 5 днів при 37 °C та 5 % CO₂. Після інкубування планшети урівноважували при кімнатній температурі у біобезпечній витяжній шафі впродовж 1,5 години, а потім з використанням uFlow у кожну лунку додавали 40 мкл реагенту Cell-Titer Glo (Promega) для визначення життєздатності. Після 10-20-хвилинного інкубування планшети зчитували з використанням EnVision або Victor Luminescence лічильника планшетів (Perkin-Elmer). Потім отримані дані завантажували та аналізували на порталі Біоінформатики на інфекційність клітин RSV Cell з використанням протоколів 8-plate EC₅₀-Hep2-384 або 8-plate EC₅₀-Hep2-Envision.

Дані з множиною значень, отримані у ході зазначеного тесту, аналізували з використанням Pipeline Pilot (Accelrys, Inc., Version 7,0) для одержання кривої залежності від дози, основаної на методі найменших квадратів у відношенні 4-параметричної кривої. Отриману формулу для кривої потім використовували для розрахунку % інгібування при заданій концентрації. Значення % інгібування, приведені у таблиці, потім підганяли на основі нормалізації нижньої та верхньої кривих значень % інгібування до 0 % та 100 %, відповідно.

Репрезентативна активність сполук формул I-IX проти цитопатичних ефектів, індукованих RSV, показана нижче у Таблиці, у якій A=EC₅₀ у діапазоні 0,1-100 нМ, B=EC₅₀ у діапазоні 101-1000 нМ, та C=EC₅₀ у діапазоні 1001-10000 нМ.

Номер сполуки	% інгібування при 1 мкМ	% інгібування при 0,5 мкМ	EC ₅₀ , нМ
1	34	70	B
2	46	36	B
3	70	40	B
4	99	66	B
5	79	66	B
6	99	96	A
7	98	93	A
8	94	81	B
9	63	49	B
10	99	94	A
11	99	98	A
12	90	64	B
13	97	91	A
14	98	96	A
15	42	30	B
16	97	89	A
17	97	75	B
18	89	94	B
19	84	67	B
20	53	7	C
21	10	4	C
22	99	95	A
23	100	94	A
24	25	11	C
25	96	92	A
26	99	95	A
27	63	35	B
28	95	73	B
29	100	100	A
30		99	B
31	99	65	A
32		99	A
33		98	A
34		91	A
35		96	A
36		90	A
37		100	A
38		3	>10000
39		100	A
40		100	A
41		95	A
42		100	A
43		100	A
44		100	A
45		100	A
46		100	A
47		100	A
48		99	A
49		98	A
50		100	A
51		98	A
52		100	A
53		98	A
54		100	A
55		100	A
56		100	A

57		100	A
58		99	A
59		100	A
60		100	A
61		100	A
62		100	A
63		98	A
64		98	A
65		100	A
66		99	A
67		100	A
68		100	A
69		100	A
70		99	A
71		95	A
72		98	A
73		99	A
74		100	A
75		100	A
76		100	A
77		100	A
78		98	A
79		100	A
80		100	A
81		100	A
82		100	A
83		98	A
84		100	A
85		100	A
86		99	A
87		84	B
88		98	A
89		100	A
90		99	A
91		100	A
92		100	A
93		100	A
94		100	A
95		100	A
96		97	A
97		100	A
98		98	A
99		99	A
100		96	A
101		100	A
102		98	A
103		98	A
104		100	A
105		100	A
106		100	A
107		100	A
108		100	A
109		100	A
110		100	A
111		95	A
112		97	A
113		100	A
114		100	A

115		100	A
116		98	A
117		99	A
118		99	A
119		98	A
120		100	A
121		97	A
122		99	A
123		99	A
124		100	A
125		100	A
126		100	A
127		99	A
128		98	A
129		100	A
130		100	A
131		100	A
132		97	A
133		96	A
134		98	A
135		100	A
136		100	A
137		100	A
138		100	A
139		99	A
140		100	A
141		95	A
142		100	A
143		100	A
144		99	A
145		99	A
146		99	A
147		98	A
148		100	A
149		98	A
150		97	A
151		99	A
152		100	A
153		100	A
154		100	A
155		100	A
156		100	A
157		100	A
158		100	A
159		100	A
160		100	A
161		100	A
162		100	A
163		100	A
164		100	A
165		100	A
166		100	A
167		100	A
168		100	A
169		100	A
170		100	A
171		100	A
172		100	A

173		100	A
174		100	A
175		100	A
176		100	A
177		99	A
178		100	A
179		100	A
180		100	A
181		100	A
182		87	A
183		100	A
184		100	A
185		100	A
186		100	A
187		100	A
188		100	A
189		100	A
190		100	A
191		100	A
192		100	A
193		100	A
194		100	A
195		100	A
196		100	A
197		100	A
198		95	A
199		89	A
200		95	A
201		64	B
202		100	A
203		86	B
204		98	A
205		91	A
206		99	A
207		96	A
208		95	A
209		88	B
210		81	B
211		100	A
212		88	B
213		99	A
214		100	A
215		99	A
216		100	A
217		89	B
218		72	B
219		100	A
220		100	A
221		100	A
222		100	A
223		100	A
224		100	A
225		100	A
226		100	A
227		100	A
228		100	A
229		100	A
230		100	A

231		98	A
232		100	A
233		100	A
234		100	A
235		99	A
236		98	A
237		99	A
238		100	B
239		36	B
240		71	B
241		99	A
242		72	B
243		95	B
244		88	A
245		92	A
246		98	A
247		94	A
248		100	A
249		86	A
250		90	A
251		73	B
252		92	A
253		88	A
254		90	A
255		96	A
256		87	A
257		93	A
258		100,0	A
259		28,0	C
260		99,0	A
261		81,0	B
262		100,0	A
263		99,0	A
264		53,0	B
265		100,0	A
266		100,0	A
267		99,0	A
268		76,0	B
269		90,0	A
270		82,0	B
271		97,0	A
272		100,0	A
273		100,0	A
274		100,0	A
275		100,0	A
276		90,0	B
277		98,0	A
278		99,0	A
279		63,0	B
280		60,0	B
281		37,0	B
282		100,0	A
283		99,8	A
284		97,8	A
285		100,0	A
286		100,0	A
287		n.d.	C
288		100,0	A

289		100,0	A
290		993,0	A
291		88,0	A
292		59,0	B
293		64,0	B
294		14,0	C
295		97,0	A
296		49,0	B
297		95,0	A
298		21,0	B
299		n.d.	n.d.
300		99,0	A
301		100,0	A
302		100,0	A
303		100,0	A
304		100,0	A
305		100,0	A
306		100,0	A
307		100,0	A
308		100,0	A
309		100,0	A
310		100,0	A
311		100,0	A
312		100,0	A
313		100,0	A
314		100,0	A
315		100,0	A
316		100,0	A
317		100,0	A
318		100,0	A
319		100,0	A
320		100,0	A
321		100,0	A
322		100,0	A
323		100,0	A
324		n.d.	n.d.
325		98,0	A
326		100,0	A
327		100,0	A
328		99,0	A
329		98,0	A
330		68,0	B
331		99,0	A
332		100,0	A
333		99,0	A
334		100,0	A
335		99,0	A
336		78,0	B
337		n.d.	n.d.
338		72,0	B
339		99,0	A
340		100,0	A
341		75,0	A
342		79,0	B
343		60,0	B
344		100,0	A
345		100,0	A
346		100,0	A

347		100,0	A
348		99,0	A
349		100,0	A
350		83,6	B
351		100,0	A
352		100,0	A
353		100,0	A
354		87,0	B
355		96,0	A
356		100,0	A
357		82,0	B
358		100,0	A
359		100,0	A
360		66,0	B
361		88,0	A
362		100,0	A
363		99,0	A
364		99,0	A
365		100,0	A
366		100,0	A
367		94,0	A
368		58,0	B
369		91,0	A
370		99,0	A
371		100,0	A
372		38,0	B
373		99,0	A
374		100,0	A
375		99,0	A
376		100,0	A
377		99,0	A
378		48,0	B
379		100,0	A
380		80,0	B
381		100,0	A
382		99,0	A
383		99,0	A
384		48,0	B
385		n.d.	n.d.
386		97,0	A
387		77,0	B
388		100,0	A
389		98,0	A
390		86,0	B
391		99,0	A
392		95,0	A
393		99,0	A
394		100,0	A
395		100,0	A
396		99,0	A
397		3,0	C
398		99,0	A
399		100,0	A
400		100,0	A
401		100,0	A
402		99,0	A
403		100,0	A
404		100,0	A

405		99,0	A
406		98,0	A
407		92,0	A
408		59,0	B
409		99,0	A
410		n.d.	C
411		95,0	B
412		100,0	A

(n.d. - не визначали).

Цитотоксичність

Цитотоксичність досліджуваних сполук визначали на неінфікованих клітинах Hep2 у паралелі з протівірусною активністю з використанням реагенту на життєздатність клітин таким же чином, як описано вище для інших типів клітин (Cihlar et al., Antimicrob Agents Chemother. 2008, 52(2):655-65.). Для вимірювання цитотоксичності сполук використовували такий же протокол як і для визначення протівірусної активності за виключенням того, що клітини не були інфіковані RSV. Замість цього свіже середовище (100 мкл на лунку) без вірусу додавали у досліджувані планшети з клітинами та сполуками. Потім клітини інкубували протягом 4 днів з наступним тестом на життєздатність клітин з використанням реагенту CellTiter Glo та зчитуванням люмінесценції. Необроблені клітини та клітини, оброблені 50 мкг/мл піроміцину (Sigma, St. Louis, MO), використовували як контроль 100 % та 0 % життєздатності клітин, відповідно. Відсоток життєздатних клітин розраховували для кожної концентрації досліджуваної сполуки по відношенню до 0 % та 100 % контролів та значення CC_{50} визначали за допомогою нелінійної регресії як концентрацію сполуки, що знижує життєздатність клітин на 50 %.

Для тестування цитотоксичності сполук на клітинах Hep2 з використанням 384-лункового формату сполуки розводили ДМСО з використанням 10 серійних 3-х разових розведень з використанням автоматики у 4 сусідніх повторях кожну. Вісім сполук тестували на одному планшеті з розведеннями. Потім 0,4 мкл розведених сполук переносили з використанням Біомек у 384-лункові планшети (Nunc 142761 або 164730 w/lid 264616), що містять 20 мкл середовища (Mediatech Inc. MEM, що містить глютамін, 10 % FBS та Pen/Strep). Як 100 % та 0 % контролі цитотоксичності використовували 50 мкг/мл піроміцину та ДМСО, відповідно.

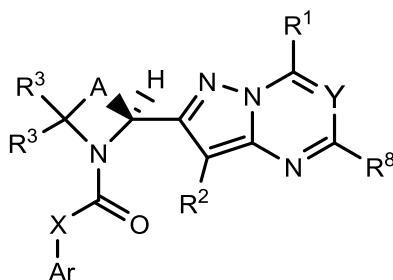
Клітини Hep2 ($1,0 \times 10^5$ клітин на мл) додавали у кожен планшет із сполуками у кількості 20 мкл на лунку з одержанням концентрації 2000 клітин на лунку та кінцевим об'ємом 40 мкл на лунку. Звичайно клітини вирощували у колбі попередньо розведеними $1,0 \times 10^5$ клітин на мл у надлишку по відношенню до кількості планшетів та додавали 20 мкл на лунку у кожен досліджуваний планшет з використанням дозатору uFlow. Потім планшети інкубували впродовж 4 днів при 37 °C та 5 % CO_2 . Після інкубування планшети урівноважували при кімнатній температурі у біобезпечній витяжній шафі впродовж 1,5 години та 40 мкл реагенту Cell-Titer Glo (Promega) для перевірки життєздатності додавали в кожну лунку з використанням uFlow. Після 10-20-ти хвилинного інкубування планшети зчитували з використанням EnVision або Victor Luminescence зчитувача планшетів (Perkin-Elmer). Отримані дані були завантажені та проаналізовані на порталі Біоінформатики (Pipeline Pilot) у тесті на цитотоксичність з використанням протоколів 8-plate CC_{50} -Hep2 або 8-plate CC_{50} -Envision.

Всі публікації, патенти, патентні документи, процитовані вище, включені у даний опис шляхом посилання, як якби кожен з них індивідуально був би включений у даний опис шляхом посилання.

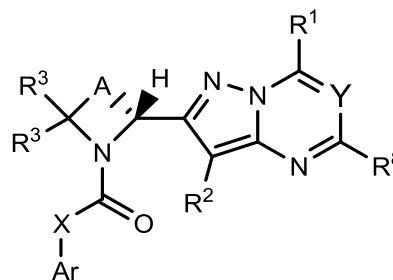
Даний винахід описано з посиланнями на різні конкретні та переважні втілення та методики. Однак спеціалісту у даній галузі техніки зрозуміло, що можуть бути здійснені різні зміни та модифікації, які не виходять за межі суті та обсягу даного винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука Формули I або Формули II:



Формула I



Формула II

- 5 або її фармацевтично прийнятна сіль,
де:
А являє собою $-(C(R^4)_2)_n-$, причому будь-який з $C(R^4)_2$ у зазначеному $-(C(R^4)_2)_n-$ може бути
необов'язково замінений на $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, NH або NR^a ;
п дорівнює 3, 4, 5 або 6;
10 кожен р дорівнює 1 або 2;
Ar являє собою C_2-C_{20} гетероциклічну групу або C_6-C_{20} арильну групу, причому зазначена C_2-
 C_{20} гетероциклічна група або C_6-C_{20} арильна група необов'язково заміщена за допомогою від 1
до 5 R^6 ;
X являє собою $-C(R^{13})(R^{14})-$, $-N(CH_2R^{14})-$ або X відсутній;
15 Y являє собою N або CR^7 ;
кожен з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 або R^8 незалежно являє собою H, оксо, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$,
 $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN , NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-$
 $C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-$
20 $NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, галоген, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл,
арил(C_1-C_8)алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або $(C_4-$
 $C_8)$ карбоцикліалкіл;
два R^4 на сусідніх атомах вуглецю, коли взяті разом, можуть утворювати подвійний зв'язок між
двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, або можуть утворювати (C_3-C_7) циклоалкільне
кільце, де один атом вуглецю зазначеного (C_3-C_7) циклоалкільного кільця може бути
25 необов'язково замінений на $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ або $-NR^a-$;
чотири R^4 на сусідніх атомах вуглецю, коли взяті разом, можуть утворювати необов'язково
заміщене C_6 арильне кільце;
два R^4 на одному атомі вуглецю, коли взяті разом, можуть утворювати (C_3-C_7) циклоалкільне
кільце, причому один атом вуглецю зазначеного (C_3-C_7) циклоалкільного кільця може бути
30 необов'язково замінений на $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ або $-NR^a-$;
два R^6 на сусідніх атомах вуглецю, коли взяті разом, можуть утворювати (C_3-C_7) циклоалкільне
кільце, причому один атом вуглецю зазначеного (C_3-C_7) циклоалкільного кільця може бути
необов'язково замінений на $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ або $-NR^a-$;
будь-який R^6 , розташований у положенні, сусідньому з обов'язковою карбонільною групою
35 зазначеного Ar, коли взятий разом з R^3 , може утворювати зв'язок або групу $-(C(R^5)_2)_m-$, де m
дорівнює 1 або 2;
будь-який R^6 , розташований у положенні, сусідньому з обов'язковою карбонільною групою
зазначеного Ar, коли взятий разом з R^2 , може утворювати зв'язок;
кожен з R^a незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) галоалкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл,
40 арил(C_1-C_8)алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або $(C_4-$
 $C_8)$ карбоцикліалкіл, причому будь-який (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) галоалкіл, (C_2-C_8) алкеніл або $(C_2-$
 $C_8)$ алкініл у R^a необов'язково заміщений за допомогою одного або більше OH, NH_2 , CO_2H , C_2-
 C_{20} гетероциклілу, та при цьому будь-який арил(C_1-C_8)алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, $(C_3-$
 $C_7)$ циклоалкіл або (C_4-C_8) карбоцикліалкіл у R^a необов'язково заміщений за допомогою одного
45 або більше OH, NH_2 , CO_2H , C_2-C_{20} гетероциклілу або (C_1-C_8) алкілу;
кожен з R^{11} або R^{12} незалежно являє собою H, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл,
арил(C_1-C_8)алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл, (C_4-C_8) карбоцикліалкіл, $-$
 $C(=O)R^a$, $-S(O)_pR^a$ або арил(C_1-C_8)алкіл; або R^{11} та R^{12} , разом з атомом азоту, до якого вони

обидва приєднані, утворюють 3-7-членне гетероциклічне кільце, причому будь-який з атомів вуглецю зазначеного гетероциклічного кільця може необов'язково бути замінений на -O-, -S-, -S(O)_p-, -NH-, -NR^a- або -C(O)-;

R¹³ являє собою H або (C₁-C₈)алкіл;

5 R¹⁴ являє собою H, (C₁-C₈)алкіл, NR¹¹R¹², NR¹¹C(O)R¹¹, NR¹¹C(O)OR¹¹, NR¹¹C(O)NR¹¹R¹², NR¹¹S(O)_pR^a, -NR¹¹S(O)_p(OR¹¹) або NR¹¹SO_pNR¹¹R¹²; та

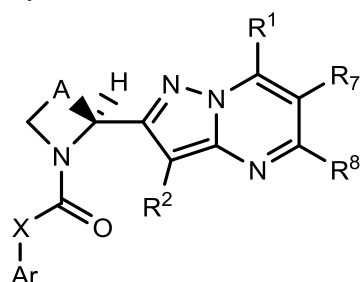
причому кожен (C₁-C₈)алкіл, (C₂-C₈)алкеніл, (C₂-C₈)алкініл, арил(C₁-C₈)алкіл, C₆-C₂₀арил, C₂-C₂₀гетероцикліл, (C₃-C₇)циклоалкіл або (C₄-C₈)карбоцикліалкіл у кожному з R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹¹ або R¹² незалежно необов'язково заміщений за допомогою одного або більше з

10 наступних: оксо, галоген, гідрокси, NH₂, CN, N₃, N(R^a)₂, NHR^a, SH, SR^a, S(O)_pR^a, OR^a, (C₁-C₈)алкілу, (C₁-C₈)галоалкілу, -C(O)R^a, -C(O)H, -C(=O)OR^a, -C(=O)OH, -C(=O)N(R^a)₂, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NH₂, NHS(O)_pR^a, NR^aS(O)_pR^a, NHC(O)R^a, NR^aC(O)R^a, NHC(O)OR^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NHR^a, NR^aC(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)NH₂, NHC(O)NHR^a, NHC(O)N(R^a)₂, NHC(O)NH₂, =NH, =NOH, =NOR^a, NR^aS(O)_pNHR^a, NR^aS(O)_pN(R^a)₂, NR^aS(O)_pNH₂, NHS(O)_pNHR^a, NHS(O)_pN(R^a)₂, NHS(O)_pNH₂, -OC(=O)R^a, -OP(O)(OH)₂ або R^a.

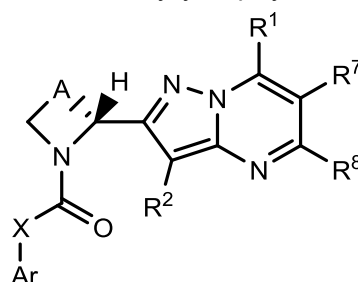
2. Сполука за п. 1, яка являє собою сполуку Формули I.

3. Сполука за п. 1 або п. 2, яка **відрізняється** тим, що кожен R³ являє собою H.

4. Сполука за п. 1, яка являє собою сполуку Формули VII або сполуку Формули VIII:



Формула VII



Формула VIII

або її фармацевтично прийнятна сіль.

20 5. Сполука за п. 4, яка являє собою сполуку Формули VII.

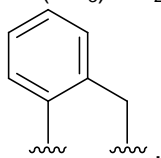
6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, у якій R² являє собою H.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, яка **відрізняється** тим, що R⁷ являє собою H, галоген або (C₁-C₈)алкіл.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що n дорівнює 3 або 4.

25 9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що кожен R⁴ незалежно являє собою H або необов'язково заміщений (C₁-C₈)алкіл, або чотири R⁴ на сусідніх атомах вуглецю, коли взяті разом, можуть утворювати C₆арильне кільце, необов'язково заміщене.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, у якій A являє собою -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH(CF₃)-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH(CH₃)- або наступну структуру:



30

11. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, у якій A являє собою -(CH₂)₃-.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, у якій X являє собою -CR¹³(NR¹¹C(O)OR¹¹)-, -CR¹³(NR¹¹R¹²)-, -CR¹³(NR¹¹S(O)_pR^a)- або X відсутній.

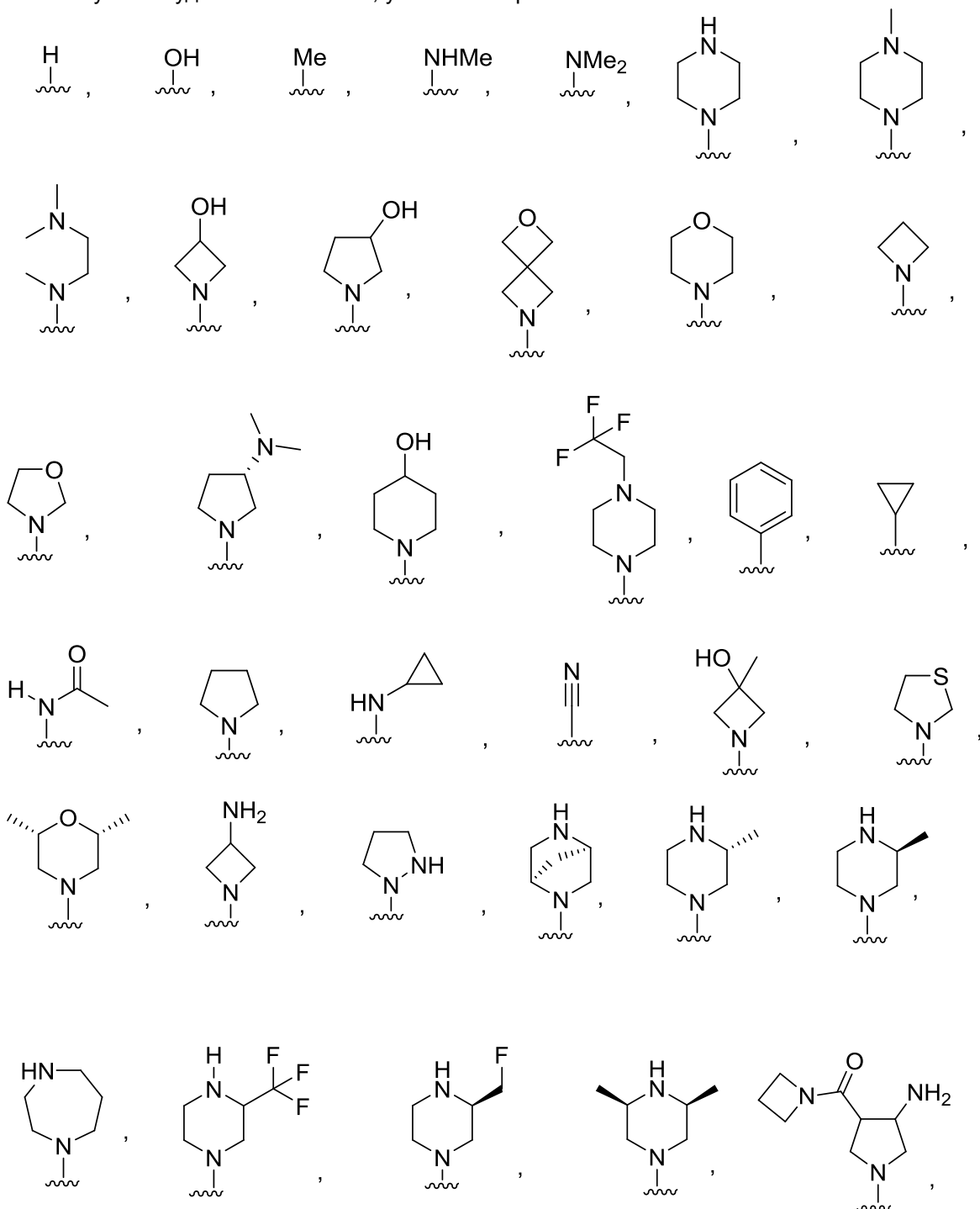
13. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, у якій X відсутній.

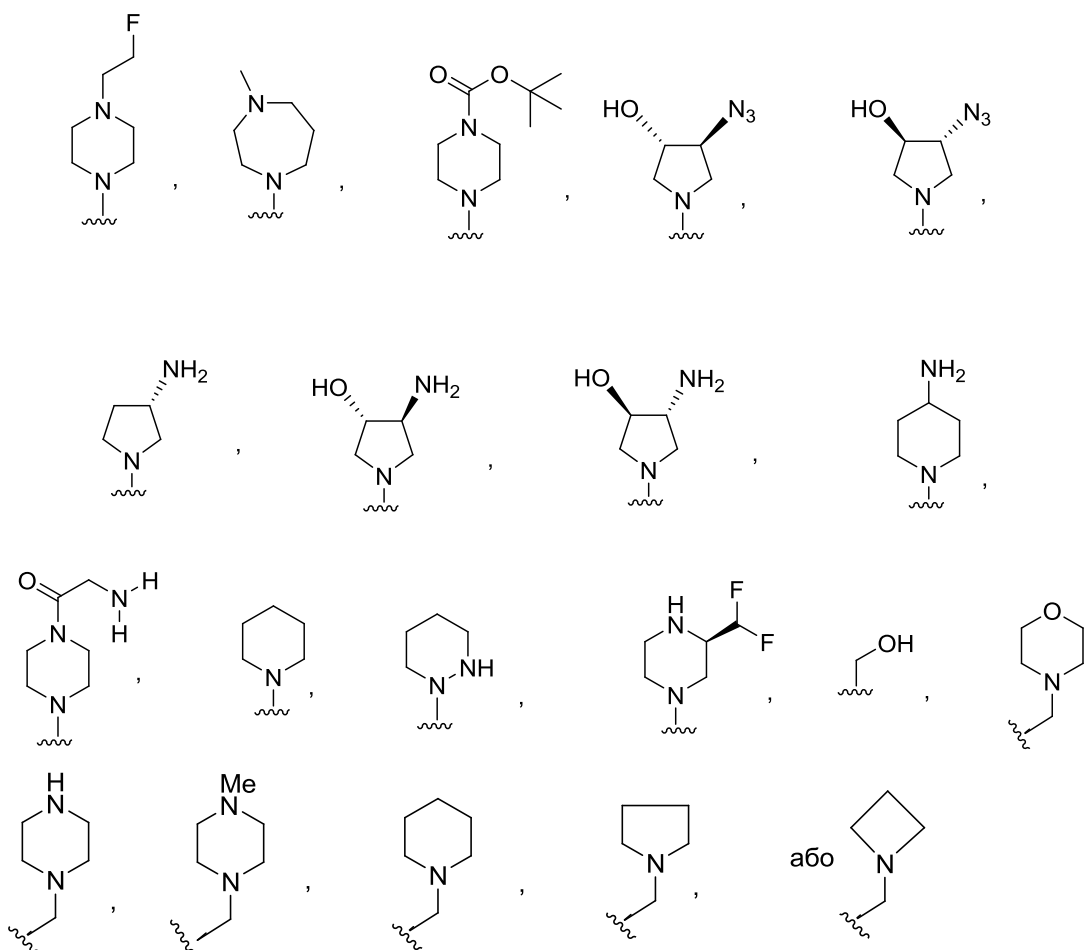
35 14. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, у якій R¹ являє собою H, OR¹¹, NR¹¹R¹², CN, (C₁-C₈)алкіл, C₆-C₂₀арил, C₂-C₂₀гетероцикліл або (C₃-C₇)циклоалкіл, причому будь-який (C₁-C₈)алкіл, C₆-C₂₀арил, C₂-C₂₀гетероцикліл або (C₃-C₇)циклоалкіл у R¹ необов'язково заміщений за допомогою одного або більше з наступних: оксо, галогену, гідрокси, NH₂, CN, N₃, N(R^a)₂, NHR^a, SH, SR^a, S(O)_pR^a, OR^a, (C₁-C₈)алкілу, (C₁-C₈)галоалкілу, -C(O)R^a, -C(O)H, -C(=O)OR^a, -C(=O)OH, -C(=O)N(R^a)₂, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NH₂, NHS(O)_pR^a, NR^aS(O)_pR^a, NHC(O)R^a, NR^aC(O)R^a, NHC(O)OR^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NHR^a, NR^aC(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)NH₂, NHC(O)NHR^a, NHC(O)N(R^a)₂, NHC(O)NH₂, =NH, =NOH, =NOR^a, NR^aS(O)_pNHR^a, NR^aS(O)_pN(R^a)₂, NR^aS(O)_pNH₂, NHS(O)_pNHR^a, NHS(O)_pN(R^a)₂, NHS(O)_pNH₂, -OC(=O)R^a, -OP(O)(OH)₂ або R^a.

40

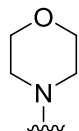
15. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, у якій R^1 являє собою H або C_2-C_{20} гетероцикл, причому будь-який C_2-C_{20} гетероцикл у R^1 необов'язково заміщений за допомогою одного або більше з наступних: оксо, галоген, гідрокси, NH_2 , CN, N_3 , $N(R^a)_2$, NHR^a , SH, SR^a , $S(O)_pR^a$, OR^a , (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) галоалкілу, $-C(O)R^a$, $-C(O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NH_2$, $NHS(O)_pR^a$, $NR^aS(O)_pR^a$, $NHC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NHC(O)OR^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NHR^a$, $NR^aC(O)N(R^a)_2$, $NR^aC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^a$, $NHC(O)N(R^a)_2$, $NHC(O)NH_2$, $=NH$, $=NOH$, $=NOR^a$, $NR^aS(O)_pNHR^a$, $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $NR^aS(O)_pNH_2$, $NHS(O)_pNHR^a$, $NHS(O)_pN(R^a)_2$, $NHS(O)_pNH_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OP(O)(OH)_2$ або R^a .

16. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, у якій R^1 вибраний з таких як:

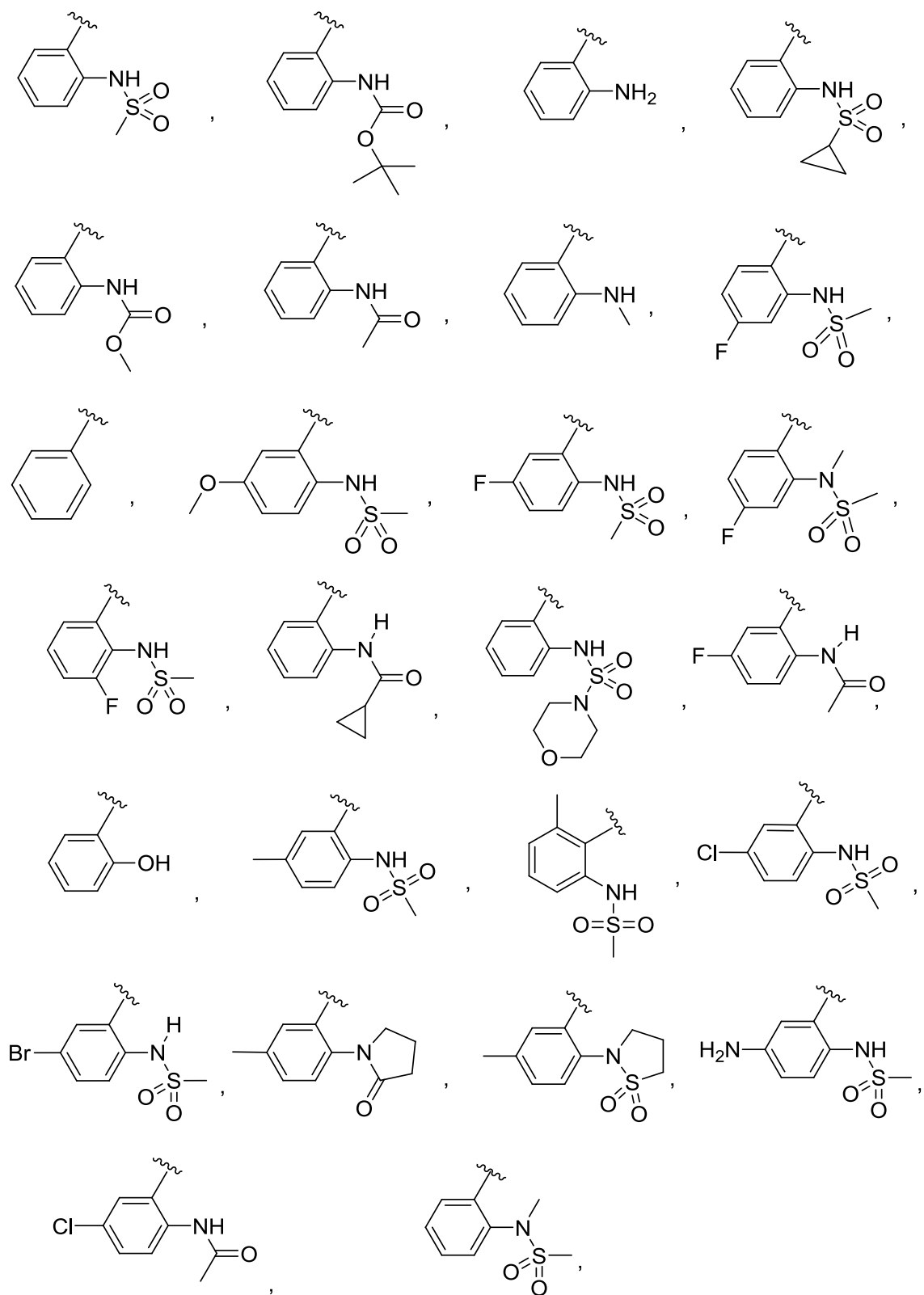


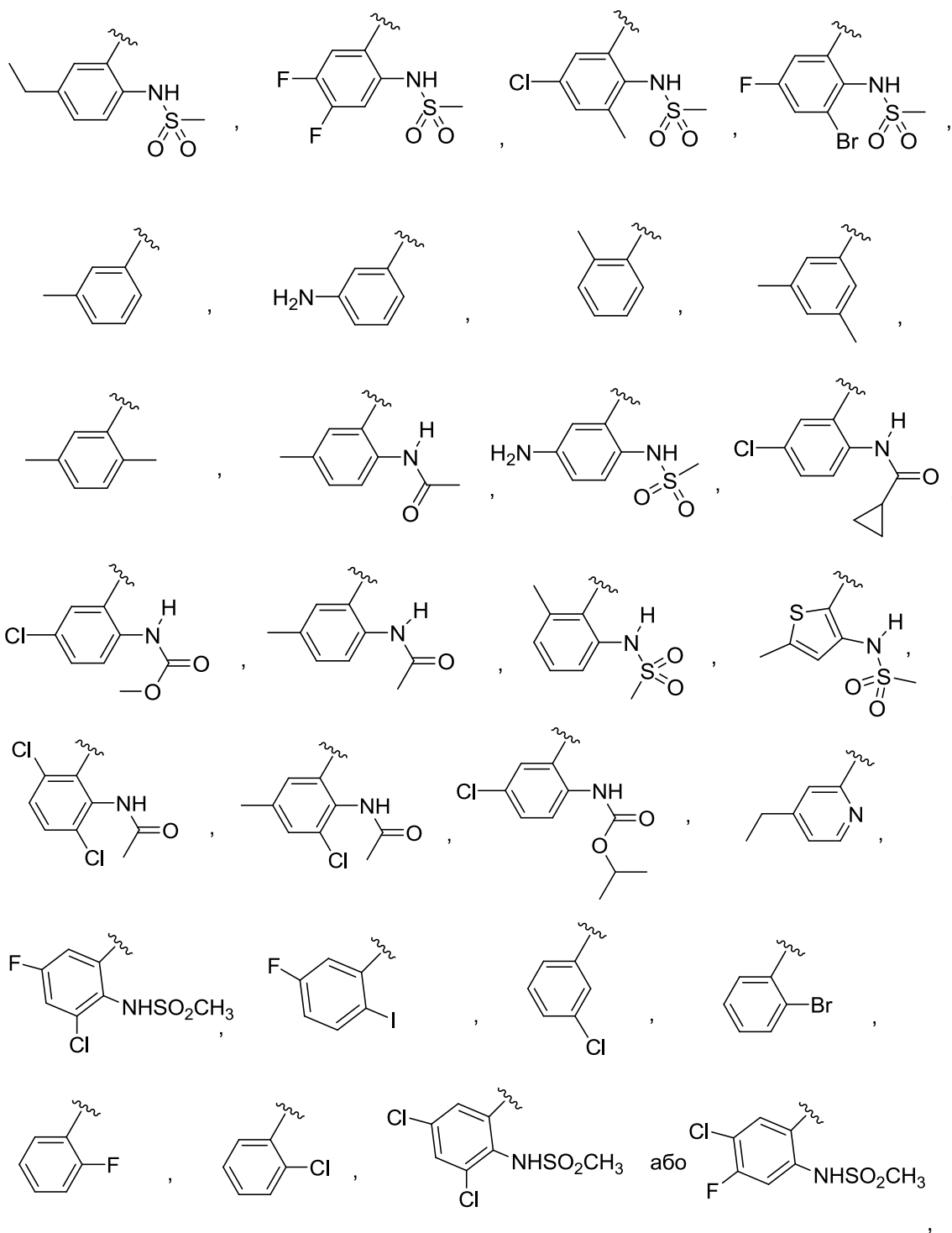


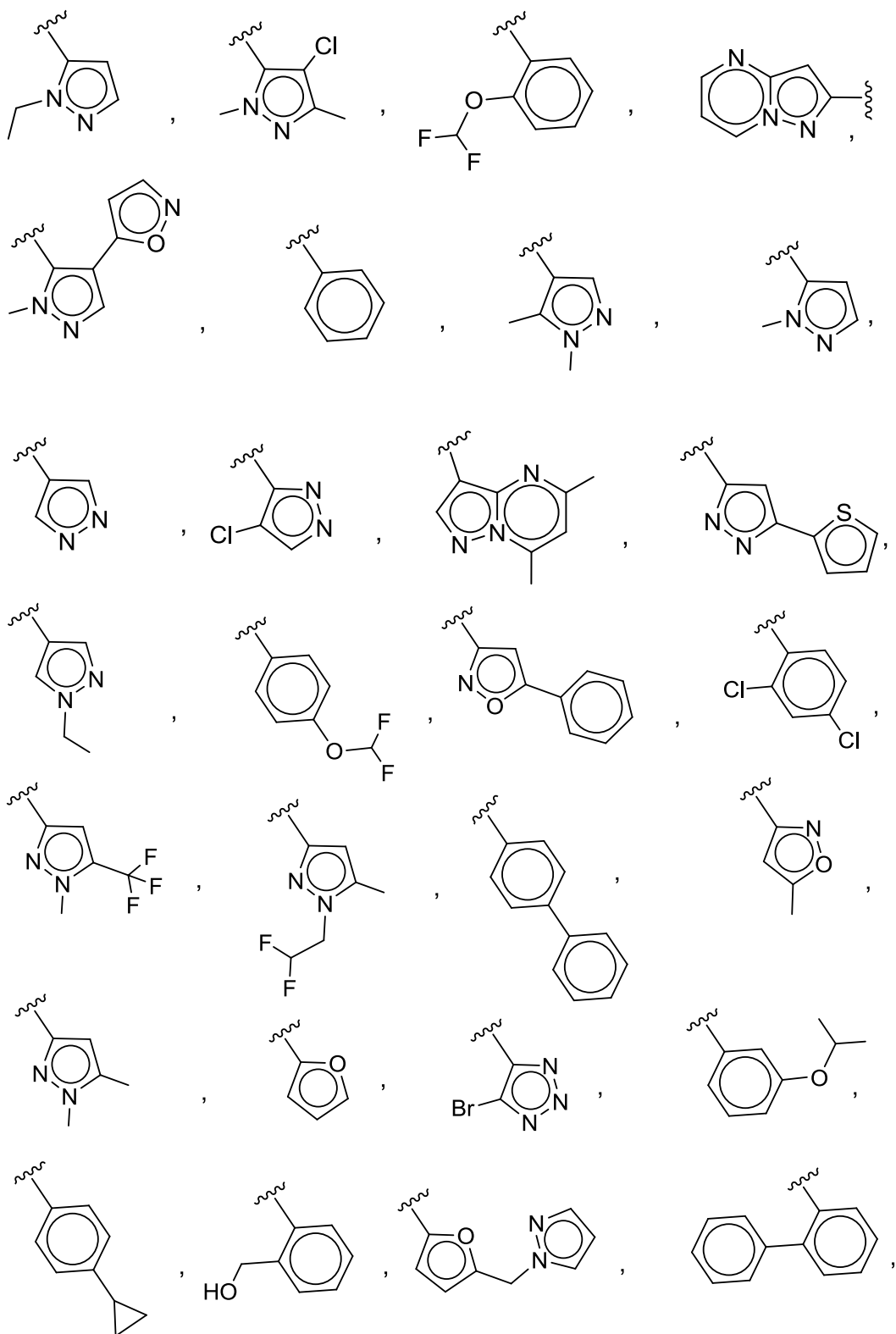
17. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, у якій R^1 являє собою H або

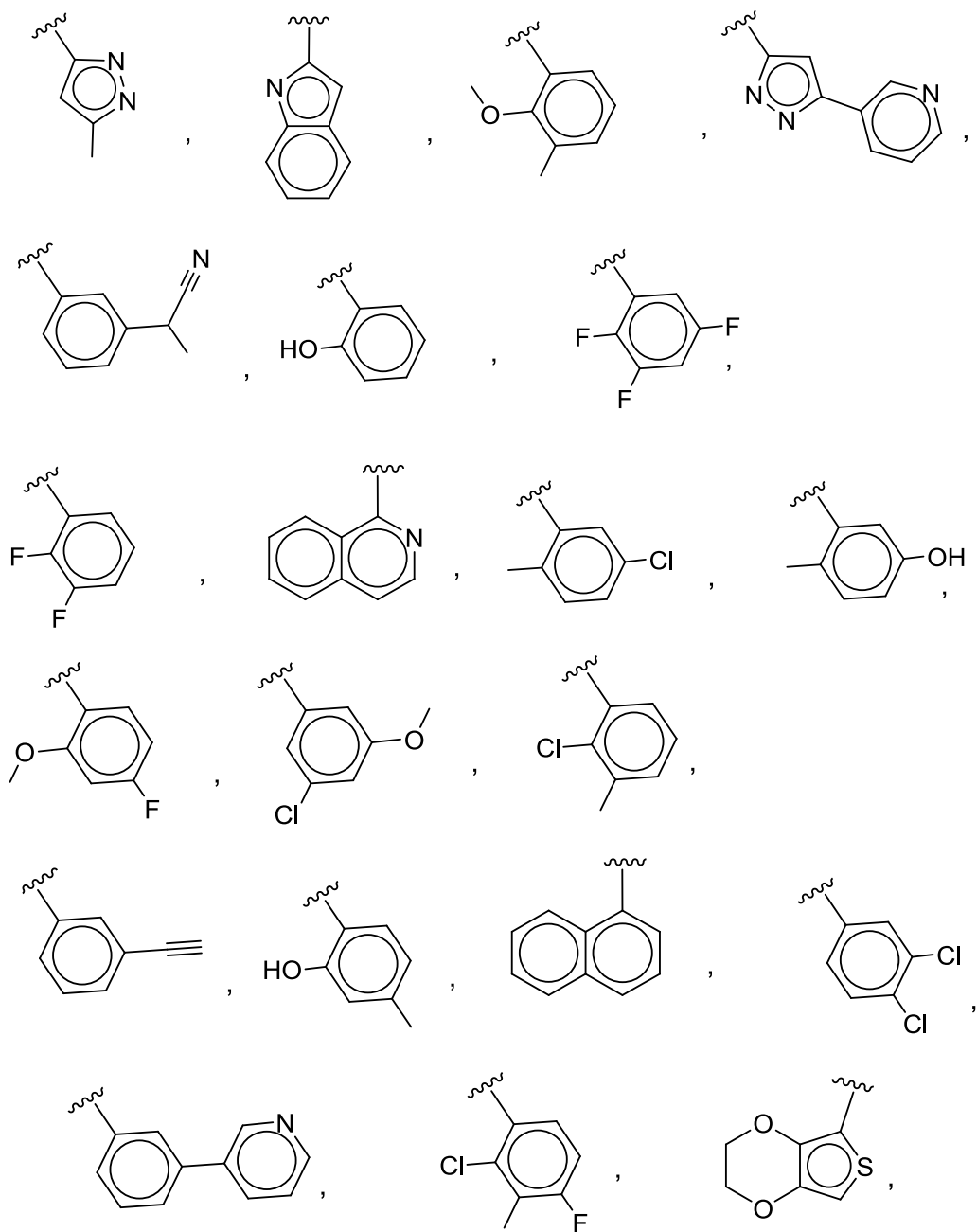


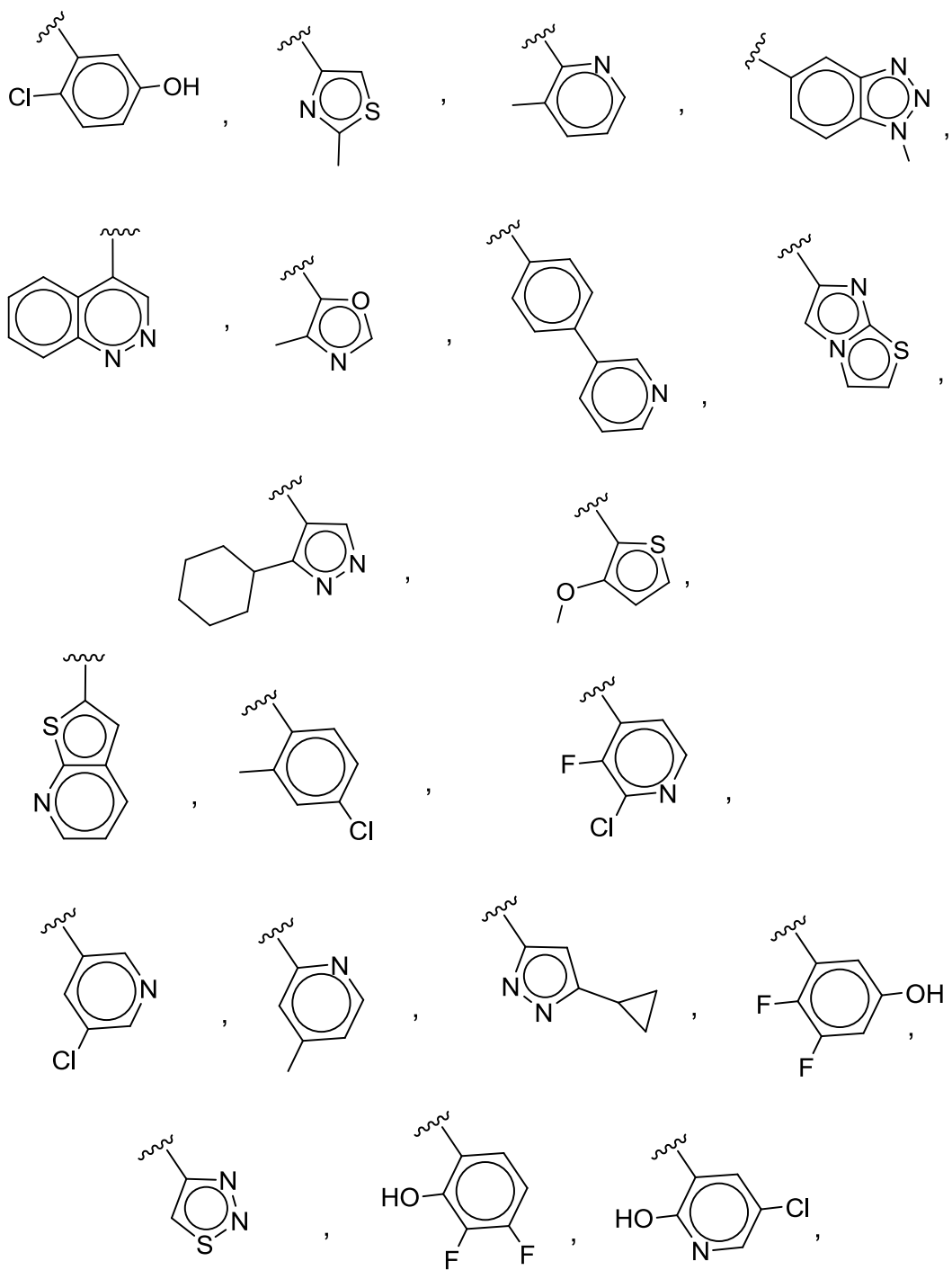
- 5 18. Сполука за будь-яким з пп. 1-17, у якій Ag являє собою C_6 - C_{20} арильну групу, причому зазначена C_6 - C_{20} арильна група необов'язково заміщена за допомогою від 1 до 5 R^6 .
19. Сполука за будь-яким з пп. 1-17, у якій Ag являє собою феніл, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 5 R^6 .
- 10 20. Сполука за будь-яким з пп. 1-19, у якій кожен з R^6 незалежно вибраний з наступних: OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, CN , $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, галоген, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкініл, C_6 - C_{20} арил, C_2 - C_{20} гетероцикліл та (C_3-C_7) циклоалкіл, причому будь-який (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкініл, C_6 - C_{20} арил, C_2 - C_{20} гетероцикліл та (C_3-C_7) циклоалкіл у R^6 необов'язково заміщений за допомогою одного або більше з наступних: оксо, галогену, гідрокси, NH_2 , CN , N_3 , $N(R^a)_2$, NHR^a , SH , SR^a , $S(O)_pR^a$, OR^a , (C_1-C_8) алкілу, (C_1-C_8) галоалкілу, $-C(O)R^a$, $-C(O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NH_2$, $NHS(O)_pR^a$, $NR^aS(O)_pR^a$, $NHC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NHC(O)OR^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NHR^a$, $NR^aC(O)N(R^a)_2$, $NR^aC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^a$, $NHC(O)N(R^a)_2$, $NHC(O)NH_2$, $=NH$, $=NOH$, $=NOR^a$, $NR^aS(O)_pNHR^a$, $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $NR^aS(O)_pNH_2$, $NHS(O)_pNHR^a$, $NHS(O)_pN(R^a)_2$, $NHS(O)_pNH_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OP(O)(OH)_2$ або R^a .
- 15 21. Сполука за будь-яким з пп. 1-19, у якій кожен з R^6 незалежно вибраний з наступних: $NR^{11}S(O)_pR^a$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, (C_1-C_8) алкіл та галоген.
- 20 22. Сполука за будь-яким з пп. 1-17, у якій Ag являє собою:

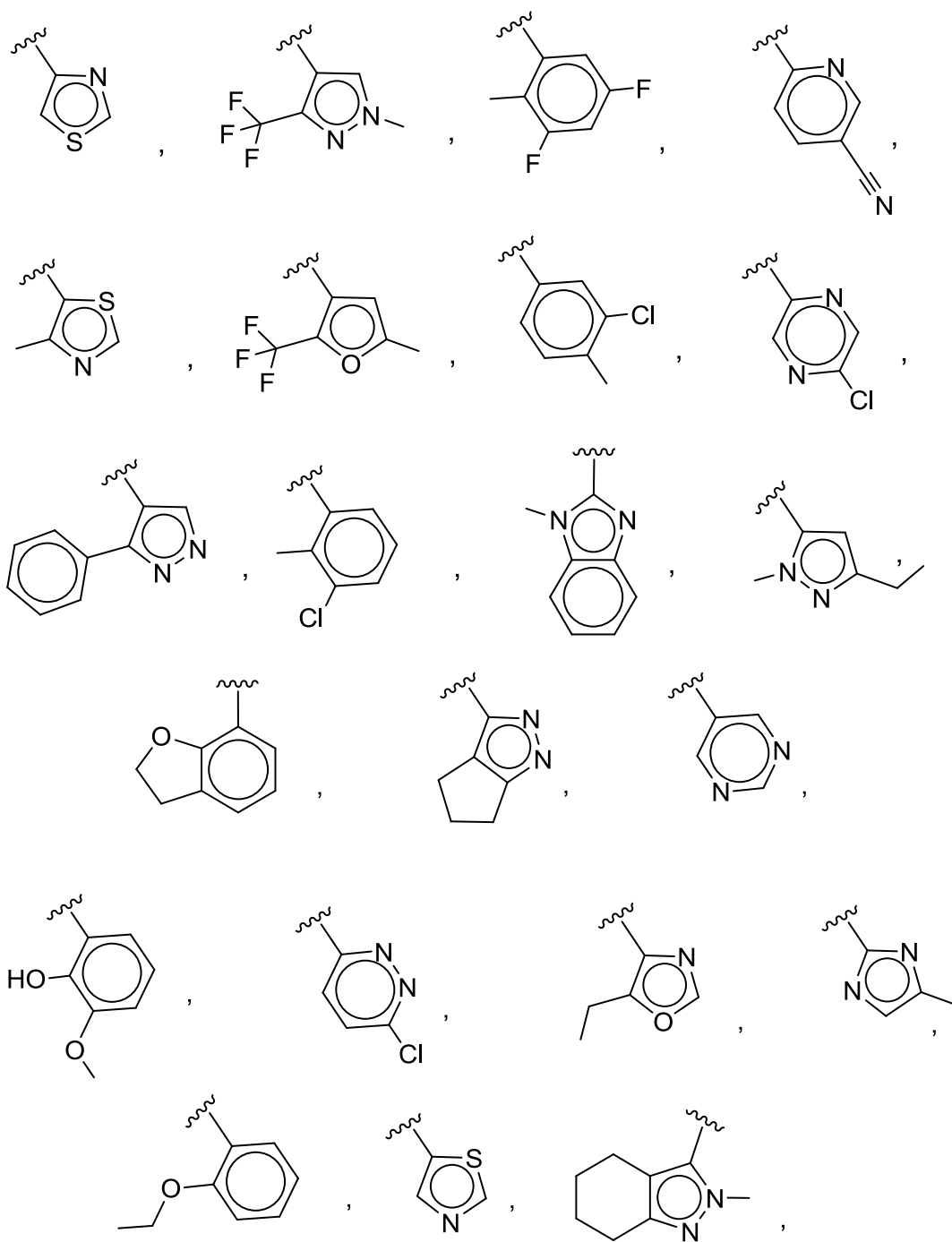


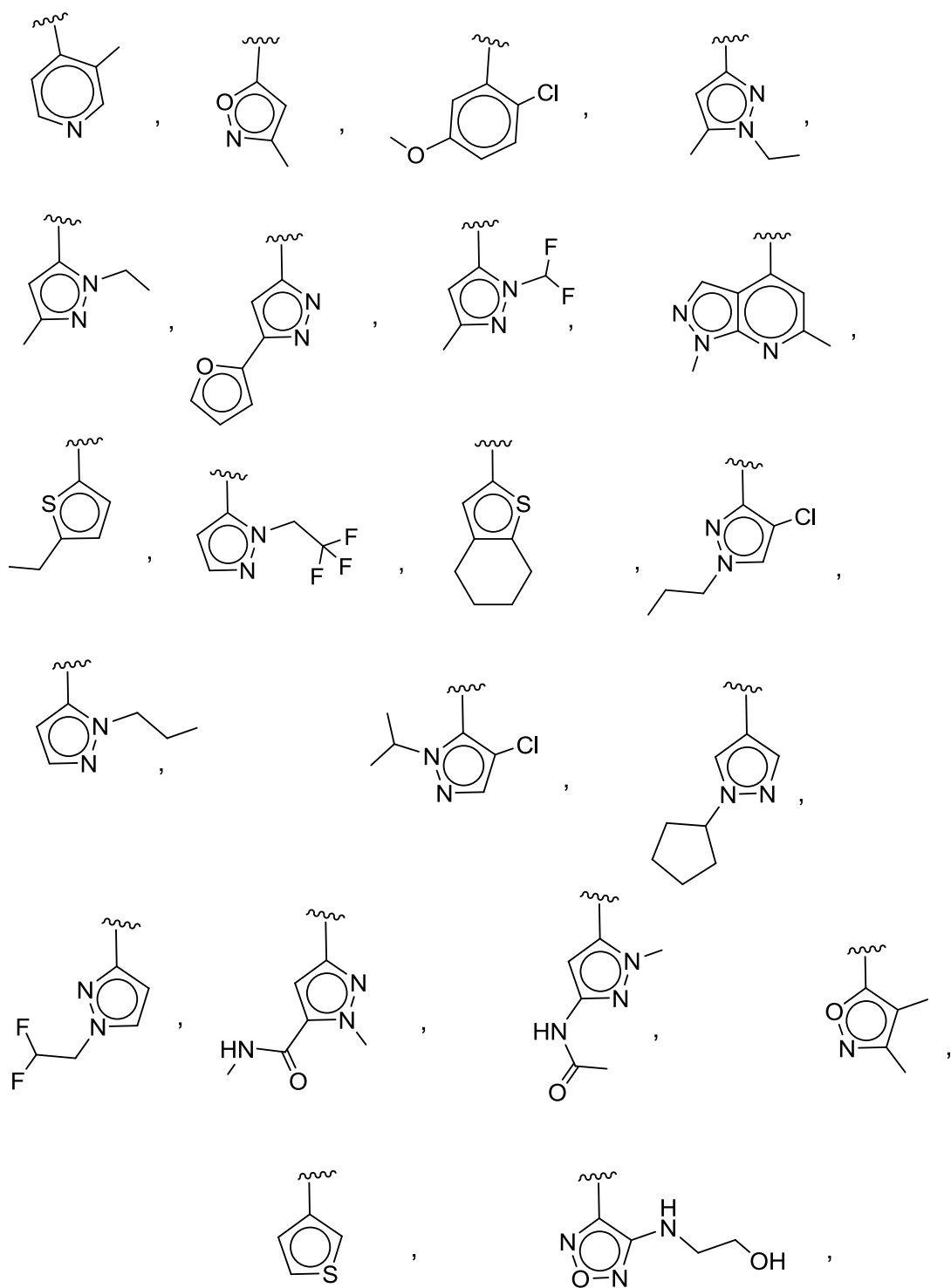


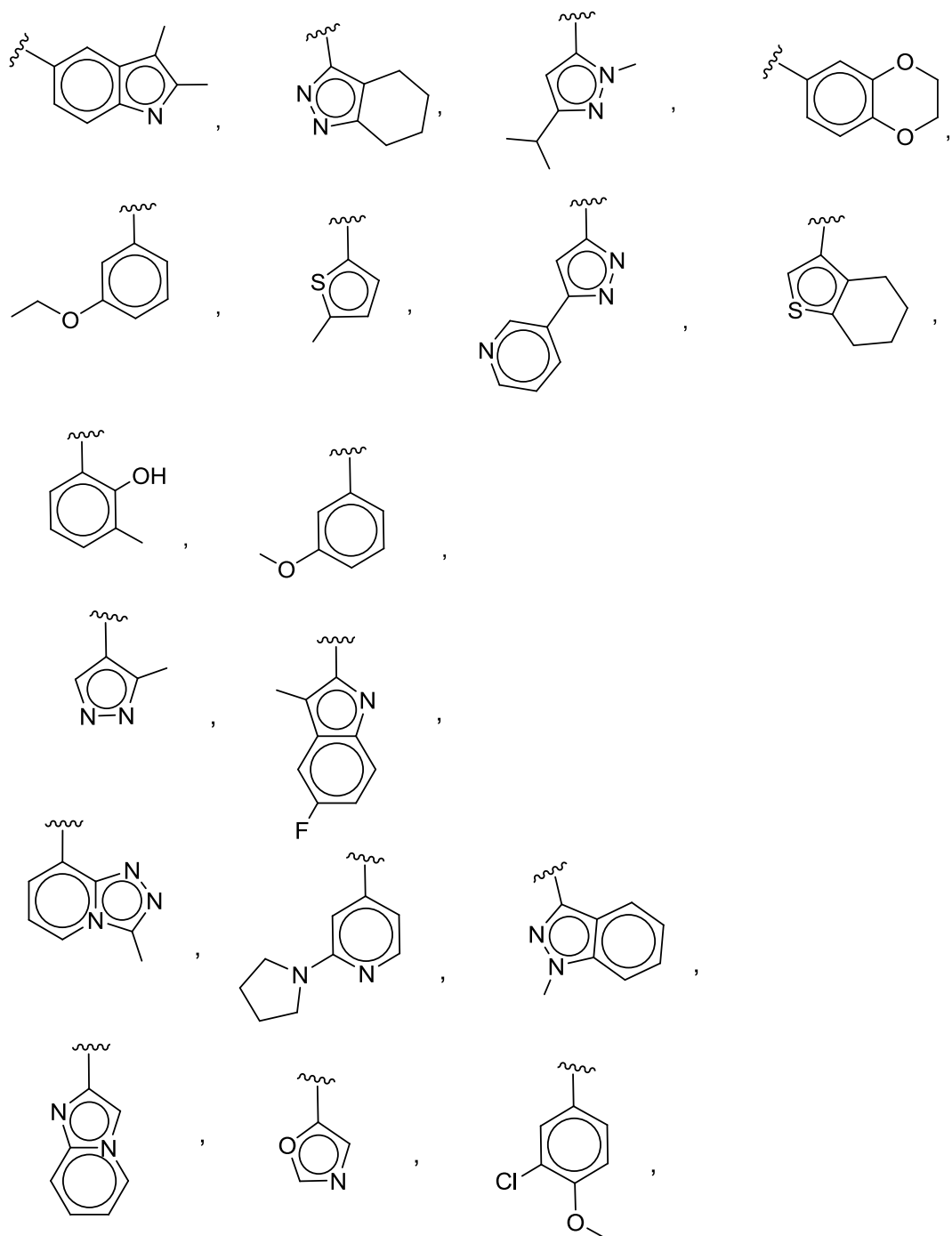


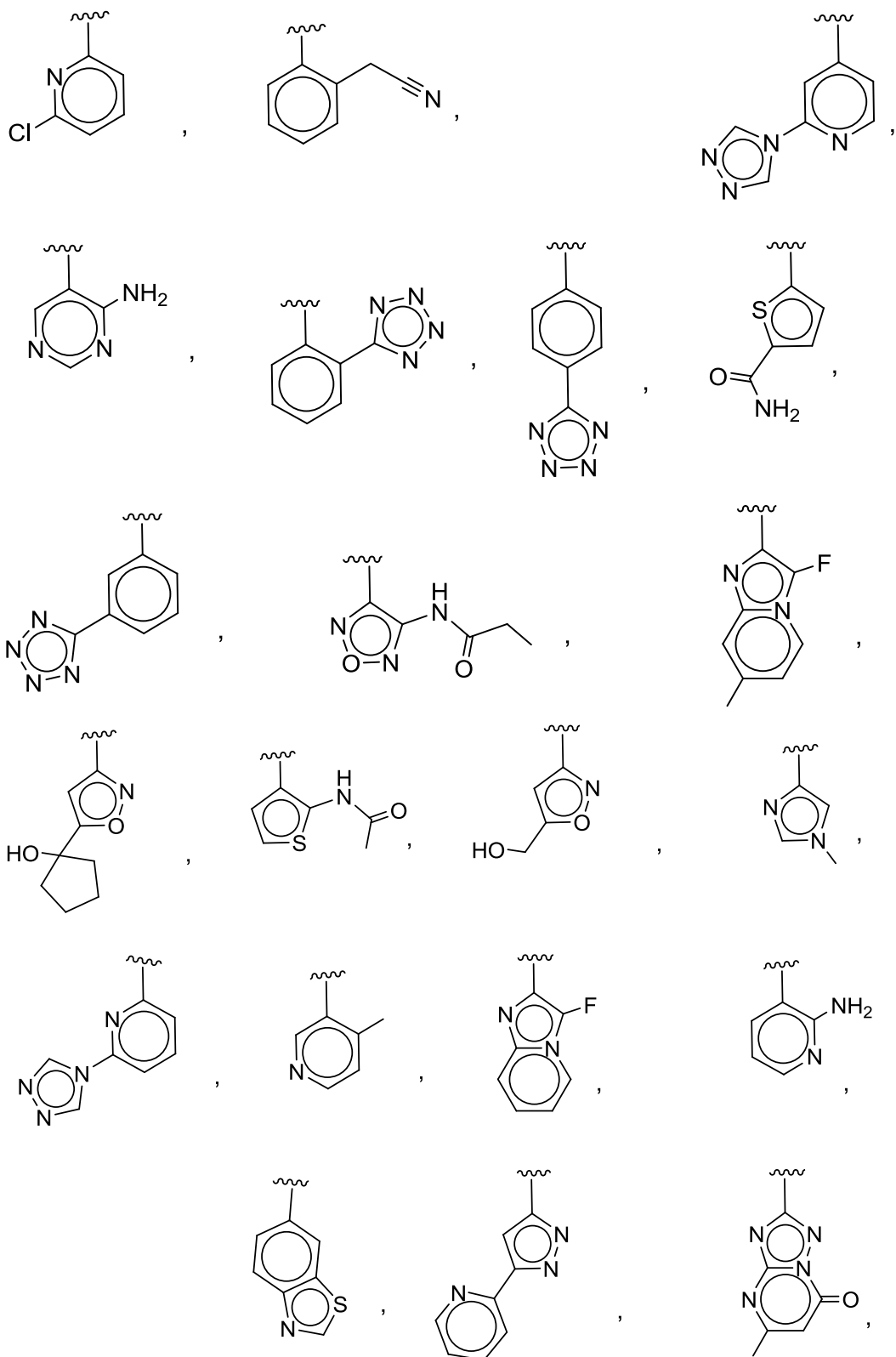


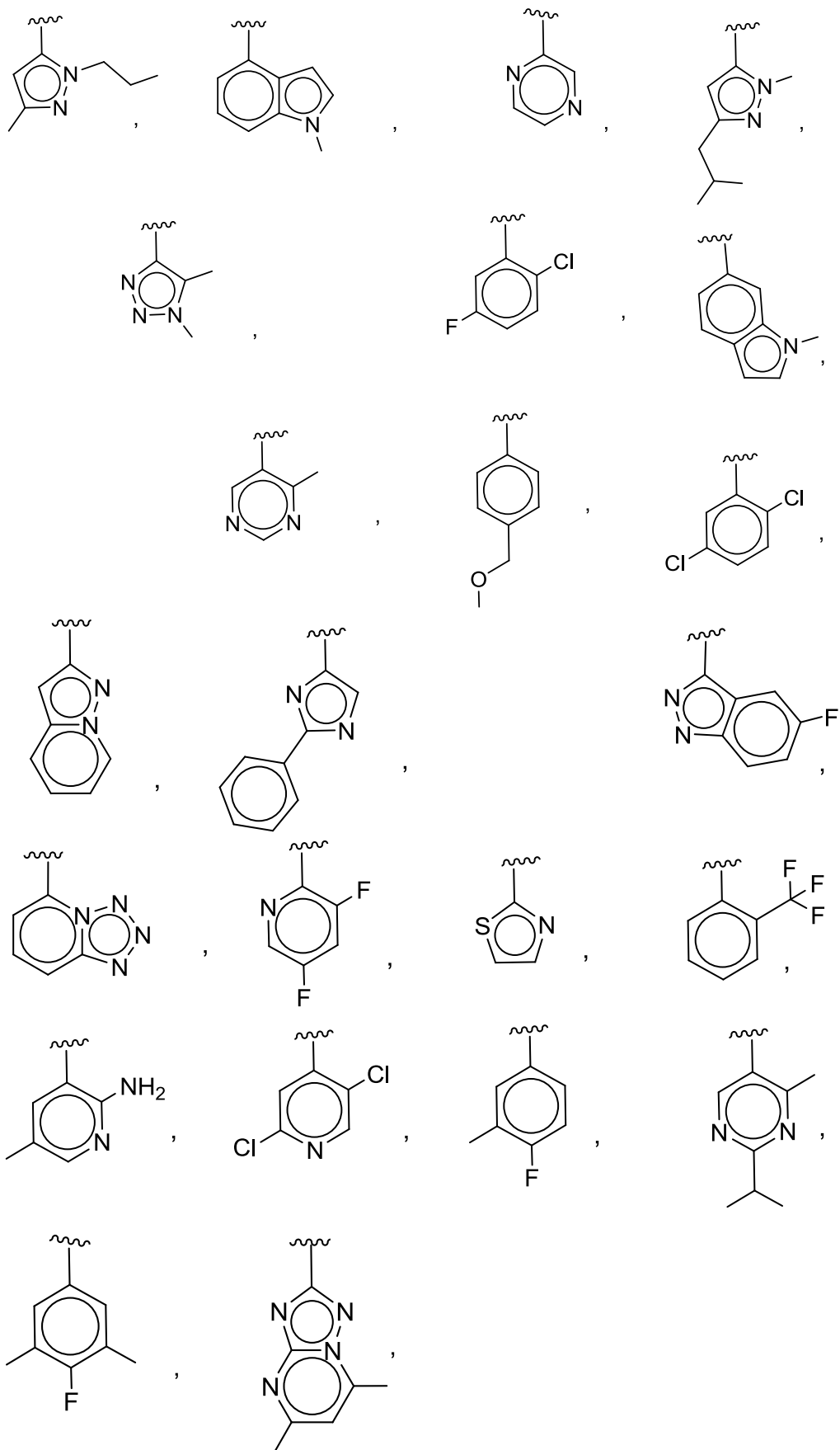


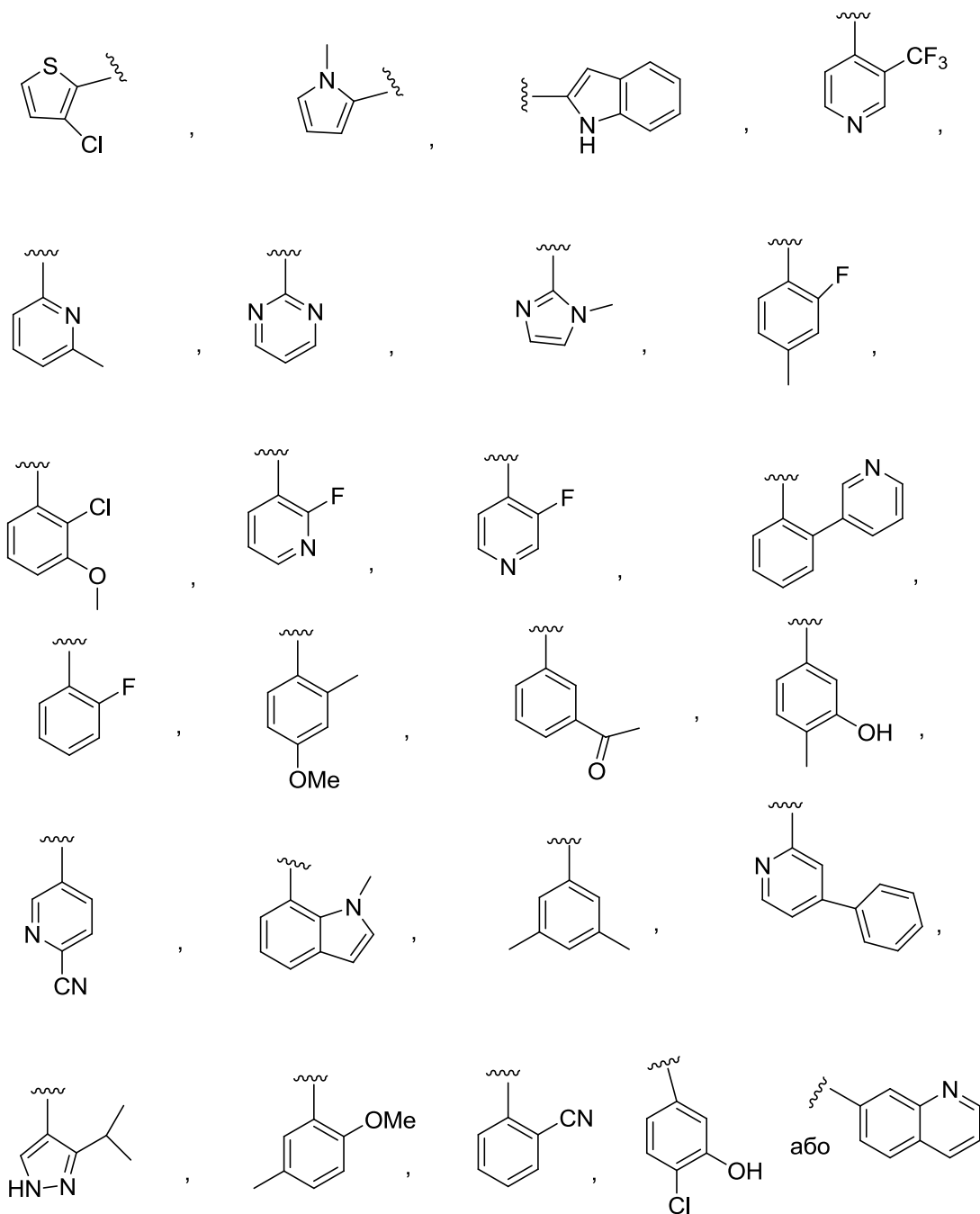




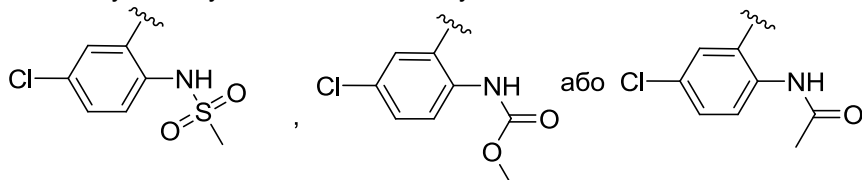








23. Сполука за будь-яким з пп. 1-17, у якій Ar являє собою:



5

24. Сполука за будь-яким з пп. 1-23, у якій R^8 являє собою H , $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, галоген, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкіл, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ алкініл, $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ арил, $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ гетероцикліл або $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкіл, причому будь-який $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкіл, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ алкініл, $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ арил, $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ гетероцикліл або $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкіл у R^8 необов'язково заміщений за допомогою одного або більше з наступних: оксо, галогену, гідрокси, NH_2 , CN , N_3 , $\text{N}(\text{R}^a)_2$, NHR^a , SH , SR^a , $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$, OR^a , $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкілу, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ галоалкілу, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{NHS}(\text{O})_p\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NHR}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^a$, $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $=\text{NH}$, $=\text{NOH}$, $=\text{NOR}^a$,

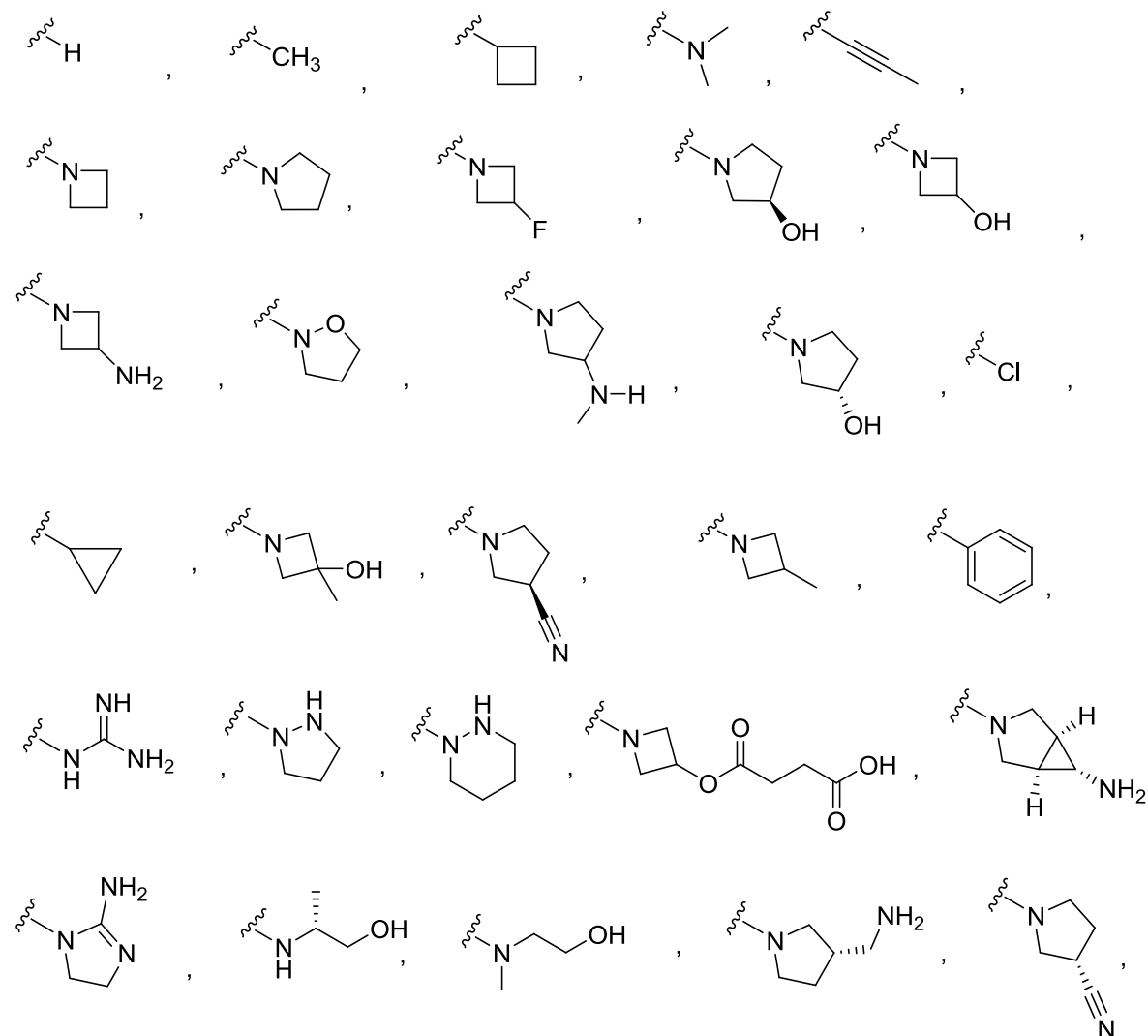
10

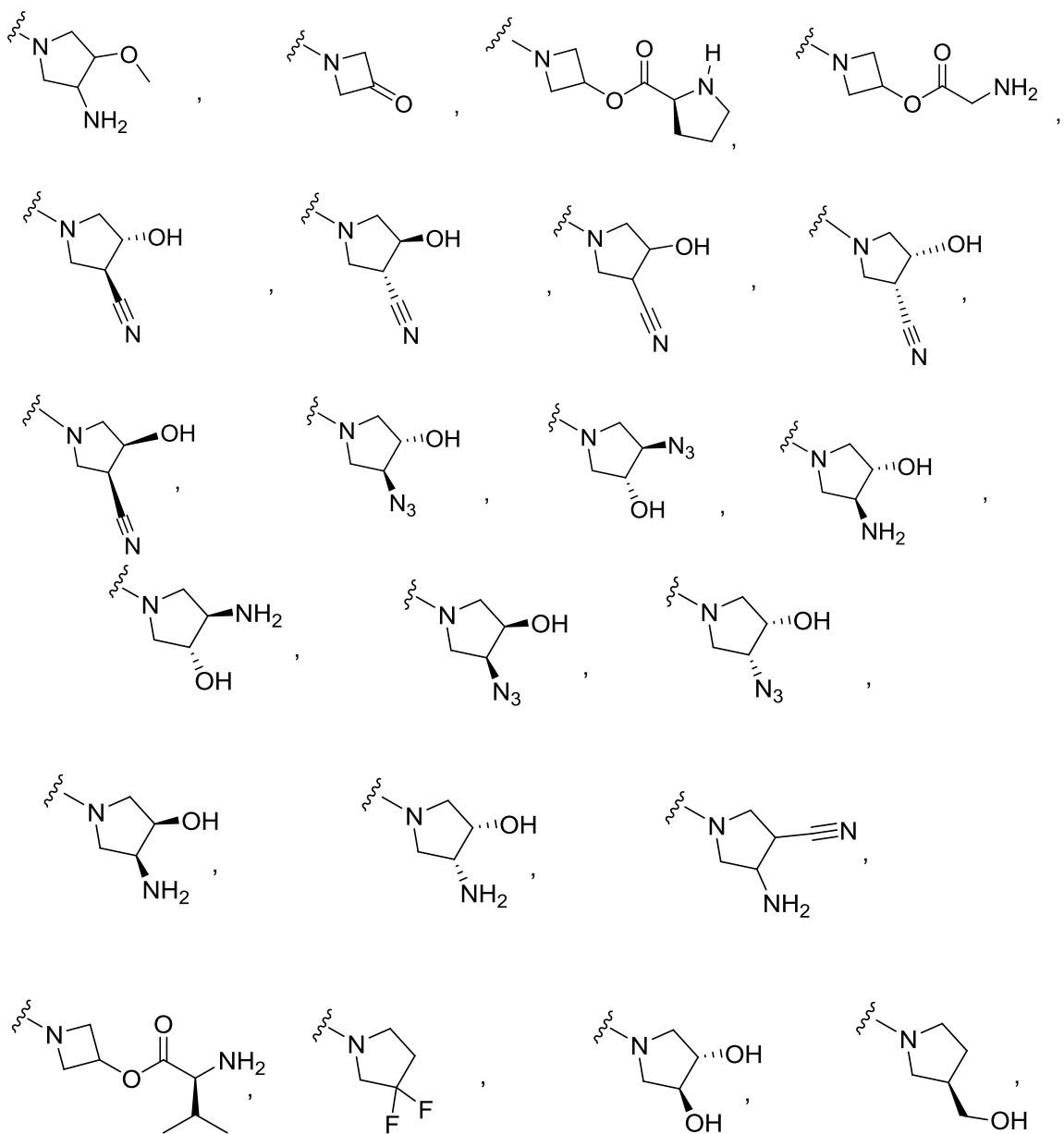
$$\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NHR}^a, \text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2, \text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NH}_2, \text{NHS}(\text{O})_p\text{NHR}^a, \text{NHS}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2, \text{NHS}(\text{O})_p\text{NH}_2, -\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a, -\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2 \text{ аёо } \text{R}^a.$$

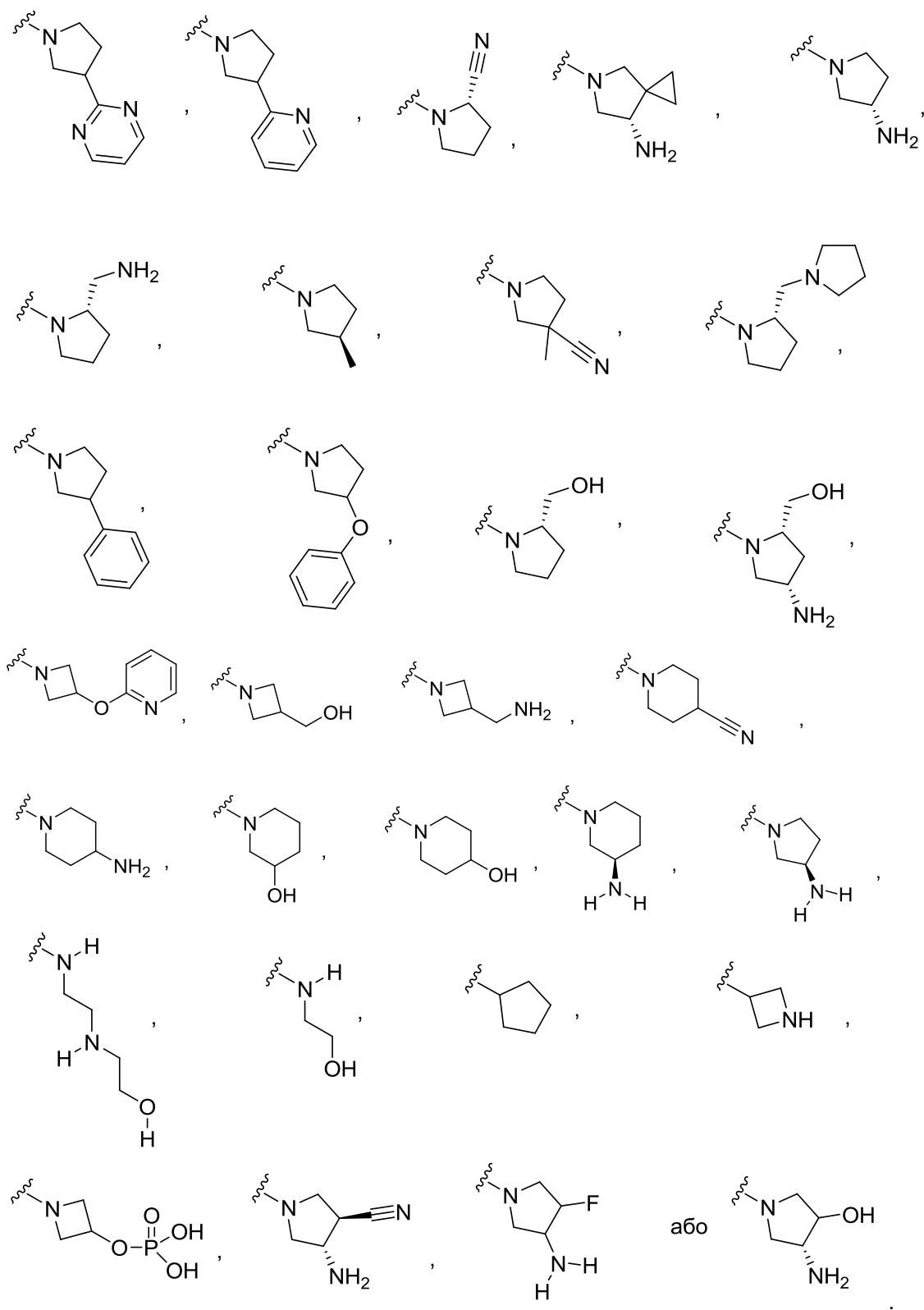
25. Сполука за будь-яким з пп. 1-23, у якій R^8 являє собою C_2 - C_{20} гетероциклі, причому C_2 - C_{20} гетероциклілі не обов'язково заміщений за допомогою одного або більше з наступних: оксо-, галогену, гідрокси, NH_2 , CN , N_3 , $N(R^a)_2$, NHR^a , SH , SR^a , $S(O)_pR^a$, OR^a , (C_1-C_8) алкілу, (C_1-C_8) галоалкілу, $-C(O)R^a$, $-C(O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NH_2$, $NHS(O)_pR^a$, $NR^aS(O)_pR^a$, $NHC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NHC(O)OR^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NHR^a$, $NR^aC(O)N(R^a)_2$, $NR^aC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^a$, $NHC(O)N(R^a)_2$, $NHC(O)NH_2$, $=NH$, $=NOH$, $=NOR^a$, $NR^aS(O)_pNHR^a$, $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $NR^aS(O)_pNH_2$, $NHS(O)_pNHR^a$, $NHS(O)_pN(R^a)_2$, $NHS(O)_pNH_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OP(O)(OH)_2$ або R^a .

26. Сполука за будь-яким з пп. 1-23, у якій R⁸ являє собою піролідиніл або азетидиніл, причому піролідиніл або азетидиніл необов'язково заміщений за допомогою одного або більше з таких як: гідрокси, NH₂, CN або -OP(O)(OH)₂.

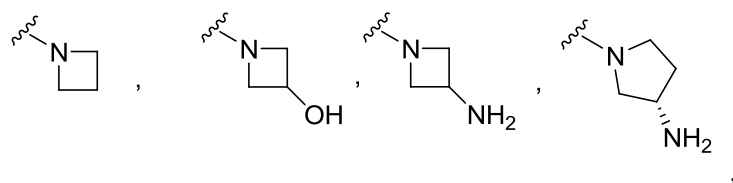
27. Сполука за будь-яким з пп. 1-23, у якій R^8 являє собою:

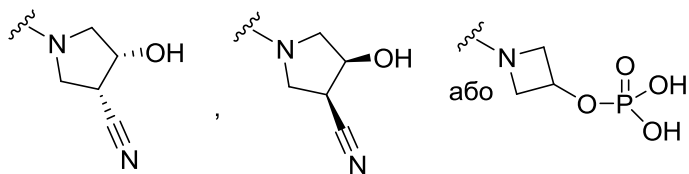




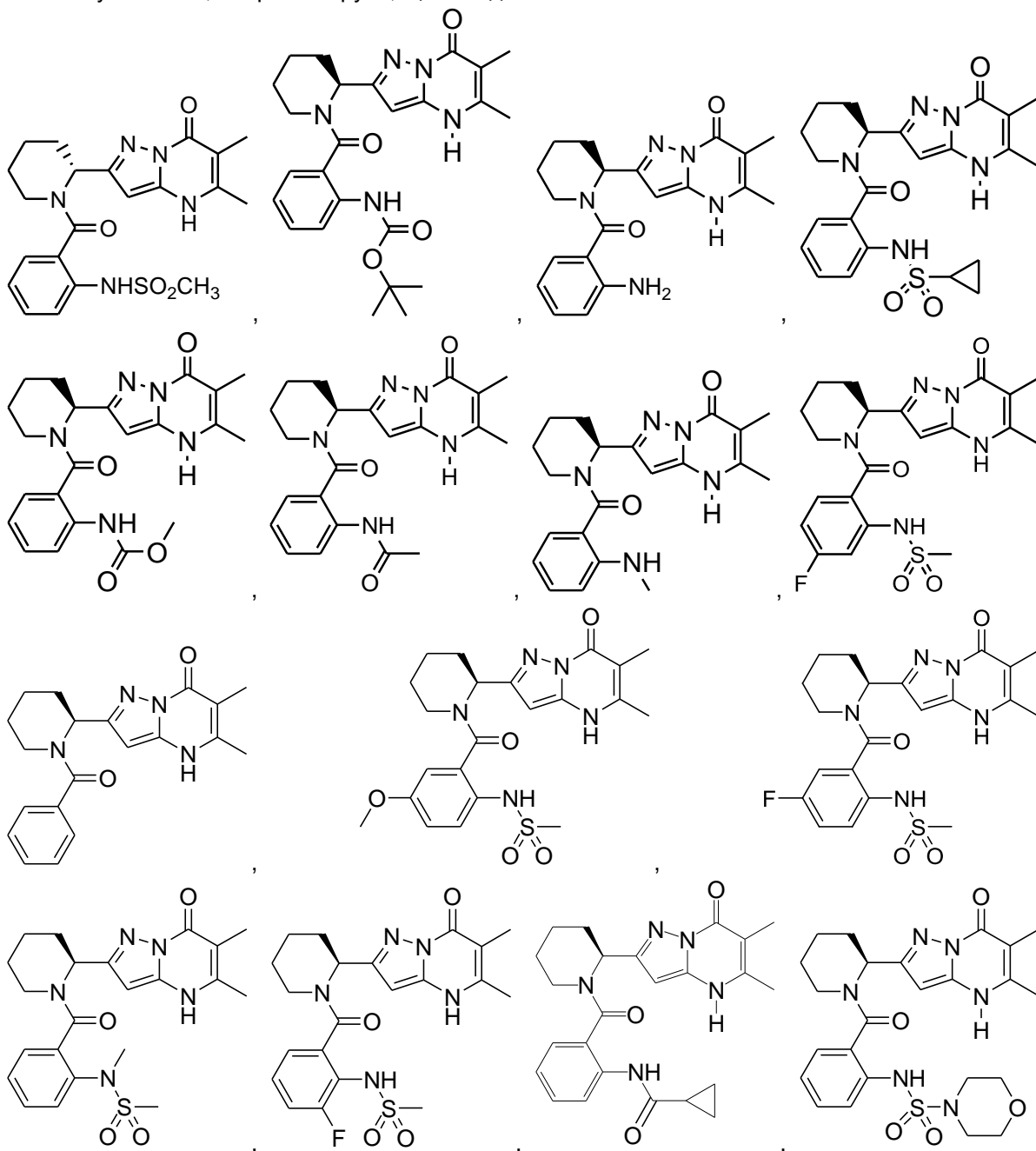


28. Сполука за будь-яким з пп. 1-23, у якій R⁸ являє собою:

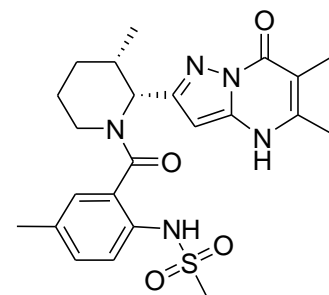
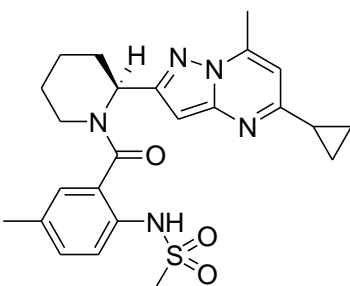
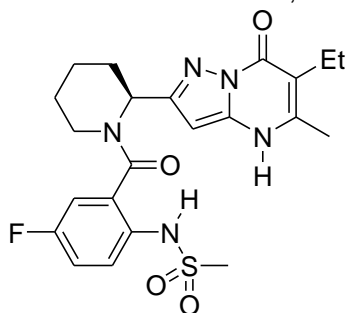
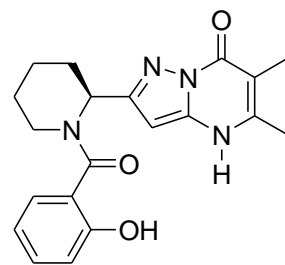
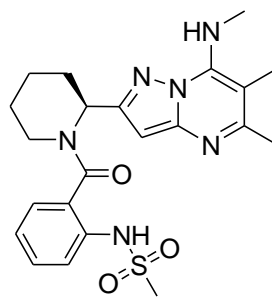
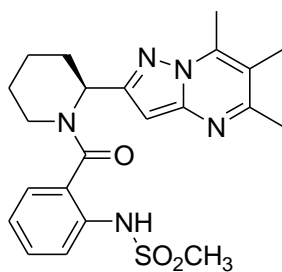
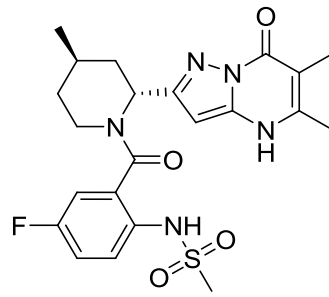
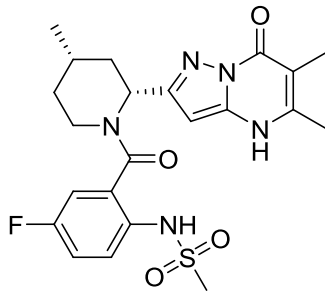
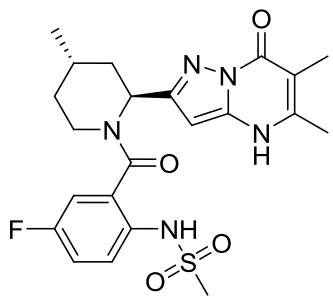
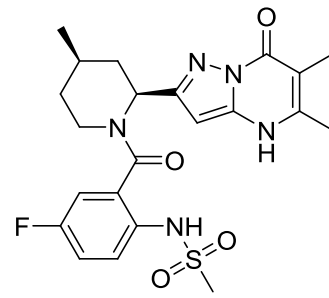
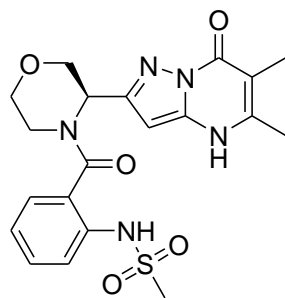
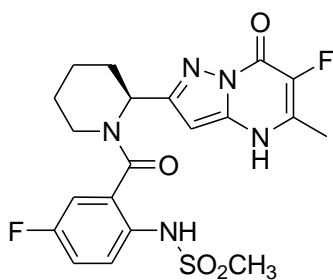
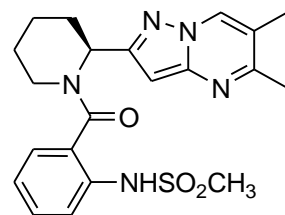
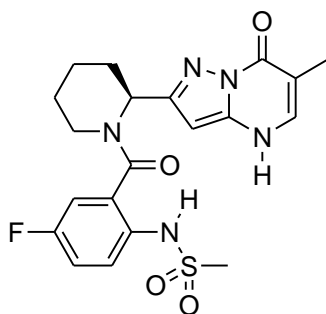
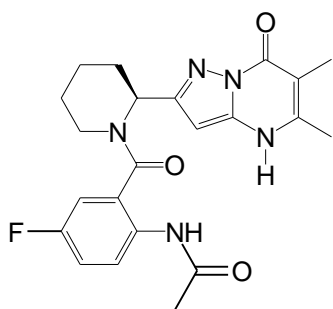


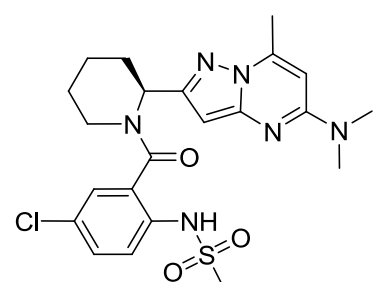
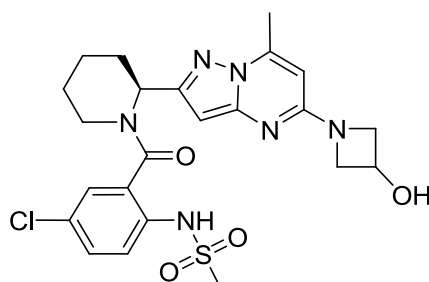
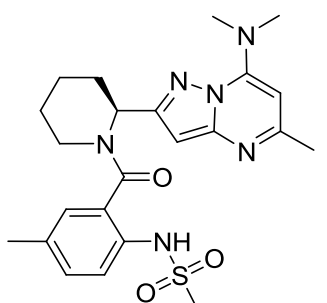
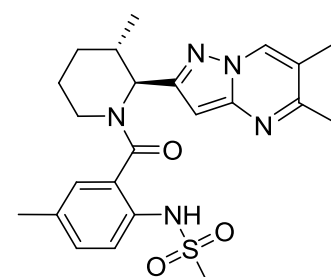
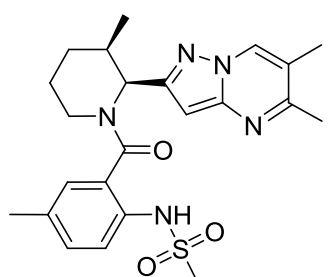
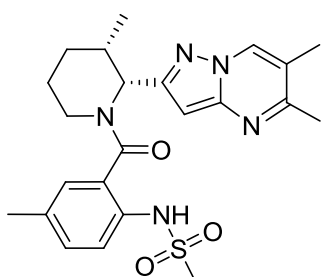
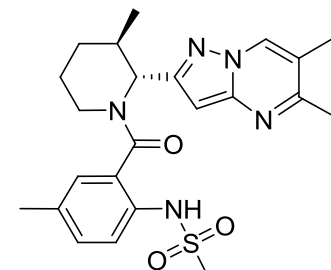
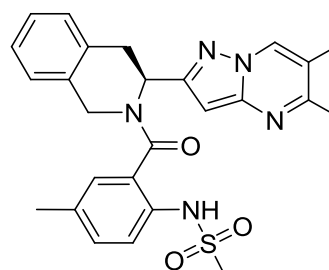
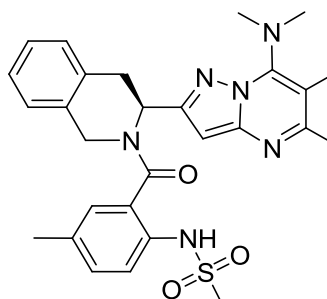
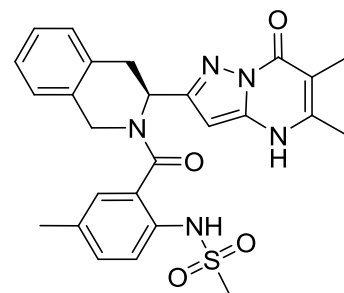
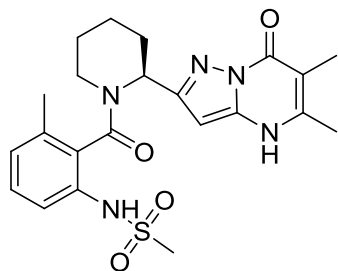
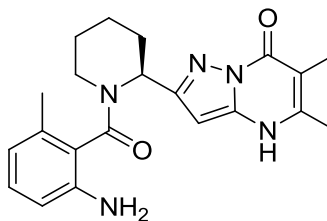
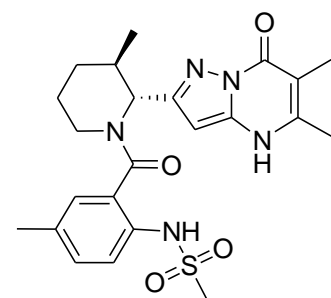
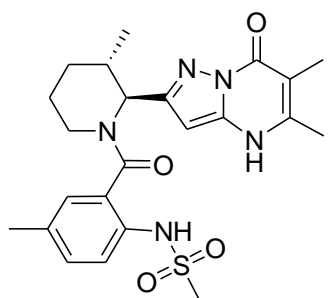
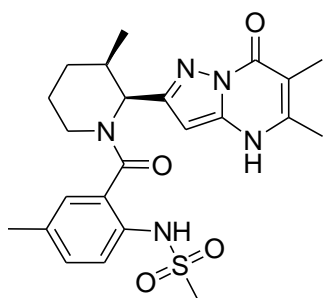


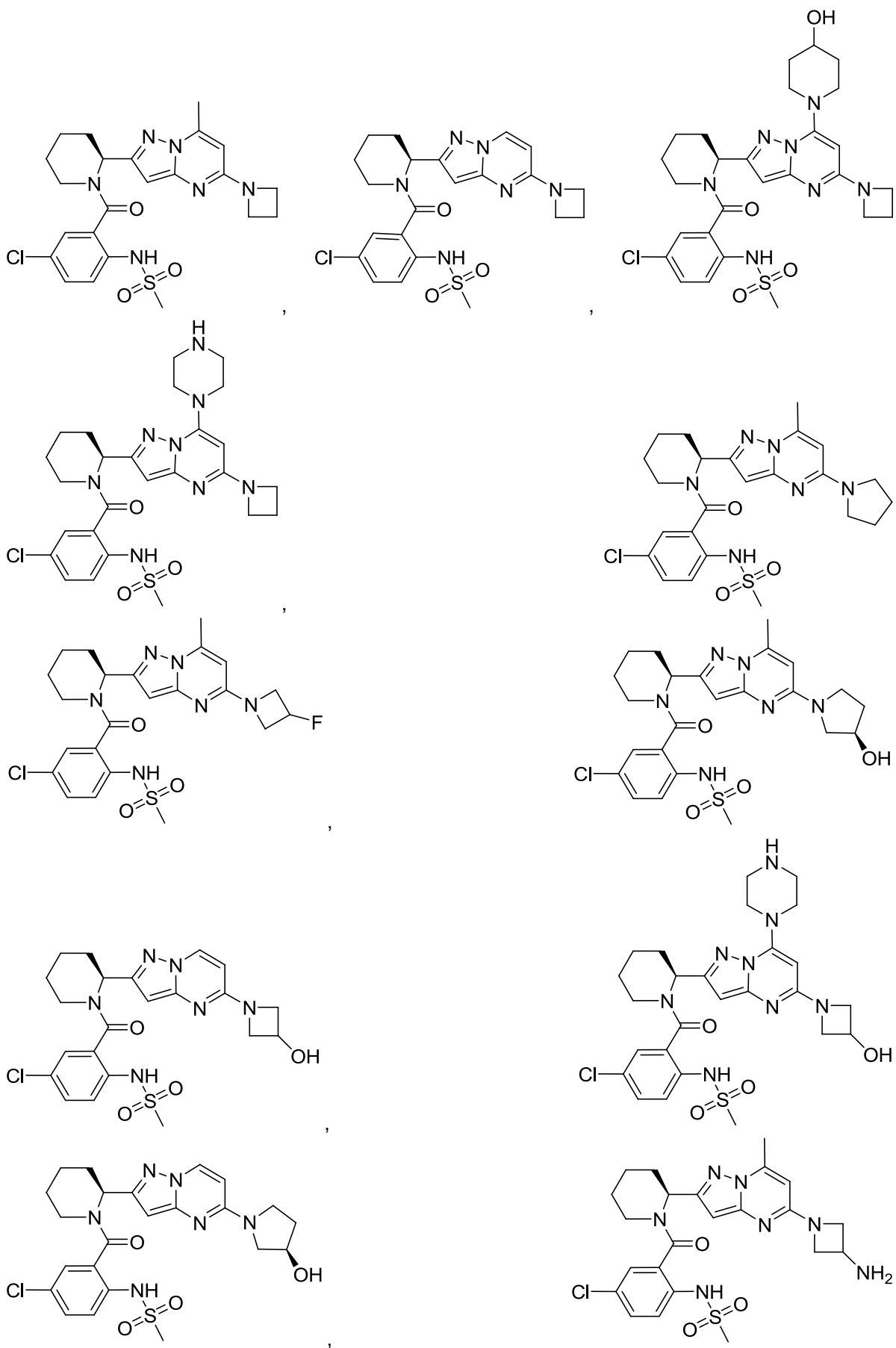
29. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що складається з таких як:

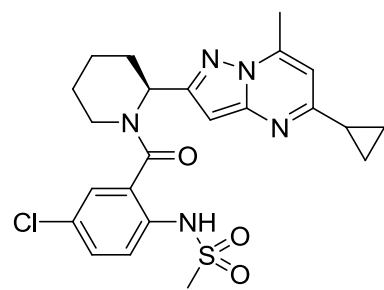
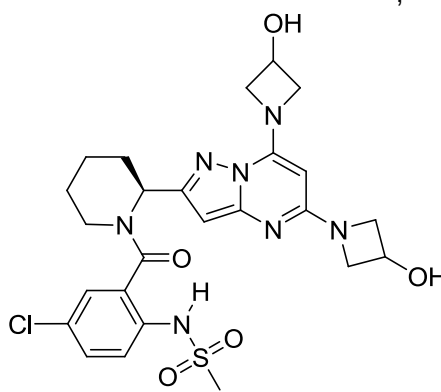
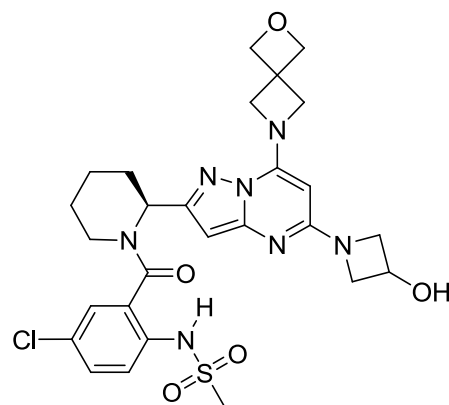
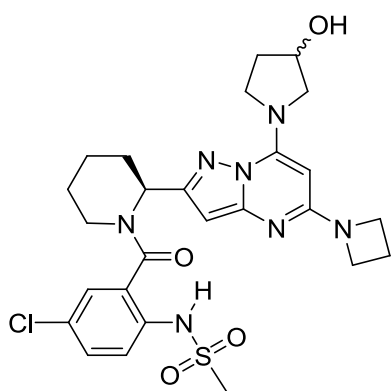
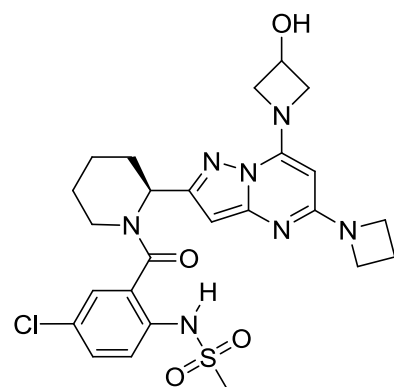
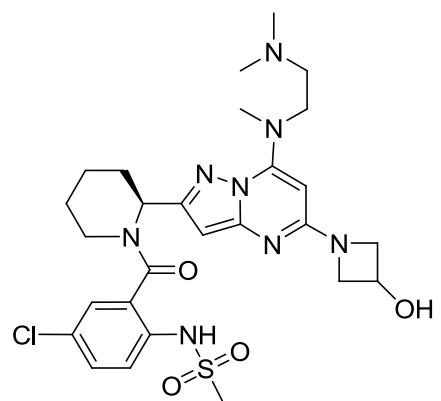
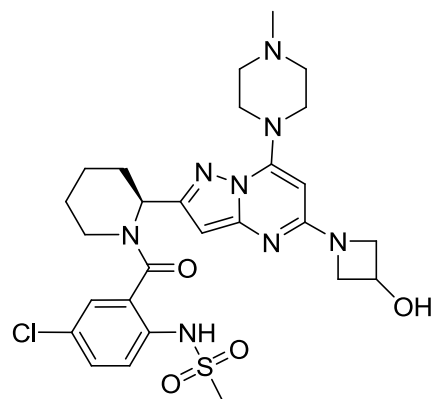
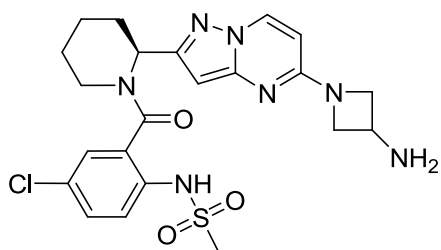


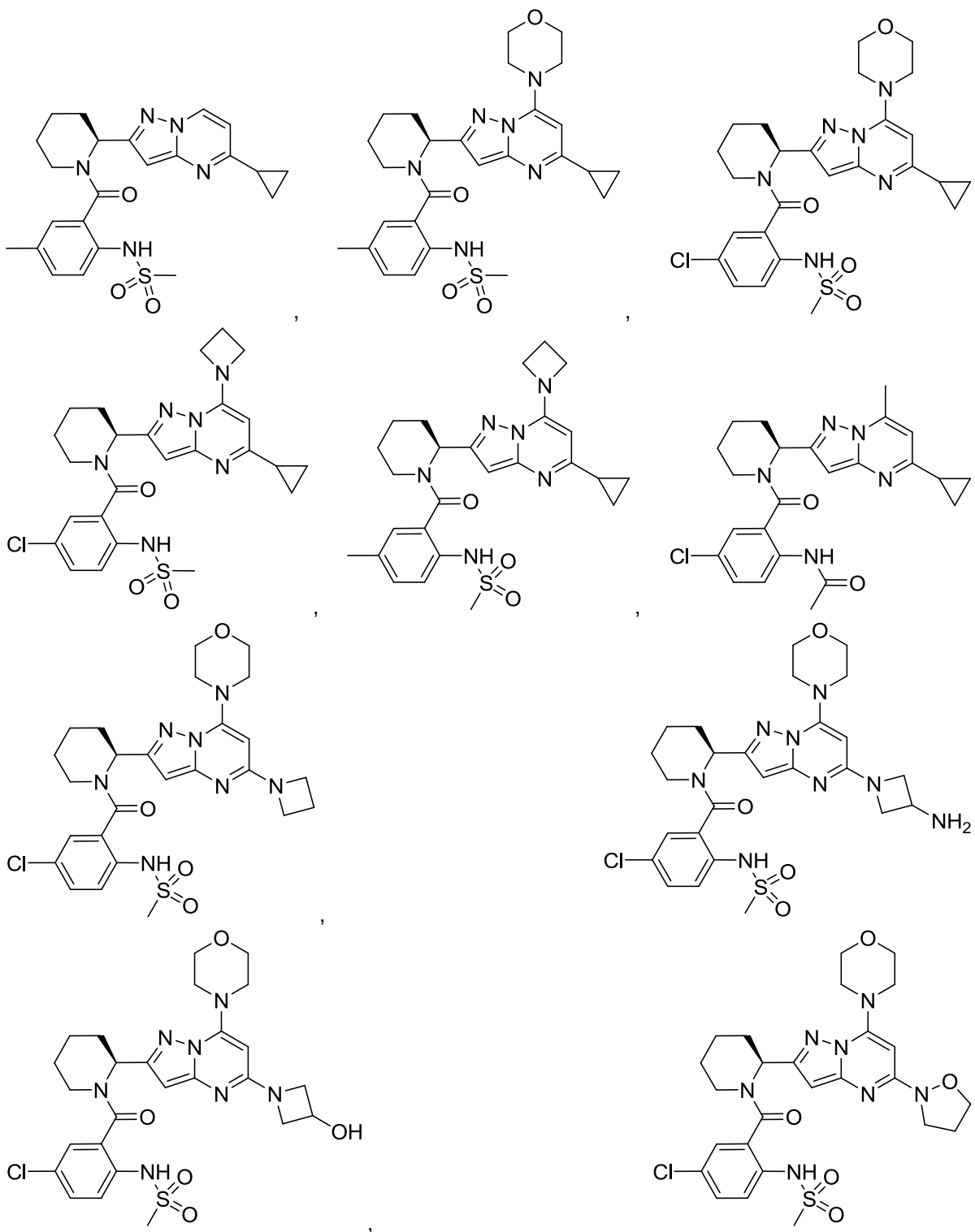
5

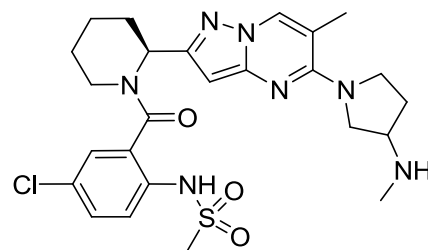
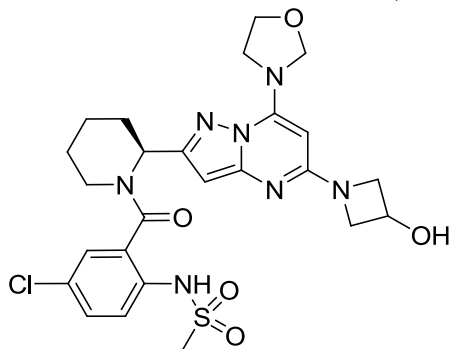
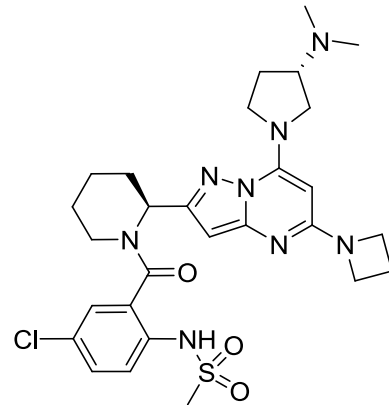
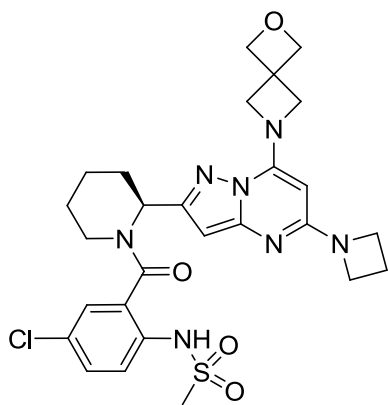
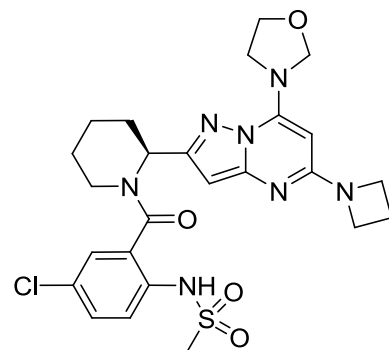
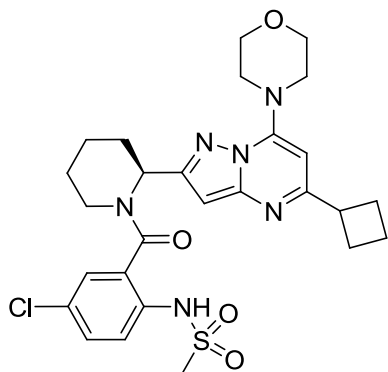
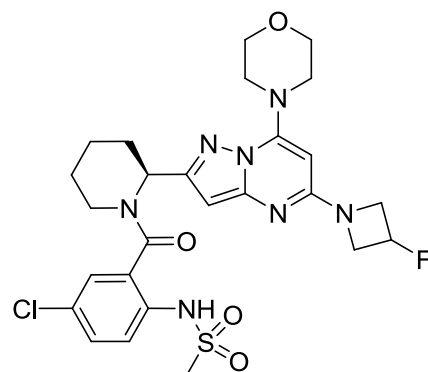
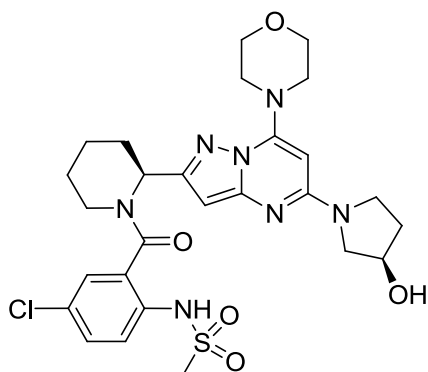


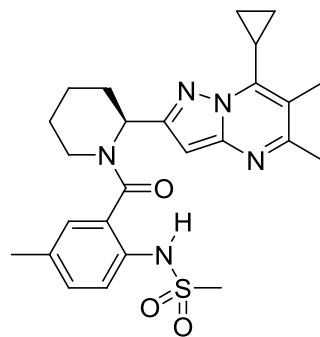
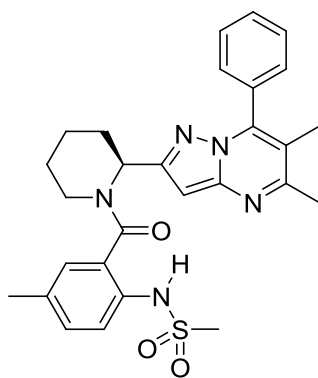
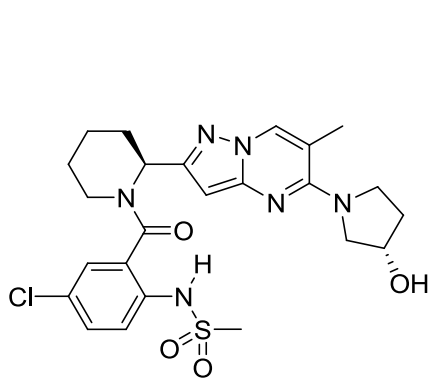
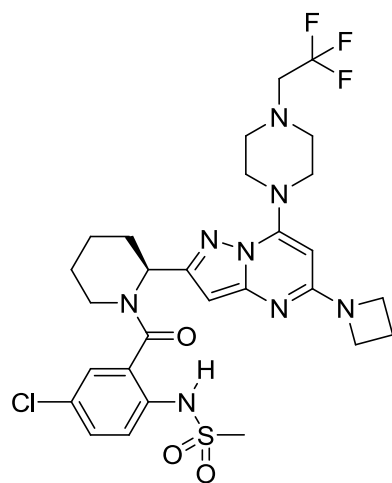
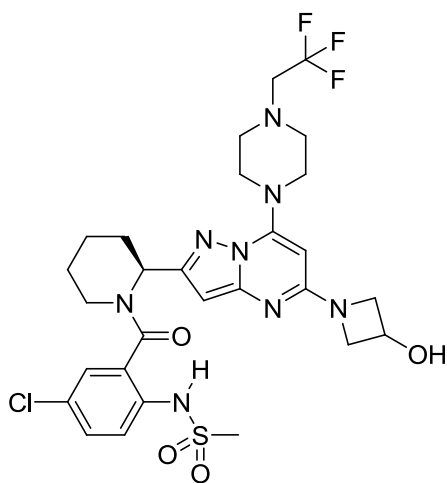
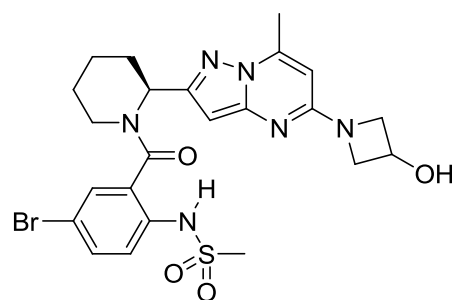
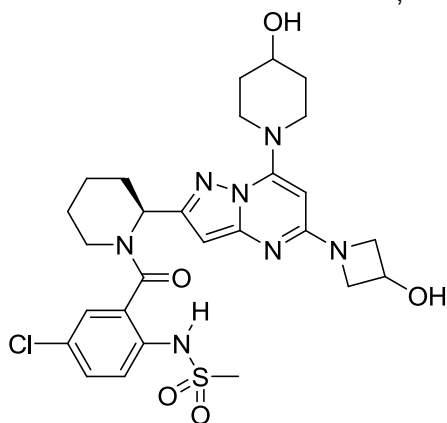
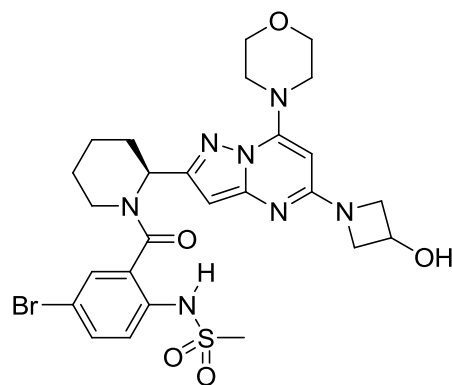
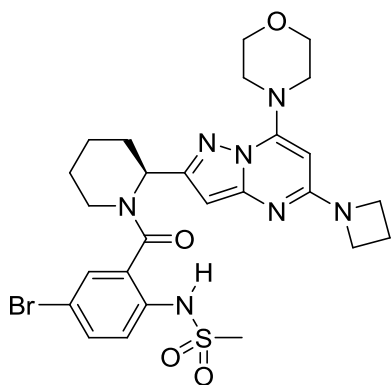


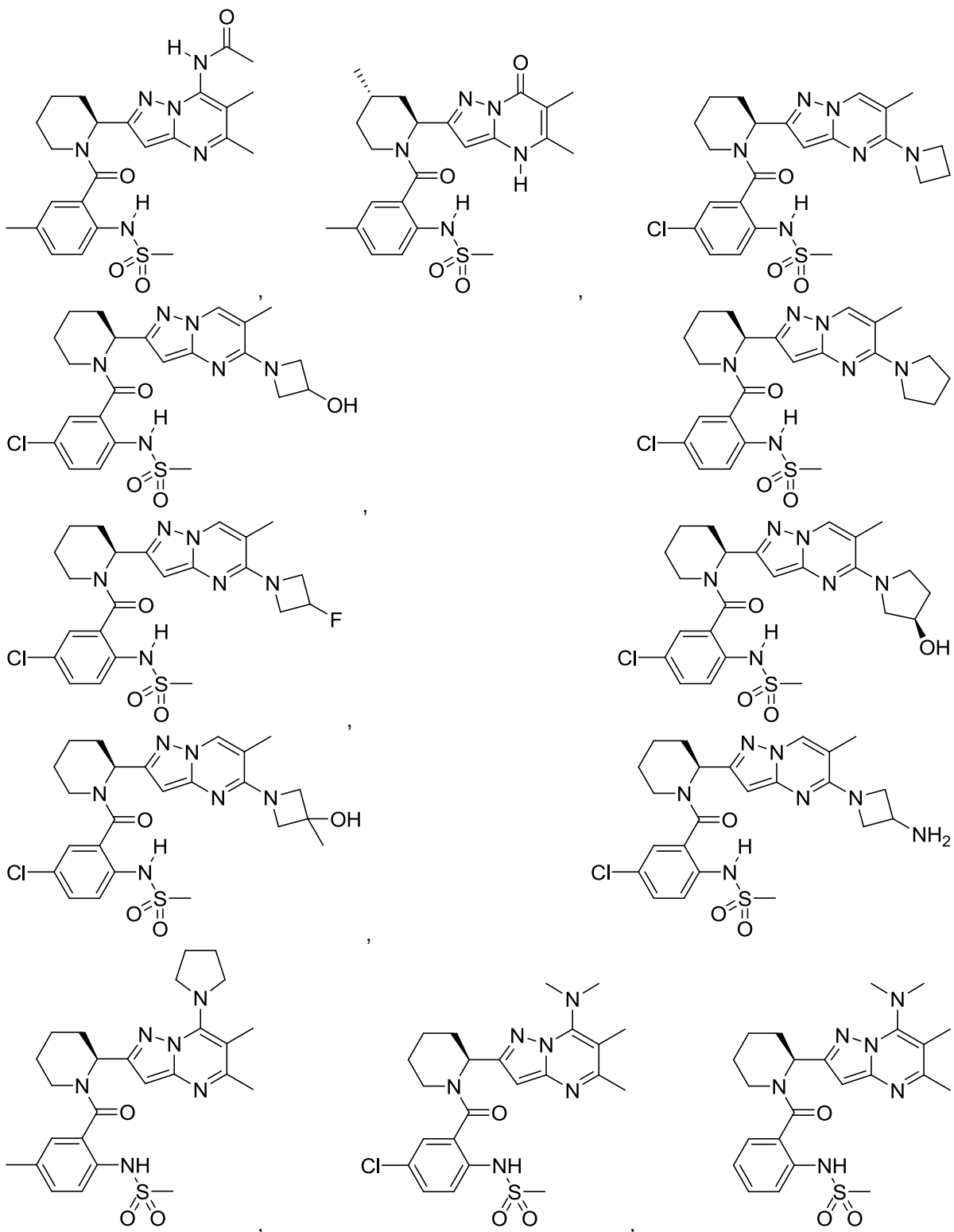


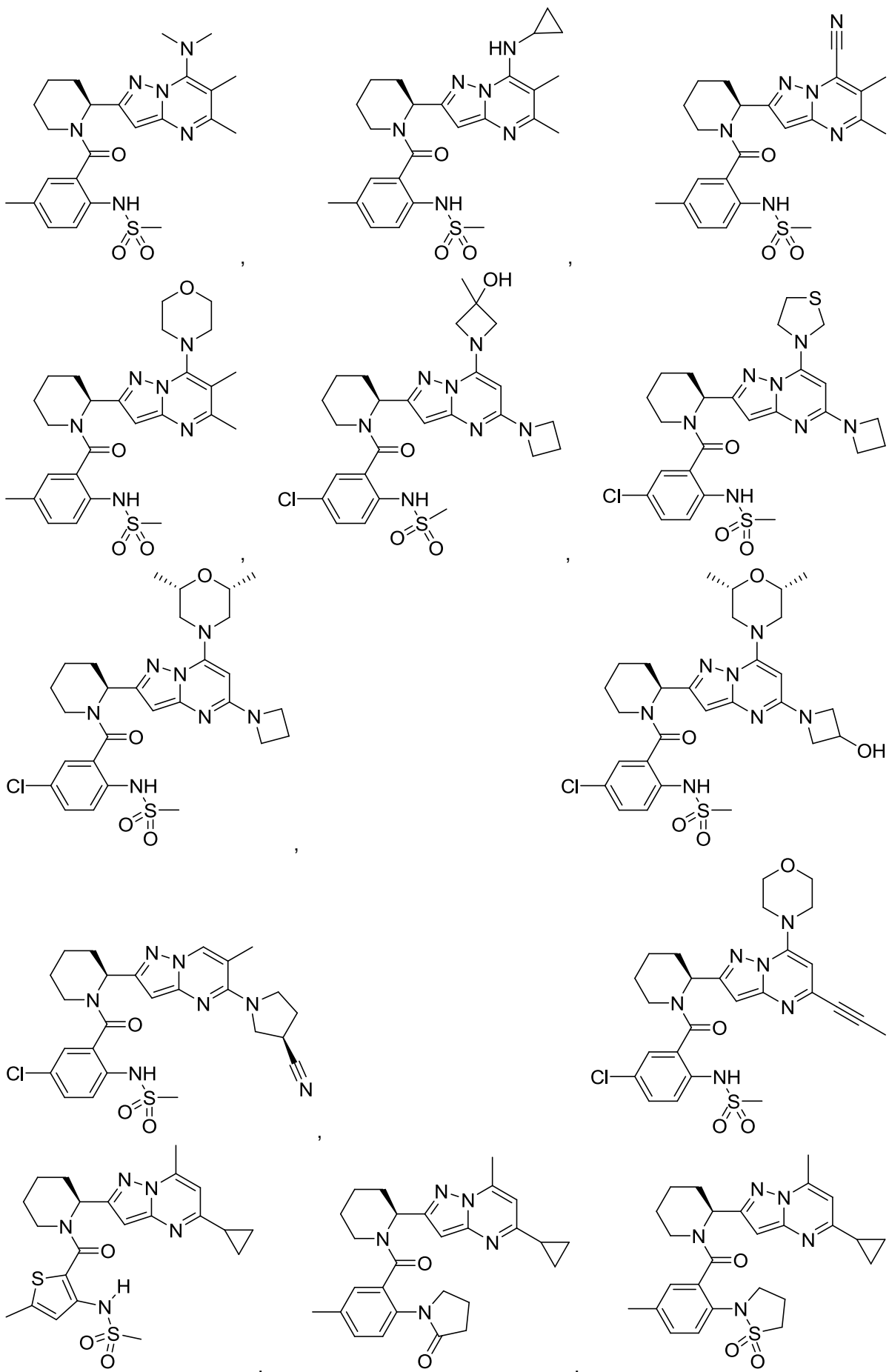


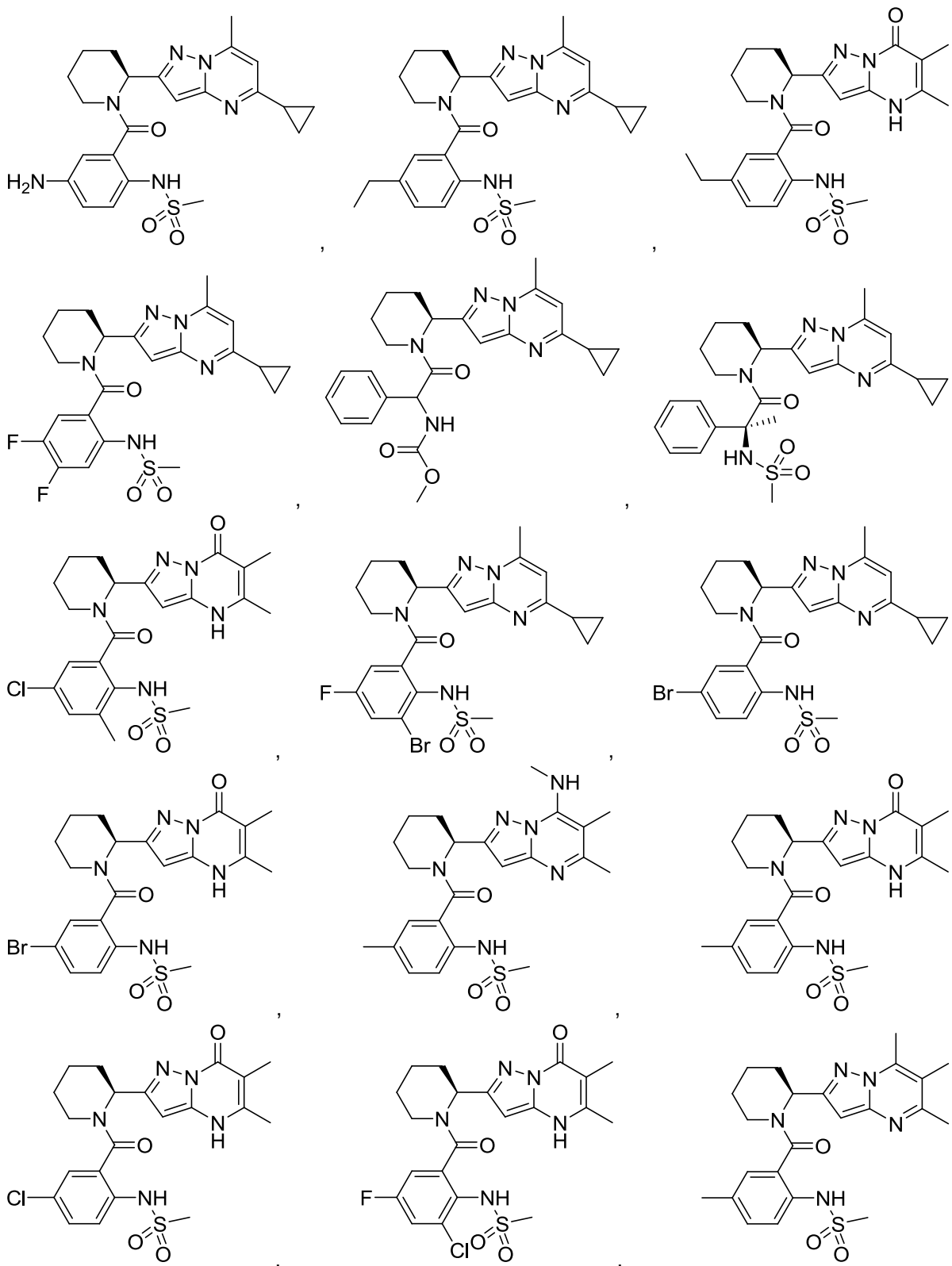


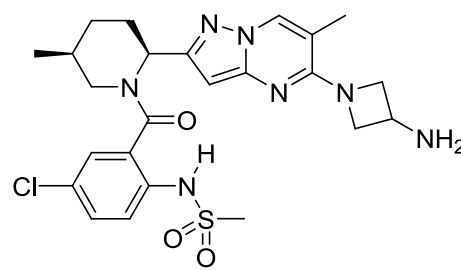
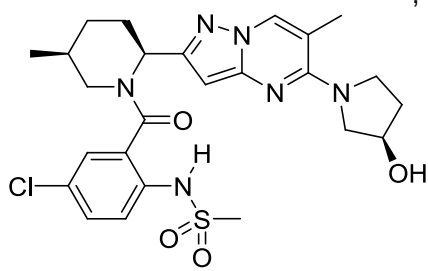
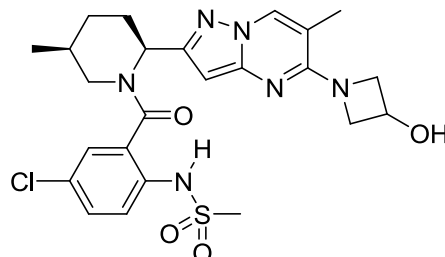
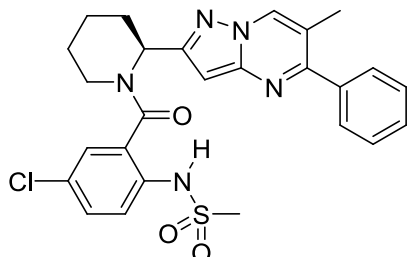
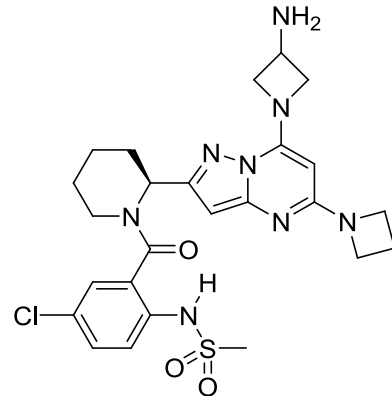
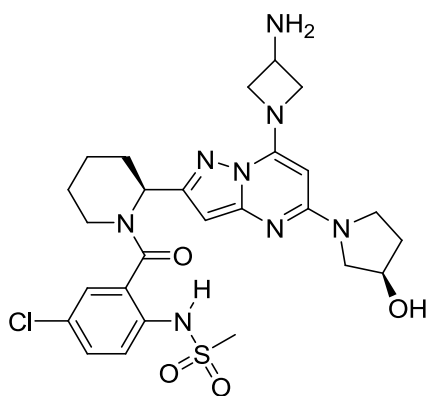
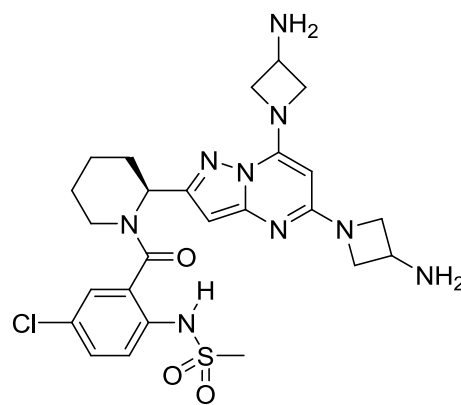
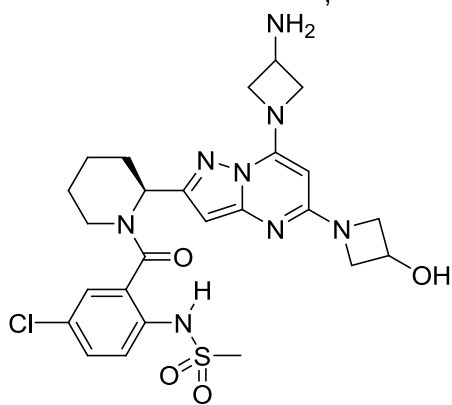
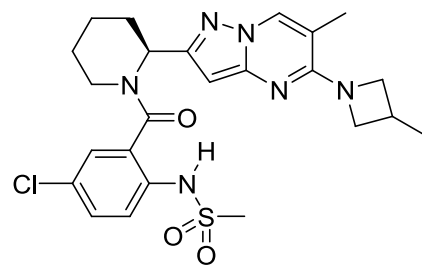
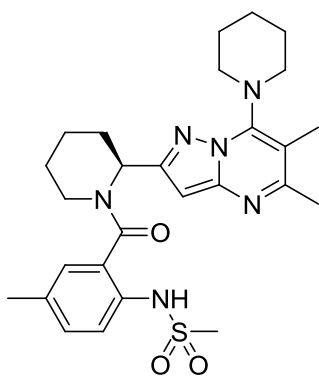


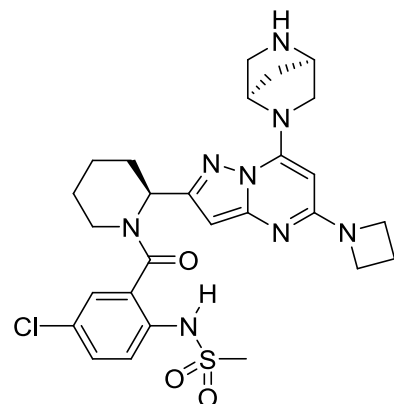
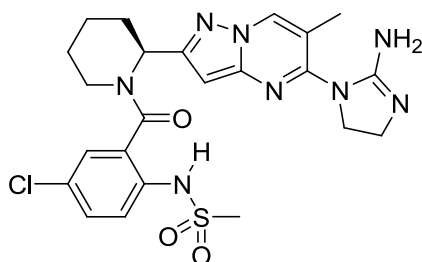
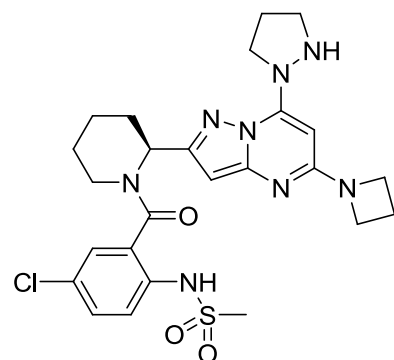
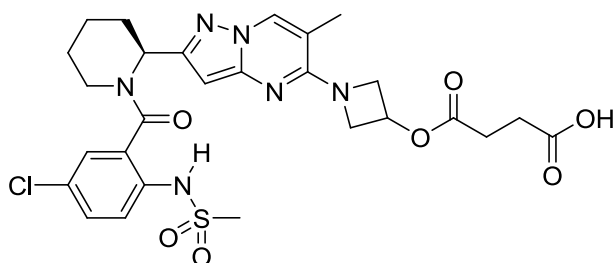
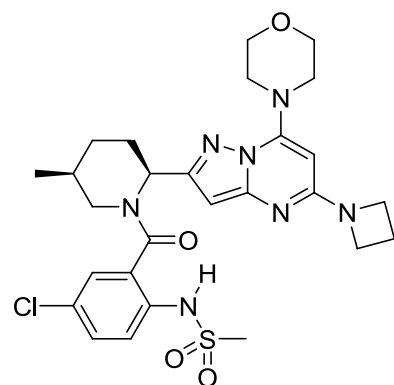
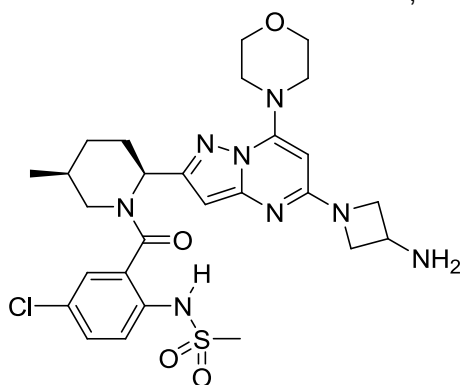
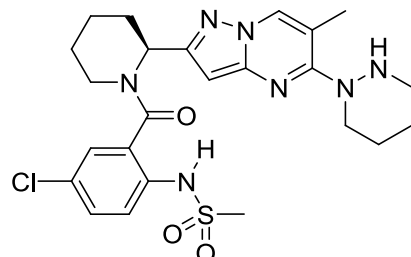
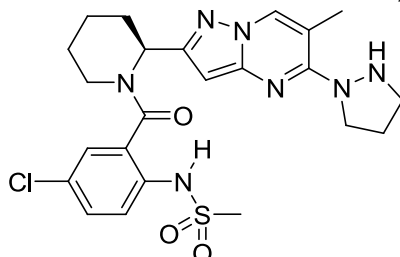
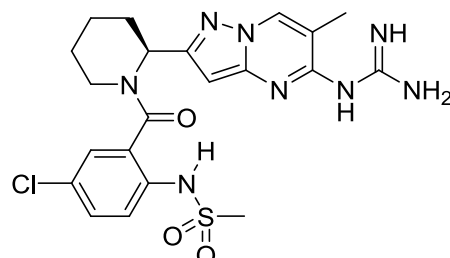
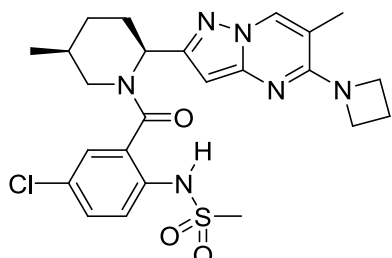


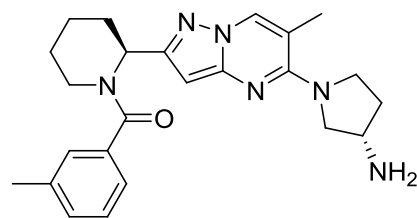
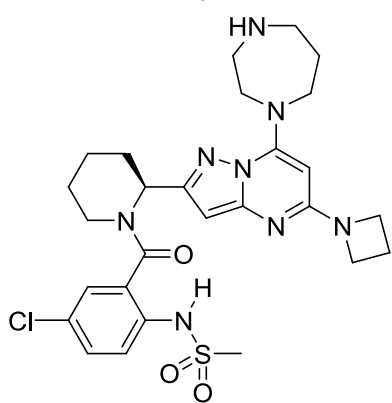
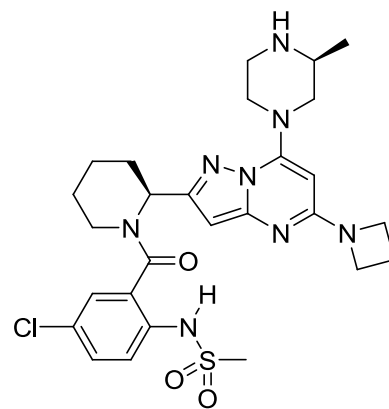
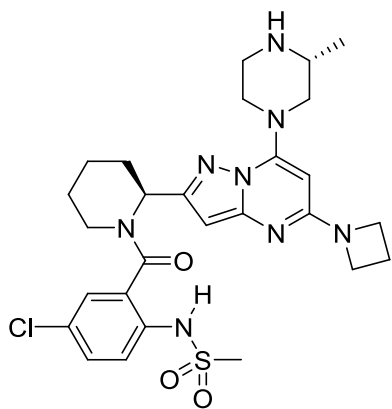
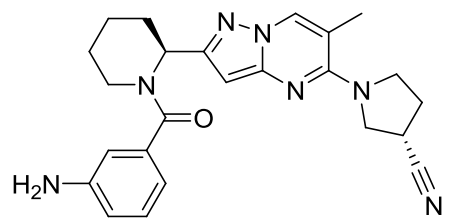
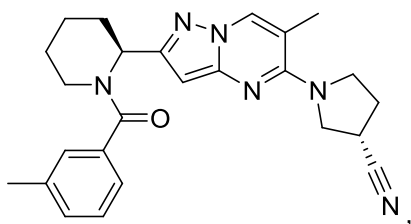
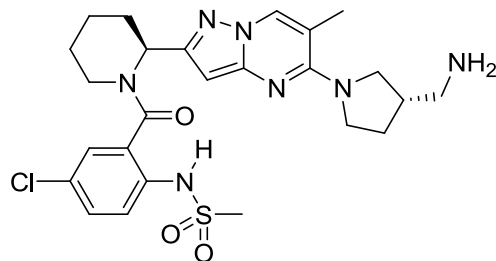
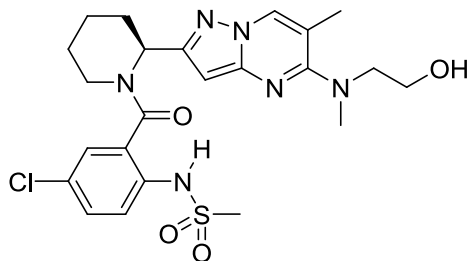
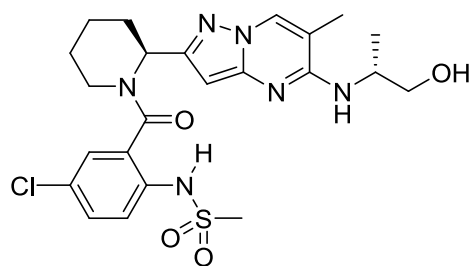
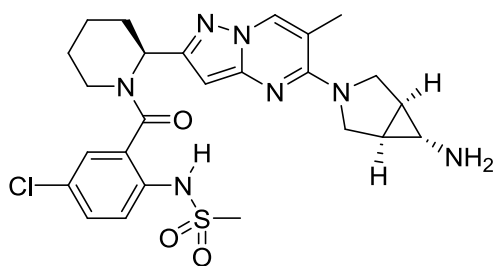


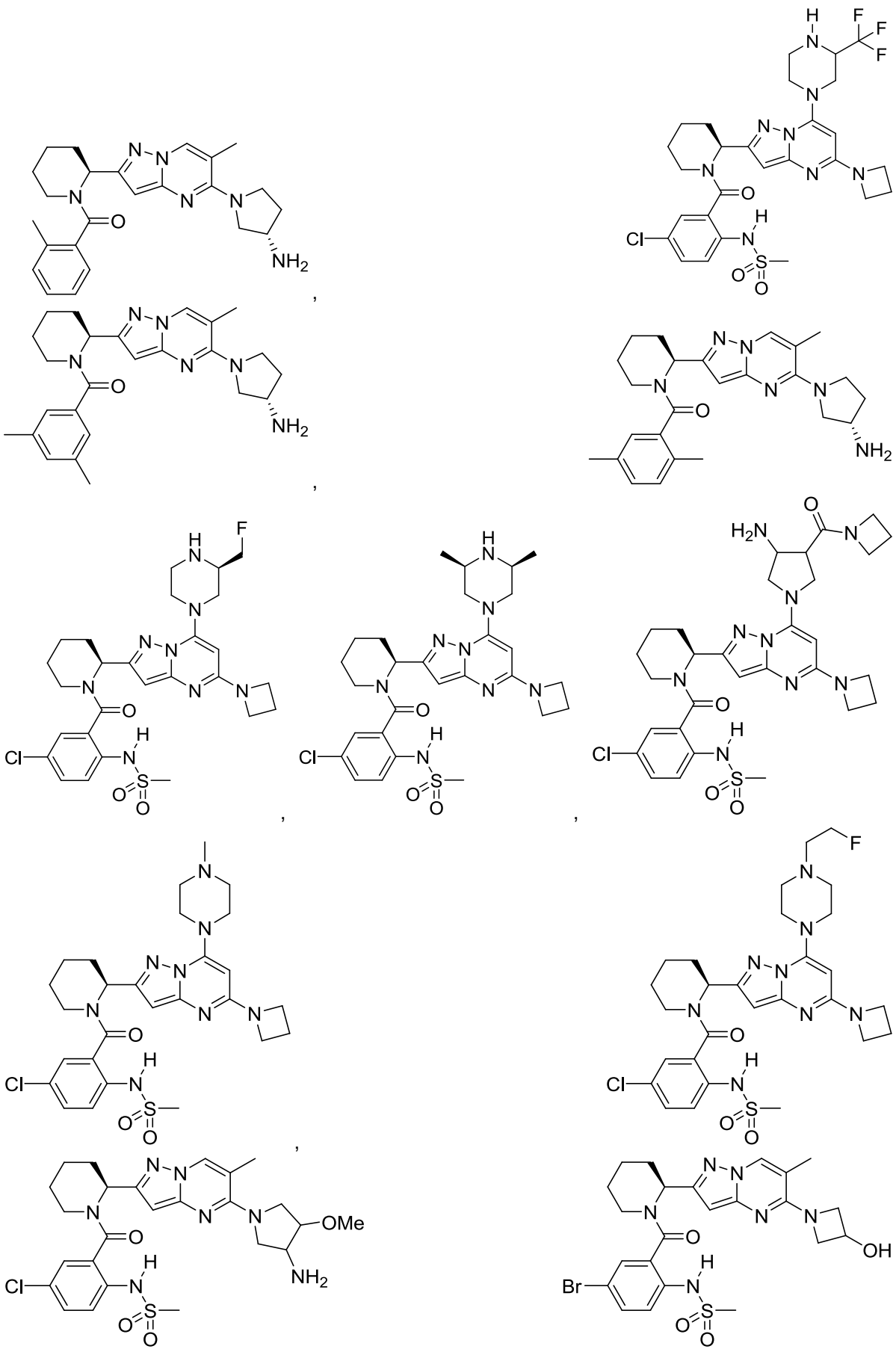


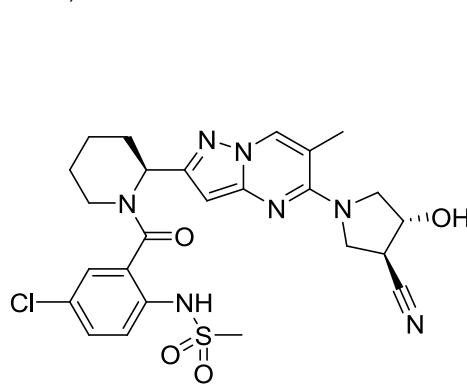
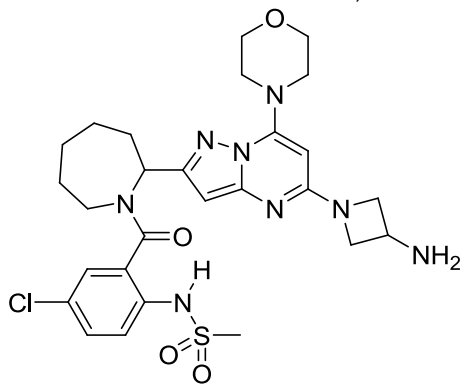
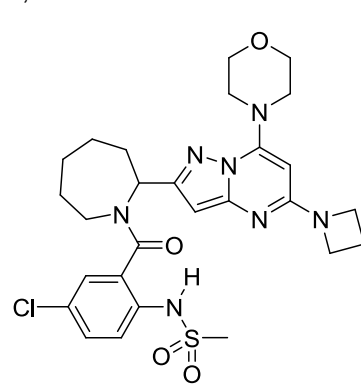
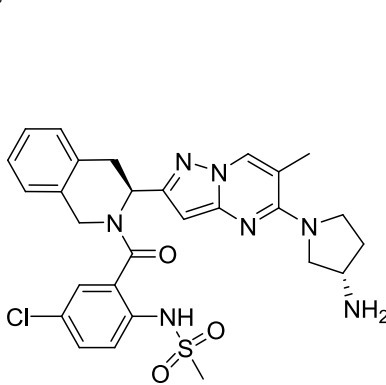
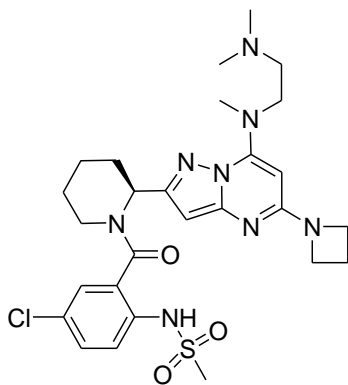
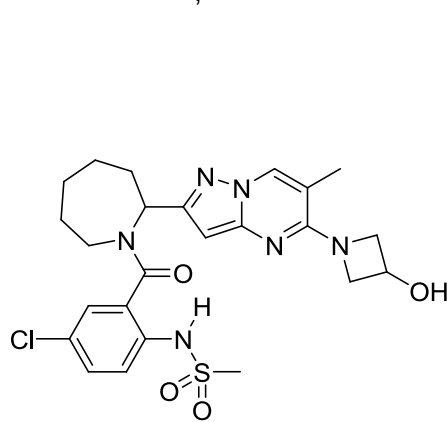
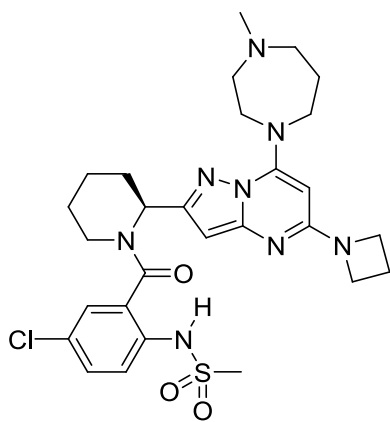
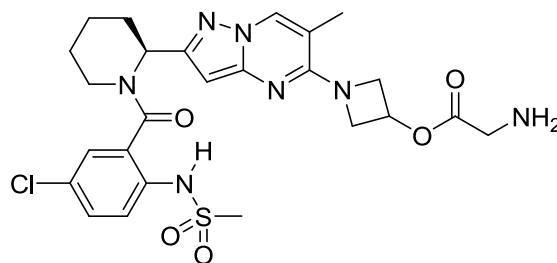
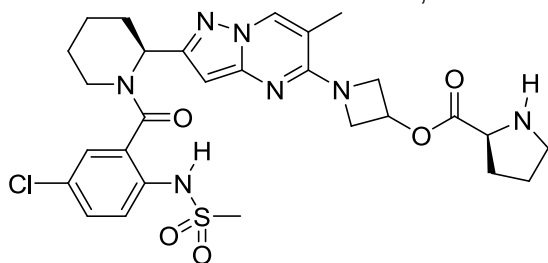
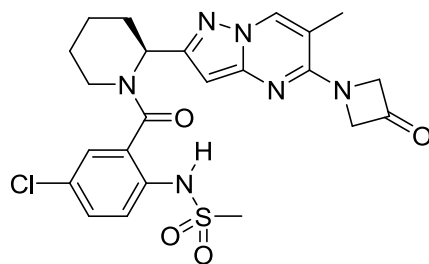
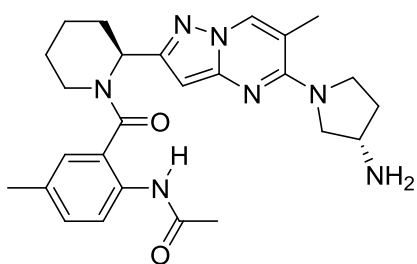


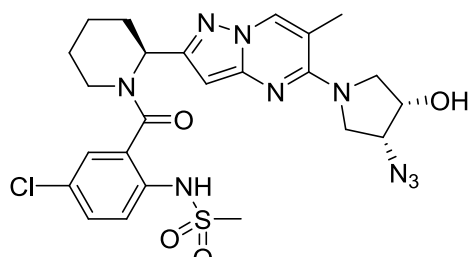
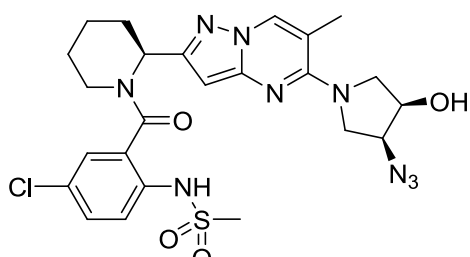
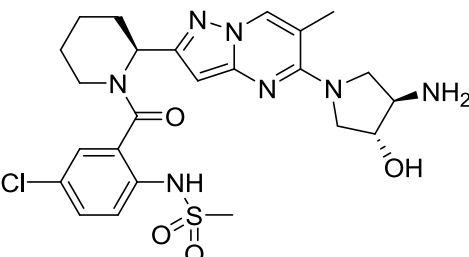
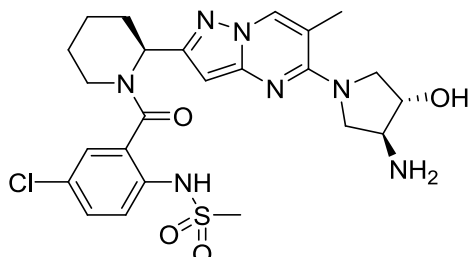
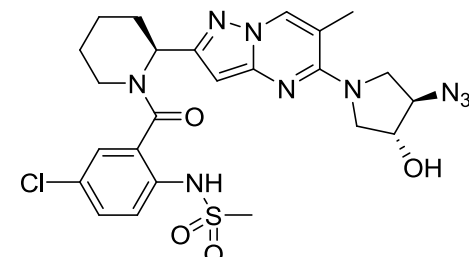
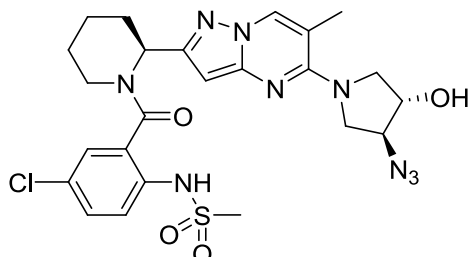
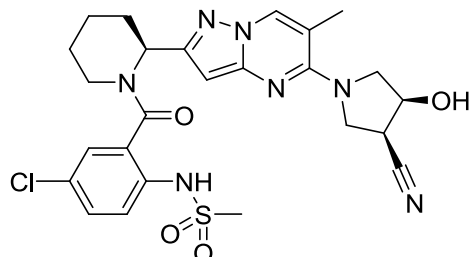
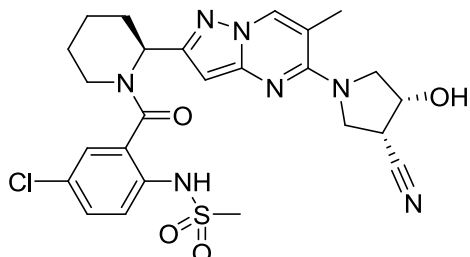
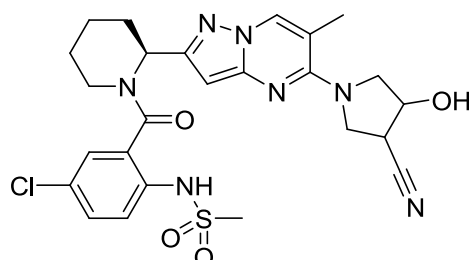
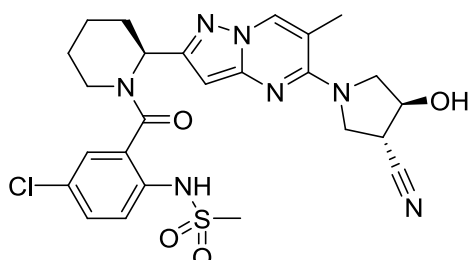




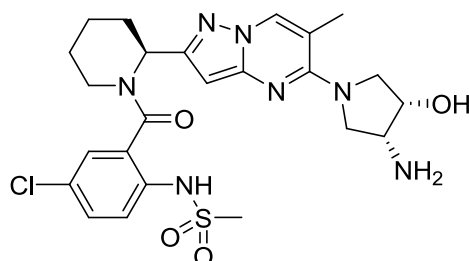
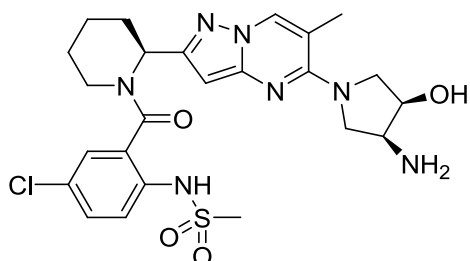


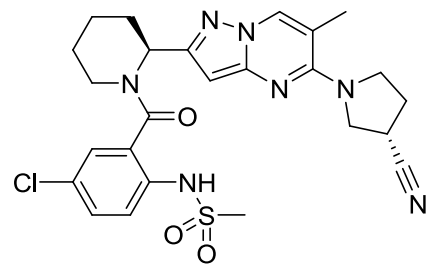
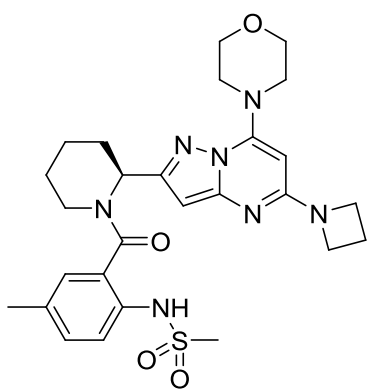
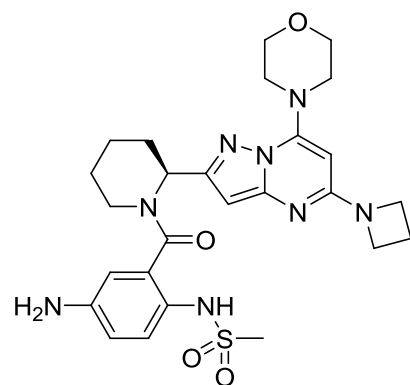
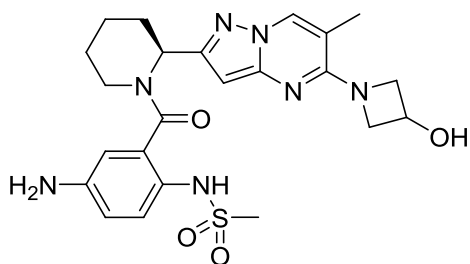
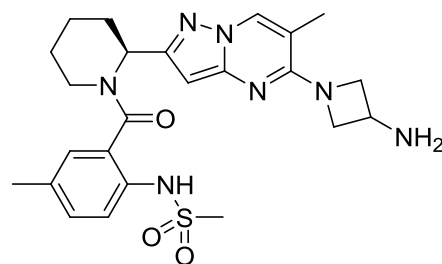
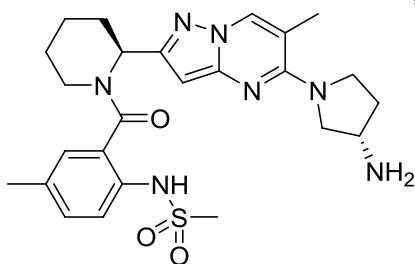
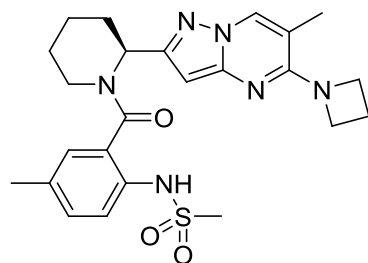
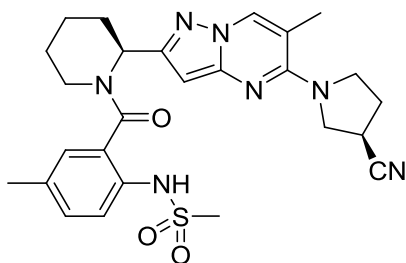
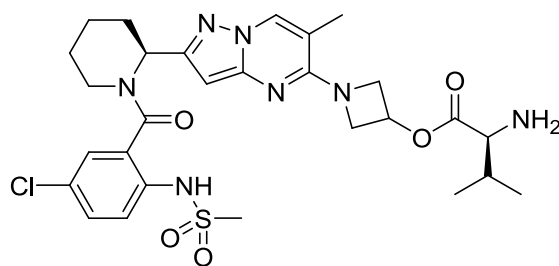
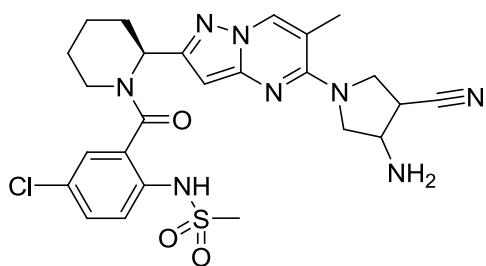




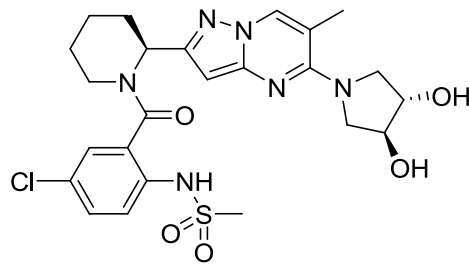
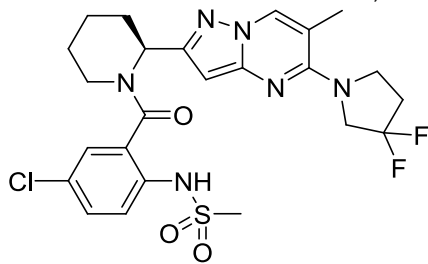


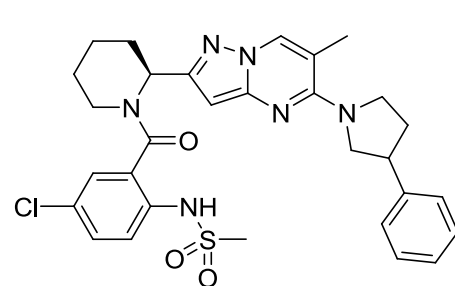
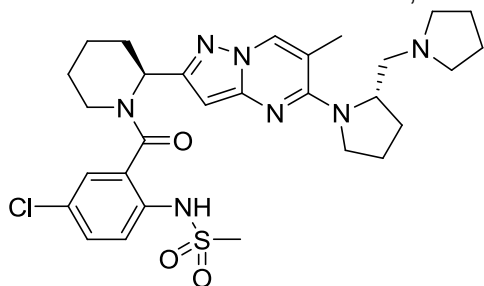
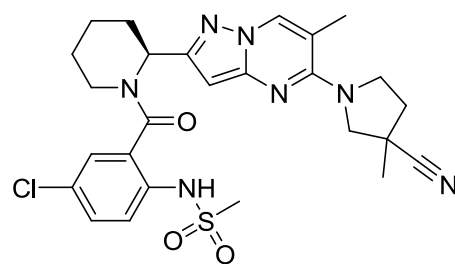
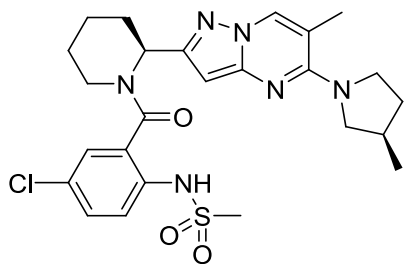
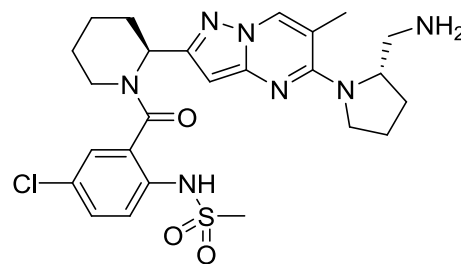
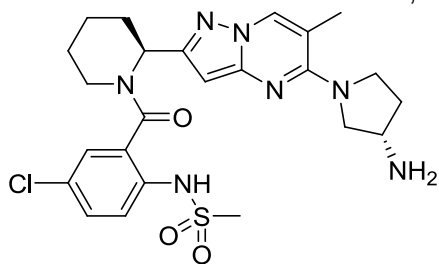
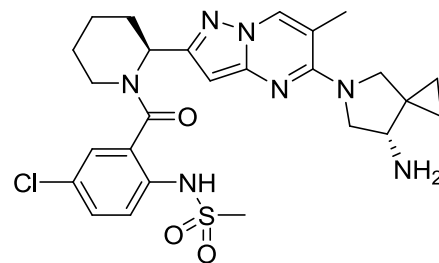
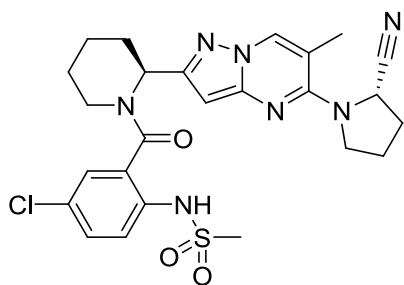
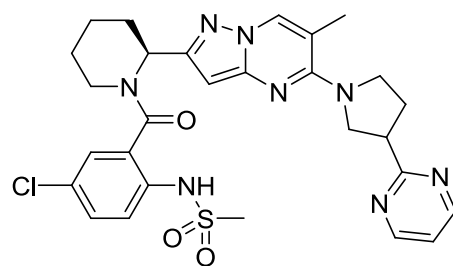
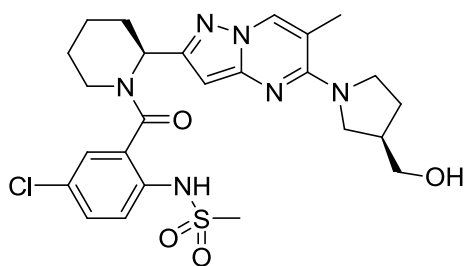
5



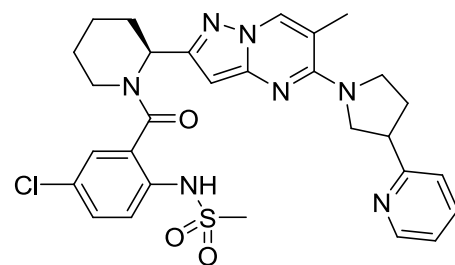
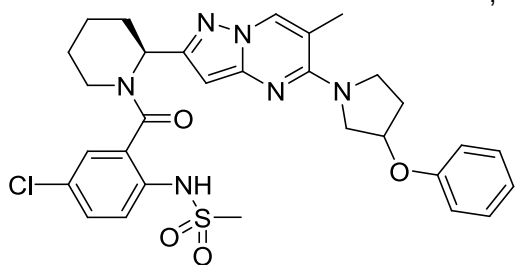


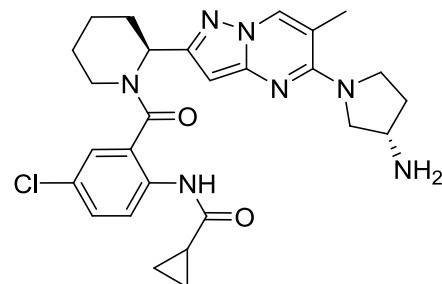
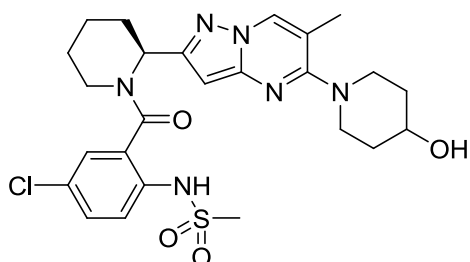
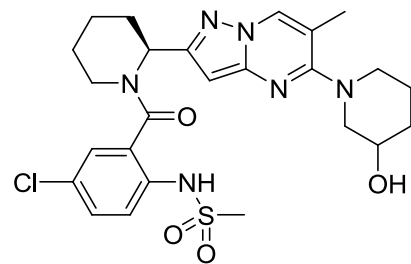
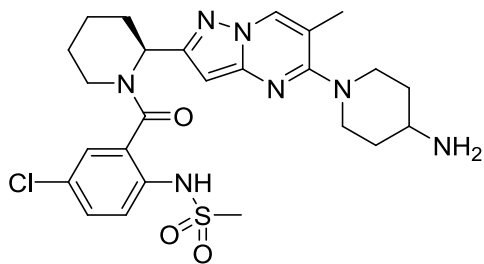
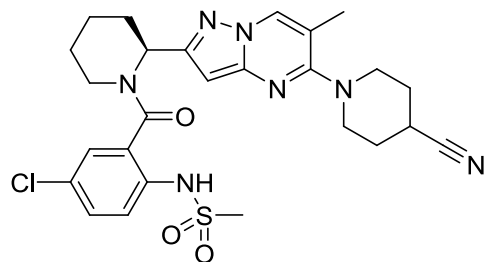
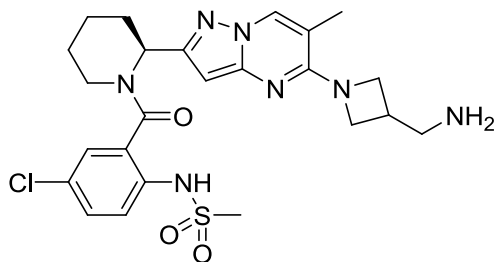
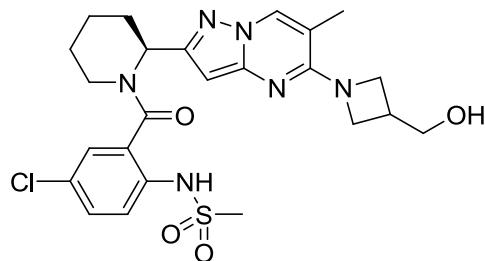
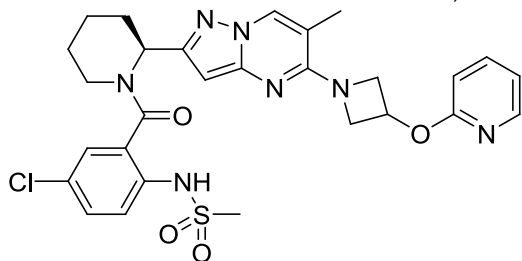
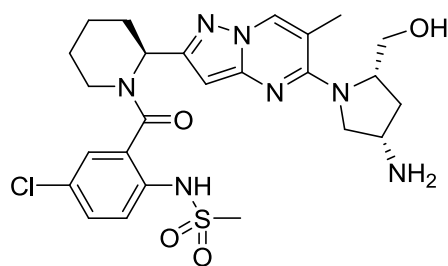
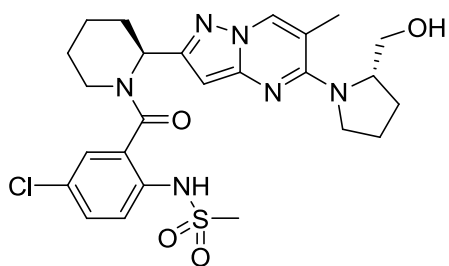
5



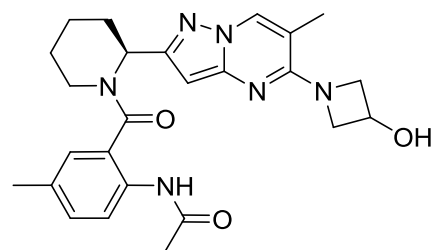
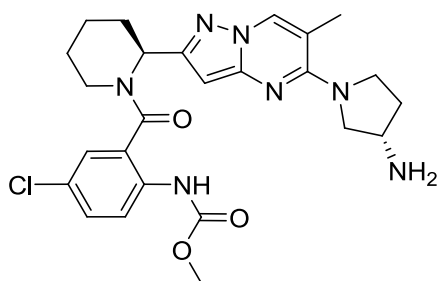


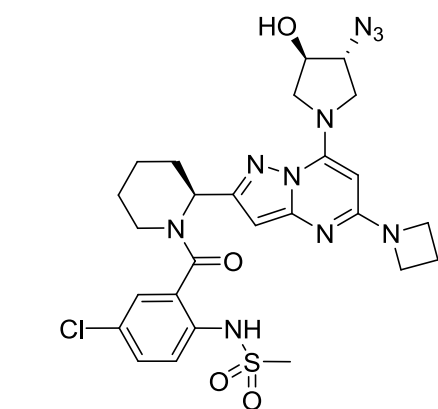
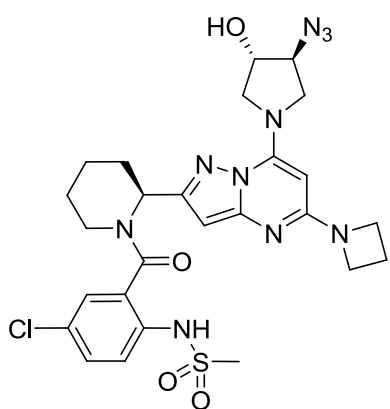
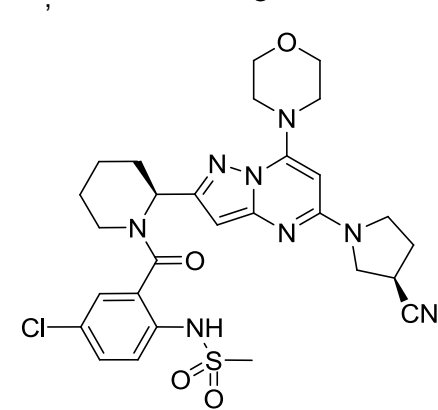
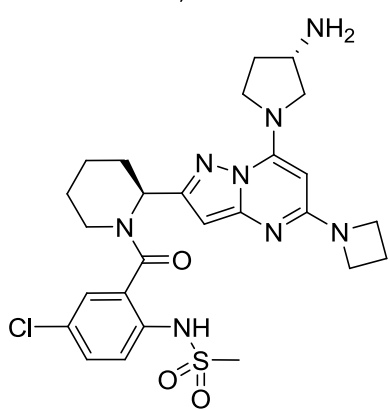
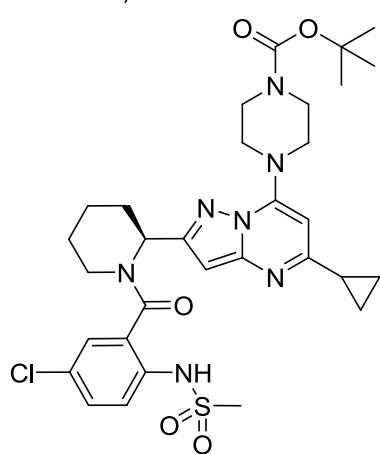
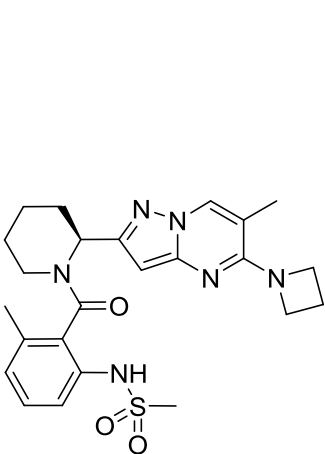
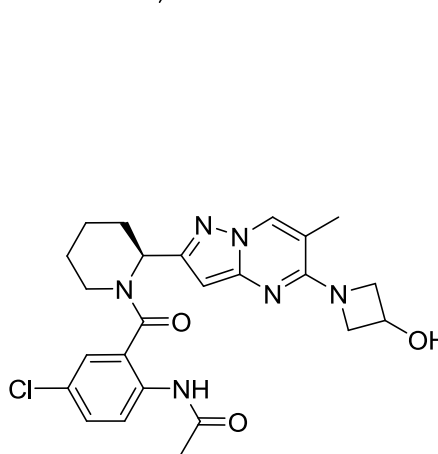
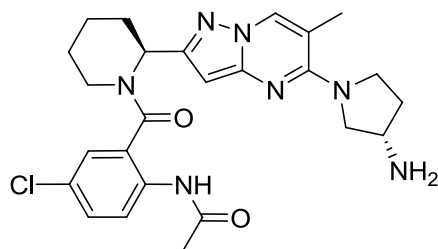
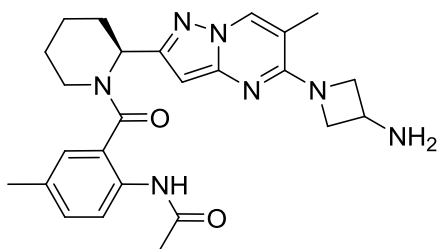
5

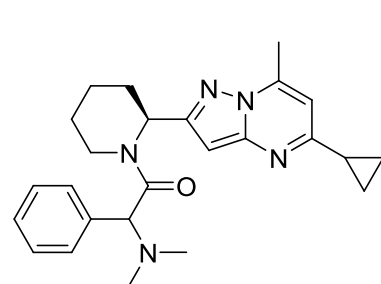
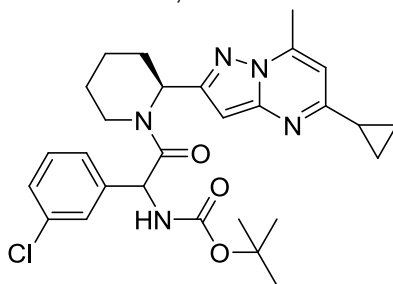
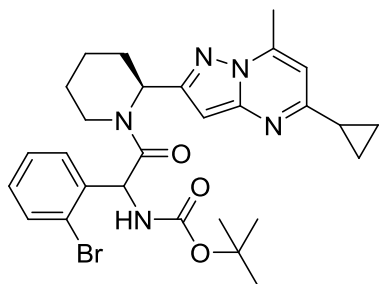
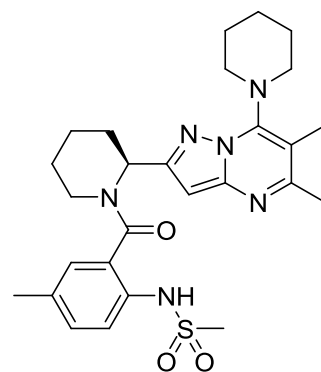
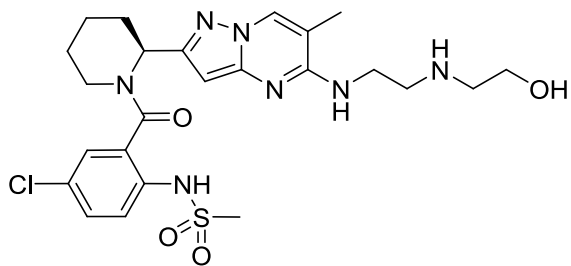
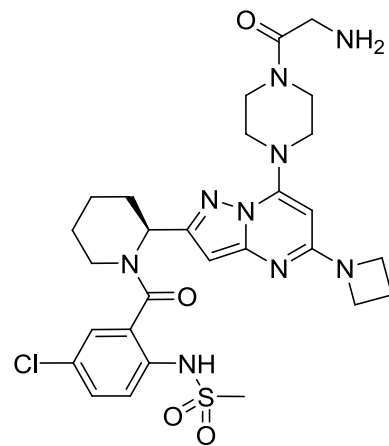
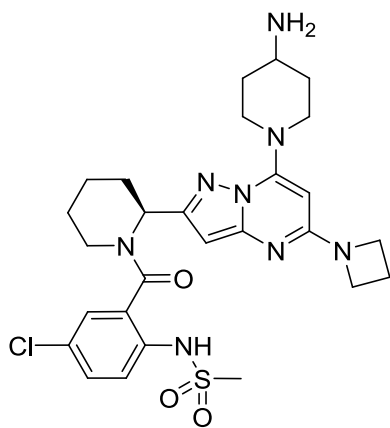
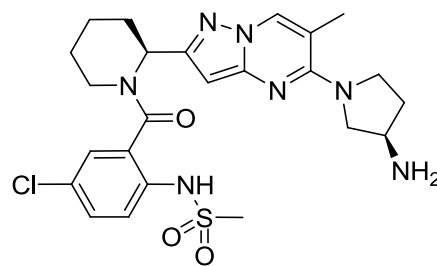
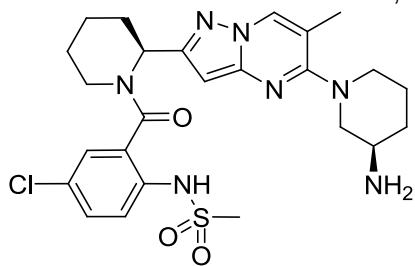
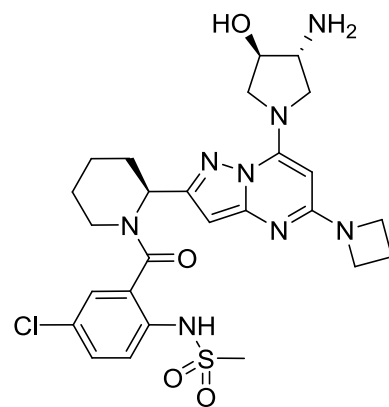
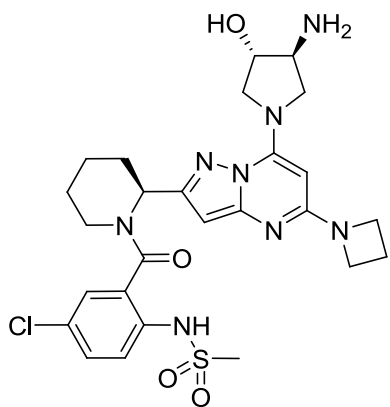


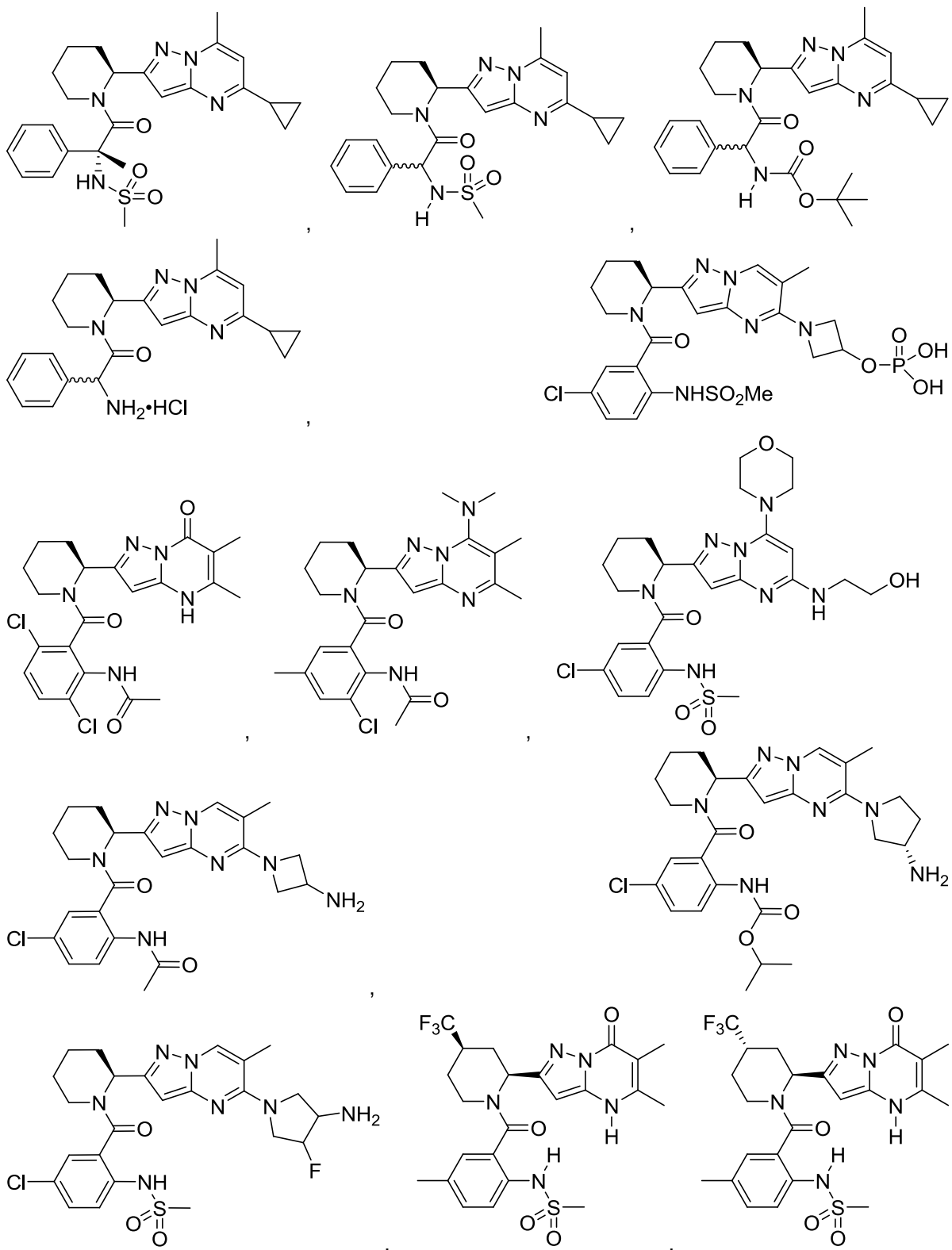


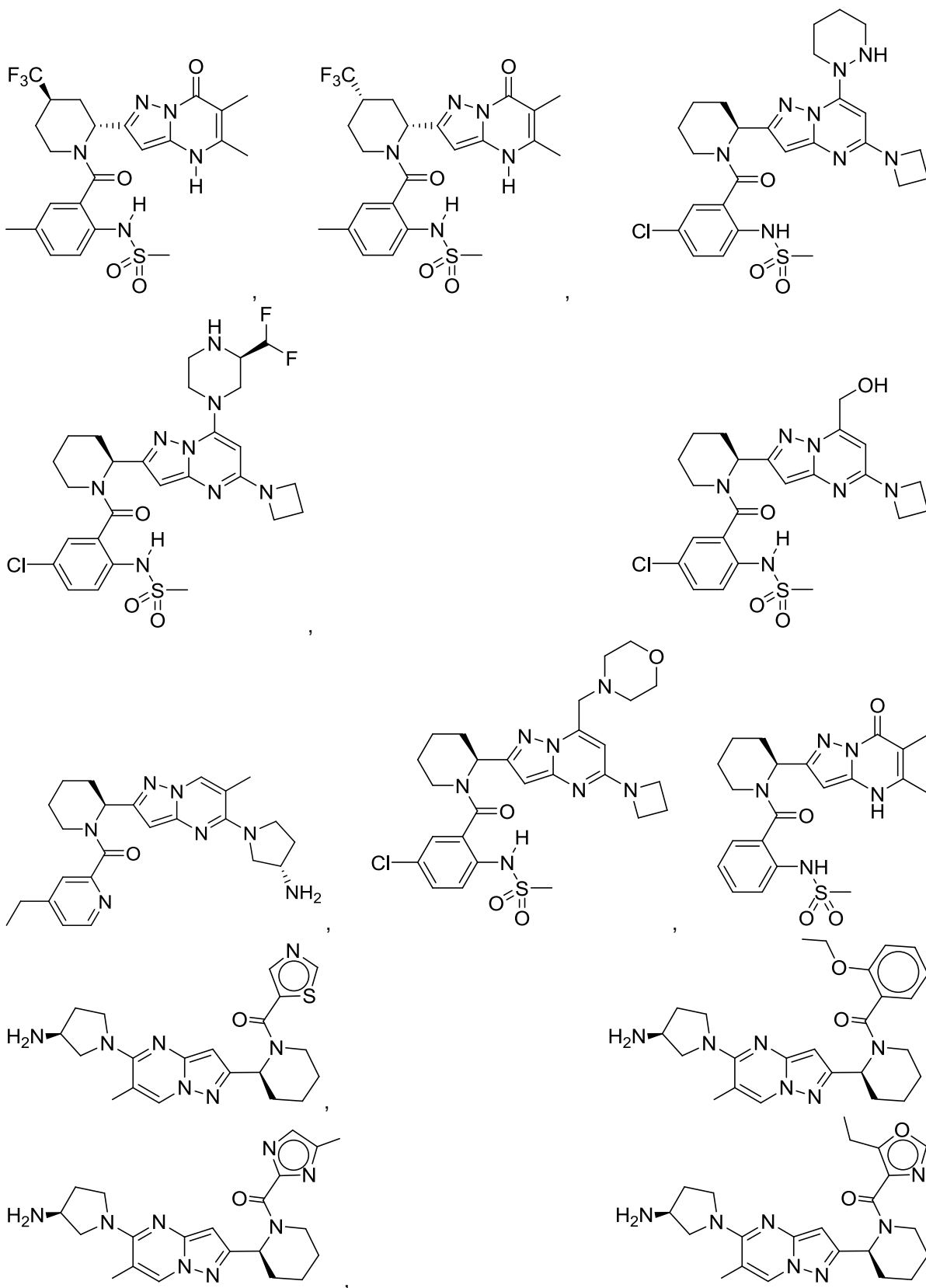
5

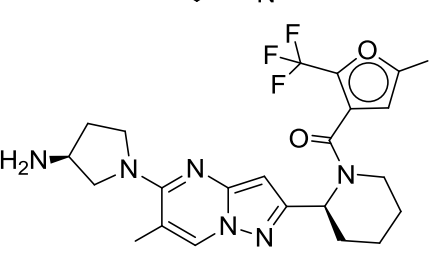
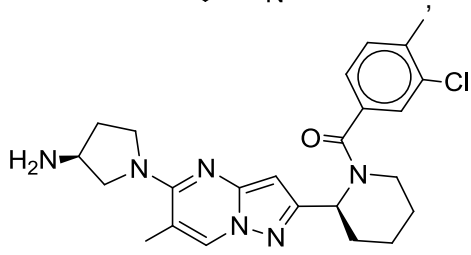
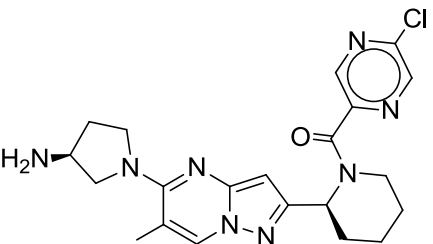
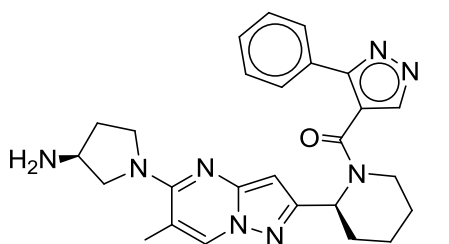
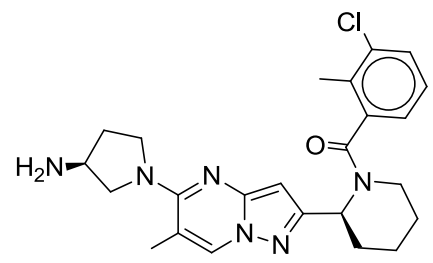
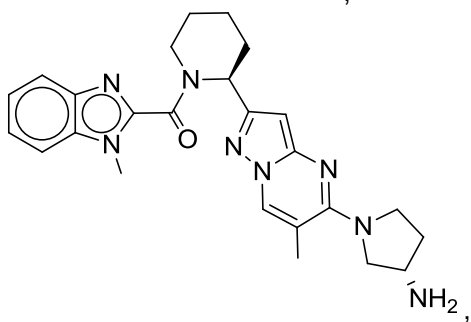
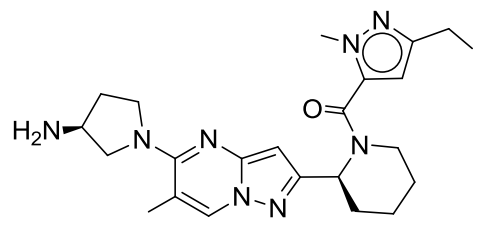
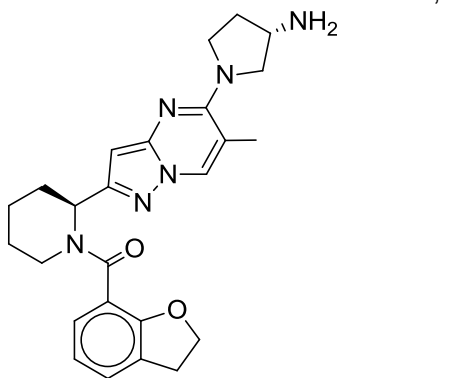
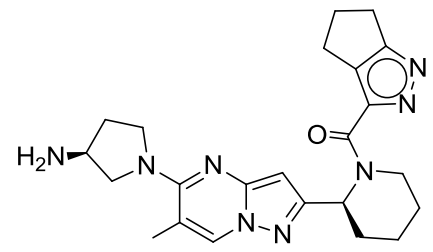
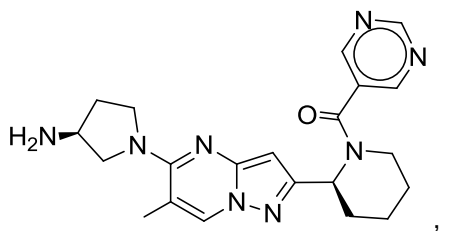
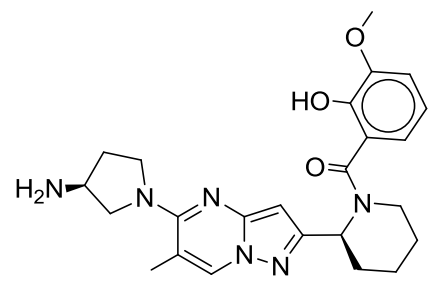
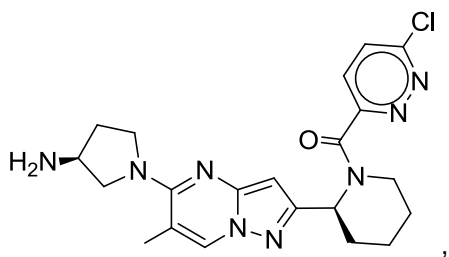




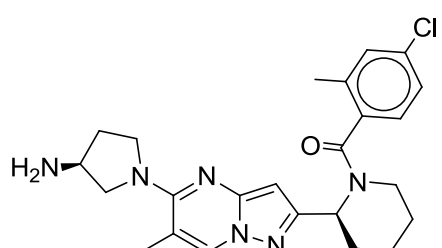
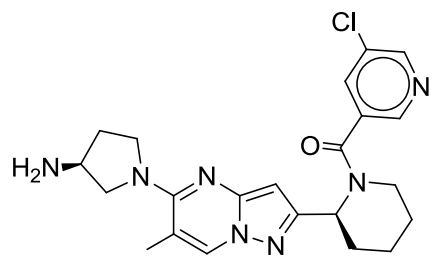
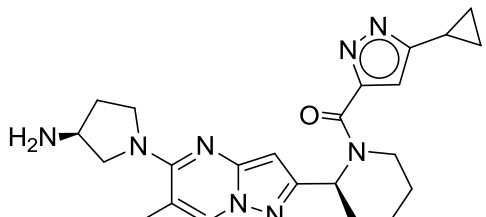
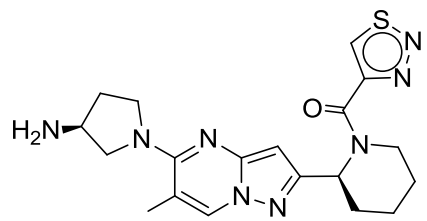
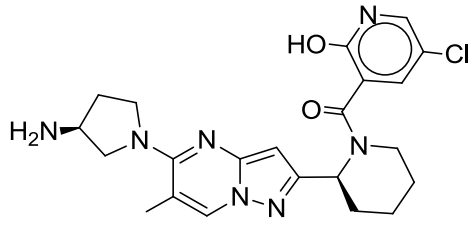
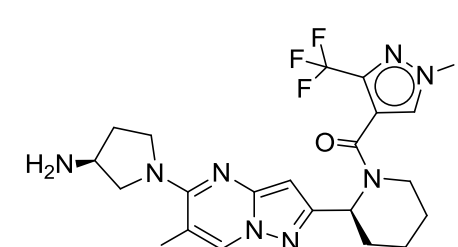
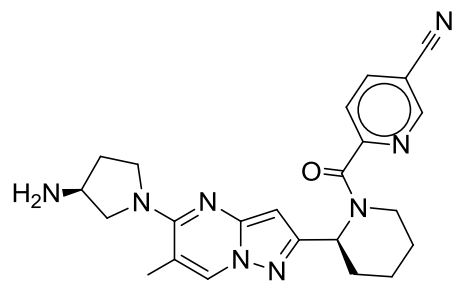
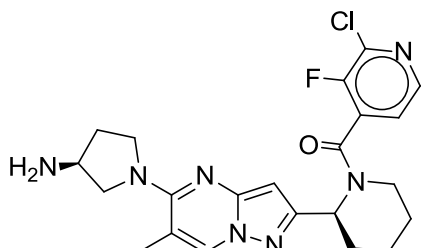
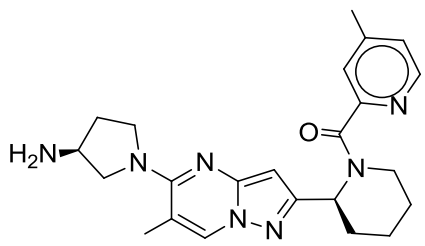
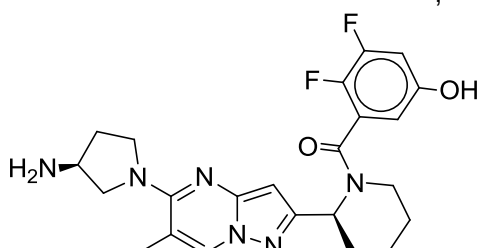
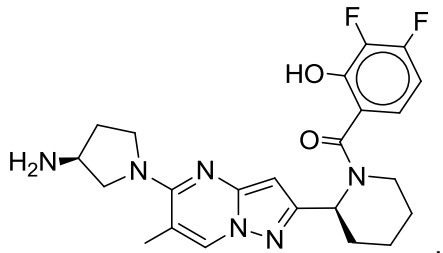
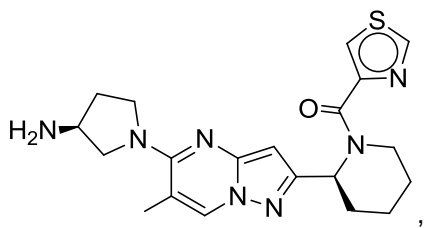
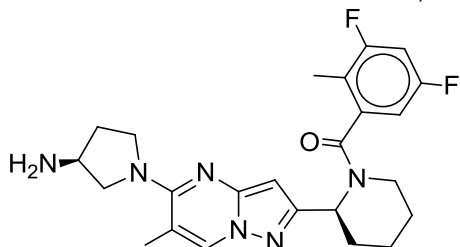
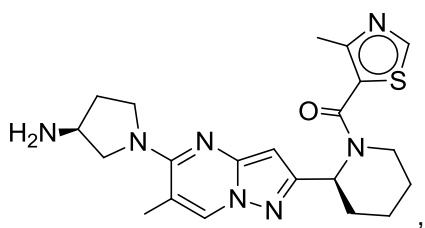




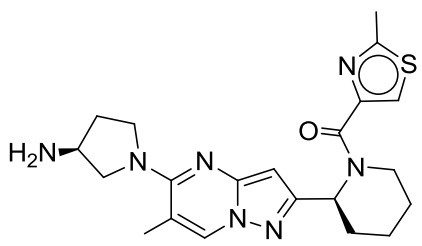
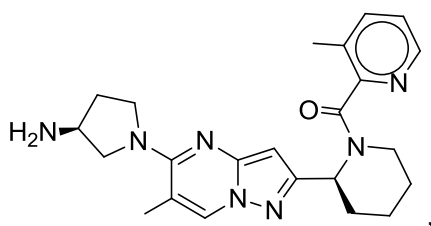
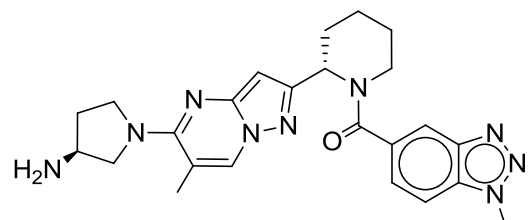
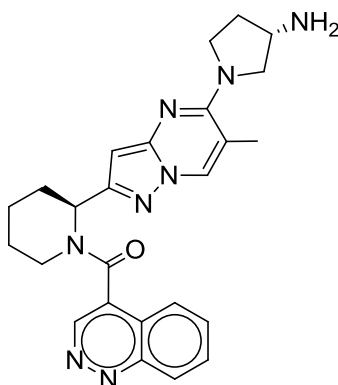
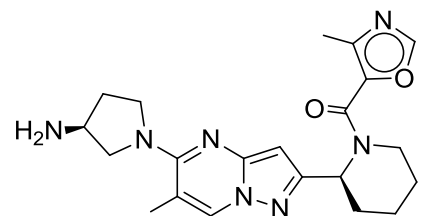
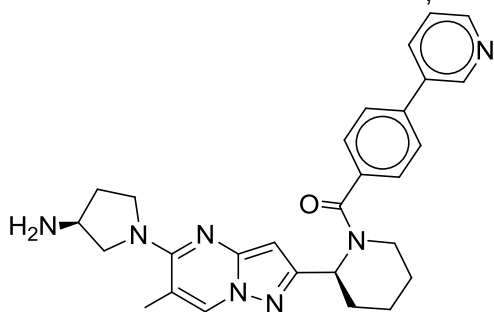
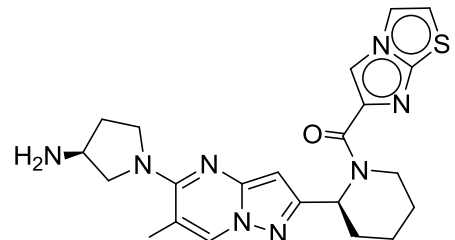
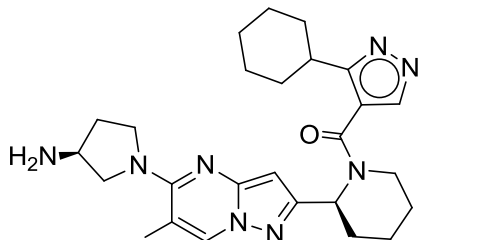
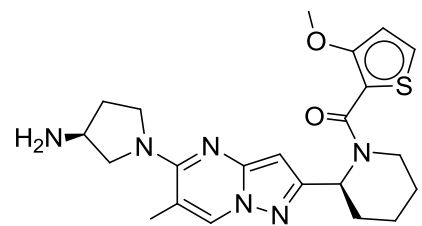
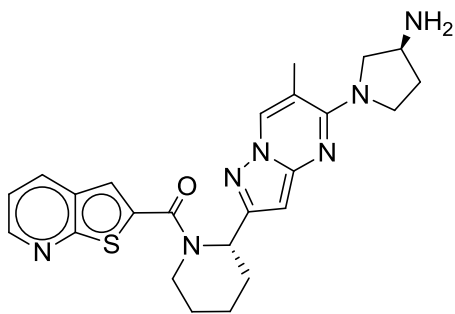


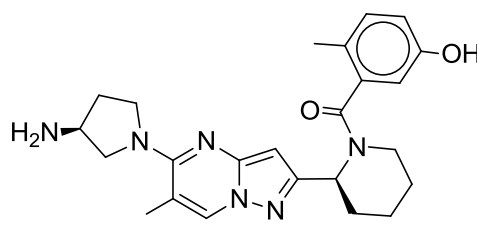
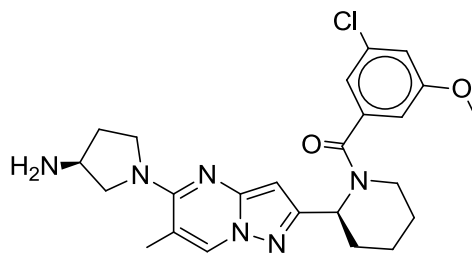
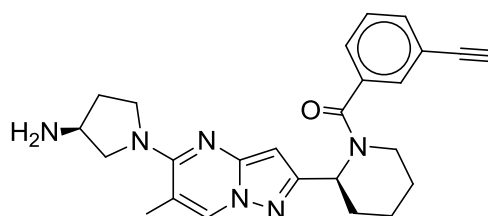
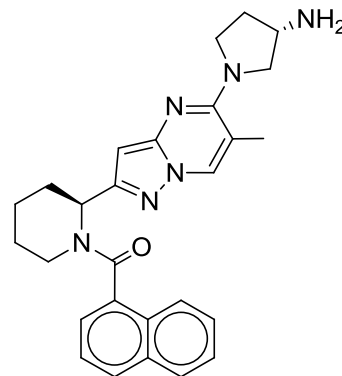
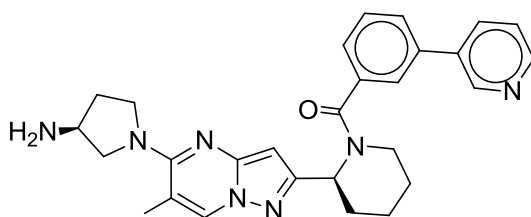
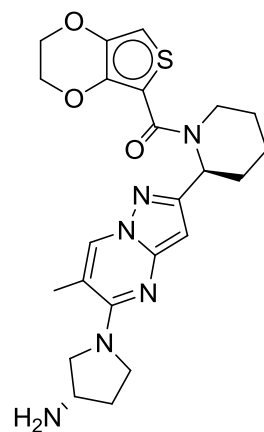
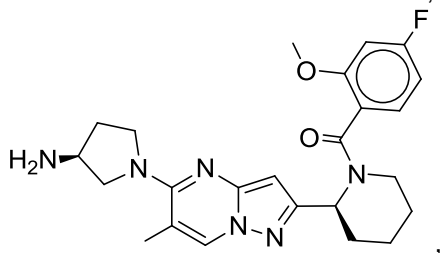
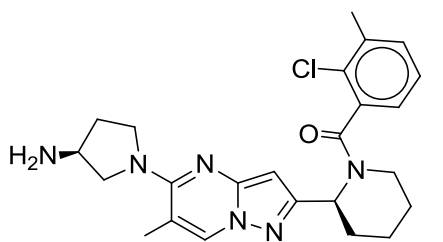
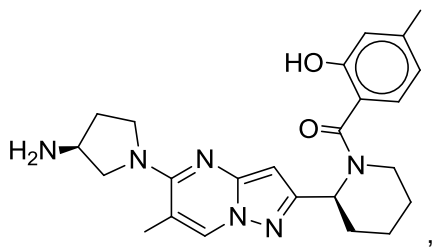
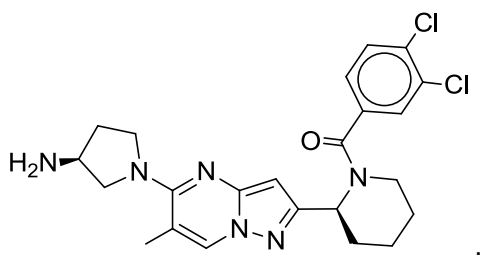
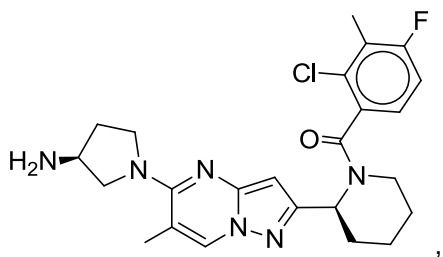
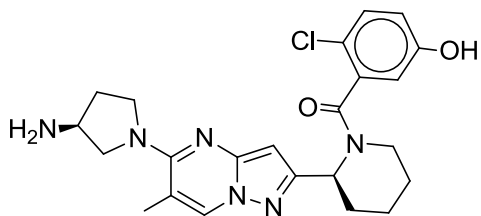


5

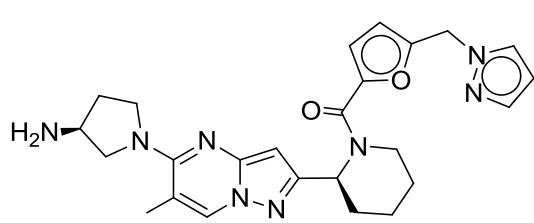
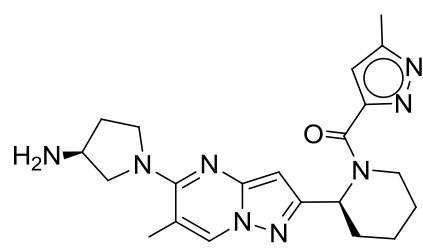
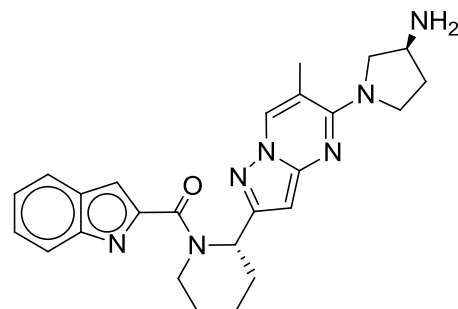
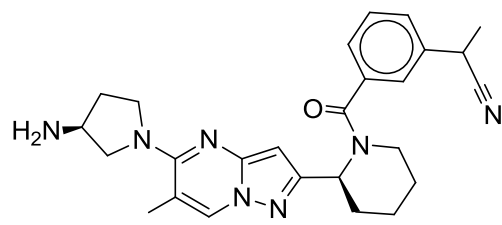
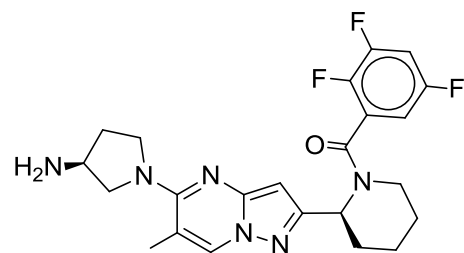
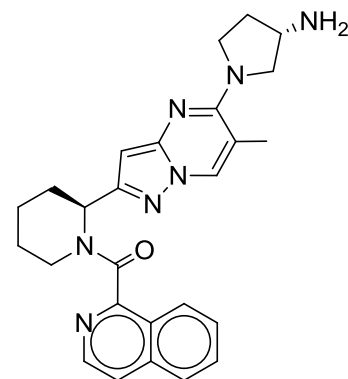
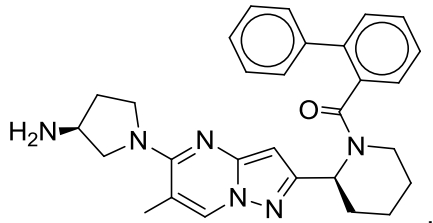
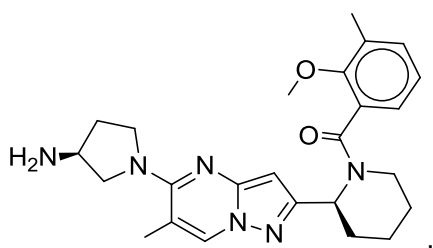
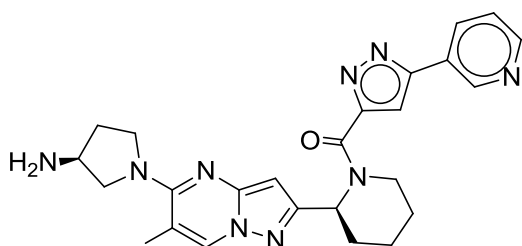
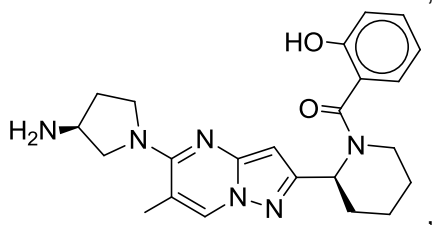
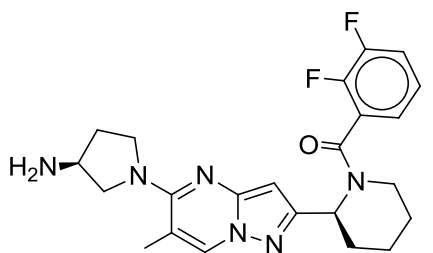
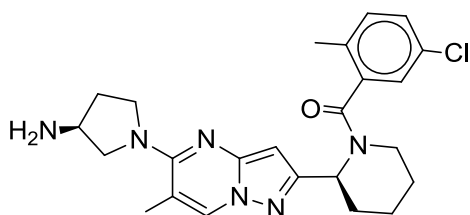


5

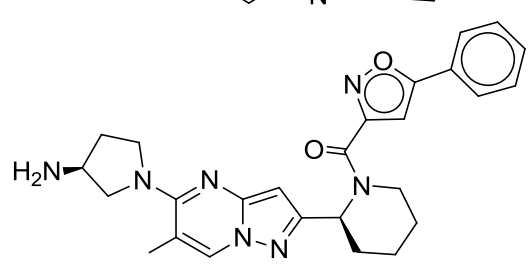
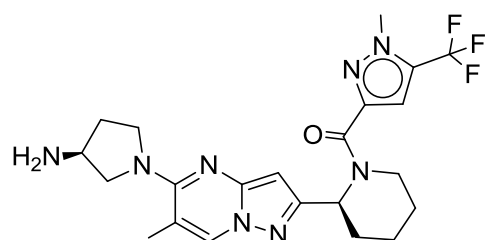
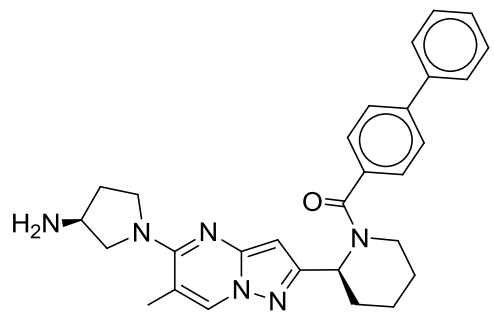
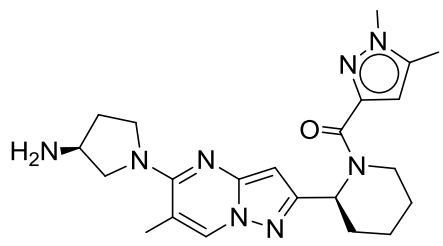
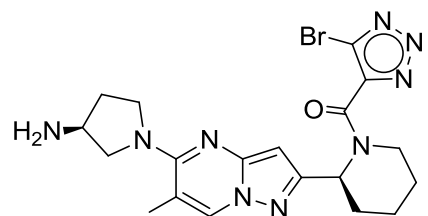
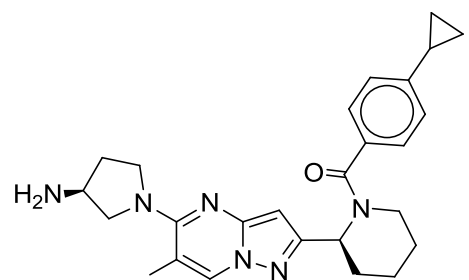
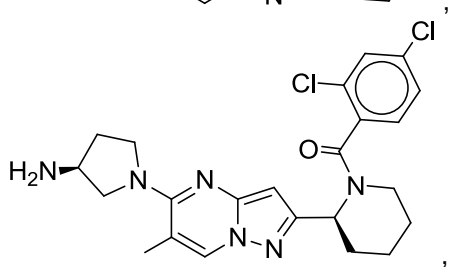
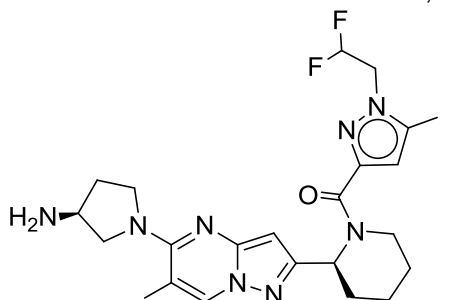
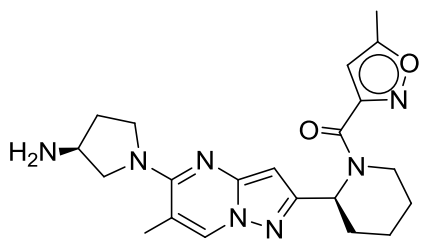
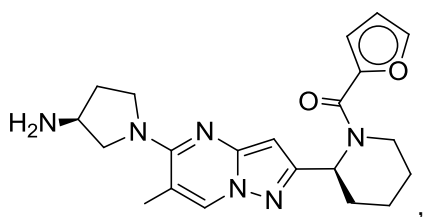
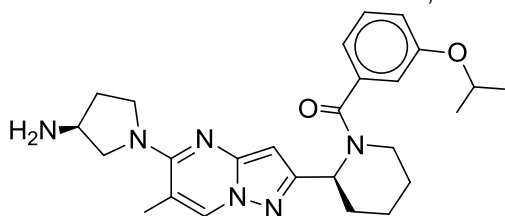
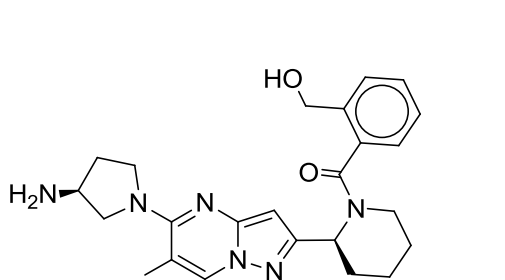




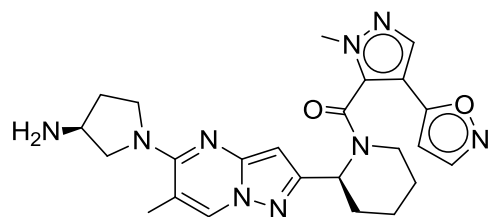
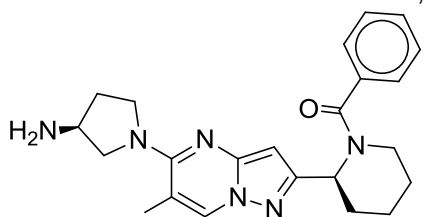
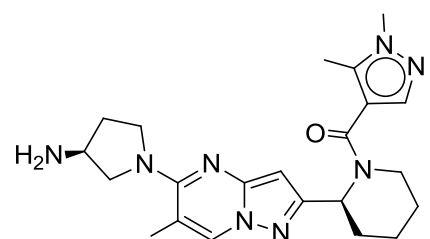
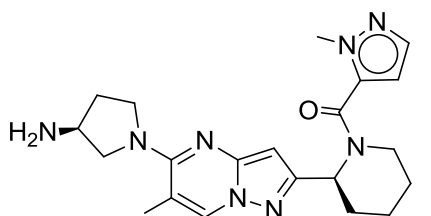
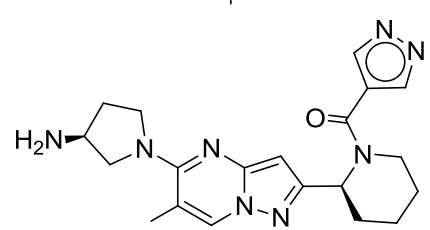
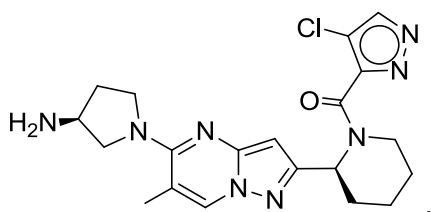
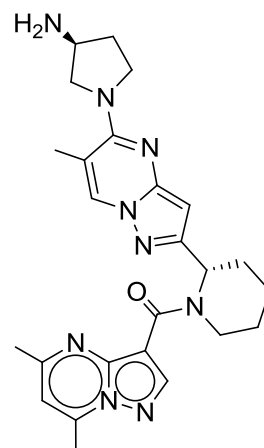
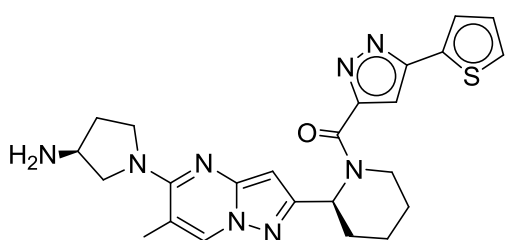
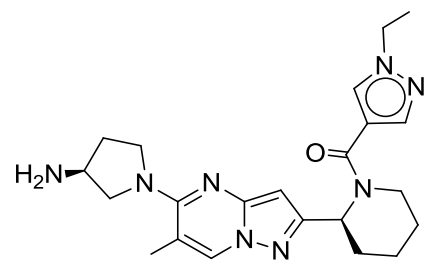
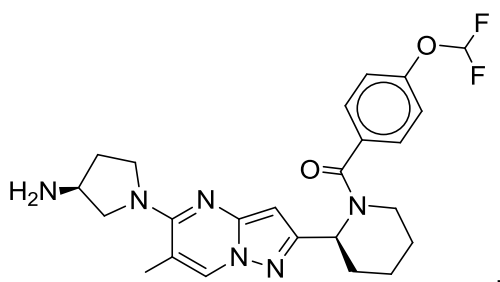
5



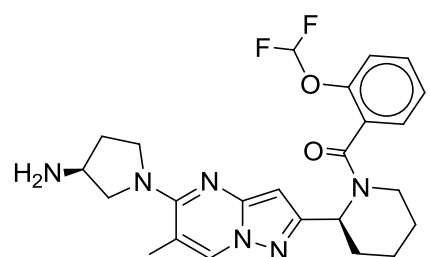
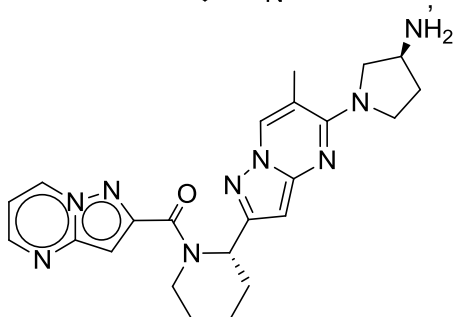
5

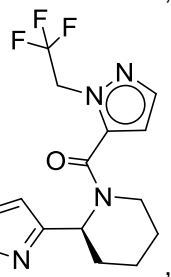
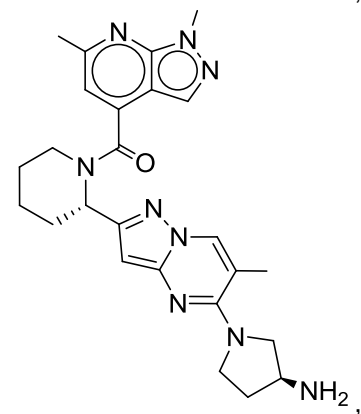
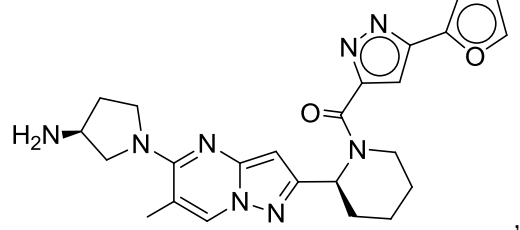
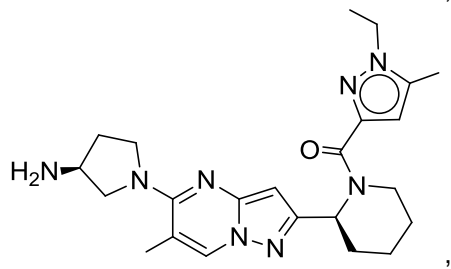
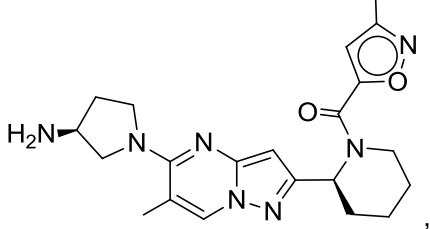
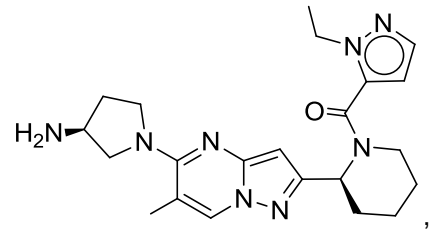
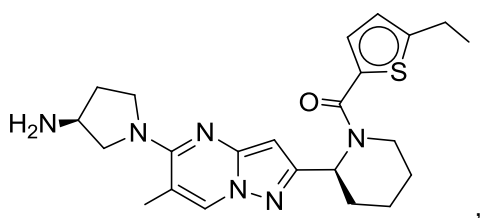
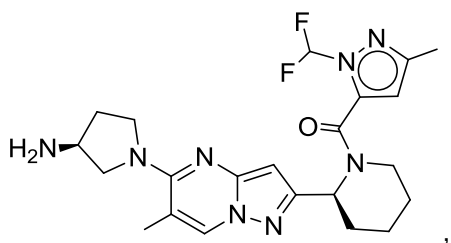
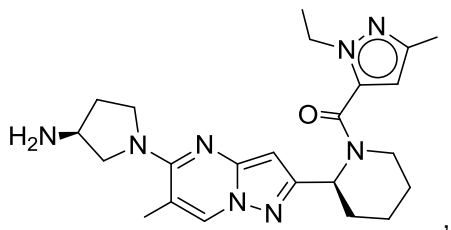
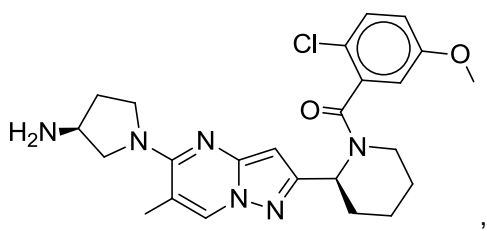
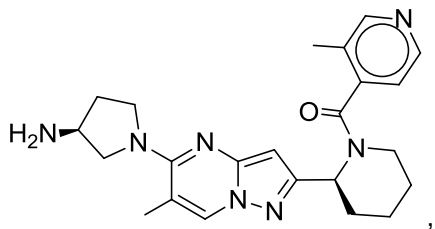
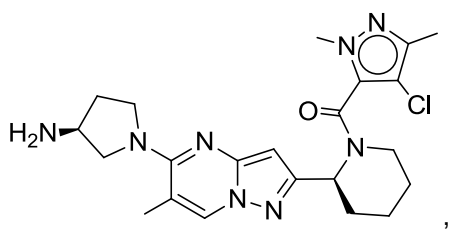


5

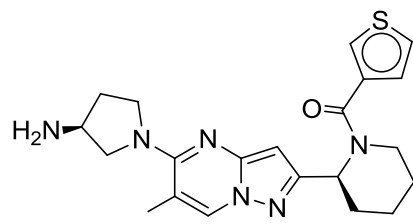
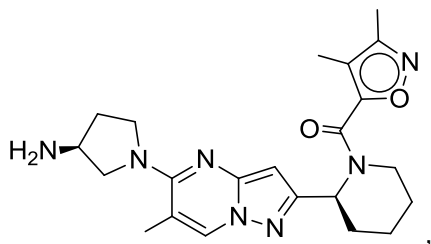
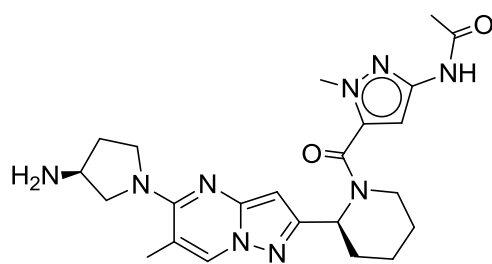
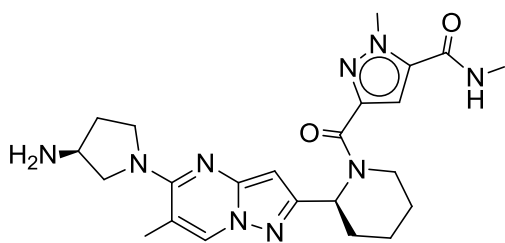
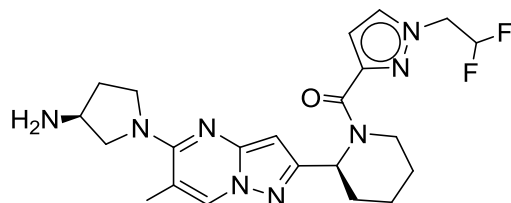
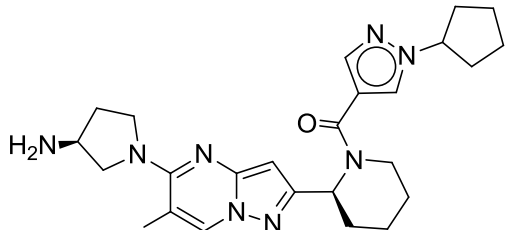
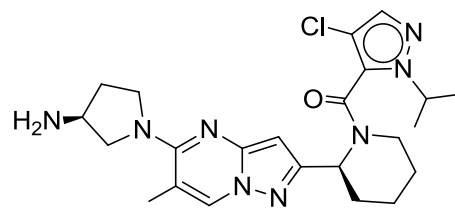
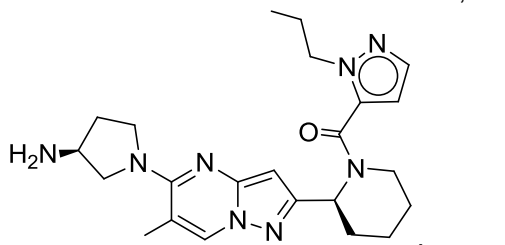
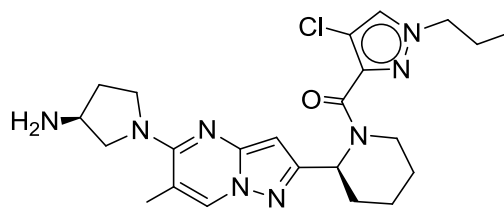
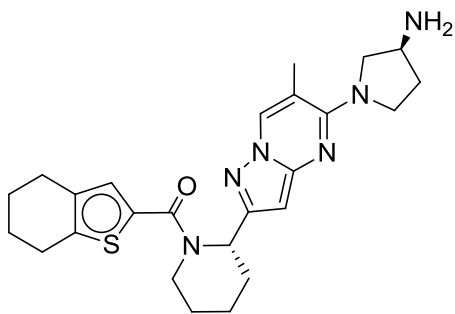


5

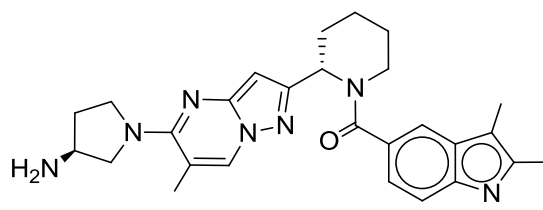
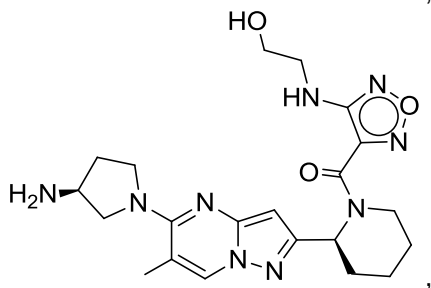


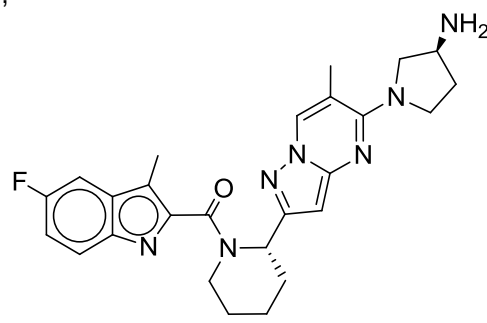
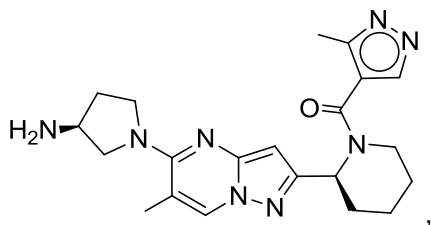
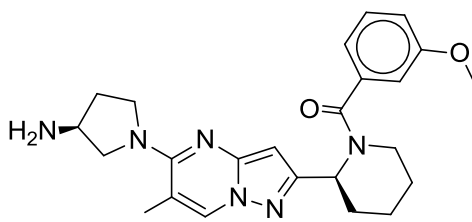
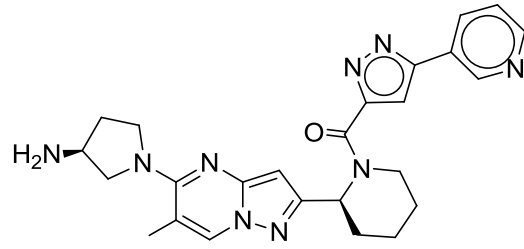
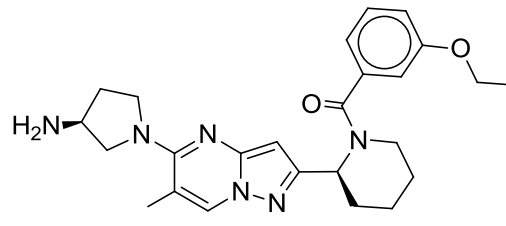
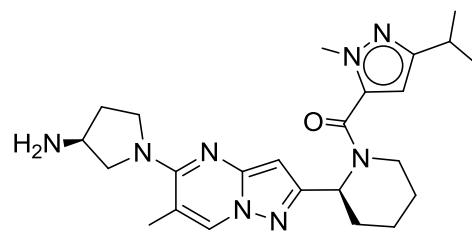
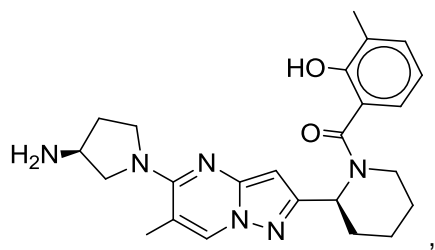
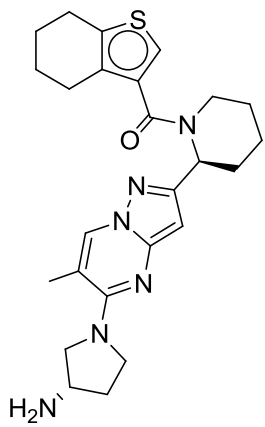
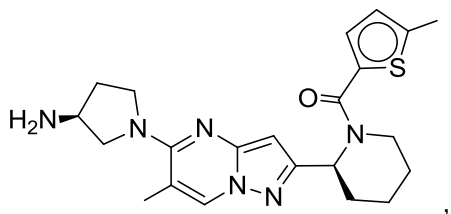
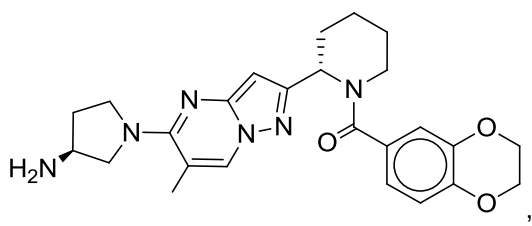
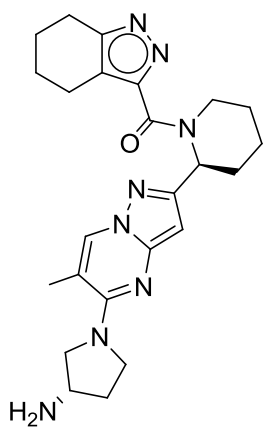


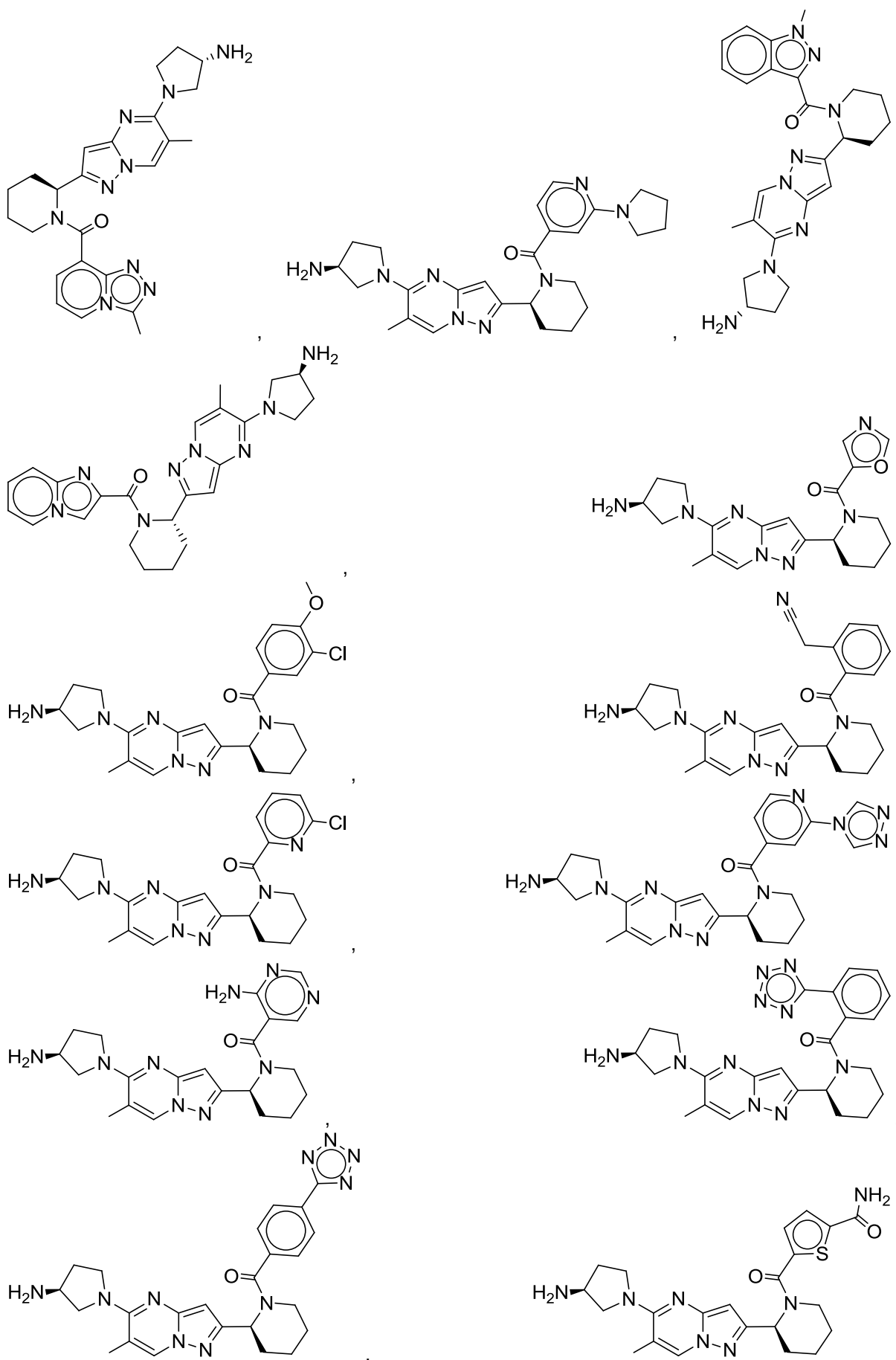
5



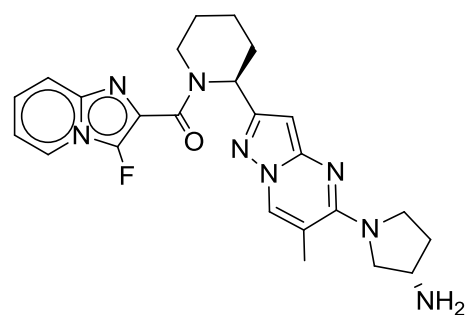
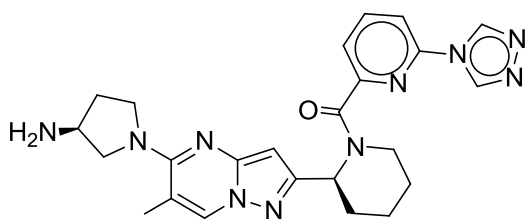
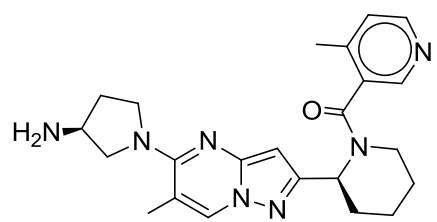
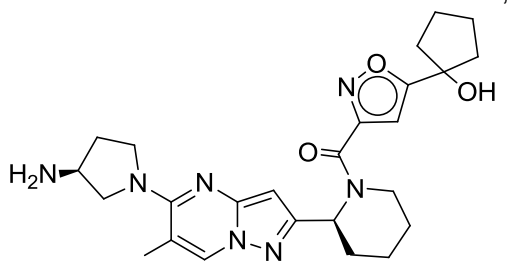
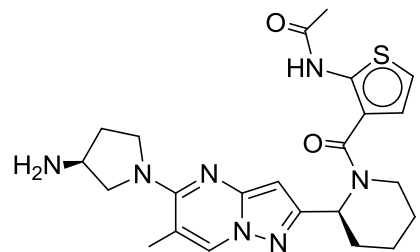
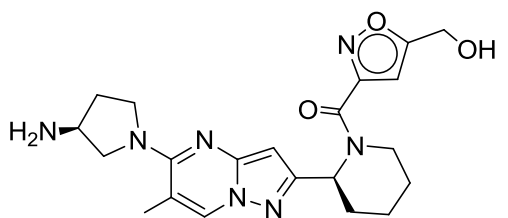
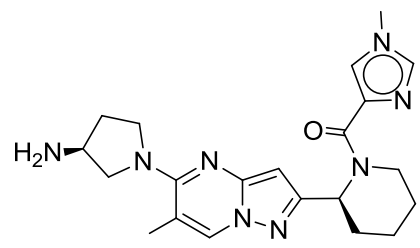
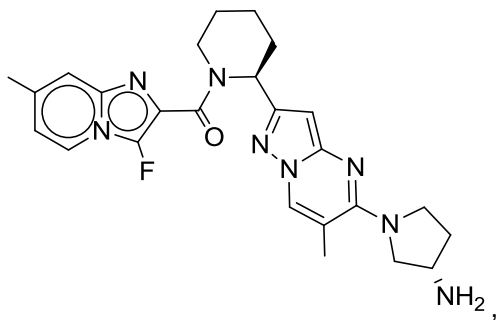
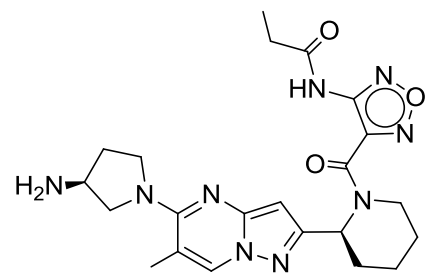
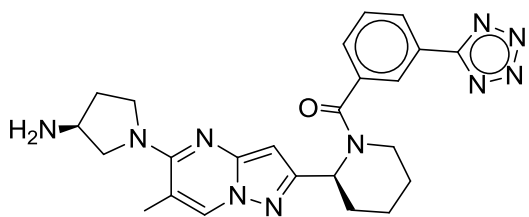
5



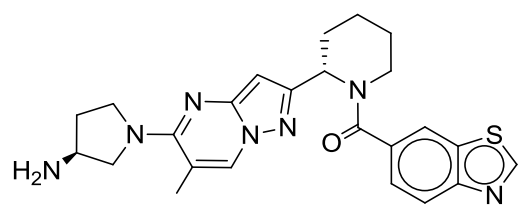
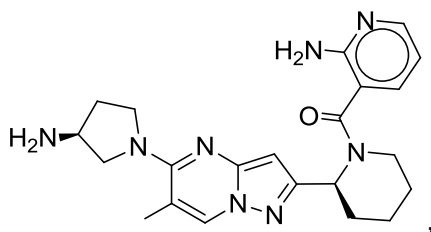


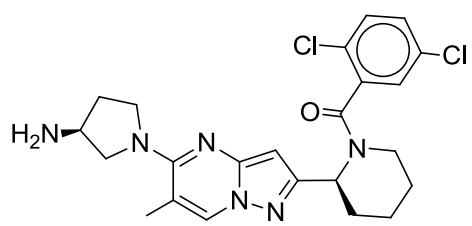
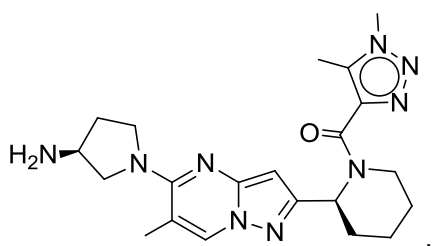
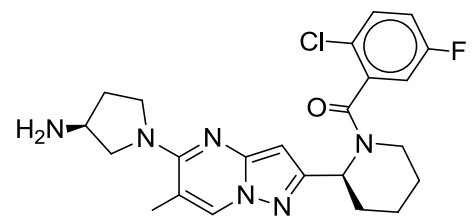
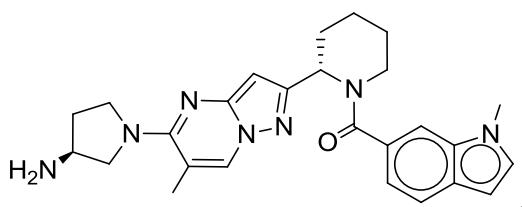
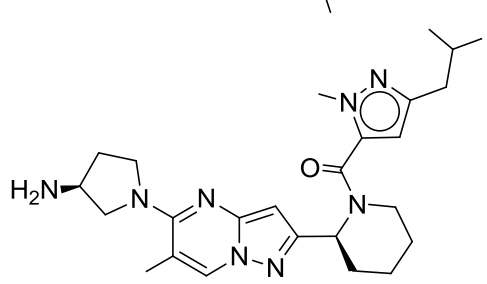
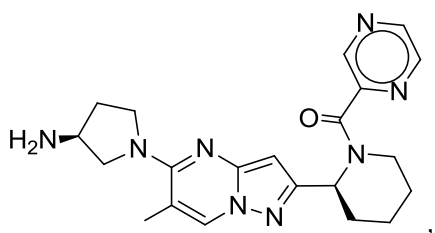
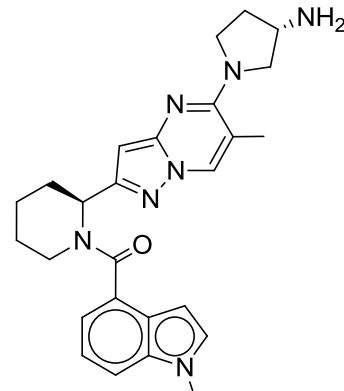
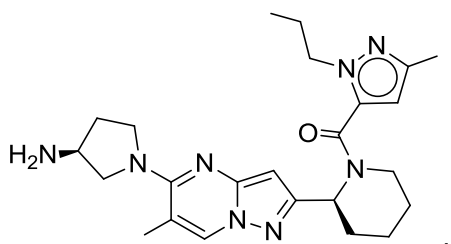
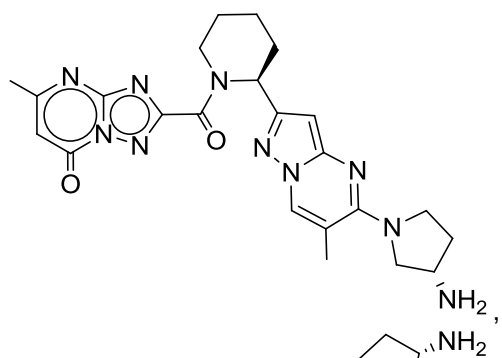
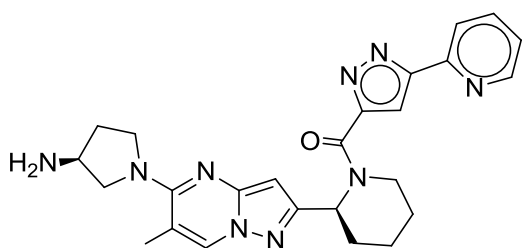


5

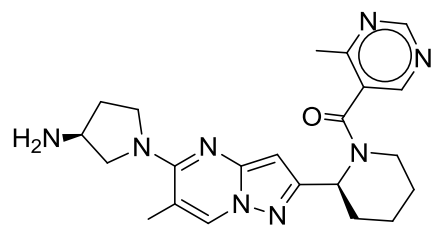
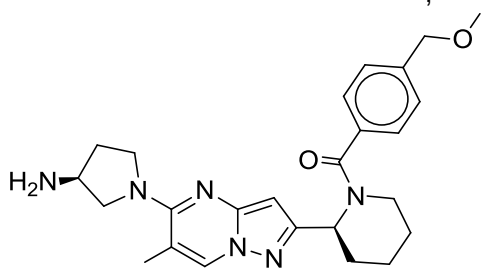


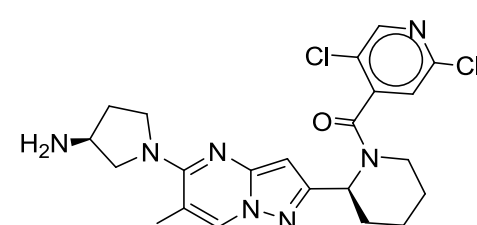
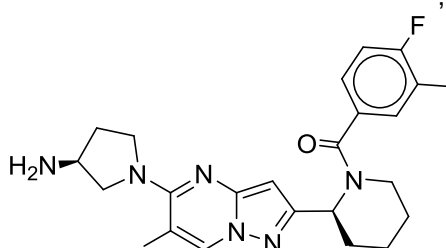
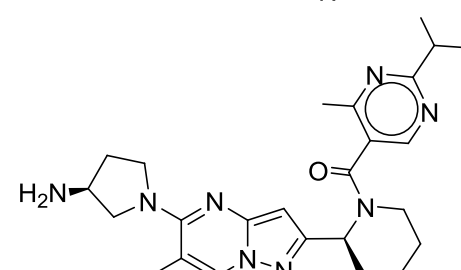
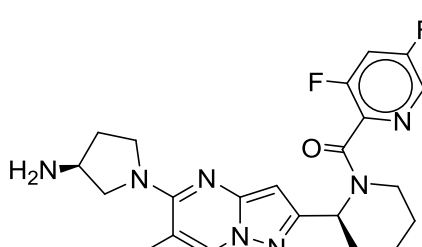
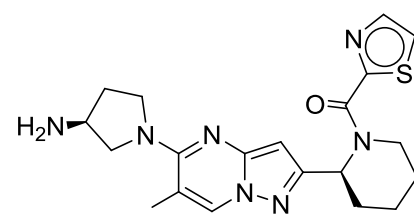
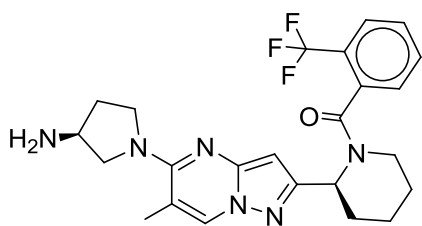
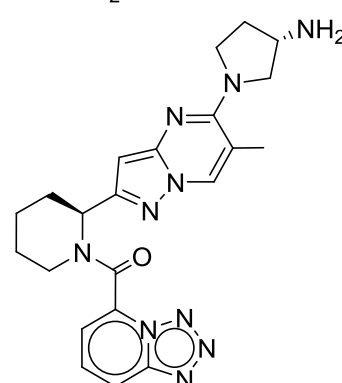
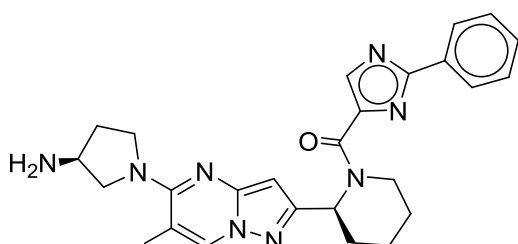
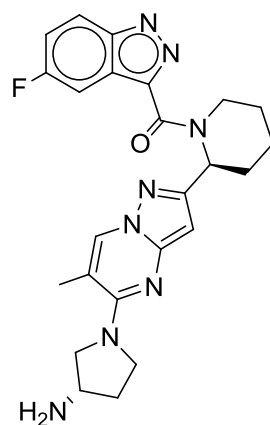
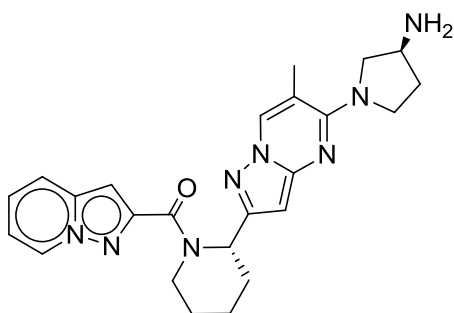
5



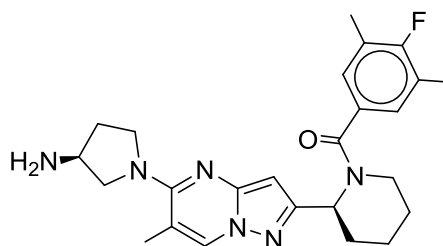
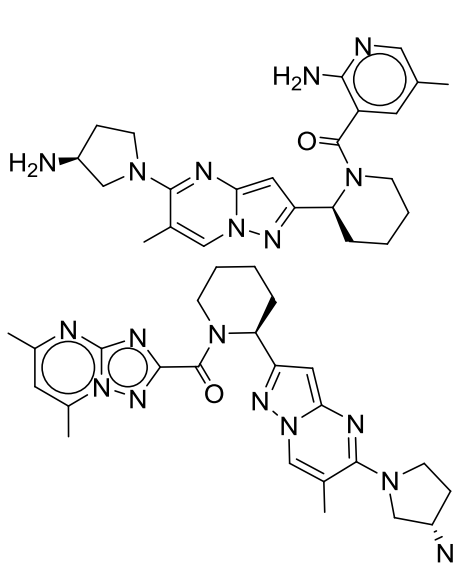


5





5

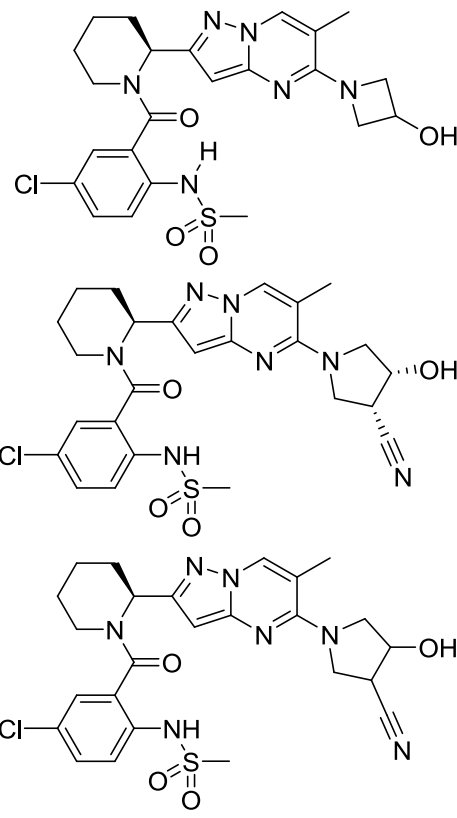
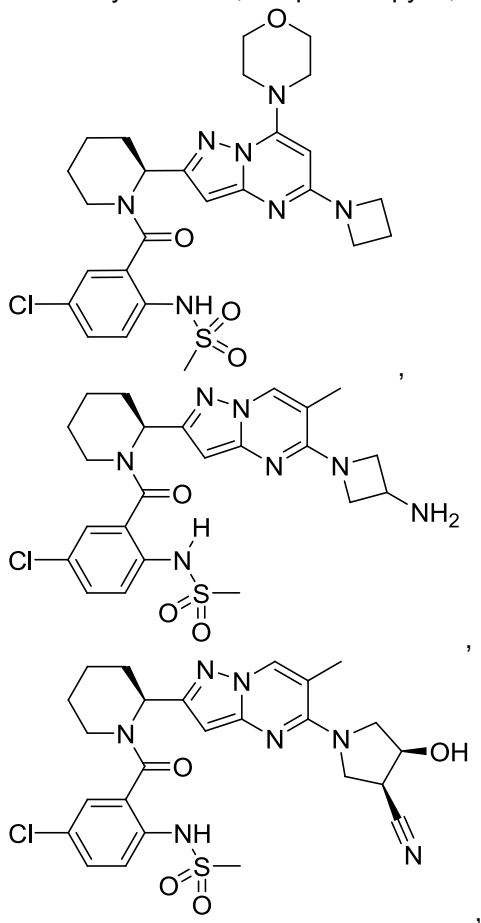


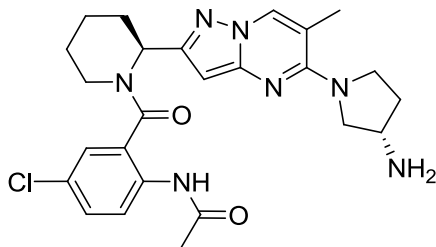
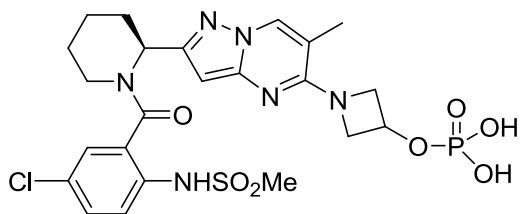
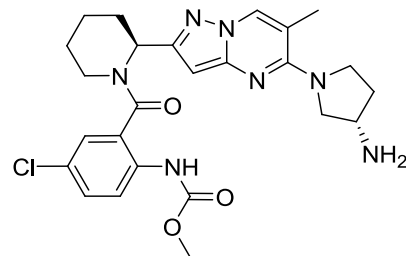
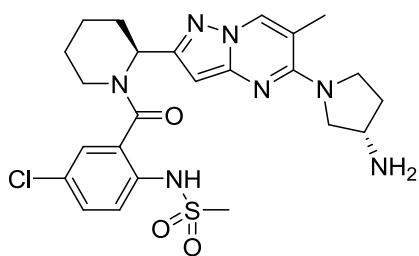
та

та їх фармацевтично прийнятних солей.

30. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що складається з таких як:

5



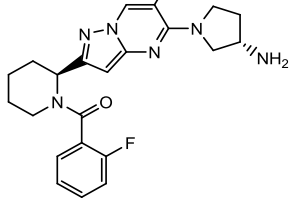
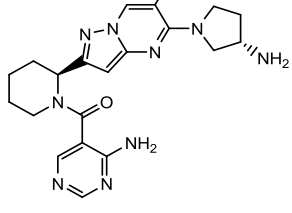
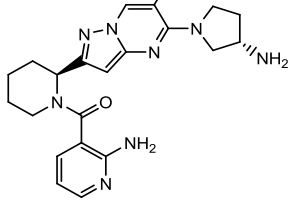
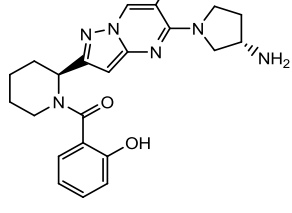
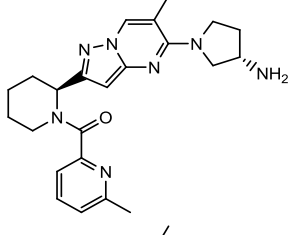
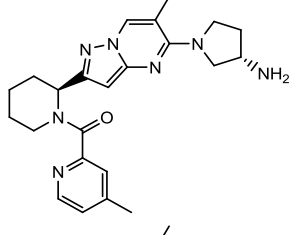
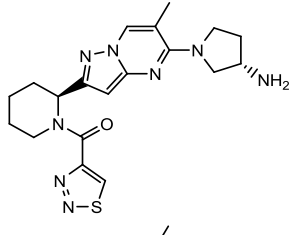
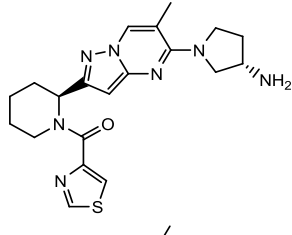
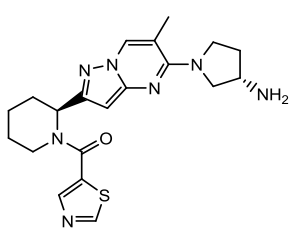
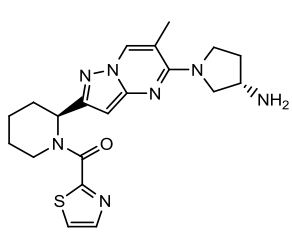
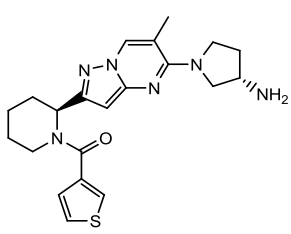
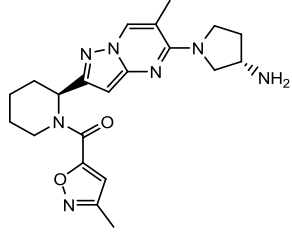
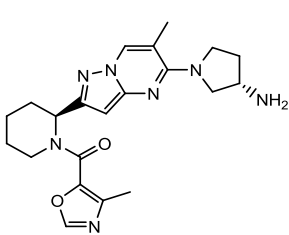
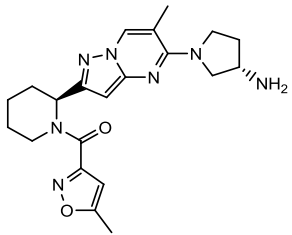
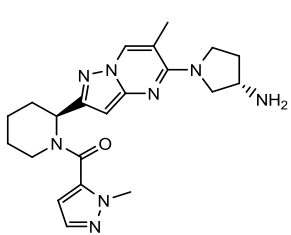
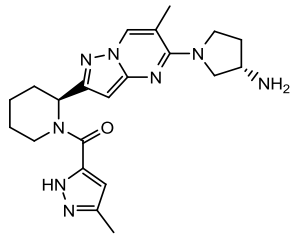
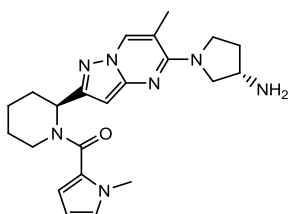
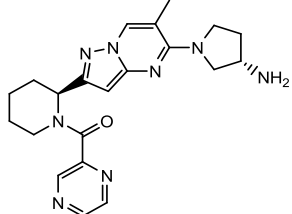
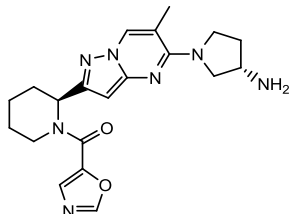
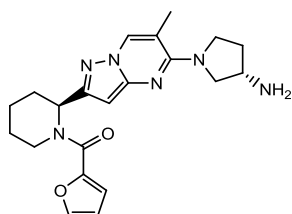


та

та їх фармацевтично прийнятних солей.

31. Сполука за п. 1, яка являє собою сполуку вибрану з групи, що включає:

5

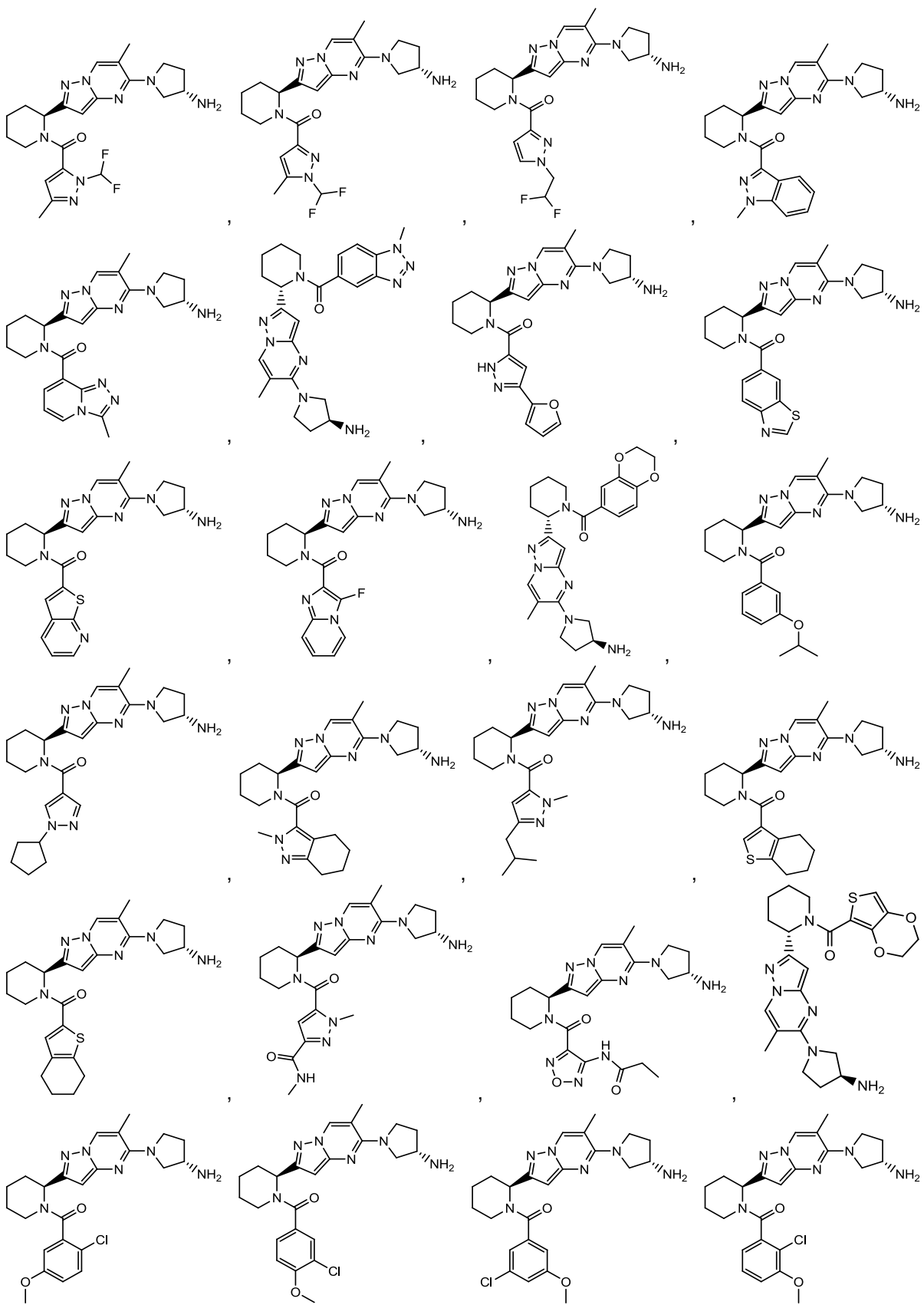


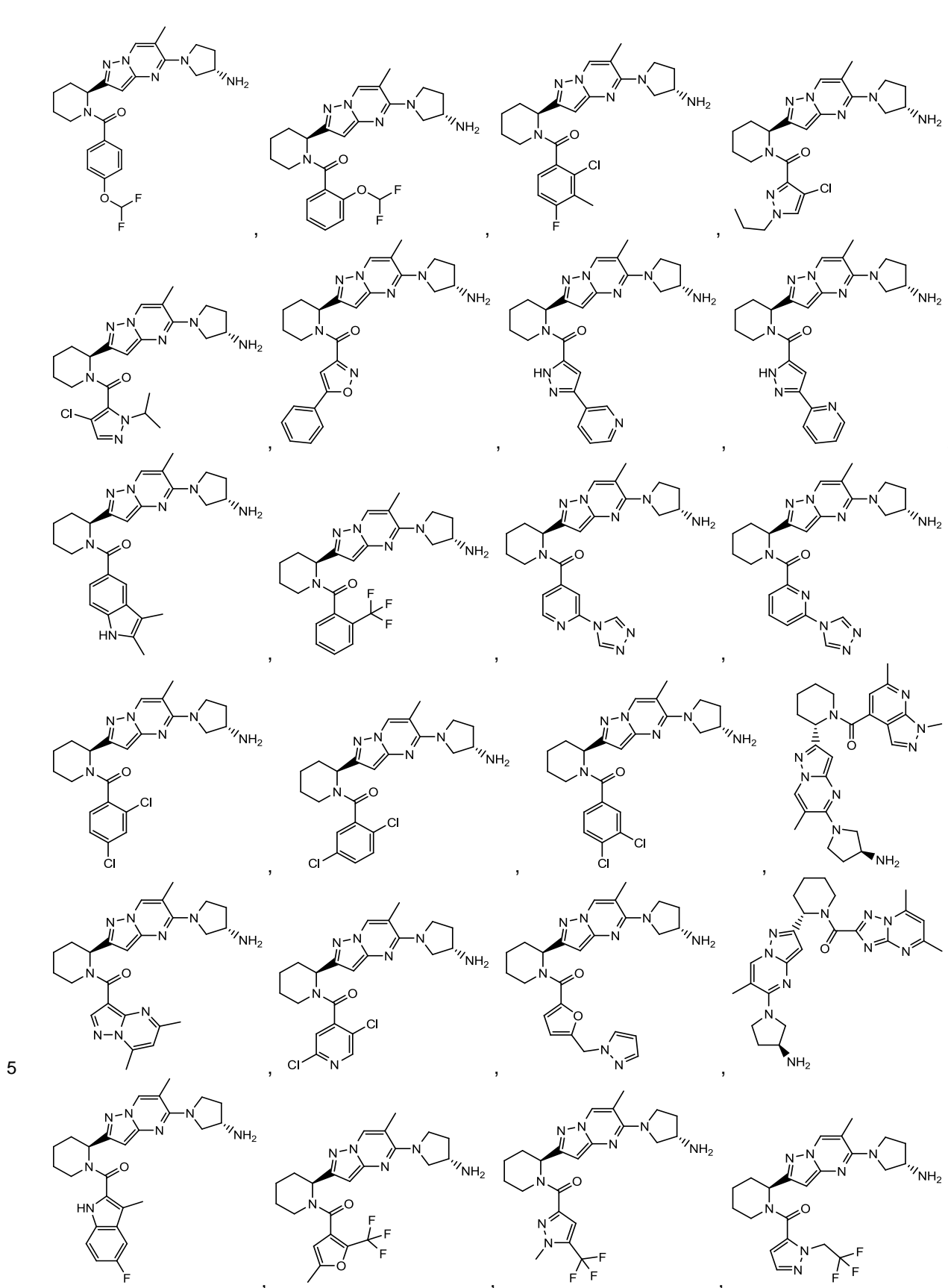


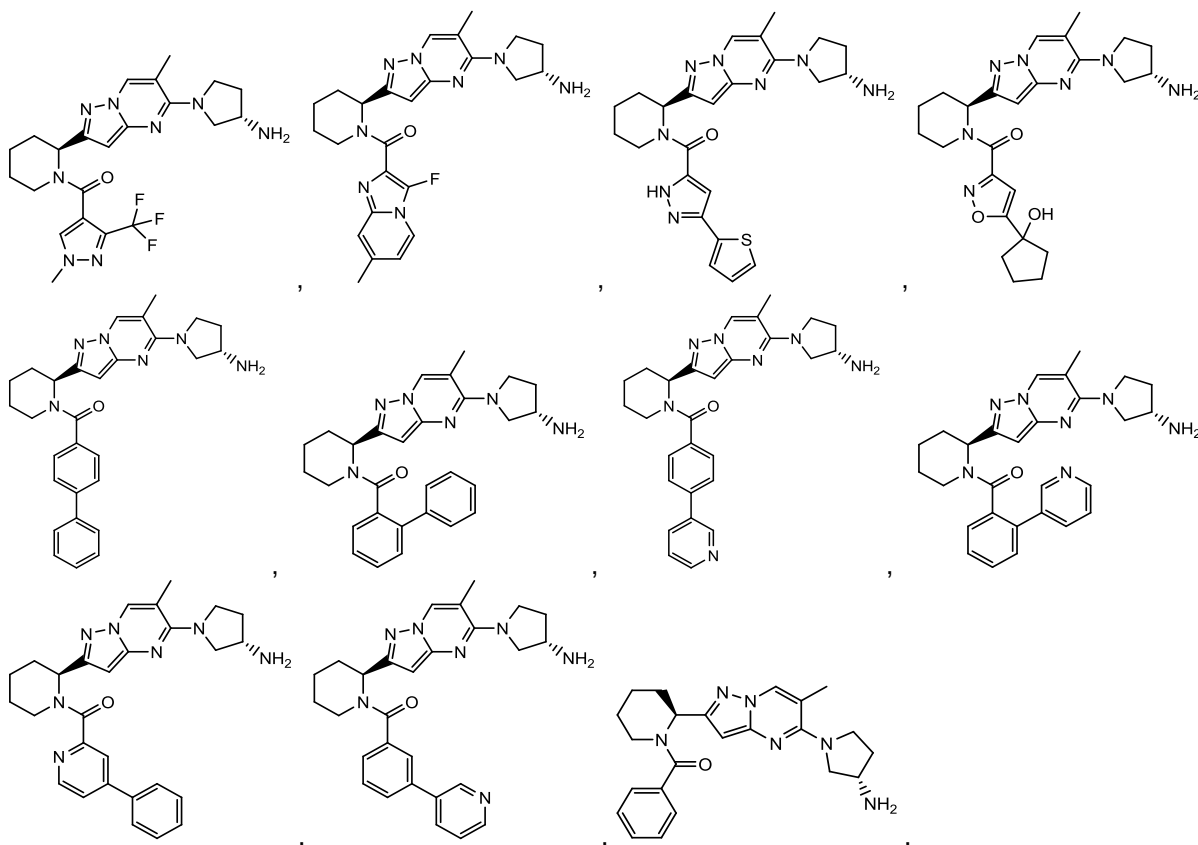




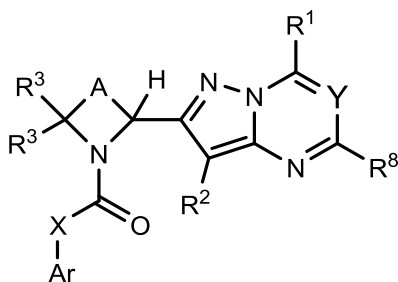
5







- 5 або її фармацевтично прийнятна сіль.
32. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку Формули IX за п. 40 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій.
33. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-31 або її фармацевтично прийнятної солі та фармацевтично прийнятний носій.
- 10 34. Фармацевтична композиція за п. 32 або п. 33, яка додатково містить щонайменше один додатковий терапевтичний агент, вибраний з рибавіріну, палівіумабу, мотавіумабу, RSV-IGIV, MEDI-557, A-60444, MDT-637, BMS-433771, ALN-RSVO та ALX-0171 або їх суміші.
35. Фармацевтична композиція за п. 32 або п. 33 для застосування у терапевтичному або профілактичному лікуванні інфекції, викликаній вірусом підсімейства *Pneumovirinae*, або
- 15 інфекції, викликаній респіраторно-синцитіальним вірусом.
36. Спосіб лікування інфекції, викликаній вірусом підсімейства *Pneumovirinae*, у ссавця, який цього потребує, у якому зазначеному ссавцю вводять терапевтично ефективну кількість сполуки Формули IX за п. 40 або її фармацевтично прийнятної солі.
37. Спосіб лікування інфекції, викликаній вірусом підсімейства *Pneumovirinae*, у ссавця, який
- 20 цього потребує, у якому зазначеному ссавцю вводять терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-31 або її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 32-35.
38. Спосіб за п. 36 або п. 37, який **відрізняється** тим, що інфекція, викликана вірусом підсімейства *Pneumovirinae*, викликана респіраторно-синцитіальним вірусом.
- 25 39. Спосіб за будь-яким з пп. 36-38, у якому додатково вводять терапевтично ефективну кількість щонайменше одного іншого терапевтичного агента або композиції, що містить інший терапевтичний агент, причому інший агент вибраний з групи, що складається з: рибавіріну, палівіумабу, мотавіумабу, RSV-IGIV, MEDI-557, A-60444, MDT-637, BMS-433771, ALN-RSVO та ALX-0171 та їх сумішей.
- 30 40. Сполука Формули IX:



Формула IX

або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у терапевтичному або профілактичному лікуванні інфекції, викликаной вірусом підсімейства *Pneumovirinae*, або інфекції, викликаной респіраторно-синцитіальним вірусом;

де:

A являє собою $-(C(R^4)_2)_n-$, причому будь-який з $C(R^4)_2$ у зазначеному $-(C(R^4)_2)_n-$ може бути необов'язково замінений на $-O-$, $-S-$, $S(O)_p-$, NH або NR^a ;

n дорівнює 3, 4, 5 або 6;

кожен p дорівнює 1 або 2;

Ar являє собою C_2-C_{20} гетероциклічну групу або C_6-C_{20} арильну групу, причому зазначена C_2-C_{20} гетероциклічна група або C_6-C_{20} арильна група необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 5 R^6 ;

X являє собою $-(CR^{13}R^{14})-$, $-N(CH_2R^{14})-$ або X відсутній;

Y являє собою N або CR^7 ;

кожен з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 або R^8 незалежно являє собою H, оксо, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN , NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, галоген, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або (C_4-C_8) карбоцикліалкіл;

два R^4 на сусідніх атомах вуглецю, коли взяті разом, можуть утворювати подвійний зв'язок між двома атомами вуглецю, до яких вони приєднані, або можуть утворювати (C_3-C_7) циклоалкільне кільце, причому один атом вуглецю зазначеного (C_3-C_7) циклоалкільного кільця може бути необов'язково замінений на $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ або $-NR^a-$;

чотири R^4 на сусідніх атомах вуглецю, коли взяті разом, можуть утворювати C_6 арильне кільце, необов'язково заміщене;

два R^4 на одному атомі вуглецю, коли взяті разом, можуть утворювати (C_3-C_7) циклоалкільне кільце, причому один атом вуглецю зазначеного (C_3-C_7) циклоалкільного кільця може бути необов'язково замінений на $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ або $-NR^a-$;

два R^6 на сусідніх атомах вуглецю, коли взяті разом, можуть утворювати (C_3-C_7) циклоалкільне кільце, причому один атом вуглецю зазначеного (C_3-C_7) циклоалкільного кільця може бути необов'язково замінений на $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ або $-NR^a-$;

будь-який R^6 , розташований у положенні, сусідньому з обов'язковою карбонільною групою зазначеного Ar, коли взятий разом з R^3 , може утворювати зв'язок або групу $-(C(R^5)_2)_m-$, де m дорівнює 1 або 2;

будь-який R^6 , розташований у положенні, сусідньому з обов'язковою карбонільною групою зазначеного Ar, коли взятий разом з R^2 , може утворювати зв'язок;

кожен з R^a незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) галоалкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або (C_4-C_8) карбоцикліалкіл, причому будь-який (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) галоалкіл, (C_2-C_8) алкеніл або (C_2-C_8) алкініл у R^a необов'язково заміщений за допомогою одного або більше OH, NH_2 , CO_2H , C_2-C_{20} гетероциклілу, та при цьому будь-який арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл або (C_4-C_8) карбоцикліалкіл у R^a необов'язково заміщений за допомогою одного або більше OH, NH_2 , CO_2H , C_2-C_{20} гетероциклілу або (C_1-C_8) алкілу;

кожен з R^{11} або R^{12} незалежно являє собою H, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, C_6-C_{20} арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, (C_3-C_7) циклоалкіл, (C_4-C_8) карбоцикліалкіл, $-C(=O)R^a$, $-S(O)_pR^a$ або арил (C_1-C_8) алкіл; або R^{11} та R^{12} , разом з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, утворюють 3-7-членне гетероциклічне кільце, причому будь-який з атомів

вуглецю зазначеного гетероциклічного кільця може необов'язково бути замінений на -O-, -S-, -S(O)_p-, -NH-, -NR^a- або -C(O)-;

R¹³ являє собою H або (C₁-C₈)алкіл;

5 R¹⁴ являє собою H, (C₁-C₈)алкіл, NR¹¹R¹², NR¹¹C(O)R¹¹, NR¹¹C(O)OR¹¹, NR¹¹C(O)NR¹¹R¹², NR¹¹S(O)_pR^a, -NR¹¹S(O)_p(OR¹¹) або NR¹¹SO_pNR¹¹R¹²; та

причому кожен (C₁-C₈)алкіл, (C₂-C₈)алкеніл, (C₂-C₈)алкініл, арил(C₁-C₈)алкіл, C₆-C₂₀арил, C₂-C₂₀гетероцикліл, (C₃-C₇)циклоалкіл або (C₄-C₈)карбоцикліалкіл у кожному з R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹¹ або R¹² незалежно необов'язково замінений за допомогою одного або більше з наступних: оксо, галогену, гідрокси, NH₂, CN, N₃, N(R^a)₂, NHR^a, SH, SR^a, S(O)_pR^a, OR^a, (C₁-C₈)алкілу, (C₁-C₈)галоалкілу, -C(O)R^a, -C(O)H, -C(=O)OR^a, -C(=O)OH, -C(=O)N(R^a)₂, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NH₂, NHS(O)_pR^a, NR^aS(O)_pR^a, NHC(O)R^a, NR^aC(O)R^a, NHC(O)OR^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NHR^a, NR^aC(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)NH₂, NHC(O)NHR^a, NHC(O)N(R^a)₂, NHC(O)NH₂, =NH, =NOH, =NOR^a, NR^aS(O)_pNHR^a, NR^aS(O)_pN(R^a)₂, NR^aS(O)_pNH₂, NHS(O)_pNHR^a, NHS(O)_pN(R^a)₂, NHS(O)_pNH₂, -OC(=O)R^a, -OP(O)(OH)₂ або R^a.

15 41. Сполука за будь-яким з пп. 1-31 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у терапевтичному або профілактичному лікуванні інфекції, викликаній вірусом підсімейства *Pneumovirinae*, або інфекції, викликаній респіраторно-синцитіальним вірусом.

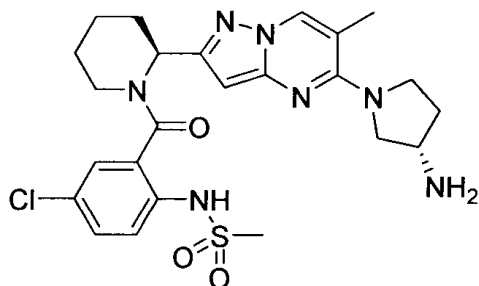
42. Сполука за п. 40 або п. 41, у якому лікування додатково включає введення терапевтично ефективною кількості щонайменше одного іншого терапевтичного агента або композиції, що містить інший терапевтичний агент, де інший агент вибраний з групи, що складається з: рибавіріну, палівіумабу, мотавіумабу, RSV-IGIV, MEDI-557, A-60444, MDT-637, BMS-433771, ALN-RSVO та ALX-0171 або їх сумішей.

43. Застосування сполуки Формули IX за п. 40 або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського засобу для лікування інфекції, викликаній вірусом підсімейства *Pneumovirinae* або респіраторно-синцитіальним вірусом.

44. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-31 або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського засобу для лікування інфекції, викликаній вірусом підсімейства *Pneumovirinae* або респіраторно-синцитіальним вірусом.

45. Застосування за п. 43 або п. 44, яке додатково включає введення терапевтично ефективною кількості щонайменше одного іншого терапевтичного агента або композиції, що містить інший терапевтичний агент, де інший агент вибраний з групи, що складається з: рибавіріну, палівіумабу, мотавіумабу, RSV-IGIV, MEDI-557, A-60444, MDT-637, BMS-433771, ALN-RSVO та ALX-0171 або їх сумішей.

46. Сполука, що має структурну формулу:



35 або її фармацевтично прийнятна сіль.

47. Сполука за п. 46, де фармацевтично прийнятна сіль являє собою сіль трифтороцтової кислоти.

48. Сполука за п. 46, де фармацевтично прийнятна сіль являє собою гідрохлоридну сіль.

40 49. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 46 або її фармацевтично прийнятної солі та фармацевтично прийнятний носій.

50. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 47-48 та фармацевтично прийнятний носій.

51. Сполука за п. 46 або її фармацевтично прийнятна сіль для лікування вірусної інфекції *Pneumovirinae* у ссавця, який цього потребує.

52. Сполука за будь-яким з пп. 47-48 для лікування вірусної інфекції *Pneumovirinae* у ссавця, який цього потребує.

53. Сполука за будь-яким одним з пп. 51-52, де вірусна інфекція *Pneumovirinae* викликана респіраторно-синцитіальним вірусом.

50 54. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 49-50, яка додатково містить щонайменше один інший терапевтичний агент, вибраний з групи, що складається з: рибавіріну, палівіумабу,

мотавізумабу, RSV-IGIV, MEDI-557, A-60444, MDT-637, BMS-433771, ALN-RSVO та ALX-0171 або їх сумішей.

5 55. Застосування сполуки за п. 46 або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського засобу для лікування вірусної інфекції *Pneumovirinae* або інфекції, викликаной респіраторно-синцитіальним вірусом, у людини.

56. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 47-48 для виготовлення лікарського засобу для лікування вірусної інфекції *Pneumovirinae* або інфекції, викликаной респіраторно-синцитіальним вірусом, у людини.

10 57. Спосіб лікування вірусної інфекції *Pneumovirinae* у ссавця, який цього потребує, у якому зазначеному ссавцю вводять терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 46 або її фармацевтично прийнятної солі, сполуки за будь-яким з пп. 47-48 або фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 49-50 або 54.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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