



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 131135

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/395 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

C07D 245/04 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2021 07255	(72) Винахідник(и):	Кохлер Міхаель Фрідріх Томас (US), Сміт Пітер Ендрю (US), Вінтер Дана (CA), Сов Бубакар (CA), Стуріно Клаудіо (CA), Пеллетье Гійом (CA), Будро Джонатан (CA)
(22) Дата подання заявки:	27.05.2020	(73) Володілець (володільці):	Ф. ХОФФМАНН-ЛА РОШЕ АГ, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	20.08.2026	(74) Представник:	Кістерський Кирило Арсенійович, реєстр. №207
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	62/853,457	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	PubChem-CID-53377499, Create Date 5 October 2011 (05.10.2011) BROWN et al. New natural products as new leads for antibacterial drug discovery // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2014. Vol. 24. P. 413-418 LIU et al. Synthesis and Characterization of the Arylomycin Lipoglycopeptide Antibiotics and the Crystallographic Analysis of Their Complex with Signal Peptidase // J. Am. Chem. Soc. 2011. Vol. 133. P. 17869-17877 WO 2018/149419 A1, 23.08.2018
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	28.05.2019		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	23.02.2022, Бюл.№ 8		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	19.08.2026, Бюл.№ 33		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2020/034670, 27.05.2020		

(54) МАКРОЦИКЛІЧНІ АНТИБІОТИКИ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДІЇ**(57) Реферат:**

Цей винахід забезпечує антибактеріальні сполуки, причому в деяких варіантах реалізації сполуки мають широкий спектр біологічної активності. У різних варіантах реалізації сполуки діють шляхом інгібування бактеріальних сигнальних пептидаз SpsB і/або LerB типу 1, важливих білків бактерій. Також забезпечуються фармацевтичні композиції та способи лікування з застосуванням сполук описаних у цьому документі.

UA 131135 C2

ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

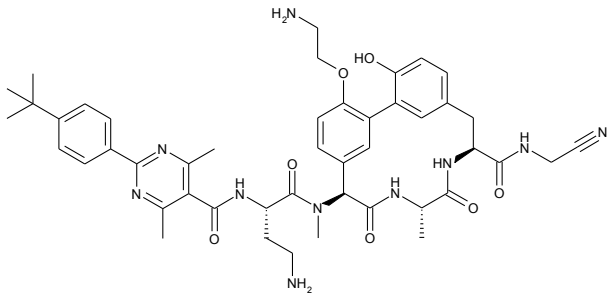
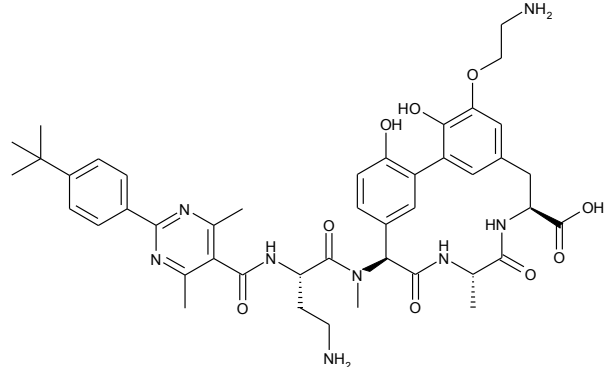
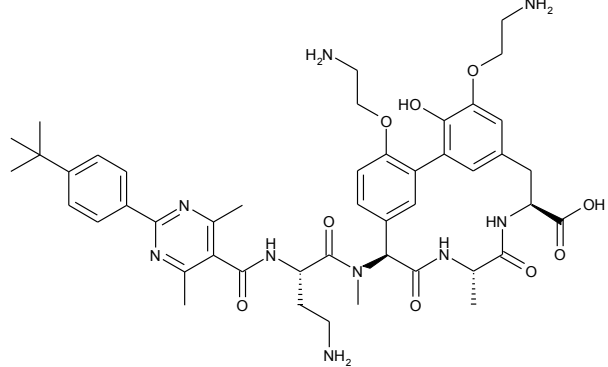
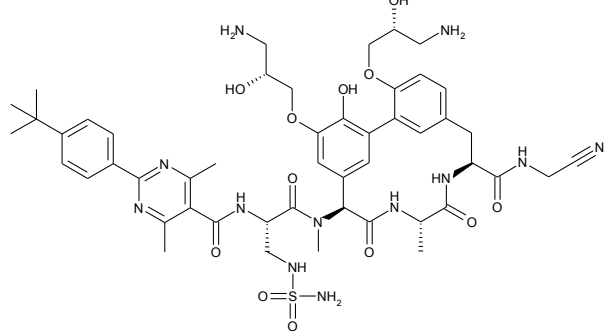
Ця заявка заявляє пріоритет щодо попередньої патентної заявки США № 62/853457, поданої 28 травня 2019 р., зміст якої повністю включено у цей документ за допомогою посилання для всіх цілей.

5 РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

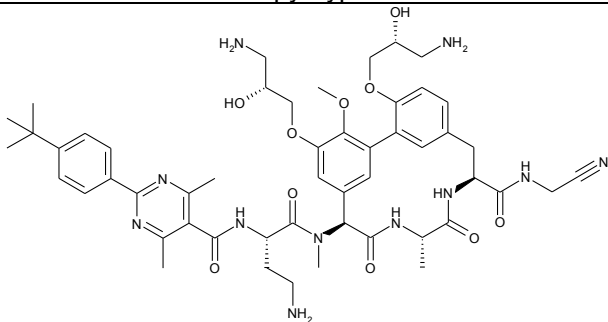
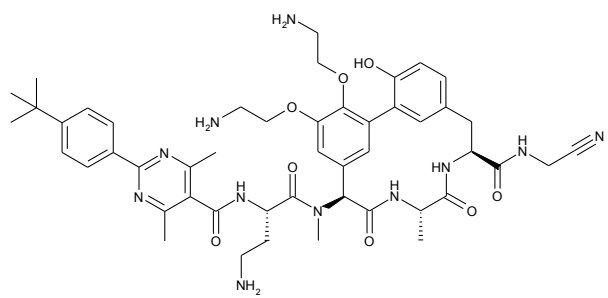
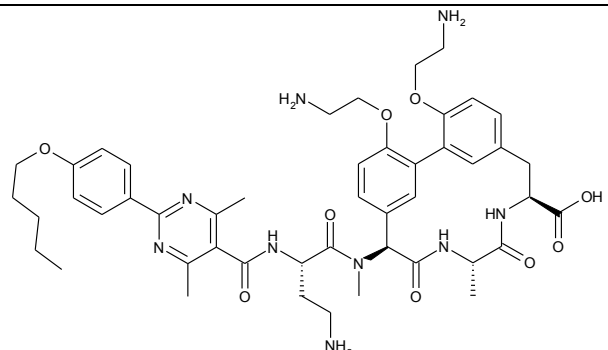
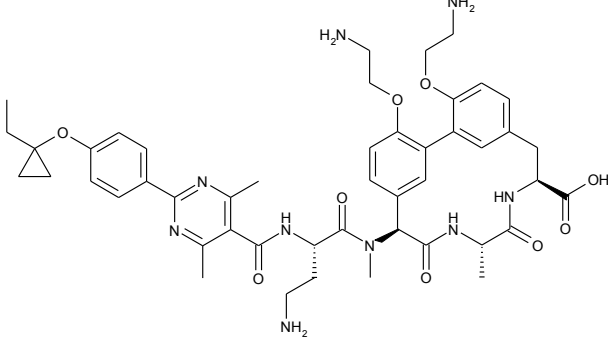
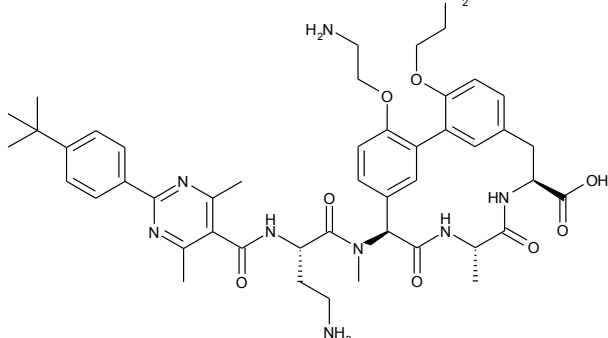
Резистентність до антибіотиків є явищем, серйозність якого наростає в сучасній медицині, та яке стало головною проблемою охорони здоров'я у 21 столітті. Наприклад, певні антибактеріальні сполуки були описані в міжнародній патентній публікації № WO 2018/149419, зміст якої повністю включено в цей документ шляхом посилання. Деякі з цих антибактеріальних сполук наведені в Таблиці 1.

10

Таблица 1

Ср. №	Структура	Назва
254		рац-(8S,11S,14S)-18-(2-аміноетокси)-N-(ціанометил)-3-гідрокси-11-метил-14-[метил-[рац-(2S)-4-аміно-2-[[2-(4-трет-бутилфеніл)-4,6-диметилпіримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбоксамід
561-15		рац-(8S,11S,14S)-4-(2-аміноетокси)-3,18-дигідрокси-11-метил-14-[метил-[рац-(2S)-4-аміно-2-[[2-(4-трет-бутилфеніл)-4,6-диметилпіримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2,4,6(20),15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
563		рац-(8S,11S,14S)-4,18-біс(2-аміноетокси)-3-гідрокси-11-метил-14-[метил-[рац-(2S)-4-аміно-2-[[2-(4-трет-бутилфеніл)-4,6-диметилпіримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2,4,6(20),15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
582		рац-(8S,11S,14S)-N-(ціанометил)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[рац-(2S)-2-[[2-(4-трет-бутилфеніл)-4,6-диметилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[рац-(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбоксамід

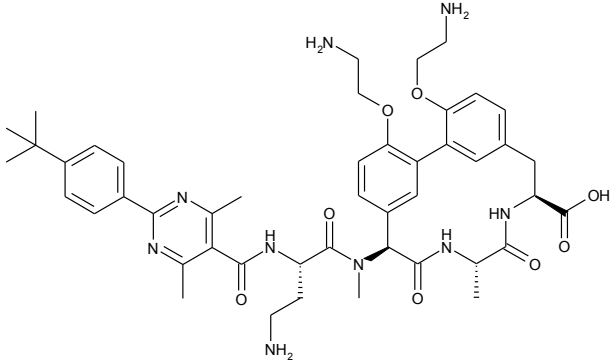
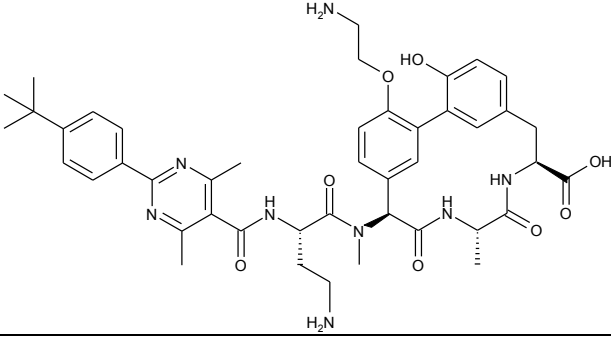
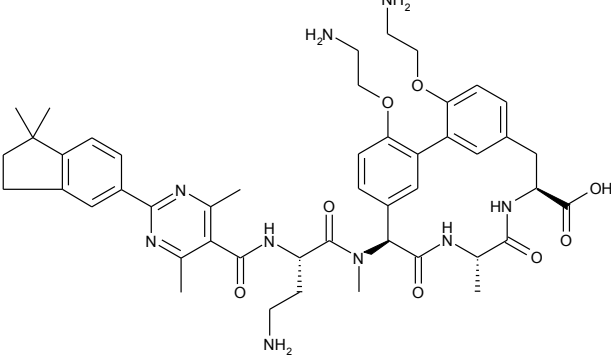
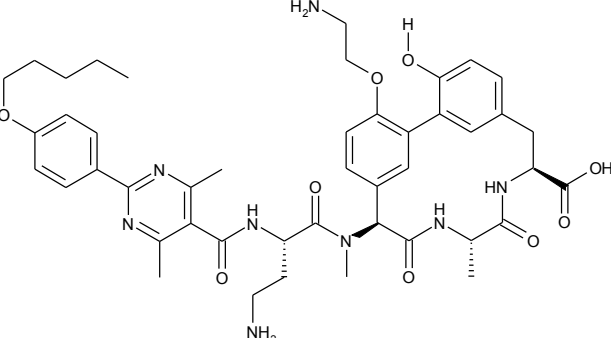
Таблиця 1

Ср. №	Структура	Назва
586		рац-(8S,11S,14S)-N-(ціанометил)-18-метокси-11-метил-14-[метил-[рац-(2S)-4-аміно-2-[[2-(4-трет-бутилфеніл)-4,6-диметилпіримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[рац-(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбоксамід
633		(8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-4-аміно-2-[[2-(4-трет-бутилфеніл)-4,6-диметилпіримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]-метиламіно]-17,18-біс(2-аміноетокси)-N-(ціанометил)-3-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбоксамід
638		рац-(8S,11S,14S)-3,18-біс(2-аміноетокси)-11-метил-14-[метил-[рац-(2S)-4-аміно-2-[[4,6-диметил-2-(4-пентоксифеніл)піримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
639		рац-(8S,11S,14S)-3,18-біс(2-аміноетокси)-11-метил-14-[метил-[рац-(2S)-4-аміно-2-[[2-[4-(1-етилциклопропокси)феніл]-4,6-диметилпіримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
640		рац-(8S,11S,14S)-3,18-біс(2-аміноетокси)-11-метил-14-[метил-[рац-(2S)-4-аміно-2-[[2-(4-трет-бутилфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота

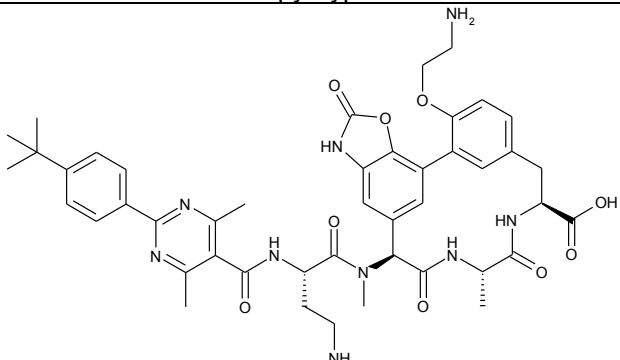
Таблиця 1

Ср. №	Структура	Назва
641		рац-(8S,11S,14S)-3,18-біс(2-аміноетокси)-11-метил-14-[метил-[рац-(2S)-4-аміно-2-[[2-(4-гексоксифеніл)-4,6-диметилпіримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
642		рац-(8S,11S,14S)-3-(2-аміноетокси)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[рац-(2S)-4-аміно-2-[[4,6-диметил-2-(4-пентоксифеніл)піримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
643		рац-(8S,11S,14S)-18-(2-аміноетокси)-3-гідрокси-11-метил-14-[метил-[рац-(2S)-4-аміно-2-[[2-(4-ізопропоксифеніл)-4,6-диметилпіримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
644		рац-(8S,11S,14S)-18-(2-аміноетокси)-3-гідрокси-11-метил-14-[метил-[рац-(2S)-4-аміно-2-[[6-(4-трет-бутилфеніл)-2,4-диметилпіридин-3-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота

Таблиця 1

Ср. №	Структура	Назва
645		рац-(8S,11S,14S)-3,18-біс(2-аміноетокси)-11-метил-14-[метил-[рац-(2S)-4-аміно-2-[[2-(4-трет-бутилфеніл)-4,6-диметилпіримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
646		рац-(8S,11S,14S)-18-(2-аміноетокси)-3-гідрокси-11-метил-14-[метил-[рац-(2S)-4-аміно-2-[[2-(4-трет-бутилфеніл)-4,6-диметилпіримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
647		рац-(8S,11S,14S)-3,18-біс(2-аміноетокси)-11-метил-14-[метил-[рац-(2S)-4-аміно-2-[[2-(1,1-диметиліндан-5-іл)-4,6-диметилпіримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
648		рац-(8S,11S,14S)-18-(2-аміноетокси)-3-гідрокси-11-метил-14-[метил-[рац-(2S)-4-аміно-2-[[4,6-диметил-2-(4-пентоксифеніл)піримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота

Таблиця 1

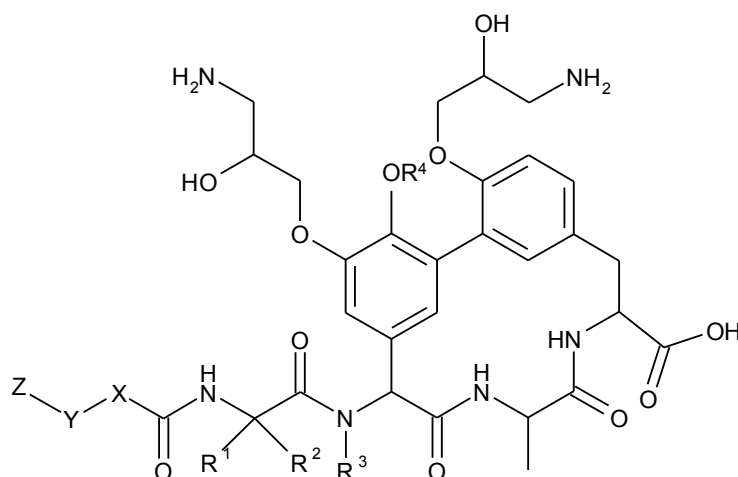
Ср. №	Структура	Назва
649		рац-(4S,7S,10S)-10-(рац-(S)-4-аміно-2-(2-(4-(трет-бутил)феніл)-4,6-диметилпіримідин-5-карбоксамідо)-N-метилбутанамідо)-2 ⁶ -(2-аміноетокси)-7-метил-1 ² ,6,9-тріоксо-1 ² ,1 ³ -дигідро-5,8-діаза-1(7,5)-бензо[d]оксазола-2(1,3)-бензолациклодекафан-4-карбонова кислотау

Однак додаткові нові класи антибіотиків широкого спектра дії все ще необхідні для лікування конкретних патогенів із множинною лікарською стійкістю.

КОРОТКИЙ ОПИС СУТІ ВИНАХОДУ

- 5 Описані в цьому документі нові макроциклічні сполуки для лікування мікробних інфекцій, наприклад, для лікування бактеріальних інфекцій. У різних варіантах реалізації цей винахід забезпечує ліпопептидні макроциклічні сполуки для лікування бактеріальних інфекцій. У різних варіантах реалізації цей винахід забезпечує класи та підкласи хімічних сполук, структурно пов'язаних з ариломіцином, для лікування бактеріальних інфекцій. У різних варіантах реалізації макроциклічні сполуки діють шляхом інгібування бактеріальної сигнальної пептидази 1 типу (SpsB), важливого білка в бактеріях. У деяких варіантах реалізації сигнальна пептидаза являє собою грамнегативну сигнальну пептидазу. У деяких варіантах реалізації сигнальна пептидаза являє собою LerB. Сполуки за винаходом придатні для лікування грамнегативних бактеріальних інфекцій і особливо придатні для лікування інфекцій, пов'язаних з неферментуючими бактеріями.

В одному аспекті, описаному в цьому документі, запропонована сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер:



Формула (I);

де:

R^1 являє собою H або $-(C_1-C_6)$ алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома R^{1a} ; кожен R^{1a} незалежно являє собою галоген, $-CN$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-NO_2$, $-C(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^b$, $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^aOR^a$, $-NR^aC(=O)NR^aOR^a$, $-O(C_1-C_6)$ алкілен- NR^cR^d , $-NR^aC(=NR^c)R^a$, $-C(=NR^a)NR^cR^d$, $-NR^aC(=NR^a)NR^cR^d$, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил; або два R^{1a} на одному атомі карбону разом утворюють оксо;

R^2 являє собою H, $-NR^cR^d$ або $-(C_1-C_6)$ алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома R^{2a} ;

кожен R^{2a} незалежно являє собою галоген, $-CN$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-NO_2$, $-C(=O)R^b$, -

NR^aC(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)NR^cR^d, -S(=O)₂R^b, -S(=O)R^b, -S(=O)₂NR^cR^d, -S(=O)NR^cR^d, -NR^aS(=O)₂R^b, -NR^aS(=O)₂NR^cR^d, -NR^aOR^a, -NR^aC(=O)NR^aOR^a, -O(C₁-C₆)алкілен-NR^cR^d, -NR^aC(=NR^c)R^a, -C(=NR^a)NR^cR^d, -NR^aC(=NR^a)NR^cR^d, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил; або два R^{2a} на одному атомі карбону разом утворюють оксо;

5 R³ являє собою H, -(C₃-C₆)циклоалкіл або -(C₁-C₆)алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома R^{3a}.

кожен R^{3a} незалежно являє собою галоген, -CN, -OR^a, -SR^a, -NR^cR^d, -NO₂, -C(=O)R^b, -NR^aC(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)NR^cR^d, -S(=O)₂R^b, -S(=O)R^b, -S(=O)₂NR^cR^d, -S(=O)NR^cR^d, -NR^aS(=O)₂R^b, -NR^aS(=O)₂NR^cR^d, -NR^aOR^a, -NR^aC(=O)NR^aOR^a, -O(C₁₋₆)алкілен-NR^cR^d, -NR^aC(=NR^c)R^a, -C(=NR^a)NR^cR^d, -NR^aC(=NR^a)NR^cR^d, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил; або два R^{3a} на одному атомі карбону разом утворюють оксо;

R⁴ являє собою H або -(C₁-C₆)алкіл;

15 Х являє собою (C₁-C₆)алкілен, (C₂-C₆)алкенілен, (C₂-C₆)алкінілен, (C₃-C₇)циклоалкілен, (C₂-C₇)гетероциклоалкілен, арилен або гетероарилен; причому алкілен, алкенілен, алкінілен, циклоалкілен, гетероацклоалкілен, арилен і гетероарилен є необов'язково заміщеними одним, двома або трьома R^x;

кожен R^X незалежно являє собою галоген, $-CN$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-NO_2$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_1-C_6)$ галогеналкіл, $-(C_1-C_6)$ гетероалкіл, $-(C_1-C_6)$ гідроксialкіл, $-(C_1-C_6)$ аміноалкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл або $-(C_2-C_7)$ гетероциклоалкіл; або два R^X на одному атомі карбону разом утворюють оксо;

Y являє собою зв'язок, -O-, -S-, (C₁-C₆)алкілен, (C₂-C₆)алкенілен, (C₂-C₆)алкінілен, (C₃-C₇)циклоалкілен, (C₂-C₇)гетероциклоалкілен, арилен або гетероарилен; причому алкілен, алкенілен, алкінілен, циклоалкілен, гетероциклоалкілен, арилен і гетероарилен є необов'язково заміщеними одним, двома або трьома R^Y;

25 кожен R^Y незалежно являє собою галоген, -CN, -OR^a, -NR^cR^d, -NO₂, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^cR^d, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₁-C₆)галогеналкіл, -(C₁-C₆)гетероалкіл, -(C₁-C₆)гідроксіалкіл, -(C₁-C₆)аміноалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкіл або -(C₂-C₇)гетероциклоалкіл; або два R^Y на одному атомі карбону разом утворюють оксо;

30 Z являє собою H, галоген, -CN, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -NR¹²R¹³, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR², -C(=O)NR¹²R¹³,
-(C₁-C₁₂)алкіл, -(C₁-C₁₂)гетероалкіл, -(C₁-C₁₂)галогеналкіл, -(C₁-C₁₂)гідроксіалкіл, -(C₁-
C₁₂)аміноалкіл, -(C₂-C₁₂)алкеніл, -(C₂-C₁₂)алкініл, -(C₃-C₉)циклоалкіл, -(C₂-C₇)гетероциклоалкіл,
арил або гетероарил; причому алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероациклоалкіл, арил і
гетероарил є необов'язково заміщеними одним, двома або трьома R^Z;

35 кожен R^Z незалежно являє собою галоген, -CN, -OR¹⁰, -NR¹²R¹³, -NO₂, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹⁰, -C(=O)NR¹²R¹³, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₁-C₆)галогеналкіл, -(C₁-C₆)гетероалкіл, -(C₁-C₆)гідроксіалкіл, -(C₁-C₆)аміноалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -(C₃-C₇)циклоалкіл або -(C₂-C₇)гетероциклоалкіл; або два R^Z на одному атомі карбону разом утворюють оксо;

кожен R¹⁰ незалежно являє собою H, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₁-C₆)галогеналкіл, -(C₁-C₆)гетероалкіл, -(C₁-C₆)гідроксіалкіл, -(C₁-C₆)аміноалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, (C₂-C₇)гетероциклоалкіл, арил або гетероарил; причому алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил є необов'язково незалежно заміщеними одним, двома або трьома R^{10a}.

кожен R^{10a} незалежно являє собою галоген, $-CN$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-(C_1-C_6)$ алкіл або $-(C_1-C_6)$ галогеналкіл; або два R^{10a} на одному атомі карбону разом утворюють оксо;

кожен R^{11} незалежно являє собою $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_1-C_6)$ галогеналкіл, $-(C_1-C_6)$ гетероалкіл, $-(C_1-C_6)$ гідроксіалкіл, $-(C_1-C_6)$ аміноалкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, (C_2-C_7) гетероциклоалкіл, арил або гетероарил; причому алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил є необов'язково незалежно заміщеними одним, двома або трьома R^{11a} ;

кожен R^{11a} незалежно являє собою галоген, -CN, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^cR^d, -(C₁-C₆)алкіл або -(C₁-C₆)галогеналкіл; або два R^{11a} на одному атомі карбону разом утворюють оксо;

кожен R¹² та R¹³ незалежно являє собою H, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₁-C₆)галогеналкіл, -(C₁-C₆)гетероалкіл, -(C₁-C₆)гідроксіалкіл, -(C₁-C₆)аміноалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, (C₂-C₇)гетероциклоалкіл, арил або гетероарил; причому алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил є необов'язково незалежно заміщеними одним, двома або трьома R^{12a}.

60 або R¹² та R¹³ разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома R^{12b}.

кожен R^{12a} незалежно являє собою галоген, $-CN$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-(C_1-C_6)$ алкіл або $-(C_1-C_6)$ галогенакіл; або два R^{12a} на одному атомі карбону разом утворюють оксо;

кожен R^{12b} незалежно являє собою галоген, $-CN$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-(C_1-C_6)$ алкіл або $-(C_1-C_6)$ галогенакіл; або два R^{12b} на одному атомі карбону разом утворюють оксо;

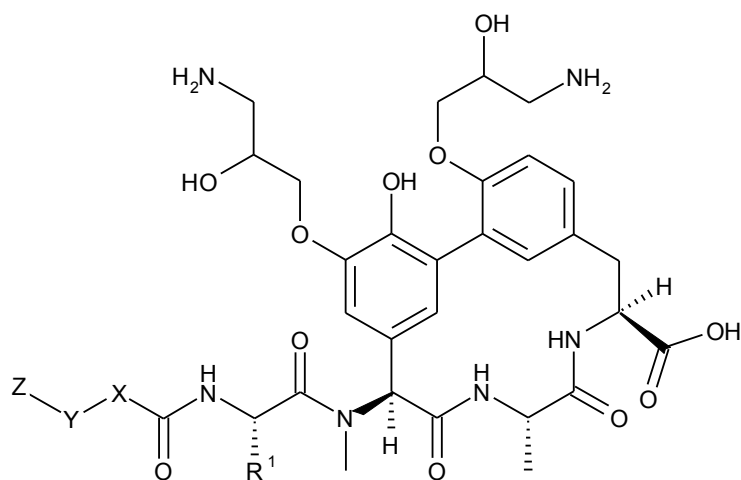
кожен R^a незалежно являє собою H , $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_1-C_6)$ галогенакіл, $-(C_1-C_6)$ гетероалкіл, $-(C_1-C_6)$ гідроксіалкіл, $-(C_1-C_6)$ аміноалкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, (C_2-C_7) гетероциклоалкіл, арил або гетероарил; причому алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил є необов'язково незалежно заміщеними одним, двома або трьома атомами галогену, $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)Me$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OMe$, $-C(=O)NH_2$ або $-(C_1-C_6)$ алкілами;

кожен R^b незалежно являє собою $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_1-C_6)$ галогенакіл, $-(C_1-C_6)$ гетероалкіл, $-(C_1-C_6)$ гідроксіалкіл, $-(C_1-C_6)$ аміноалкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, (C_2-C_7) гетероциклоалкіл, арил або гетероарил; причому алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил є необов'язково незалежно заміщеними одним, двома або трьома атомами галогену, $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)Me$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OMe$, $-C(=O)NH_2$ або $-(C_1-C_6)$ алкілами; та

кожен R^c та R^d незалежно являє собою H , $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_1-C_6)$ галогенакіл, $-(C_1-C_6)$ гетероалкіл, $-(C_1-C_6)$ гідроксіалкіл, $-(C_1-C_6)$ аміноалкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, (C_2-C_7) гетероциклоалкіл, арил або гетероарил; причому алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил є необов'язково незалежно заміщеними одним, двома або трьома атомами галогену, $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)Me$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OMe$, $-C(=O)NH_2$ або $-(C_1-C_6)$ алкілами;

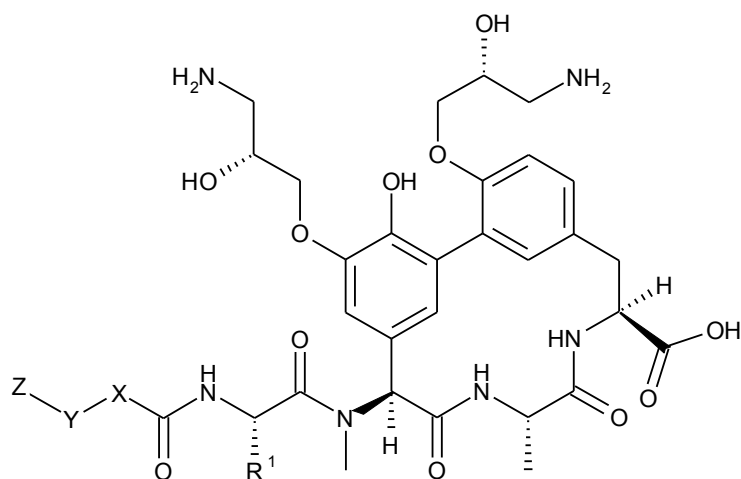
або R^c та R^d разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома оксо, атомами галогену, $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)Me$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OMe$, $-C(=O)NH_2$ або $-(C_1-C_6)$ алкілами.

У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру сполука має структуру Формули (Ia):



Формула (Ia)

У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру сполука має структуру Формули (Ib):



Формула (Ib).

Також в цьому документі розкрита фармацевтична композиція, яка містить сполуку за винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або стереоізомер і фармацевтично прийнятний експіцієнт.

Також в цьому документі розкривається спосіб лікування бактеріальної інфекції у ссавця, який включає введення ссавцю ефективної кількості розкритої в цьому документі сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру з частотою та тривалістю, достатніми для забезпечення сприятливого впливу на ссавця.

Також в цьому документі розкривається спосіб лікування опосередкованої *lepB* інфекції у ссавця, що включає введення ссавцю ефективної кількості розкритої в цьому документі сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру з частотою та тривалістю, достатніми для забезпечення сприятливого впливу на ссавця. У деяких варіантах реалізації способу лікування бактеріальна інфекція являє собою інфекцію, пов'язану з *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Aeromonas hydrophila*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Francisella tularensis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Haemophilus ducreyi*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *Branhamella catarrhalis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Borrelia burgdorferi*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Kingella*, *Moraxella*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides* гомологічної групи 3452A, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides splanchnicus*, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium mageritense*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus hyicus* підвид *hyicus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis* або *Staphylococcus saccharolyticus*. У деяких варіантах реалізації способу лікування бактеріальна інфекція являє собою інфекцію, пов'язану з *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* або *Pseudomonas aeruginosa*. У деяких варіантах реалізації способу лікування бактеріальна інфекція являє собою інфекцію, пов'язану з *Acinetobacter baumannii*. У деяких варіантах реалізації способу лікування бактеріальна інфекція являє собою інфекцію грамнегативною бактерією. У деяких варіантах реалізації способу лікування спосіб додатково включає введення другого терапевтичного агента. У деяких варіантах реалізації способу лікування другий терапевтичний агент не є інгібітором *SpsB* або *lepB*. У деяких варіантах реалізації способу лікування другий терапевтичний агент є аміноглікозидним антибіотиком,

фторхінолоновим антибіотиком, β -лактамним антибіотиком, макролідним антибіотиком, глікопептидним антибіотиком, рифампіцином, хлорамфеніколом, фторамфеніколом, колістином, мупіроцином, бацитрацином, даптоміцином або лінезолідом. Спосіб за п. 48, який відрізняється тим, що другий терапевтичний агент являє собою β -лактамний антибіотик. Спосіб за п. 50, в якому β -лактамний антибіотик вибирають із пеніцилінів, монобактамів, цефалоспоринів, цефаміцинів і карбапенемів. У деяких варіантах реалізації способу лікування β -лактамний антибіотик вибирають із азлоциліну, амоксициліну, ампіциліну, дорипенему, меропенему, біапенему, цефамандолу, іміпенему, мезлоциліну, цефментазолу, цефпрозилу, піперациліну/тазобактаму, карбеніциліну, цефаклору, цефалотину, ертапенему, цефазоліну, цефепіму, цефоніциду, цефокситину, цефтазидиму, оксациліну, цефдиніру, цефіксиму, цефотаксиму, цефотетану, цефподоксиму, цефтизоксиму, цефтріаксону, фаропенему, мецилінаму, метициліну, моксалактаму, тикарциліну, томопенему, цефтобіпролу, цефтароліну, фломоксефу, цефіпрому та цефозопрану. У деяких варіантах реалізації способу лікування, спосіб додатково включає введення інгібітора β -лактамази.

ВКЛЮЧЕННЯ ШЛЯХОМ ПОСИЛАННЯ

Усі публікації, патенти та патентні заявки, згадані в цій специфікації, включені як посилання таким чином, як яби кожна окрема публікація, патент або патентна заявка була спеціально та окремо вказана як посилання.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Визначення

У контексті цього опису та прикладеної формули винаходу, форми однини в контексті цього документа включають і форми множини, якщо зміст явно не вказує інше. Так, наприклад, посилання на "агент" містить множину таких агентів, а посилання на "клітину" включає посилання на одну або більше клітин (або на безліч клітин) та її еквіваленти, відомі фахівцю в цій галузі техніки та ін. Коли в цьому документі використовуються діапазони фізичних властивостей, таких як молекулярна маса або хімічні властивості, наприклад хімічні формули, усі комбінації та підкомбінації діапазонів і конкретні варіанти реалізації мають бути включені. Термін "приблизно", коли йдеться про число або числовий діапазон, означає, що число або числовий діапазон, про який йдеться, є наближенням у межах експериментальної мінливості (або в межах статистичної експериментальної помилки), а отже число або числовий діапазон, у деяких випадках, буде змінюватися від 1 % до 15 % від зазначеного числа або числового діапазону. Термін "містить" (і споріднені терміни, такі як "включає", або "міститься", або "має", або "включаючи") не призначений для виключення цього в інших певних варіантах реалізації, наприклад, варіант реалізації будь-якої композиції речовини, композиції, способу або процесу тощо, описаних у цьому документі, "складається з" або "складається по суті з" описаних ознак.

Як використовується в специфікації та доданій формулі винаходу, якщо не вказано інше, наступні терміни мають значення, зазначене нижче.

"Алкіл" стосується необов'язково заміщеного нерозгалуженого або необов'язково заміщеного розгалуженого насиченого вуглеводневого монорадикала, що має від одного до приблизно десяти атомів карбону або від одного до шести атомів карбону. Типові насичені алкільні групи включають, але не обмежуються ними, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, 2-метил-1-пропіл, 2-метил-2-пропіл, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропіл, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-етил-1-бутил, бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, н-гексил тощо, та довші алкільні групи, такі як гептил, октил тощо. Коли в цьому документі зустрічається числовий діапазон, такий як "C₁-C₆ алкіл", це означає, що алкільна група складається з 1 атома карбону, 2 атомів карбону, 3 атомів карбону, 4 атомів карбону, 5 атомів карбону або 6 атомів карбону, хоча наявне визначення також охоплює появу терміну "алкіл", де не вказано числовий діапазон. У деяких варіантах реалізації алкіл являє собою C₁-C₂₀ алкіл, C₁-C₁₀ алкіл, C₁-C₉ алкіл, C₁-C₈ алкіл, C₁-C₇ алкіл, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₅ алкіл, C₁-C₄ алкіл, C₁-C₃ алкіл, C₁-C₂ алкіл або C₁ алкіл. Якщо в описі не зазначено інше, алкільна група є необов'язково заміщеною, як описано нижче, наприклад, оксо, галогеном, аміно, нітрилом, нітро, гідроксилом, галогеналкілом, алкокси, арилом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, гетероарилом тощо. У деяких варіантах реалізації алкіл є необов'язково заміщеним оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ або -NO₂. У деяких варіантах реалізації алкіл є необов'язково заміщеним оксо, галоген, -CN, -CF₃, -OH або -OMe. У деяких варіантах реалізації алкіл є необов'язково заміщеним галогеном.

"Алкеніл" стосується необов'язково заміщеного нерозгалуженого або необов'язково заміщеного розгалуженого вуглеводневого монорадикалу, що має один або більше подвійних зв'язків карбон-карбон і має від двох до приблизно десяти атомів карбону, прийнятніше від двох

до приблизно шести атомів карбону. Група може бути в цис- або транс-конформації щодо подвійного(их) зв'язку(ів), і слід розуміти, що вона включає обидва ізомери. Приклади включають, але не обмежуються ними, етеніл ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-пропеніл ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), ізопропеніл [$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$], бутеніл, 1,3-бутандієніл тощо. Коли в цьому документі зустрічається числовий діапазон, такий як "C₂-C₆ алкеніл", це означає, що алкенільна група може складатися з 2 атомів карбону, 3 атомів карбону, 4 атомів карбону, 5 атомів карбону або 6 атомів карбону, хоча це визначення також охоплює появу терміну "алкеніл", де не вказано числовий діапазон. У деяких варіантах реалізації алкеніл являє собою C₂-C₂₀ алкеніл, C₂-C₁₀ алкеніл, C₂-C₉ алкеніл, C₂-C₈ алкеніл, C₂-C₇ алкеніл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₅ алкеніл, C₂-C₄ алкеніл, C₂-C₃ алкеніл або C₂ алкеніл. Якщо в описі не зазначено інше, алкенільна група є необов'язково заміщеною, як описано нижче, наприклад, оксо, галогеном, аміно, нітрилом, нітро, гідроксилем, галогеналкілом, алкокси, арилом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, гетероарилем тощо. У деяких варіантах реалізації алкеніл є необов'язково заміщеним оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ або -NO₂. У деяких варіантах реалізації алкеніл є необов'язково заміщеним оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH або -OMe. У деяких варіантах реалізації алкеніл є необов'язково заміщеним галогеном.

"Алкініл" стосується необов'язково заміщеного нерозгалуженого або необов'язково заміщеного розгалуженого вуглеводневого монорадикала, що має один або більше потрійних зв'язків карбон-карбон і має від двох до приблизно десяти атомів карбону, прийнятніше від двох до приблизно шести атомів карбону. Приклади включають, але не обмежуються ними, етиніл, 2-пропініл, 2-бутиніл, 1,3-бутадієніл тощо. Коли в цьому документі зустрічається числовий діапазон, такий як "C₂-C₆ алкініл", це означає, що алкінільна група може складатися з 2 атомів карбону, 3 атомів карбону, 4 атомів карбону, 5 атомів карбону або 6 атомів карбону, хоча це визначення також охоплює появу терміну "алкініл", де не вказано числовий діапазон. У деяких варіантах реалізації алкініл являє собою C₂-C₂₀ алкініл, C₂-C₁₀ алкініл, C₂-C₉ алкініл, C₂-C₈ алкініл, C₂-C₇ алкініл, C₂-C₆ алкініл, C₂-C₅ алкініл, C₂-C₄ алкініл, C₂-C₃ алкініл або C₂ алкініл. Якщо в описі не зазначено інше, алкінільна група є необов'язково заміщеною, як описано нижче, наприклад, оксо, галогеном, аміно, нітрилом, нітро, гідроксилем, галогеналкілом, алкокси, арилом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, гетероарилем тощо. У деяких варіантах реалізації алкініл є необов'язково заміщеним оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ або -NO₂. У деяких варіантах реалізації алкініл є необов'язково заміщеним оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH або -OMe. У деяких варіантах реалізації алкініл є необов'язково заміщеним галогеном.

"Алкілен" стосується прямого або розгалуженого двовалентного вуглеводневого ланцюга. Якщо в описі не зазначено інше, алкіленова група може бути необов'язково заміщеною, як описано нижче, наприклад, оксо, галогеном, аміно, нітрилом, нітро, гідроксилем, галогеналкілом, алкокси, арилом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, гетероарилем тощо. У деяких варіантах реалізації алкілен є необов'язково заміщеним оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ або -NO₂. У деяких варіантах реалізації алкілен є необов'язково заміщеним оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH або -OMe. У деяких варіантах реалізації алкілен є необов'язково заміщеним галогеном.

"Алкокси" відноситься до радикалу формули -OR_a, де R_a являє собою алкільний радикал, як визначено. Якщо в описі не зазначено інше, алкокси-група може бути необов'язково заміщеною, як описано нижче, наприклад, оксо, галогеном, аміно, нітрилом, нітро, гідроксилем, галогеналкілом, алкокси, арилом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, гетероарилем тощо. У деяких варіантах реалізації алкокси є необов'язково заміщеним оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ або -NO₂. У деяких варіантах реалізації алкокси є необов'язково заміщеним оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH або -OMe. У деяких варіантах реалізації алкокси є необов'язково заміщеним галогеном.

"Арил" стосується радикала, одержаного з вуглеводневої кільцевої системи, що містить гідроген, від 6 до 30 атомів карбону та принаймні одне ароматичне кільце. Арильний радикал може являти собою моноциклічну, біциклічну, трициклічну або тетрациклічну кільцеву систему, яка може включати конденсовані (у разі конденсації з циклоалкільним або гетероциклоалкільним кільцем арил зв'язаний через ароматичний кільцевий атом) або місткові кільцеві системи. У деяких варіантах реалізації арил являє собою 6-10-членний арил. У деяких варіантах реалізації арил являє собою 6-членний арил. Арильні радикали включають, але не обмежуються ними, арильні радикали, одержані з вуглеводневих кільцевих систем антрілену, нафтілену, фенантрілену, антрацену, азулену, бензолу, хризену, флуорантену, флуорену, ас-індацену, с-індацену, індану, індену, нафталіну, феналену, фенантрену, плеядену, пірену та трифенілену. У деяких варіантах реалізації арил являє собою феніл. Якщо в специфікації не зазначено інше, арил може бути необов'язково заміщеним, як описано нижче, наприклад,

галогеном, аміно, нітрилом, нітро, гідроксиллом, алкілом, алкенілом, алкінілом, галогеналкілом, алкокси, арилом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, гетероарилом тощо. У деяких варіантах реалізації арил є необов'язково заміщеним галогеном, метилом, етилом, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ або -NO₂. У деяких варіантах реалізації арил є необов'язково заміщеним галогеном, метилом, етилом, -CN, -CF₃, -OH або -OMe. У деяких варіантах реалізації арил є необов'язково заміщеним галогеном або метилом. У деяких варіантах реалізації арил є необов'язково заміщеним галогеном.

"Циклоалкіл" стосується стабільного, частково або повністю насиченого, моноциклічного або поліциклічного карбоциклічного кільця, яке може включати конденсовані (у разі злиття з арильним або гетероарильним кільцем циклоалкіл зв'язаний через неароматичний атом кільця) або місткові кільцеві системи. Типові циклоалкіли включають, але не обмежуються ними, циклоалкіли, що мають від трьох до п'ятнадцяти атомів карбону (C₃-C₁₅ циклоалкіл), від трьох до десяти атомів карбону (C₃-C₁₀ циклоалкіл), від трьох до восьми атомів карбону (C₃-C₈ циклоалкіл), від трьох до шести атомів карбону (C₃-C₆ циклоалкіл), від трьох до п'яти атомів карбону (C₃-C₅ циклоалкіл) або від трьох до чотирьох атомів карбону (C₃-C₄ циклоалкіл). У деяких варіантах реалізації винаходу циклоалкіл являє собою 3-6-членний гетероцикл. У деяких варіантах реалізації винаходу гетероцикл являє собою 5-6-членний гетероцикл. Моноциклічні циклоалкіли включають, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил. Поліциклічні циклоалкіли або карбоцикли включають, наприклад, адамантил, норборніл, декалініл, біцикло[3.3.0]октан, біцикло[4.3.0]нонан, цис-декалін, транс-декалін, біцикло[2.1.1]гексан, біцикло[2.2.1]гептан, біцикло[2.2.2]октан, біцикло[3.2.2]нонан, біцикло[3.3.2]декан і 7,7-диметил-біцикло[2.2.1]гептаніл. Частково насичені циклоалкіли включають, наприклад, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл і циклооктеніл. Якщо в специфікації не зазначено інше, циклоалкіл є необов'язково заміщеним, як описано нижче, наприклад, оксо, галогеном, аміно, нітрилом, нітро, гідроксиллом, алкілом, алкенілом, алкінілом, галогеналкілом, алкокси, арилом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом тощо. У деяких варіантах реалізації циклоалкіл є необов'язково заміщеним оксо, галогеном, метилом, етилом, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ або -NO₂. У деяких варіантах реалізації циклоалкіл є необов'язково заміщеним оксо, галогеном, метилом, етилом, -CN, -CF₃, -OH або -OMe. У деяких варіантах реалізації циклоалкіл є необов'язково заміщеним галогеном або метилом. У деяких варіантах реалізації циклоалкіл є необов'язково заміщеним галогеном.

"Гало" або "галоген" стосується бром, хлору, фтору або йоду. У деяких варіантах реалізації галоген являє собою фтор або хлор. У деяких варіантах реалізації галоген являє собою фтор.

"Галоалкіл" стосується алкільного радикалу, як визначено вище, який є заміщеним одним або більше радикалами галогену, як визначено вище, наприклад, трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторетил, 1,2-дифторетил, 3-бром-2-фторпропіл, 1,2-дибромоетил тощо.

"Аміноалкіл" стосується алкільного радикалу, як визначено вище, який є заміщеним одним або більше -NH₂, наприклад, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH(NH₂)CH₃, -CH₂CH(NH₂)CH₃, -CH(NH₂)CH₂CH₃ тощо.

"Гідроксиалкіл" стосується алкільного радикалу, як визначено вище, який заміщений одним або кількома -OH, наприклад, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -CH₂CH(OH)CH₃, -CH(OH)CH₂CH₃ тощо.

"Гетероциклоалкіл" стосується стабільного 3- - 24-членного частково або повністю насиченого кільцевого радикала, що містить від 2 до 23 атомів карбону та від одного до 8 гетероатомів, вибраних із групи, що складається з нітрогену, кисню, фосфору та сульфуру. Якщо в описі не зазначено інше, гетероциклоалкільний радикал може являти собою моноциклічну, біциклічну, трициклічну або тетрациклічну кільцеву систему, яка може включати конденсовану (у разі конденсації з арильним або гетероарильним кільцем гетероциклоалкіл пов'язаний через неароматичний кільцевий атом) або місткові кільцеві системи; і атоми нітрогену, карбону або сульфуру в гетероциклоалкільному радикалі можуть бути необов'язково окисленими; атом нітрогену може бути необов'язково кватернізованим. У деяких варіантах реалізації винаходу гетероцикл являє собою 3-6-членний гетероциклоалкіл. У деяких варіантах реалізації винаходу гетероцикл являє собою 5-6-членний гетероциклоалкіл. У деяких варіантах реалізації гетероциклоалкіл являє собою 6-членний гетероциклоалкіл. У деяких варіантах реалізації гетероциклоалкіл являє собою 5-членний гетероциклоалкіл. У деяких варіантах реалізації винаходу арил являє собою (C₂-C₇)гетероциклоалкіл. Приклади таких гетероциклоалкільних радикалів включають, але не обмежуються ними, азиридин, азетидин, діоксоланіл, тієно[1,3]дитіаніл, декагідроізохіноліл, імідазолін, імідазолідиніл, ізотіазолідиніл, ізоксазолідиніл, морфолініл, октагідроіндоліл, октагідроізоіндоліл, 2-оксопіперазиніл, 2-

оксопіперидиніл, 2-оксопіролідиніл, оксазолідиніл, піперидиніл, піперазиніл, 4-піперидоніл, піролідиніл, піразолідиніл, хінуклідиніл, тіазолідиніл, тетрагідрофураніл, тіоморфолініл, тіаморфолініл, 1-оксо-тіоморфолініл, 1,1-діоксо-тіоморфолініл, 1,3-дигідроізобензофуран-1-іл, 3-оксо-1,3-дигідроізобензофуран-1-іл, метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл і 2-оксо-1,3-діоксол-4-іл.

5 Термін гетероциклоалкіл також включає всі кільцеві форми вуглеводів, включаючи, але не обмежуючись ними, моносахариди, дисахариди та олігосахариди. Якщо не зазначено інше, гетероциклоалкіли мають від 2 до 10 атомів карбону в кільці. Зрозуміло, що коли йдеться про кількість атомів карбону в гетероциклоалкілі, кількість атомів карбону в гетероциклоалкілі не є такою ж, як загальна кількість атомів (включаючи гетероатоми), які складають гетероциклоалкіл (тобто скелетні атоми гетероциклоалкільного кільця). Якщо в описі не зазначено інше, гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеним, як описано нижче, наприклад, оксо, галогеном, аміно, нітрилом, нітро, гідроксилем, алкілом, алкенілом, алкінілом, галогеналкілом, алкокси, арилом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом тощо. У деяких варіантах реалізації гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеним оксо, галогеном, метилом, етилом, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ або -NO₂. У деяких варіантах реалізації гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеним оксо, галогеном, метилом, етилом, -CN, -CF₃, -OH або -OMe. У деяких варіантах реалізації гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеним галогеном або метилом. У деяких варіантах реалізації гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеним галогеном.

20 "Гетероалкіл" стосується алкільної групи, де один або більше скелетних атомів алкілу вибрані з атома, відмінного від карбону, наприклад, оксигену, нітрогену (наприклад, -NH-, -N(алкіл)-), сульфору або їх комбінації. Гетероалкіл приєднаний до решти молекули в атомі карбону гетероалкілу. В одному аспекті гетероалкіл являє собою C₁-C₆ гетероалкіл із одним, двома або трьома гетероатомами вибраними з оксигену, нітрогену (наприклад, -NH-, -N(алкіл)-) або сульфору. В одному аспекті, гетероалкіл являє собою C₁-C₆ гетероалкіл із одним або двома гетероатомами вибраними з оксигену, нітрогену (наприклад, -NH-, -N(алкіл)-) або сульфору. Якщо в описі не зазначено інше, гетероалкіл є необов'язково заміщеним, як описано нижче, наприклад, оксо, галогеном, аміно, нітрилом, нітро, гідроксилем, алкілом, алкенілом, алкінілом, галогеналкілом, алкокси, арилом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом тощо. У деяких варіантах реалізації гетероалкіл є необов'язково заміщеним оксо, галогеном, метилом, етилом, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ або -NO₂. У деяких варіантах реалізації гетероалкіл є необов'язково заміщеним оксо, галогеном, метилом, етилом, -CN, -CF₃, -OH або -OMe. У деяких варіантах реалізації гетероалкіл є необов'язково заміщеним галогеном.

35 "Гетероарил" стосується 5- -14-членного радикала кільцевої системи, що містить атоми гідрогену, від одного до тринадцяти атомів карбону, від одного до шести гетероатомів, вибраних із групи, що складається з нітрогену, оксигену, фосфору та сульфору, та принаймні одне ароматичне кільце. Гетероарильний радикал може являти собою моноциклічну, біциклічну, трициклічну або тетрациклічну кільцеву систему, яка може включати конденсовані (у разі конденсації з циклоалкілним або гетероциклоалкілним кільцем гетероарил зв'язаний через ароматичний кільцевий атом) або місткові кільцеві системи; і атоми нітрогену, карбону або сірки в гетероарильному радикалі можуть бути необов'язково окисленими; атом нітрогену може бути необов'язково кватернізованим. У деяких варіантах реалізації гетероарил є 5-10-членним гетероарилом. У деяких варіантах реалізації гетероарил є 5-6-членним гетероарилом. Приклади включають, але не обмежуються ними, азепініл, акридиніл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, бензіндоліл, бензодіоксоліл, бензофураніл, бензооксазоліл, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензо[b][1,4]діоксепініл, 1,4-бензодіоксаніл, бензонафтофураніл, бензоксазоліл, бензодіоксоліл, бензодіоксиніл, бензопіраніл, бензопіраноніл, бензофураніл, бензофураноніл, бензотієніл (бензотіофеніл), бензотріазоліл, бензо[4,6]імідазо[1,2-a]піридиніл, карбазоліл, цінолініл, дибензофураніл, дибензотіофеніл, фураніл, фураноніл, ізотіазоліл, імідазоліл, індазоліл, індоліл, індазоліл, ізоіндоліл, індолініл, ізоіндолініл, ізохіноліл, індолізиніл, ізоксазоліл, нафтирідиніл, оксадіазоліл, 2-оксоазепініл, оксазоліл, оксираніл, 1-оксидопіридиніл, 1-оксидопіримідиніл, 1-оксидопіразиніл, 1-оксидопіридазиніл, 1-феніл-1H-піроліл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл, фталазиніл, птеридиніл, пуриніл, піроліл, піразоліл, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, хіназолініл, хіноксалініл, хінолініл, хінуклідиніл, ізохінолініл, тетрагідрохінолінін, тіазоліл, тіадіазоліл, тріазоліл, тетразоліл, тріазиніл і тіофеніл (тобто тієніл). Якщо в описі не зазначено інше, гетероарил є необов'язково заміщеним, як описано нижче, наприклад, галогеном, аміно, нітрилом, нітро, гідроксилем, алкілом, алкенілом, алкінілом, галогеналкілом, алкокси, арилом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, гетероарилом тощо. У деяких варіантах реалізації гетероарил є необов'язково заміщеним галогеном, метилом, етилом, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ або -NO₂. У деяких варіантах реалізації гетероарил є необов'язково заміщеним галогеном, метилом, етилом, -CN, -CF₃, -OH або -OMe. У деяких

варіантах реалізації гетероарил є необов'язково заміщеним галогеном або метилом. У деяких варіантах реалізації гетероарил є необов'язково заміщеним галогеном.

Термін "оксо" позначає =O.

Терміни "лікувати", "запобігати", "полегшувати" та "інгібувати", а також слова, що походять із них, як вони використані в цьому документі, не обов'язково позначають 100 % або повне лікування, запобігання, полегшення або інгібування. Навпаки, існують різні ступені лікування, запобігання, полегшення та інгібування, які пересічний фахівець у цій галузі техніки визнає як потенційну придатність або терапевтичний ефект. Стосовно цього розкриті способи можуть забезпечити будь-яку кількість будь-якого рівня лікування, запобігання, полегшення або інгібування розладу у ссавця. Наприклад, розлад, включаючи симптоми або його стани, можна зменшити, наприклад, приблизно на 100 %, приблизно на 90 %, приблизно на 80 %, приблизно на 70 %, приблизно на 60 %, приблизно на 50 %, приблизно на 40 %, приблизно на 30 %, приблизно 20 % або приблизно 10 %. Крім того, лікування, запобігання, полегшення або інгібування, що забезпечується способами, розкритими в цьому документі, може включати лікування, запобігання, полегшення або інгібування одного або більше станів або симптомів розладу, наприклад, раку або запального захворювання. Крім того, для цілей у цьому документі "лікування", "запобігання", "полегшення" або "інгібування" охоплюють відстрочення початку розладу або його симптому або стану.

Терміни "ефективна кількість" або "терапевтично ефективна кількість", як вони використані в цьому документі, стосуються достатньої кількості сполуки, розкритої в цьому документі, що вводиться, яка до певної міри полегшить один або більше симптомів захворювання або стану, що підлягає лікуванню, наприклад, раку або запального захворювання. У деяких варіантах реалізації результатом є зменшення та/або полегшення ознак, симптомів або причин захворювання або будь-яка інша бажана зміна біологічної системи. Наприклад, "ефективна кількість" для терапевтичного застосування є кількістю композиції, що містить розкриту в цьому документі сполуку, необхідною для забезпечення клінічно значущого зменшення симптомів захворювання. У деяких варіантах реалізації відповідну "ефективну" кількість у будь-якому окремому випадку визначають за допомогою методик, таких як дослідження підвищення дози.

Як використовується в цьому документі, "індивід" (як суб'єкт лікування) позначає як ссавців, так і не-ссавців. До ссавців належать, наприклад, люди; примати які не є людьми, наприклад гоміноїди та мавпи; і не-примати, наприклад собаки, кішки, велика рогата худоба, коні, вівці та кози. До не-ссавців належать, наприклад, риби та птахи.

Терміни "хвороба" або "розлад" або "недостатність" використовуються взаємозамінно та використовуються для позначення захворювань або станів, при яких бактеріальна SPase відіграє роль у біохімічних механізмах, залучених до захворювання або розладу, так що терапевтично сприятливий ефект може досягатися шляхом дії на фермент. "Дія на" SPазу може включати зв'язування з SPазою та/або інгібування біологічної активності Spazi.

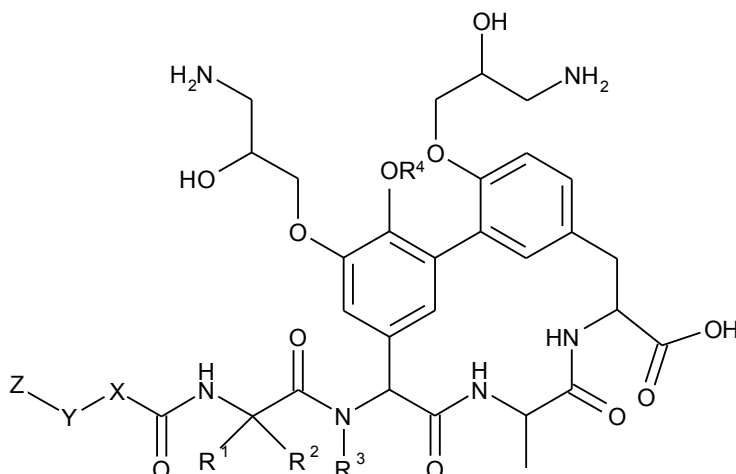
Термін "проліки", який використовується в цьому документі, позначає сполуки з одним або більше фрагментами, які можуть метаболізуватися *in vivo*. Наприклад, проліки метаболізуються *in vivo* естеразами або іншими механізмами до активних лікарських засобів. Приклади проліків та їх застосування добре відомі в цій галузі техніки (дивіться, наприклад, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19). Проліки можуть бути одержані *in situ* під час остаточного виділення та очищення сполук або шляхом окремої реакції очищеної сполуки у формі вільної кислоти або гідроксилу з відповідним естерифікувальним агентом. Гідроксильні групи можуть бути перетворені в складні ефіри шляхом обробки карбоною кислотою. Приклади проліків включають заміщені та незаміщені, розгалужені або нерозгалужені фрагменти естерів нижчих алкілів (наприклад, естери пропіонової кислоти), естери нижчих алкенілів, подвійні естери нижчих алкіламінів і нижчих алкілів (наприклад, естер диметиламіноетилену), естери нижчих алкілів і ациламіно (наприклад, ацетоксиметиловий естер), естери нижчих алкілів і ацилокси (наприклад, півалоїлметиловий естер), естери арилу (феніловий естер), естери нижчих алкілів і арилів (наприклад, бензиловий естер), заміщені (наприклад, метильними, галогеновими або метокси-замісниками) естери нижчих алкілів і арил-арилів, аміді, нижчі алкіламіди, подвійні нижчі алкіламіди та гідроксіаміді.

Термін "по суті", як використано в цьому документі, позначає повністю або майже повністю; наприклад, композиція, яка "по суті не містить" компонент, або не містить жодного компонента або містить таку залишкову кількість, що наявність залишкової кількості не впливає на будь-яку відповідну функціональну властивість композиції, або сполука, яка є "по суті чистою", має лише незначні сліди домішок.

Сполуки

В одному аспекті описаному в цьому документі сполуки Формули (I) або її фармацевтично

прийнятна сіль, сольват або стереоізомер:



Формула (I);

де:

R^1 являє собою H або $-(C_1-C_6)$ алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома R^{1a} ; кожен R^{1a} незалежно являє собою галоген, $-CN$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-NO_2$, $-C(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^b$, $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^aOR^a$, $-NR^aC(=O)NR^aOR^a$, $-O(C_1-C_6)$ алкілен- NR^cR^d , $-NR^aC(=NR^c)R^a$, $-C(=NR^a)NR^cR^d$, $-NR^aC(=NR^a)NR^cR^d$, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил; або два R^{1a} на одному атомі карбону разом утворюють оксо;

R^2 являє собою H, $-NR^cR^d$ або $-(C_1-C_6)$ алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома R^{2a} ;

кожен R^{2a} незалежно являє собою галоген, $-CN$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-NO_2$, $-C(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^b$, $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^aOR^a$, $-NR^aC(=O)NR^aOR^a$, $-O(C_1-C_6)$ алкілен- NR^cR^d , $-NR^aC(=NR^c)R^a$, $-C(=NR^a)NR^cR^d$, $-NR^aC(=NR^a)NR^cR^d$, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил; або два R^{2a} на одному атомі карбону разом утворюють оксо;

R^3 являє собою H, $-(C_3-C_6)$ циклоалкіл або $-(C_1-C_6)$ алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома R^{3a} ;

кожен R^{3a} незалежно являє собою галоген, $-CN$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-NO_2$, $-C(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^b$, $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^aOR^a$, $-NR^aC(=O)NR^aOR^a$, $-O(C_1-C_6)$ алкілен- NR^cR^d , $-NR^aC(=NR^c)R^a$, $-C(=NR^a)NR^cR^d$, $-NR^aC(=NR^a)NR^cR^d$, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил; або два R^{3a} на одному атомі карбону разом утворюють оксо;

R^4 являє собою H або $-(C_1-C_6)$ алкіл;

X являє собою (C_1-C_6) алкілен, (C_2-C_6) алкенілен, (C_2-C_6) алкінілен, (C_3-C_7) циклоалкілен, (C_2-C_7) гетероциклоалкілен, арилен або гетероарил; причому алкілен, алкенілен, алкінілен, циклоалкілен, гетероциклоалкілен, арилен і гетероарил є необов'язково заміщеними одним, двома або трьома R^X ;

кожен R^X незалежно являє собою галоген, $-CN$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-NO_2$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_1-C_6)$ галогеналкіл, $-(C_1-C_6)$ гетероалкіл, $-(C_1-C_6)$ гідроксіалкіл, $-(C_1-C_6)$ аміноалкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл або $-(C_2-C_7)$ гетероциклоалкіл; або два R^X на одному атомі карбону разом утворюють оксо;

Y являє собою зв'язок, $-O-$, $-S-$, (C_1-C_6) алкілен, (C_2-C_6) алкенілен, (C_2-C_6) алкінілен, (C_3-C_7) циклоалкілен, (C_2-C_7) гетероциклоалкілен, арилен або гетероарил; причому алкілен, алкенілен, алкінілен, циклоалкілен, гетероциклоалкілен, арилен і гетероарил є необов'язково заміщеними одним, двома або трьома R^Y ;

кожен R^Y незалежно являє собою галоген, $-CN$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-NO_2$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_1-C_6)$ галогеналкіл, $-(C_1-C_6)$ гетероалкіл, $-(C_1-C_6)$ гідроксіалкіл, $-(C_1-C_6)$ аміноалкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл або $-(C_2-C_7)$ гетероциклоалкіл; або два R^Y на одному атомі карбону разом утворюють оксо;

Z являє собою H, галоген, $-CN$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^2$, $-C(=O)NR^{12}R^{13}$, $-(C_1-C_{12})$ алкіл, $-(C_1-C_{12})$ гетероалкіл, $-(C_1-C_{12})$ галогеналкіл, $-(C_1-C_{12})$ гідроксіалкіл, $-(C_1-C_{12})$ аміноалкіл, $-(C_2-C_{12})$ алкеніл, $-(C_2-C_{12})$ алкініл, $-(C_3-C_9)$ циклоалкіл, $-(C_2-C_7)$ гетероциклоалкіл,

арил або гетероарил; причому алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероациклоалкіл, арил і гетероарил є необов'язково заміщеними одним, двома або трьома R^Z ;

кожен R^Z незалежно являє собою галоген, $-CN$, $-OR^{10}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-NO_2$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{10}$, $-C(=O)NR^{12}R^{13}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_1-C_6)$ галогеналкіл, $-(C_1-C_6)$ гетероалкіл, $-(C_1-C_6)$ гідроксіалкіл, $-(C_1-C_6)$ аміноалкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл або $-(C_2-C_7)$ гетероциклоалкіл; або два R^Z на одному атомі карбону разом утворюють оксо;

кожен R^{10} незалежно являє собою H, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_1-C_6)$ галогеналкіл, $-(C_1-C_6)$ гетероалкіл, $-(C_1-C_6)$ гідроксіалкіл, $-(C_1-C_6)$ аміноалкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, (C_2-C_7) гетероциклоалкіл, арил або гетероарил; причому алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил є необов'язково незалежно заміщеними одним, двома або трьома R^{10a} .

кожен R^{10a} незалежно являє собою галоген, -CN, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^cR^d, -(C₁-C₆)алкіл або -(C₁-C₆)галогеналкіл; або два R^{10a} на одному атомі карбону разом утворюють оксо;

кожен R^{11} незалежно являє собою $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_1-C_6)$ галогеналкіл, $-(C_1-C_6)$ гетероалкіл, $-(C_1-C_6)$ гідроксіалкіл, $-(C_1-C_6)$ аміноалкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, (C_2-C_7) гетероциклоалкіл, арил або гетероарил; причому алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил є необов'язково незалежно заміщеними одним, двома або трьома R^{11a} .

кожен R^{11a} незалежно являє собою галоген, -CN, -OR^a, -NR^{cR^d}, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^{cR^d}, -(C₁-C₆)алкіл або -(C₁-C₆)галогенакіл; або два R^{11a} на одному атомі карбону разом утворюють оксо;

кожен R¹² та R¹³ незалежно являє собою Н, -(С₁-С₆)алкіл, -(С₁-С₆)галогеналкіл, -(С₁-С₆)гетероалкіл, -(С₁-С₆)гідроксіалкіл, -(С₁-С₆)аміноалкіл, -(С₂-С₆)алкеніл, -(С₂-С₆)алкініл, -(С₃-С₇)циклоалкіл, (С₂-С₇)гетероциклоалкіл, арил або гетероарил; причому алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил є необов'язково незалежно заміщеними одним, двома або трьома R^{12a}.

або R^{12} та R^{13} разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома R^{12b} .

кожен R^{12a} незалежно являє собою галоген, -CN, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^cR^d, -(C₁-C₆)алкіл або -(C₁-C₆)галогеналкіл; або два R^{12a} на одному атомі карбону разом утворюють оксо;

кожен R^{12b} незалежно являє собою галоген, $-CN$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-(C_1-C_6)$ алкіл або $-(C_1-C_6)$ галогеналкіл; або два R^{12b} на одному атомі карбону разом утворюють оксо;

кожен R^a незалежно являє собою H, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₁-C₆)галогеналкіл, -(C₁-C₆)гетероалкіл, -(C₁-C₆)гідроксіалкіл, -(C₁-C₆)аміноалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, (C₂-C₇)гетероциклоалкіл, арил або гетероарил; причому алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил є необов'язково незалежно заміщеними одним, двома або трьома атомами галогену, -CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, -C(=O)NH₂ або -(C₁-C₆)алкілами;

кожен R^b незалежно являє собою -(C₁-C₆)алкіл, -(C₁-C₆)галогеналкіл, -(C₁-C₆)гетероалкіл, -(C₁-C₆)гідроксіалкіл, -(C₁-C₆)аміноалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, (C₂-C₇)гетероциклоалкіл, арил або гетероарил; причому алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил є необов'язково незалежно заміщеними одним, двома або трьома атомами галогену, -CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, -C(=O)NH₂ або -(C₁-C₆)алкілами; та

кожен R^c та R^d незалежно являє собою H, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₁-C₆)галогеналкіл, -(C₁-C₆)гетероалкіл, -(C₁-C₆)гідроксіалкіл, -(C₁-C₆)аміноалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, (C₂-C₇)гетероциклоалкіл, арил або гетероарил; причому алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил є необов'язково незалежно заміщеними одним, двома або трьома атомами галогену, -CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, -C(=O)NH₂ або -(C₁-C₆)алкілами;

Або R^c та R^d разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома оксо, атомами галогену, -CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, -C(=O)NH₂ або -(C₁-C₆)алкілами.

У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I) R² являє собою Н або -(С₁-С₆)алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома R^{2a}. У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I) R² являє собою Н або -(С₁-С₆)алкіл, необов'язково заміщений одним R^{2a}. У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I) R² являє собою Н або -(С₁-С₆)алкіл. У деяких варіантах

реалізації сполуки Формули (I) R^2 являє собою H.

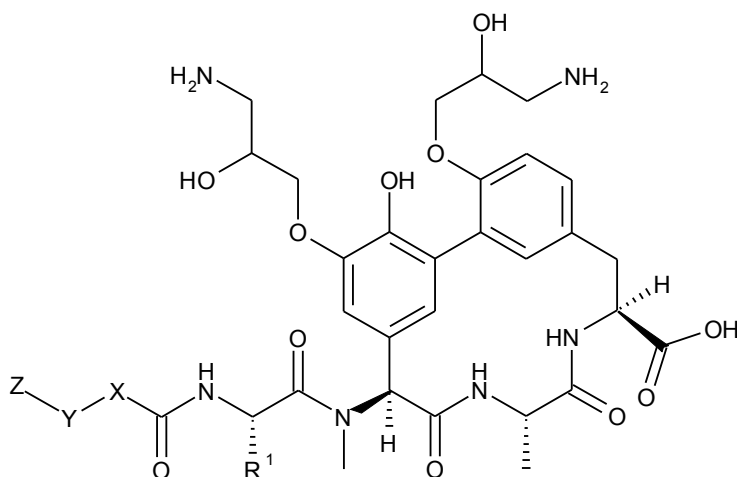
У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I) кожен R^{2a} незалежно являє собою галоген, -CN, -OR^a, -NR^cR^d, -NR^cC(=O)R^b, -NR^cC(=O)NR^cR^d, -NR^cS(=O)₂R^b або -NR^cS(=O)₂NR^cR^d.
 У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I), кожен R^{2a} незалежно являє собою -NR^cR^d або -NR^cS(=O)₂NR^cR^d.

У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I) R^3 являє собою H або -(C₁-C₆)алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома R^{3a} . У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I) R^3 являє собою H або -(C₁-C₆)алкіл, необов'язково заміщений одним R^{3a} . У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I) R^3 являє собою H або -(C₁-C₆)алкіл. У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I) R^3 являє собою H. У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I) R^3 являє собою -(C₁-C₆)алкіл. У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I) R^3 являє собою метил.

У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I) кожен R^{3a} незалежно являє собою галоген, -CN, -OR^a, -NR^cR^d, -NR^cC(=O)R^b, -NR^cC(=O)NR^cR^d, -NR^cS(=O)₂R^b або -NR^cS(=O)₂NR^cR^d.
 У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I) кожен R^{3a} незалежно являє собою -NR^cR^d або -NR^cS(=O)₂NR^cR^d.

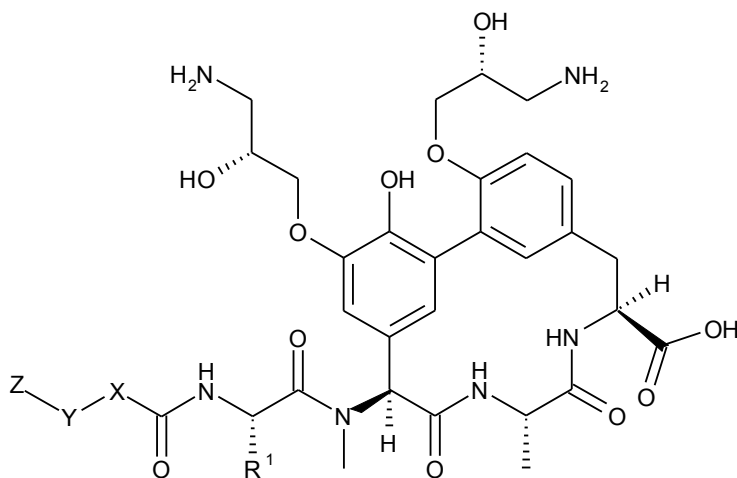
У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I) R^4 являє собою H. У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I), R^4 являє собою -(C₁-C₆)алкіл. У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I) R^4 являє собою метил.

У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру сполука має структуру Формули (Ia):



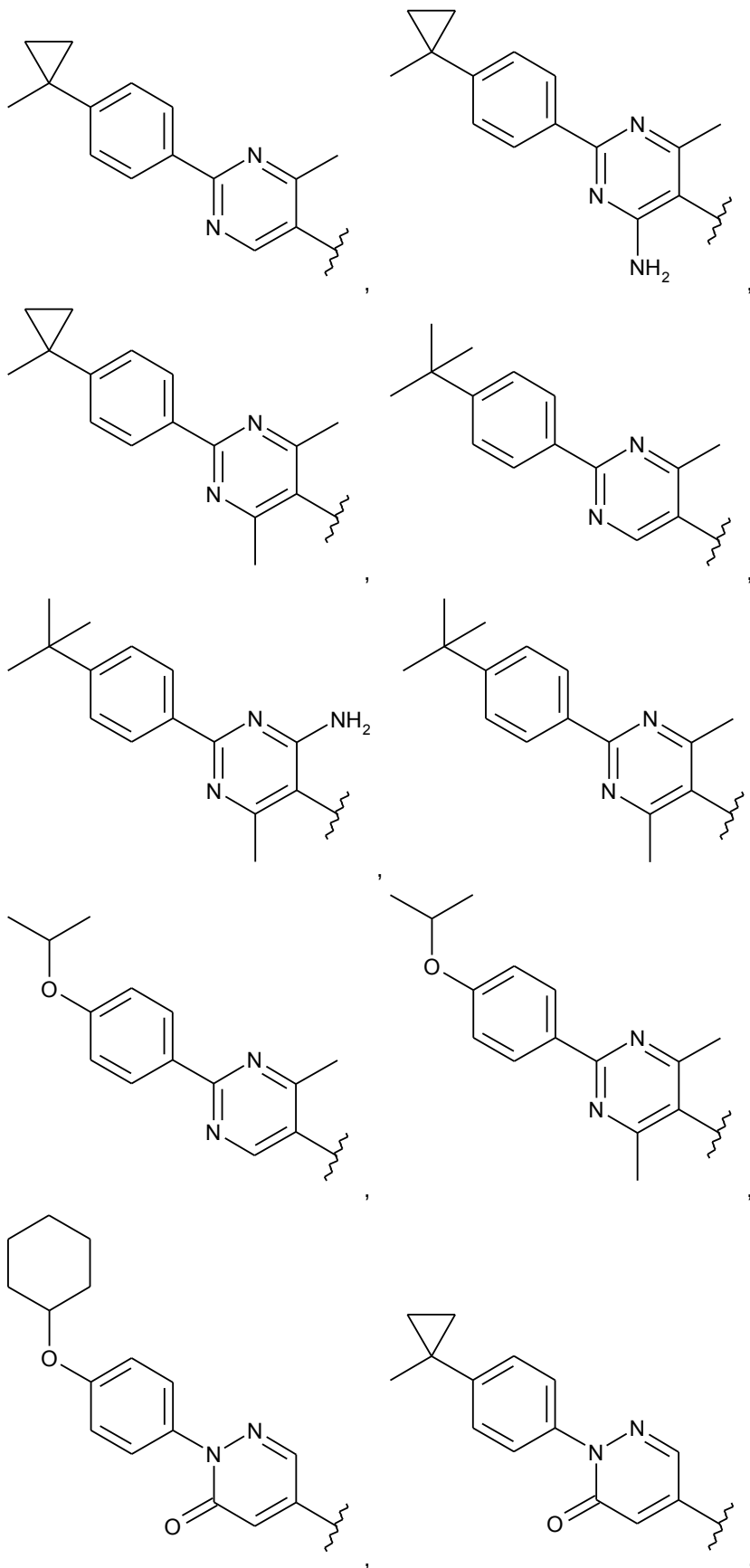
Формула (Ia).

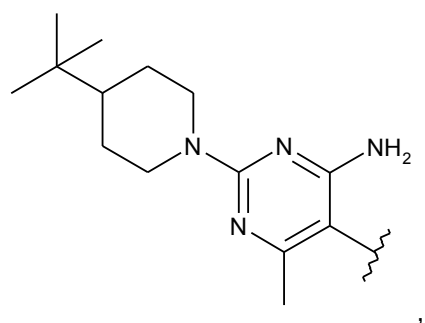
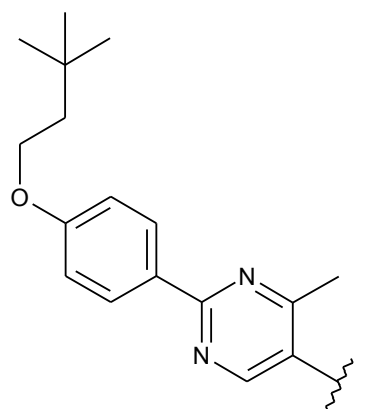
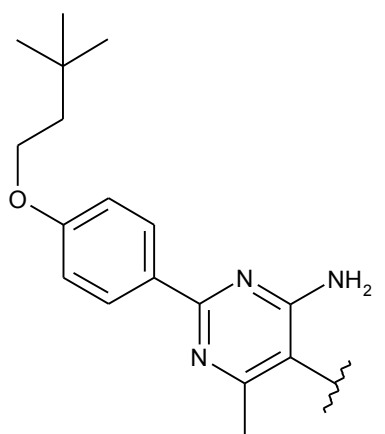
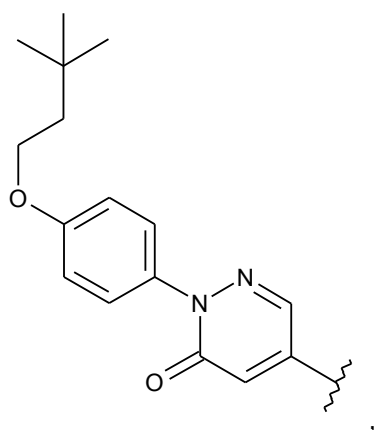
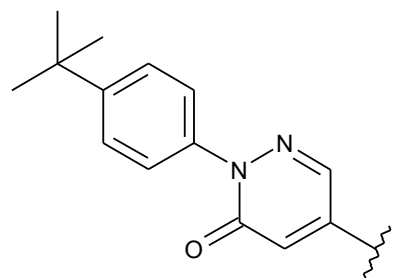
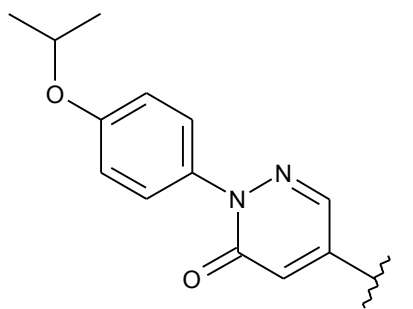
У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру сполука має структуру Формули (Ib):

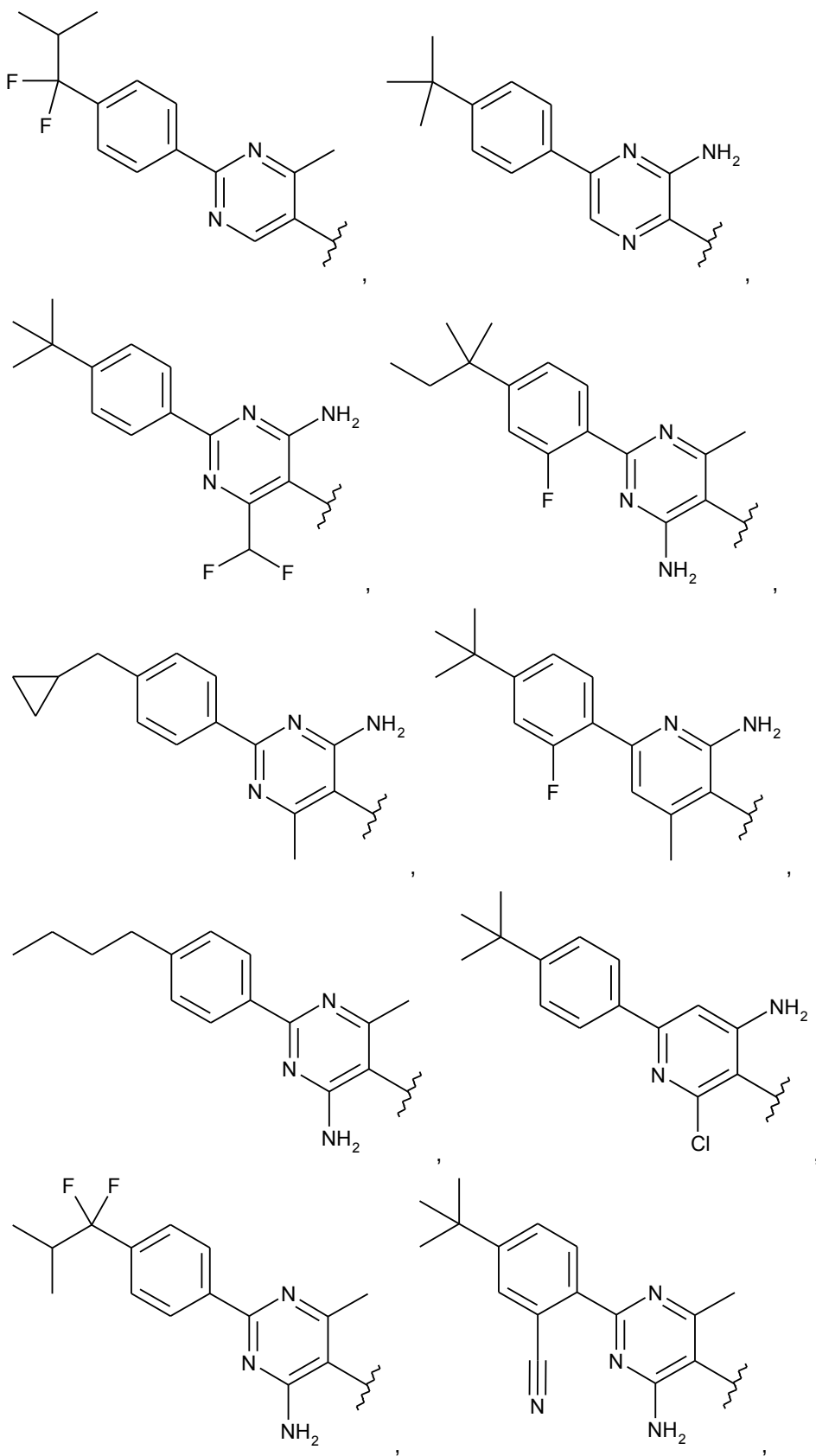


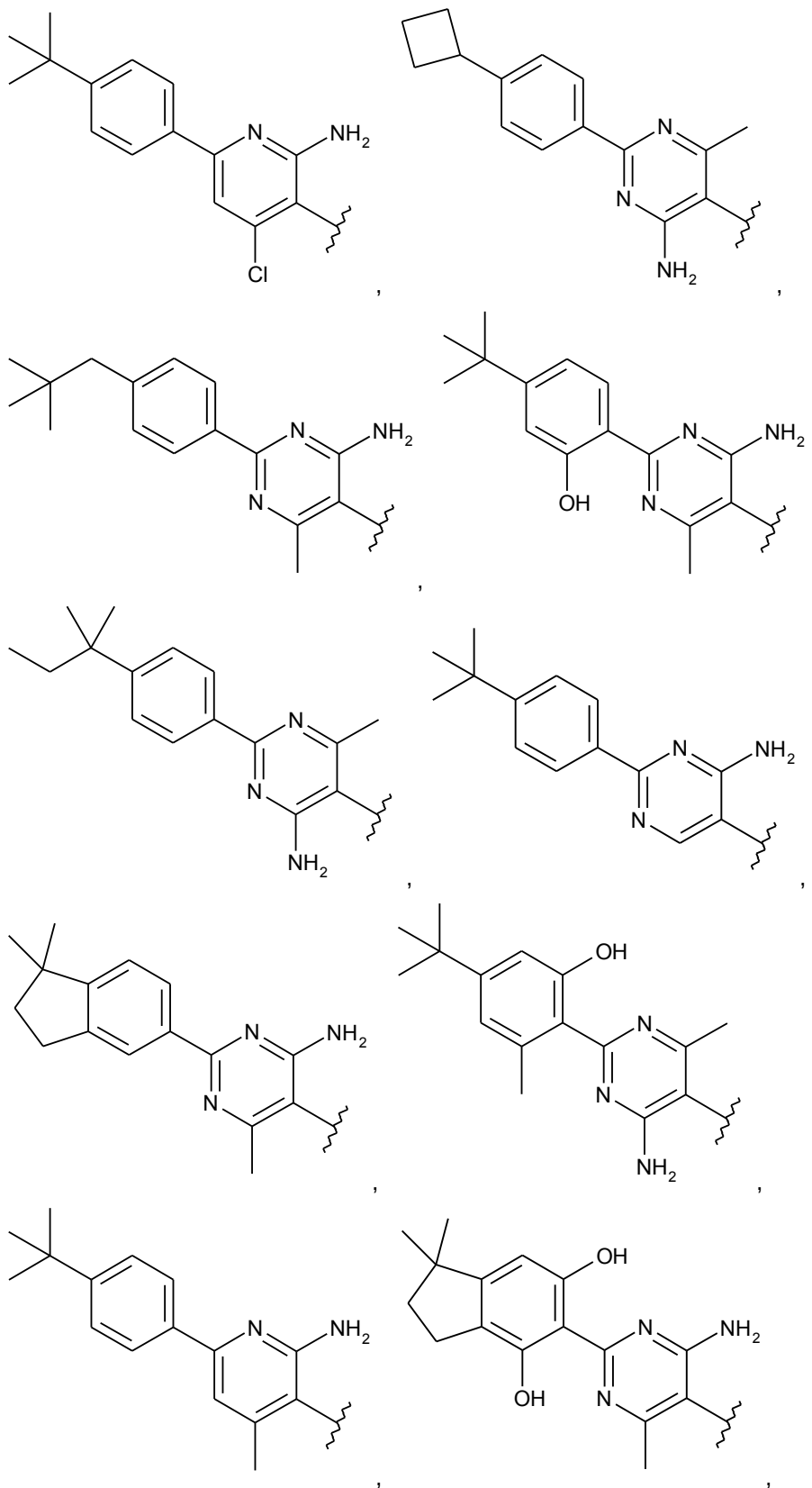
Формула (Ib).

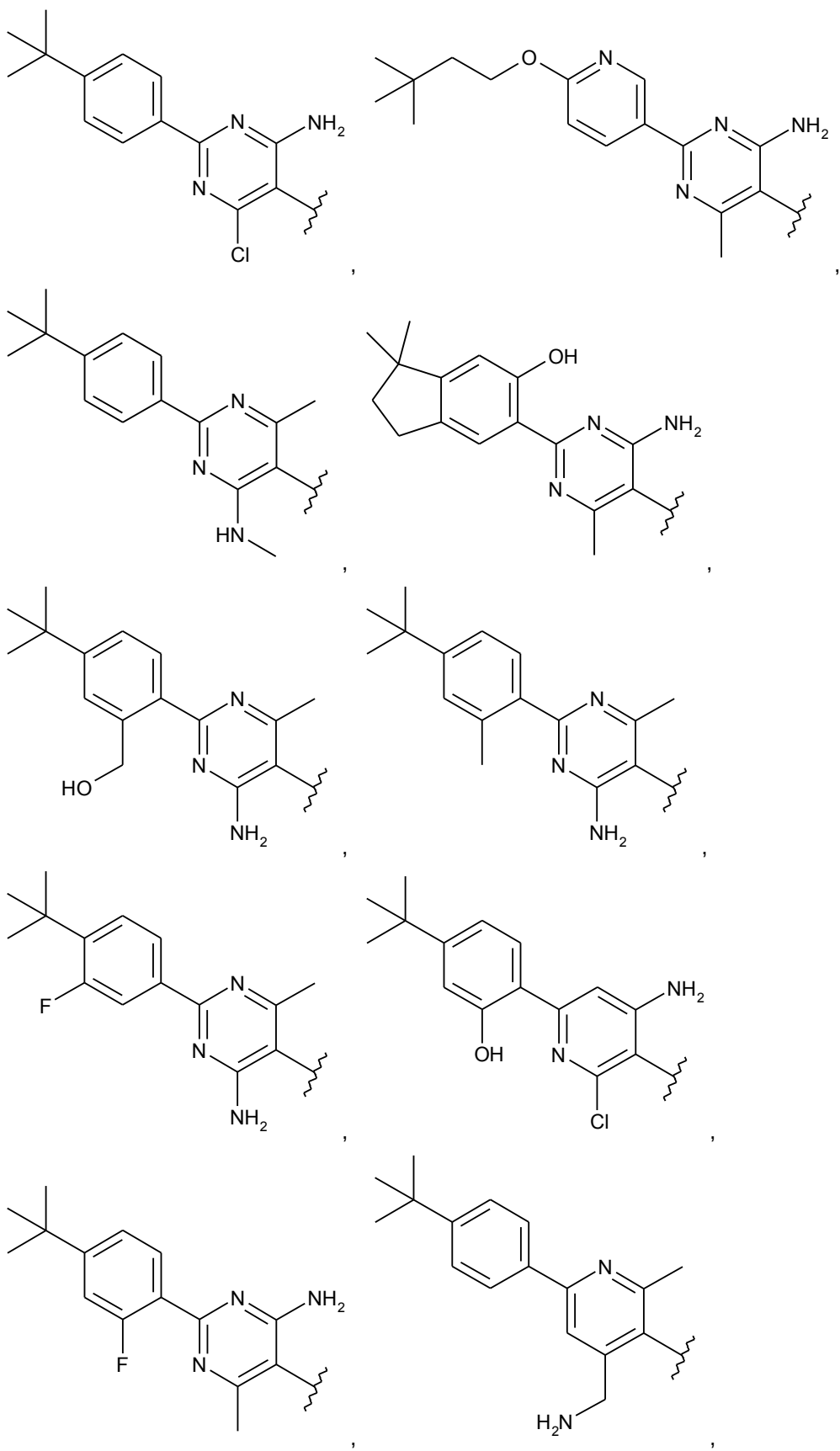
У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I), (Ia) або (Ib) R^1 являє собою -(C₁-C₆)алкіл,

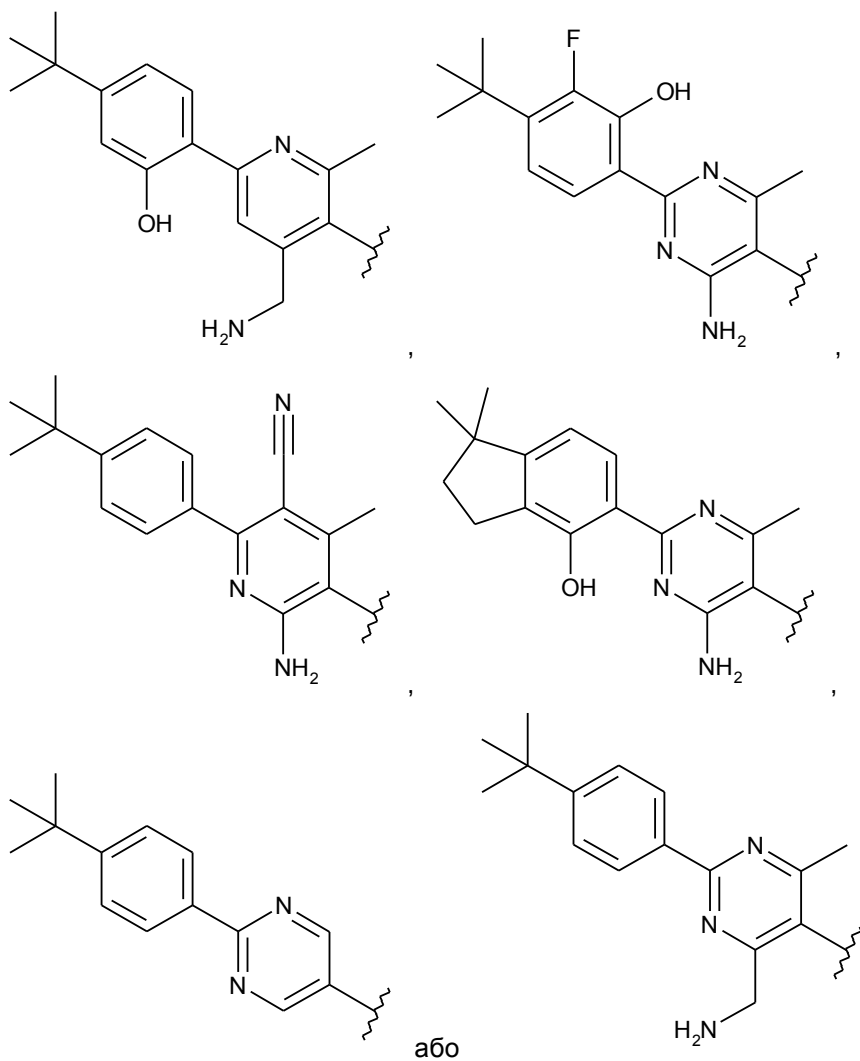




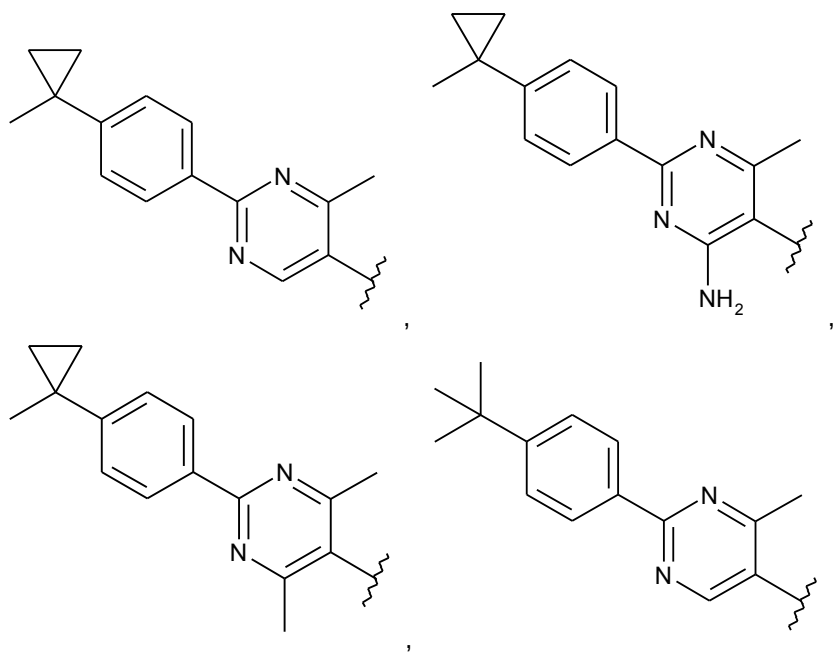


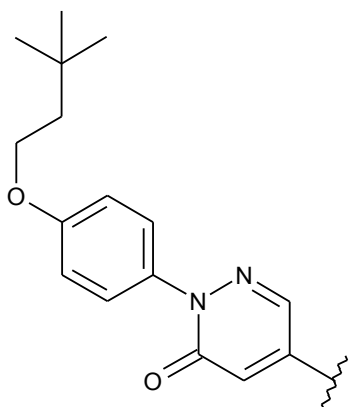
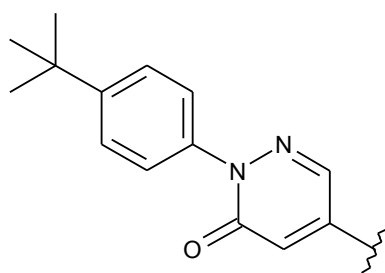
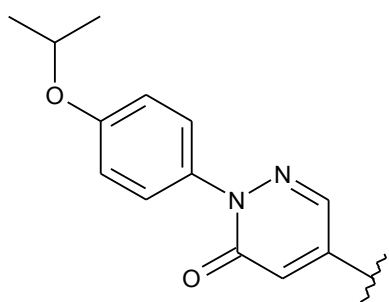
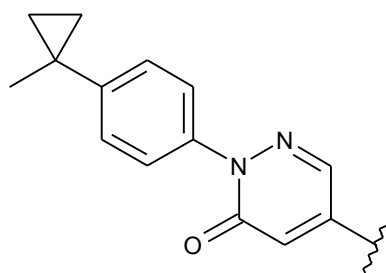
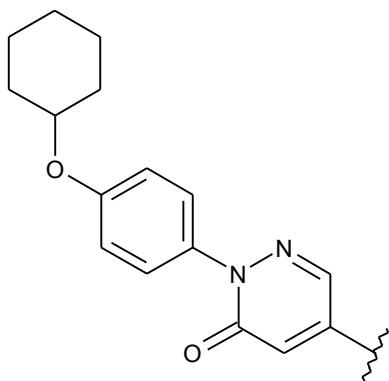
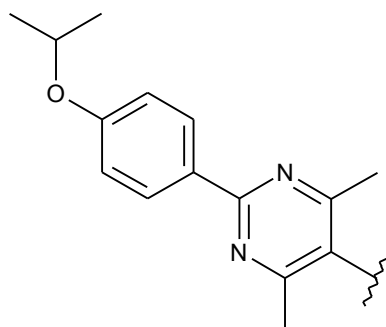
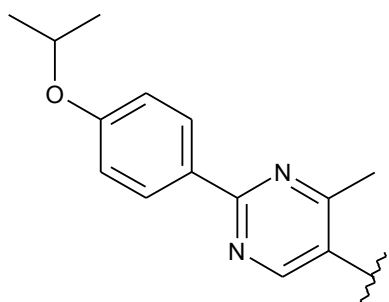
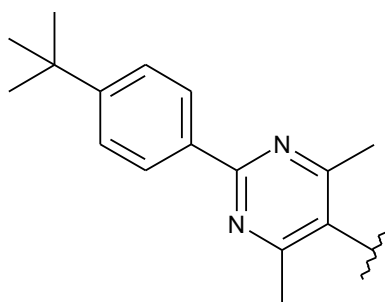
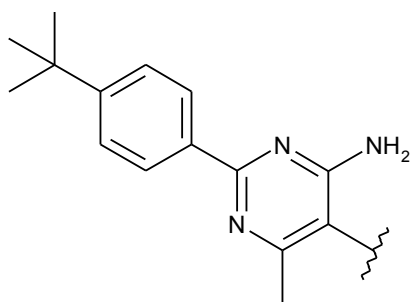


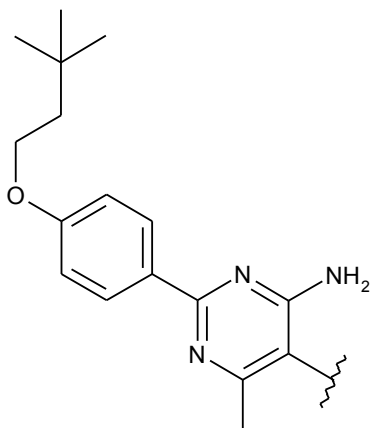




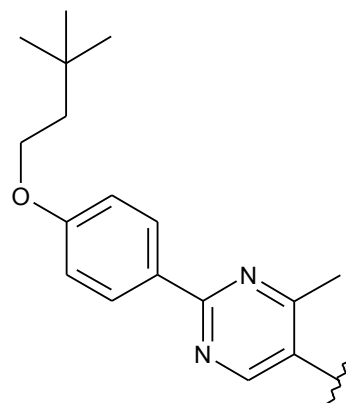
5 У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I), (Ia) або (Ib) -X-Y-Z являє собою



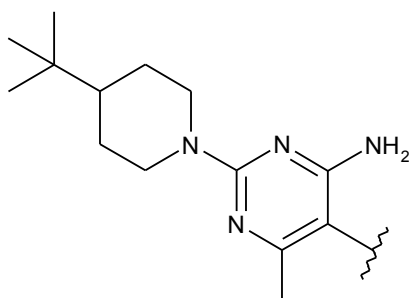




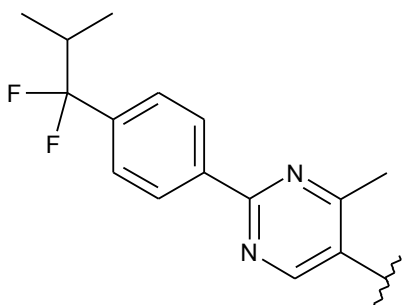
,



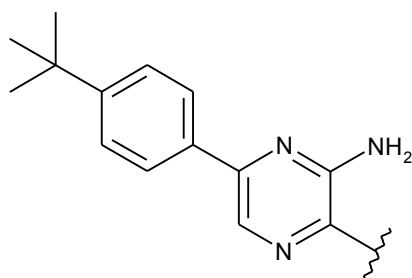
,



,

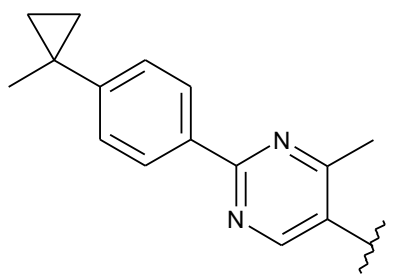


або

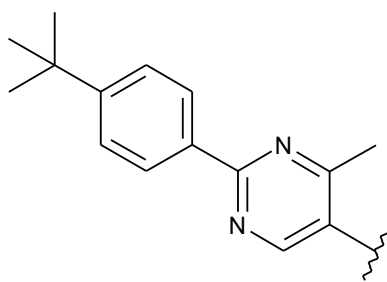


.

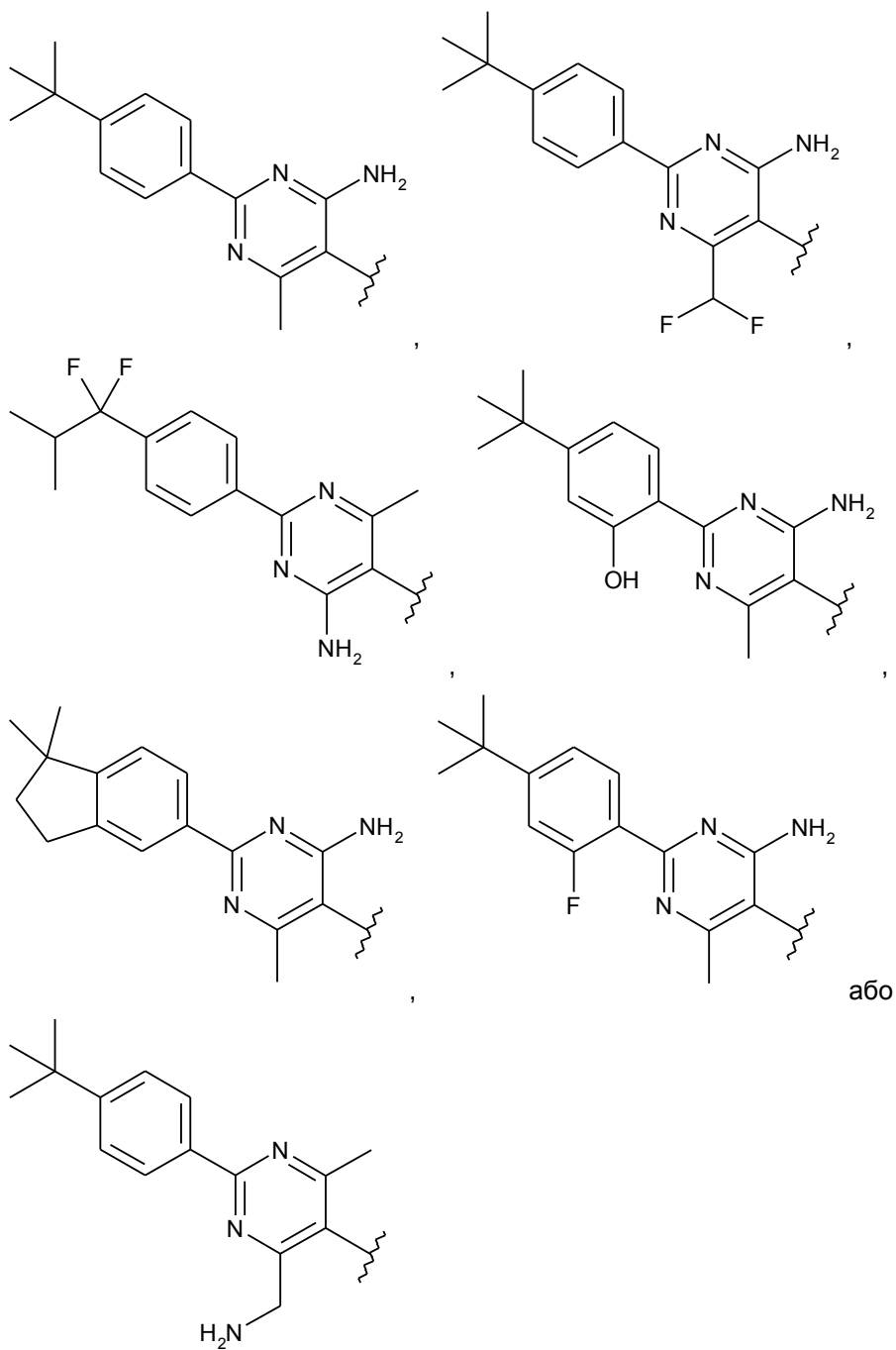
5 У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I), (Ia) або (Ib) -X-Y-Z являє собою



,

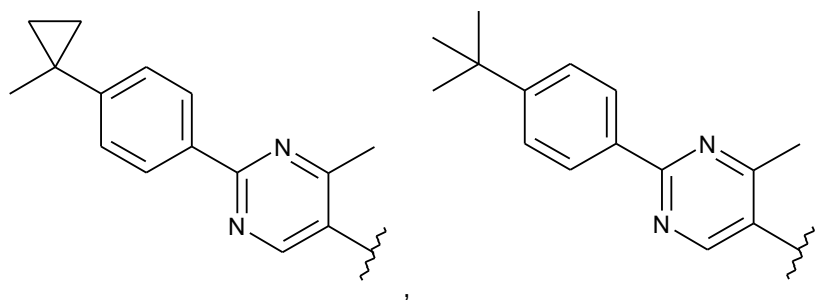


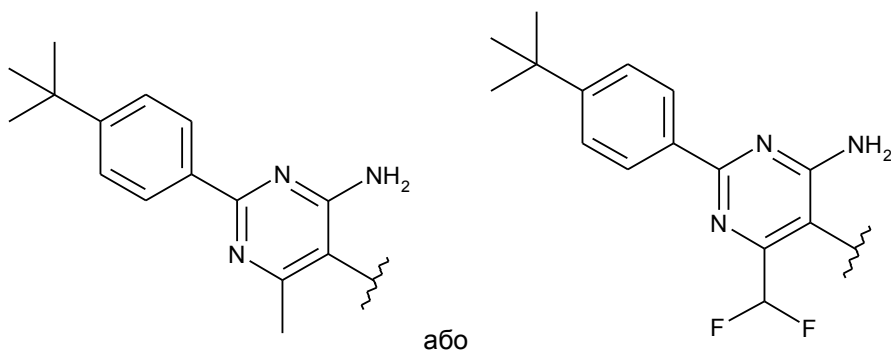
,



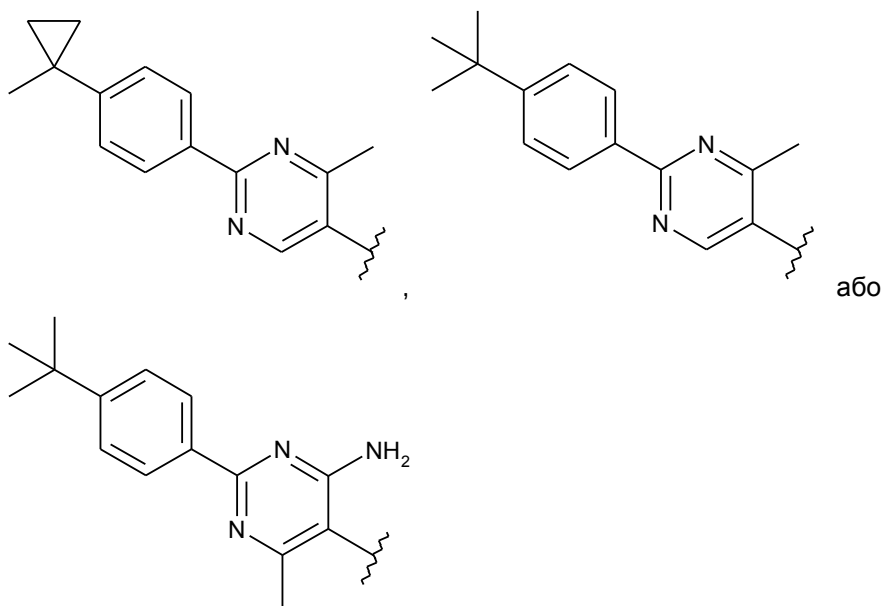
5

У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I), (Ia) або (Ib) -X-Y-Z являє собою





У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I), (Ia) або (Ib) -X-Y-Z являє собою



5

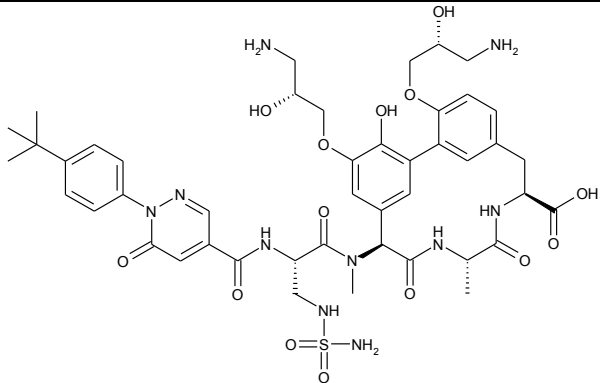
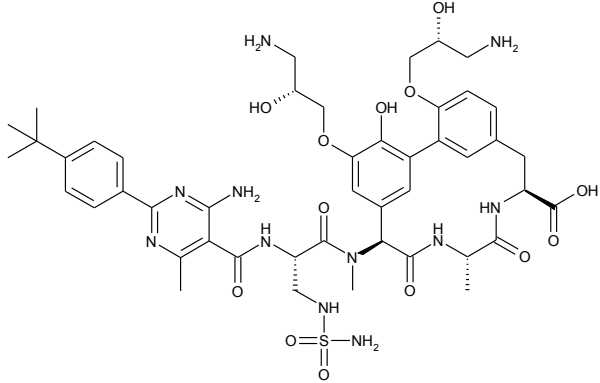
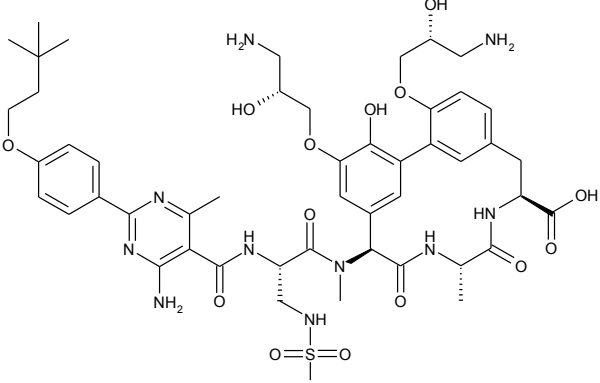
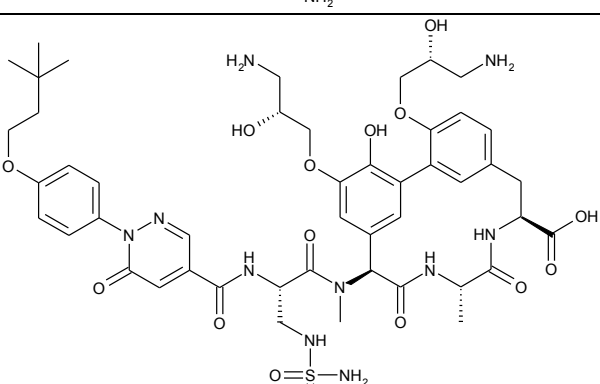
У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I), (Ia) або (Ib) кожен R^a незалежно являє собою H, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₁-C₆)галогеналкіл або -(C₃-C₇)циклоалкіл. У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I), (Ia) або (Ib) кожен R^a незалежно являє собою H або -(C₁-C₆)алкіл. У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I), (Ia) або (Ib) кожен R^a являє собою H. У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I), (Ia) або (Ib) кожен R^a незалежно являє собою -(C₁-C₆)алкіл.

У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I), (Ia) або (Ib) кожен R^a незалежно являє собою -(C₁-C₆)алкіл, -(C₁-C₆)галогеналкіл або -(C₃-C₇)циклоалкіл. У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I), (Ia) або (Ib) кожен R^a незалежно являє собою -(C₁-C₆)алкіл.

У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I), (Ia) або (Ib) кожен R^c та R^d незалежно являє собою H, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₁-C₆)галогеналкіл або -(C₃-C₇)циклоалкіл. У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I), (Ia) або (Ib) кожен R^c та R^d незалежно являє собою H або -(C₁-C₆)алкіл. У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I), (Ia) або (Ib) кожен R^c та R^d являє собою H. У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (I), (Ia) або (Ib) кожен R^c та R^d незалежно являє собою -(C₁-C₆)алкіл.

У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I), (Ia) або (Ib) є вибраною зі сполук із Таблиці 2 або їх фармацевтично прийнятною солі, сольовату або стереоізомеру.

Таблиця 2

Пр. №	Структура	Назва
1		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-2-[[1-(4-трет-бутилфеніл)-6-оксопіридазин-4-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
2		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-2-[[4-аміно-2-(4-трет-бутилфеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
3		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-2-[[4-аміно-2-[4-(3,3-диметилбутоксифеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
4		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-2-[[1-[4-(3,3-диметилбутоксифеніл)-6-оксопіридазин-4-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота

Таблиця 2

Пр. №	Структура	Назва
5		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-2-[[4-метил-2-[4-(1-метилциклопропіл)феніл]піримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
6		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-2-[[4-аміно-6-метил-2-[4-(1-метилциклопропіл)феніл]піримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
7		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-2-[[2-(4-трет-бутилфеніл)-4,6-диметилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
8		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-2-[[2-(4-трет-бутилфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота

Таблиця 2

Пр. №	Структура	Назва
9		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-2-[[1-[4-(циклогексокси)феніл]-6-оксопіридазин-4-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
10		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-2-[[2-[4-(1,1-дифтор-2-метилпропіл)феніл]-4-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
11		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-2-[[3-аміно-5-(4-трет-бутилфеніл)піразин-2-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
12		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-2-[[4-аміно-2-(4-трет-бутил-1-піпериділ)-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота

Таблиця 2

Пр. №	Структура	Назва
13		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-2-[[2-(4-ізопропоксифеніл)-4,6-диметилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
14		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-2-[[2-(4-ізопропоксифеніл)-4-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
15		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-2-[[4,6-диметил-2-[4-(1-метилциклопропіл)феніл]піримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
16		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-2-[[2-[4-(3,3-диметилбутоксифеніл)-4-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота

Таблиця 2

Пр. №	Структура	Назва
17		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-4-аміно-2-[[1-(4-трет-бутилфеніл)-6-оксопіридазин-4-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
18		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-4-аміно-2-[[4-аміно-2-[4-(3,3-диметилбутоксифеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
19		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-4-аміно-2-[[2-(4-трет-бутилфеніл)-4,6-диметилпіримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
20		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-4-аміно-2-[[2-(4-ізопропоксифеніл)-4-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота

Таблиця 2

Пр. №	Структура	Назва
21		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-4-аміно-2-[[4-аміно-6-метил-2-[4-(1-метилциклопропіл)феніл]піримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
22		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-4-аміно-2-[[1-[4-(3,3-диметилбутоксі)феніл]-6-оксопіридазин-4-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
23		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-4-аміно-2-[[2-(4-трет-бутилфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
24		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-4-аміно-2-[[4-аміно-2-(4-трет-бутилфеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота

Таблиця 2

Пр. №	Структура	Назва
25		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-4-аміно-2-[[4-аміно-2-(4-трет-бутил-1-піпериділ)-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
26		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-4-аміно-2-[[1-[4-(циклогексокси)феніл]-6-оксопіридазин-4-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
27		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-4-аміно-2-[[2-[4-(3,3-диметилбутоксі)феніл]-4-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
28		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-4-аміно-2-[[4-метил-2-[4-(1-метилциклопропіл)феніл]піримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота

Таблиця 2

Пр. №	Структура	Назва
29		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-4-аміно-2-[[1-[4-(1-метилциклопропіл)феніл]-6-оксопіридазин-4-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
30		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-3-аміно-2-[[2-(4-трет-бутилфеніл)-4,6-диметилпіримідин-5-карбоніл]аміно]пропаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
31		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-3-аміно-2-[[2-(4-трет-бутилфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]пропаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
32		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-4-аміно-2-[[2-(4-трет-бутилфеніл)-4-аміно-6-дифторметилпіримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
33		(8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-аміно-2-[4-(1,1-диметилпропіл)-2-фтор-феніл]-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]-метиламіно]-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота

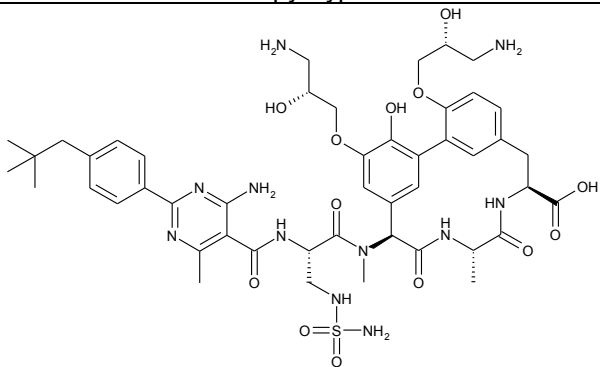
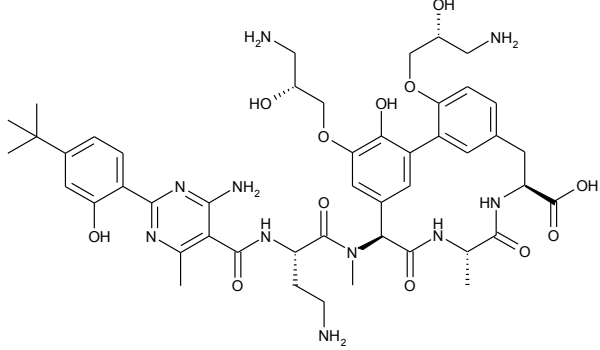
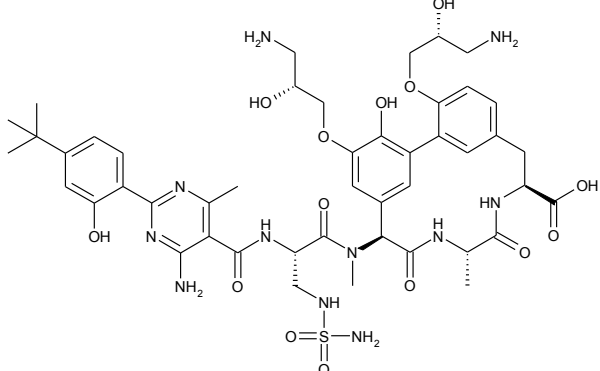
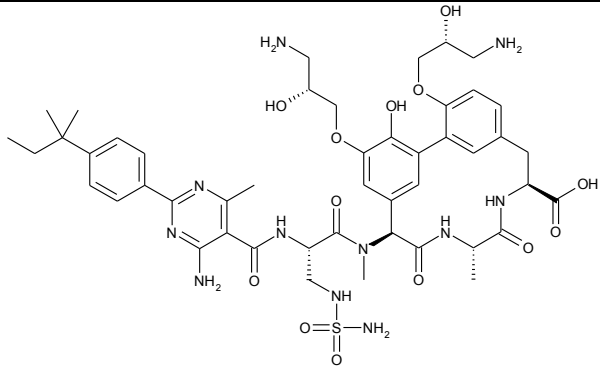
Таблиця 2

Пр. №	Структура	Назва
34		(8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-аміно-2-[4-(циклопропілметил)феніл]-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]-метиламіно]-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
35		(8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-2-[[2-аміно-6-(4-трет-бутил-2-фтор-феніл)-4-метилпіридин-3-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]-метиламіно]-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
36		(8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-аміно-2-(4-бутилфеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]-метиламіно]-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
37		(8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-аміно-6-(4-трет-бутилфеніл)-2-хлор-піридин-3-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]-метиламіно]-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота

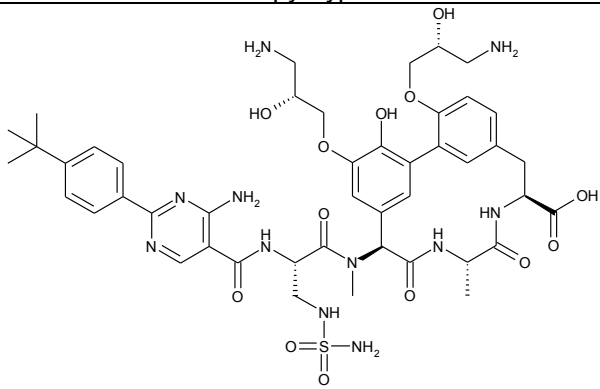
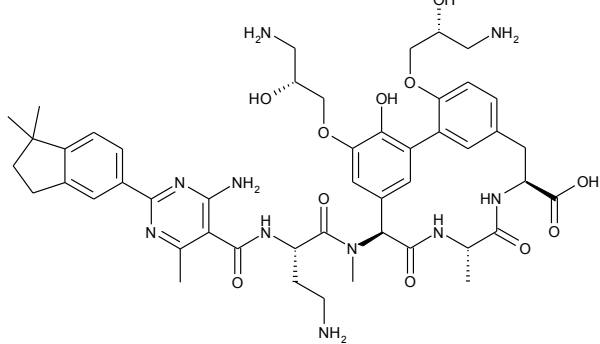
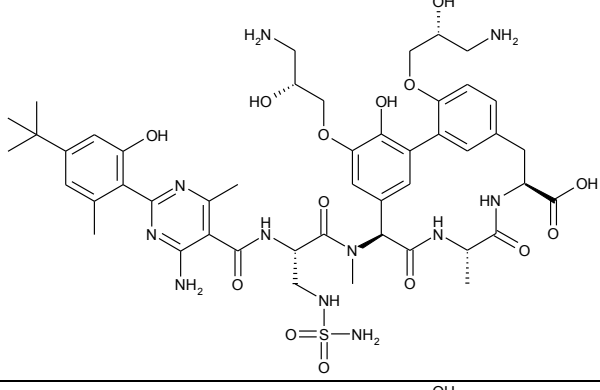
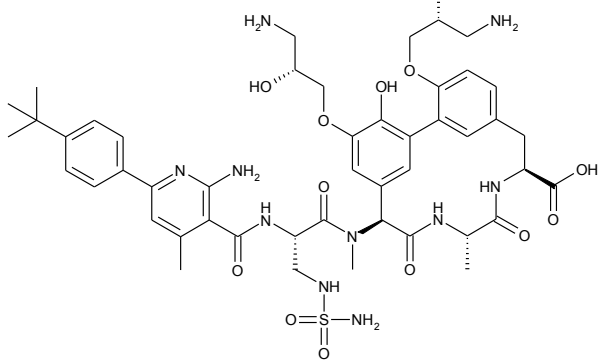
Таблиця 2

Пр. №	Структура	Назва
38		(8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-аміно-2-[4-(1,1-дифтор-2-метилпропіл)феніл]-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]-метиламіно]-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
39		(8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-аміно-2-(4-трет-бутил-2-ціано-феніл)-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]-метиламіно]-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
40		(8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-2-[[2-аміно-6-(4-трет-бутилфеніл)-4-хлор-піридин-3-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]-метиламіно]-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
41		(8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-аміно-2-(4-циклобутилфеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]-метиламіно]-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-кккарбонова кислота

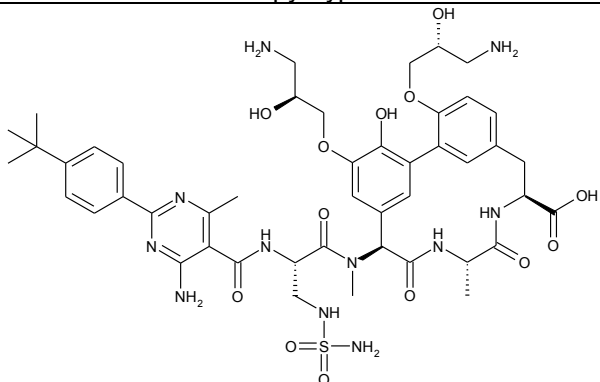
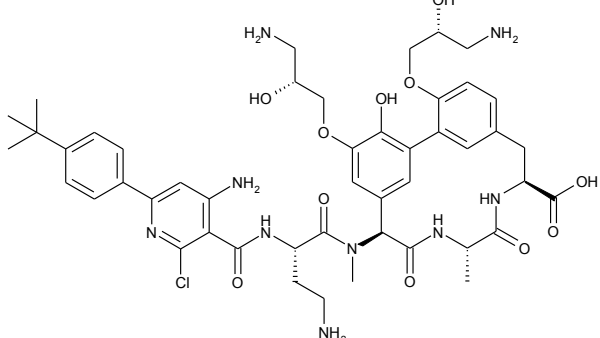
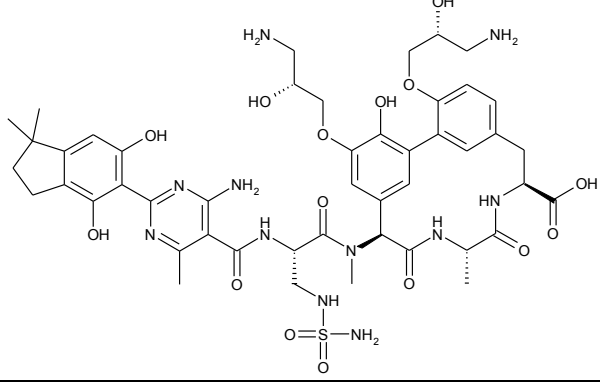
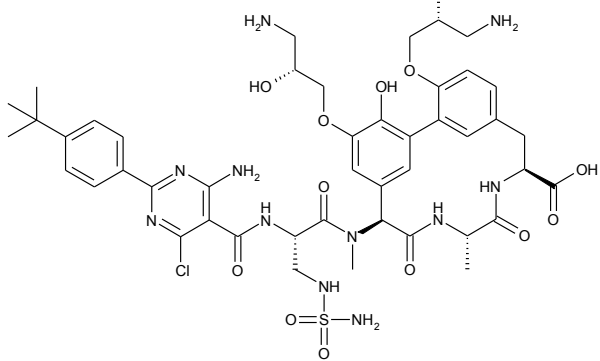
Таблиця 2

Пр. №	Структура	Назва
42		(8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-аміно-2-[4-(2,2-диметилпропіл)феніл]-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]-метиламіно]-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
43		(8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-4-аміно-2-[[4-аміно-2-(4-трет-бутил-2-гідроксифеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]-метиламіно]-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(19),2(20),3,5,15,17-гексаєн-8-карбонова кислота
44		(8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-аміно-2-(4-трет-бутил-2-гідроксифеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]-метиламіно]-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
45		(8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-аміно-2-[4-(1,1-диметилпропіл)феніл]-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]-метиламіно]-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота

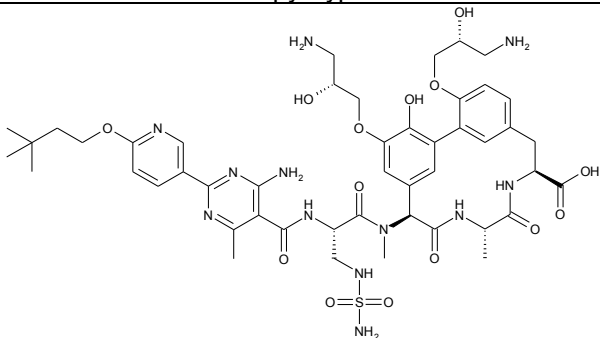
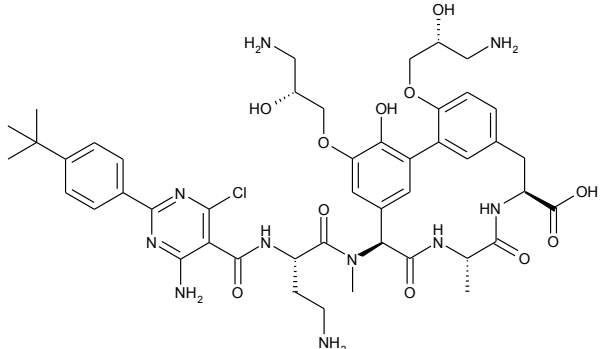
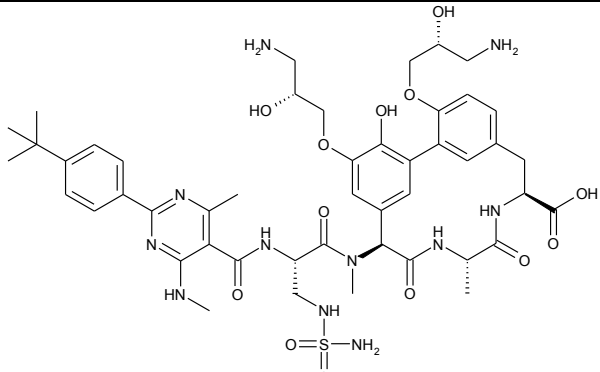
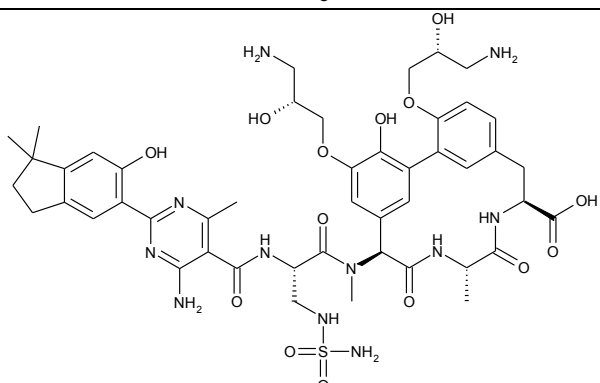
Таблиця 2

Пр. №	Структура	Назва
46		(8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-2-[[[4-аміно-2-(4-трет-бутилфеніл)піримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]-метиламіно]-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
47		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-4-аміно-2-[[[4-аміно-2-(1,1-диметиліндан-5-іл)-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
48		(8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-2-[[[4-аміно-2-(4-трет-бутил-2-гідрокси-6-метил-феніл)-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]-метиламіно]-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
49		(8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-2-[[[2-аміно-6-(4-трет-бутилфеніл)-4-метилпіридин-3-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]-метиламіно]-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота

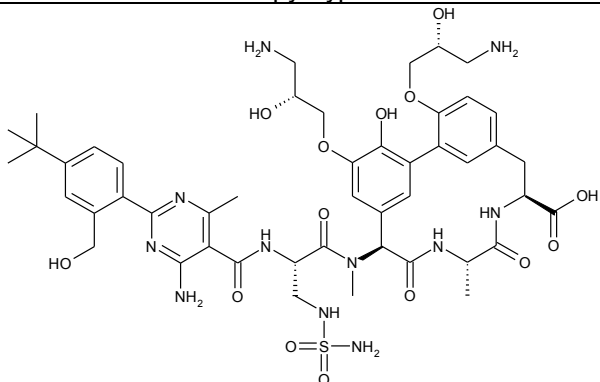
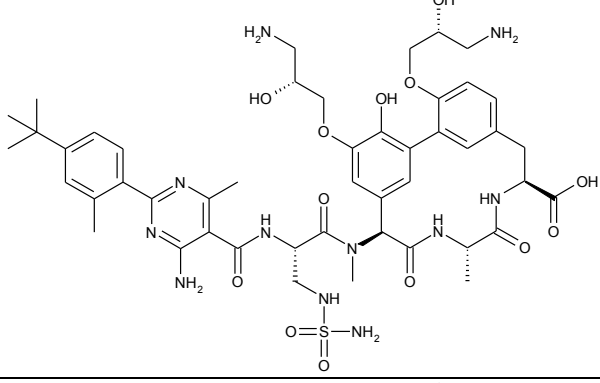
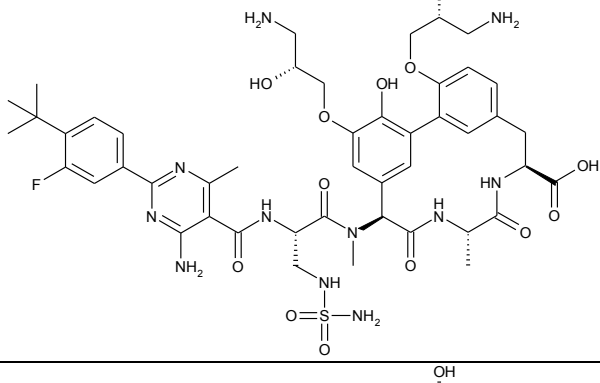
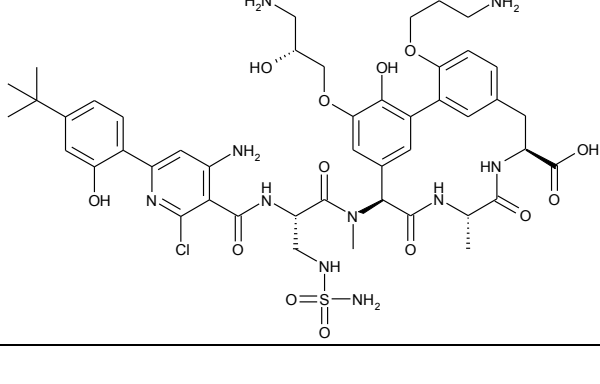
Таблиця 2

Пр. №	Структура	Назва
50		(8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-аміно-2-(4-трет-бутилфеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]-метиламіно]-3-[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокс]-17-[(2S)-3-аміно-2-гідроксипропокс]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(19),2(20),3,5,15,17-гексаєн-8-карбонова кислота
51		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-4-аміно-2-[[4-аміно-6-(4-трет-бутилфеніл)-2-хлор-піридин-3-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокс]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
52		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-2-[[4-аміно-2-(4,6-дигідрокси-1,1-диметиліндан-5-іл)-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокс]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
53		(8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-аміно-2-(4-трет-бутилфеніл)-6-хлор-піримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]-метиламіно]-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокс]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота

Таблиця 2

Пр. №	Структура	Назва
54		(8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-аміно-2-[6-(3,3-диметилбутокси)-3-ригідил]-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфаміно)пропаноїл]-метиламіно]-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
55		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-4-аміно-2-[[4-аміно-2-(4-трет-бутилфеніл)-6-хлор-піримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
56		(8S,11S,14S)-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-14-[[[(2S)-2-[[2-(4-трет-бутилфеніл)-4-метил-6-(метиламіно)піримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфаміно)пропаноїл]-метиламіно]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
57		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-2-[[4-аміно-2-(6-гідрокси-1,1-диметиліндан-5-іл)-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфаміно)пропаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота

Таблиця 2

Пр. №	Структура	Назва
58		(8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-аміно-2-[4-трет-бутил-2-(гідроксиметил)феніл]-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]-метиламіно]-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
59		(8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-аміно-2-(4-трет-бутил-2-метил-феніл)-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]-метиламіно]-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
60		(8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-аміно-2-(4-трет-бутил-3-фтор-феніл)-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]-метиламіно]-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
61		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-2-[[4-аміно-6-(4-трет-бутил-2-гідроксифеніл)-2-хлор-піридин-3-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота

Таблиця 2

Пр. №	Структура	Назва
62		(8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-аміно-2-(4-трет-бутил-2-фтор-феніл)-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфаміламіно)пропаноїл]-метиламіно]-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
63		(8S,11S,14S)-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-14-[[[(2S)-2-[[4-(амінометил)-6-(4-трет-бутилфеніл)-2-метилпіридин-3-карбоніл]аміно]-3-(сульфаміламіно)пропаноїл]-метиламіно]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
64		(8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-аміно-2-(4-трет-бутилфеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфаміламіно)пропаноїл]-метиламіно]-3,17-біс[(2S)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
65		(8S,11S,14S)-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-14-[[[(2S)-2-[[4-(амінометил)-6-(4-трет-бутил-2-гідроксифеніл)-2-метилпіридин-3-карбоніл]аміно]-3-(сульфаміламіно)пропаноїл]-метиламіно]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(19),2(20),3,5,15,17-гексаєн-8-карбонова кислота

Таблица 2

Пр. №	Структура	Назва
66		(8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-аміно-2-(1,1-диметиліндан-5-іл)-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]-метиламіно]-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
67		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[[[(2S)-2-[[4-аміно-2-(4-трет-бутил-3-фтор-2-гідроксифеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
68		(8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-2-[[2-аміно-6-(4-трет-бутилфеніл)-5-ціано-4-метилпіридин-3-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]-метиламіно]-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(19),2(20),3,5,15,17-гексаєн-8-карбонова кислота
69		(8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-аміно-2-(4-трет-бутилфеніл)-6-(дифторметил)піримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]-метиламіно]-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота

Пр. №	Структура	Назва
70		(8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-2-[[4-аміно-2-(4-гідрокси-1,1-диметиліндан-5-іл)-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамоїламіно)пропаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
71		(8S,11S,14S)-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-14-[[[(2S)-2-[[2-(4-трет-бутилфеніл)піримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамоїламіно)пропаноїл]-метиламіно]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
72		(8S,11S,14S)-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-14-[[[(2S)-2-[[4-(амінометил)-2-(4-трет-бутилфеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамоїламіно)пропаноїл]-метиламіно]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
73		(8S,11S,14S)-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-14-[[[(2S)-4-аміно-2-[[4-метил-2-[4-(1-метилциклопропіл)феніл]піримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]-метиламіно]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(19),2(20),3,5,15,17-гексаєн-8-карбонова кислота

Таблиця 2

Пр. №	Структура	Назва
74		(8S,11S,14S)-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-14-[[[(2S)-4-аміно-2-[[4-метил-2-[4-(1-метилциклопропіл)феніл]піримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]-метиламіно]-18-метокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
75		(8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-аміно-2-(4-трет-бутилфеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]-метиламіно]-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-18-метокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота
76		(8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-аміно-2-(4-трет-бутилфеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-4-(сульфамойламіно)бутаноїл]-метиламіно]-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонова кислота

У деяких варіантах реалізації, сполука Формули (I), (Ia) або (Ib) являє собою сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або стереоізомер, де сполука являє собою (8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-2-[[4-аміно-2-(4-трет-бутилфеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонову кислоту.

У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I), (Ia) або (Ib) являє собою сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або стереоізомер, де сполука являє собою (8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-2-[[4-метил-2-[4-(1-метилциклопропіл)феніл]піримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонову кислоту.

У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I), (Ia) або (Ib) являє собою сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або стереоізомер, де сполука являє собою (8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-4-аміно-2-[[4-аміно-2-(4-трет-бутилфеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонову кислоту.

У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I), (Ia) або (Ib) являє собою сполуку або її

фармацевтично прийнятну сіль, сольват або стереоізомер, де сполука являє собою (8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-4-аміно-2-[[4-метил-2-[4-(1-метилциклопропіл)феніл]піримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонову кислоту.

У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I), (Ia) або (Ib) являє собою сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або стереоізомер, де сполука являє собою (8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-4-аміно-2-[[2-(4-трет-бутилфеніл)-4-аміно-6-дифторметилпіримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонову кислоту.

У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I), (Ia) або (Ib) являє собою сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або стереоізомер, де сполука являє собою (8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-аміно-2-(4-трет-бутилфеніл)-6-(дифторметил)піримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]аміно]-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонову кислоту.

У деяких варіантах реалізації сполука Формули (I), (Ia) або (Ib) є у формі проліків. Деякі варіанти реалізації включають проліки сполуки Формули (I), (Ia) або (Ib), які перетворюються в активну форму за допомогою інших механізмів *in vivo*. У деяких варіантах реалізації сполуки за винаходом є проліками будь-якої з формул, наведених у цьому документі.

Подальші форми сполуки розкритої в цьому документі

Ізомери/Сtereoізомери

У деяких варіантах реалізації сполуки, описані в цьому документі, існують у формі геометричних ізомерів. У деяких варіантах реалізації сполуки, описані в цьому документі, мають один або більше подвійних зв'язків. Сполуки, представлені в цьому документі, включають усі цис-, транс-, син-, анти-, ентгеген (E)- і цузамен (Z)-ізомери, а також їх відповідні суміші. У деяких ситуаціях описані в цьому документі сполуки мають один або більше хіральних центрів, і кожен центр існує в конфігурації R або S. Сполуки, описані в цьому документі, включають усі діастереомерні, енантіомерні та епімерні форми, а також їх відповідні суміші. У додаткових варіантах реалізації сполук і способів, наданих у цьому документі, суміші енантіомерів і/або діастереоізомерів, одержані в результаті однієї стадії одержання, комбінації або взаємоперетворення, є придатними для застосувань, описаних у цьому документі. У деяких варіантах реалізації описані в цьому документі сполуки одержують як їх індивідуальні стереоізомери шляхом взаємодії рацемічної суміші сполуки з оптично активним розчинником із утворенням пари діастереоізомерних сполук, розділенням діастереомерів і виділенням оптично чистих енантіомерів. У деяких варіантах реалізації кращими є комплекси, що дисоціюють. У деяких варіантах реалізації діастереомери мають різні фізичні властивості (наприклад, температури плавлення, кипіння, розчинність, реакційну здатність тощо), і їх розділяють, використовуючи переваги цих відмінностей. У деяких варіантах реалізації діастереомери розділяють за допомогою хіральної хроматографії або, переважно, за допомогою методів поділу/розділення на основі відмінностей у розчинності. У деяких варіантах реалізації потім виділяється оптично чистий енантіомер разом із агентом для розділення.

Мічені сполуки

У деяких варіантах реалізації описані в цьому документі сполуки існують у їх ізотопно мічених формах. У деяких варіантах реалізації способи, розкриті в цьому документі, включають способи лікування захворювань шляхом введення таких ізотопно мічених сполук. У деяких варіантах реалізації способи, розкриті в цьому документі, включають способи лікування захворювань шляхом введення таких ізотопно мічених сполук у вигляді фармацевтичних композицій. Таким чином, у деяких варіантах реалізації винаходу сполуки, розкриті в цьому документі, включають мічені ізотопами сполуки, які є ідентичними наведеним у цьому документі, за виключенням того, що один або більше атомів замінено атомом, що має атомну масу або масове число, відмінне від атомної маси або масового числа, які зазвичай зустрічаються в природі. Приклади ізотопів, які можуть бути включені в сполуки, описані в цьому документі, або їх сольват або стереоізомер, включають ізотопи водню, карбону, нітрогену, кисню, фосфору, сульфуру, фтору та хлору, такі як ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F і ^{36}Cl , відповідно. Певні мічені ізотопом сполуки, наприклад ті, до складу яких включені радіоактивні ізотопи, такі як ^3H та ^{14}C , придатні в аналізах розподілу ліків і/або субстрату в тканинах. Тритійовані ізотопи, тобто ізотопи ^3H і карбон-14 ^{14}C , є особливо переважними через простоту їх одержання та виявлення. Крім того, заміна важкими ізотопами, такими як дейтерій, тобто ^2H ,

дає певні терапевтичні переваги внаслідок більшої метаболічної стабільності, наприклад збільшення періоду напіввиведення *in vivo* або зменшення потреби в дозуванні. У деяких варіантах реалізації ізотопно мічену сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або стереоізомер одержують будь-яким прийнятним способом.

5 У деяких варіантах реалізації сполуки, описані в цьому документі, мічені іншими способами, включаючи, але не обмежуючись, застосування хромофорів або флуоресцентних фрагментів, біолоюмінесцентних міток або хемілюмінесцентних міток.

Фармацевтично прийнятні солі

10 У деяких варіантах реалізації сполуки, описані в цьому документі, існують у вигляді їх фармацевтично прийнятних солей. У деяких варіантах реалізації способи, розкриті в цьому документі, включають способи лікування захворювань шляхом введення таких фармацевтично прийнятних солей. У деяких варіантах реалізації способи, розкриті в цьому документі, включають способи лікування захворювань шляхом введення таких фармацевтично прийнятних солей у вигляді фармацевтичних композицій.

15 У деяких варіантах реалізації сполуки, описані в цьому документі, мають кислотні або основні групи та, таким чином, реагують із будь-якою з ряду неорганічних або органічних основ, а також неорганічних і органічних кислот із утворенням фармацевтично прийнятної солі. У деяких варіантах реалізації ці солі одержують *in situ* під час остаточного виділення та очищення сполук, розкритих у цьому документі або шляхом окремої реакції очищеної сполуки у вільній
20 формі з відповідною кислотою або основою та виділенням утвореної таким чином солі.

Приклади фармацевтично прийнятних солей включають солі, одержані за рахунок реакції описаних тут сполук із мінеральною, органічною кислотою або неорганічною основою, такі солі, як ацетат, акрилат, адипат, альгінат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бісульфат, бісульфіт, бромід, бутират, бутин-1,4-діоат, камфорат, камфорсульфонат, капроат, каприлат, 25 хлорбензоат, хлорид, цитрат, циклопентанпропіонат, деканоат, диглюконат, дигідрофосфат, динітробензоат, додецилсульфат, етансульфонат, форміат, фумарат, глюкогоптанат, гліцерофосфат, гліколят, гемісульфат, гептанат, гексаноат, гексин-1,6-діоат, гідроксибензоат, γ -гідроксибутират, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксietансульфонат, йодид, ізобутират, лактат, малеат, малонат, метансульфонат, манделат, метафосфат, 30 метансульфонат, метоксибензоат, метилбензоат, моногідрофосфат, 1-нафталінсульфонат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, нітрат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, фосфат, пікрат, півалат, пропіонат, піросульфат, пірофосфат, пропіолат, фталат, фенілацетат, фенілбутират, пропансульфат, саліцилат, сукцинат, сульфат, сульфід, сукцинат, суберат, себакат, сульфонат, тарtrat, тіоціанат, тозилатундеконат і ксилосульфонат.

35 Крім того, сполуки, описані в цьому документі, можуть бути одержані у вигляді фармацевтично прийнятних солей, утворених за рахунок реакції форми вільної основи сполуки з фармацевтично прийнятною неорганічною або органічною кислотою, включаючи, але не обмежуючись ними, неорганічні кислоти, такі як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота, метафосфорна кислота тощо; та органічні
40 кислоти, такі як оцтова кислота, пропіонова кислота, гексанова кислота, циклопентанпропіонова кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, молочна кислота, маленова кислота, бурштинова кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, п-толуолсульфонова кислота, винна кислота, трифтороцтова кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, 3-(4-гідроксибензоїл)бензойна кислота, корична кислота, мигдальна кислота, 45 арилсульфонова кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, 1,2-етандисульфонова кислота, 2-гідроксietансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, 2-нафталінсульфонова кислота, 4-метилбіцикло-[2.2.2]окт-2-ен-1-карбонова кислота, глюкогоптонова кислота, 4,4'-метиленбіс-(3-гідрокси-2-ен-1-карбонова кислота), 3-фенілпропіонова кислота, триметилоцтова кислота, третинна бутилоцтова кислота, лаурилсірчана кислота, глюконова кислота, глутамінова кислота, гідроксинафтоєва кислота, саліцилова кислота, стеаринова кислота та муконова кислота.

У деяких варіантах реалізації, ті сполуки, описані в цьому документі, які містять вільну кислотну групу, реагують з відповідною основою, такою як гідроксид, карбонат, бікарбонат, сульфат, фармацевтично прийнятної катіону металу, з аміаком або з фармацевтично
55 прийнятним органічним первинним, вторинним, третинним або четвертинним аміном. Типові солі включають лужно- або лужноземельні солі, такі як солі літію, натрію, калію, кальцію та магнію, а також солі алюмінію тощо. Ілюстративні приклади основ включають гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид холіну, карбонат натрію, $N^+(C_{1-4}alkyl)_4$ тощо.

Типові органічні аміни, придатні для утворення солей приєднання основи, включають
60 етиламін, діетиламін, етилендіамін, етаноламін, діетаноламін, піперазин тощо. Слід розуміти,

що описані в цьому документі сполуки також включають кватернізацію будь-яких основних азотовмісних груп, які вони містять. У деяких варіантах реалізації за допомогою такої кватернізації одержують водо- або олієрозчинні або дисперговані продукти.

Сольвати

У деяких варіантах реалізації сполуки, описані в цьому документі, існують у вигляді сольватів. Це розкриття передбачає способи лікування захворювань шляхом введення таких сольватів. Цей винахід також передбачає способи лікування захворювань шляхом введення таких сольватів у вигляді фармацевтичних композицій.

Сольвати містять або стехіометричні або нестехіометричні кількості розчинника, і, в деяких варіантах реалізації, утворюються під час процесу кристалізації з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол тощо. Гідрати утворюються, коли розчинником є вода, або утворюються алкоголяти, коли розчинником є спирт. Сольвати сполук, описаних у цьому документі, можуть бути без проблем одержані або утворені під час описаних у цьому документі процесів. Тільки як приклад, гідрати сполук, описаних у цьому документі, можна зручно одержати шляхом перекристалізації із суміші водно-органічних розчинників, застосовуючи органічні розчинники, включаючи, але не обмежуючись ними, діоксан, тетрагідрофуран або метанол. Крім того, сполуки, забезпечені в цьому документі, можуть існувати в несольватованих, а також у сольватованих формах. Загалом, сольватовані форми вважаються еквівалентними несольватованим формам для цілей сполук і способів, забезпечених у цьому документі.

Таутомери

У деяких ситуаціях сполуки існують у вигляді таутомерів. Сполуки, описані в цьому документі, включають всі можливі таутомери в формулах, описаних у цьому документі. Таутомери являють собою сполуки, які взаємоперетворюються шляхом міграції атома гідрогену, що супроводжується перемиканням одинарного зв'язку та сусіднього подвійного зв'язку. У зв'язках, де можлива таутомеризація, буде існувати хімічна рівновага таутомерів. Розглянуті всі таутомерні форми сполук, розкритих у цьому документі. Точне співвідношення таутомерів залежить від кількох факторів, включаючи температуру, розчинник і pH.

В іншому аспекті запропоновані гідрати або метаболіти будь-якої з вищезгаданих сполук.

В іншому аспекті запропоновані фармацевтичні композиції, що містять будь-яку з вищезгаданих сполук разом із фармацевтично прийнятним ексципієнтом.

В іншому аспекті в цьому документі описане застосування сполуки, описаної в цьому документі, у виробництві лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції у пацієнта.

В іншому аспекті запропоновані способи лікування ссавця, який потребує такого лікування, що включають введення ссавцю антибактеріальної ефективної кількості будь-якої з вищезгаданих сполук із частотою та тривалістю, достатніми для забезпечення сприятливого впливу на ссавця. В одному варіанті реалізації ссавець має бактеріальну інфекцію, яка є стійкою до лікування ариломіцином A2. У додатковому варіанті реалізації бактеріальна інфекція, викликана різновидами збудників бактеріальної інфекції, є інфекцією *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Aeromonas hydrophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Francisella tularensis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Haemophilus ducreyi*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *Branhamella catarrhalis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Borrelia burgdorferi*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Kingella*, *Moraxella*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides* гомологічної групи 3452A, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides splanchnicus*, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus*

intermedius, *Staphylococcus hyicus* підвид *hyicus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis* або *Staphylococcus saccharolyticus*.

В іншому варіанті реалізації бактеріальна інфекція являє собою інфекцію, пов'язану з грамнегативною бактерією. У таких варіантах реалізації грамнегативними бактеріями можуть бути, наприклад, *Escheria coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Chlamydia trachomatis*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Helicobacter pylori*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae*, *Vibrio cholerae*, *Pseudomonas stutzeri*, *Ralstonia solanacearum*, або *Xylella fastidiosa*.

У визначених варіантах реалізації бактеріальна інфекція являє собою інфекцію неферментуючими бактеріями. Такими неферментуючими бактеріями можуть бути, наприклад, *Acinetobacter baumannii*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Bordetella pertussis*, *Burkholderia cepacia* (також відомі як *Pseudomonas cepacia*), *Burkholderia pseudomallei* (також відомі як *Pseudomonas pseudomallei*), *Elizabethkingia meningoseptica* (також відомі як *Chryseobacterium meningosepticum*), *Moraxella catarrhalis* (також відомі як *Branhamella catarrhalis*), *Pseudomonas aeruginosa* або *Stenotrophomonas maltophilia* (також відомі як *Pseudomonas maltophilia*).

В іншому варіанті реалізації бактеріальна інфекція є опосередкованою *lepB* інфекцією.

У додатковому варіанті реалізації, бактеріальна інфекція являє собою інфекцію грампозитивними бактеріями.

У додатковому варіанті реалізації запропоновані способи лікування ссавця, який потребує такого лікування, що включають введення ссавцю другого терапевтичного агента будь-якого з вищезгаданих способів лікування. В іншому варіанті реалізації другий терапевтичний агент не є інгібітором *SpsB* або *lepB*. В іншому варіанті реалізації другий терапевтичний агент є аміноглікозидним антибіотиком, фторхінолоновим антибіотиком, β -лактамним антибіотиком, макролідним антибіотиком, глікопептидним антибіотиком, рифампіцином, хлорамфеніколом, фторамфеніколом, колістином, мупіроцином, бацитрацином, даптоміцином або лінезолідом.

У деяких варіантах реалізації запропонований спосіб лікування бактеріальної інфекції у пацієнта, переважно людини, причому лікування включає введення терапевтично або фармакологічно ефективної кількості комбінації: 1) β -лактамного антибіотика; та 2) сполуки, розкритої в цьому документі або її фармацевтично прийнятної солі, сольову або стереоізомеру; та 3) фармацевтично прийнятного носія. У варіантах здійснення, в яких β -лактамний антибіотик застосовується в комбінації зі сполукою, розкритою в цьому документі, β -лактамним антибіотиком може бути карбапенем, цефалоспорин, цефаміцин, монобактам або пеніцилін. Типові карбапенемні антибіотики, застосовні в способах винаходу, включають ертапенем, іміпенем, біапенем і меропенем. Типові цефалоспоринові антибіотики, застосовні в способах винаходу, включають цефтобіпрол, цефтаролін, цефіпрол, цефозопран, цефепім, цефотаксим і цефтріазон. Типові пеніцилінові антибіотики, застосовні в способах винаходу, включають ампіцилін, амоксицилін, піперацилін, оксацилін, флоксацилін, метицилін і нафцилін. У деяких варіантах реалізації винаходу β -лактама можна вводити з інгібітором β -лактамази. У деяких варіантах реалізації винаходу карбапенем можна вводити з інгібітором DHP, наприклад, циластатином.

У різних варіантах реалізації винаходу, в яких описана в цьому документі сполука та β -лактамний антибіотик застосовуються в комбінації, β -лактамний антибіотик і сполуку, розкриті в цьому документі, можна вводити послідовно або одночасно. Переважно, β -лактамний антибіотик та сполуку, розкриті в цьому документі, вводять разом. При одночасному введенні β -лактамний антибіотик та сполуку, розкриті в цьому документі, можна вводити в одній композиції або в окремих композиціях. При послідовному введенні спочатку можна вводити β -лактама або сполуку, розкриті в цьому документі. Після введення першої сполуки іншу сполуку вводять, наприклад, протягом від 1 до 60 хвилин, наприклад, протягом 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 30 або 60 хвилин. В одному аспекті винаходу, коли застосовується інгібітор β -лактамази, його можна вводити окремо або у композиції зі сполукою, розкритою в цьому документі, та/або β -лактамним антибіотиком. В одному аспекті винаходу, коли інгібітор DHP застосовується для покращення стабільності карбапенему, його можна вводити окремо або у композиції зі сполукою, розкритою в цьому документі, та/або карбапенемом.

Крім того, в цьому документі описані фармацевтичні композиції, що містять сполуку, розкриті в цьому документі, фармацевтично прийнятний носій і, необов'язково, β -лактамний антибіотик. У варіантах реалізації, де застосовується комбінація, β -лактамний антибіотик і сполука, розкриті в цьому документі, присутні в таких кількостях, що їх комбінація становить терапевтично ефективну кількість. Через ефект потенціації сполуки, розкритої в цьому документі, кількість β -лактамного антибіотика в комбінації може бути меншою, ніж кількість β -

лактамного антибіотика, що застосовується окремо. У визначених варіантах реалізації композиція додатково містить антибіотик β-лактамази.

У додатковому варіанті реалізації, де β-лактамним антибіотиком є карбапенем, забезпечується фармацевтична композиція, що містить карбапенемний антибіотик, інгібітор DHP, сполуку, розкриту в цьому документі, та фармацевтично прийнятний носій. У деяких варіантах реалізації, в яких β-лактамний антибіотик є карбапенемом, карбапенемний антибіотик переважно вибирають із групи, що складається з ертапенему, іміпенему та меропенему.

У деяких варіантах реалізації запропонована сполука, розкрита в цьому документі, для застосування у лікуванні бактеріальної інфекції. У деяких варіантах реалізації запропонована сполука, розкрита в цьому документі, у комбінації з одним або більше додатковими терапевтичними агентами, включаючи β-лактамний антибіотик, для застосування в лікуванні бактеріальної інфекції. У деяких варіантах реалізації запропонована сполука, розкрита в цьому документі, для застосування як ліків для лікування бактеріальної інфекції. У деяких варіантах реалізації запропонована сполука, розкрита в цьому документі, у поєднанні з одним або більше додатковими терапевтичними агентами, включаючи β-лактамний антибіотик, для застосування як ліків для лікування бактеріальної інфекції. У деяких варіантах реалізації запропонована сполука, розкрита в цьому документі, для застосування при одержанні ліків для лікування бактеріальної інфекції. У деяких варіантах реалізації запропонована сполука, розкрита в цьому документі, у поєднанні з одним або більше додатковими терапевтичними агентами, включаючи β-лактамний антибіотик, для застосування у виготовленні лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції.

У деяких варіантах реалізації, описаних у цьому документі, сполука, розкрита в цьому документі, може посилити активність β-лактамного антибактеріального агента шляхом індукування сприйнятливості до антибактеріального засобу у стійкого до ліків штаму, такого як MRSA. У деяких варіантах реалізації сполука, розкрита в цьому документі, може посилити активність β-лактамного антибактеріального агента шляхом зменшення дози антибактеріального засобу, необхідної для терапевтичного ефекту у разі чутливого до лікарського засобу штаму. Наприклад, якщо сполука, розкрита в цьому документі, знижує мінімальну інгібувальну концентрацію (MIK) антибактеріального засобу (де MIK є мінімальною концентрацією антибактеріального засобу, яка повністю пригнічує ріст) у чутливому штамі, тоді така обробка може переважно забезпечувати зменшення кількості антибактеріального засобу, яку вводять (може зменшити побічні ефекти антибіотика), або зменшення частоти введення. У деяких варіантах реалізації сполуки, розкриті в цьому документі, можуть посилити активність антибактеріального агента, такого як карбапенем, для запобігання появі резистентної субпопуляції в гетерогенній бактеріальній популяції з резистентною субпопуляцією.

Потенціатори можна застосовувати для посилення активності антибактеріальних засобів, клінічна ефективність яких була обмежена збільшенням поширеності резистентних штамів. У деяких варіантах реалізації, описаних у цьому документі, сполука, розкрита в цьому документі, застосовується як потенціатор, причому сполуку, описану в цьому документі, можна вводити разом із β-лактамним антибіотиком (одночасно або послідовно), щоб забезпечити ефективне лікування інфекції, пов'язаної з резистентною бактерією, або зменшити кількість антибактеріального засобу необхідного для лікування інфекції.

В одному варіанті реалізації запропонована сполука, описана в цьому документі, яка проявляє антибіотичну активність, придатна для лікування бактеріальних інфекцій, таких як, наприклад, різні штами *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *B. subtilis* та *E. coli*, включаючи види, стійкі до багатьох відомих антибіотиків, такі як метицилін-резистентні *S. aureus* (MRSA), стійкі до ванкомицину види *Enterococcus* (VRE), мультирезистентні *E. faecium*, резистентні до макролідів *S. aureus* і *S. epidermidis* і стійкі до лінезоліду *S. aureus* і *E. faecium*.

Staphylococcus aureus, резистентні до метициліну

Staphylococcus aureus (*S. aureus*), сферична бактерія є найбільш поширеною причиною стафілококових інфекцій. Відомо, що *S. aureus* викликає ряд захворювань від незначних шкірних інфекцій, таких як прищі, імпетиго, фурункули, целюліт, фолікуліт, фурункули, карбункули, синдром ошпареної шкіри, абсцеси, до небезпечних для життя захворювань, таких як пневмонія, менінгіт, остеомієліт, ендокардит, синдром токсичного шоку та септицемія. Крім того, *S. aureus* є однією з найпоширеніших причин внутрішньолікарняних інфекцій, що часто викликає інфекції післяопераційних ран.

Метицилін був введений наприкінці 1950-х років для лікування інфекцій, спричинених стійкими до пеніциліну *S. aureus*. Раніше повідомлялося, що ізоляти *S. aureus* набули стійкості до метициліну (метицилін-резистентні *S. aureus*, MRSA). Ген стійкості до метициліну (*mecA*) кодує стійкий до метициліну пеніцилін-зв'язувальний білок, якого немає у чутливих штамів.

месА переноситься на мобільному генетичному елементі, стафілококовій касетній хромосомі мес (SCCмес), для якої описано чотири форми, що відрізняються за розміром і генетичним вмістом. Стійкий до метициліну пеніцилін-з'язувальний білок забезпечує стійкість до β -лактамних антибіотиків і запобігає їх клінічному застосуванню під час інфекцій MRSA.

В одному аспекті запропонований спосіб лікування суб'єкта, який має резистентну бактерію, що включає введення суб'єкту сполуки, розкритої в цьому документі або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру. В одному варіанті реалізації бактерія являє собою грампозитивну бактерію. В іншому варіанті реалізації грампозитивна бактерія являє собою *S. aureus*. У додатковому варіанті реалізації, *S. aureus* є стійкою або рефрактерною до бета-лактамних антибіотиків. У ще одному додатковому варіанті реалізації, бета-лактамний антибіотик належить до класу пеніцилінів. У додатковому варіанті реалізації бета-лактамний антибіотик являє собою метицилін. У ще одному варіанті реалізації суб'єкт має стійкі до метициліну бактерії *S. aureus*. В одному варіанті реалізації бета-лактамний антибіотик являє собою флуклоксацилін. В іншому варіанті реалізації запропонований спосіб лікування суб'єкта, що має бактерії, стійкі до диклоксациліну, що включає введення суб'єкту сполуки, розкритої в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру, причому суб'єкт є рефрактерним до диклоксациліну. У цьому документі також розкривається спосіб лікування суб'єкта, який має стійкі до метициліну бактерії, що включає введення сполуки, розкритої в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру, де було визначено, що суб'єкт має стійкі до метициліну бактерії. В одному варіанті реалізації суб'єкт проходить скринінг на бактерії, стійкі до метициліну. В іншому варіанті реалізації, скринінг суб'єкта проводиться за допомогою посіву з носа. У додатковому варіанті реалізації бактерії, стійкі до метициліну, виявляють шляхом промивання ніздрі(-в) суб'єкта та виділення бактерій. В іншому варіанті реалізації, ПЛР у реальному часі та/або кількісна ПЛР застосовується для визначення того, чи має суб'єкт стійкі до метициліну бактерії.

В одному варіанті реалізації запропонований спосіб лікування суб'єкта, який має бактерії, стійкі до цефалоспорино першого покоління, що включає введення сполуки, розкритої в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольовату або стереоізомеру, причому суб'єкт є рефрактерним до цефалоспорино першого покоління. В одному варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефалоспоринів першого покоління. У додатковому варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефацетрилу. В іншому варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефрадицину. У ще одному варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефалексину. В одному варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефалогліцину. В іншому варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефалонію. В іншому варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефалоридину. У ще одному варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефалотину. У додатковому варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефепірину. У ще одному додатковому варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефатрізину. В одному варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефазофуру. В іншому варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефтадону. У ще одному варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефазоліну. У додатковому варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефрадину. У ще одному додатковому варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефроксадину. В одному варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефтезолу.

В одному варіанті реалізації запропонований спосіб лікування суб'єкта, який має бактерії, стійкі до цефалоспориного другого покоління, що включає введення сполуки, розкритої в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольову або стереоізомеру, причому суб'єкт є рефрактерним до цефалоспориного другого покоління. В іншому варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефалоспориного другого покоління. У додатковому варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефаклору. В іншому варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефотетану. У ще одному варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефпрозілу. В одному варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефуроксиму. В іншому варіанті реалізації бактерії є стійкими до цеффузонаму. В іншому варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефметазолу. У ще одному варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефотетану. У додатковому варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефокситину.

В одному варіанті реалізації запропонований спосіб лікування суб'єкта, який має бактерії, стійкі до цефалоспору третього покоління, що включає введення сполуки, описаної в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольовату або стереоізомеру, причому суб'єкт є рефрактерним до цефалоспору третього покоління. В іншому варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефалоспору третього покоління. У додатковому варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефкапену. В іншому варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефдалоксиму. У ще одному варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефдиніру. В одному варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефдиторену. В іншому варіанті реалізації бактерії є стійкими до

цефіксиму. В іншому варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефменоксиму. У ще одному варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефодизиму. У додатковому варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефотаксиму. У ще одному додатковому варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефпімізолу. В одному варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефподоксиму. В іншому варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефтерама. У ще одному варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефтібутену. У додатковому варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефтіофуру. У ще одному додатковому варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефтіолену. В одному варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефтізоксиму. В іншому варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефтріаксону. У ще одному варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефоперазону. У ще одному додатковому варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефтазидиму.

В одному варіанті реалізації запропонований спосіб лікування суб'єкта, що має бактерії, стійкі до цефалоспориного четвертого покоління, що включає введення сполуки, розкритої в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру, причому суб'єкт є рефрактерним до цефалоспориного четвертого покоління. В іншому варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефалоспориного четвертого покоління. У додатковому варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефклідину. В іншому варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефепіму. У ще одному варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефлупренаму. В одному варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефозелісу. В іншому варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефозопрану. В іншому варіанті реалізації бактерії є стійкими до цефпріому. У ще одному варіанті реалізації бактерії є рефрактерними до цефхіному.

В одному варіанті реалізації запропонований спосіб лікування суб'єкта, який має стійкі до карбапенему бактерії, що включає введення сполуки, розкритої в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру, причому суб'єкт є рефрактерним до карбапенему. В іншому варіанті реалізації бактерії є стійкими до карбапенему. У додатковому варіанті реалізації бактерії є стійкими до іміпенему. В іншому варіанті реалізації бактерії є стійкими до меропенему. У ще одному варіанті реалізації бактерії є стійкими до ертапенему. В одному варіанті реалізації бактерії є стійкими до фаропенему. В іншому варіанті реалізації бактерії є стійкими до доріпенему. В іншому варіанті реалізації бактерії є стійкими до паніпенему. У ще одному варіанті реалізації бактерії є стійкими до біапенему,

Staphylococcus aureus із проміжною чутливістю до ванкоміцину та резистентні до ванкоміцину

Staphylococcus aureus, резистентні до ванкоміцину, та *Staphylococcus aureus* із проміжною чутливістю до ванкоміцину є специфічним типом стійких до антимікробних препаратів бактерій *Staph*, які є рефрактерними до лікування ванкоміцином. Ізоляти *S. aureus*, для яких МІК ванкоміцину становить 4-8 мкг/мл, класифікуються як такі, що мають проміжну чутливість до ванкоміцину, а ізоляти, для яких МІК ванкоміцину ≥ 16 мкг/мл, класифікуються як стійкі до ванкоміцину (Інститут клінічних та лабораторних стандартів/NCCLS. Стандарти ефективності тестування на антимікробну чутливість. Шістнадцятий інформаційний додаток. M100-S16. Wayne, PA: CLSI, 2006).

Як використано в цьому документі, термін "мінімальна інгібувальна концентрація" (МІК) стосується найнижчої концентрації антибіотика, яка необхідна для інгібування росту бактеріального ізоляту *in vitro*. Поширеним методом визначення МІК антибіотика є приготування кількох пробірок, що містять послідовні розведення антибіотика, які потім інокують бактеріальним ізолятом, що представляє інтерес. МІК антибіотика визначається з пробірки з найменшою концентрацією, яка не показує помутніння (без росту).

В одному аспекті запропонований спосіб лікування суб'єкта з бактеріальною інфекцією, що включає введення суб'єкту сполуки, розкритої в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру, причому бактеріальна інфекція містить бактерії *Staphylococcus aureus* із проміжною чутливістю до ванкоміцину. В одному варіанті реалізації, бактерії *Staphylococcus aureus* із проміжною чутливістю до ванкоміцину мають МІК між приблизно 4 до приблизно 8 мкг/мл. В іншому варіанті реалізації, бактерії *Staphylococcus aureus* із проміжною чутливістю до ванкоміцину мають МІК приблизно 4 мкг/мл. У ще одному варіанті реалізації, бактерії *Staphylococcus aureus* із проміжною чутливістю до ванкоміцину мають МІК приблизно 5 мкг/мл. У додатковому варіанті реалізації, бактерії *Staphylococcus aureus* із проміжною чутливістю до ванкоміцину мають МІК приблизно 6 мкг/мл. У ще одному додатковому варіанті реалізації, бактерії *Staphylococcus aureus* із проміжною чутливістю до ванкоміцину мають МІК приблизно 7 мкг/мл. В одному варіанті реалізації, бактерії *Staphylococcus aureus* із проміжною чутливістю до ванкоміцину мають МІК приблизно 8 мкг/мл.

В іншому аспекті запропонований спосіб лікування суб'єкта з бактеріальною інфекцією, що включає введення суб'єкту сполуки, розкритої в цьому документі, або її фармацевтично

прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру, причому бактеріальна інфекція містить стійку до ванкоміцину бактерію *Staphylococcus aureus*. В одному варіанті реалізації, стійкі до ванкоміцину бактерії *Staphylococcus aureus* мають MİK між приблизно 16 мкг/мл. В іншому варіанті реалізації, стійкі до ванкоміцину бактерії *Staphylococcus aureus* мають MİK приблизно ≥ 16 мкг/мл. У ще
 5 одному варіанті реалізації, стійкі до ванкоміцину бактерії *Staphylococcus aureus* мають MİK приблизно 20 мкг/мл. У додатковому варіанті реалізації, стійкі до ванкоміцину бактерії *Staphylococcus aureus* мають MİK приблизно 25 мкг/мл.

В одному варіанті реалізації стани, які лікуються за допомогою сполук, описаних у цьому документі, включають, але не обмежуються ними, ендокардит, остеомієліт, менінгіт, інфекції
 10 шкіри та структур шкіри, інфекції сечостатевого шляху, абсцеси та некротичні інфекції. В іншому варіанті реалізації сполуки, розкриті в цьому документі, застосовуються для лікування станів, таких як, але не обмежуючись ними, інфекції діабетичної стопи, пролежні, опікові інфекції, інфекції ран від укусів тварин або людей, синергетично-некротична гангрена, некротичний фасциїт, внутрішньочеревна інфекція, пов'язана з порушенням кишкового бар'єра, інфекція
 15 органів малого таза, пов'язана з порушенням кишкового бар'єра, аспіраційна пневмонія та післяопераційні інфекції ран. В іншому варіанті реалізації, стани, перелічені в цьому документі, викликані, містять або призводять до наявності VISA та/або VRSA.

Ентерококи, стійкі до ванкоміцину

Ентерококи являють собою бактерії, які зазвичай присутні в кишечнику людини та в жіночих
 20 статевих шляхах і часто зустрічаються в навколишньому середовищі. Ці бактерії іноді викликають інфекції. У деяких випадках ентерококи стають стійкими до ванкоміцину (також відомі як ванкоміцинрезистентні ентерококи або VRE). Поширені форми стійкості до ванкоміцину зустрічаються у штамів ентерококів, що передбачає надбання набору генів, що кодують білки, які спрямовують попередники пептидогліканів на включення D-Ala-D-Lac замість
 25 D-Ala-D-Ala. Існує шість різних типів резистентності до ванкоміцину, які демонструє ентерокок: Van-A, Van-B, Van-C, Van-D, Van-E та Van-F. У деяких випадках Van-A VRE резистентний як до ванкоміцину, так і до тейкопланіну, тоді як в інших випадках Van-B VRE є резистентним до ванкоміцину, але чутливим до тейкопланіну; в інших випадках Van-C є частково резистентним до ванкоміцину та чутливим до тейкопланіну.

В одному аспекті запропонований спосіб лікування суб'єкта, який має резистентні до ванкоміцину ентерококи, що включає введення суб'єкту сполуки, розкритої в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру, причому ентерококи розвинули стійкість до ванкоміцину. В одному варіанті реалізації суб'єкт попередньо лікувався ванкоміцином протягом тривалого проміжку часу. В іншому варіанті реалізації суб'єкт був
 35 госпіталізований. У ще одному варіанті реалізації, суб'єкт має ослаблену імунну систему, як, наприклад, у пацієнтів у відділеннях інтенсивної терапії або в онкологічних відділеннях або відділеннях трансплантації. У додатковому варіанті реалізації суб'єкт переніс хірургічні процедури, такі як, наприклад, операція на черевній порожнині або грудній клітці. У ще одному додатковому варіанті реалізації суб'єкт був інфікований VRE. В одному варіанті реалізації
 40 суб'єкт має медичний пристрій, у якому розвинулася інфекція. В іншому варіанті реалізації медичний пристрій являє собою сечовий катетер або центральний внутрішньовенний (IV) катетер.

В іншому варіанті реалізації запропонований спосіб лікування суб'єкта, який має резистентні до ванкоміцину ентерококи, що включає введення суб'єкту сполуки, описаної в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру, причому ентерокок має
 45 Van-A резистентність.

В іншому варіанті реалізації запропонований спосіб лікування суб'єкта, який має резистентні до ванкоміцину ентерококи, що включає введення суб'єкту сполуки, розкритої в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру, причому
 50 ентерокок має Van-B резистентність.

В іншому варіанті реалізації запропонований спосіб лікування суб'єкта, який має резистентні до ванкоміцину ентерококи, що включає введення суб'єкту сполуки, розкритої в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомеру, причому ентерокок має Van-C резистентність.

Введення та фармацевтичні композиції

Фармацевтичні композиції, описані в цьому документі, містять терапевтично ефективну кількість описаної в цьому документі сполуки (тобто сполуки, розкритої в цьому документі), складеної разом з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями. Використовуваний в цьому документі термін "фармацевтично прийнятний носій" позначає нетоксичний, інертний
 60 твердий, напівтвердий або рідкий наповнювач, розріджувач, інкапсулювальний матеріал або

допоміжний склад будь-якого типу. Деякими прикладами матеріалів, які можуть служити фармацевтично прийнятними носіями, є цукри, такі як лактоза, глюкоза та сахароза; крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль і картопляний крохмаль; целюлоза та її похідні, такі як карбоксиметилцелюлоза натрію, етилцелюлоза та ацетат целюлози; порошкоподібний трагакант; солод; желатин; тальк; ексципієнти, такі як масло какао та воски для супозиторіїв; олії, такі як арахісова олія, бавовняна олія, сафлорова олія, кунжутна олія, оливкова олія, кукурудзяна олія та соєва олія; гліколі, такі як пропіленгліколь; естери, такі як етилолеат і етиллаурат; агар; буферні агенти, такі як гідроксид магнію та гідроксид алюмінію; альгінова кислота; апірогенна вода; ізотонічний фізіологічний розчин; розчин Рінгера; етиловий спирт; і фосфатні буферні розчини, а також інші нетоксичні сумісні змащуючі агенти, такі як лаурилсульфат натрію і стеарат магнію, а також барвники, агенти для вивільнення, агенти для покриття, підсолоджувачі, ароматизатори та віддушки, консерванти й антиоксиданти також можуть бути присутніми в фармацевтичній композиції на думку розробника. Фармацевтичні композиції, описані в цьому документі, можна вводити людям та іншим тваринам перорально, ректально, парентерально, внутрішньоочистерально, інтравігально, інтраперитонеально, місцево (як порошки, мазі або краплі), букально або у вигляді перорального або назального спрею, або рідинного аерозолю або сухого порошку для інгаляцій.

Рідкі лікарські форми для перорального застосування включають фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи та еліксири. На додаток до активних сполук, рідкі лікарські форми можуть містити інертні розріджувачі, які зазвичай застосовуються в цій галузі техніки, такі як, наприклад, вода або інші розчинники, солюбілізувальні агенти та емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, олії (зокрема, бавовняна, арахісова, кукурудзяна, олія зародків, оливкова, рицинова та кунжутна олії), гліцерин, тетрагідрофуриловий спирт, поліетиленгліколі та естери жирних кислот і сорбітану та їх суміші. Крім інертних розріджувачів пероральні фармацевтичні композиції можуть також включати ад'юванти, такі як змочувальні агенти, емульгувальні та суспендувальні агенти, підсолоджувачі, смако-ароматичні добавки та ароматизатори.

Препарати для ін'єкцій, наприклад стерильні ін'єкційні водні або масляні суспензії, необов'язково складають відповідно до відомого рівня техніки з використанням відповідних диспергувальних або зволожувальних агентів і суспендуєчих агентів. Стерильний лікарський засіб для ін'єкцій необов'язково являє собою стерильний розчин для ін'єкцій, суспензію або емульсію в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі. До прийнятних носіїв і розчинників, які можна застосовувати, належать вода, розчин Рінгера, U.S.P. та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні нелеткі олії зазвичай застосовуються як розчинник або суспендувальні середовища. Для цієї мети можна використовувати будь-яку м'яку нелетку олію включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, для одержання композицій для ін'єкції використовуються жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

Композиції для ін'єкцій можна стерилізувати, наприклад, шляхом фільтрування через фільтр, що затримує бактерії, або шляхом включення стерилізувальних агентів у формі стерильних твердих фармацевтичних композицій, які можна розчиняти або диспергувати в стерильній воді або іншому стерильному середовищі для ін'єкцій перед застосуванням.

Щоб продовжити дію лікарського засобу, часто бажано уповільнити всмоктування лікарського засобу при підшкірному або внутрішньом'язовому введенні. Це може бути необов'язково досягнуто шляхом застосування рідкої суспензії кристалічного або аморфного матеріалу з поганою розчинністю у воді. Швидкість всмоктування лікарського засобу тоді залежить від швидкості його розчинення, яка, своєю чергою, може залежати від розміру кристалів і кристалічної форми, в альтернативному варіанті вповільнене всмоктування парентерально введеної форми лікарського засобу необов'язково досягають шляхом розчинення або суспендування лікарського засобу в масляному носії. Депо-форми для ін'єкцій виготовляються шляхом формування мікрокапсульних матриць лікарського засобу в біорозкладних полімерах, таких як полілактид-полігліколід. Залежно від співвідношення лікарського засобу до полімеру та природи конкретного полімеру, що використовується, швидкість вивільнення лікарського засобу можна контролювати. Приклади інших полімерів, що біорозкладаються, включають полі(ортоетери) і полі(ангідриди). Суміші для депо-ін'єкцій необов'язково готують шляхом заключення лікарського засобу в ліпосоми або мікроемульсії, які сумісні з тканинами організму.

Композиції для ректального або вагінального введення переважно являють собою супозиторії, які можна одержати шляхом змішування описаної в цьому документі сполуки (тобто

сполуки, розкритої в цьому документі) з відповідними не подразнювальними ексципієнтами або носіями, такими як масло какао, поліетиленгліколь або віск для супозиторіїв, які є твердими за температури навколишнього середовища, але рідкими за температури тіла, і, отже, тануть у прямій кишці або вагінальній порожнині та вивільняють активну речовину.

5 Тверді лікарські форми для перорального введення включають капсули, таблетки, пігулки, порошки та гранули. У таких твердих лікарських формах активну сполуку змішують принаймні з одним інертним, фармацевтично прийнятним ексципієнтом або носієм, таким як цитрат натрію або дикальцій фосфат, і/або а) розширювачами або наповнювачами, такими як крохмаль, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт і кремнієва кислота, б) зв'язувальними речовинами, такими як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгінати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза та акація, в) зволожувачами, такими як гліцерин, г) дезінтеграторами, такими як агар-агар, карбонат кальцію, картопляний крохмаль або крохмаль із тапіоки, альгінова кислота, певні силікати та карбонат натрію, д) агентами, що уповільнюють розчинення, такими як парафін, е) прискорювачами всмоктування, такими як сполуки четвертинного амонію, є) зволожувачами, такими як, наприклад, ацетиловий спирт і моностеарат гліцерину, ж) абсорбентами, такими як каолін і бентонітова глина, та з) мастилами, такими як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію та їх суміші. У разі капсул, таблеток і пігулок лікарська форма необов'язково може також містити буферні агенти.

20 Тверді фармацевтичні композиції подібного типу також можуть необов'язково використовуватися як наповнювачі в м'яких і твердих желатинових капсулах із використанням таких ексципієнтів, як лактоза або молочний цукор, а також поліетиленгліколі з високою молекулярною масою тощо.

25 Тверді лікарські форми таблеток, драже, капсул, пігулок і гранул можуть бути одержані з покриттями та оболонками, такими як ентросолюбільні покриття та інші покриття, добре відомі в галузі складання фармацевтичних композицій. Вони необов'язково містять агенти для помутніння, а також можуть мати такий склад, що вивільняє активний інгредієнт(и) лише або переважно у певній частині кишкового тракту, необов'язково, уповільненим чином. Приклади композицій для заливки, які можуть бути використані, включають полімерні речовини та віск.

30 Тверді фармацевтичні композиції подібного типу також можуть необов'язково використовуватися як наповнювачі в м'яких і твердих желатинових капсулах із використанням таких ексципієнтів, як лактоза або молочний цукор, а також поліетиленгліколі з високою молекулярною масою тощо.

35 Активні сполуки також можуть бути в мікрокапсульованій формі з одним або більше ексципієнтами, як зазначено вище. Тверді лікарські форми таблеток, драже, капсул, пігулок і гранул можуть бути приготовані з покриттями та оболонками, такими як ентросолюбільне покриття, покриття, які контролюють вивільнення та інші покриття, добре відомі в галузі складання фармацевтичних композицій. У таких твердих лікарських формах активну сполуку необов'язково змішують із принаймні одним інертним розчинником, таким як сахароза, лактоза або крохмаль. Такі лікарські форми можуть необов'язково містити, як заведено в практиці, додаткові речовини, відмінні від інертних розріджувачів, наприклад, змащувальні речовини для таблетування та інші допоміжні речовини для таблетування, такі як стеарат магнію та мікрокристалічна целюлоза. У разі капсул, таблеток і пігулок лікарська форма може необов'язково містити буферні агенти. Вони необов'язково містять агенти для помутніння, а також можуть мати такий склад, що вивільняє активний інгредієнт(и) лише або переважно у певній частині кишкового тракту, необов'язково, уповільненим чином. Приклади композицій для заливки, які можуть бути використані, включають полімерні речовини та віск.

45 Лікарські форми для місцевого або трансдермального введення сполуки, описаної в цьому документі, включають мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, порошки, розчини, спреї, інгалятори або пластирі. Активний компонент змішується в стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм і будь-якими необхідними консервантами або буферами, які є необов'язковими. Також передбачені офтальмологічні склади, вушні краплі тощо.

50 Мазі, пасти, креми та гелі можуть містити, крім активної сполуки, описаної в цьому документі, ексципієнти, такі як тваринні та рослинні жири, олії, віск, парафін, крохмаль, трагакант, похідні целюлози, поліетиленгліколі, силікони, бентоніти, кремнієва кислота, тальк і оксид цинку або їх суміші.

55 Композиції, описані в цьому документі, необов'язково створені для доставлення у вигляді рідкого аерозолі або сухого порошку для інгаляції. Рідкі аерозольні склади необов'язково розпилюються переважно в розмірах частинок, які можуть бути доставлені в термінальні та респіраторні бронхіоли, де знаходяться бактерії у пацієнтів з бронхіальними інфекціями, такими як хронічний бронхіт і пневмонія. Патогенні бактерії зазвичай присутні в дихальних шляхах аж

до бронхів, бронхіол і паренхіми легенів, особливо в термінальних і респіраторних бронхіолах. Під час загострення інфекції бактерії також можуть бути присутніми в альвеолах. Суміші рідкого аерозолі та сухого порошку для інгаляцій переважно доставляють по всьому ендобронхіальному дереву до кінцевих бронхіол і, зрештою, до паренхіматозної тканини.

Аерозольні суміші, описані в цьому документі, необов'язково доставляють з використанням пристрою для утворення аерозолі, такого як струмінь, вібраційна пориста пластина або ультразвуковий розпилювач, переважно вибраний для утворення аерозольних частинок із середнім діаметром переважно від 1 до 5 мікрон. Крім того, композиція переважно має збалансовану осмоляльну іонну силу та концентрацію хлориду, а також найменший об'єм, що піддається аерозолюванню, здатний доставити ефективну дозу описаної в цьому документі сполуки (тобто сполуки, розкритої в цьому документі) до місця інфекції. Крім того, аерозольна суміш переважно не погіршує функціональність дихальних шляхів і не викликає небажаних побічних ефектів.

Пристрої для аерозолізації, придатні для введення аерозольних композицій за цим винаходом, включають, наприклад, струмінь, вібраційну пористу пластину, ультразвукові розпилювачі та інгалятори для сухого порошку, що працюють від живлення, які здатні розпорошувати композицію до розміру часток аерозолі переважно в діапазоні 1-5 мкм. Переважно у цьому документі позначає, що принаймні 70 %, але краще понад 90 % всіх аерозольних часток, що генеруються, мають розмір у діапазоні від 1 до 5 мкм. Струменевий розпилювач працює під тиском повітря, розбиваючи рідкий розчин на краплі аерозолі. Розпилювачі з вібраційною пористою пластиною працюють шляхом використання акустичного вакууму, що створюється пористою пластиною, що швидко вібрує, для продавлювання краплі розчинника через пористу пластину. Ультразвуковий розпилювач працює за допомогою п'єзоелектричного кристала, який розбиває рідину на дрібні краплі аерозолі. Доступна безліч відповідних пристроїв, включаючи, наприклад, небулайзери з пористими пластинами AeroNeb™ і AeroDose™ (AeroGen, Inc., Санта-Вейл, Каліфорнія), небулайзери Sidestream® (Medic-Aid Ltd., Західний Сассекс, Англія), Pari LC® та Pari LC Star® струменеві небулайзери (Pari Respiratory Equipment, Inc., Річмонд, Вірджинія) та ультразвукові небулайзери Aerosonic™ (DeVilbiss Medizinische Produkte (Deutschland) GmbH, Хайден, Німеччина) та UltraAire® (Omron Healthcare, Inc., Vernon Hills, Illinois).

У деяких варіантах реалізації сполука, описана в цьому документі (тобто сполука, розкрита в цьому документі), виготовлена для використання у вигляді місцевих порошоків і спреїв, які містять, на додаток до сполук, описаних у цьому документі, ексципієнти, такі як лактоза, тальк, кремнієва кислота, гідроксид алюмінію, силікати кальцію та поліамідний порошок або суміші цих речовин. Спреї можуть необов'язково містити звичайні пропеленти, такі як хлорфторвуглеводні.

Додатковою перевагою трансдермальних пластирів є забезпечення контрольованого доставлення сполуки в організм. Такі лікарські форми можуть бути отримані шляхом розчинення або розподілу сполуки в відповідному середовищі. Підсилювачі всмоктування також можна використовувати для збільшення потоку сполуки через шкіру. Швидкість можна контролювати шляхом забезпечення мембрани, що контролює швидкість або шляхом диспергування сполуки в полімерній матриці або гелі.

Відповідно до способів лікування, описаних у цьому документі, бактеріальні інфекції лікують або запобігають їх появі у пацієнта, такого як людина або нижчий ссавець, шляхом введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки, описаної в цьому документі, у таких кількостях і з такою тривалістю, які необхідні для досягнення бажаного результату. Під "терапевтично ефективною кількістю" описаної в цьому документі сполуки мається на увазі достатня кількість сполуки для лікування бактеріальних інфекцій при розумному співвідношенні придатність/ризик, застосовному до будь-якого медичного лікування. Однак має бути зрозуміло, що загальне щоденне застосування сполук і композицій, описаних у цьому документі, буде вирішуватися особистим лікарем у межах обґрунтованого медичного рішення. Конкретний терапевтично ефективний рівень дози для будь-якого конкретного пацієнта буде залежати від ряду факторів, включаючи розлад, який лікують, і тяжкість розладу; активність конкретної застосовної сполуки; конкретну застосовну фармацевтичну композицію; вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать і дієту пацієнта; час введення, шлях введення та швидкість виведення конкретної застосовної сполуки; тривалість лікування; лікарський засіб, що застосовується в комбінації або одночасно з конкретною застосовною сполукою; і подібних факторів, добре відомих у галузі медицини.

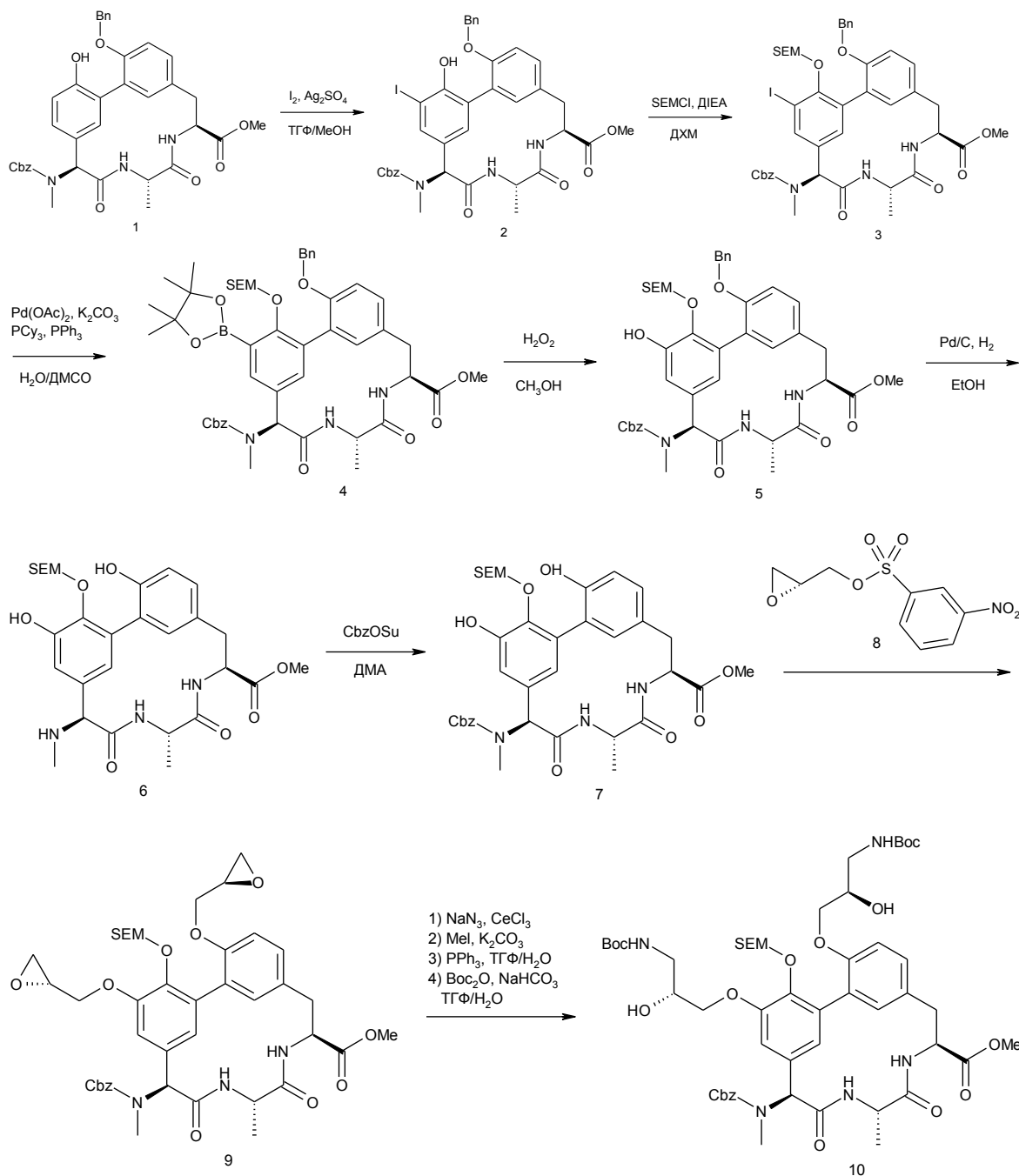
Загальна добова доза описаної в цьому документі сполуки (тобто сполуки, розкритої в цьому документі), яку вводять людині або іншому ссавцю в разовій або розділених дозах, може бути в кількості, наприклад, від 0,01 до 50 мг/кг маси тіла або більше, зазвичай від 0,1 до 25 мг/кг маси

тіла. Композиції з одноразовою дозою можуть містити такі кількості або їх частки, щоб скласти добову дозу. Загалом, схеми лікування, описані в цьому документі, включають введення пацієнту, який потребує такого лікування, від приблизно 10 мг до приблизно 2000 мг описаної(их) сполуки(к) на добу в разовій або багаторазовій дозі.

5 Приклади

Сполуки, розкриті в цьому документі, одержують способами, показаними на схемах реакцій, показаних нижче. У цьому документі надаються процедури, які в поєднанні зі знаннями пересічного фахівця в галузі синтетичної органічної хімії в деяких варіантах реалізації застосовуються для одержання повного спектра сполук, як розкрито та заявлено в цьому документі.

10 Загальна процедура A:



Етап 1: До суміші сполуки 1 (51,0 г, 78,3 ммоль), Ag_2SO_4 (17,1 г, 54,8 ммоль) в $MeOH$ (250 мл) і THF (250 мл) додавали I_2 (21,8 г, 86,1 ммоль) при 25 °С. Реакційну суміш перемішували

протягом 2 год при 25 °C і фільтрували. Фільтрат концентрували до сухості. Залишок розділяли між етилацетатом (300 мл) і насиченим водним $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ розчином (300 мл). Органічну фракцію розділяли та промивали соляним розчином (2×300 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували до сухості для одержання неочищеного продукту сполуки 2 (60,0 г, 98,6 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

Етап 2: До суміші сполуки 2 (60,0 г, 77,2 ммоль) і DIEA (38,3 мл, 231,0 ммоль) в CH_2Cl_2 (600 мл) додавали SEMCl (27,1 мл, 154,0 ммоль). Реакцію перемішували за 25 °C протягом 2 хвилин і концентрували до сухості. Залишок розводили етилацетатом (500 мл), промивали водою (2×500 мл) і соляним розчином (2×500 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували до сухості. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 10 - 40 % етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням сполуки 3 (65,0 г, 92,8 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

Етап 3: Суміш сполуки 3 (20,00 г, 22,0 ммоль), біс(пінаcolato)диборону (8,39 г, 33,0 ммоль), трифенілфосфіну (1,16 г, 4,4 ммоль), трициклогексилфосфіну (1,24 г, 4,4 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,49 г, 2,2 ммоль) і K_2OAc (8,65 г, 88,1 ммоль) у ДМСО (200 мл) і воді (20 мл) перемішували при 80 °C протягом 1 год в атмосфері азоту. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли водою (200 мл) і фільтрували. Фільтрат промивали водою (2×200 мл) і соляним розчином (200 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували з одержанням неочищеного продукту сполуки 4 (20,00 г, 97 % вихід) у вигляді сірої твердої речовини (на цьому етапі були об'єднані три паралельні партії).

Етап 4: До суміші сполуки 4 (60,0 г, 66,0 ммоль) у MeOH (600 мл) додавали H_2O_2 (135 мл, 1,3 моль). Суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год, потім розводили етилацетатом (700 мл). Суміш промивали насиченим водним NaHCO_3 (2×200 мл), насиченим водним $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (500 мл), соляним розчином (2 x 200 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували під зниженим тиском. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 10 - 50 % етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням неочищеного продукту, який був далі очищений препаративною ВЕРХ (вода (0,04 % $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10мМ NH_4HCO_3) - АЦН) з одержанням сполуки 5 (37,0 г, 70,1 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Етап 5: До суміші сполуки 5 (50,0 г, 62,7 ммоль) в етанолі (700 мл) додавали 10 % Pd/C (14,7 г, 13,8 ммоль) і краплю амонію. Суміш перемішували в атмосфері водню (50 фунт/кв. дюйм) при 40 °C протягом 5 год і фільтрували. Фільтрат концентрували для одержання неочищеного продукту сполуки 6 (35,0 г, 97,4 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Етап 6: До суміші сполуки 6 (35,0 г, 61,0 ммоль) у ДМА (400 мл) додавали CbzOSu (15,2 г, 60,9 ммоль) у ДМА (20,0 мл) по краплях при 0 °C. Після додавання, суміш перемішували при 15 °C протягом 14 год і потім розводили етилацетатом (500 мл). Органічну фазу промивали соляним розчином (3×200 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 55 % етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням сполуки 7 (21,0 г, 97,0 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Етап 7: До суміші сполуки 7 (21,0 г, 29,7 ммоль) у ДМФ (84,0 мл) додавали сполуку 8 (23,1 г, 89,0 ммоль) і K_2CO_3 (24,6 г, 178,0 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C протягом 16 год і додавали іншу частину сполуки 8 (23,1 г, 89,0 ммоль) і K_2CO_3 (24,6 г, 178 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 1 години, розбавляли етилацетатом (500 мл) і фільтрували. Фільтрат промивали соляним розчином (2×300 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували до сухості. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 55 % етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням сполуки 9 (20,0 г, 83,3 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

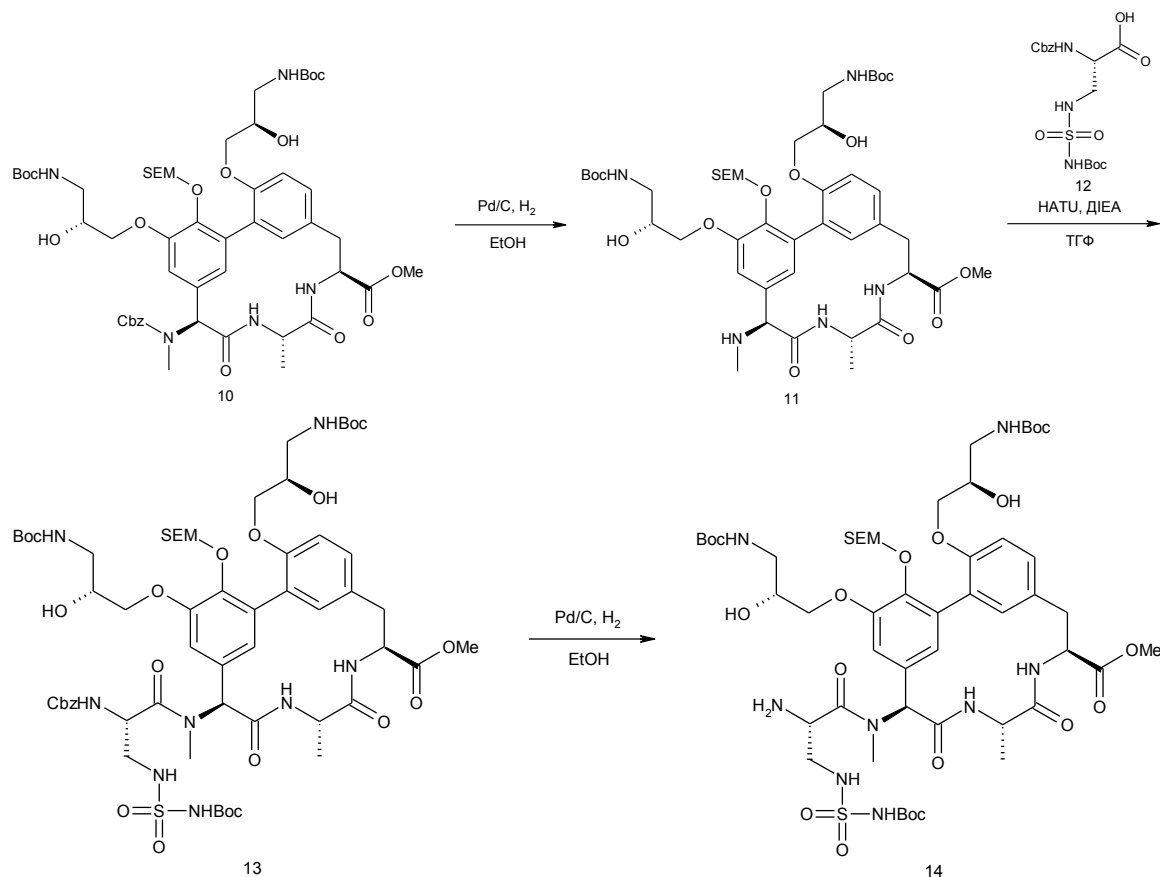
Етап 8: До суміші сполуки 9 (24,0 г, 29,3 ммоль) у MeCN (200 мл) і воді (100 мл) додавали NaN_3 (27,3 г, 420 ммоль) і CeCl_3 (3,6 г, 14,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 75 °C протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (700 мл) і фільтрували. Фільтрат промивали соляним розчином (2×200 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у ДМФ (200 мл), додавали K_2CO_3 (16,2 г, 117 ммоль) і MeI (12,5 г, 87,8 ммоль). Реакцію перемішували при 25 °C протягом 1 год, розводили етилацетатом (600 мл) і фільтрували. Фільтрат промивали соляним розчином (3×300 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі.

Залишок розчиняли в ТГФ (480 мл) і додавали PPh_3 (46,1 г, 176 ммоль) і H_2O (6,33 г, 351 ммоль). Розчин перемішували при 35 °C протягом 16 годин.

Woc_2O (14,7 г, 67,3 ммоль) додавали до реакційної суміші, зазначеної вище. Реакцію перемішували при 30 °C протягом ще 1 год і концентрували до сухості. Залишок розводили етилацетатом (700 мл), промивали соляним розчином (2×300 мл), сушили над Na_2SO_4 і

концентрували. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 17 % ацетон у петролейному ефірі та потім 85 % етилацетат у петролейному ефірі) для одержання сполуки 10 (24,4 г, 79,2 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

5 Загальна процедура Б:



10 Етап 1: Суміш сполуки 10 (5,00 г, 4,74 ммоль) і 10 % паладію на вуглєці (1,51 г, 1,42 ммоль) в етанолі (100 мл) перемішували в атмосфері водню (50 фунт/кв. дюйм) при 35 °С протягом 2 год. і фільтрували. Фільтрат концентрували з одержанням неочищеного продукту сполуки 11 (4,30 г, 98,5 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

15 Етап 2: До суміші сполуки 11 (4,30 г, 4,67 ммоль) і сполуки 12 (2,54 г, 6,08 ммоль) у ТГФ (43 мл) додавали ДІЕА та HATU (2,13 г, 5,61 ммоль) при 0 °С. Після додавання, реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 3 год. і гасили додаванням метанолу (1 мл). Реакційну суміш концентрували та потім розводили етилацетатом (100 мл). Розчин промивали насиченим водним Na₂CO₃ (150 мл), соляним розчином (150 мл x 2), сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 50-70 % етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням сполуки 13 (6,00 г, 97,3 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

20 Етап 3: До суміші сполуки 13 (150 мг, 0,11 ммоль) і краплі NH₃·H₂O в етанолі (15,0 мл) додавали 10 % Pd/C (36,3 мг, 0,03 ммоль). Реакцію перемішували при 30 °С в атмосфері H₂ (15 фунт/кв. дюйм) протягом 2 год. і фільтрували. Фільтрат концентрували з одержанням сполуки 14 (135 мг, 63,0 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

25 Способи РХМС аналізу наступні: РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР): ІЕР, сполуки елюювали за допомогою градієнта з 5 % АсСН/H₂O протягом 0,7 хв у 95 % АсСН/H₂O. Цю концентрацію витримували протягом 0,4 хв. Швидкість потоку 1,5 мл/хв, із використанням Merck RP-18е, колонка 2 x 25 мм. ТФА був присутній при 0,05 % у всіх хроматографічних розчинниках; РХМС (Метод 5-100 АВ, 7 хв): Обладнання: Waters Acquity UPLC із використанням 2,1 x 30 мм CSH 1,8 мкм C18 колонки, утримуваної при 40 °С, та ІЕР іонізації. Сполуки елюювали з використанням градієнта від 5 % В в елюєнті А протягом 5,2 хв до 100 % В. Цю концентрацію підтримували протягом 1,8 хв, а загальний час роботи становив 7 хвилин. Швидкість потоку становила 0,9 мл/хв, а елюєнти були: (А) Milli-Q вода + 10 мМ форміат амонію при рН=3,8 і (В) MeCN.

год. і гасили метанолом (0,50 мл). Реакційну суміш концентрували до сухості. Залишок розподіляли між етилацетатом (30 мл) і водою (20 мл). Водну фракцію екстрагували етилацетатом (2 x 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (3 x 80 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували до сухості. Неочищений продукт очищували за допомогою

5

препаративної ТШХ (10 % метанол у дихлорметані) для одержання сполуки 16 (80,0 мг, 48,8 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

Етап 5: До суміші сполуки 16 (80,0 мг, 0,06 ммоль) у метанолі (1,00 мл) додавали HCl (4 N у метанолі, 0,08 мл, 0,32 ммоль). Суміш перемішували при 30 °C протягом 0,5 год. і гасили додаванням NaHCO_3 (70,0 мг, 0,83 ммоль). Суміш концентрували, а потім додавали ТГФ (5 мл), воду (1 мл) і Boc_2O (0,01 мл, 0,06 ммоль). Суміш перемішували при 30 °C протягом 0,5 год.,

10

потім розводили водою (10 мл) і етилацетатом (20 мл). Виділену водну фракцію екстрагували етилацетатом (2 x 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (60 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищували за допомогою препаративної ТШХ (10 % метанол у дихлорметані) з одержанням сполуки 17 (50,0 мг, 68,7 % вихід) у вигляді жовтої

15

твердої речовини.

Етап 6: До суміші сполуки 17 (50,0 мг, 0,04 ммоль) у ТГФ (4,00 мл) додавали розчин $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4,8 мг, 0,11 ммоль) у воді (1 мл). Реакцію перемішували за 20 °C протягом 1 год. і концентрували. Залишок розводили водою (20 мл) і доводили до $\text{pH}=4$ додаванням 5 % водного KHSO_4 . Суміш екстрагували етилацетатом (3 x 30 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над

20

Na_2SO_4 і концентрували з одержанням неочищеної сполуки 18 (49,0 г, 99,1 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

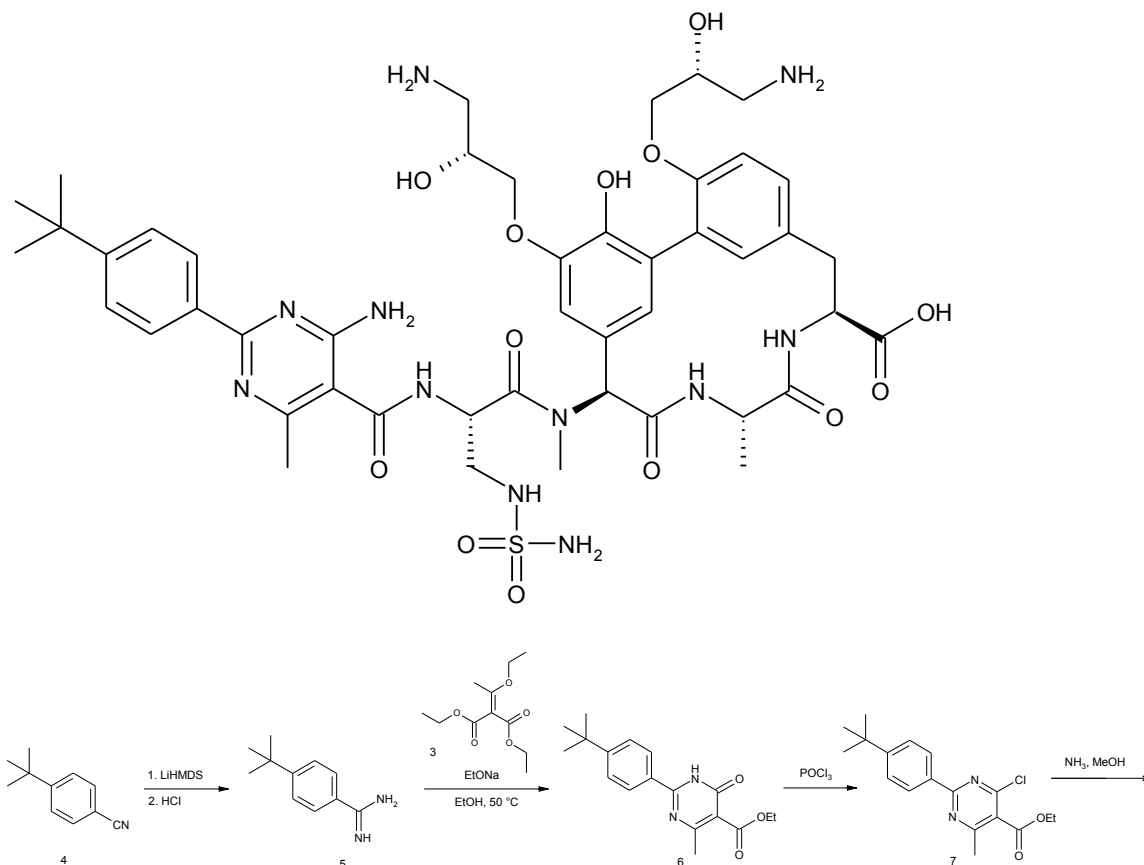
Етап 7: Суміш сполуки 18 (49 мг, 0,04 ммоль) в 5 % ТФА в ГФІП (3 мл, 2,01 ммоль) перемішували при 35 °C протягом 3 год. і концентрували. Залишок розводили метанолом (5 мл) і нейтралізували NaHCO_3 . Після фільтрації, фільтрат очищували препаративною ВЕРХ (ацетонітрил 19-29 % / 0,2 % мурашина кислота у воді) з одержанням указаної в заголовку

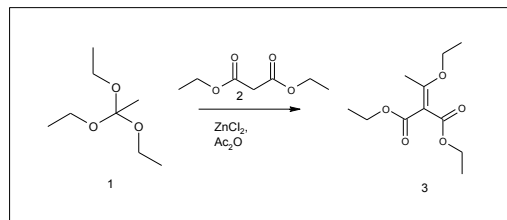
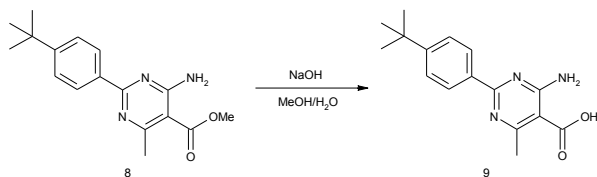
25

сполуки (12,6 мг, 32,9 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ (ppm) 9,39 (с, 1H), 8,47-8,30 (с, 2H), 7,57-7,50 (м, 5H), 7,05-6,73 (м, 5H), 6,36-6,22 (м, 2H), 5,13-5,01 (м, 1H), 4,64(м, 1H), 4,22-3,99 (м, 10H), 3,25-2,67 (м, 12H), 1,32-1,06 (м, 12H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР): $R_T=0,789$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 995,8$.

30

Приклад 2:





Етап1: Розчин діетилмалонату (8,00 г, 50,00 ммоль), триетилацетату (24,30 г, 150,00 ммоль), ZnCl_2 (2,01 мг, 0,01 ммоль) і Ac_2O (1,00 мл, 4,32 ммоль) нагрівали при 135 °С протягом 6 год., у той час додаючи додатковий Ac_2O (1,00 мл, 4,32 ммоль) кожні 30 хв. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розподіляли між (200 мл) і етилацетатом (200 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і концентрували до сухості. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 10-20 % етилацетат у петролейному ефірі) для одержання діетил 2-(1-етоксиетиліден)малонату (9,00 г, 78,3 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

Етап 2: LHMDs (1N у ТГФ, 50,2 мл, 50,2 ммоль) додавали до суміші 4-(трет-бутил)бензонітрилу (4,00 г, 25,1 ммоль) у ТГФ (30 мл) при 0 °С. Реакцію перемішували протягом 16 год. при 20 °С. Суміш гасили додаванням водної HCl (4 М, 20 мл) при 0 °С, а потім доводили до $\text{pH} > 8$ додаванням водного NaOH (4 М). Відокремлений водний шар екстрагували дихлорметаном (3×30 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і концентрували до сухості з одержанням неочищеного продукту 4-(трет-бутил)бензимидаміду (3,30 г, 74,5 % вихід) у вигляді коричневої твердої речовини.

Етап 3: Натрій (470 мг, 20,4 ммоль) додавали до етанолу (10 мл) і перемішували протягом 30 хв. Цей свіжоприготований розчин етоксиду натрію додавали до суміші діетил 2-(1-етоксиетиліден)малонату (4,23 г, 18,4 ммоль) і 4-(трет-бутил)бензимидаміду (1,80 г, 10,2 ммоль) в етанолі (30 мл). Реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 16 год. і гасили насиченим водним NH_4Cl (30 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (100 мл). Органічний шар промивали соляним розчином (30 мл) і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 0-5 % етилацетат у петролейному ефірі) для одержання етил 2-(4-(трет-бутил)феніл)-4-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-5-карбоксилату (1,00 г, 31,1 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

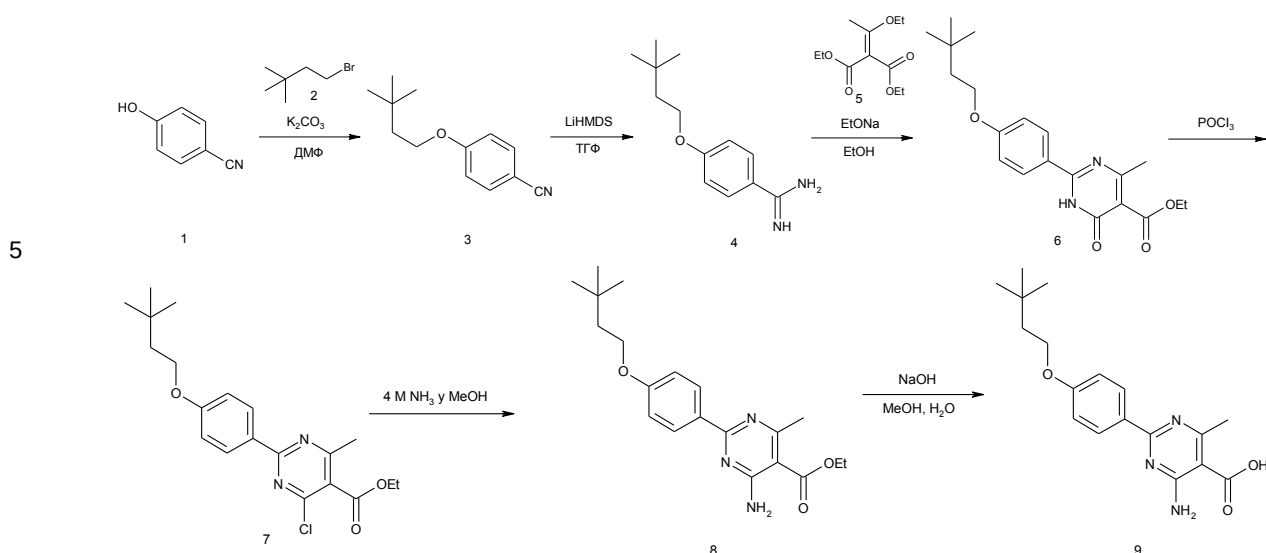
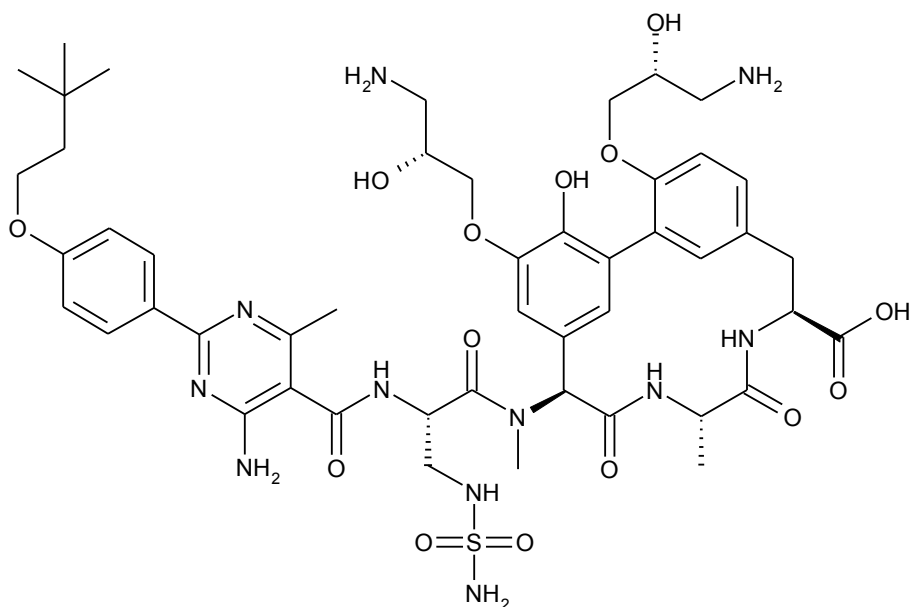
Етап 4: Суміш POCl_3 (5,00 мл, 50,6 ммоль) й етил 2-(4-(трет-бутил)феніл)-4-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-5-карбоксилату (1,00 г, 3,2 ммоль) перемішували при 110 °С протягом 2 год. Суміш концентрували в вакуумі та розводили етилацетатом (100 мл). Розчин промивали насиченим водним NaHCO_3 (50 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували до сухості. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 0-10 % етилацетат у петролеумі) з одержанням етил 2-(4-(трет-бутил)феніл)-4-хлор-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (0,90 г, 85,0 % вихід) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

Етап 5: Суміш етил 2-(4-(трет-бутил)феніл)-4-хлор-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (1,00 г, 3,00 ммоль) й амонію (4 М у MeOH , 25,0 мл, 100,0 ммоль) перемішували протягом 16 год. при 70 °С. Реакцію концентрували до сухості та розводили етилацетатом (100 мл). Розчин промивали водою (2 x 30 мл), соляним розчином (30 мл), сушили Na_2SO_4 і концентрували до сухості. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 0-5 % етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням метил 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)феніл)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (900 мг, 95,6 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Етап 6: Суміш метил 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)феніл)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (900 мг, 3,0 ммоль) і NaOH (601 мг, 15,0 ммоль) у воді (5 мл) і MeOH (15 мл) перемішували при 80 °С протягом 3 год. і концентрували під зниженим тиском. Залишок закислювали до $\text{pH} < 5$ додаванням 1 М HCl та екстрагували етилацетатом (2 x 80 мл). Об'єднані органічні шари концентрували під зниженим тиском із одержанням неочищеного продукту 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)феніл)-6-метилпіримідин-5-карбонової кислоти (850 мг, 99,1 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

(Сіль мурашиної кислоти) була одержана як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)феніл)-6-метилпіримідин-5-карбоною кислотою на першому етапі. ^1H ЯМР (400МГц, MeOH-d_4) δ (ppm) 8,36-8,10 (м, 3H), 7,63-7,34 (м, 2H), 7,27-6,28 (м, 6H), 5,28-5,10 (м, 1H), 4,74-4,45 (м, 2H), 4,42-3,90 (м, 6H), 3,87-3,35 (м, 3H), 3,29-2,89 (м, 8H), 2,87-2,37 (м, 3H), 1,49-1,15 (м, 12H). РХМС (Метод 5-95 АВ, IEP): $R_T=0,610$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1008,4$.

Приклад 3:



Етап 1: Суміш 4-гідроксibenзонітрилу (5,0 г, 42,0 ммоль), 1-бром-3,3-диметилбутану (10,4 г, 63,0 ммоль) і K_2CO_3 (17,4 г, 126 ммоль) у ДМФ (20 мл) перемішували при 80 °С протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розводили водою (500 мл) й екстрагували етилацетатом (3 x 300 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2 x 300 мл), соляним розчином (200 мл), сушили над $MgSO_4$ і концентрували до сухості. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 10 % етилацетат у петролейному ефірі) для одержання 4-(3,3-диметилбутоксi)бензонітрилу (8,0 г, 93,8 % вихід) у вигляді безбарвної олії.

Етап 2: LHMDS (1 N у ТГФ, 30,0 мл, 30,0 ммоль) додавали до 4-(3,3-диметилбутокс)бензонітрилу (3,0 г, 14,8 ммоль) у ТГФ (30 мл) при 0 °С. Реакцію перемішували протягом 16 год. при 20 °С і гасили додаванням 4 М НСІ до рН=2. Суміш потім доводили до рН=12 додаванням 4 М NaOH та екстрагували хлороформом (3 x 100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували до сухості з одержанням неочищеного продукту 4-(3,3-диметилбутокс)бензимидаміду (3,0 г, 92,3 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

Етап 3: До суміші 4-(3,3-диметилбутокси)бензимидаміду (4,70 г, 20,4 ммоль) і EtONa (1,85 г, 27,2 ммоль) в етанолі (20 мл) додавали 2-(1-етоксиетиліден)малонат (3,00 г, 13,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 год. при 50 °С і концентрували до сухості. Залишок розподіляли між етилацетатом (100 мл) і водою (100 мл). Об'єднаний органічний шар

промивали соляним розчином (50 мл), сушили над MgSO_4 і концентрували до сухості. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 30 % етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням етил 2-(4-(3,3-диметилбутоксифеніл)-4-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-5-карбоксилату (1,70 г, 34,8 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

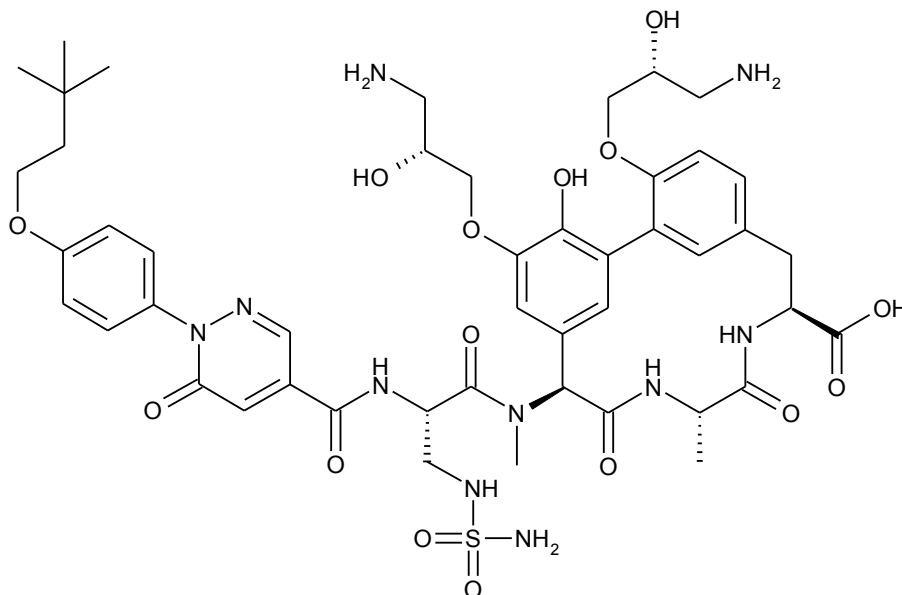
Етап 4: Суміш етил 2-(4-(3,3-диметилбутоксифеніл)-4-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-5-карбоксилату (1,70 г, 4,74 ммоль) у POCl_3 (30,0 мл, 325 ммоль) перемішували при 110 °C протягом 3 год. і концентрували до сухості. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 0-10 % етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням етил 4-хлор-2-(4-(3,3-диметилбутоксифеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (1,40 г, 78,3 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

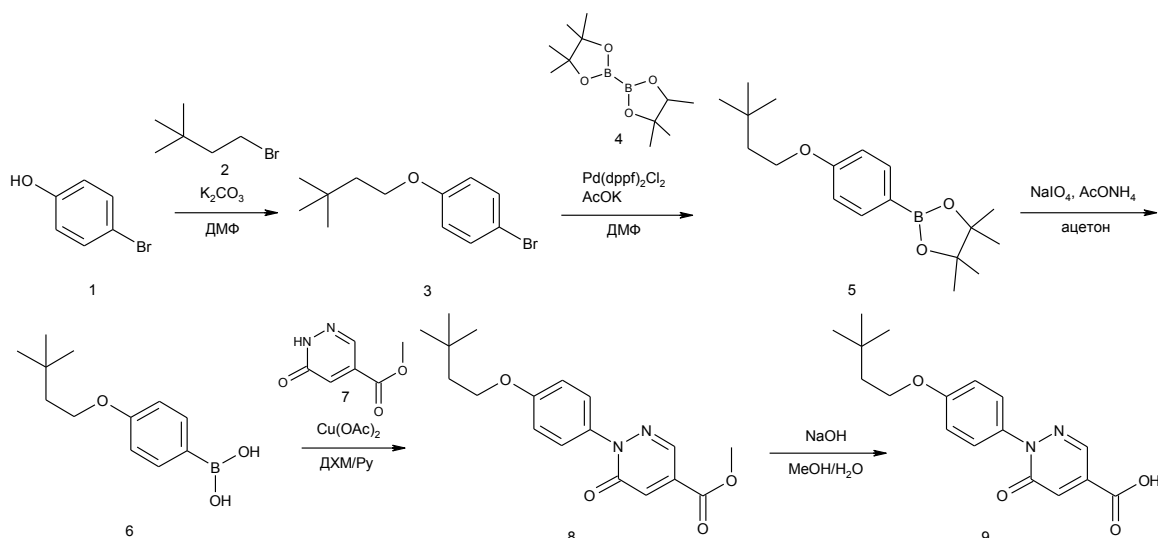
Етап 5: Суміш етил 4-хлор-2-(4-(3,3-диметилбутоксифеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (1,20 г, 3,18 ммоль) й амонію (4 М в MeOH, 30,0 мл, 120 ммоль) перемішували протягом 16 год. при 70 °C і концентрували до сухості. Залишок розподіляли між етилацетатом (200 мл) і водою (100 мл). Розділений органічний шар промивали соляним розчином (100 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували до сухості. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 0-20 % етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням етил 4-аміно-2-(4-(3,3-диметилбутоксифеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (1,00 г, 87,9 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Етап 6: Суміш етил 4-аміно-2-(4-(3,3-диметилбутоксифеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (1,00 г, 2,80 ммоль) і NaOH (560 мг, 14,0 ммоль) у MeOH (15 мл) і воді (10 мл) перемішували при 80 °C протягом 22 год. і концентрували. Залишок доводили до pH=5 додаванням 1M HCl. Тверду речовину збирали фільтруванням і сушили з одержанням 4-аміно-2-(4-(3,3-диметилбутоксифеніл)-6-метилпіримідин-5-карбонової кислоти (800 мг, 86,8 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Сполука вказана в заголовку була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-2-(4-(3,3-диметилбутоксифеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоновою кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,34 (с, 1H), 8,20 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,12-7,04 (м, 1H), 6,95 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,92-6,84 (м, 1H), 6,84-6,74 (м, 2H), 8,56 (с, 1H), 6,44 (с, 1H), 5,23-5,13 (м, 1H), 4,83-4,79 (м, 2H), 4,54-4,42 (м, 1H), 4,26-4,20 (м, 1H), 4,18-3,97 (м, 7H), 3,65-3,56 (м, 1H), 3,40-3,33 (м, 4H), 3,28-3,13 (м, 3H), 3,12-2,94 (м, 5H), 2,45 (с, 3H), 1,80-1,68 (м, 3H), 1,34 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,01 (с, 9H); PXMC (Метод 5-95 AB): $R_T=0,823$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1052,4$.

Приклад 4:





Етап 1: До суміші 4-бромфенолу (7,16 г, 43,4 ммоль) у ДМФ (30,0 мл) додавали 1-бром-3,3-диметилбутан (5,00 г, 28,9 ммоль) і K_2CO_3 (10,0 г, 72,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 16 год., а потім охолоджували при кімнатній температурі. Суміш фільтрували та фільтрат розводили етилацетатом (80 мл) і водою (80 мл). Розділений органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (3 x 80 мл), сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 5 % метанол в дихлорметан) для одержання 1-бром-4-(3,3-диметилбутокс)бензолу (6,10 г, 82,1 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Етап 2: Суміш 1-бром-4-(3,3-диметилбутокс)бензолу (6,10 г, 23,7 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (1,74 г, 2,37 ммоль), біс(пінаcolato)диборону (9,04 г, 35,6 ммоль) й ацетату калію (7,00 г, 71,2 ммоль) у ДМФ (60 мл) нагрівали при 80 °С протягом 4 год. в атмосфері N_2 і потім фільтрували. Фільтрат розподіляли між етилацетатом (100 мл) і водою (100 мл). Розділений органічний шар промивали соляним розчином (3 x 150 мл), сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 2 % етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням 2-(4-(3,3-диметилбутокс)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (6,30 г, 87,3 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Етап 3: До суміші 2-(4-(3,3-диметилбутокс)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (6,30 г, 20,7 ммоль) в ацетоні (60 мл) додавали ацетат амонію (83 мл, 82,7 ммоль) і $NaIO_4$ (13,3 г, 62,0 ммоль). Реакцію перемішували за 40 °С протягом 16 год. і концентрували до сухості. Суміш розводили водою (100 мл) і екстрагували етилацетатом (3 x 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (50 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували до сухості. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 2 % метанол у дихлорметані для одержання (4-(3,3-диметилбутокс)феніл)борної кислоти (4,50 г, 20,3 ммоль, 98,0 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

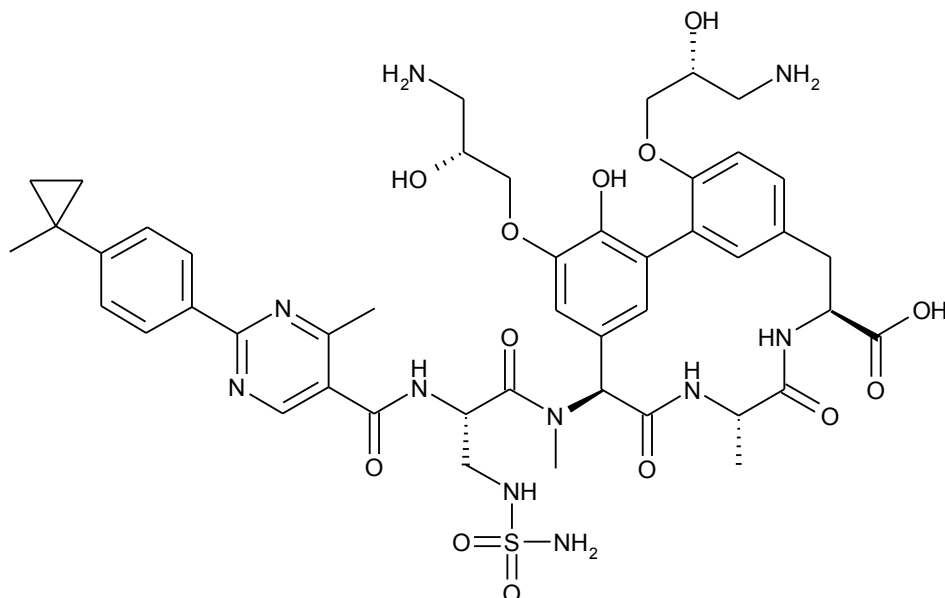
Етап 4: Суміш (4-(3,3-диметилбутокс)феніл)борної кислоти (200 мг, 0,90 ммоль), діацетату міді (32,7 мг, 0,18 ммоль) і метил 6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилату (146 мг, 0,95 ммоль) у дихлорметані (6 мл) і піридині (1 мл) перемішували при 20 °С протягом 16 год. Реакційну суміш розводили етилацетатом (80 мл) і фільтрували. Фільтрат промивали соляним розчином (50 мл) і концентрували до сухості. Залишок очищували за допомогою препаративної ТШХ (33 % етилацетат у петролейному ефірі, $R_f=0,3$) з одержанням метил 1-(4-(3,3-диметилбутокс)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилату (235 мг, 79,0 % вихід) у вигляді зеленої твердої речовини.

Етап 5: Суміш метил 1-(4-(3,3-диметилбутокс)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилату (235 мг, 0,71 ммоль) і $NaOH$ (71,1 мг, 1,78 ммоль) у $MeOH$ (10 мл) і воді (3 мл) перемішували протягом 1 год. при 80 °С. Реакційну суміш доводили до $pH=5$ HCl (1M у воді) і екстрагували етилацетатом (2 x 50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і концентрували до сухості з одержанням неочищеного продукту 1-(4-(3,3-диметилбутокс)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти (220 мг, 97,8 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

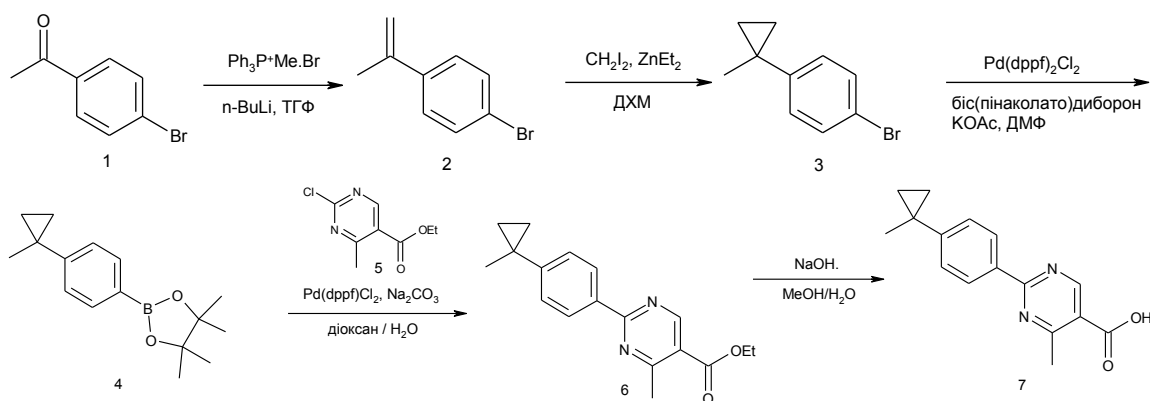
Вказана в заголовку сполука була одержана як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 1-(4-(3,3-диметилбутокс)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоновою кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц,

ДМСО- d_6): δ (ppm) 9,33 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,35-8,34 (м, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,50-7,47 (м, 2H), 7,07-7,05 (м, 3H), 6,90-6,66 (м, 8H), 6,36 (с, 1H), 6,22 (с, 1H), 5,05-5,02 (м, 2H), 4,67-4,64 (м, 2H), 4,10-3,92 (м, 8H), 3,25-3,23 (м, 6H), 3,08-3,07 (м, 3H), 2,97-2,95 (м, 3H), 2,85-2,83 (м, 4H), 2,68 (с, 1H), 1,68 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,16 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 0,98 (с, 9H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР), $R_T=0,830$ хв, $[M+H]^+ = 1039,3$.

Приклад 5:



10



15

20

25

Етап 1: До суміші $Ph_3P^+MeBr^-$ (201 г, 563 ммоль) у ТГФ (500 мл) додавали $n-BuLi$ (2,5 N у гексані, 225 мл, 563 ммоль) в атмосфері N_2 при $0^\circ C$. Суміш перемішували при кімнатній температурі до перетворення в прозорий розчин, потім розчин 1-(4-бромфеніл)етан-1-ону (70 г, 352 ммоль) у ТГФ (200 мл) додавали по краплях. Після додавання суміш нагрівали при $70^\circ C$ протягом 20 год. і гасили додаванням насиченим водним NH_4Cl (1000 мл). Одержаний органічний шар екстрагували етилацетатом (2 x 1000 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, петролейний ефір) із одержанням 1-бром-4-(проп-1-ен-2-іл)бензолу (50 г, 72,1 % вихід) у вигляді безбарвної олії.

Етап 2: До суміші 1-бром-4-(проп-1-ен-2-іл)бензолу (20,0 г, 101 ммоль) у дихлорметані (100 мл) додавали $ZnEt_2$ (1 M у толуолі, 507 мл, 507 ммоль) і CH_2I_2 (81,9 мл, 1010 ммоль) при $0^\circ C$ в атмосфері N_2 . Суміш нагрівали до $70^\circ C$ протягом 72 год. і концентрували до сухості. Залишок розподіляли між водою (500 мл) і петролейним ефіром (500 мл). Об'єднаний органічний шар промивали соляним розчином (3 x 100 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували до сухості. Залишок потім очищували препаративною ВЕРХ (ацетонітрил 55-85 %/0,225 % МК у воді) з одержанням 1-бром-4-(1-метилциклопропіл)бензолу (201 г, 60,7 % вихід) у вигляді безбарвної олії.

Етап 3: Суміш 1-бром-4-(1-метилциклопропіл)бензолу (28,8 г, 136 ммоль), біс(пінаcolato)диборону (36,3 г, 143 ммоль), KOAc (40,1 г, 408 ммоль) і Pd(dppf)₂Cl₂ (9,97 г, 13,6 ммоль) у ДМФ (200 мл) нагрівали при 80 °С протягом 6 год. в атмосфері N₂. Реакційну суміш розводили етилацетатом (600 мл) і фільтрували. Фільтрат промивали водою (2 x 200 мл),

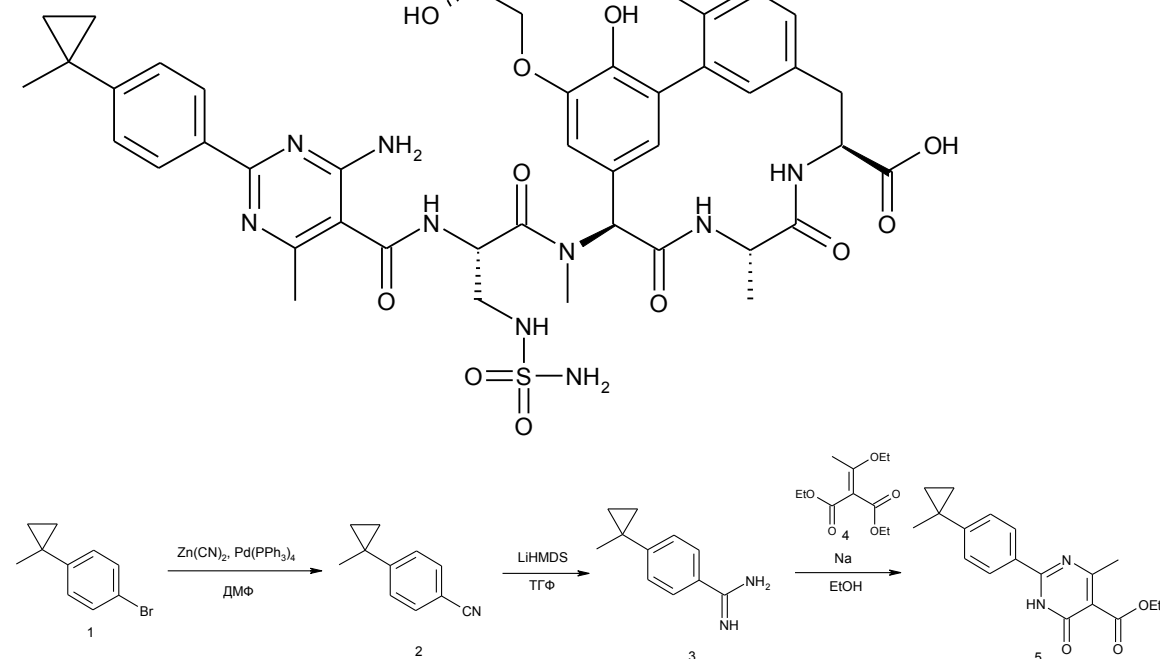
соляним розчином (3 x 200 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували до сухості. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 0 % - 10 % етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-(1-метилциклопропіл)феніл)-1,3,2-діоксаборолану (30 г, 85,2 %) у вигляді білої твердої речовини.

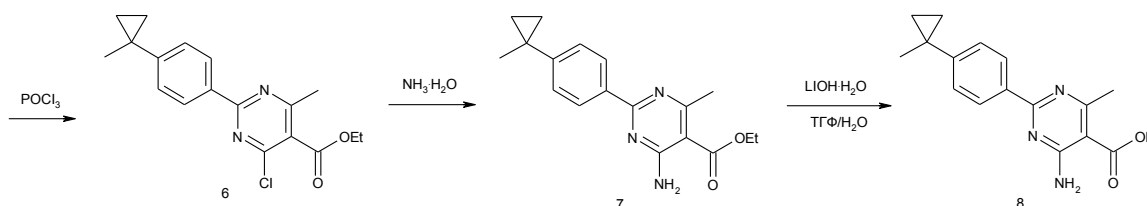
Етап 4: Суміш 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-(1-метилциклопропіл)феніл)-1,3,2-діоксаборолану (20,0 г, 77,5 ммоль), етил 2-хлор-4-метилпіримідин-5-карбоксилату (15,4 г, 77,5 ммоль), Na₂CO₃ (24,6 г, 232 ммоль) і Pd(dppf)₂Cl₂ (5,67 г, 7,75 ммоль) у 1,4-діоксані (400 мл) і воді (20,0 мл) нагрівали при 100 °С протягом 16 год. в атмосфері N₂ та фільтрували. Фільтрат концентрували до сухості. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 0 % - 5 % етилацетат у петролеумі) з одержанням етил 4-метил-2-(4-(1-метилциклопропіл)феніл)піримідин-5-карбоксилату (26,0 г, 56,4 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Етап 5: Суміш етил 4-метил-2-(4-(1-метилциклопропіл)феніл)піримідин-5-карбоксилату (26,0 г, 79,0 ммоль) і NaOH (9,47 г, 237 ммоль) у MeOH (260 мл) і воді (26 мл) перемішували при 80 °С протягом 16 год. і концентрували. Залишок розводили водою (100 мл) і доводили до pH=4 HCl (1M). Суміш фільтрували та фільтрат концентрували до сухості з одержанням неочищеного продукту 4-метил-2-(4-(1-метилциклопропіл)феніл)піримідин-5-карбонової кислоти (28,0 г, 100 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-

(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти сполукою 4-метил-2-(4-(1-метилциклопропіл)феніл)піримідин-5-карбонової кислоти. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ (ppm) 8,86 (с, 1H), 8,18 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,90-6,87 (м, 2H), 6,78 (м, 2H), 6,39 (с, 2H), 5,29-5,26 (м, 1H), 4,80-4,75 (м, 1H), 4,60 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,36-4,32 (м, 1H), 4,27-4,19 (м, 2H), 4,11-4,05 (м, 3H), 3,65-3,60 (м, 1H), 3,45-3,34 (м, 1H), 3,28-3,13 (м, 4H), 3,06 (с, 3H), 3,00-2,86 (м, 1H), 2,77-2,72 (м, 10H) 2,65 (м, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,37 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,97-0,95 (м, 2H), 0,89-0,88 (м, 2H). РХМС (Метод 5-95 AB, IEP), R_T=0,802 хв, [M+H]⁺ = 991,2.





Етап 1: Суміш 1-бром-4-(1-метилциклопропіл)бензолу (5,20 г, 24,6 ммоль), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (2,80 г, 2,46 ммоль) і Zn(CN)_2 (6,47 г, 55,1 ммоль) у ДМФ (50 мл) нагрівали при 120 °С протягом 16 год. в атмосфері N_2 . Після охолодження до кімнатної температури, суміш розводили етилацетатом (500 мл) і фільтрували. Фільтрат промивали соляним розчином (2 x 200 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 0-0,5 % етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням 4-(1-метилциклопропіл)бензонітрилу (14,0 г, 92,1 % вихід) у вигляді світло-жовтої олії.

Етап 2: Суміш 4-(1-метилциклопропіл)бензонітрилу (5,00 г, 31,8 ммоль) і LiHMDS (1 N у ТГФ, 63,6 мл, 63,6 ммоль) у ТГФ (50 мл) перемішували при 30 °С протягом 16 год. і гасили додаванням 1M HCl (50 мл). Відокремлений водний шар доводили до $\text{pH}=8$ додаванням 1M NaOH та екстрагували етилацетатом (5 x 100 мл). Об'єднані органічні шари сушили та концентрували з одержанням неочищеного продукту 4-(1-метилциклопропіл)бензимидаміду (4,80 г, 86,6 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

Етап 3: Суміш 4-(1-метилциклопропіл)бензимидаміду (1,80 г, 10,3 ммоль), 2-(1-етоксиетиліден)малонату (12,0 мл, 18,6 ммоль) і свіжоприготованого етоксиду натрію (20,7 ммоль) в етанолі (40 мл) нагрівали при 50 °С протягом 16 год. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш гасили HCl (1 M, 100 мл) і екстрагували етилацетатом (4 x 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (100 мл), сушили та концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 30 % етилацетат у петролейному ефірі) для одержання етил 4-метил-2-(4-(1-метилциклопропіл)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-5-карбоксилату (2,50 г, 77,5 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

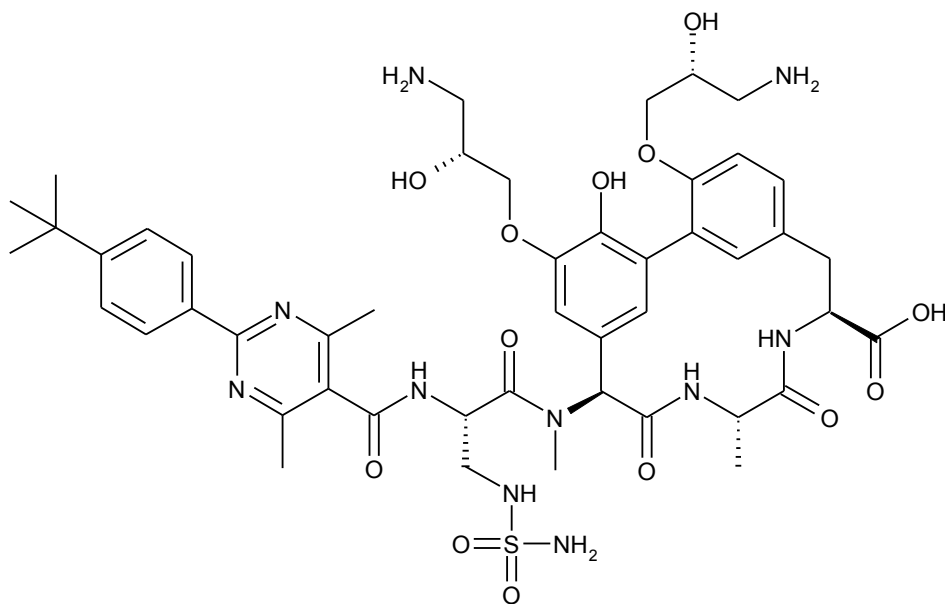
Етап 4: Суміш етил 4-метил-2-(4-(1-метилциклопропіл)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-5-карбоксилату (6,5 г, 20,8 ммоль) в POCl_3 (69,3 мл, 743 ммоль) нагрівали при 110 °С протягом 2 год. і концентрували до сухості. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 5 % етилацетат у петролейному ефірі) для одержання етил 4-хлор-6-метил-2-(4-(1-метилциклопропіл)феніл)піримідин-5-карбоксилату (6,1 г, 88,6 % вихід) у вигляді жовтої олії.

Етап 5: Суміш етил 4-хлор-6-метил-2-(4-(1-метилциклопропіл)феніл)піримідин-5-карбоксилату (6,10 г, 18,4 ммоль) в амонію (10 N в MeOH , 60 мл, 600 ммоль) нагрівали при 50 °С протягом 16 год. і концентрували до сухості. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 20 % етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням етил 4-аміно-6-метил-2-(4-(1-метилциклопропіл)феніл)піримідин-5-карбоксилату (3,00 г, 52,2 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Етап 6: Суміш етил 4-аміно-6-метил-2-(4-(1-метилциклопропіл)феніл)піримідин-5-карбоксилату (1,85 г, 5,94 ммоль) і NaOH (0,95 г, 23,8 ммоль) в MeOH (20 мл) і воді (10 мл) нагрівали при 80 °С протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури, суміш фільтрували. Осад на фільтрі сушили з одержанням неочищеного продукту 4-аміно-6-метил-2-(4-(1-метилциклопропіл)феніл)піримідин-5-карбонової кислоти (1,68 г, 100 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

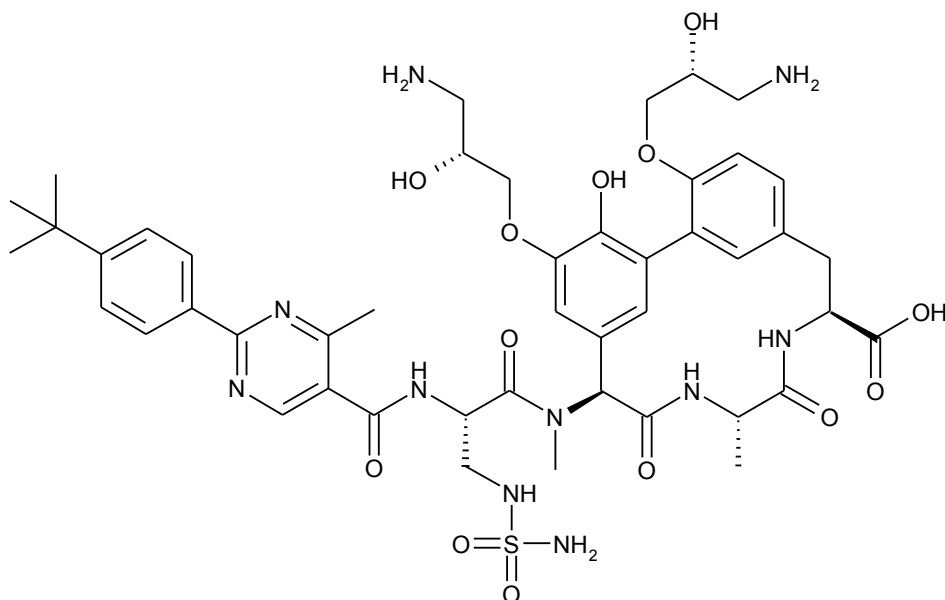
Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-6-метил-2-(4-(1-метилциклопропіл)феніл)піримідин-5-карбоновою кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ (ppm) 8,12 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,47 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,21-7,15 (м, 1H), 7,02 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,93-6,86 (м, 1H), 6,85-6,80 (м, 1H), 6,5 (с, 1H), 6,4 (с, 1H), 5,25-5,17 (м, 1H), 4,85-4,77 (м, 2H), 4,32-4,25 (м, 1H), 4,24-4,14 (м, 3H), 4,12-4,04 (м, 2H), 3,66-3,59 (м, 1H), 3,58-3,43 (м, 1H), 3,41-3,38 (м, 1H), 3,37-3,31 (м, 2H), 3,29-3,28 (м, 1H), 3,28-3,20 (м, 1H), 3,19-3,14 (м, 1H), 3,13-3,07 (м, 2H), 3,1 (с, 3H), 2,75 (с, 1H), 2,7 (с, 12H), 2,63 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,42-1,28 (м, 3H), 1,03-0,97 (м, 2H), 0,94-0,90 (м, 2H). РХМС (Метод 10-80 AB, ВДСР), $R_T=1,412$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+=1006,7$.

Приклад 7:



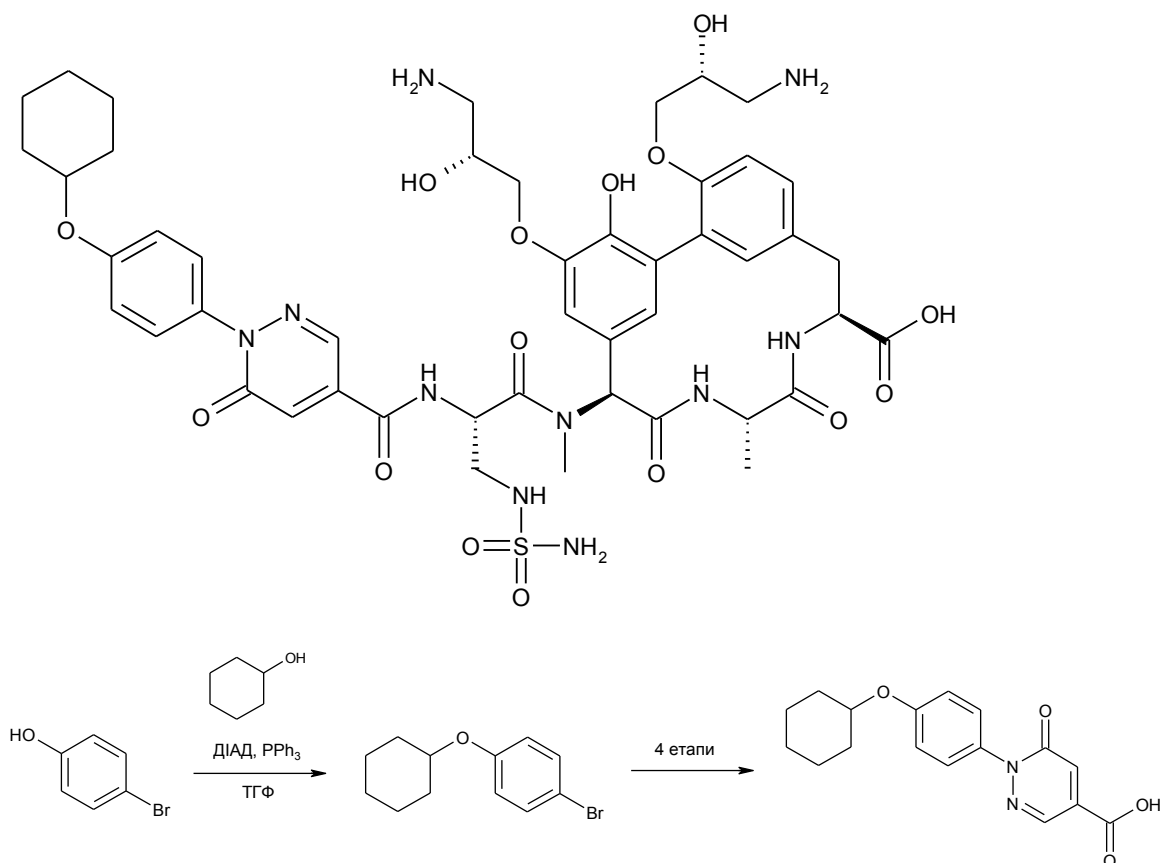
Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 2-(4-(трет-бутил)феніл)-4,6-диметилпіримідин-5-карбоною кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ (ppm) 8,89 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,55 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,43 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,05-6,97 (м, 2H), 6,77 (с, 1H), 6,45 (с, 1H), 5,43-5,39 (м, 1H), 4,81-4,76 (м, 2H), 4,27-4,21 (м, 3H), 4,10-4,05 (м, 3H), 3,63-3,59 (м, 1H), 3,37-3,33 (м, 1H), 3,28-3,20 (м, 2H), 3,12-3,07 (м, 6H), 2,97-2,90 (м, 1H), 2,46 (с, 6H), 1,38 (с, 9H), 1,37 (с, 3H). РХМС (Метод 10-80 АВ, ВДСР), $R_T=0,652$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1007,5$.

Приклад 8:

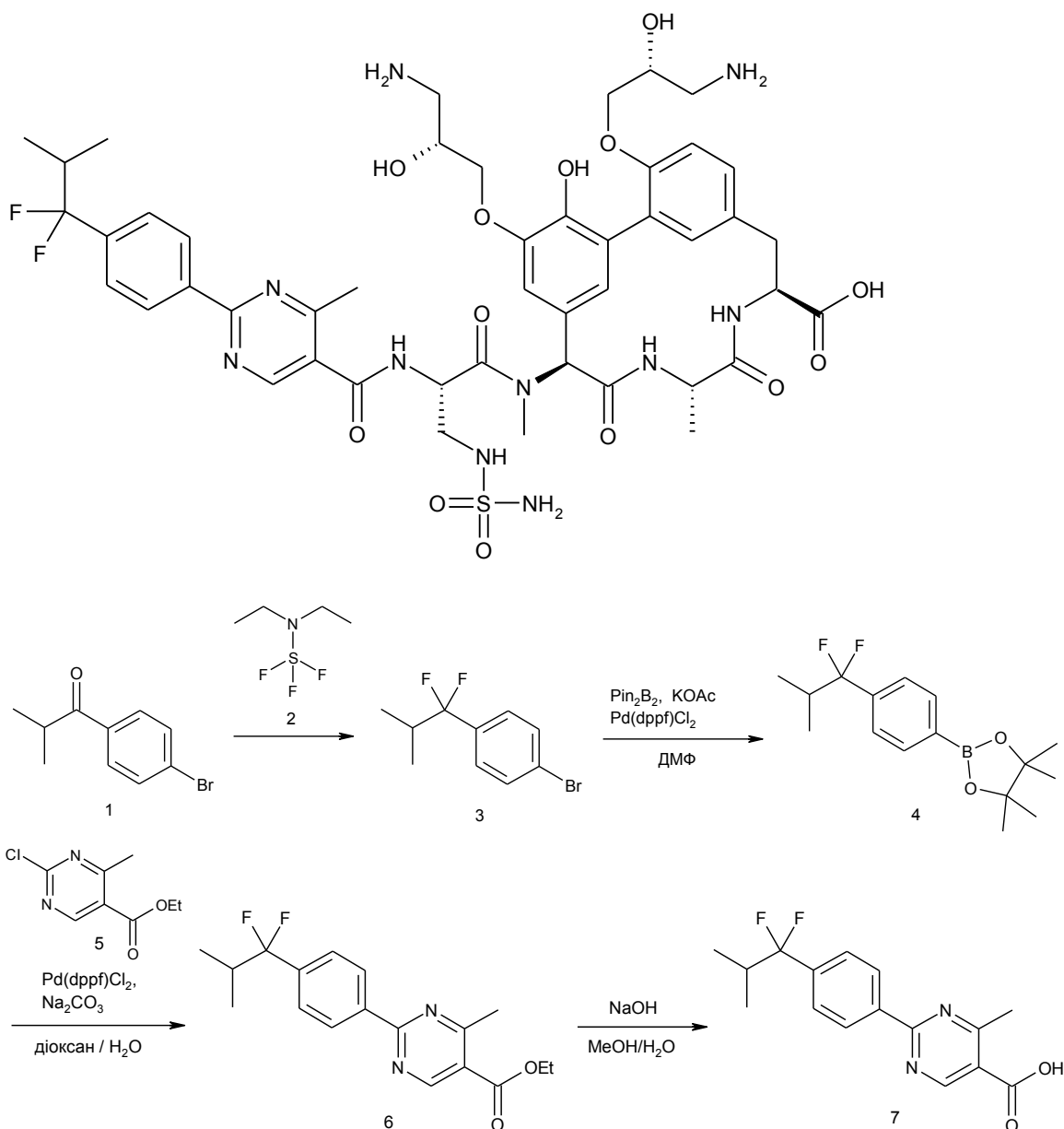


Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 2-(4-(трет-бутил)феніл)-4-метилпіримідин-5-карбоною кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ (ppm) 8,84 (с, 1H), 8,381 (с, 1H), 8,34-8,25 (м, 2H), 7,55-7,47 (м, 1H), 7,07-6,93 (м, 1H), 6,89-6,74 (м, 2H), 6,66-6,56 (м, 1H), 6,51 (с, 1H), 5,33-5,03 (м, 1H), 4,83-4,81 (м, 2H), 4,47 (с, 1H), 4,37-3,95 (м, 6H), 3,65-3,50 (м, 1H), 3,49-3,34 (м, 1H), 3,28-3,07 (м, 4H), 3,07-2,94 (м, 4H), 2,66 (с, 3H), 1,40-1,32 (м, 12H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ВДСР), $R_T=0,667$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 993,4$.

Приклад 9:



- 5 Етап 1: До суміші 4-бромфенолу (5,00 г, 28,9 ммоль), PPh₃ (22,7 г, 86,7 ммоль) і циклогексанолу (8,68 г, 86,7 ммоль) у ТГФ (75,0 мл) повільно додавали ДІАД (17,2 мл, 86,7 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 3 год. при 20 °С і концентрували. Залишок розводили водою (70 мл), а потім екстрагували етилацетатом (3 x 60 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим соляним розчином (40 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували до сухості. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 100 % петролейний ефір для одержання 1-бром-4-
- 10 (циклогексилокси)бензолу (6,24 г, 85,0 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. Її потім перетворювали на 1-(4-(циклогексилокси)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонову кислоту, використовуючи процедуру, аналогічну використаним у Прикладі 4.
- 15 Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 1-(4-(циклогексилокси)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоною кислотою. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,33 (с, 1H), 8,44-8,34 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,55 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,47-7,43 (м, 1H), 7,06-7,04 (м, 2H), 6,89-6,67 (м, 6H), 6,36 (с, 1H), 6,22 (s 1H), 5,02 (с, 1H), 4,66 (с, 1H), 4,40 (с, 1H), 4,05-3,98 (м, 7H), 3,25 (с, 2H), 3,12-2,97 (м, 6H), 2,83 (с, 3H), 1,98-1,93 (м, 2H), 1,73-1,72 (м, 2H), 1,53-1,15 (м, 9H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ВДСР), R_T=0,815 хв, [M+H]⁺ = 1037,5.
- 20 Приклад 10:



5

Етап 1: Суміш сполуки 1 (2,50 г, 11,0 ммоль) і сполуки 2 (4,20 г, 26,0 ммоль) перемішували при 50 °С протягом 48 год. Реакційну суміш нагрівали до 70 °С протягом 1 год. для завершення реакції. Потім суміш виливали в крижану воду (100 мл) і екстрагували дихлорметаном (3 x 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (50 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (сілікагель, пори 100-200, 0 % - 5 % етилацетат у петролейному ефірі) для одержання сполуки 3 (177 мг, 5,8 % вихід) у вигляді жовтої олії.

10

Етап 2: Суміш біс(пінаcolato)диборону (177 мг, 0,70 ммоль), ацетату калію (125 мг, 1,27 ммоль) і сполуки 3 (158 мг, 0,63 ммоль) у ДМФ (3,00 мл) перемішували при 80 °С протягом 14 год. в атмосфері N₂. Реакційну суміш розводили етилацетатом (20 мл) і фільтрували. Фільтрат концентрували в вакуумі з одержанням неочищеного продукту сполуки 4 (138 мг, 0,47 ммоль) у вигляді коричневої олії.

15

Етап 3: Суміш сполуки 4 (138 мг, 0,47 ммоль), сполуки 5 (102 мг, 0,51 ммоль), карбонату натрію (98,8 мг, 0,93 ммоль) і 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладій дихлориду (34,1 мг, 0,05 ммоль) у воді (0,5 мл) і 1,4-діоксані (5 мл) нагрівали при 100 °С в атмосфері N₂ протягом 16 год. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розводили етилацетатом (80 мл). Розчин промивали водою (40 мл), соляним розчином (40 мл), сушили та концентрували до сухості. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (сілікагель, пори 100-200,

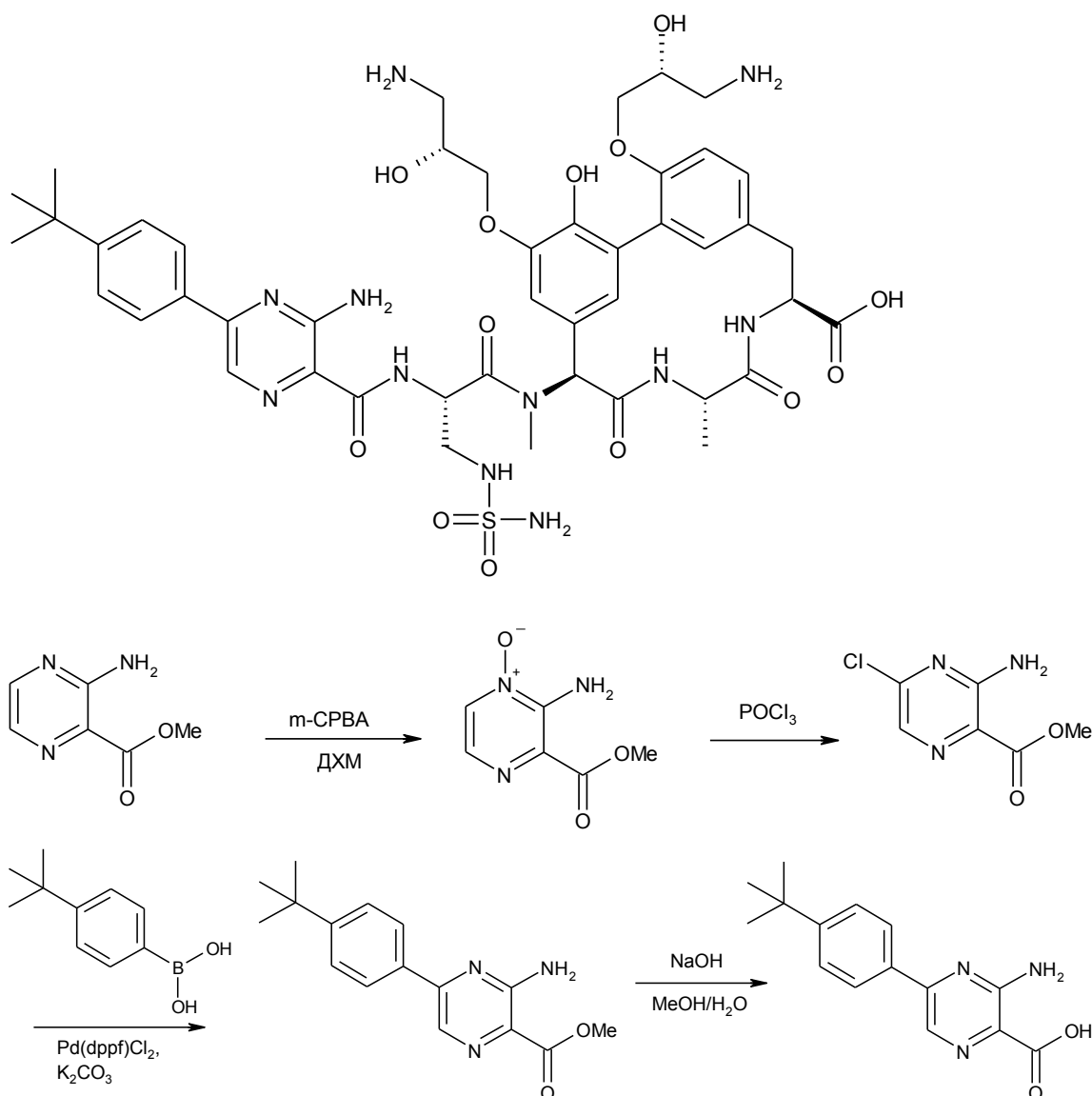
20

0-10 % етилацетат у петролейному ефірі) для одержання сполуки 6 (60,0 мг, 38,5 % вихід) у вигляді білої олії.

Етап 4: Суміш сполуки 6 (60,0 мг, 0,18 ммоль) і гідроксиду натрію (14,4 мг, 0,36 ммоль) у метанолі (1,5 мл) і воді (1,5 мл) перемішували при 80 °С протягом 2 год. і концентрували. Водний залишок доводили до pH=5 за допомогою 5 % KHSO_4 й екстрагували етилацетатом (2 x 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (40 мл), сушили та концентрували для одержання неочищеного продукту сполуки 7 (45,8 мг, 83,3 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти сполукою 7. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ (ppm) 8,88 (с, 1H), 8,50-8,43 (м, 2H), 8,40 (с, 1H), 7,58-7,52 (м, 2H), 7,02 (с, 1H), 6,89-6,79 (м, 2H), 6,60-6,48 (м, 2H), 5,29-5,16 (м, 1H), 4,81-4,75 (м, 3H), 4,46 (с, 1H), 4,28-3,91 (м, 6H), 3,69-3,53 (м, 1H), 3,43-3,35 (м, 1H), 3,28-3,11 (м, 4H), 3,07 (с, 3H), 3,01-2,98 (м, 1H), 2,81-2,60 (м, 4H), 2,49-2,34 (м, 1H), 1,41-1,30 (м, 3H), 1,04-1,00 (м, 6H). РХМС (Метод 5-95 AB, IEP), $R_T=0,771$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1029,7$.

Приклад 11:



Етап 1: Розчин метил 3-амінопіридазин-2-карбоксилату (5,0 г, 32,7 ммоль) і m-CPBA (10,6 г, 49,0 ммоль) у дихлорметані (50 мл) перемішували при 60 °С протягом 16 год. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розводили дихлорметаном (250 мл) і фільтрували. Фільтрат концентрували до сухості та залишок розчиняли в 10 % етилацетаті в петролейному ефірі (200 мл). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 1 год. і

фільтрували. Тверду речовину збирали та сушили з одержанням неочищеного продукту 2-аміно-3-(метоксикарбоніл)піразин 1-оксиду (5,5 г, 99,6 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

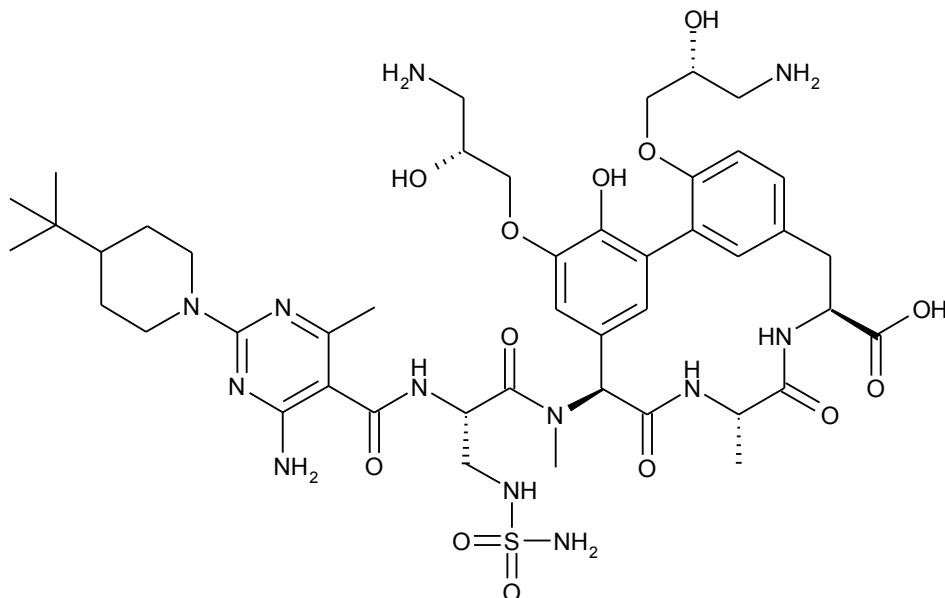
Етап 2: Суміш 2-аміно-3-(метоксикарбоніл)піразин 1-оксиду (5,50 г, 32,5 ммоль) і POCl_3 (15,2 мл, 163 ммоль) у ДМФ (30 мл) нагрівали при 100 °С протягом 16 год. Після охолодження до кімнатної температури, суміш розводили H_2O (300 мл) і доводили до $\text{pH}=7$ твердим NaHCO_3 . Одержану суміш екстрагували етилацетатом (2 x 200 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (100 мл) і концентрували до сухості. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 10 % етилацетат у петролейному ефірі) для одержання метил 3-аміно-5-хлорпіразин-2-карбоксилату (940 мг, 15,4 % вихід).

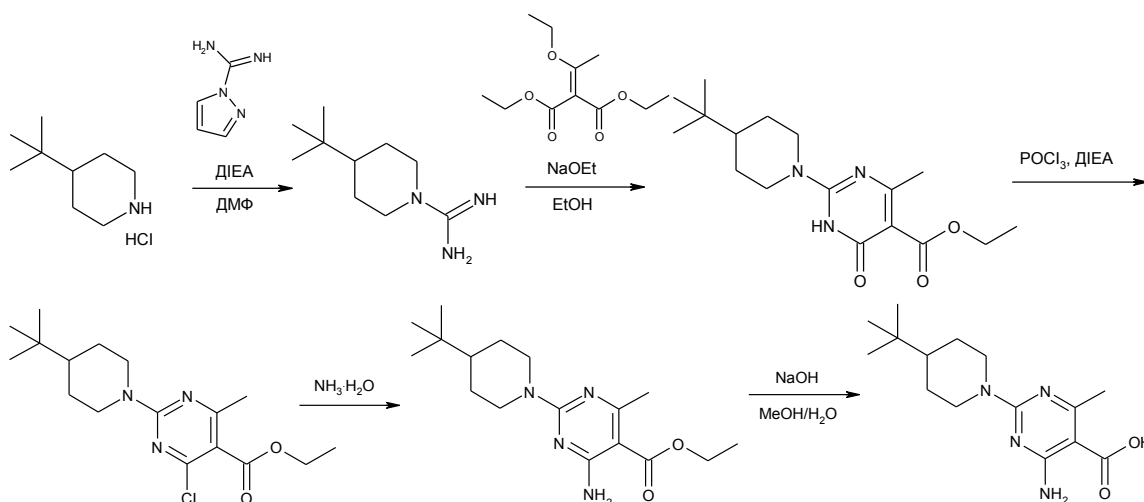
Етап 3: Суміш (4-(трет-бутил)феніл)борної кислоти (937 мг, 5,26 ммоль), метил 3-аміно-5-хлорпіразин-2-карбоксилату (940 мг, 5,01 ммоль), K_3PO_4 (2,08 г, 15,0 ммоль) і Pd(dppf)Cl_2 (367 мг, 0,50 ммоль) у ДМФ (10,0 мл) нагрівали при 90 °С протягом 16 год. в атмосфері N_2 . Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли водою (100 мл) і фільтрували. Фільтрат промивали соляним розчином (2 x 100 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 15 % етилацетат у петролейному ефірі) для одержання неочищеного продукту (два ізомери). Неочищений продукт додатково розділяли НФХ із одержанням метил 3-аміно-5-(4-(трет-бутил)феніл)піразин-2-карбоксилату (120 мг, 8,4 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

Етап 4: Суміш метил 3-аміно-5-(4-(трет-бутил)феніл)піразин-2-карбоксилату (120 мг, 0,42 ммоль) і NaOH (42,1 мг, 1,05 ммоль) в метанолі (5 мл) і воді (1 мл) нагрівали при 80 °С протягом 16 год. Суміш концентрували та водний залишок доводили до $\text{pH}=2$ додаванням 1 М HCl . Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3 x 10 мл). Об'єднані органічні шари сушили та концентрували з одержанням неочищеного продукту 3-аміно-5-(4-(трет-бутил)феніл)піразин-2-карбонової кислоти (110 мг, 96,4 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 3-аміно-5-(4-(трет-бутил)феніл)піразин-2-карбоною кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,55-8,42 (м, 1H), 8,37 (шир с, 1H), 8,09-7,91 (м, 2H), 7,63-7,46 (м, 2H), 7,12-6,99 (м, 1H), 6,95-6,62 (м, 3H), 6,48-5,93 (м, 2H), 5,19-4,89 (м, 1H), 4,70-4,51 (м, 1H), 4,32-3,85 (м, 5H), 3,41-3,12 (м, 5H), 3,07-2,63 (м, 8H), 1,39-1,25 (м, 9H), 1,24-1,04 (м, 3H). (Метод 5-95 АВ, ІЕР): $R_T=0,689$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 994,4$.

Приклад 12:





Етап 1: Суміш 4-(трет-бутил)піперидин гідрохлориду (1,00 г, 5,60 ммоль), 1Н-піразол-1-карбоксимідамід гідрохлориду (0,82 г, 5,63 ммоль) і ДІЕА (1,45 г, 11,3 ммоль) у ДМФ (5,00 мл) перемішували при 60 °С протягом 16 год. і розводили МТБЕ (60 мл). Одержану суспензію перемішували протягом 10 хв і фільтрували. Тверду речовину збирали з одержанням неочищеного продукту 4-(трет-бутил)піперидин-1-карбоксимідаміду (1,00 г, 97,0 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Етап 2: Суміш 4-(трет-бутил)піперидин-1-карбоксимідаміду (1,00 г, 5,46 ммоль), NaOEt (742 мг, 10,9 ммоль) і діетил 2-(1-етоксиетиліден)малонату (1,88 г, 8,18 ммоль) в етанолі (20,0 мл) нагрівали при 50 °С протягом 20 год. і концентрували до сухості. Залишок розводили етилацетатом (50 мл), промивали соляним розчином (2 x 30 мл), сушили та концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 0-10 % етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням етил 2-(4-(трет-бутил)піперидин-1-іл)-4-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-5-карбоксилату (350 мг, 20,0 % вихід) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

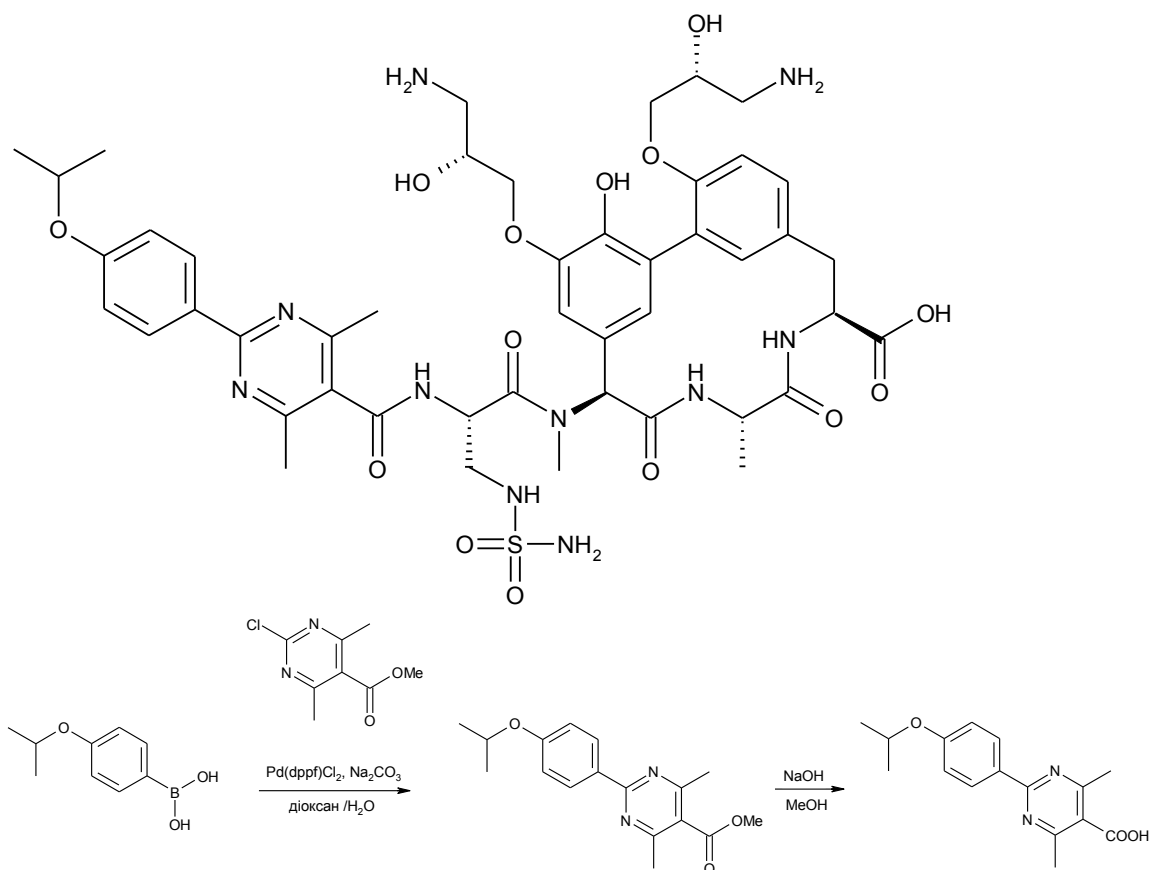
Етап 3: Суміш етил 2-(4-(трет-бутил)піперидин-1-іл)-4-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-5-карбоксилату (350 мг, 1,09 ммоль) і POCl₃ (10 мл, 108 ммоль) нагрівали при 90 °С протягом 20 год. і концентрували до сухості. Залишок очищували за допомогою препаративної ТШХ (20 % етилацетат у петролейному ефірі, R_f=0,8) з одержанням етил 2-(4-(трет-бутил)піперидин-1-іл)-4-хлор-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (270 мг, 73,0 % вихід) у вигляді блідої олії.

Етап 4: Суміш етил 2-(4-(трет-бутил)піперидин-1-іл)-4-хлор-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (170 мг, 0,50 ммоль) і NH₃·H₂O (2,00 мл, 55,1 ммоль) в MeOH (5 мл) нагрівали при 60 °С протягом 60 год. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розводили етилацетатом (40 мл), промивали соляним розчином (20 мл), сушили та концентрували. Залишок очищували за допомогою препаративної ТШХ (10 % етилацетат у петролейному ефірі, R_f=0,4) з одержанням етил 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)піперидин-1-іл)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (130 мг, 81,1 % вихід) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

Етап 5: Суміш етил 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)піперидин-1-іл)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (130 мг, 0,41 ммоль) і NaOH (40,6 мг, 1,01 ммоль) в MeOH (5 мл) і воді (1 мл) нагрівали при 80 °С протягом 16 год. і концентрували. Водний залишок доводили до pH=2 за допомогою 1 М HCl і екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Об'єднані органічні шари концентрували з одержанням неочищеного продукту 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)піперидин-1-іл)-6-метилпіримідин-5-карбонової кислоти (100 мг, 84,3 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої твердої речовини із використанням процедури Прикладу 1 шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)піперидин-1-іл)-6-метилпіримідин-5-карбоновою кислотою. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ (ppm) = 8,30 (s, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 6,95 (c, 1H), 6,89-6,76 (m, 2H), 6,64-6,54 (m, 1H), 6,50 (c, 1H), 5,12-5,22 (m, 1H), 4,75-4,71 (m, 2H), 4,55 (c, 1H), 4,28-4,04 (m, 5H), 3,62-3,57 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 2H), 3,32-3,35 (m, 2H), 3,21-3,10 (m, 2H), 3,10-3,04 (m, 3H), 3,01 (c, 1H), 2,94-2,82 (m, 1H), 2,81-2,74 (m, 2H), 2,74-2,64 (m, 1H), 2,42-2,33 (m, 3H), 1,85-1,73 (m, 2H), 1,40-1,28 (m, 4H), 1,26-1,13 (m, 2H), 0,91 (c, 9H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР): R_T=0,747 хв, [M/2+H]⁺ = 508,5.

Приклад 13:

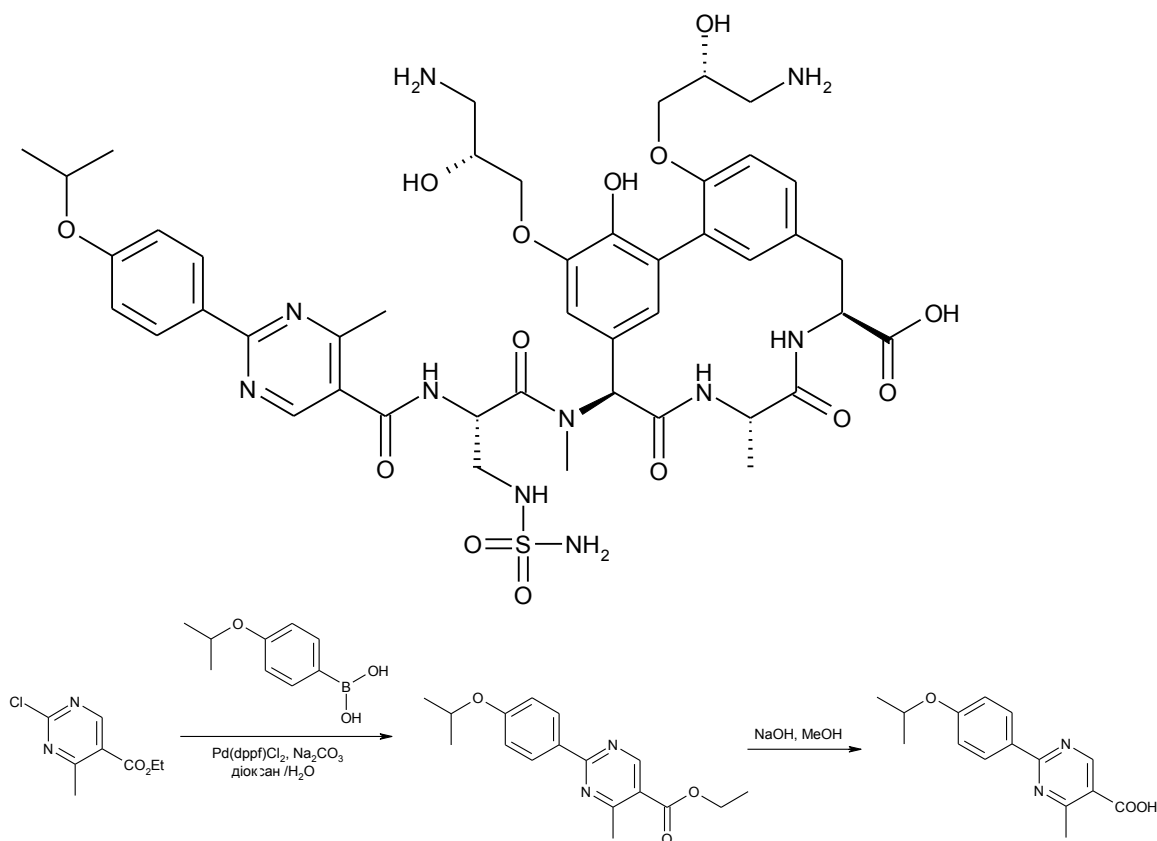


Етап 1: Суміш 4-ізопропокси фенілборної кислоти (29,6 г, 164 ммоль), метил 2-хлор-4,6-
 5 диметилпіримідин-5-карбоксилату (30,0 г, 150 ммоль), Na_2CO_3 (31,7 г, 299 ммоль) і Pd(dppf)Cl_2 (10,9 г, 15,0 ммоль) у воді (15 мл) і 1,4-діоксані (150 мл) нагрівали при 100 °С протягом 16 год. в атмосфері азоту та потім фільтрували. Фільтрат концентрували до сухості. Залишок розподіляли між етилацетатом (500 мл) і водою (500 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (500 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим соляним розчином (3 × 10 500 мл) і концентрували до сухості. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (сілікагель, пори 100-200, 0-5 % етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням метил 2-(4-ізопропоксифеніл)-4,6-диметилпіримідин-5-карбоксилату (42,0 г, 93,5 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Етап 2: Суміш метил 2-(4-ізопропоксифеніл)-4,6-диметилпіримідин-5-карбоксилату (21,0 г, 69,9 ммоль) і NaOH (8,39 г, 210 ммоль) у MeOH (100 мл) і воді (10 мл) нагрівали при 80 °С протягом 22 год. і концентрували. Водний залишок доводили до pH=5 додаванням 1М HCl і фільтрували. Зібрану тверду речовину сушили з одержанням неочищеного продукту 2-(4-ізопропоксифеніл)-4,6-диметилпіримідин-5-карбонової кислоти (19,0 г, 95,0 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Вказана в заголовку сполука була одержана у вигляді білої твердої речовини із використанням процедури Прикладу 1 шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 2-(4-ізопропоксифеніл)-4,6-диметилпіримідин-5-карбоновою кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4): δ (ppm) 8,47 (с, 1H), 8,30-8,28 (м, 2H), 7,02-6,94 (м, 2H), 6,82-6,70 (м, 4H), 6,57 (с, 1H), 6,43 (с, 1H), 5,33-5,32 (м, 1H), 4,69-4,66 (м, 2H), 4,35-4,09 (м, 6H), 3,57-3,56 (м, 1H), 3,39-3,37 (м, 1H), 3,25-3,00 (м, 9H), 2,54 (с, 6H), 1,35-1,33 (м, 9H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР): $R_T=0,608$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1009,5$.

Приклад 14:

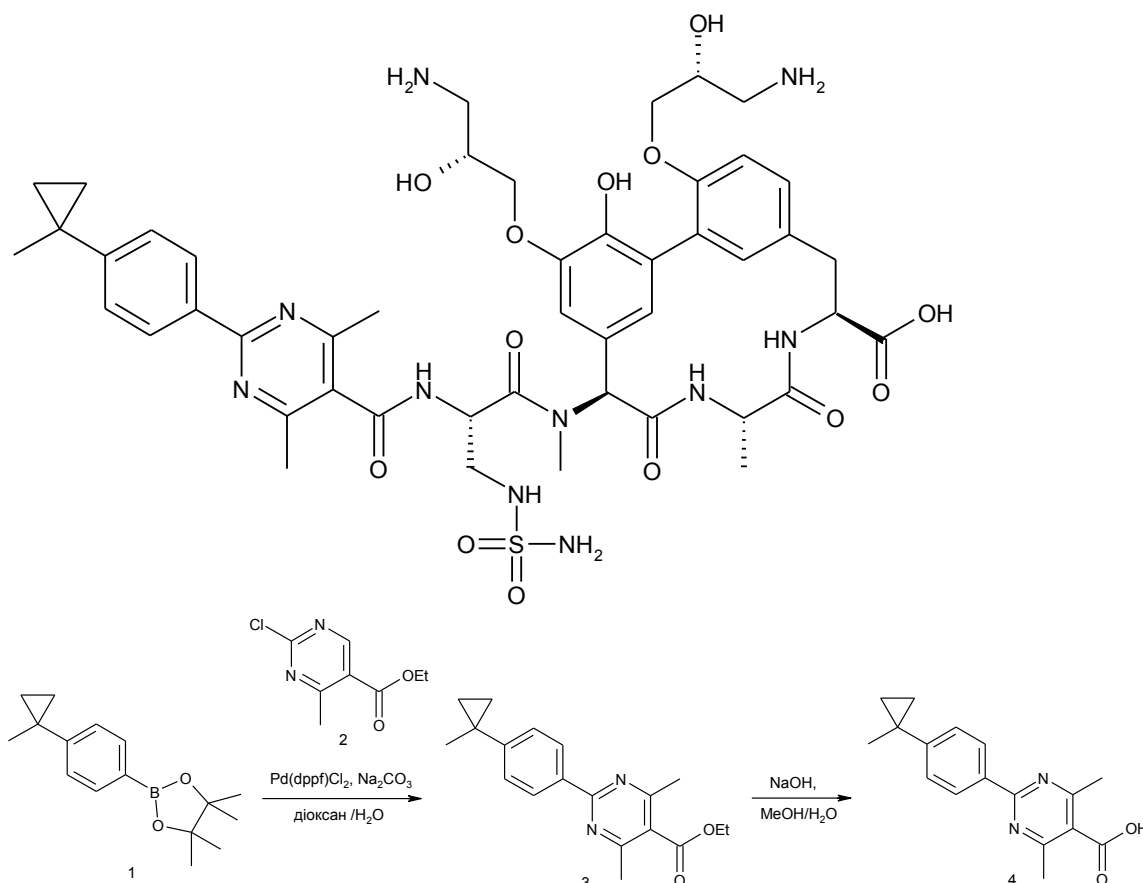


Етап 1: Суміш етил 2-хлор-4-метилпіримідин-5-карбоксилату (30,0 г, 150 ммоль), (4-ізопропоксифеніл)борної кислоти (28,3 г, 157 ммоль), карбонату натрію (31,7 г, 299 ммоль) і Pd(dppf)Cl₂ (10,9 г, 15,0 ммоль) у воді (30 мл) і 1,4-діоксані (300 мл) нагрівали при 100 °С протягом 16 год. в атмосфері азоту. Реакцію охолоджували до кімнатної температури та суміш розводили етилацетатом (300 мл) і фільтрували. Фільтрат промивали соляним розчином (100 мл), сушили та концентрували до сухості. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (сілікагель, пори 100-200, 2 % етилацетат у петролейному ефірі) для одержання етил 2-(4-ізопропоксифеніл)-4-метилпіримідин-5-карбоксилату (32,5 г, 72,4 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Етап 2: Суміш етил 2-(4-ізопропоксифеніл)-4-метилпіримідин-5-карбоксилату (32,5 г, 108 ммоль) і гідроксиду натрію (21,6 г, 541 ммоль) у MeOH (150 мл) і воді (15 мл) перемішували при 80 °С протягом 3 год. і концентрували. Водний залишок доводили до pH=5 2М HCl і фільтрували. Осад на фільтрі промивали водою (3 × 50 мл) і сушили з одержанням неочищеного продукту 2-(4-ізопропоксифеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонової кислоти (28,0 г, 95,0 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Вказана в заголовку сполука була одержана із використанням процедури Прикладу 1 шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 2-(4-ізопропоксифеніл)-4-метилпіримідин-5-карбоною кислотою. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ (ppm) 8,82 (шир с, 1H), 8,35 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,11 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,90 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,86-6,76 (м, 2H), 6,59 (шир с, 1H), 6,45 (с, 1H), 5,27-5,16 (м, 1H), 4,75-4,66 (м, 2H), 4,65-4,45 (м, 2H), 4,37-4,19 (м, 1H), 4,17-4,00 (м, 5H), 3,71-3,54 (м, 1H), 3,50-3,44 (м, 1H), 3,42-3,35 (м, 1H), 3,29-3,09 (м, 5H), 3,06 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 1,33-1,38 (м, 9H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР): R_T=0,609 хв, [M+H]⁺ = 996,7.

Приклад 15:

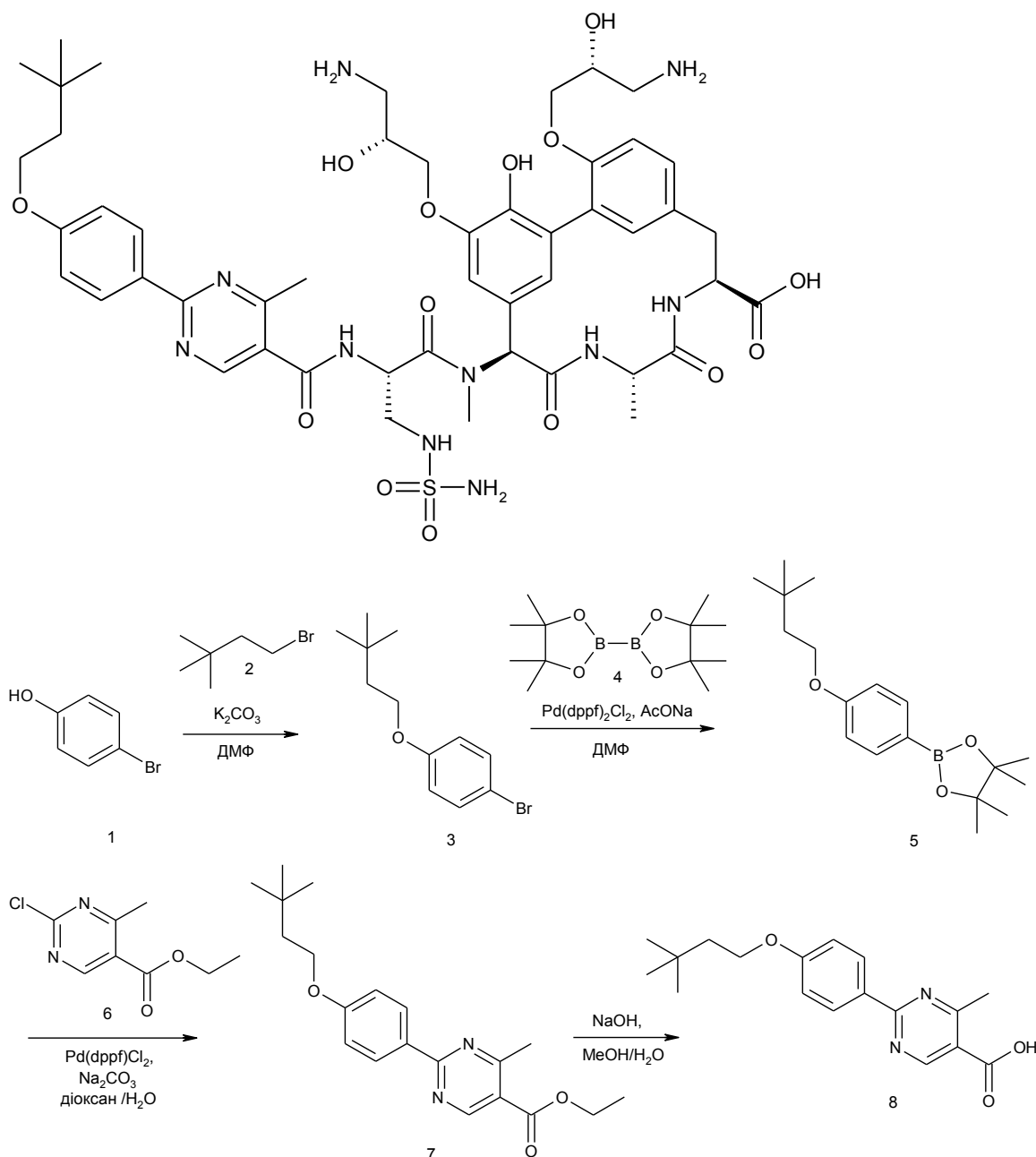


Етап 1: Суміш 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-(1-метилциклопропіл)феніл)-1,3,2-діоксаборолану (4,67 г, 18,1 ммоль), етил 2-хлор-4-метил піримідин-5-карбоксилату (3,30 г, 16,5 ммоль), карбонату натрію (3,49 г, 32,9 ммоль) і Pd(dppf)Cl₂ (1,20 г, 1,64 ммоль) у воді (3 мл) і 1,4-діоксані (30 мл) нагрівали при 100 °С протягом 16 год. в атмосфері азоту. Реакцію охолоджували до кімнатної температури та реакційну суміш розводили етилацетатом (300 мл) і фільтрували. Фільтрат промивали водою (100 мл), соляним розчином (50 мл), сушили та концентрували до сухості. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 0-10 % етилацетат у петролейному ефірі) для одержання етил 4,6-диметил-2-(4-(1-метилциклопропіл)феніл)піримідин-5-карбоксилату (2,10 г, 43,1 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Етап 2: Суміш етил 4,6-диметил-2-(4-(1-метилциклопропіл)феніл)піримідин-5-карбоксилату (2,10 г, 7,09 ммоль) і гідроксиду натрію (567 мг, 14,2 ммоль) у MeOH (30 мл) і воді (3 мл) перемішували при 80 °С протягом 4 год. і концентрували. Водний залишок доводили до pH=5 за допомогою 1 М HCl і екстрагували етилацетатом (2 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (50 мл), сушили та концентрували. Неочищений продукт рекристалізували 10 % етилацетатом у петролейному ефірі (10 мл) із одержанням 4,6-диметил-2-(4-(1-метилциклопропіл)феніл)піримідин-5-карбонової кислоти (1,10 г, 55 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Вказана в заголовку сполука була одержана із використанням процедури Прикладу 1 шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4,6-диметил-2-(4-(1-метилциклопропіл)феніл)піримідин-5-карбоновою кислотою. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ (ppm) 8,27 (д, J=8,4Н, 2Н), 7,34 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 7,17-7,06 (м, 1Н), 7,04-6,90 (м, 1Н), 6,87-6,70 (м, 2Н), 6,44 (с, 1Н), 6,30 (м, 1Н), 5,39-5,05 (м, 1Н), 4,75-4,58 (м, 1Н), 4,48-4,35 (м, 1Н), 4,18-3,90 (м, 6Н), 3,31-3,13 (м, 3Н), 3,06-2,95 (м, 5Н), 2,93-2,64 (м, 3Н), 2,44 (с, 6Н), 1,42 (с, 3Н), 1,21 (д, J=6,4 Гц, 3Н), 0,93-0,86 (м, 2Н), 0,85-0,77 (м, 2Н). PXMC (Метод 5-95 АВ, IEP): R_T=0,631 хв, [M+H]⁺ = 1006,3.

Приклад 16:



5 Етап 1: До суміші 4-бромфенолу (14,3 г, 86,7 ммоль) у ДМФ (100 мл) додавали 1-бром-3,3-
 диметилбутан (10,0 г, 57,8 ммоль) і карбонат калію (20,0 г, 145 ммоль). Реакційну суміш
 перемішували при 50 °С протягом 16 год. Реакцію охолоджували до кімнатної температури та
 суміш розводили етилацетатом (500 мл) і фільтрували. Фільтрат промивали соляним розчином
 10 (400 мл) і концентрували до сухості. Залишок очищували за допомогою колонкової
 хроматографії (силікагель, пори 100-200, 0 %-2 % етилацетат у петролейному ефірі) для
 одержання 1-бром-4-(3,3-диметилбутоксид)бензол (14,5 г, 97,5 % вихід) у вигляді білої твердої
 речовини.

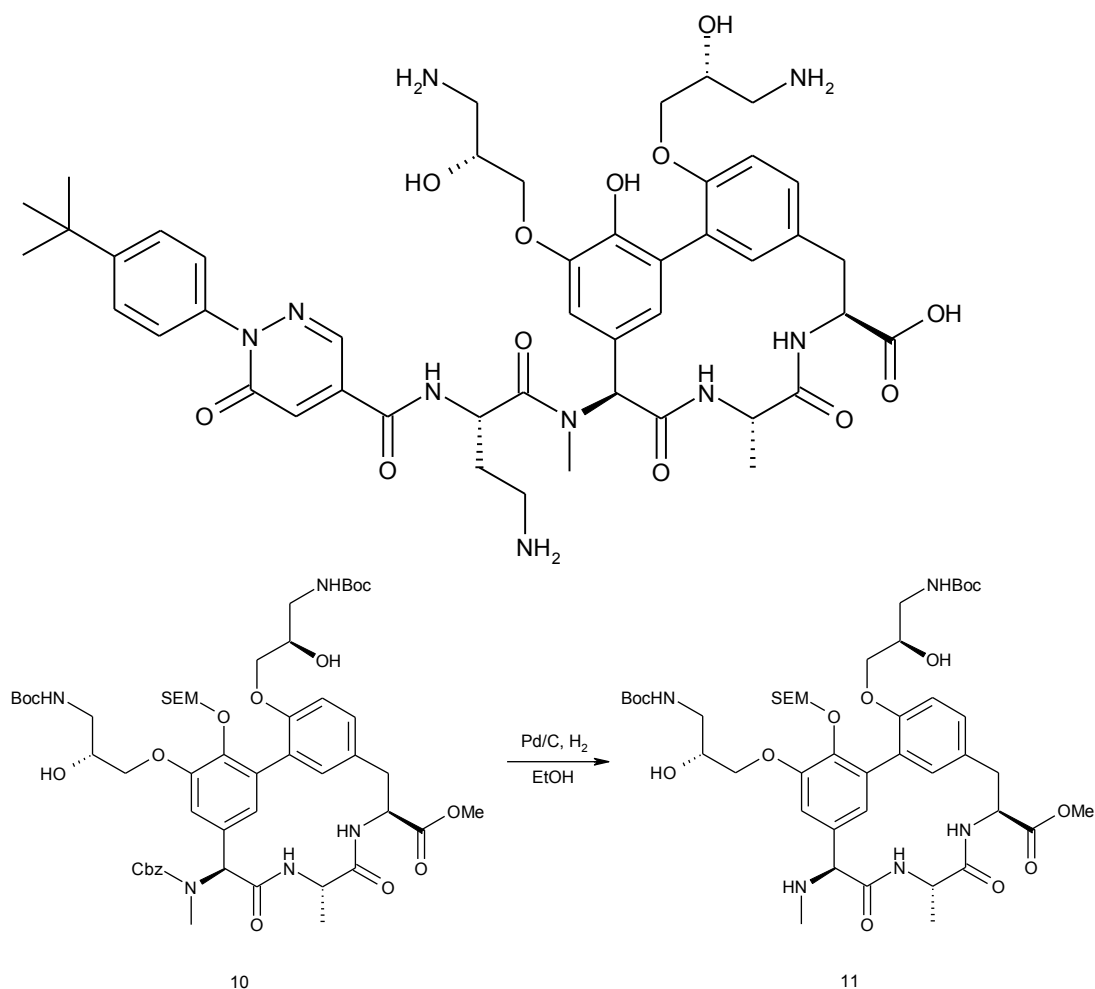
Етап 2: Суміш 1-бром-4-(3,3-диметилбутоксид)бензолу (10,0 г, 38,9 ммоль),
 біс(пінаcolato)диборону (10,4 г, 40,8 ммоль), ацетату калію (11,5 г, 116,7 ммоль) і Pd(dppf)₂Cl₂
 15 (2,85 г, 3,89 ммоль) у ДМФ (100 мл) нагрівали при 80 °С протягом 16 год. в атмосфері азоту та
 фільтрували. Фільтрат розбавляли водою (500 мл) і екстрагували етилацетатом (3 × 500 мл).
 Об'єднані органічні шари промивали насиченим соляним розчином (500 мл) і концентрували до
 сухості. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200,
 2 % етилацетат у петролейному ефірі) для одержання 2-(4-(3,3-диметилбутоксид)феніл)-4,4,5,5-
 20 тетраметил-1,3,2-діоксaborолану (16,0 г, 52,6 ммоль) у вигляді безбарвної олії.

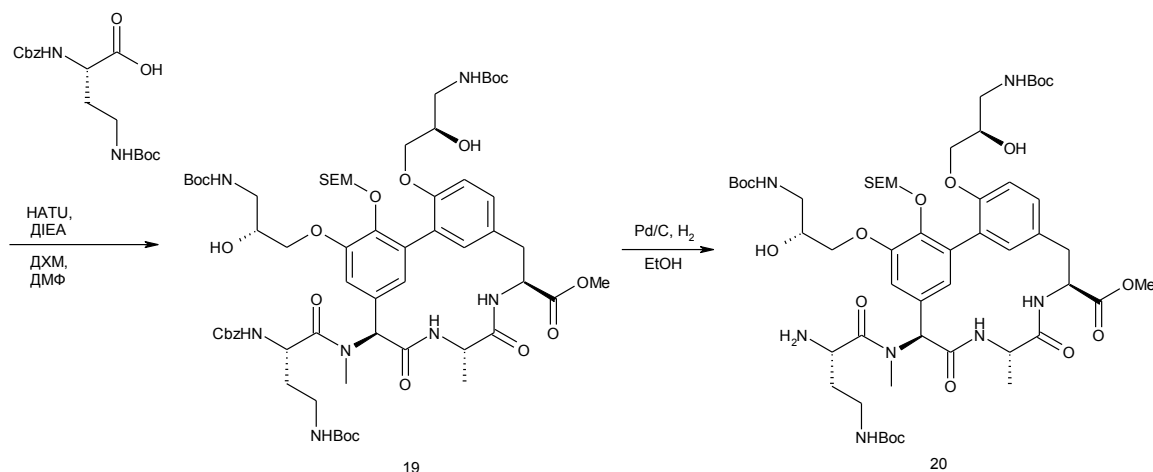
Етап 3: Суміш 2-(4-(3,3-диметилбутоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (1,00 г, 3,29 ммоль), етил 2-хлор-4-метилпіримідин-5-карбоксилату (692 мг, 3,45 ммоль), карбонату натрію (697 мг, 6,57 ммоль) і Pd(dppf) Cl₂ (240 мг, 0,33 ммоль) у воді (1 мл) і 1,4-діоксані (10 мл) нагрівали при 100 °С протягом 16 год. в атмосфері азоту та розводили етилацетатом (100 мл). Одержану суміш фільтрували та фільтрат промивали водою (2 × 40 мл), соляним розчином (50 мл), сушили та концентрували до сухості. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 0-2 % етилацетат у петролейному ефірі) для одержання етил 2-(4-(3,3-диметилбутоксифеніл)-4-метилпіримідин-5-карбоксилату (460 мг, 40,9 % вихід) у вигляді безбарвної олії.

Етап 4: Суміш етил 2-(4-(3,3-диметилбутоксифеніл)-4-метилпіримідин-5-карбоксилату (460 мг, 1,34 ммоль) і гідроксиду натрію (269 мг, 6,72 ммоль) у MeOH (10 мл) і воді (10 мл) перемішували при 80 °С протягом 16 год. і концентрували. Водний залишок доводили до pH=5 1M HCl і фільтрували. Осад на фільтрі сушили з одержанням неочищеного продукту 2-(4-(3,3-диметилбутоксифеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонової кислоти (400 мг, 94,7 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Вказана в заголовку сполука була одержана із використанням процедури Прикладу 1 шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 2-(4-(3,3-диметилбутоксифеніл)-4-метилпіримідин-5-карбоновою кислотою. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ (ppm) 8,80 (с, 1H), 8,27 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,06-7,05 (м, 1H), 6,93 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,85-6,86 (м, 1H), 6,69-6,66 (м, 2H), 6,49 (с, 1H), 6,37 (с, 1H), 5,23-5,21 (м, 1H), 4,55-4,50 (м, 2H), 4,23-4,05 (м, 1H), 3,60-3,58 (м, 1H), 3,50-3,38 (м, 1H), 3,26-3,24 (м, 2H), 3,17-3,11 (м, 2H), 3,18-2,99 (м, 4H), 2,64 (с, 3H), 1,76-1,70 (м, 2H), 1,35 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,99 (с, 9H). PXMC (Метод 5-95 AB, IEP): R_T=0,844 хв, [M+H]⁺ = 1037,4.

Приклад 17:

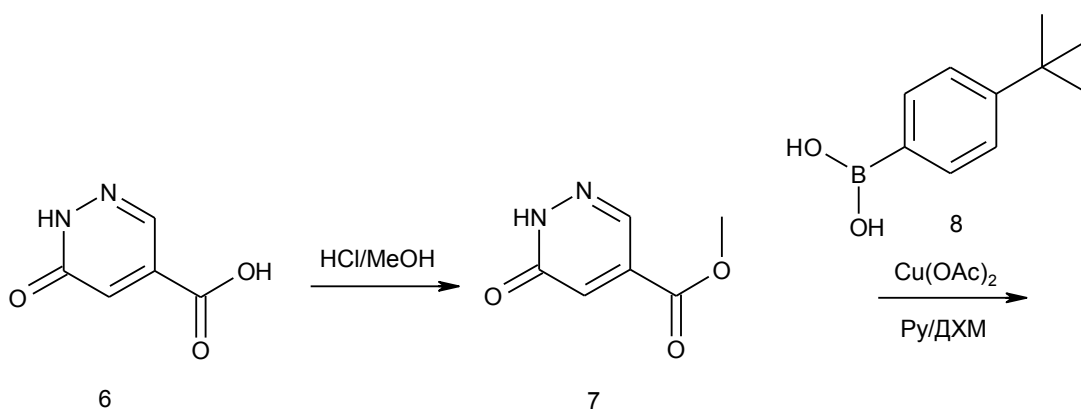


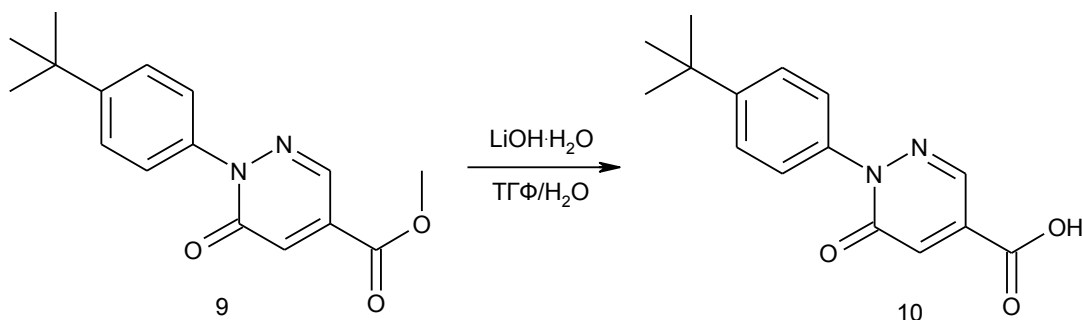


Етап 1: До суміші сполуки 10 (200 мг, 0,19 ммоль) і краплі NH₃·H₂O в етанолі (15 мл) додавали 10 % Pd/C (60,6 мг, 0,06 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 30 °С в атмосфері H₂ (15 фунт/кв. дюйм) протягом 2 год. і фільтрували. Фільтрат концентрували з одержанням неочищеного продукту сполуки 11 (174 мг, 100 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Етап 2: До суміші сполуки 11 (174 мг, 0,19 ммоль) у дихлорметані (10 мл) додавали DIEA (0,13 мл, 0,76 ммоль) і (S)-2-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)бутанову кислоту (134 мг, 0,38 ммоль) при 0 °С, а потім розчин HATU (86,8 мг, 0,23 ммоль) у ДМФ (1 мл). Суміш перемішували при 20 °С протягом 2 год. і гасили MeOH (0,5 мл). Суміш розбавляли водою (10 мл) і екстрагували етилацетатом (3 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (3 × 30 мл), сушили та фільтрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 5 % MeOH у дихлорметані) для одержання сполуки 19 (200 мг, 83,8 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Етап 3: До суміші сполуки 19 (200 мг, 0,16 ммоль) і краплі гідроксиду амонію в етанолі (15 мл) додавали 10 % Pd/C (76,4 мг, 0,07 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 40 °С в атмосфері H₂ (15 фунт/кв. дюйм) протягом 6 год. і фільтрували. Фільтрат концентрували для одержання неочищеного продукту сполуки 20 (178 мг, 100 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.





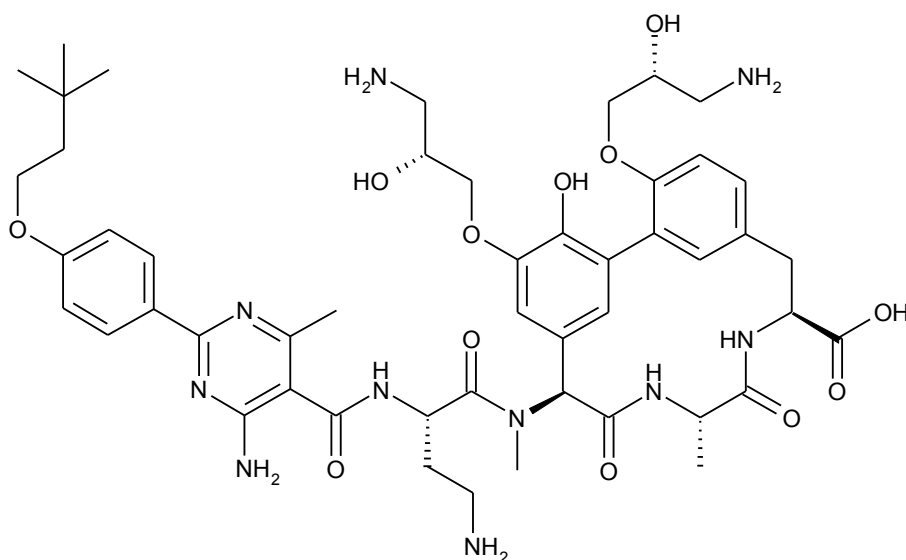
Етап 1: Суміш 6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти (2,00 г, 14,3 ммоль) і HCl (4 М в MeOH, 15,0 мл, 60,0 ммоль) перемішували при 25 °С протягом 24 год. і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 30 %-60 % етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням метил 6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилату (1,00 г, 45,5 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Етап 2: Суміш (4-(трет-бутил)феніл)борної кислоти (118 мг, 0,65 ммоль), метил 6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилату (500 мг, 3,24 ммоль), ацетату міді (II) (24 мг, 0,13 ммоль) і піридину (2 мл) у дихлорметані (10 мл) перемішували при 25 °С протягом 24 год. і концентрували. Залишок розводили етилацетат (80 мл) і промивали соляним розчином (2 × 30 мл), сушили та концентрували. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 33 % етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням метил 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилату (770 мг, 82,9 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Етап 3: Суміш метил 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилату (770 мг, 2,69 ммоль) і гідрату гідроксиду літію (247 мг, 10,8 ммоль) у ТГФ (10 мл) і воді (2 мл) перемішували протягом 2 год. при 25 °С і концентрували. Залишок доводили до pH=3 за допомогою 1 М HCl та екстрагували етилацетатом (2 × 50 мл). Об'єднані органічні шари сушили та концентрували з одержанням неочищеного продукту 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти (730 мг, 99,7 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Вказана в заголовку сполука була одержана із використанням процедури Прикладі 1 шляхом заміщення сполуки 14 сполукою 20. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ (ppm) 8,43 (с, 1H), 8,38-8,28 (м, 2H), 8,14-8,07 (м, 1H), 7,60-7,44 (м, 5H), 7,10-7,04 (м, 1H), 6,93-6,91 (м, 1H), 6,78 (с, 2H), 6,35 (с, 1H), 6,24 (с, 1H), 5,05-4,94 (м, 1H), 4,67-4,65 (м, 3H), 4,35 (с, 1H), 4,12-3,93 (м, 11H), 3,3-3,27 (м, 2H), 3,17-3,10 (м, 3H), 2,99-2,97 (м, 4H), 2,80 (с, 4H), 2,67-2,64 (м, 1H), 2,12-2,03 (м, 2H), 1,33-1,28 (м, 9H), 1,17-1,00 (м, 3H). PXMC (Метод 5-95 AB, IEP): R_T=0,797 хв, [M+H]⁺ = 929,4.

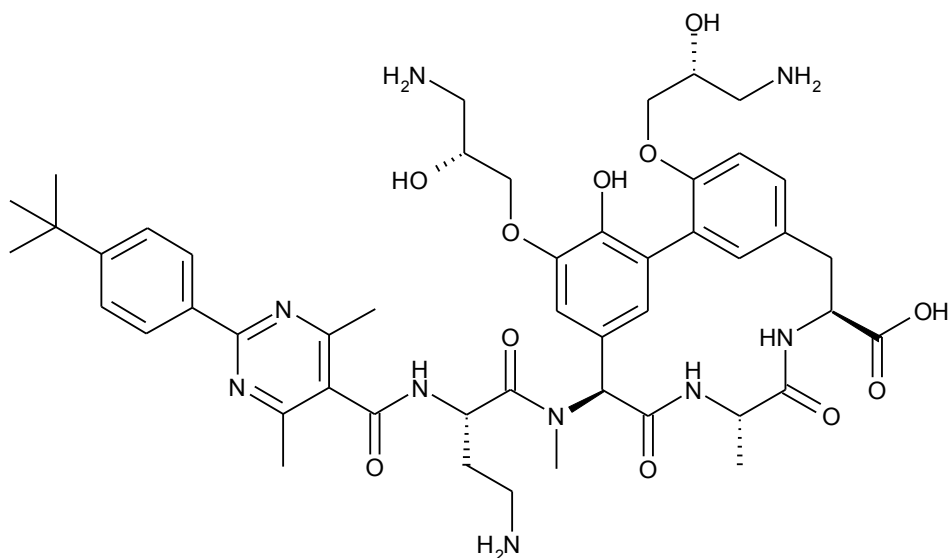
Приклад 18:



Вказана в заголовку сполука була одержана зі сполуки 20 із використанням процедури Прикладу 1 шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-

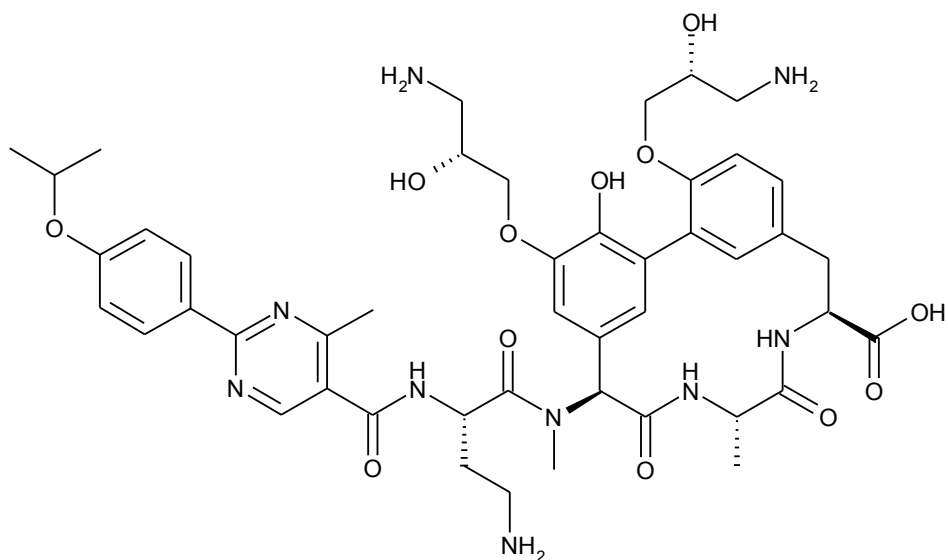
карбонової кислоти 4-аміно-2-(4-(ізопентокси)феніл)-6-метилпіримідин-5-карбоною кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ (ppm) 8,41 (с, 1H), 8,23 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,18-7,04 (м, 1H), 6,97 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,93-6,87 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,46 (с, 1H), 4,87-4,73 (м, 2H), 4,52-4,41 (м, 1H), 4,24-4,01 (м, 8H), 3,27-2,97 (м, 11H), 2,45 (с, 3H), 2,31-2,11 (м, 2H), 1,75 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,34 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,02 (с, 9H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР): $R_T=0,767$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 987,8$.

Приклад 19:



Вказана в заголовку сполука була одержана зі сполуки 20 із використанням процедури Прикладу 1 шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 2-(4-(трет-бутил)феніл)-4,6-диметилпіримідин-5-карбоною кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ (ppm) 8,34 (с, 1H), 8,28 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,48 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,02 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,81-6,80 (м, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 6,56 (с, 1H), 5,21-5,18 (м, 1H), 4,81-4,76 (м, 1H), 4,41-4,39 (м, 1H), 4,24-4,06 (м, 6H), 3,27-3,22 (м, 2H), 3,19-3,12 (м, 4H), 3,10-3,07 (м, 1H), 3,03 (с, 3H), 2,99-2,95 (м, 1H), 2,51 (с, 6H), 2,30-2,17 (м, 2H), 1,37 (с, 9H), 1,34 (д, $J=6,8$ Гц, 3H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР): $R_T=0,622$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 942,4$.

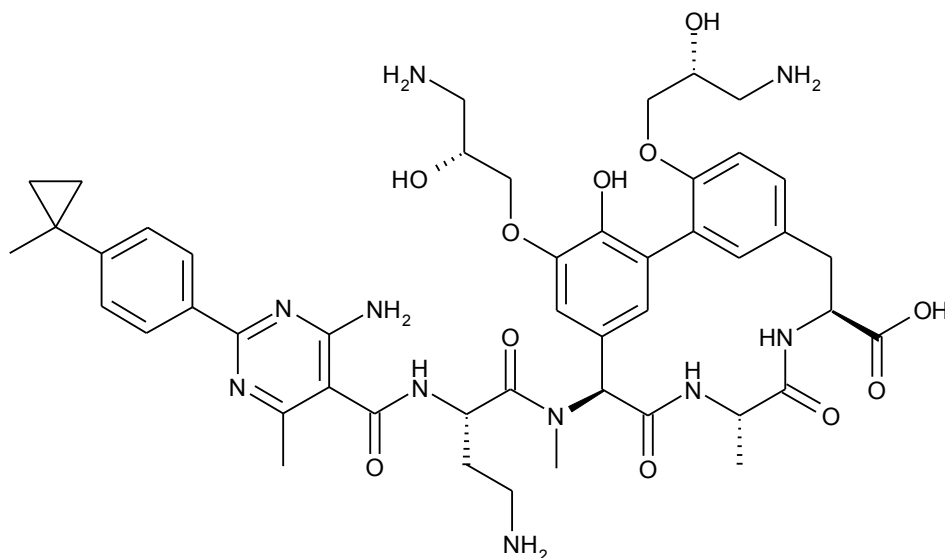
Приклад 20:



Вказана в заголовку сполука була одержана зі сполуки 20 із використанням процедури Прикладу 1 шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 2-(4-ізопропоксифеніл)-4-метилпіримідин-5-карбоною кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ (ppm) 8,89 (с, 1H), 8,23 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,05-6,92 (м, 4H), 6,87-6,82 (м, 1

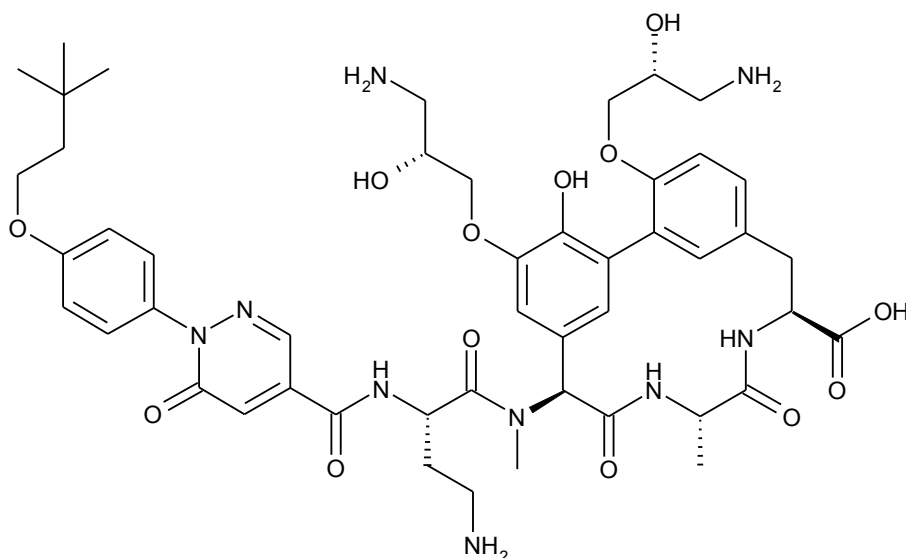
H), 6,66 (с, 1H), 6,51 (с, 1H), 6,42 (с, 1H), 5,20-5,11 (м, 1H), 4,83-4,72 (м, 2H), 4,69-4,59 (м, 1H), 4,40-4,03 (м, 6H), 3,40-3,32 (м, 1H), 3,29-3,07 (м, 6H), 2,99 (с, 3H), 2,97-2,80 (м, 1H), 2,70 (с, 12H), 2,68 (с, 3H), 2,39-2,15 (м, 2H), 1,47-1,30 (м, 9H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР): $R_T=0,732$ хв, $[M+H]^+ = 930,7$.

5 Приклад 21:



10 Вказана в заголовку сполука була одержана зі сполуки 20 із використанням процедури Прикладу 1 шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислотою 4-аміно-6-метил-2-(4-(1-метилциклопропіл)феніл)піримідин-5-карбоновою кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4): δ (ppm) 8,36 (с, 1H), 8,18-8,15 (м, 2H), 7,33-7,31 (м, 2H), 7,11 (с, 1H), 6,93-6,91 (м, 1H), 6,86-6,81 (м, 2H), 6,58-6,46 (м, 3H), 5,04-5,03 (м, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,54 (с, 1H), 4,22-4,05 (м, 6H), 3,18-2,98 (м, 10H), 2,46 (с, 3H), 2,25-2,18 (м, 2H), 1,44 (с, 3H), 1,34 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 0,93-0,91 (м, 2H), 0,82-0,80 (м, 2H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР): $R_T=0,58$ хв, $[M+H]^+ = 941,5$.

15 Приклад 22:



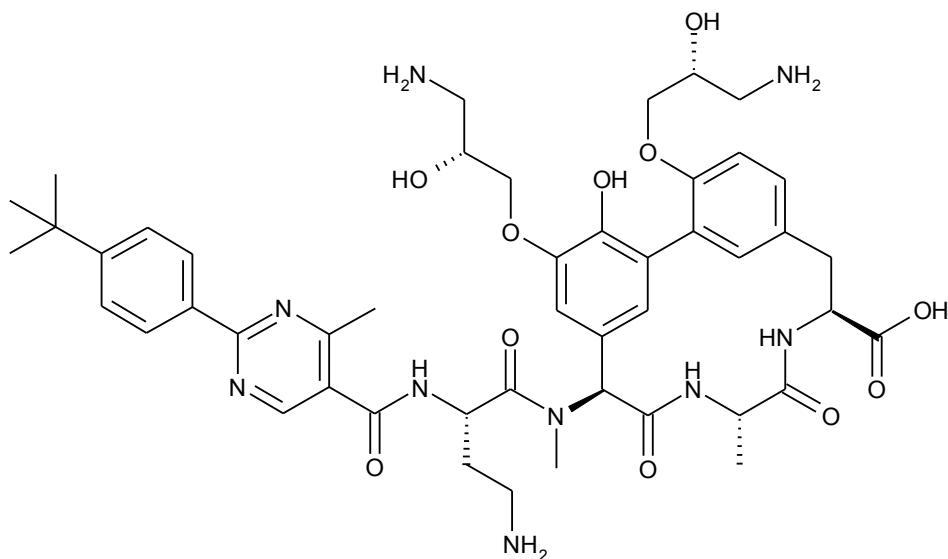
20

Вказана в заголовку сполука була одержана зі сполуки 20 із використанням процедури Прикладу 1 шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислотою 1-(4-(3,3-диметилбутоксифеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоновою кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4): δ (ppm) 8,08 (с, 1H), 7,45-6,85 (м, 9H), 6,60 (с, 1H), 6,31 (с, 1H), 5,03-5,01 (м, 1H), 4,74-4,71 (м, 1H), 4,37 (с, 1H), 4,25 (с, 1H), 4,11-4,06 (м, 4H), 3,91-3,90

25

(м, 1H), 3,38-3,31 (м, 3H), 3,30-3,12 (м, 3H), 2,99-2,90 (м, 7H), 2,18 (с, 2H), 1,76-1,73 (м, 2H), 1,37-1,35 (м, 3H), 1,02 (с, 2H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР): $R_T=0,660$ хв, $[M+H]^+ = 974,6$.

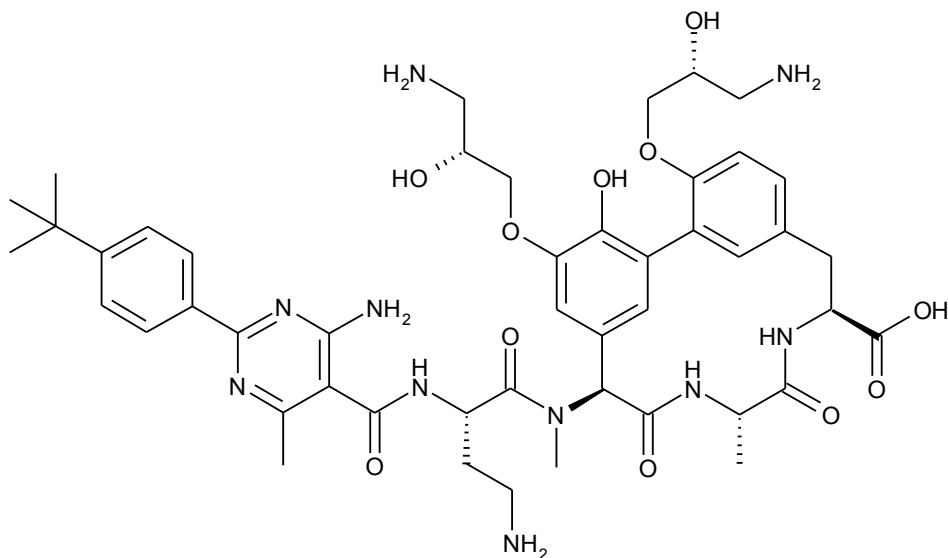
Приклад 23:



5

Вказана в заголовку сполука була одержана зі сполуки 20 із використанням процедури Прикладу 1 шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 2-(4-(трет-бутил)феніл)-4-метилпіримідин-5-карбоновою кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4): δ (ppm) 8,72 (с, 1H), 8,34 (м, 1H), 8,26-8,24 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,47-7,45 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,92-6,91 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 6,81-6,79 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,61 (с, 1H), 6,47 (с, 2H), 5,10-5,09 (м, 1H), 4,80-4,76 (м, 2H), 4,48-4,46 (м, 1H), 4,29-4,27 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,18-4,12 (м, 4H), 4,03-4,02 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,26 (с, 1H), 3,20-3,15 (м, 4H), 3,10-3,14 (м, 1H), 2,97 (с, 3H), 2,92-2,89 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 2,76-2,67 (м, 1H), 2,62-2,60 (м, 3H), 2,29-2,23 (м, 3H), 1,35-1,32 (м, 12H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР): $R_T=0,769$ хв, $[M+H]^+ = 928,8$.

Приклад 24:

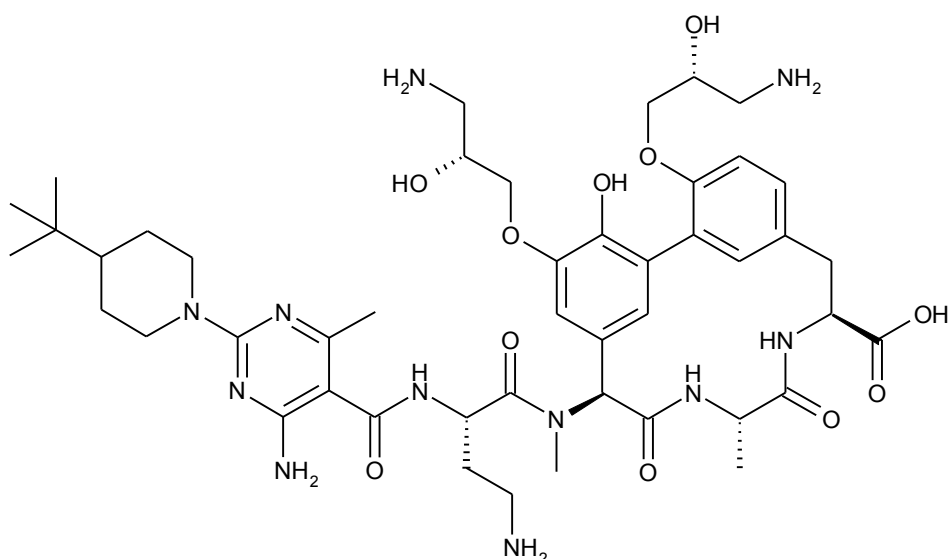


20

Вказана в заголовку сполука була одержана зі сполуки 20 із використанням процедури Прикладу 1 шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)феніл)-6-метилпіримідин-5-карбоновою кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4): δ (ppm) 8,24 (с, 1H), 8,23-8,17 (м, 2H), 7,54-7,48 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,02-6,92 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,45 (с, 1H), 5,30-5,01 (м, 1H), 4,83-4,79 (м, 2H), 4,66-4,52 (м, 1H), 4,25-4,04 (м, 6H), 3,25-2,99 (м, 10H), 2,52-2,43 (м, 3H), 2,33-2,08 (м, 2H), 1,40-1,33 (с, 12H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР): $R_T=0,592$ хв, $[M+H]^+ = 943,4$.

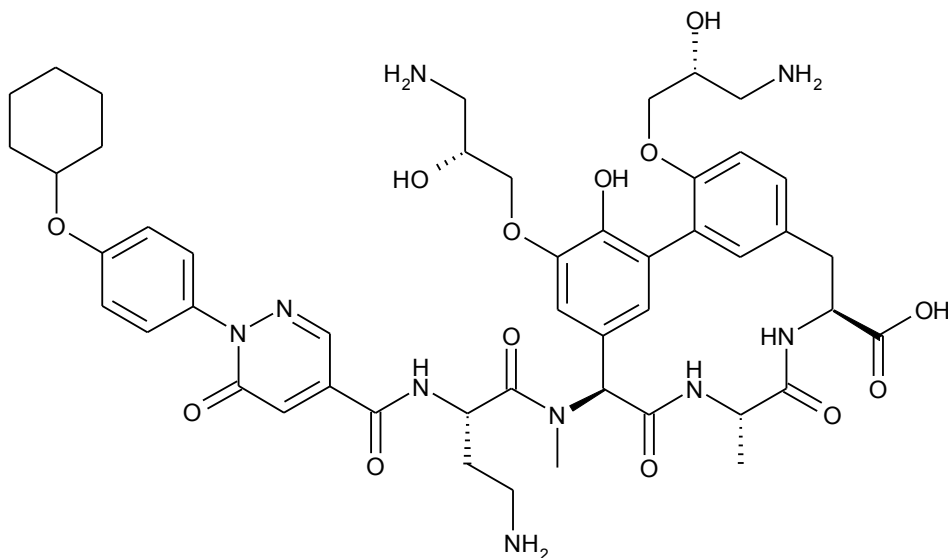
25

Приклад 25:



5 Вказана в заголовку сполука була одержана зі сполуки 20 із використанням процедури
 Прикладу 1 шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-
 карбонової кислоти 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)піперидин-1-іл)-6-метилпіримідин-5-карбоновою
 10 кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4): δ (ppm) 7,27-7,21 (м, 1H), 7,04 (д, $J=8$ Гц, 1H), 6,92-6,87
 (м, 2H), 6,55 (м, 1H), 6,38 (с, 1H), 5,04-5,01 (м, 1H), 4,72 (м, 2H), 4,28-4,07 (м, 6H), 3,52-3,34 (м,
 2H), 3,31-3,04 (м, 8H), 2,99 (с, 3H), 2,95-2,86 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,28-2,12 (м, 2H), 1,85 (м, 2H),
 1,44-1,33 (м, 4H), 1,30-1,19 (м, 2H), 0,92 (с, 9H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР): $R_T=0,731$ хв,
 $[M/2+H]^+ = 479,5$.

Приклад 26:

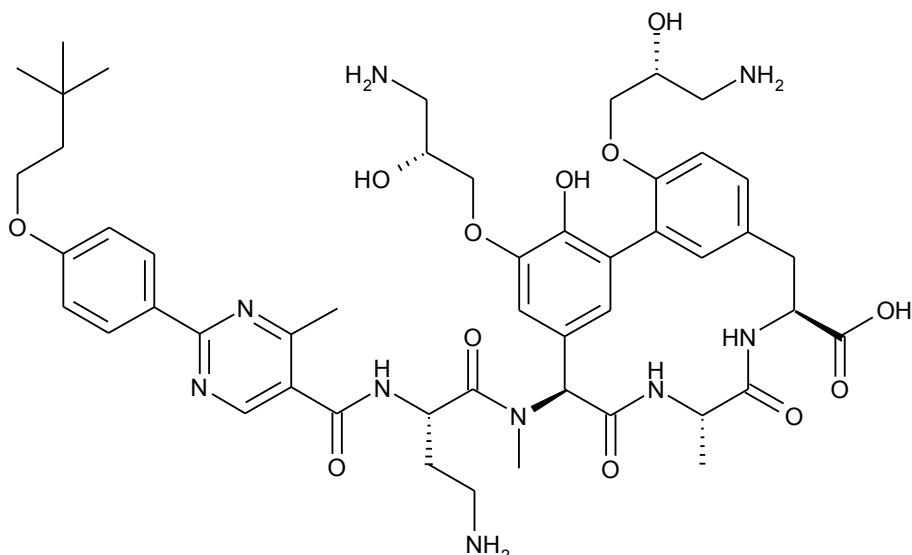


15

Вказана в заголовку сполука була одержана зі сполуки 20 із використанням процедури
 Прикладу 1 шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-
 карбонової кислоти 1-(4-(циклогексилокси)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоновою
 20 кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4): δ (ppm) 8,34-8,14 (м, 1H), 7,48-7,33 (м, 1H), 7,19-6,62 (м,
 9H), 6,35-6,30 (м, 1H), 5,01-4,90 (м, 1H), 4,73-4,71 (м, 1H), 4,37-3,92 (м, 7H), 3,36-3,30 (м, 4H),
 3,18-2,91 (м, 9H), 2,28-2,18 (м, 2H), 2,18-1,98 (м, 2H), 1,82-1,80 (м, 2H), 1,55-1,43 (м, 6H), 1,36-
 1,35 (м, 3H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР): $R_T=0,696$ хв, $[M/2+H]^+ = 485,9$.

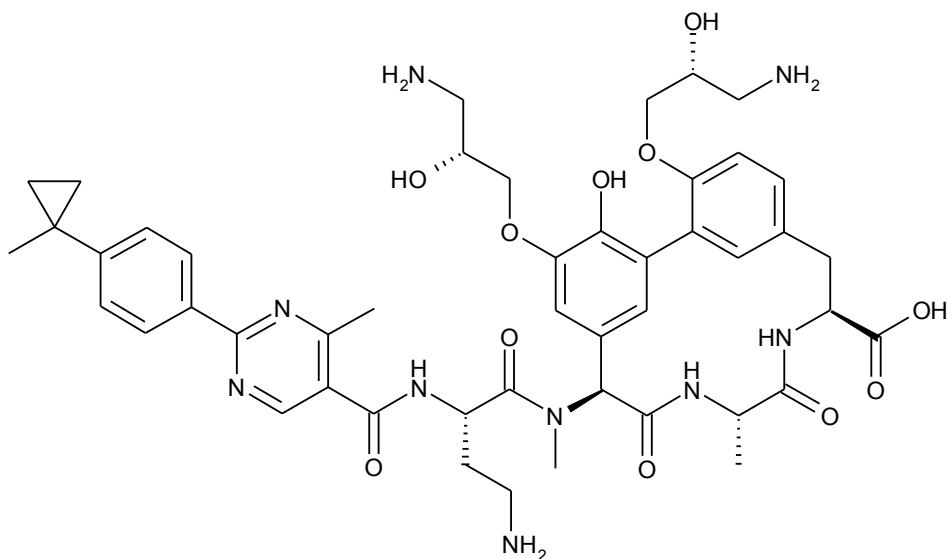
Приклад 27:

25



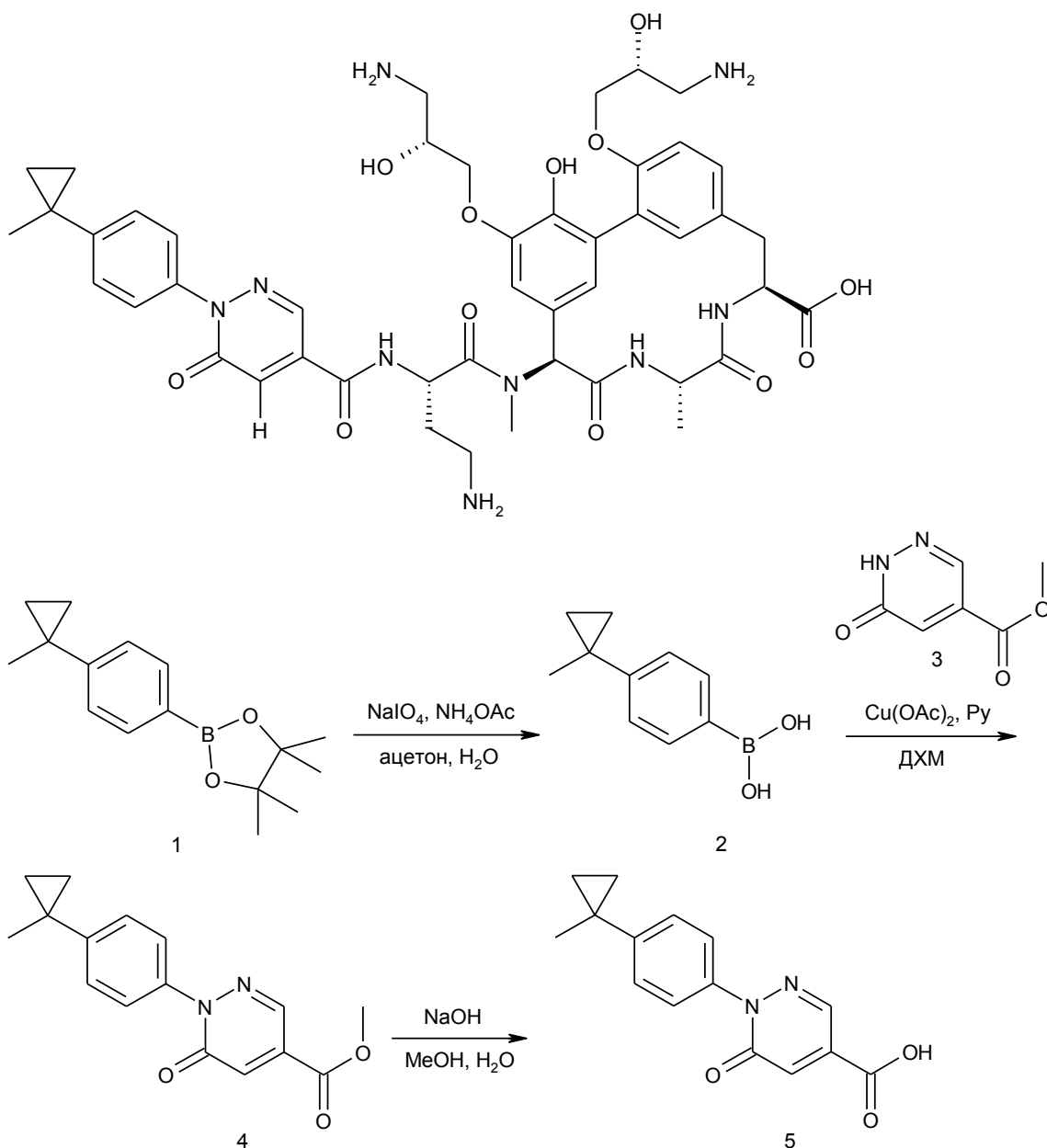
Вказана в заголовку сполука була одержана зі сполуки 20 із використанням процедури Прикладу 1 шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 2-(4-(3,3-диметилбutoкси)феніл)-4-метилпіримідин-5-карбоною кислотою. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ (ppm) 8,79 (с, 1H), 8,37 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,07-7,00 (м, 3H), 6,87-6,83 (м, 2H), 6,72 (с, 1H), 6,58 (с, 1H), 6,47 (с, 1H), 4,84-4,83 (м, 2H), 4,41 (с, 1H), 4,27-4,03 (м, 8H), 3,32-2,99 (м, 11H), 2,74-2,68 (м, 3H), 2,32-2,19 (м, 2H), 1,78-1,75 (м, 2H), 1,39-1,34 (м, 3H), 1,04 (с, 9H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР): R_T=0,825 хв, [M+H]⁺ = 973,0.

Приклад 28:



Вказана в заголовку сполука була одержана зі сполуки 20 із використанням процедури Прикладу 1 шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-метил-2-(4-(1-метилциклопропіл)феніл)піримідин-5-карбоною кислотою. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ (ppm) 8,79 (с, 1H), 8,20 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,00-6,80 (м, 3H), 6,88 (с, 1H), 6,44 (с, 1H), 6,40 (с, 1H), 5,18-5,10 (м, 1H), 4,84-4,71 (м, 1H), 4,65-4,53 (м, 1H), 4,37-4,30 (м, 1H), 4,28-4,17 (м, 2H), 4,16-3,97 (м, 3H), 3,27-3,08 (м, 6H), 3,06-2,73 (м, 5H), 2,70 (с, 12H), 2,62 (с, 3H), 2,37-2,15 (м, 2H), 1,47 (с, 3H), 1,37 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,02-0,92 (м, 2H), 0,91-0,82 (м, 2H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР): R_T=0,763 хв, [M+H]⁺ = 926,3.

Приклад 29:

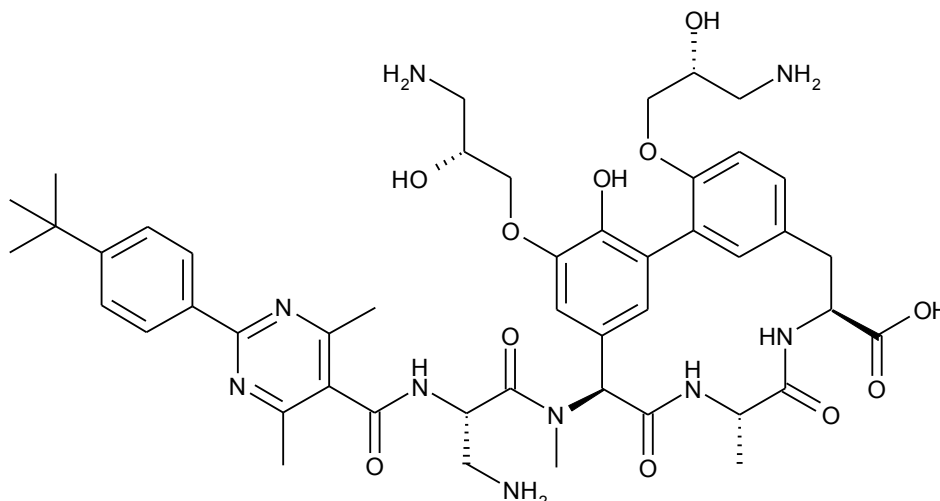


- 5 Етап 1: Суміш 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-(1-метилциклопропіл)феніл)-1,3,2-діоксаборолану (8,0 г, 31,0 ммоль), періодату натрію (33,1 г, 155 ммоль) і ацетату амонію (11,9 г, 155 ммоль) в ацетоні (80 мл) і воді (80 мл) перемішували при 25 °С протягом 16 год. і фільтрували. Фільтрат концентрували та водний залишок екстрагували етилацетатом (2 × 150 мл). Об'єднані органічні шари концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 0-25 % етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням (4-(1-метилциклопропіл)феніл)борної кислоти (5,4 г, 99,0 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.
- 10 Етап 2: Суміш (4-(1-метилциклопропіл)феніл)борної кислоти (1,00 г, 5,68 ммоль), ацетату міді (II) (0,21 г, 1,14 ммоль), метил 6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилату (0,92 г, 5,97 ммоль) у дихлорметані (10 мл) і піридині (1 мл) перемішували при 25 °С протягом 16 год. Суміш розводили 1М HCl (50 мл) і потім екстрагували дихлорметаном (2 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (100 мл), сушили та концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 0-25 % етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням метил 1-(4-(1-метилциклопропіл)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилату (1,00 г, 61,7 %) у вигляді жовтої твердої речовини.
- 15 Етап 3: Суміш метил 1-(4-(1-метилциклопропіл)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоксилату (6,0 г, 21,1 ммоль) і гідроксиду натрію (2,1 г, 52,76 ммоль) у MeOH (50 мл) і воді (20 мл) нагрівали при 80 °С протягом 2 год. і концентрували. Водний залишок доводили до pH=5 1N HCl і екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним
- 20

розчином (200 мл), сушили та концентрували з одержанням неочищеного продукту 1-(4-(1-метилциклопропіл)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти (5,30 г, 92,9 % вихід) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

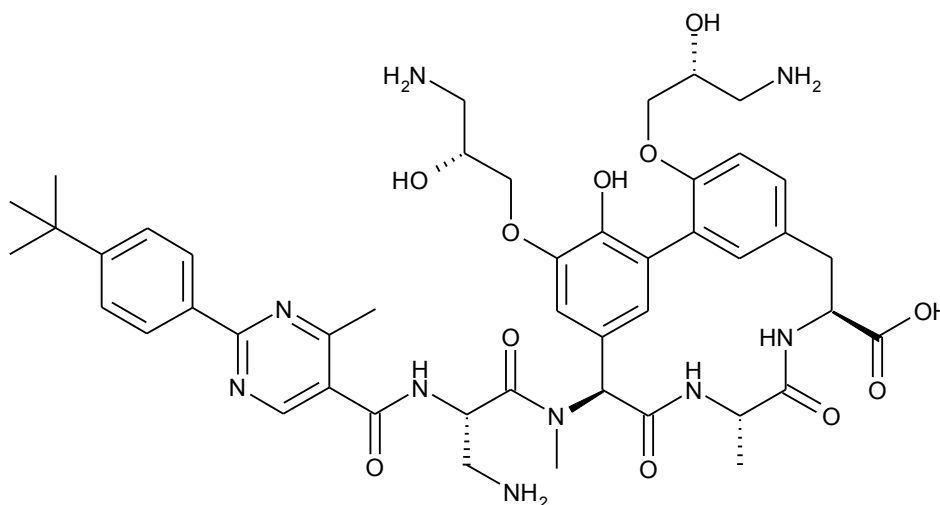
Вказана в заголовку сполука була одержана зі сполуки 20 із використанням процедури Прикладу 1 шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 1-(4-(1-метилциклопропіл)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбоною кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4): δ (ppm) 8,32 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,39-7,32 (м, 4H), 7,15-7,13 (м, 1H), 7,02-7,00 (м, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,50 (с, 1H), 6,41 (с, 1H), 4,87-4,78 (м, 2H), 4,36-4,34 (м, 1H), 4,20-4,04 (м, 6H), 3,37-3,30 (м, 3H), 3,21-3,05 (м, 5H), 2,87 (с, 3H), 2,71 (с, 12H), 3,33-3,21 (м, 2H), 1,43 (с, 3H), 1,37 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,91-0,88 (м, 2H), 0,81-0,78 (м, 2H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР): $R_T=0,739$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 928,4$.

Приклад 30:



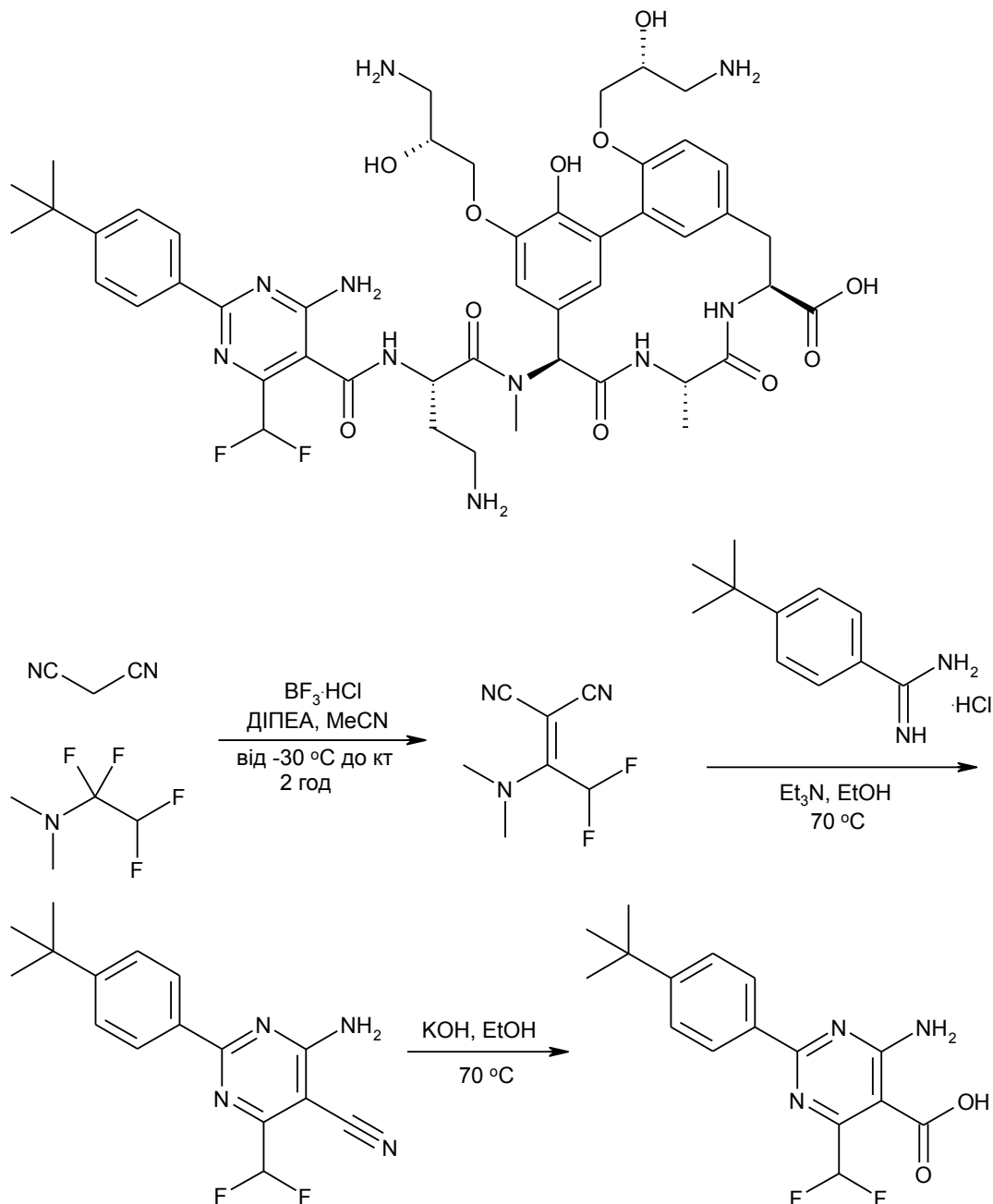
Вказана в заголовку сполука була одержана із використанням процедури Прикладу 22 шляхом заміщення (S)-2-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)бутанової кислоти (S)-2-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропановою кислотою та потім, згідно із Загальною процедурою Б, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 2-(4-(трет-бутил)феніл)-4,6-диметил піримідин-5-карбоновою кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4): δ (ppm) 8,43 (с, 1H), 8,33 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,53 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,07 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,33-5,30 (м, 1H), 4,38-4,36 (м, 2H), 4,21-4,03 (м, 2H), 3,49-3,44 (м, 6H), 3,26-2,96 (м, 10H), 2,57 (с, 6H), 1,38 (с, 9H), 1,34 (д, $J=6,8$ Гц, 3H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР), $R_T=0,611$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 928,5$.

Приклад 31:



Вказана в заголовку сполука була одержана із використанням процедури Прикладі 22 шляхом заміщення (S)-2-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)бутанової кислоти (S)-2-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропановою кислотою та потім згідно із Загальною процедурою Б, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 2-(4-(трет-бутил)феніл)-4-метилпіримідин-5-карбоновою кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4): δ (ppm) 8,91 (с, 1H), 8,35 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,54 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,08-7,00 (м, 1H), 6,96-6,80 (м, 2H), 6,71-6,60 (м, 1H), 6,54 (с, 1H), 6,41-6,27 (м, 1H), 5,50-5,25 (м, 1H), 4,76-4,58 (м, 1H), 4,54-4,41 (м, 1H), 4,26-3,95 (м, 6H), 3,57-3,48 (м, 1H), 3,41-3,35 (м, 1H), 3,28-2,84 (м, 9H), 2,71-2,66 (м, 3H), 1,42-1,30 (м, 12H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР): $R_T=0,770$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 914,8$.

Приклад 32:



Загальна процедура синтезу 4-аміно-2-(4-трет-бутилфеніл)-6-(дифторметил)піримідин-5-карбонітрилу була проведена згідно з процедурою Chem. Eur. J. 2018, 24, 1311-1316.

Етап 1: Розчин діетилтерату трифториду бору (2,68 мл, 21,71 ммоль, 1,05 екв.) в ацетонітрилі (19,2 мл) перемішували протягом 15 хв в атмосфері N_2 при -30 °C. Додавали 1,1,2,2-тетрафтор-N, N-диметил-етанамін (3,0 г, 20,68 ммоль, 1,0 екв.) в ацетонітрилі (27 мл) і

перемішували суміш протягом 5 хв. Реакцію повертали до кімнатної температури. Розчин малонітрилу (1,37 г, 20,68 ммоль, 1,0 екв.) у сухому ацетонітрилі (19,2 мл) додавали до розчину в інертній атмосфері при 25 °С, а потім одразу додавали N, N-діізопропілетиламін (5,4 мл, 31,01 ммоль, 1,5 екв.). Суміш перемішували протягом 2 год. Реакцію гасили додаванням

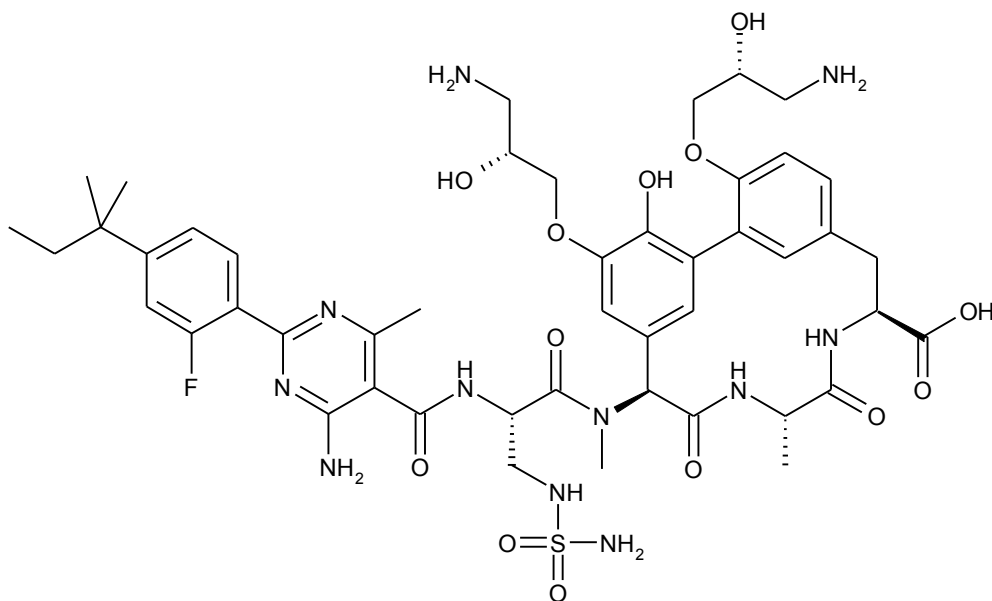
силікагелю. Розчин концентрували під зниженим тиском із одержанням жовтої твердої речовини, яку очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 10-50 % EtOAc у гептані) для одержання 2-[1-(диметиламіно)-2,2-дифтор-етиліден]пропандинітрилу (1,68 г, 9,816 ммоль, 48 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

Етап 2: 2-[1-(диметиламіно)-2,2-дифтор-етиліден]пропандинітрил (150 мг, 0,8800 ммоль, 1,0 екв.) і хлорид (4-трет-бутилбензолкарбоксимідоіл)амонію (372,87 мг, 1,75 ммоль, 2,0 екв.) розчиняли в абсолютному етанолі (2,9214 мл, 0,3 М) і закривали кришкою у флаконі для мікрохвильової обробки. Реакцію нагрівали до 70 °С під мікрохвильовим опроміненням та перемішували протягом 30 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Неочищену реакційну суміш потім очищували флеш-хроматографією (силікагель, пори 100-200, 0-50 % EtOAc у гептані) для одержання 4-аміно-2-(4-трет-бутилфеніл)-6-(диформетил)піримідин-5-карбонітрилу (175 мг, 0,5789 ммоль, 66 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Етап 3: 4-аміно-2-(4-трет-бутилфеніл)-6-(диформетил)піримідин-5-карбонітрил (160 мг, 0,5300 ммоль, 1,0 екв.) розчиняли в абсолютному EtOH (2,6 мл). Водний розчин 4 М гідроксиду калію (0,66 мл, 2,65 ммоль, 5,0 екв.) додавали та реакційну суміш нагрівали до 70 °С протягом 18 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали 1 N розчину KHSO₄ і реакційну суміш розводили EtOAc (20 мл). Фази розділяли та водний шар екстрагували EtOAc (2 × 20 мл). Органічні шари об'єднували, промивали соляним розчином (2 × 20 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під зниженим тиском для одержання 4-аміно-2-(4-трет-бутилфеніл)-6-(диформетил)піримідин-5-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини (170 мг, 0,53 ммоль, вихід 99 % неочищеного продукту), яку використовували без додаткового очищення.

Вказана в заголовку сполука була одержана зі сполуки 20 із використанням процедури Прикладу 1 шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)феніл)-6-(диформетил)піримідин-5-карбоновою кислотою. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО - d₆) δ (ppm) 9,25 (д, 5,6 Гц, 1H), 8,85 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,32 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,21 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,52 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,19 (дд, J=8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,01 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,66-6,75 (м, 2H), 6,26-6,33 (м, 2H), 4,80 (м, 1H), 4,73-4,60 (м, 2H), 4,08-3,88 (м, 6H), 3,28 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,03-2,78 (м, 11H), 2,35 (с, 3H), 2,09-1,99 (м, 1H), 1,97-1,86 (м, 1H), 1,29 (с, 9H), 1,17 (д, J=6,7 Гц, 3H). РХМС (Метод 5-100 AB, 6 хв): R_T=1,66 хв, [M+H]⁺ = 979,3.

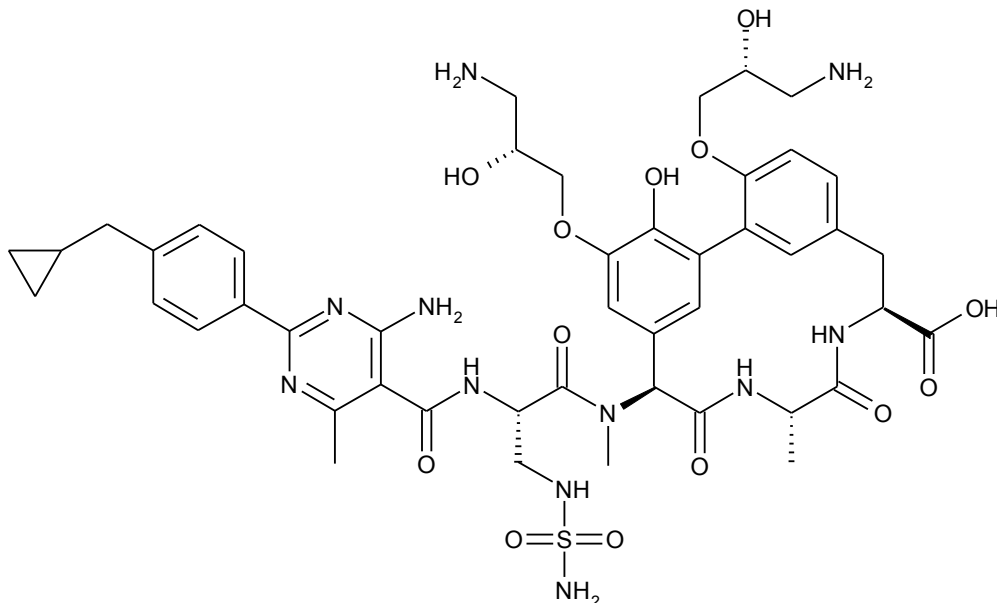
Приклад 33



Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-2-(2-фтор-4-

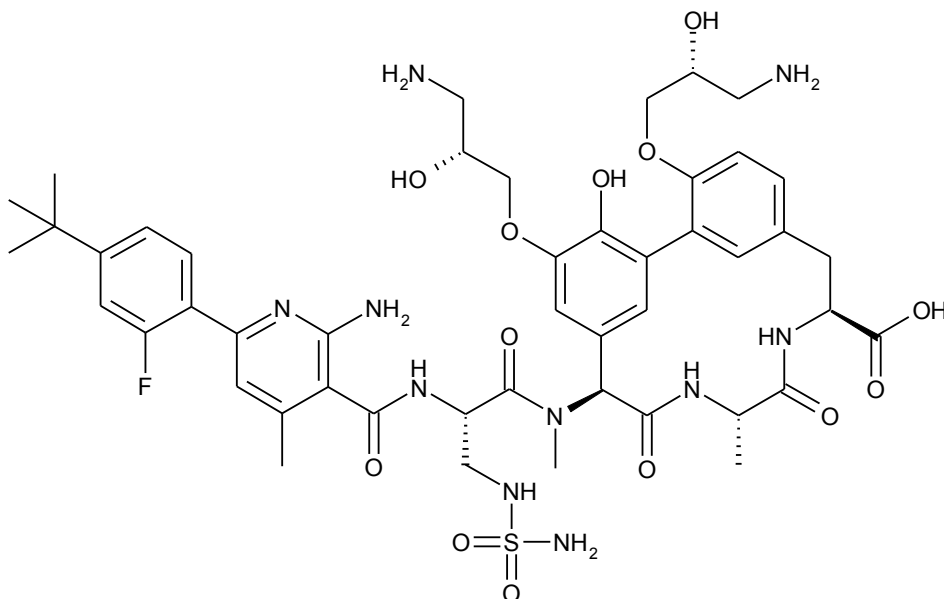
- (трет-пентил)феніл)-6-метилпіримідин-5-карбоною кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ (ppm) 8,49 (с, 1H), 7,77-7,73 (м, 1H), 7,29-7,27 (м, 1H), 7,20-7,05 (м, 3H), 6,86-6,77 (м, 2H), 6,61-6,48 (м, 2H), 5,30-5,20 (м, 1H), 4,36-4,14 (м, 8H), 3,63-3,60 (м, 1H), 3,40-3,36 (м, 1H), 3,21-3,01 (м, 9H), 2,48 (с, 3H), 1,74-1,71 (м, 2H), 1,33 (с, 9H), 0,74-0,70 (м, 3H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР): $R_T=0,752$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1040,5$.

Приклад 34



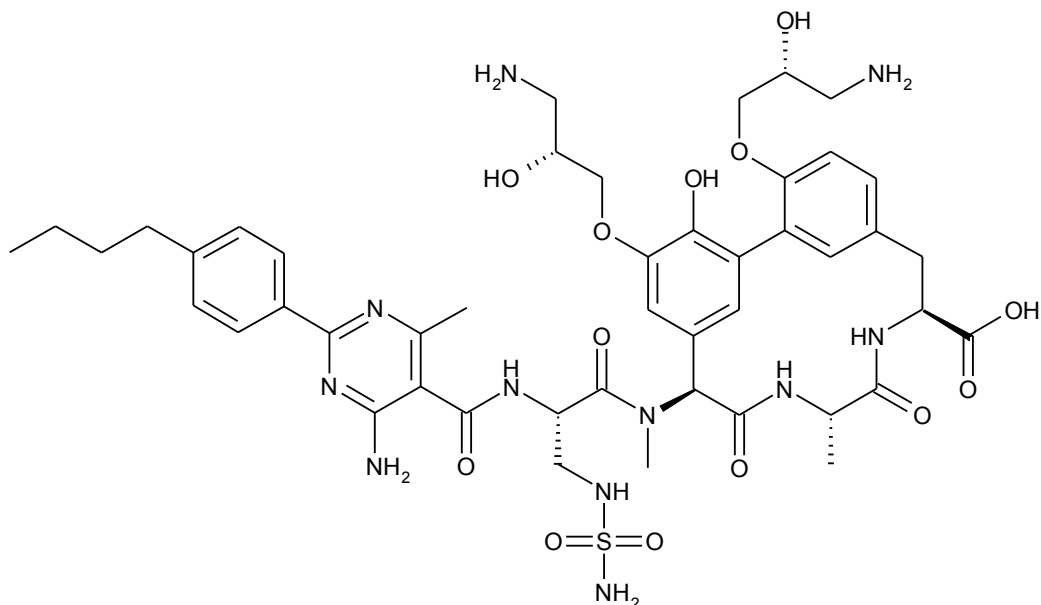
- 4-аміно-2-(4-(циклопропілметил)феніл)-6-метилпіримідин-5-карбонова кислота була одержана, як описано в Прикладі 54, шляхом заміщення 2-(3,3-диметилбутоксид)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину 2-(4-(циклопропілметил)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабороланом. Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-2-(4-(циклопропілметил)феніл)-6-метилпіримідин-5-карбоною кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ (ppm) 8,18 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,34 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,12-7,04 (м, 1H), 6,90-6,74 (м, 3H), 6,59 (с, 1H), 6,52-6,42 (м, 1H), 5,22-5,13 (м, 1H), 4,82-4,80 (м, 2H), 4,27-3,91 (м, 6H), 3,63-3,54 (м, 1H), 3,25-3,14 (м, 3H), 3,06 (с, 3H), 3,03-2,95 (м, 2H), 2,59 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 1,40-1,29 (м, 3H), 1,07-0,95 (с, 1H), 0,57-0,50 (м, 2H), 0,26-0,19 (м, 2H) ppm. РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР): $R_T=0,750$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1006,3$.

Приклад 35



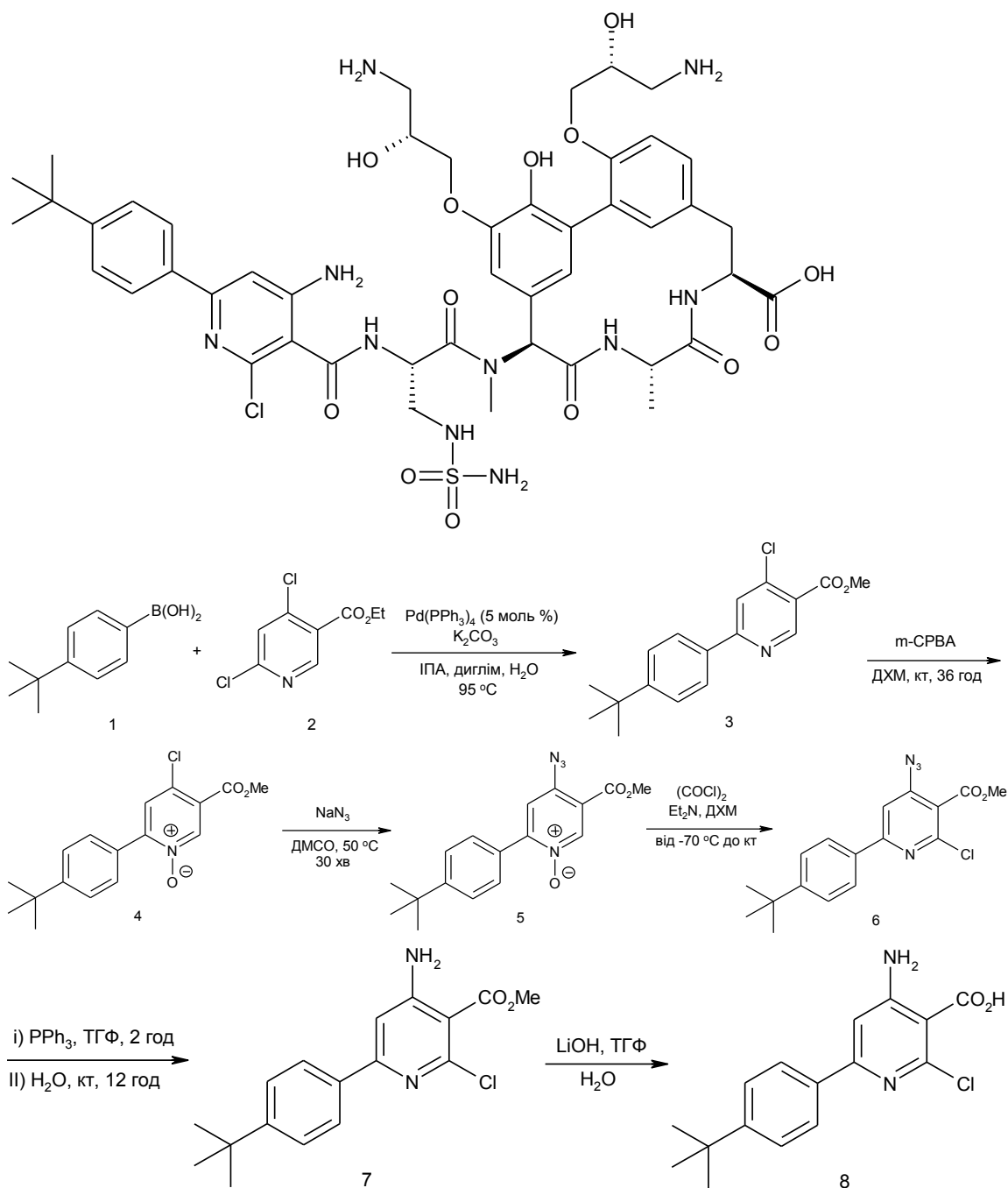
2-аміно-6-(4-(трет-бутил)-2-фторфеніл)-4-метилнікотинову кислоту було одержано з використанням підходу, аналогічного до процедури, яку використовували для одержання 2-аміно-6-(4-(трет-бутил)феніл)-4-метилнікотинової кислоти, описаної в WO2017084630, зміст якої у повному обсязі включений у цей документ шляхом посилання. Вказана в заголовку сполука була одержана як сіль мурашиної кислоти, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 2-аміно-6-(4-(трет-бутил)-2-фторфеніл)-4-метилнікотиновою кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ (ppm) 8,38 (с, 2H), 7,70-7,68 (м, 1H), 7,30-7,18 (м, 2H), 7,03-6,55 (м, 6H), 5,21 (м, 1H), 4,39-3,99 (м, 8H), 3,62-3,38 (м, 3H), 3,18-2,86 (м, 9H), 2,32-2,28 (м, 3H), 1,35 (с, 12H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР): $R_t=0,783$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1025,5$.

Приклад 36



Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-2-(4-бутилфеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоновою кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) 8,45 (с, 1H), 8,14 (д, $J=8,4$ Гц 1H), 7,28 (д, $J=8,4$ Гц 1H), 7,12-7,10 (м, 1H), 6,91-6,86 (м, 2H), 6,79 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,44 (с, 1H), 5,19-5,16 (м, 1H), 4,32-4,04 (м, 7H), 3,64-3,59 (м, 1H), 3,23-3,07 (м, 10H), 2,69-2,65 (м, 3H), 2,47 (с, 3H), 1,38-1,35 (м, 5H), 0,97-0,93 (м, 3H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР): $R_t=0,781$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1008,5$.

Приклад 37



5

Загальну процедуру синтезу метил 6-(4-(трет-бутил)феніл)-4-хлорнікотинату проводили згідно з процедурою з J. Med. Chem. 2013, 56, 1023-1040.

Етап 1: Метил 4,6-дихлорпіридин-3-карбоксилат (3072 мг, 14,91 ммоль, 1,05 екв.) і $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (820 мг, 0,71 ммоль, 0,05 ммоль) перемішували в диглімі (13 мл) при кімнатній температурі протягом 15 хв. До цієї суспензії потім додавали 4-трет-бутилбензолборну кислоту (2528 мг, 14,2 ммоль, 1,0 екв.) в ІПА (15 мл) і 2,0 М водний розчин K_2CO_3 (13,14 мл, 26,27 ммоль, 1,85 екв.). Суміш перемішували при 95°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували під зниженим тиском. Нас. водн. NaHCO_3 і ДХМ додавали до неочищеної реакційної суміші. Фази розділяли, водний шар екстрагували додатковим ДХМ (2×40 мл) і об'єднували органічні шари. Об'єднаний органічний шар промивали соляним розчином (2×30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Тверду речовину потім перерозчиняли в ДХМ і додавали силікагель (20 г), а одержану суміш концентрували під зниженим тиском із одержанням сухого шматка жовтої твердої речовини. Неочищену реакційну суміш потім очищували флеш-хроматографією

(силікагель, пори 100-200, 0-30 % EtOAc у гептані) для одержання метил 6-(4-трет-бутилфеніл)-4-хлор-піридин-3-карбоксилату (2950 мг, 9,711 ммоль, 68,4 % вихід) у вигляді прозорої олії.

Етап 2: Метил 6-(4-трет-бутилфеніл)-4-хлор-піридин-3-карбоксилат (5000 мг, 16,46 ммоль, 1,0 екв.) розчиняли у ДХМ (54,8 мл) і додавали 70 % мас./мас. 3-хлорпербензойної кислоти (m-CPBA) (8521 мг, 24,69 ммоль, 1,5 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 36 год. Реакційну суміш розводили нас. розчином NaHCO_3 та екстрагували ДХМ (3 × 40 мл). Органіку об'єднували, промивали водою (1 × 40 мл), соляним розчином (1 × 40 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Неочищену реакційну суміш потім очищували флеш-хроматографією (силікагель, пори 100-200, 10-80 % EtOAc у гептані) для одержання метил 6-(4-трет-бутилфеніл)-4-хлор-1-оксо-піридин-3-карбоксилату (3100 мг, 9,6942 ммоль, 59 % вихід) у вигляді бежевої твердої речовини.

Етап 3: Метил 6-(4-трет-бутилфеніл)-4-хлор-1-оксо-піридин-1-іум-3-карбоксилат (3100 мг, 9,69 ммоль, 1,0 екв.) розчиняли в ДМСО (19,4 мл) і додавали азид натрію (1891 мг, 29,08 ммоль, 3,0 екв.). Реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 30 хв. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та виливали у воду та екстрагували EtOAc (3 × 40 мл). Органіку об'єднували, промивали водою (1 × 40 мл), соляним розчином (1 × 40 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували через шоттівську лійку та концентрували під зниженим тиском для одержання метил 4-азидо-6-(4-трет-бутилфеніл)-1-оксо-піридин-1-іум-3-карбоксилату (2052 мг, 6,29 ммоль, 64,9 % вихід) у вигляді світло-оранжевої твердої речовини, яку переносили на наступний етап без очищення.

Загальну процедуру синтезу метил 6-(4-(трет-бутил)феніл)-4-хлорнікотинату проводили з використанням процедур із Org. Lett. 2015, 17, 2948-2951.

Етап 4: У висушену на полум'ї колбу з промивкою азотом додавали метил 4-азидо-6-(4-трет-бутилфеніл)-1-оксо-піридин-1-іум-3-карбоксилат (500 мг, 1,53 ммоль, 1,0 екв.) і ДХМ (4,7 мл). Реакційну суміш охолоджували до -70 °C і додавали Et_3N (0,43 мл, 3,06 ммоль, 2,0 екв.), а потім оксаніл хлорид (0,26 мл, 3,06 ммоль, 2,0 екв.). Реакцію потім перемішували від -70 °C до кімнатної температури протягом 3 годин. Додавали нас. вод. NaHCO_3 і розводили реакцію EtOAc (30 мл). Фази розділяли та водний шар екстрагували у додатковому EtOAc (2 × 10 мл). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (2 × 20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Неочищену реакційну суміш потім очищували флеш-хроматографією (силікагель, пори 100-200, 0-50 % EtOAc у гептані) для одержання метил 4-азидо-6-(4-трет-бутилфеніл)-2-хлор-піридин-3-карбоксилату (280 мг, 0,812 ммоль, 53 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

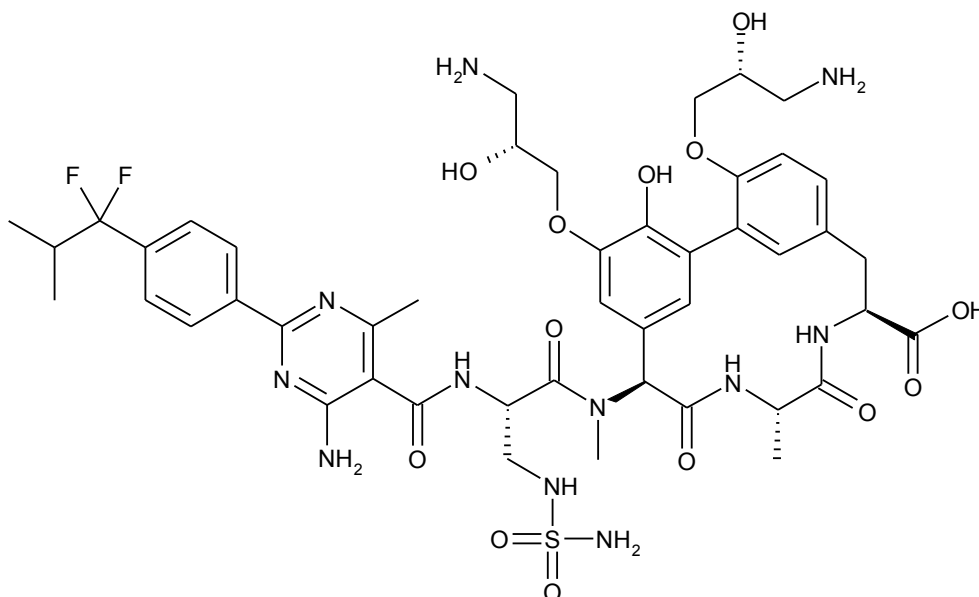
Етап 5: Трифенілфосфін (197,8 мг, 0,750 ммоль, 1,0 екв.) додавали до розчину метил 4-азидо-6-(4-трет-бутилфеніл)-2-хлор-піридин-3-карбоксилату (260 мг, 0,750 ммоль) у ТГФ (7,54 мл), що перемішувався. Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин після чого додавали H_2O (2 мл). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Додавали нас. вод. NaHCO_3 та EtOAc (20 мл) і розділяли фази. Водний шар екстрагували додатковим етилацетатом (2×10 мл). Органічні шари промивали соляним розчином (2×20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Неочищену реакційну суміш потім очищували флеш-хроматографією (силікагель, пори 100-200, 0-100 % EtOAc у гептані) для одержання метил 4-аміно-6-(4-трет-бутилфеніл)-2-хлор-піридин-3-карбоксилату (180 мг, 0,565 ммоль, 74,9 % вихід) у вигляді білого порошку.

Етап 6: Метил 4-аміно-6-(4-трет-бутилфеніл)-2-хлор-піридин-3-карбоксилат (180 мг, 0,5600 ммоль) розчиняли в ТГФ (5,65 мл) і додавали 1,0 М водний розчин гідроксиду літію (0,62 мл, 0,620 ммоль, 1,1 екв.) і реакцію перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Додавали KHSO_4 1N (40 мл) і EtOAc (40 мл) і розділяли фази. Водний шар екстрагували EtOAc (2×40 мл). Органічні шари об'єднували, промивали соляним розчином (3×40 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували над шоттівською лійкою, а фільтрат концентрували під зниженим тиском для одержання 4-аміно-6-(4-трет-бутилфеніл)-2-хлор-піридин-3-карбонової кислоти (180 мг, 0,5906 ммоль, 104 % вихід), виділеної у вигляді білої твердої речовини, яку переносили на наступний етап без очищення.

Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-6-(4-трет-бутилфеніл)-2-хлор-піридин-3-карбоновою кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 + D_2O) δ 8,31 (с, 1H), 7,79 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,47 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,08 (с, 1H), 7,09-7,04 (м, 1H), 6,89 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,74-6,64 (м, 2H), 6,34 (с, 1H), 6,24 (с, 1H), 4,94-4,85 (м, 1H), 4,60-4,58 (м, 1H), 4,18-3,87 (м, 7H), 3,34-3,31 (м, 1H), 3,27-3,19 (м, 1H), 3,17-

3,09 (м, 1H), 3,05-2,76 (м, 8H), 1,27 (с, 9H), 1,16 (д, J=7,0 Гц, 3H). РХМС (Метод 5-100 АВ, 7 хв): R_T=1,85 хв, [M+H]⁺ = 1027,5.

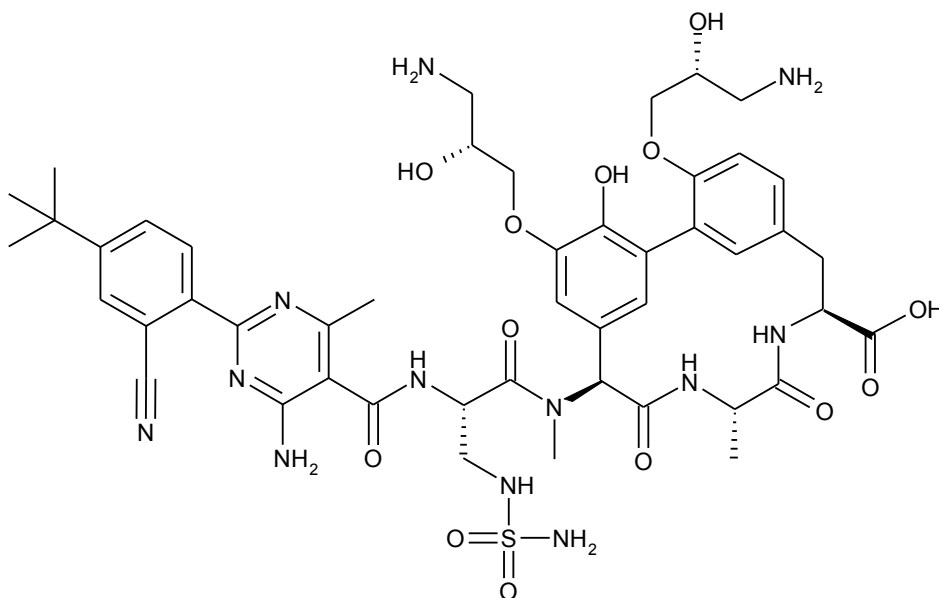
Приклад 38



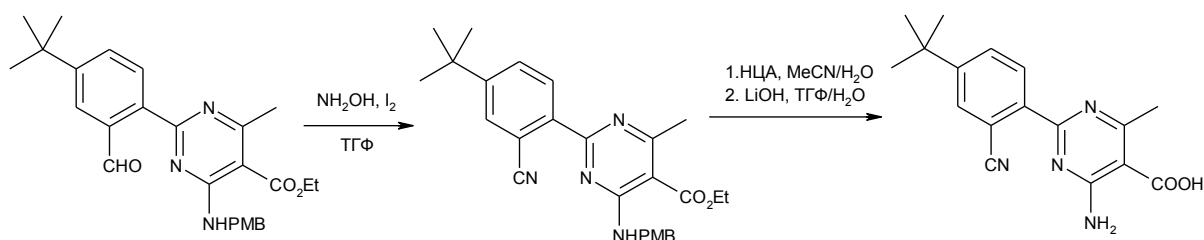
5

Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-2-(4-(1,1-дифтор-2-метилпропіл)феніл)-6-метилпіримідин-5-карбоною кислотою. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ (ppm) 8,42-8,34 (м, 3H), 7,61-7,49 (м, 2H), 7,21-7,03 (м, 1H), 6,97-6,72 (м, 3H), 6,68-6,56 (м, 1H), 6,47 (с, 1H), 5,20-5,10 (м, 1H), 4,84-4,73 (м, 2H), 4,41-4,00 (м, 6H), 3,75-3,32 (м, 3H), 3,27-2,91 (м, 8H), 2,64-2,30 (м, 4H), 1,45-1,25 (м, 3H), 1,00 (д, J=6,8 Гц, 6H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР): R_T=0,645 хв, [M+H]⁺ = 1045,0.

Приклад 39



15



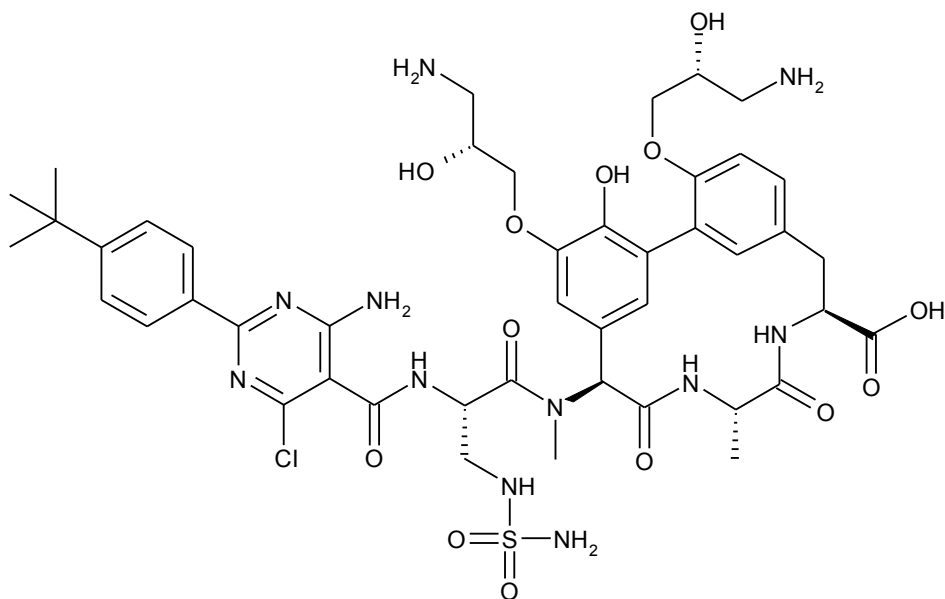
До суміші етил 2-(4-(трет-бутил)-2-формілфеніл)-4-((4-метоксибензил)аміно)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (140 мг, 0,30 ммоль) у ТГФ (2,00 мл) і $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4,00 мл, 0,30 ммоль) додавали I_2 (84,7 мг, 0,33 ммоль). Реакцію перемішували при 20 °С протягом 2 год. Розчин концентрували до сухості. Залишок розподіляли між етилацетатом (40 мл) і водою (40 мл). Органічну фракцію промивали $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ насиченим розчином (2 x 30 мл) і соляним розчином (30 мл). Органічну фазу сушили над Na_2SO_4 і концентрували до сухості. Залишок очищували за допомогою препаративної ТШХ (етилацетат: петролейний ефір =1:10) з одержанням етил 2-(4-(трет-бутил)-2-ціанофеніл)-4-((4-метоксибензил)аміно)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (135 мг, 97,1 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

До суміші етил 2-(4-(трет-бутил)-2-ціанофеніл)-4-((4-метоксибензил)аміно)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (135 мг, 0,29 ммоль) в ацетонітрил (6,0 мл) і воді (3,0 мл) додавали НЦА (646 мг, 1,18 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 20 °С протягом 30 хв. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом (40,0 мл) і водою (40,0 мл). Органічну фазу промивали соляним розчином (2x40 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували до сухості. Залишок очищували за допомогою препаративної ТШХ (етилацетат: петролейний ефір=2:10) з одержанням етил 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)-2-ціанофеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (80,0 мг, 80,3 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

Етап 3: До суміші етил 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)-2-ціанофеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (80,0 мг, 0,23 ммоль) у ТГФ (6,0 мл) і воді (2,0 мл) додавали $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (24,4 мг, 0,58 ммоль). Реакцію перемішували при 80 °С протягом 1 год. Суміш концентрували для видалення метанолу, а потім до реакційної суміші додавали воду (20 мл). Суміш доводили до $\text{pH}=2$ 1М HCl . Водний шар екстрагували етилацетатом (2x20 мл). Об'єднані органічні шари концентрували до сухості з одержанням 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)-2-ціанофеніл)-6-метилпіримідин-5-карбонової кислоти (50 мг, 69,2 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)-2-ціанофеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоновою кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) 8,53 (с, 1H), 8,15-8,13 (м, 1H), 7,85-7,75 (м, 2H), 7,07 (шир, 1H), 7,00-6,84 (м, 2H), 8,60 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 5,20 (с, 1H), 4,38-4,01 (м, 5H), 3,63-3,60 (м, 1H), 3,38-2,94 (м, 5H), 2,50-2,45 (м, 3H), 1,38 (с, 12H). РХМС (Метод 5-100 АВ, 1,5 хв): $R_t=0,633$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1033,7$.

Приклад 40

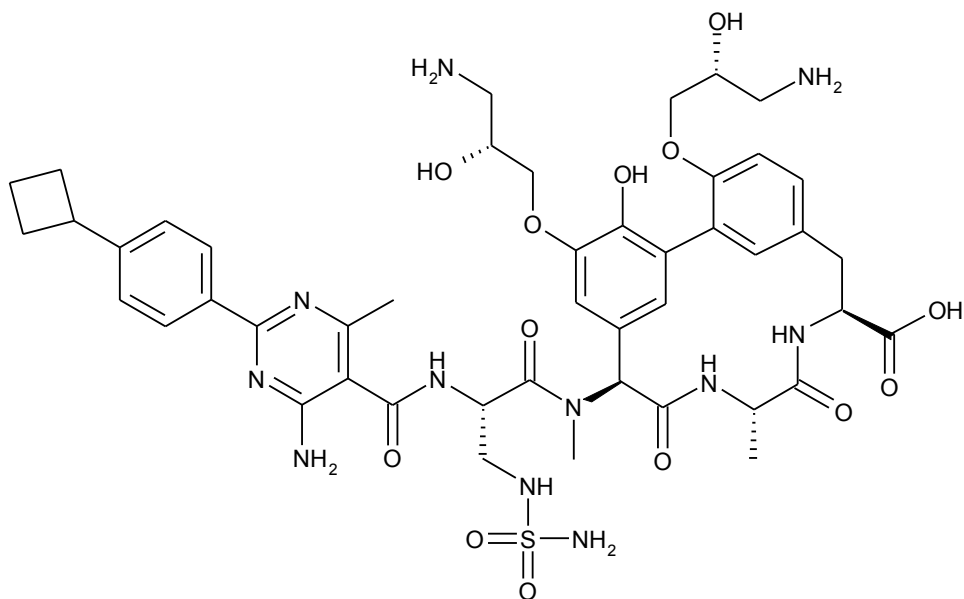


Етап 1: До суміші 4-трет-бутилбензолборної кислоти (500 мг, 2,81 ммоль) у 1,4-діоксані (25 мл) додавали метил 2-аміно-4,6-дихлор-піридин-3-карбоксилат (745 мг, 3,37 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (162 мг, 0,140 ммоль), K₃PO₄ (894 мг, 4,21 ммоль) і H₂O (3 мл). Реакційну суміш дегазували газом N₂, потім перемішували при 60 °С протягом 18 год. Реакцію гасили насиченим водним NaHCO₃ (25 мл), потім екстрагували EtOAc (3 x 75 мл). Органічні шари об'єднували, промивали соляним розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували через целіт і концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 0-100 % EtOAc у гептані) для одержання метил 2-аміно-6-(4-трет-бутилфеніл)-4-хлор-піридин-3-карбоксилату (565 мг, 1,77 ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини.

Етап 2: До суміші метил 2-аміно-6-(4-трет-бутилфеніл)-4-хлор-піридин-3-карбоксилату (679 мг, 2,13 ммоль) в 1,4-діоксані (5,6 мл) додавали 1М водний LiOH (4,26 мл, 4,26 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом 15 год, а потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали діетиловий етер, а осад збирали фільтруванням для одержання 2-аміно-6-(4-трет-бутилфеніл)-4-хлор-піридин-3-карбонової кислоти (502 мг, 77,3 % вихід) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

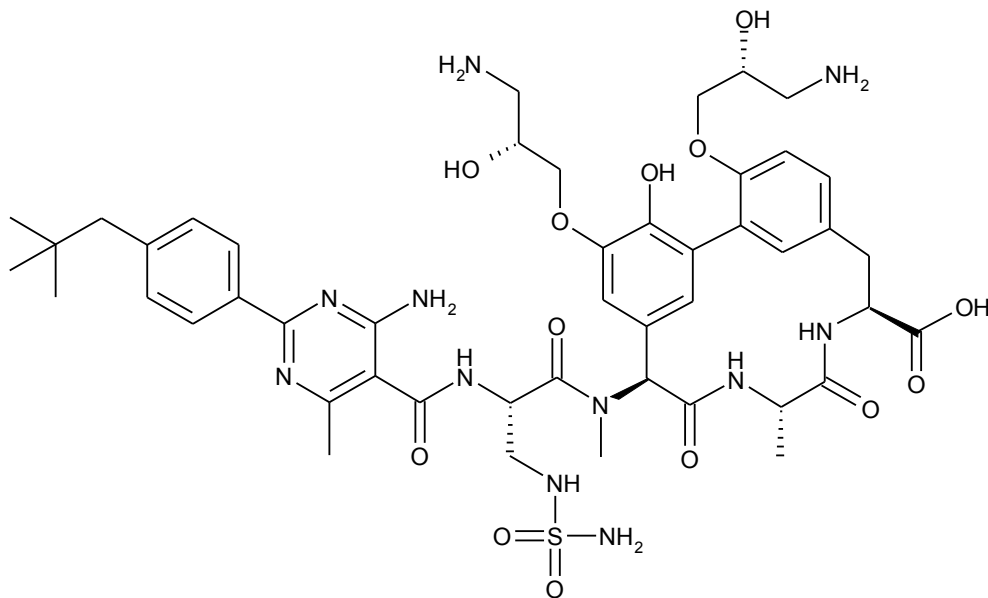
Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 2-аміно-6-(4-трет-бутилфеніл)-4-хлор-піридин-3-карбоновою кислотою. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,35 (с, 2H), 7,93 (д, J=8,5Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,6Гц, 2H), 7,19 (с, 1H), 7,07 (д, J=9,7Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,6Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,37 (с, 1H), 6,27 (с, 1H), 4,94-4,87 (м, 1H), 4,67-4,58 (м, 1H), 4,17-4,10 (м, 1H), 4,08-3,90 (м, 6H), 3,41-3,09 (м, 4H), 3,07-2,76 (м, 7H), 1,29 (с, 9H), 1,17 (д, J=6,7Гц, 3H). РХМС (Метод 5-100 АВ, 7 хв): R_T=1,97 хв, [M+H]⁺ = 1027,5.

Приклад 41



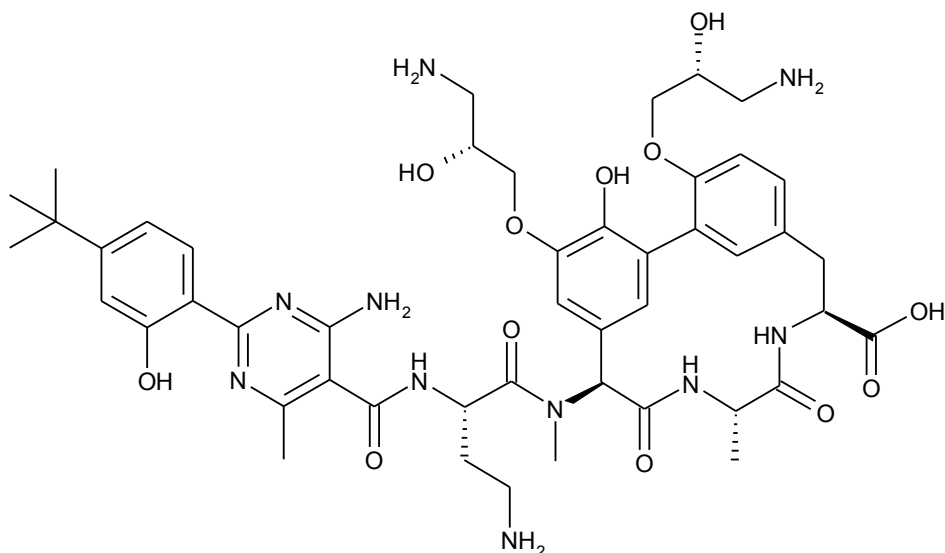
Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-2-(4-циклобутилфеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоною кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) 8,48 (с, 1H), 8,15 (д, $J=8,0$ Гц 2H), 7,35 (д, $J=8,0$ Гц 2H), 7,18-7,16 (м, 1H), 6,97-6,95 (м, 2H), 6,89 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,43 (с, 1H), 5,23-5,19 (м, 1H), 4,47-4,44 (м, 2H), 4,33-4,08 (м, 6H), 3,67-3,59 (м, 2H), 3,42-3,36 (м, 1H), 3,29-3,16 (м, 4H), 3,09-3,04 (м, 5H), 2,50 (с, 3H), 2,40-2,38 (м, 2H), 2,21-2,08 (м, 3H), 1,94-1,89 (м, 1H), 1,39 (д, $J=7,2$ Гц, 3H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР): $R_T=0,737$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1006,6$.

Приклад 42

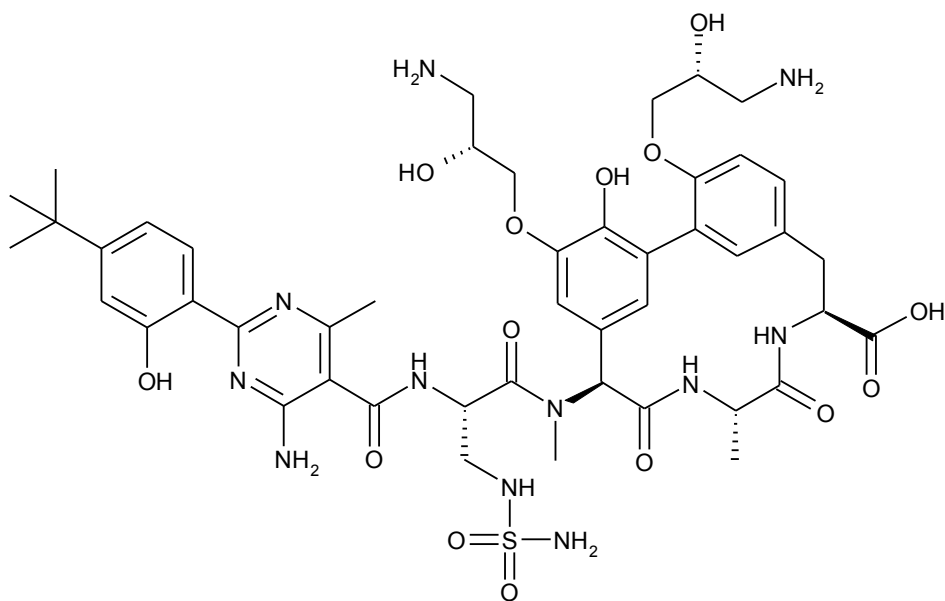


Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-6-метил-2-(4-неопентилфеніл)піримідин-5-карбоною кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ (ppm) 8,40 (шир с, 1H), 8,15 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,24 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,15-7,06 (м, 1H), 6,85-6,78 (м, 3H), 6,60 (шир s, 1H), 6,48 (с, 1H), 5,18 (с, 1H), 4,50-4,22 (м, 6H), 4,22-4,01 (м, 6H), 3,62-3,34 (м, 2H), 3,24-2,99 (м, 8H), 2,58-2,34 (м, 5H), 1,38-1,35 (м, 3H), 0,94 (с, 9H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР): $R_T=0,798$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1022,3$.

Приклад 43



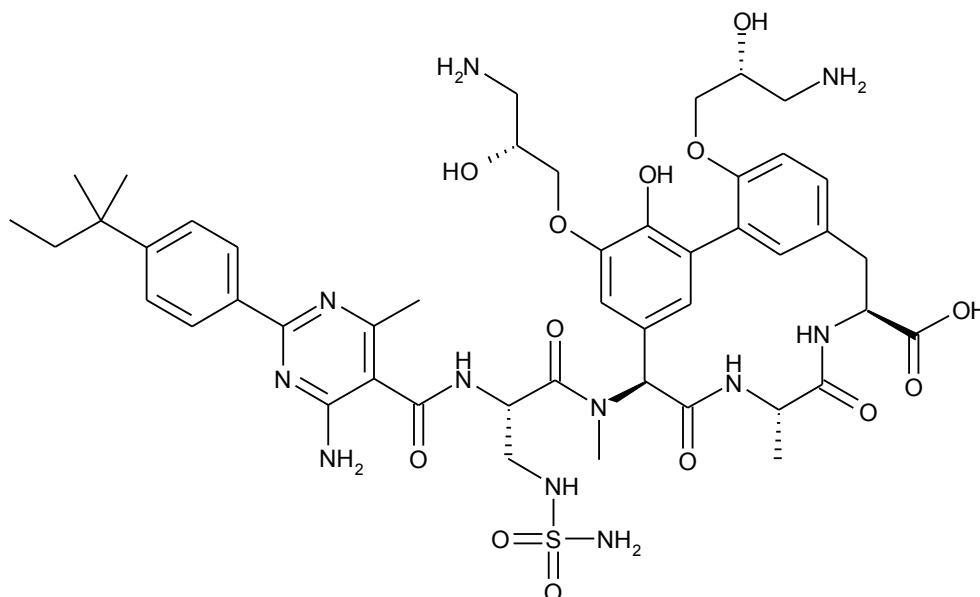
Вказана в заголовку сполука була одержана зі сполуки 20 із використанням процедури Прикладу 1 шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)-2-гідроксифеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоною кислотою. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,87 (д, J=8,1Гц, 1H), 8,33 (д, J=7,8Гц, 1H), 8,17 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,02 (д, J=8,6Гц, 1H), 6,97 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 6,87 (д, J=1,9Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,69 (д, J=1,5Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,84 (дд, J=9,6, 4,1Гц, 1H), 4,74-4,63 (м, 2H), 4,11-3,90 (м, 6H), 3,34-3,25 (м, 1H), 3,12-2,79 (м, 10H), 2,37 (с, 3H), 2,36 (с, 15H), 2,10-1,89 (м, 2H), 1,27 (с, 9H), 1,18 (д, J=6,7Гц, 3H). РХМС (Метод 5-100 АВ, 7 хв): R_T=1,64 хв, [M+H]⁺ = 959,7.
Приклад 44



4-аміно-2-(4-(трет-бутил)-2-гідроксифеніл)-6-метилпіримідин-5-карбонова кислота була одержана, як описано в Прикладі 54, шляхом заміщення 2-(3,3-диметилбутокс)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину 2-(2-(бензилокси)-4-(трет-бутил)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабороланом. Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)-2-гідроксифеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоною кислотою. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ (ppm) 8,45 (с, 1H), 8,29-8,19 (м, 1H), 7,11-7,00 (м, 1H), 6,99-6,71 (м, 5H), 6,66-6,56 (м, 1H), 6,50 (с, 1H), 5,23-5,09 (м, 1H), 4,83-4,52 (м, 1H), 4,41(с, 1H), 4,31-3,94 (м, 6H), 3,66-3,54

(м, 1H), 3,42-3,34 (м, 1H), 3,29-2,93 (м, 9H), 2,51-2,36 (м, 3H), 1,40-1,27 (м, 12H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР): $R_T=0,791$ хв, $[M+H]^+ = 1024,9$.

Приклад 45



5

Етап 1: До перемішаного крижаного розчину ДХМ (50 мл) 4-(1,1-диметилпропіл)фенолу (1,00 г, 6,09 ммоль, 1,0 екв.) в атмосфері азоту додавали піридин (981 мкл, 12,18 ммоль, 2,0 екв.) і потім додавали по краплях трифторметансульфоновий ангідрид (1,23 мл, 7,31 ммоль, 1,2 екв.). Суміш перемішували 30 хвилин при 0 °С потім давали можливість нагрітися до кімнатної температури. Реакцію промивали водним 1,0 М KHSO_4 (30 мл), потім нас. водним NaHCO_3 (2×30 мл), нас. водним соляним розчином (30 мл). Розчин сушили над безводним MgSO_4 , фільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Неочищену реакційну суміш потім очищували флеш-хроматографією (силікагель, пори 100-200, 0-100 % EtOAc у гептані) для одержання [4-(1,1-диметилпропіл)феніл]трифторметансульфонату (1800 мг, 6,075 ммоль, 99,7 % вихід) у вигляді прозорої олії.

Етап 2: До перемішаного розчину [4-(1,1-диметилпропіл)феніл]трифторметансульфонату (400 мг, 1,35 ммоль, 1,0 екв.) у безводному ДМСО (6 мл) додавали біс(пінаcolato)диборон (377 мг, 1,48 ммоль, 1,1 екв.), а потім додавали KOAc (132 мг, 1,35 ммоль, 1,0 екв.). Суміш перемішували та барботували потоком аргону протягом 1 години. Потім додавали $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (49 мг, 0,067 ммоль, 0,05 екв) і продовжували барботування аргону протягом 15 хв. Суміш утримували в аргоні та нагрівали до 80 °С протягом 3 годин. Реакційній суміші давали можливість охолонути до кімнатної температури, розводили EtOAc (75 мл), промивали водою (50 мл) і нас. водним соляним розчином (4×25 мл). Органічні шари сушили над MgSO_4 , фільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Неочищену реакційну суміш потім очищували флеш-хроматографією (силікагель, пори 100-200, 0-100 % EtOAc у гептані) для одержання 2-[4-(1,1-диметилпропіл)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (310 мг, 1,13 ммоль, 83,7 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

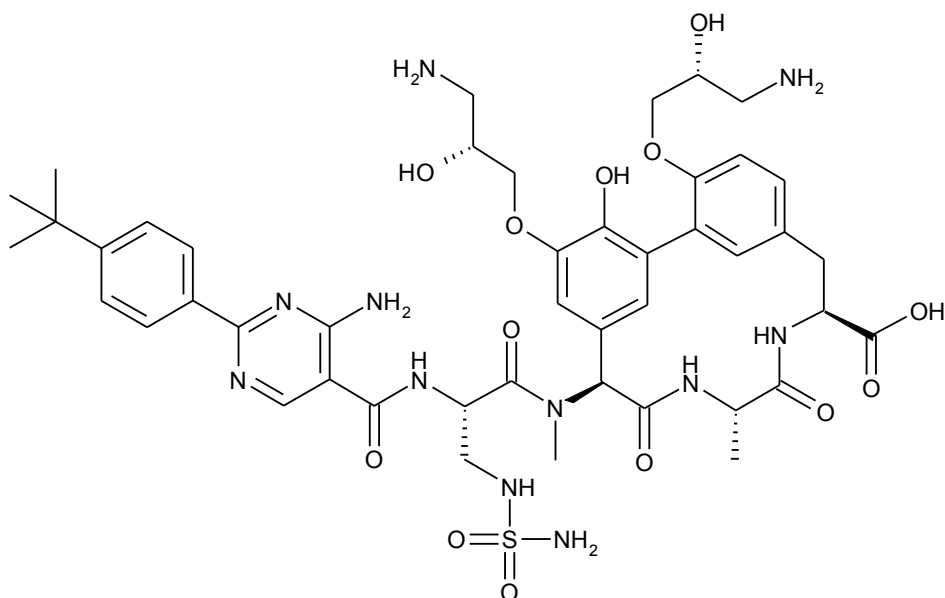
Етап 3: У висушений полум'ям флакон із промивкою азотом додавали 2-[4-(1,1-диметилпропіл)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (336 мг, 1,23 ммоль, 1,3 екв.), K_2CO_3 (261 мг, 1,88 ммоль, 2,0 екв.), метил 4-аміно-2-хлор-6-метилпіримідин-5-карбоксилат (190 мг, 0,9400 ммоль, 1,0 екв.) і $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (77 мг, 0,0900 ммоль, 0,1 екв.). Тверді речовини суспендували в суміші 1,4-діоксану (2,36 мл) і води (0,24 мл) і дегазували азотом протягом 5 хвилин. Флакон закривали та нагрівали до 100 °С протягом 2 годин. Реакцію охолоджували до кімнатної температури та додавали нас. вод. NaHCO_3 та EtOAc . Шари розділяли та водний шар екстрагували EtOAc (2×10 мл). Органічні шари промивали соляним розчином (2×20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Неочищену реакційну суміш потім

очищували флеш-хроматографією (силікагель, пори 100-200, 0-60 % EtOAc у гептані) для одержання метил 4-аміно-2-[4-(1,1-диметилпропіл)феніл]-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (80 мг, 0,255 ммоль, 27 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Етап 4: До сцинтиляційного флакону з магнітною мішалкою додавали метил 4-аміно-6-хлор-2-[4-(1,1-диметилпропіл)феніл]піримідин-5-карбоксилат (70 мг, 0,21 ммоль, 1,0 екв.), ТГФ (2,1 мл) і 1,0 М водний розчин гідроксиду літію (0,23 мл, 0,2300 ммоль, 1,1 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакцію концентрували під зниженим тиском для одержання 4-аміно-6-хлор-2-[4-(1,1-диметилпропіл)феніл]піримідин-5-карбоксилату літію (67 мг, 0,2095 ммоль, 99,9 % вихід) у вигляді яскраво-жовтої твердої речовини, яку безпосередньо використовували без очищення.

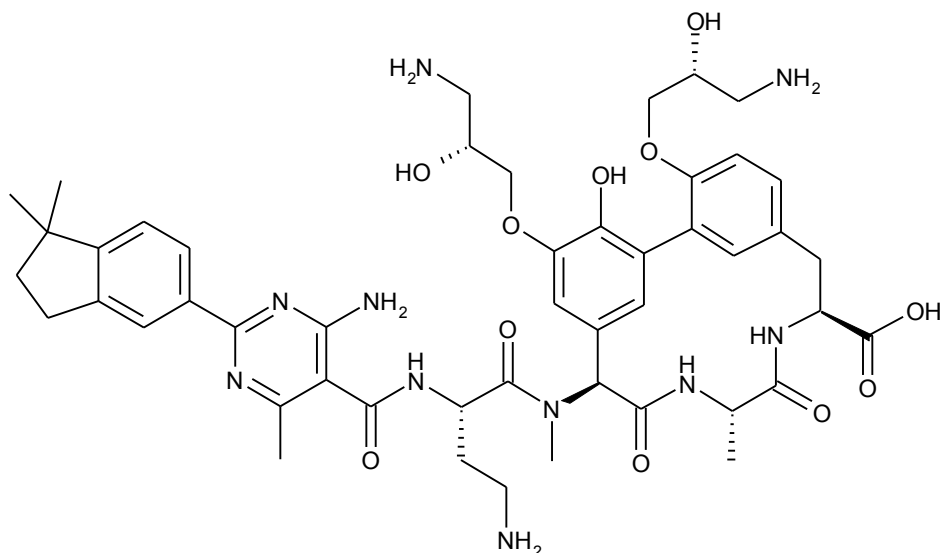
Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-6-хлор-2-[4-(1,1-диметилпропіл)феніл]піримідин-5-карбоксилатом літію. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 8,11 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,51 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,19 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,70 (с, 2H), 6,28 (с, 1H), 6,20 (с, 1H), 5,00-4,88 (м, 1H), 4,73-4,55 (м, 2H), 4,11-3,90 (м, 6H), 3,37-3,23 (м, 2H), 3,16-2,90 (м, 4H), 2,91-2,75 (м, 4H), 2,67-2,62 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,36 (с, 12H), 1,63 (q, $J=7,9$ Гц, 2H), 1,25 (с, 6H), 1,16 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 0,60 (т, $J=7,4$ Гц, 3H). РХМС (Метод 5-100 AB, 7 хв): $R_T=1,83$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1022,7$.

Приклад 46

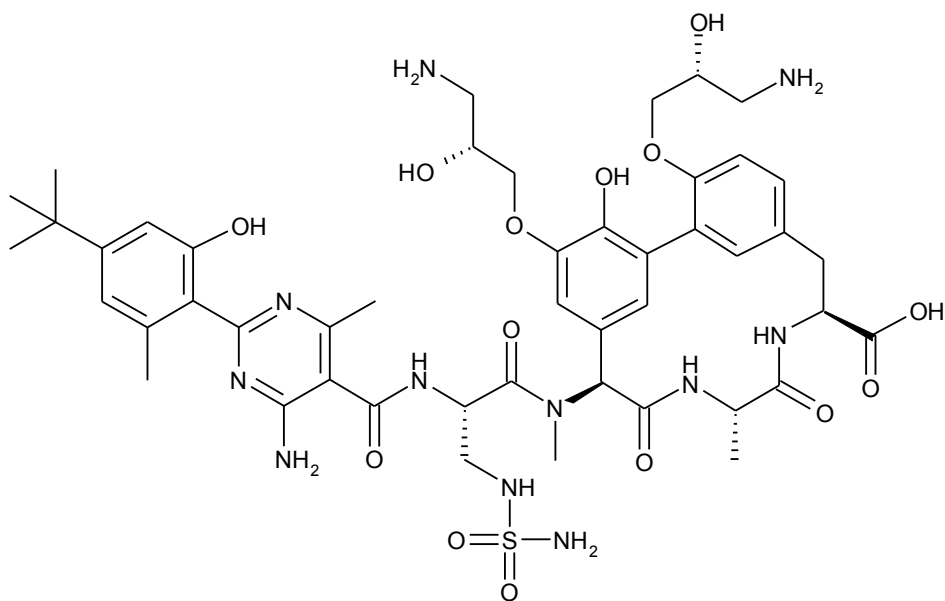


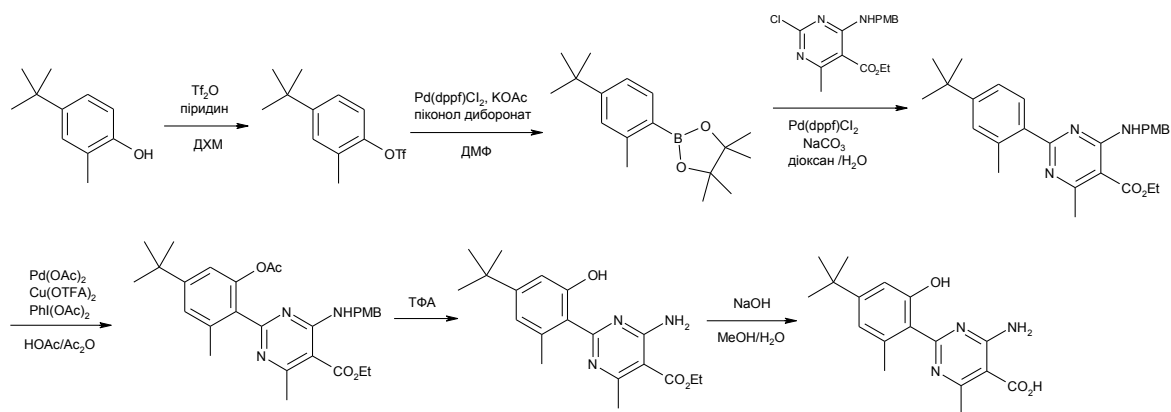
Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)феніл)піримідин-5-карбоновою кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) 8,81-8,72 (м, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,17 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 7,47 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 7,06 (с, 1H), 6,78-6,67 (м, 2H), 6,48-6,40 (м, 2H), 4,77-3,48 (м, 12H), 3,13-2,69 (м, 6H), 1,49-1,22 (м, 12H). РХМС (Метод 5-95 AB, IEP): $R_T=0,778$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 994,4$.

Приклад 47



Вказана в заголовку сполука була одержана зі сполуки 20 із використанням
 процедури з Прикладу 1 шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-
 5 дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-2-(1,1-диметиліндан-5-іл)-6-
 метилпіримідин-5-карбоною кислотою. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,32 (с, 3H),
 8,07-8,05 (м, 2H), 7,22 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,08 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,72
 (с, 1H), 6,69 (с, 1H), 6,37 (с, 1H), 6,24 (с, 1H), 4,85-4,79 (м, 1H), 4,62-4,55 (м, 1H), 4,11-
 4,06 (м, 1H), 4,06-3,96 (м, 4H), 3,95-3,91 (м, 2H), 3,26-3,19 (м, 1H), 3,02-2,80 (м, 12H),
 2,32 (с, 3H), 2,09-1,83 (м, 4H), 1,20 (с, 6H), 1,16 (д, J=7,0 Гц, 3H). РХМС (Метод 5-100 АВ,
 10 7 хв): R_T=1,59 хв, [M+H]⁺ = 962,5.
 Приклад 48





До суміші 4-(трет-бутил)-2-метилфенолу (400 мг, 2,44 ммоль) у дихлорметані (5,0 мл) додавали піридин (0,39 мл, 4,87 ммоль) і Tf_2O (0,61 мл, 3,65 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2 год. Реакційну суміш розводили дихлорметаном (30 мл). Органічний шар промивали 1М HCl (10 мл), насиченим NaHCO_3 (20 мл), соляним розчином (2×50 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і концентрували до сухості. Залишок очищували на колонці (силікагель, пори 100-200, 0-5 % етилацетат у петролеумі) для одержання 4-(трет-бутил)-2-метилфеніл трифторметансульфонату (710 мг, 98,4 % вихід) у вигляді безбарвної олії.

Суміш 4-(трет-бутил)-2-метилфеніл трифторметансульфонату (710,0 мг, 2,4 ммоль), ацетату калію (705 мг, 7,19 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (178 мг, 0,24 ммоль) і біс(пінаcolato)диборону (791 мг, 3,11 ммоль) у ДМФ (10,0 мл) перемішували в атмосфері азоту при 80 °С протягом 16 год. Суміш розводили етилацетатом (80 мл), який фільтрували, а фільтрат промивали соляним розчином (3×80 мл). Органічний шар концентрували у вакуумі. Залишок очищували на колонці (силікагель, пори 100-200, 0-5 % етилацетат у петролеумі) з одержанням 2-(4-(трет-бутил)-2-метилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (530 мг, 80,7 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Суміш 2-(4-(трет-бутил)-2-метилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (530 мг, 1,93 ммоль), етил 2-хлор-4-((4-метоксибензил)аміно)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (681 мг, 2,03 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (70,7 мг, 0,10 ммоль) і Na_2CO_3 (615 мг, 5,80 ммоль) суспендували в 1,4-діоксані (6,0 мл) і воді (0,60 мл), продували N_2 (15 фунт/кв. дюйм) і нагрівали при 100 °С протягом 16 год. Реакційну суміш розводили етилацетатом (20 мл). Реакційну суміш промивали соляним розчином (2×20 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищували на колонці (силікагель, пори 100-200, 0-5 % етилацетат у петролеумі) з одержанням етил 2-(4-(трет-бутил)-2-метилфеніл)-4-((4-метоксибензил)аміно)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (500 мг, 57,8 % вихід) у вигляді безбарвної олії.

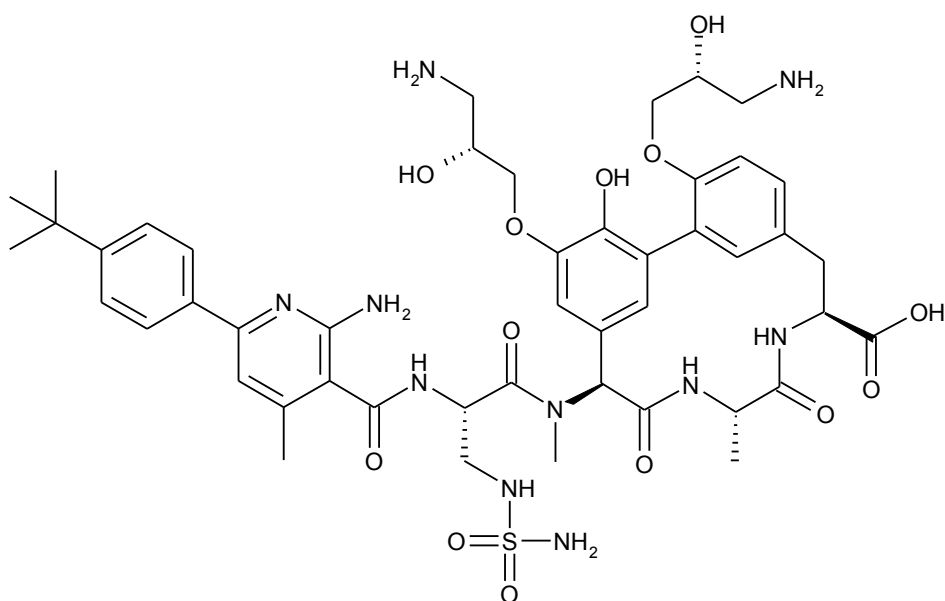
Етап 4: Розчин етил 2-(4-(трет-бутил)-2-метилфеніл)-4-((4-метоксибензил)аміно)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (200 мг, 0,45 ммоль), (діацетоксифодо)бензолу (216 мг, 0,67 ммоль), Cu(OTFA)_2 (12,9 мг, 0,04 ммоль) і Pd(OAc)_2 (5,02 мг, 0,02 ммоль) в оцтовій кислоті (0,30 мл) і оцтовому ангідриді (4,50 мл) перемішували при 80 °С на повітрі протягом 24 год. Розчинник видаляли під вакуумом. Залишок розводили насиченим розчином NaHCO_3 (15,0 мл), екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Всі органічні шари промивали соляним розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 0-20 % етилацетат у петролеумі) з одержанням етил 2-(2-ацетокси-4-(трет-бутил)-6-метилфеніл)-4-((4-метоксибензил)аміно)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (110 мг, 48,7 % вихід) у вигляді світло-жовтої олії.

Етап 5: Розчин етил 2-(2-ацетокси-4-(трет-бутил)-6-метилфеніл)-4-((4-метоксибензил)аміно)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (110 мг, 0,22 ммоль) у трифтороцтовій кислоті (3,0 мл, 0,22 ммоль) перемішували при 75 °С протягом 16 год. Суміш концентрували до сухості та очищували на колонці (силікагель, пори 100-200, 0-20 % етилацетат у петролейному ефірі) з одержанням етил 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)-2-гідрокси-6-метилфеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (74,0 мг, 99 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Етап 6: До суміші етил 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)-2-гідрокси-6-метилфеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (74,0 мг, 0,22 ммоль) у метанолі (5,00 мл) додавали NaOH (34,5 мг, 0,86 ммоль) у воді (1,00 мл). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 1 год. Суміш концентрували до сухості та розводили водою (30 мл). Суміш доводили до pH=5 1M HCl, а водний шар екстрагували етилацетатом (2×60 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, концентрували в вакуумі з одержанням 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)-2-гідрокси-6-метилфеніл)-6-метилпіримідин-5-карбонової кислоти (65,0 мг, 95,7 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

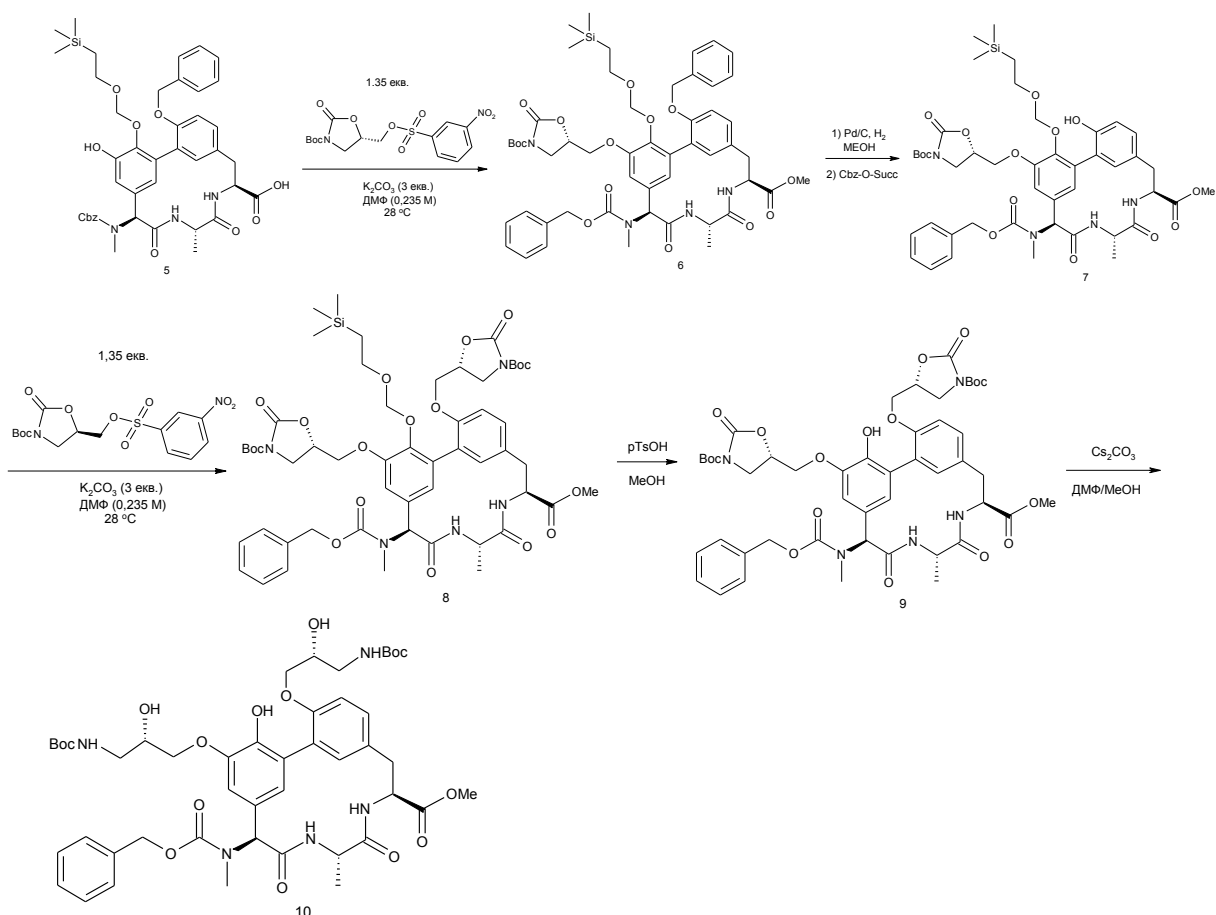
Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)-2-гідрокси-6-метилфеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоновою кислотою. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) 8,46 (с, 1H), 7,10-7,00 (м, 1H), 6,87-6,76 (м, 5H), 6,61 (с, 1H), 6,47 (с, 1H), 5,19-5,16 (м, 1H), 4,37-3,90 (м, 8H), 3,63-3,58 (м, 3H), 3,19-2,99 (м, 10H), 2,51 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 1,35 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,30 (с, 9H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР): R_T=0,670 хв, [M+H]⁺ = 1009,6.

Приклад 29



Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 2-аміно-6-(4-(трет-бутил)феніл)-4-метилнікотиновою кислотою. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO+D₂O) δ 8,93 (д, J=9,3 Гц, 1H), 8,37 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,60 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,24-7,15 (м, 2H), 7,02 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,76-6,65 (м, 2H), 6,31 (с, 1H), 6,23 (с, 1H), 5,02-4,92 (м, 1H), 4,77-4,60 (м, 2H), 4,14-3,86 (м, 6H), 3,42-3,23 (м, 2H), 3,18-2,76 (м, 9H), 2,37 (с, 12H), 1,31 (с, 9H), 1,17 (д, J=6,7 Гц, 3H). РХМС (Метод 5-100 АВ, 7 хв): R_T=1,77 хв, [M+H]⁺ = 1007,5.

Загальна процедура В:



5 Этап 1: До суміші сполуки 5 (2,0 г, 2,5 ммоль) (синтезована за Загальною процедурою А) у ДМФ (12 мл) додавали трет-бутил (5S)-5-[(3-нітрофеніл)сульфонілоксиметил]-2-оксо-оксазолідин-3-карбоксилат (1,36 г, 3,38 ммоль) (синтезований згідно із Загальною процедурою Г, починаючи з (S)-3-аміно-1,2-пропандіолу) і карбонату калію (1,04 г, 7,52 ммоль) при 25 °С в інертній атмосфері. Реакційну суміш перемішували протягом 16 год при 25 °С. Реакційну суміш виливали у воду/нас. водний $NaHCO_3$ (1:1) по краплях при перемішуванні. Бежева тверда речовина випадала в осад, та її виділяли фільтруванням. Тверду речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 25-100 % EtOAc у (1:1) ДХМ/суміш гептанів) для одержання сполуки 6 (1,99 г, 79,6 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

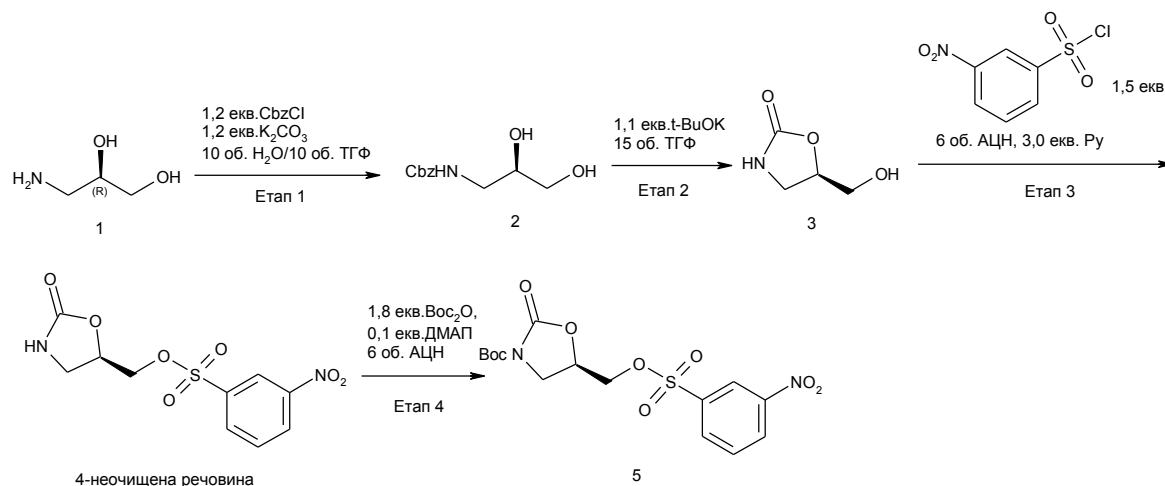
15 Этап 2: Сполуку 6 (1,99г, 2 ммоль) розчиняли в метанолі (12,7 мл) і реакційну колбу продували азотом перед додаванням каталізатора 10 % мас./мас. паладію на карбоні (159 мг, 0,15 ммоль). Реакційну суміш продували воднем і перемішували при 1 атм водню при 25 °С протягом 3 год. Реакційну колбу продували азотом, розчин барботували протягом 15 хвилин перед додаванням Cbz-O-сукциніміду (0,5 г, 2 ммоль). Реакцію перемішували при 25 °С протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт і концентрували під зниженим тиском. Залишок розводили етилацетатом (100 мл), промивали водою (2×100 мл) і соляним розчином (2×100 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували до сухості з одержанням сполуки 7 (1,81 г, 99,8 % вихід) у вигляді мутно-білої твердої речовини.

25 Этап 4: До суміші сполуки 8 (1,72 г, 1,55 ммоль) у метанолі (17 мл) додавали п-толуолсульфонову кислоту (29 мг, 0,155 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 16 год. Реакційну суміш наливали в воду/водний нас. $NaHCO_3$ (1:1) по краплях при перемішуванні. Бежева тверда речовина випадала в осад, та її виділяли фільтруванням. Тверду речовину розчиняли в ДХМ, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під зниженим тиском для одержання неочищеної сполуки 9 (1,52 г, 100 % вихід) у вигляді мутно-білої твердої речовини.

30 Этап 5: Розчин сполуки 9 (1,52 г, 1,55 ммоль) у ДМФ (15 мл) і метанолі (0,565 мл) в інертній атмосфері (N_2) охолоджували до -15 °С. До холодного розчину додавали

карбонат цезію (1,07 г, 3,28 ммоль) і реакційну суміш перемішували при від -20 до -15 °С понад 6 год. Фільтрат концентрували для одержання неочищеного продукту сполуки 6 (35,0 г, 97,4 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. Реакційну суміш розводили EtOAc (20 мл) і водою (20 мл) при -15 °С. Фази розділяли та органічну фракцію промивали водою (2×30 мл) і соляним розчином (2×30 мл), потім сушили над Na₂SO₄ і концентрували під зниженим тиском. Тверду речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 2-10 % MeOH у ДХМ) для одержання сполуки 10 (1,07 г, 75 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Загальна процедура Г:



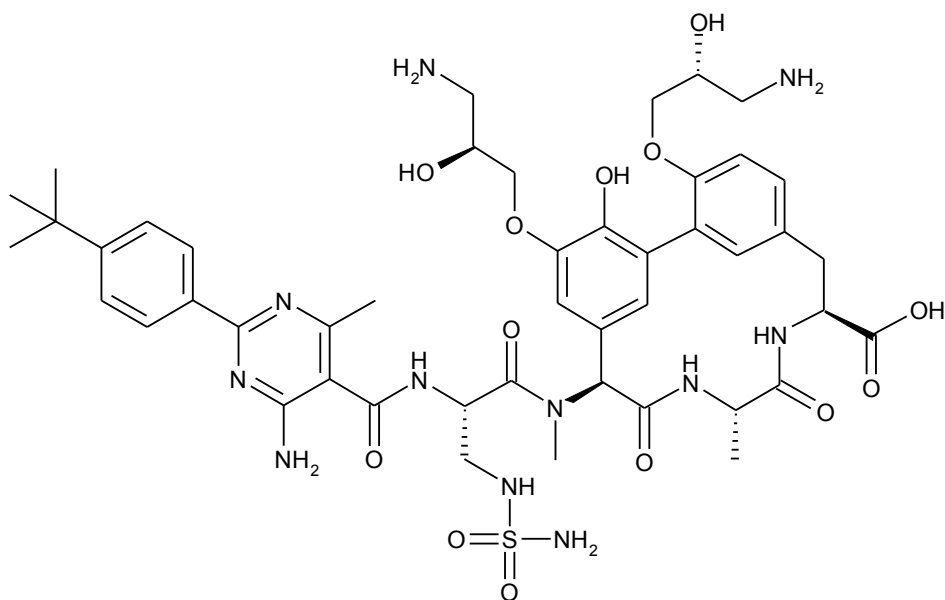
Етап 1: У колбу об'ємом 5 л вносили (R)-3-аміно-1,2-пропандіол (107 мл, 1,38 моль) і додавали 10 об'ємів ТГФ (1260 мл) і води (1260 мл). Реакційний матеріал перемішували при кімнатній температурі до повного розчинення (20 хвилин). Потім розчин охолоджували до 0 °С і додавали карбонат калію (229,4 г, 1,66 моль). Нарешті, бензилхлорформіат (237 мл, 1,66 моль) вносили в крапельну воронку та додавали по краплях до реакційної суміші, підтримуючи внутрішню температуру нижче 8 °С (протягом 60 хвилин). Після завершення реакції (2 год) шари розділяли. Органічний шар концентрували під зниженим тиском (вдвічі), водну фазу екстрагували 3 рази EtOAc (3×1260 мл). Усі органічні речовини об'єднували, промивали соляним розчином, сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували до 2-3 об'ємів. До залишку додавали гептани (1260 мл) і перемішували при 10-20 °С протягом 2-3 годин. Одержану білу тверду речовину фільтрували та промивали гептанами. Тверду речовину переносили в колбу, поміщали у високий вакуум для висихання й одержували сполуку 2 (325 г, вихід 104 %) у вигляді білої твердої речовини.

Сполуку 2 (175 г, 779 ммоль) вносили в 3-горлу круглодонну колбу об'ємом 5 л, оснащену термометром, і розчиняли в ТГФ (2631 мл). Розчин охолоджували до 0 °С і порціями додавали трет-бутоксид калію (96,13 г, 857 ммоль), підтримуючи температуру в діапазоні 0-10 °С. Після завершення додавання реагенту реакційній суміші давали нагрітися до 25 °С і перемішували протягом 3 годин. Після завершення реакційну суміш знову охолоджували за допомогою крижаної бані для підтримки внутрішньої температури приблизно 10 °С, тоді як до реакційної суміші додавали 4М HCl у діоксані до досягнення pH 5-6. Реакційну суміш потім перемішували при 25 °С протягом 30 хвилин. Осад фільтрували та двічі промивали MeCN (700 мл). Вологий осад вносили до 2 л колби ерленмейера та перемішували з 1,5 л MeCN протягом 30 хвилин. Тверду речовину знову фільтрували та двічі промивали MeCN (700 мл). Всю органіку об'єднували та концентрували під зниженим тиском до 2-3 об. нижче 45 °С. До одержаної суспензії додавали МТБЕ (1,5 л) і суспензію знову концентрували під зниженим тиском до 2-3 об. нижче 45 °С. 1-1,5 л МТБЕ додавали до суспензії та перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Тверду речовину потім збирали фільтруванням і промивали МТБЕ (1л). Тверду речовину сушили під вакуумом для одержання сполуки 3 (85,5 г, 93,8 % вихід) у вигляді мутно-білої твердої речовини.

Сполуку 3 (75 г, 640 ммоль) вносили в круглодонну колбу об'ємом 2 л і додавали 6 об. MeCN (450 мл), а потім додавали піридин (155 мл, 1,92 моль). Одержаний розчин охолоджували до 0 °С. Потім порціями додавали 3-нітробензолсульфонілхлорид (149 г, 673 ммоль), підтримуючи температуру нижче 10 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2 годин. Перед завершенням, реакційну суміш концентрували під зниженим тиском до 2-3 об. МТБЕ (10 об., 750 мл), потім додавали до колби, а одержану суміш концентрували під зниженим тиском до 2-3 об. Додавали 1,5 л нас. розчину NaHCO₃ (20 об.). Суміш енергійно перемішували при 10-20 °С протягом 30 години. Одержану суміш фільтрували та двічі промивали водою (1000 мл × 2). Вологий осад збирали та вносили назад у круглодонну колбу. Додавали 1,5 л нас. розчину NaHCO₃ (20 об.). Суміш енергійно перемішували при 10-20 °С протягом 30 години. Одержану суміш фільтрували та двічі промивали водою (1000 мл × 2). Вологий осад збирали та вносили назад у круглодонну колбу. Додавали воду (10 об., 750 мл) і МТБЕ (5 об., 375 мл), а одержаний двофазний розчин енергійно перемішували протягом 30 хвилин. Тверді речовини фільтрували, двічі промивали МТБЕ (400 мл × 2). Осад сушили під високим вакуумом із одержанням сполуки 4 (178 г, 92 % вихід) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Додавали сполуку 4 (182,7 г, 604 ммоль) у 5 л круглодонну колбу з 4-диметиламінопіридином (7,38 г, 60,4 ммоль) і MeCN (1,1 л). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і додавали ди-трет-бутил дикарбонат (237,5 г, 1,1 мол) при утримуванні температури реакції нижче 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. Після завершення, реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. MeOH (500 мл) додавали до суміші та концентрували під зниженим тиском для одержання густої помаранчевої гуми. До суміші додавали 700 мл MeOH. Реакційну колбу поміщали під ультразвукову обробку на 3 хвилини. Був одержаний білий осад, і його перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Тверду речовину виділяли фільтруванням і промивали холодним MeOH із одержанням сполуки 5 (191,4 г, вихід 78,7 %) у вигляді білої твердої речовини. 98,95 %ee. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,77 (т, J=1,9 Гц, 1H), 8,56 (ddd, J=8,3, 2,2, 1,0 Гц, 1H), 8,25 (ddd, J=7,9, 1,7, 1,1 Гц, 1H), 7,85 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,75-4,67 (м, 1H), 4,36 (дд, J=11,5, 3,5 Гц, 1H), 4,30 (дд, J=11,5, 4,2 Гц, 1H), 4,05 (дд, J=10,6, 9,2 Гц, 1H), 3,82 (дд, J=10,6, 6,2 Гц, 1H), 1,53 (с, 9H).

Приклад 50

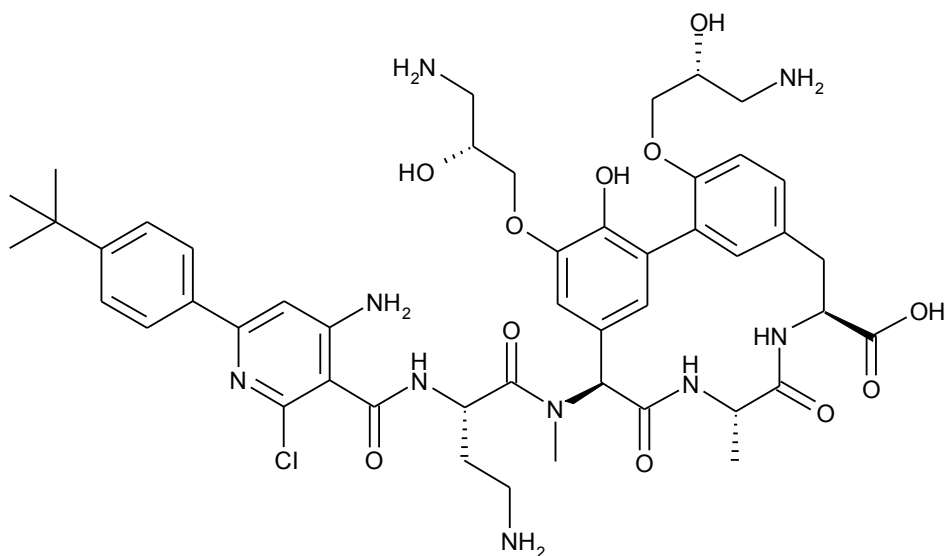


Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)феніл)-6-метилпіримідин-5-карбоною кислотою та сполуки 14 сполукою 10, описаною в процедурі В. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆+D₂O) δ (ppm) 9,28 (д, J=3,9 Гц, 1H), 8,91 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,31 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,06 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,63 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,19 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,69 (д, J=6,2 Гц, 2H), 6,28 (с, 1H), 6,17 (с, 1H), 5,06-4,93 (м, 1H), 4,73-4,59 (м, 2H), 4,17-3,94 (м, 8H), 3,41-3,33 (м,

1H), 3,32-3,22 (м, 1H), 3,17-3,06 (м, 1H), 3,05-2,95 (м, 2H), 2,92-2,76 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,39 (с, 9H), 1,29 (с, 9H), 1,16 (д, J=6,4 Гц, 3H). РХМС (Метод 5-100 АВ, 7 хв): R_T=1,62 хв, [M+H]⁺ = 1008,5.

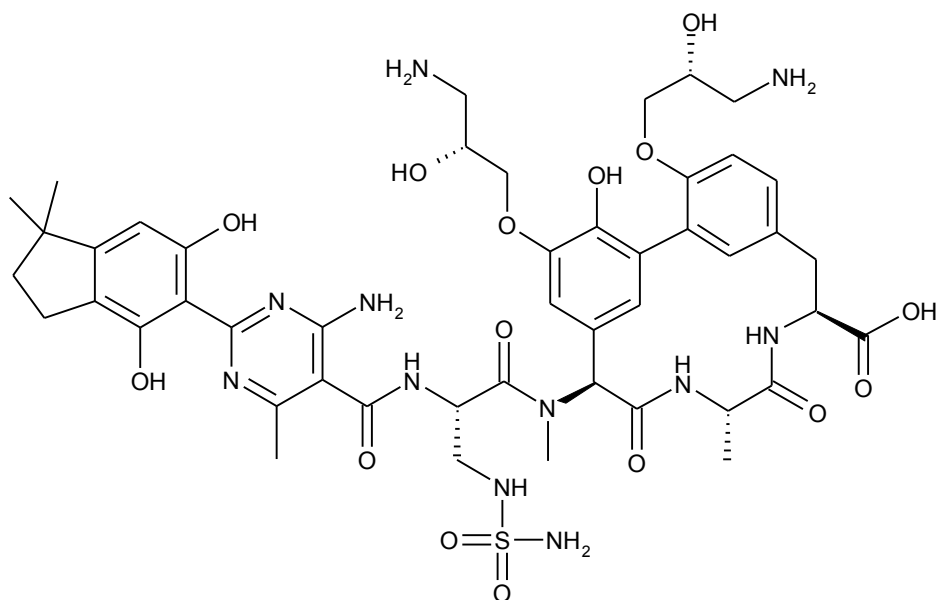
Приклад 51

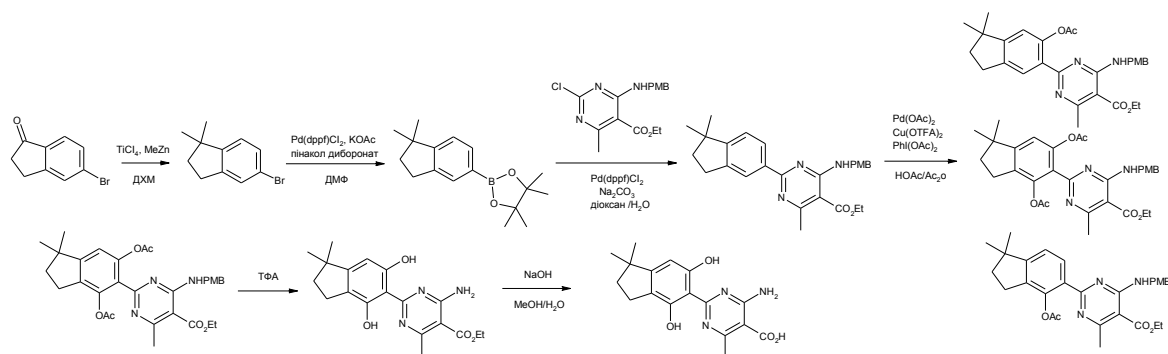
5



Вказана в заголовку сполука була одержана зі сполуки 20 із використанням процедури Прикладу 1 шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-6-(4-трет-бутилфеніл)-2-хлор-піридин-3-карбоновою кислотою, одержаною як описано в Прикладі 37. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O) δ 8,34 (с, 3H), 7,80 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,09 (с, 1H), 7,06 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,87 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,37 (с, 1H), 6,24 (с, 1H), 4,86-4,80 (м, 1H), 4,65-4,55 (м, 1H), 4,13-3,94 (м, 7H), 3,26-3,21 (м, 1H), 3,09-2,76 (м, 10H), 2,03-1,92 (м, 2H), 1,28 (с, 9H), 1,15 (д, J=6,7 Гц, 3H). РХМС (Метод 5-100 АВ, 7 хв): R_T=1,59 хв, [M+H]⁺ = 962,5.

Приклад 52





Етап 1: TiCl_4 (14,3 мл, 127 ммоль) додавали до ДХМ (45,0 мл) у тригорлій колбі RB і підтримували температуру -78°C в атмосфері азоту. Потім додавали 1М $\text{Zn}(\text{CH}_3)_2$ у толуолі (127 мл, 127 ммоль) при підтриманні температури. Одержаний оранжево-коричневий розчин енергійно перемішували при -78°C протягом однієї години. Розчин 5-бром-2,3-дигідро-1H-інден-1-ону (4,50 г, 21,3 ммоль) у ДХМ (45,0 мл) додавали по краплях до вищезазначеної суміші. Реакційному розчину давали можливість перемішуватися протягом 2 год при -78°C , потім нагрівали до -10°C і перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш гасили додаванням по краплях крижаного насиченого розчину NH_4Cl . Органічні шари відокремлювали, водний шар екстрагували етилацетатом (3×100 мл), а органічні шари промивали соляним розчином (3×100 мл). Органічні шари об'єднували та сушили над Na_2SO_4 перед концентруванням до сухості. Неочищений продукт потім очищували за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, пори 100-200, 0-5 % етилацетат у петролеумі) з одержанням 5-бром-1,1-диметил-2,3-дигідро-1H-індену (4,80 г, 99,8 % вихід) у вигляді жовтої олії.

Етап 2: Суміш 5-бром-1,1-диметил-2,3-дигідро-1H-індену (5,7 г, 25,3 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (926 мг, 1,27 ммоль), KOAc (7,45 г, 75,9 ммоль) і пінаколу диборонату (9,64 г, 37,9 ммоль) у ДМФ (57,0 мл) перемішували в атмосфері N_2 при 80°C протягом 3 год. Видаляли розчинник, а залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, пори 100-200, 0-5 % етилацетат у петролеумі) з одержанням 2-(1,1-диметил-2,3-дигідро-1H-інден-5-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (6,5 г, 94,3 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Етап 3: Суміш 2-(1,1-диметил-2,3-дигідро-1H-інден-5-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (1,95 г, 7,15 ммоль), етил 2-хлор-4-((4-метоксибензил)аміно)-6-метилпіримідин-5-карбоксилат етил 2-хлор-4-((4-метоксибензил)аміно)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (2,00 г, 5,96 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,22 г, 0,30 ммоль) і Na_2CO_3 (1,89 г, 17,8 ммоль) у суміші водного розчинника (2,00 мл) і 1,4-діоксану (40,0 мл) продували N_2 (15 фунт/кв. дюйм) і нагрівали при 100°C протягом 16 год. Після фільтрації, 50,0 мл етилацетату додавали до суміші. Суміш промивали сольовим розчином ($2 \times 50,0$ мл). Органічні шари об'єднували та сушили над Na_2SO_4 і концентрували до сухості. Неочищений продукт очищували на колонці (силікагель, пори 100-200, 0-5 % етилацетат у петролеумі) з одержанням етил 2-(6-ацетокси-1,1-диметил-2,3-дигідро-1H-інден-5-іл)-4-((4-метоксибензил)аміно)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (2,50 г, 94,2 % вихід) у вигляді безбарвної олії.

Етап 4: Розчин етил 2-(6-ацетокси-1,1-диметил-2,3-дигідро-1H-інден-5-іл)-4-((4-метоксибензил)аміно)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (1,00 г, 2,24 ммоль), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1,08 г, 3,37 ммоль), $\text{Cu}(\text{OTFA})_2$ (64,9 мг, 0,22 ммоль) і $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (25,1 мг, 0,11 ммоль) у HOAc (1,00 мл) і Ac_2O (15 мл) перемішували при 80°C на повітрі протягом 16 год. Розчинник видаляли під вакуумом. Залишок розводили насиченим розчином NaHCO_3 (30,0 мл), екстрагували етилацетатом (3×100 мл), промивали соляним розчином (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , і концентрували в вакуумі. Одержаний неочищений продукт очищували методом колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 0-5 % етилацетат у петролеумі) з одержанням 5-(5-(етоксикарбоніл)-4-((4-метоксибензил)аміно)-6-метилпіримідину-2-іл)-1,1-диметил-2,3-дигідро-1H-інден-4,6-дііл діацетату (300 мг, 0,5957 ммоль, 26,5 % вихід), етил 2-(6-ацетокси-1,1-диметил-2,3-дигідро-1H-інден-5-іл)-4-((4-метоксибензил)аміно)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (300 мг, 0,5957 ммоль, 26,5 % вихід), етил 2-(4-ацетокси-1,1-диметил-2,3-дигідро-1H-інден-5-

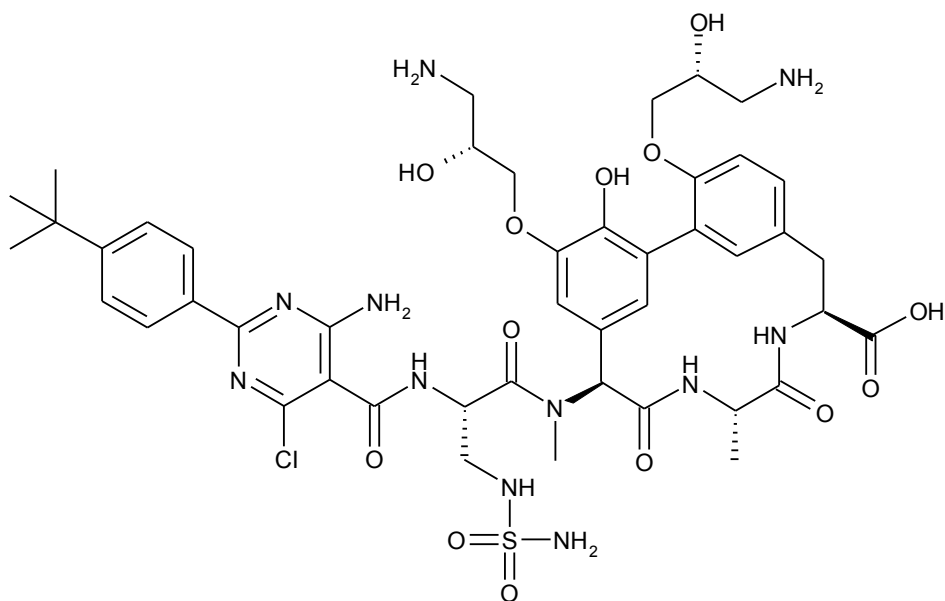
іл)-4-((4-метоксибензил)аміно)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (330 мг) у вигляді світло-жовтої олії.

Етап 5: Розчин 5-(5-(етоксикарбоніл)-4-((4-метоксибензил)аміно)-6-метилпіримідин-2-іл)-1,1-диметил-2,3-дигідро-1H-інден-4,6-дііл діацетату (330 мг, 0,590 ммоль) у ТФА (5,00 мл) перемішували при 75 °C протягом 16 год. Суміш концентрували. Додавали етилацетат (40 мл). Органічний шар промивали NaHCO_3 (вод., 30,0 мл), соляним розчином (30,0 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Неочищений продукт очищували на колонці на силікагелі (16 % етилацетат у петролейному ефірі) для одержання етил 4-аміно-2-(4,6-дигідрокси-1,1-диметил-2,3-дигідро-1H-інден-5-іл)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (160 мг, 76,2 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

Етап 6: До суміші етил 4-аміно-2-(4,6-дигідрокси-1,1-диметил-2,3-дигідро-1H-інден-5-іл)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (160 мг, 0,450 ммоль) у MeOH (5,00 мл) і воді (1,00 мл) додавали NaOH (71,6 мг, 1,79 ммоль). Реакцію перемішували при 80 °C протягом 3 год. Суміш доводили до pH=2 1 M HCl (вод.). Суміш розділяли між етилацетатом (50,0 мл) і водою (30,0 мл). Органічний шар промивали соляним розчином (40,0 мл), сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Фільтрат концентрували для одержання 4-аміно-2-(4,6-дигідрокси-1,1-диметил-2,3-дигідро-1H-інден-5-іл)-6-метилпіримідин-5-карбонової кислоти (100 мг, 67,8 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-2-(4,6-дигідрокси-1,1-диметил-2,3-дигідро-1H-інден-5-іл)-6-метилпіримідин-5-карбоною кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ (ppm) 8,42 (шир с, 1H), 7,25-6,95 (м, 1H), 6,91-6,45 (м, 5H), 6,21 (с, 1H), 5,26-5,08 (м, 1H), 4,64-3,88 (м, 8H), 3,68-3,34 (м, 2H), 3,26-2,93 (м, 9H), 2,79-2,70 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,95-1,83 (м, 2H), 1,36 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,23 (с, 6H). PXMC (Метод 5-95AB, IEP): $R_T=0,799$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1052,5$.

Приклад 53



Етап 1: Метоксид натрію (25 % мас./мас. у метанолі, 16,4 мл, 71,5 ммоль) додавали до суміші 4-трет-бутилбензамідину (4,20 г, 23,8 ммоль) у метанолі (11,9 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв, потім додавали діетилмалонат (3,62 мл, 23,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год, потім концентрували під зниженим тиском. Додавали H_2O , а після цього концентровану HCl для одержання кислотного pH. Одержаний розчин екстрагували EtOAc (3x). Органічні шари об'єднували, промивали водою, соляним розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під зниженим тиском для одержання 2-(4-трет-бутилфеніл)піримідин-4,6-діолу (4,08 г, 70,1 % вихід) у вигляді брудно-білої твердої речовини. Неочищений залишок використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

Етап 2: ДМФ (1,33 мл, 17,2 ммоль) додавали до POCl_3 (21,5 мл, 230 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. Цей розчин потім додавали

до 2-(4-трет-бутилфеніл)піримідин-4,6-діолу (4,01 г, 16,4 ммоль), а реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, потім при 100 °С протягом 16 год. Суміш потім охолоджували до кімнатної температури та переливали в суміш води та льоду. Одержаний розчин екстрагували EtOAc (3х). Органічні шари об'єднували, промивали соляним розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували під зниженим тиском. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 0-10 % EtOAc у гептані) для одержання 2-(4-трет-бутилфеніл)-4,6-дихлор-піримідин-5-карбальдегіду (2,94 г, 57,9 % вихід) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Етап 3: Розчин хлориту натрію (1,20 г, 13,3 ммоль) у воді (4,2 мл) додавали до суміші 2-(4-трет-бутилфеніл)-4,6-дихлор-піримідин-5-карбальдегіду (2,94 г, 9,51 ммоль) та сульфамінової кислоти (1,29 г, 13,3 ммоль) у трет-бутанолі (21 мл) і воді (8,4 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год, потім додавали додаткові порції сульфамінової кислоти (260 мг, 2,68 ммоль) і хлориту натрію (240 мг, 2,65 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом додаткових 2 год. Додавали воду та екстрагували суміш EtOAc (3х). Органічні шари об'єднували, промивали соляним розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під зниженим тиском для одержання 2-(4-трет-бутилфеніл)-4,6-дихлор-піримідин-5-карбонової кислоти (3,09 г, 99,9 % вихід) у вигляді брудно-білої твердої речовини. Неочищений матеріал використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

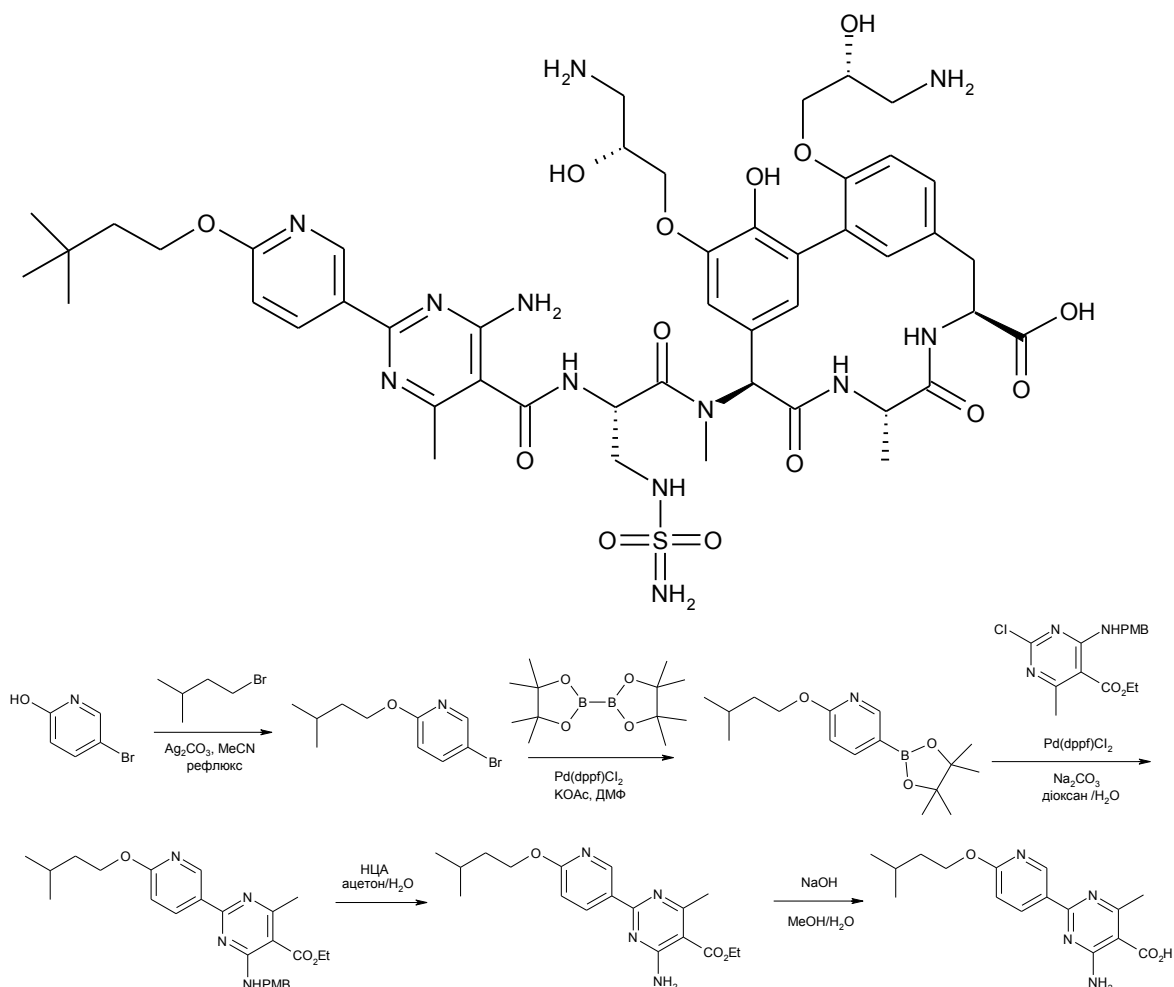
Етап 4: Карбонат калію (3,28 г, 23,8 ммоль) додавали до суміші 2-(4-трет-бутилфеніл)-4,6-дихлор-піримідин-5-карбонової кислоти (3,09 г, 9,50 ммоль) у ДМФ (47,5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв, потім додавали йодоетан (1,91 мл, 23,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год, потім розводили EtOAc. Одержану суміш промивали водою (2х), соляним розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували під зниженим тиском. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 0-10 % EtOAc у гептані) для одержання етил 2-(4-трет-бутилфеніл)-4,6-дихлор-піримідин-5-карбоксилату (2,95 г, 87,9 % вихід) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Етап 5: Розчин етил 2-(4-трет-бутилфеніл)-4,6-дихлор-піримідин-5-карбоксилату (800 мг, 2,26 ммоль) та 2М амонію в iPrOH (24,0 мл, 48,0 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Потім додавали H₂O та екстрагували суміш EtOAc (3х). Органічні шари об'єднували, промивали соляним розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під зниженим тиском для одержання етил 4-аміно-2-(4-трет-бутилфеніл)-6-хлор-піримідин-5-карбоксилату (765 мг, кількісно) у вигляді безбарвної олії. Неочищений матеріал використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

Етап 6: 1N водного гідроксиду літію (2,40 мл, 2,40 ммоль) додавали до суміші етил 4-аміно-2-(4-трет-бутилфеніл)-6-хлор-піримідин-5-карбоксилату (200 мг, 0,599 ммоль) у ТГФ (6,0 мл). Реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 16 год, а потім охолоджували до кімнатної температури. 1N водної HCl додавали, а одержану суміш екстрагували розчином CHCl₃/iPrOH 4:1 (3х). Органічні шари об'єднували, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під зниженим тиском для одержання 4-аміно-2-(4-трет-бутилфеніл)-6-хлор-піримідин-5-карбонової кислоти (190 мг, кількісно) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-2-(4-трет-бутилфеніл)-6-хлор-піримідин-5-карбоновою кислотою. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,34 (с, 1H), 8,16 (д, J=8,5Гц, 2H), 7,52 (д, J=8,6Гц, 2H), 7,07 (д, J=8,9Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,4Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,35 (с, 1H), 6,25 (с, 1H), 4,94-4,88 (м, 1H), 4,66-4,56 (м, 1H), 4,19-4,11 (м, 1H), 4,08-3,99 (м, 3H), 3,99-3,93 (м, 3H), 3,40-3,29 (м, 1H), 3,25-3,10 (м, 2H), 3,07-2,98 (м, 2H), 2,97-2,79 (м, 6H), 1,28 (с, 9H), 1,17 (д, J=6,8Гц, 3H). РХМС (Метод 5-100 АВ, 7 хв): R_T=1,88 хв, [M+H]⁺ = 1028,2.

Приклад 54



5 Этап 1: До суміші 5-бромпіридин-2-олу (2,00 г, 11,49 ммоль) у ДМФ (10,0 мл) додавали 1-бром-3,3-диметилбутан (2,85 г, 17,2 ммоль) і Ag_2CO_3 (9,51 г, 34,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 2 год. Потім реакційну суміш розбавляли етилацетатом (40 мл). Після фільтрації фільтрат промивали соляним розчином (3×40 мл) і сушили над Na_2SO_4 . Після фільтрації фільтрат концентрували до сухості. Залишок очищували на колонці (силікагель, пори 100-200, 0-10 % етилацетат у петролеумі) для одержання 5-бром-2-(3,3-диметилбутоксипіридину (1,00 г, 33,7 % вихід) у вигляді жовтої олії.

10 Этап 2: Суміш 5-бром-2-(3,3-диметилбутоксипіридину (1,20 г, 4,65 ммоль), KOAc (1,37 г, 14,0 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (345 мг, 0,46 ммоль), біс(пінаcolato)диборону (1,77 г, 6,97 ммоль) у ДМФ (10,0 мл) перемішували в атмосфері азоту при 80 °С протягом 16 год. Реакційну суміш розводили етилацетатом (20 мл), потім фільтрували та фільтрат промивали соляним розчином (3×20 мл). Органічний шар концентрували в вакуумі до сухості. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 50-100 % етилацетат у петролеумі) з одержанням 2-(3,3-диметилбутоксипіридину (480 мг, 33,8 % вихід) у вигляді жовтої олії.

20 Этап 3: Суміш 2-(3,3-диметилбутоксипіридину (300 мг, 0,98 ммоль), етил 2-хлор-4-((4-метоксибензил)аміно)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (347 мг, 1,03 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (36,0 мг, 0,05 ммоль) і Na_2CO_3 (312 мг, 2,95 ммоль) у суміші 1,4-діоксану (6,0 мл) і води (0,60 мл) продували N_2 (15 фунт/кв. дюйм) і нагрівали при 100 °С протягом 16 год. Після фільтрації до суміші додавали 20 мл етилацетату. Фільтрат промивали соляним розчином (2×20 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і концентрували до сухості. Неочищений продукт очищували на колонці (силікагель, пори 100-200, 0-5 % етилацетат у петролеумі) з

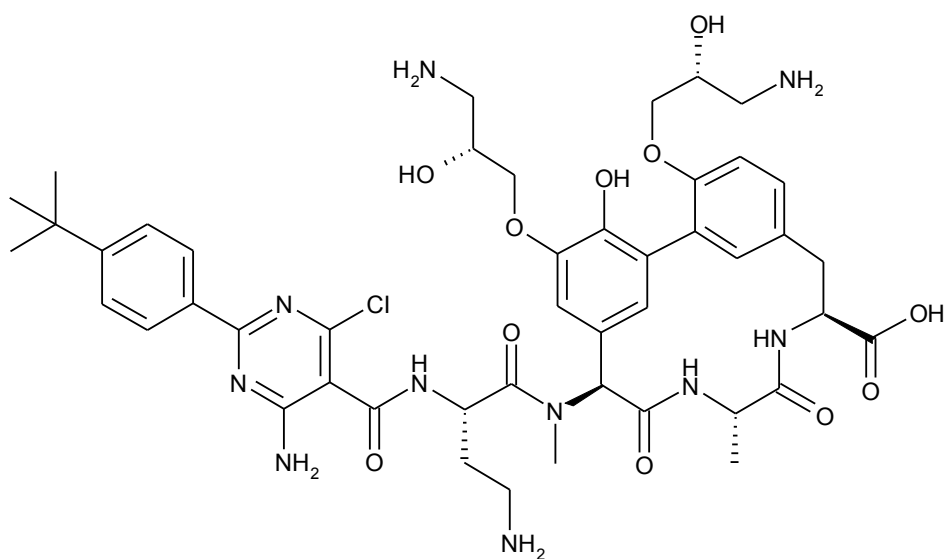
одержанням етил 2-(6-(3,3-диметилбутоксипіридин-3-іл)-4-((4-метоксибензил)аміно)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (370 мг, 78,7 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

Етап 4: До суміші етил 2-(6-(3,3-диметилбутоксипіридин-3-іл)-4-((4-метоксибензил)аміно)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (175,0 мг, 0,37 ммоль) в ацетонітрилі (4,00 мл) і воді (2,00 мл) додавали амоній церій нітрат (802 мг, 1,46 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 20 °С протягом 30 хвилин. Потім реакційну суміш розділяли між EtOAc (20 мл) і водою (20 мл). Органічний шар промивали соляним розчином (2×20 мл), сушили над Na₂SO₄ і фільтрували до сухості. Неочищений продукт очищували за допомогою препаративної ТШХ (етилацетат: петролейний ефір=1:10, R_f=0,3) з одержанням етил 4-аміно-2-(6-(3,3-диметилбутоксипіридин-3-іл)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (100 мг, 76,3 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

Етап 5: До суміші етил 4-аміно-2-(6-(3,3-диметилбутоксипіридин-3-іл)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (100 мг, 0,28 ммоль) в метанолі (5,00 мл) і воді (1,00 мл) додавали NaOH (44,6 мг, 1,12 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 1 год. Суміш концентрували до сухості. Суміш доводили до pH 2 HCl (1 M). Водний шар екстрагували етилацетатом (2×60 мл), а об'єднані органічні шари концентрували для одержання 4-аміно-2-(6-(3,3-диметилбутоксипіридин-3-іл)-6-метилпіримідин-5-карбонової кислоти (80 мг, 86,8 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

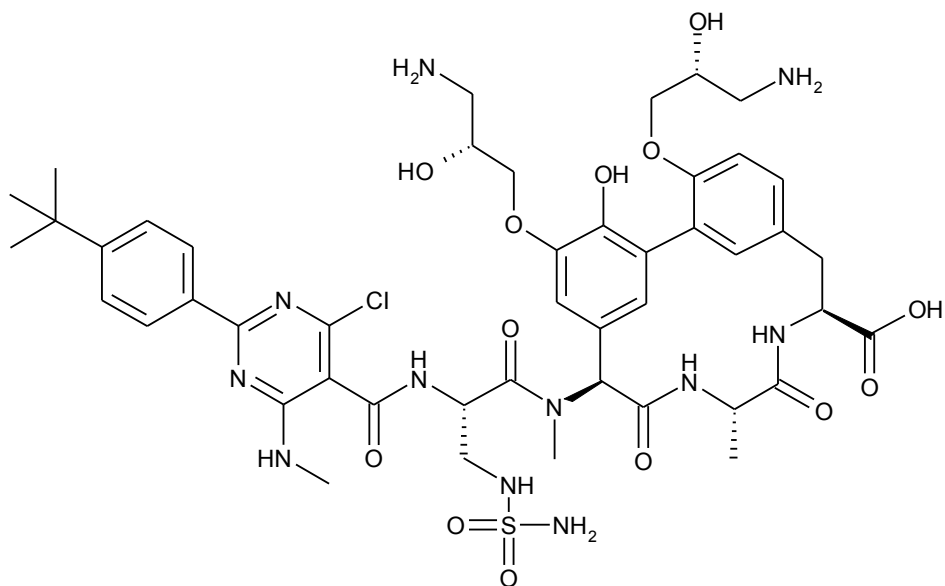
Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-2-(6-(3,3-диметилбутоксипіридин-3-іл)-6-метилпіримідин-5-карбоновою кислотою. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) 9,04 (с, 1H), 8,51-8,42 (м, 2H), 7,12-6,99 (м, 1H), 6,89-6,69 (м, 3H), 6,55 (с, 1H), 5,27-5,10 (м, 1H), 4,83-4,73 (м, 2H), 4,53-4,29 (м, 3H), 4,18-4,07 (м, 3H), 4,05-3,92 (м, 1H), 3,67-3,52 (м, 1H), 3,44-3,37 (м, 1H), 3,36-3,33 (м, 1H), 3,29-3,19 (м, 2H), 3,18-3,09 (м, 2H), 3,07 (с, 3H), 3,00-2,91 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 1,79-1,67 (м, 2H), 1,41-1,28 (м, 2H), 1,00 (с, 9H). РХМС (Метод 10-80 AB, IEP): R_T=1,868 хв, [M+H]⁺ = 1054,6.

Приклад 55



Вказана в заголовку сполука була одержана із використанням процедури Прикладу 1 шляхом заміщення сполуки 14 сполукою 20 і шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-2-(4-трет-бутилфеніл)-6-хлорпіримідин-5-карбоновою кислотою, як описано в Прикладі 53. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-D₂O) δ 8,87 (д, J=8,0Гц, 1H), 8,30 (д, J=7,7Гц, 1H), 8,15 (д, J=8,1Гц, 2H), 7,52 (д, J=8,2Гц, 2H), 7,19 (д, J=8,5Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,6Гц, 1H), 6,71 (с, 2H), 6,30 (с, 1H), 6,25 (с, 1H), 4,86-4,80 (м, 1H), 4,73-4,58 (м, 2H), 4,20-3,96 (м, 5H), 3,85-3,64 (м, 3H), 3,35-3,23 (м, 1H), 3,15-2,77 (м, 11H), 2,74-2,55 (м, 1H), 2,46-2,36 (м, 2H), 2,40 (с, 12H), 2,38-2,20 (м, 1H), 2,13-1,86 (м, 2H), 1,28 (с, 9H), 1,18 (д, J=7,1Гц, 3H) РХМС (Метод 5-100 AB, 7 хв): R_T=1,63 хв, [M+H]⁺ = 963,6

Приклад 56

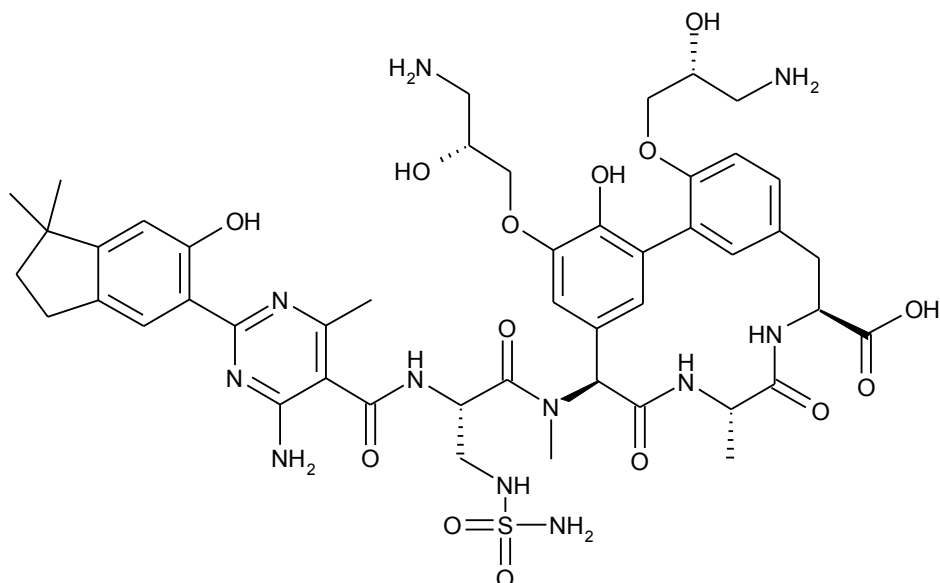


Етил 2-(4-(трет-бутил)феніл)-4-хлор-6-метилпіримідин-5-карбоксилат (150 мг, 0,45 ммоль), TEA (188 мкл, 1,35 ммоль) і метиламін (33,4 мг, 0,50 ммоль) в етанолі (5,00 мл) перемішували при 60 °С протягом 1 год. Реакційну суміш розводили етилацетатом (40 мл). Органічний шар промивали соляним розчином (2×30 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували до сухості. Залишок очищували препаративною ТШХ (10 % етилацетат у петролейному ефірі, R_f=0,4) для одержання етил 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)-2-метилфеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (125 мг, 85,0 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Етап 5: Етил 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)-2-метилфеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоксилат (120 мг, 0,37 ммоль) розчиняли в MeOH (10,0 мл) і воді (2,0 мл). Додавали NaOH (58,6 мг, 1,47 ммоль) і суміш перемішували при 80 °С протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували та pH доводили до pH=3 1M HCl. Реакційну суміш розділяли між EtOAc (50,0 мл) і водою (50,0 мл). Потім водний шар екстрагували етилацетатом (50,0 мл *2). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували з одержанням 2-(4-(трет-бутил)феніл)-4-метил-6-(метиламіно)піримідин-5-карбонової кислоти (100 мг, 91 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

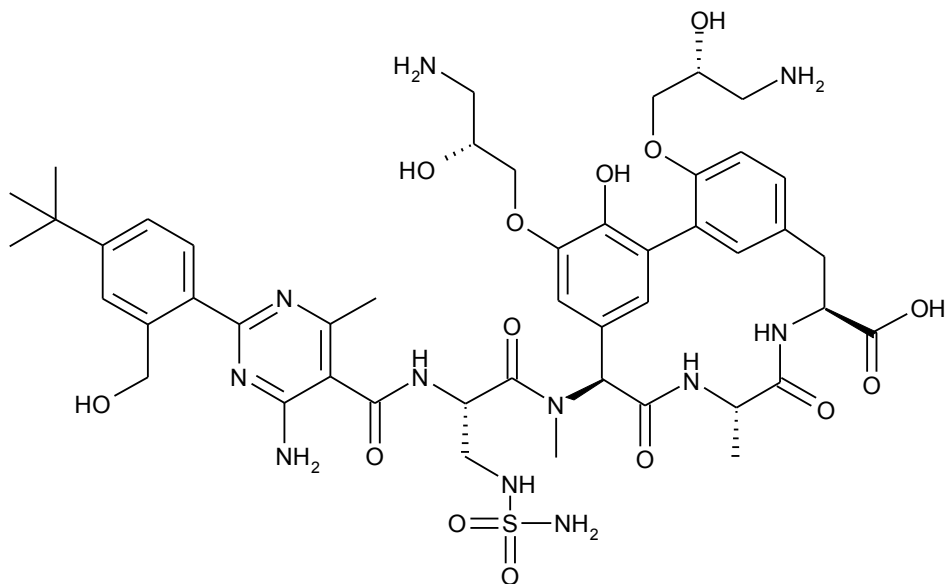
Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 2-(4-(трет-бутил)феніл)-4-метил-6-(метиламіно)піримідин-5-карбоновою кислотою. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) 8,38 (с, 1H), 8,24 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,50 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,10-7,04 (м, 1H), 6,50-6,77 (м, 2H), 6,59 (с, 1H), 6,48 (с, 1H), 5,20-5,16 (м, 1H), 4,37-3,97 (м, 8H), 3,61-3,58 (м, 1H), 3,38-3,35 (м, 1H), 3,19-2,98 (м, 12H), 2,44 (с, 3H), 1,36-1,34 (м, 12H). РХМС (Метод 5-95 AB, IEP): R_T=0,794 хв, [M+H]⁺ = 1022,5.

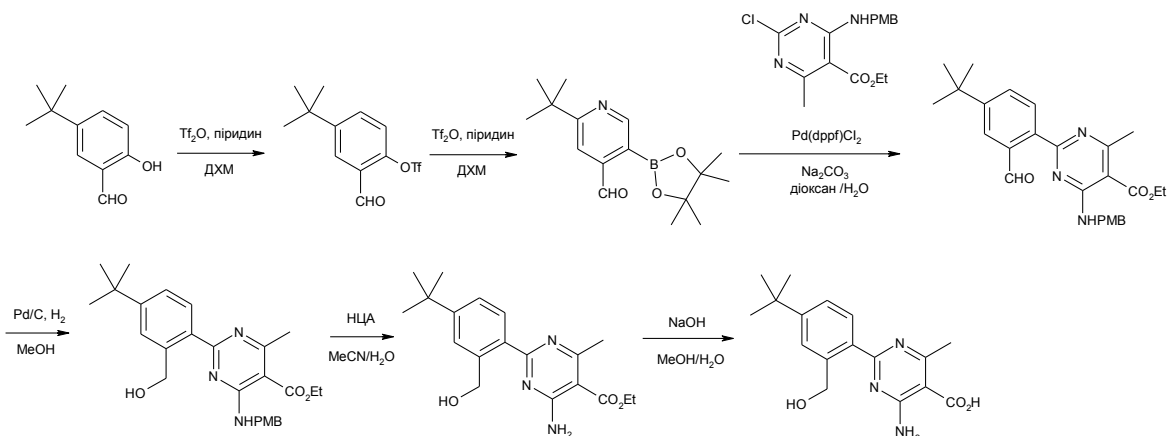
Приклад 57



Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-2-(6-гідрокси-1,1-диметил-2,3-дигідро-1H-інден-5-іл)-6-метилпіримідин-5-карбоною кислотою, яка була одержана згідно з процедурами, описаними в Прикладі 52. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ (ppm) 8,47 (шир с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,02 (шир с, 1H), 6,88-6,70 (м, 3H), 6,65 (с, 1H), 6,59 (шир с, 1H), 6,52 (шир с, 1H), 5,18 (шир д, $J=8$ Гц 1H), 4,44-3,95 (м, 8H), 3,6 (шир д, $J=10,4$ Гц, 1H), 3,43-3,32 (м, 1H), 3,26-2,96 (м, 9H), 2,86-2,79 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,96-1,88 (м, 2H), 1,35 (шир д, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,25 (шир с, 6H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР): $R_T=0,783$ хв, $[M+H]^+ = 1036,5$.

Приклад 58





Етап 1: До суміші 5-(трет-бутил)-2-гідроксибензальдегіду (4,30 г, 24,1 ммоль) у ДХМ (60 мл) при 0 °С додавали піридин (3,89 мл, 48,3 ммоль) і трифлатний ангідрид (6,09 мл, 36,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2 год. Реакційну суміш розводили етилацетатом (100 мл). Органічний шар інтенсивно промивали 1М НСІ (50 мл), насиченим NaHCO_3 (50 мл) і соляним розчином (50 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і концентрували до сухості. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 0-20 % етилацетат у петролеумі) для одержання 4-(трет-бутил)-2-формілфеніл трифторметансульфонату (4,50 г, 60,1 % вихід) у вигляді жовтої олії.

Етап 2: Суміш 4-(трет-бутил)-2-формілфеніл трифторметансульфонату (3,90 г, 12,6 ммоль), біс(пінаcolato)диборону (4,78 г, 18,85 ммоль), ацетату калію (3,75 г, 37,7 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$ (882 мг, 1,26 ммоль) у ДМФ (40,0 мл) перемішували протягом 16 год в атмосфері N_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 80 °С. Суміш фільтрували та розводили етилацетатом (80 мл). Органічний шар промивали насиченим соляним розчином (2×100 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували до сухості. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 0-5 % етилацетат у петролеумі) для одержання неочищеного продукту. Неочищений продукт очищували препаративною ВЕРХ (використовуючи градієнт ацетонітрилу та води (що містить 0,225 % мурашиної кислоти)) з одержанням 5-(трет-бутил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензальдегіду (1,30 г, 35,9 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

Етап 3: Суміш 5-(трет-бутил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензальдегіду (300 мг, 1,04 ммоль), етил 2-хлор-4-((4-метоксибензил)аміно)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (402 мг, 1,2 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (76,2 мг, 0,10 ммоль) і Na_2CO_3 (331 мг, 3,12 ммоль) у змішаному розчиннику 1,4-діоксану (10,0 мл) і води (1,0 мл) продували N_2 (15,0 фунт/кв. дюйм) і нагрівали при 100 °С протягом 16 год. Після фільтрації 20 мл етилацетату додавали до реакційної суміші. Суміш промивали соляним розчином (2×30 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі до сухості. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 0-5 % етилацетат у петролеумі) з одержанням етил 2-(4-(трет-бутил)-2-формілфеніл)-4-((4-метоксибензил)аміно)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (220 мг, 45,8 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Етап 4: До суміші етил 2-(4-(трет-бутил)-2-формілфеніл)-4-((4-метоксибензил)аміно)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (220 мг, 0,48 ммоль) в метанолі (10,0 мл), додавали 10 % Pd/C (101 мг, 0,10 ммоль). Суміш перемішували в атмосфері водню (50 фунт/кв. дюйм) при 40 °С протягом 6 год. Суміш фільтрували та фільтрат концентрували з одержанням етил 2-(4-(трет-бутил)-2-(гідроксиметил)феніл)-4-((4-метоксибензил)аміно)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (180 мг, 81,5 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

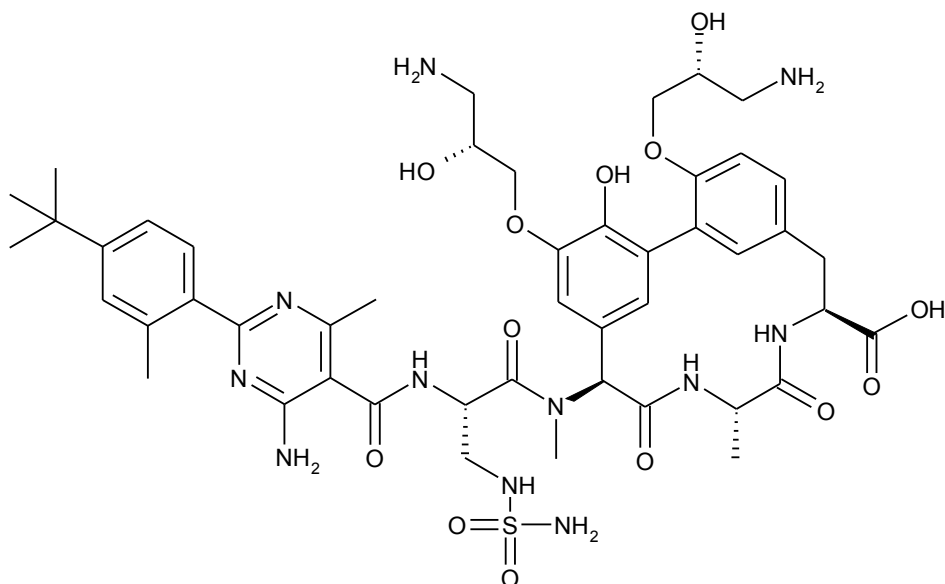
Етап 5: До суміші етил 2-(4-(трет-бутил)-2-(гідроксиметил)феніл)-4-((4-метоксибензил)аміно)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (180 мг, 0,39 ммоль) в ацетонітрилі (8,0 мл) і воді (4,0 мл) додавали нітрат церію-амонію (851 мг, 1,55 ммоль). Реакцію перемішували при 20 °С протягом 30 хв. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом (40 мл) і водою (40 мл). Органічну фазу промивали соляним розчином (2×40 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували до сухості. Неочищений продукт очищували за допомогою препаративної ТШХ (етилацетат:петролейний ефір=1: 10, ТШХ:

15 % EtOAc у петролеумі, $R_f=0,3$) з одержанням етил 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)-2-(гідроксиметил)феніл)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (100 мг, 75 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

Етап 6: До суміші етил 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)-2-(гідроксиметил)феніл)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (100 мг, 0,29 ммоль) у метанолі (10,0 мл) і воді (3,0 мл) додавали NaOH (46,59 мг, 1,16 ммоль). Реакцію перемішували при 80 °C протягом 1 год. Суміш концентрували для видалення метанолу. До суміші додавали воду (20 мл) та доводили суміш до pH=2 1M HCl. Водний шар екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Об'єднані органічні шари концентрували для одержання 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)-2-(гідроксиметил)феніл)-6-метилпіримідин-5-карбонової кислоти (80,0 мг, 87,1 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

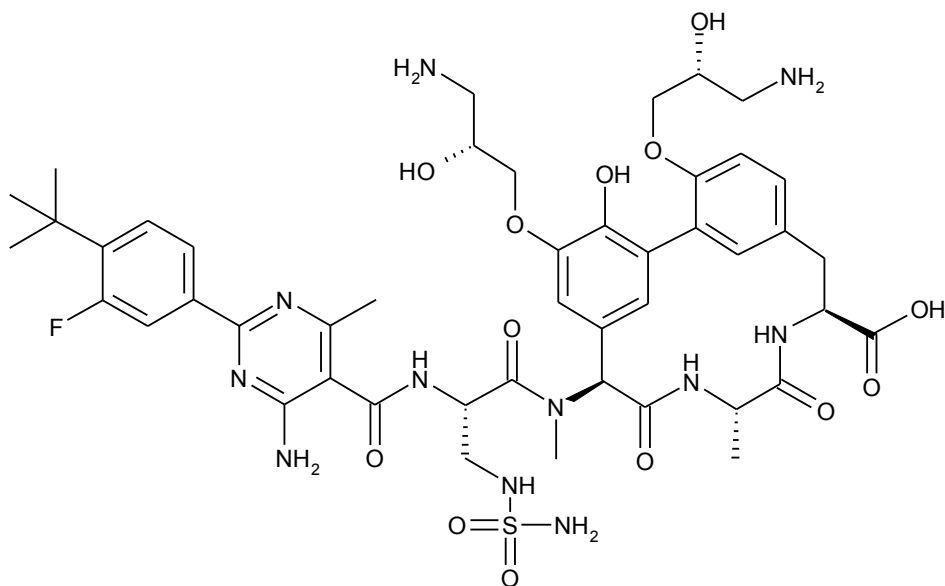
Етап 7: Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)-2-(гідроксиметил)феніл)-6-метилпіримідин-5-карбоновою кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) 8,42 (с, 2H), 7,90 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,55-7,48 (м, 1H), 7,46 (br, 1H), 7,09-7,82 (м, 3H), 6,63 (с, 1H), 6,50 (с, 1H), 5,22-5,19 (м, 1H), 4,96-4,26 (м, 1H), 4,25 (br, 1H), 4,24-4,15 (м, 4H), 3,22-3,05 (м, 4H), 2,45-2,44 (м, 3H), 1,39 (с, 12H). РХМС (Метод 5-95 AB, IEP): $R_T=0,713$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1038,5$.

Приклад 59



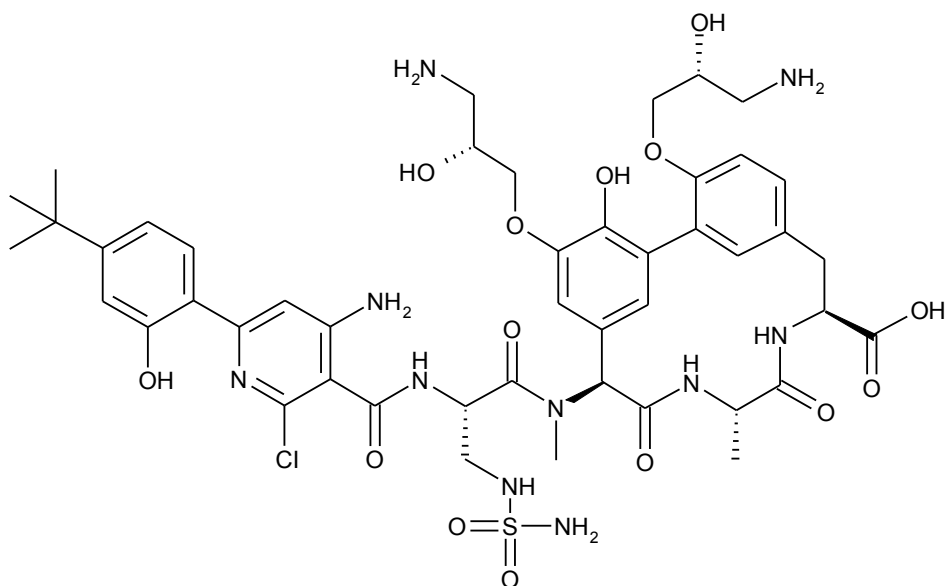
Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)-2-метилфеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоновою кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) 8,41 (с, 1H), 7,49-7,39 (м, 1H), 7,36-7,26 (м, 2H), 7,18-7,01 (м, 1H), 6,94-6,73 (м, 3H), 6,67-6,57 (м, 1H), 6,49-6,28 (м, 1H), 5,23-5,10 (м, 1H), 4,74-4,50 (м, 2H), 4,45-3,91 (м, 6H), 3,66-3,31 (м, 3H), 3,26-2,70 (м, 8H), 2,52-2,29 (м, 6H), 1,42-1,25 (м, 12H). РХМС (Метод 5-95 AB, IEP): $R_T=0,627$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1022,8$.

Приклад 60



Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)-3-фторфеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоною кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ (ppm) 8,42 (шир с, 1H), 7,46-7,36 (м, 1H), 7,18-7,00 (м, 1H), 6,95-6,72 (м, 3H), 6,59 (с, 1H), 6,46 (с, 1H), 5,23-5,08 (м, 1H), 4,80-4,77 (м, 2H), 4,50-3,94 (м, 6H), 3,68-3,33 (м, 3H), 3,29-2,95 (м, 8H), 2,47 (с, 3H), 1,45-1,31 (м, 12H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР): $R_T=0,774$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1026,6$.

Приклад 61

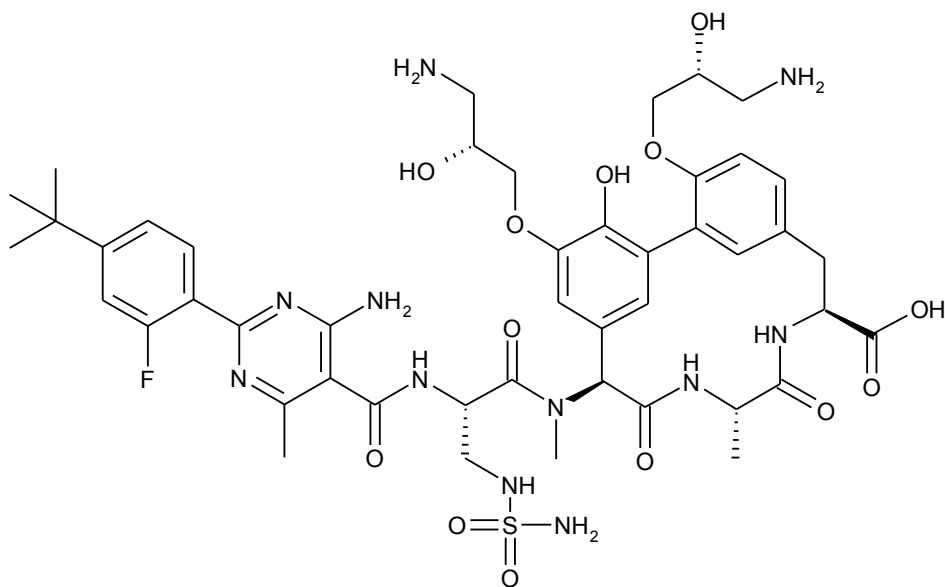


Етап 1: У висушену на полум'ї колбу з промиванням азотом додавали ДІПЕА (16,4 мл, 94,17 ммоль, 2,0 екв.), а потім додавали хлорметилметиловий ефір (МОМСІ) (5,4 мл, 70,6 ммоль, 1,5 екв.) до розчину 5-трет-бутил-2-йодофенолу (13,0 г, 47,08 ммоль, 1,0 екв.) у ДХМ (157 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Насичений водний розчин NaHCO_3 додавали до реакційної суміші (40 мл) при 0°C . Суміш потім екстрагували ДХМ (3×40 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували через шоттівську лійку, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Неочищений продукт очищували фільтрацією через шар силікагелю (800 г) із елюванням 20 % EtOAc у гептані для одержання 4-трет-бутил-1-йодо-2-(метоксиметокси)бензолу (13,8 г, 43,1 ммоль, 91,5 % вихід) у вигляді жовтої олії.

У висушену на полум'ї колбу з промиванням азотом додавали 4-трет-бутил-1-йодо-2-(метоксиметокси)бензол (13,0 г, 40,6 ммоль, 1,0 екв) і 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (28,9 мл, 142,11 ммоль, 3,5 екв) і безводний ТГФ (203 мл). Розчин охолоджували до -78 °С і по краплях додавали 2,5 М розчину n-BuLi у гептані (48,7 мл, 121,8 ммоль, 3,0 екв.) і перемішували реакцію протягом 3 годин. Нас. вод. NaHCO₃ додавали при -78 °С, нагрівали колбу до кімнатної температури та розводили EtOAc (300 мл). Фази розділяли та водний шар екстрагували додатковою кількістю EtOAc (2×100 мл). Органічні шари промивали соляним розчином (2×200 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під низьким тиском. Неочищений продукт очищували флеш-хроматографією (силікагель, пори 100-200, 0-30 % EtOAc у гептані) для одержання 2-[4-трет-бутил-2-(метоксиметокси)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (3542 мг, 11,061 ммоль, 27 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

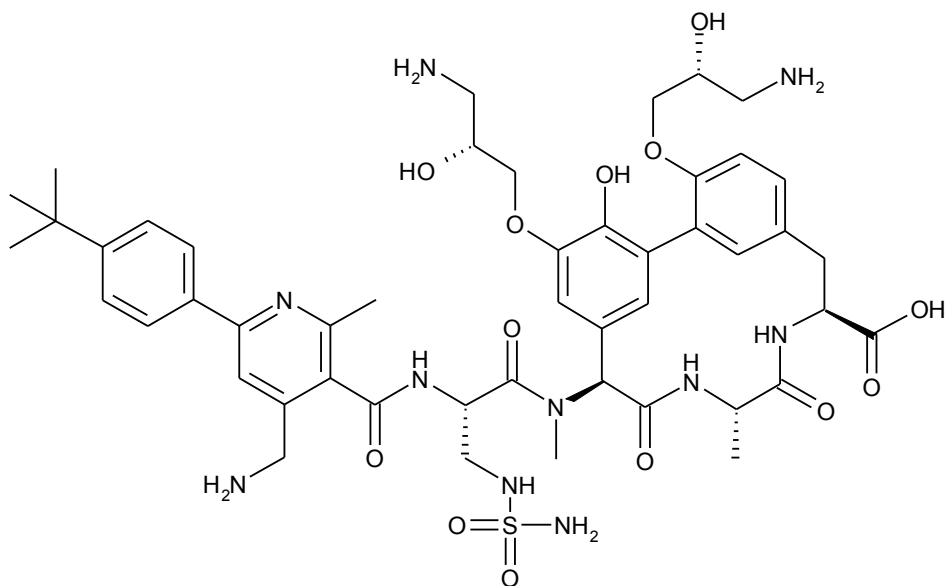
Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 17, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-6-((4-трет-бутил)-2-гідроксифеніл)-2-хлор-піридин-3-карбоною кислотою, одержаною згідно з Прикладом 37 шляхом заміщення 4-трет-бутилбензолборної кислоти 2-[4-трет-бутил-2-(метоксиметокси)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабороланом. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆+D₂O) δ 8,32 (с, 2H), 7,65 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,07 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=8,4, 1,9 Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,85 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,36 (с, 1H), 6,25 (с, 1H), 4,92-4,88 (м, 1H), 4,64-4,53 (м, 1H), 4,11 (дд, J=5,6, 4,7 Гц, 1H), 4,05-3,91 (м, 6H), 3,37-3,30 (м, 1H), 3,26-3,18 (м, 1H), 3,19-3,09 (м, 1H), 3,02-2,88 (м, 6H), 2,86-2,75 (м, 2H), 1,24 (с, 9H), 1,16 (д, J=6,8 Гц, 3H). РХМС (Метод 5-100 АВ, 7 хв): R_T=2,03 хв, [M+H]⁺ = 1043,5.

Приклад 62



4-аміно-2-(4-(трет-бутил)-2-фторфеніл)-6-метилпіримідин-5-карбонова кислота була одержана, як описано в Прикладі 54, шляхом заміщення 2-(3,3-диметилбутоксид)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину 2-(4-(трет-бутил)-2-фторфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабороланом. Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)-2-фторфеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоною кислотою. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ (ppm) 7,75-7,69 (м, 1H), 7,34-7,26 (м, 1H), 7,25-7,17 (м, 1H), 7,12-7,01 (м, 1H), 6,96-6,73 (м, 3H), 6,63-6,54 (м, 1H), 6,44 (с, 1H), 5,21-5,10 (м, 1H), 4,82-4,65 (м, 4H), 4,44 (с, 1H), 4,32-3,87 (м, 6H), 3,66-3,48 (м, 1H), 3,42-3,32 (м, 1H), 3,25-2,87 (м, 8H), 2,49-2,32 (м, 3H), 1,39-1,29 (м, 12H). РХМС (Метод 5-95 АВ, IEP): R_T=0,769 хв, [M+H]⁺ = 1026,5.

Приклад 63



Загальну процедуру синтезу етил 6-(4-(трет-бутил)феніл)-4-хлор-2-метилпіридин-3-карбоксилату проводили з використанням процедур із J. Med. Chem. 2013, 56, 1023-1040.

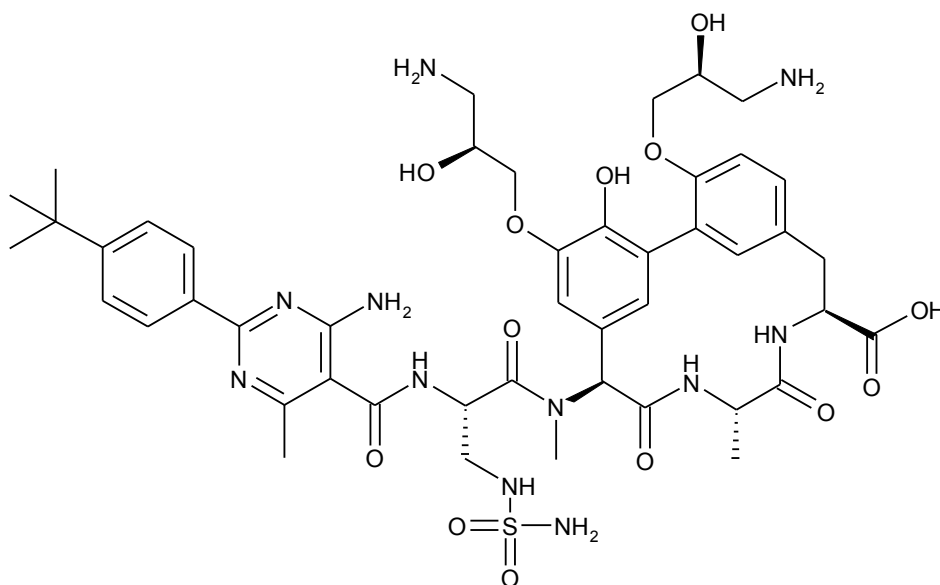
5 Етап 1: Етил 4,6-дихлор-2-метилпіридин-3-карбоксилат (966 мг, 4,13 ммоль, 1,05 екв.) і Pd(PPh₃)₄ (227 мг, 0,2000 ммоль, 0,05 екв.) перемішували в диглімі (3,6 мл) при кімнатній температурі протягом 15 хв. До цієї суспензії потім додавали 4-трет-бутилбензолборну кислоту (700 мг, 3,93 ммоль, 1,0 екв.) в ІПА (4,2 мл), а потім додавали 2 М водний розчин K₂CO₃ (3,64 мл, 7,27 ммоль, 1,85 екв.). Суміш перемішували при 95
10 °С протягом 2 годин. Реакційній суміші давали можливість охолонути до кімнатної температури та концентрували під зниженим тиском. Нас. вод. NaHCO₃ та ДХМ додавали до реакційної суміші та розділяли шари. Водний шар екстрагували ДХМ (2×40 мл) й об'єднували органічні шари. Органічний шар потім промивали соляним розчином (2×30 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під зниженим тиском для одержання етил 6-(4-трет-бутилфеніл)-4-хлор-2-метилпіридин-3-карбоксилату (1,02 г, 3,0738 ммоль, 78,2 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини, яку переносили на наступний етап без очищення.

Етап 2: У висушений в полум'ї флакон із промиванням азотом додавали етил 6-(4-трет-бутилфеніл)-4-хлор-2-метилпіридин-3-карбоксилат (350 мг, 1,05 ммоль, 1,0 екв.) і ацетат паладію (35,5 мг, 0,1600 ммоль, 0,15 екв.) із Катаксієм А (113,5 мг, 0,3200 ммоль, 0,3 екв.). Порошок розчиняли в етиленгліколі (2,64 мл) і 1,4-діоксані (2,64 мл) (1;1) і розчин барботували струменем азоту. Додавали калій (трет-бутоксикарбоніламіно)метил-трифторборануїд (1000 мг, 4,22 ммоль, 4,0 екв.) і ДІПЕА (735 мкл, 4,22 ммоль, 4,0 екв.) і нагрівали суспензію до 100 °С на масляній бані. Через 4 години реакцію охолоджували до кімнатної температури та додавали нас. вод. NaHCO₃ і EtOAc. Фази розділяли та водний шар екстрагували в додатковій кількості EtOAc (2×10 мл) і об'єднували органічні шари. Органічний шар потім промивали соляним розчином (2×20 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під зниженим тиском для одержання чорного залишку. Неочищений продукт очищували флеш-хроматографією (силікагель, пори 100-200, 0-40 % EtOAc у гептані) для одержання етил 4-[(трет-бутоксикарбоніламіно)метил]-6-(4-трет-бутилфеніл)-2-метилпіридин-3-карбоксилату (175 мг, 0,3399 ммоль, 32 % вихід) у вигляді густої червоної олії.

Етап 3: До сцинтиляційного флакона, оснащеного магнітною мішалкою, додавали етил 4-[(трет-бутоксикарбоніламіно)метил]-6-(4-трет-бутилфеніл)-2-метилпіридин-3-карбоксилат (145 мг, 0,3400 ммоль, 1,0 екв.). Його розчиняли в ТГФ (1,7 мл). Потім додавали 1,0 М водний розчин гідроксиду літію (0,37 мл, 0,37 ммоль, 1,1 екв.). Реакцію нагрівали при 50 °С протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували під зниженим тиском для одержання 4-[(трет-бутоксикарбоніламіно)метил]-6-(4-трет-бутилфеніл)-2-метилпіридин-3-карбоксилату літію (135 мг, 0,3388 ммоль, 99,7 % вихід) у вигляді жовтої піни/твердої речовини. Цю сіль використовували на наступному етапі.

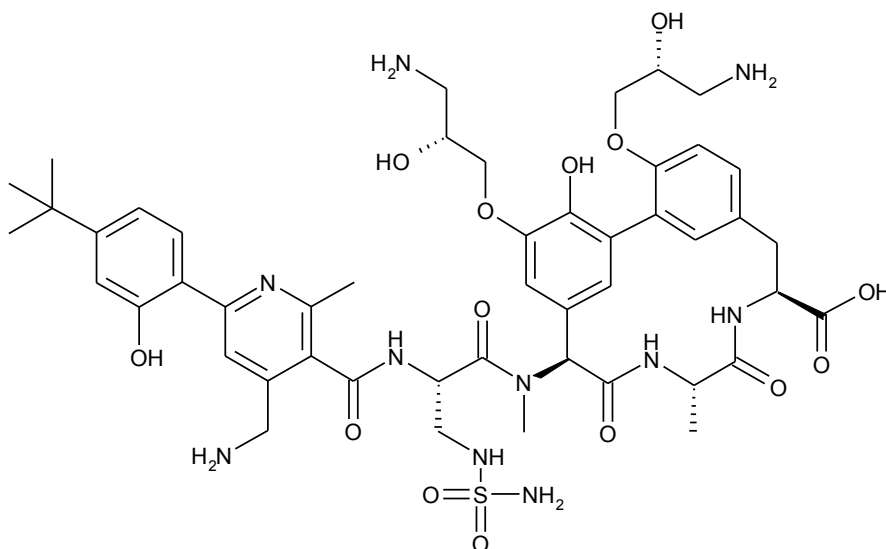
Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-[(трет-бутоксикарбоніламіно)метил]-6-(4-трет-бутилфеніл)-2-метилпіридин-3-карбоксилатом літію. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 7,94 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,52 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,18 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,28 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,09-5,03 (м, 1H), 4,71-4,58 (м, 2H), 4,18-3,91 (м, 9H), 3,90-3,75 (м, 2H), 3,41-3,22 (м, 1H), 3,12-2,95 (м, 3H), 2,85-2,77 (м, 4H), 2,54 (с, 3H), 2,39 (с, 12H), 1,27 (с, 9H), 1,21-1,11 (м, 3H). РХМС (Метод 5-100 АВ, 7 хв): $R_T=1,48$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1021,6$.

Приклад 64



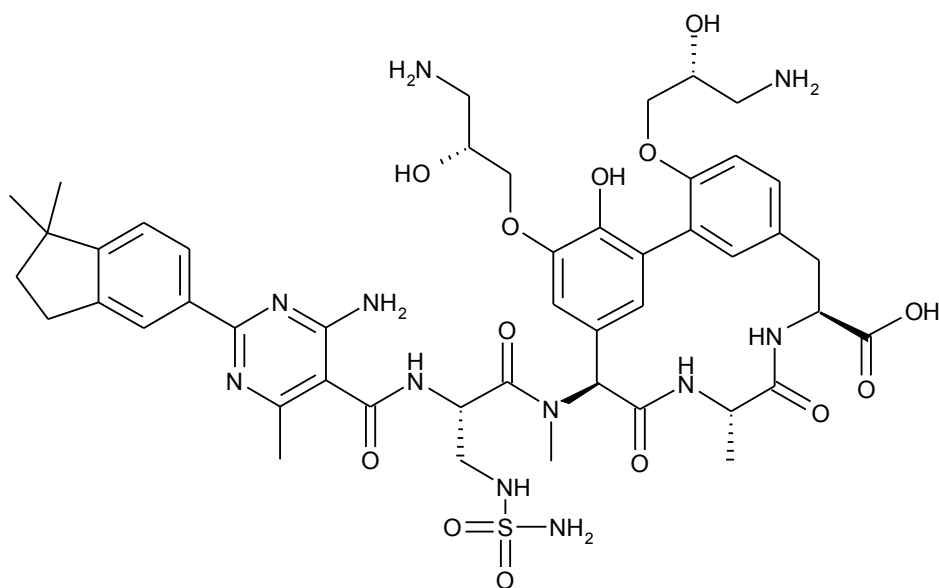
Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 50, шляхом заміщення трет-бутил (5R)-5-[(3-нітрофеніл)сульфонілоксиметил]-2-оксо-оксазолідин-3-карбоксилату на етапі 3 трет-бутил (5S)-5-[(3-нітрофеніл)сульфонілоксиметил]-2-оксо-оксазолідин-3-карбоксилатом. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}+\text{D}_2\text{O}$) δ 8,98-8,90 (м, 1H), 8,40-8,31 (м, 1H), 8,12 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,62 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,21 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,76-6,67 (м, 2H), 6,30 (с, 1H), 6,21 (с, 1H), 5,00-4,96 (м, 1H), 4,74-4,62 (м, 2H), 4,14-3,95 (м, 5H), 3,93-3,82 (м, 1H), 3,40-3,24 (м, 2H), 3,18-2,93 (м, 4H), 2,92-2,83 (м, 4H), 2,82-2,75 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,37 (с, 9H), 1,31 (с, 9H), 1,22-1,15 (м, 3H). РХМС (Метод 5-100 АВ, 7 хв): $R_T=1,67$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1008,6$.

Приклад 65



Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-(амінометил)-6-(4-(трет-бутил)-2-гідроксифеніл)-2-метилнікотиною кислотою. 4-(амінометил)-6-(4-(трет-бутил)-2-гідроксифеніл)-2-метилнікотинова кислота була одержана, як описано в Прикладі 63, шляхом заміщення 4-трет-бутилбензолборної кислоти 2-[4-трет-бутил-2-(метоксиметокси)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабороланом. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}+\text{D}_2\text{O}$) δ 8,32 (с, 2H), 8,07 (с, 1H), 7,93 (д, $J=8,5\text{Гц}$, 1H), 7,08 (д, $J=8,8\text{Гц}$, 1H), 6,99 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 6,94-6,87 (м, 2H), 6,74 (с, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,37 (с, 1H), 6,25 (с, 1H), 5,08 (дд, $J=8,8$, $4,6\text{Гц}$, 1H), 4,66-4,58 (м, 1H), 4,21-4,12 (м, 1H), 4,09-3,88 (м, 6H), 3,85 (с, 2H), 3,39-3,29 (м, 1H), 3,27-3,19 (м, 1H), 3,17-3,08 (м, 1H), 3,06-2,76 (м, 8H), 2,54 (с, 3H), 1,27 (с, 9H), 1,22-1,15 (м, 3H). РХМС (Метод 5-100 АВ, 7 хв): $R_T=1,68$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1037,6$.

Приклад 66



Загальну процедуру синтезу 5-бром-1,1-диметил-2,3-дигідро-1H-індену проводили з використанням процедур із Chem. Ber. 1985, 118, 1050.

Етап 1: У висушену на полум'ї колбу з промиванням азотом додавали хлорид титану (IV) (1,71 мл, 15,64 ммоль, 2,2 екв.) і ДХМ (14,2 мл). Розчин охолоджували до $-30\text{ }^\circ\text{C}$ і перемішували протягом 5 хвилин. Потім додавали по краплях 1 М диметилцинк у толуолі (15,64 мл, 15,64 ммоль, 2,2 екв.) і перемішували реакцію протягом 30 хвилин. Потім 5-бром-1-інданон (1500 мг, 7,11 ммоль, 1,0 екв.) додавали в одну порцію до суспензії, яку перемішували від $-30\text{ }^\circ\text{C}$ до кімнатної температури протягом ночі. Реакцію потім охолоджували $0\text{ }^\circ\text{C}$ і порційно додавали кубики льоду, а потім додавали NaHCO_3 . Реакцію розводили EtOAc , зціджували тверду речовину та розділяли шари. Водний шар екстрагували EtOAc (3×40 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Неочищений продукт розводили в ДХМ і фільтрували через шар силікагелю (200 г). Промивали силікагель 50 % EtOAc у гексані. Розчин випаровували до сухості, одержуючи неочищений 5-бром-1,1-диметиліндан (1495 мг, 6,6409 ммоль, вихід 93,4 %) у вигляді напівпрозорого масла, яке переносили на наступний етап без подальшого очищення.

Етап 2: У висушений полум'ям флакон із промивкою азотом додавали 5-бром-1,1-диметиліндан (1500 мг, 6,66 ммоль, 1,0 екв.) і біс(пінаcolato)диборон (3384 мг, 13,33 ммоль, 2,0 екв.). Тверді речовини розчиняли в безводному толуолі (22 мл) і продували розчин азотом протягом 15 хвилин. Додавали KOAc (2,59 г, 19,99 ммоль, 3,0 екв.), а потім додавали $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (272 мг, 0,330 ммоль, 0,05 екв.). Флакон закривали кришкою для мікрохвильової обробки, а потім розчин нагрівали до $100\text{ }^\circ\text{C}$ і перемішували протягом ночі. Реакцію охолоджували до кімнатної температури та розводили EtOAc (100 мл). Органічний шар промивали нас. вод. NaHCO_3 , потім соляним розчином, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували через шоттівську лійку. Додавали

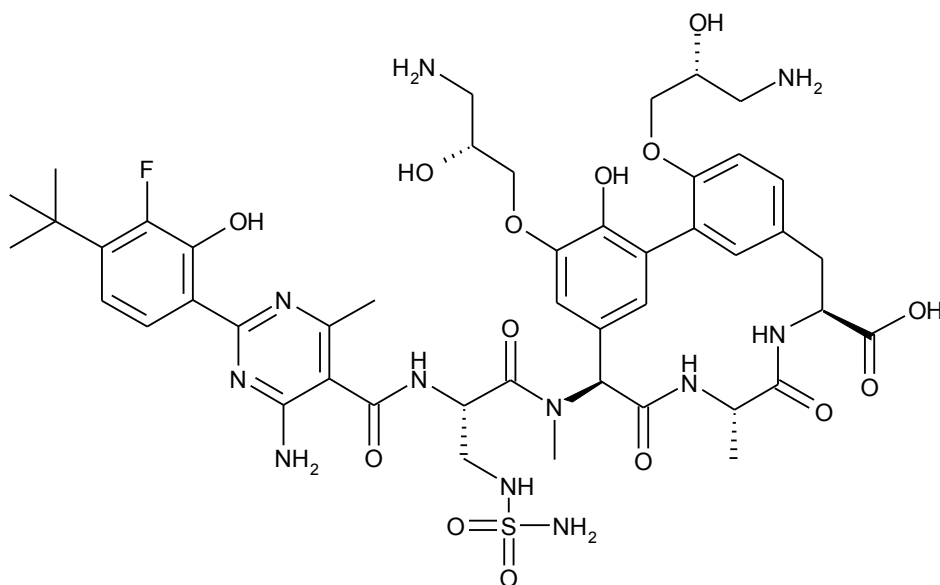
силікагель, а суспензію випаровували під зниженим тиском до чорної твердої речовини, яку очищували флеш-хроматографією (силікагель, пори 100-200, 0-20 % EtOAc у гептані) для одержання 2-(1,1-диметиліндан-5-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (1324 мг, 4,8642 ммоль, 73 % вихід) у вигляді клейкої оранжевої твердої речовини.

Етап 3: У висушену вогнем герметичну пробірку додавали метил 4-аміно-2-хлор-6-метилпіримідин-5-карбоксилат (150 мг, 0,7400 ммоль, 1,0 екв.), 1,4-діоксан (3,7201 мл) і воду (0,3618 мл). Розчин барботували потоком азоту протягом 10 хвилин. Потім до реакції додавали 2-(1,1-диметиліндан-5-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (243 мг, 0,8900 ммоль, 1,2 екв.), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (60,8 мг, 0,0700 ммоль, 0,1 екв.) і K_2CO_3 (206 мг, 1,49 ммоль, 2,0 екв.). Пробірку закривали кришкою для мікрохвильової обробки та нагрівали до 95 °C на масляній бані протягом 12 годин. Після цього періоду розчин охолоджували до кімнатної температури, додавали нас. вод. NaHCO_3 та EtOAc . Фази розділяли, водний шар екстрагували EtOAc (2×10 мл) і об'єднували органічні шари. Органічний шар промивали насиченим соляним розчином (2×20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Неочищену реакційну суміш потім очищували флеш-хроматографією (силікагель, пори 100-200, 0-50 % EtOAc у гептані) для одержання метил 4-аміно-2-(1,1-диметиліндан-5-іл)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (81 мг, 0,2601 ммоль, 35 % вихід), виділеного у вигляді жовтої твердої речовини.

Етап 4: Метил 4-аміно-2-(1,1-диметиліндан-5-іл)-6-метилпіримідин-5-карбоксилат (180 мг, 0,5800 ммоль) розчиняли у ТГФ (1,93 мл) і додавали 1,0 М водний розчин гідроксиду літію (2,31 мл, 2,31 ммоль, 4,0 екв.). Реакційну суміш нагрівали при 50 °С і перемішували протягом ночі. Реакцію охолоджували та додавали 1,0 М KHSO₄ (40 мл) і EtOAc (40 мл). Фази розділяли та водний шар екстрагували EtOAc (2 x 40 мл). Органічні шари об'єднували, промивали соляним розчином (3x40 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під зниженим тиском для одержання 4-аміно-2-(1,1-диметиліндан-5-іл)-6-метилпіримідин-5-карбонової кислоти (165 мг, 0,5549 ммоль, 96 % вихід) у вигляді білої твердої речовини яку переносили безпосередньо на наступний етап без очищення.

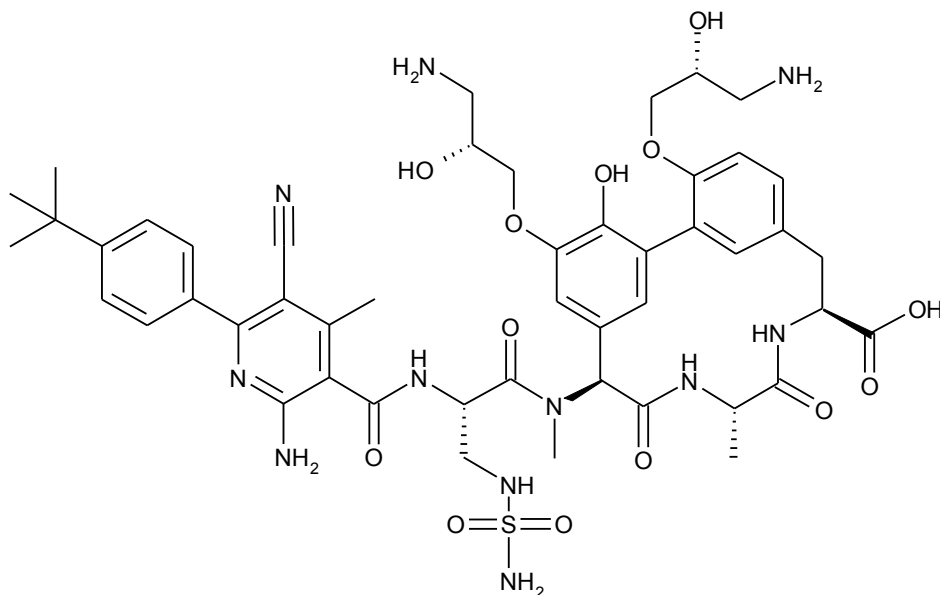
Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-2-(1,1-диметиліндан-5-іл)-6-метилпіримідин-5-карбоною кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 8,36 (с, 1H), 8,10-8,08 (м, 2H), 7,26-7,14 (м, 1H), 7,03 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,85 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,69 (с, 1H), 6,35 (с, 1H), 6,24 (с, 1H), 4,98-4,85 (м, 1H), 4,69-4,50 (м, 1H), 4,21-4,11 (м, 1H), 4,07-3,87 (м, 6H), 3,38-3,29 (м, 1H), 3,24-3,08 (м, 2H), 3,04-2,79 (м, 8H), 2,34 (с, 3H), 1,88 (т, J=7,1 Гц, 2H), 1,27-1,11 (м, 9H). РХМС (Метод 5-100 АВ, 7 хв): $R_T=1,66$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1020,5$.

Приклад 67



Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)-3-фтор-2-гідроксифеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоною кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ (ppm) 8,42 (шир с, 2H), 8,00 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,12-6,51 (м, 7H), 5,26-5,16 (м, 1H), 4,83-4,80 (м, 1H), 4,49-3,94 (м, 7H), 3,69-3,32 (м, 3H), 3,25-2,92 (м, 8H), 2,42 (с, 3H), 1,43-1,33 (м, 12H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР): $R_T=0,792$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1042,6$.

Приклад 68



10

Етап 1: До суміші 4-трет-бутилбензолборної кислоти (1150 мг, 6,46 ммоль, 1 екв.) у 1,4-діоксані (58 мл) додавали метил 2-аміно-4,6-дихлор-піридин-3-карбоксилат (1571 мг, 7,11 ммоль, 1,1 екв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (373 мг, 0,32 ммоль, 0,05 екв.), K_3PO_4 (2057 мг, 9,69 ммоль, 1,5 екв.), H_2O (5 мл) і дегазували газом N_2 . Після перемішування протягом 18 год при 60 °С, реакцію гасили водн. нас. NaHCO_3 (25 мл), розводили та потім екстрагували EtOAc (3×75 мл). Органічні шари промивали соляним розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували через целіт і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 10-50 % EtOAc у гептані) для одержання метил 2-аміно-4,6-дихлор-піридин-3-карбоксилату (1510 мг, 4,74 ммоль, 73 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

Етап 2: Суміш метил 2-аміно-6-(4-трет-бутилфеніл)-4-хлор-піридин-3-карбоксилату (500 мг, 1,57 ммоль, 1 екв.), метилборної кислоти (282 мг, 4,71 ммоль, 3 екв.), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен дихлорпаладію (II) (115 мг, 0,16 ммоль, 0,1 екв.) і K_3PO_4 (999 мг, 4,71 ммоль, 3 екв.) у дегазованому N_2 1,4-діоксані (7,8419 мл) перемішували при 110 °С протягом 1 год. Реакцію гасили водн. нас. NaHCO_3 (10 мл), розводили та потім екстрагували EtOAc (3×50 мл). Органічний шар промивали соляним розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували під зниженим тиском. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 10-50 % EtOAc у гептані) для одержання метил 2-аміно-6-(4-трет-бутилфеніл)-4-метилпіридин-3-карбоксилату (342 мг, 1,15 ммоль, 73 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

Етап 3: N-йодосукцинімід (396 мг, 1,76 ммоль, 1,5 екв.) додавали до суміші метил 2-аміно-6-(4-трет-бутилфеніл)-4-метилпіридин-3-карбоксилату (350 мг, 1,17 ммоль, 1 екв.) у ДМФ (12 мл). Реакційну суміш перемішували при 65 °С протягом 30 год. Реакцію гасили водн. нас. NaHCO_3 (20 мл) і екстрагували EtOAc (3×50 мл). Органічний шар промивали соляним розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували під зниженим тиском. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 0-80 % EtOAc у гептані) для одержання метил 2-аміно-6-(4-трет-бутилфеніл)-5-йодо-4-метилпіридин-3-карбоксилату (279 мг, 0,66 ммоль, 56 % вихід) у вигляді оранжевої твердої речовини.

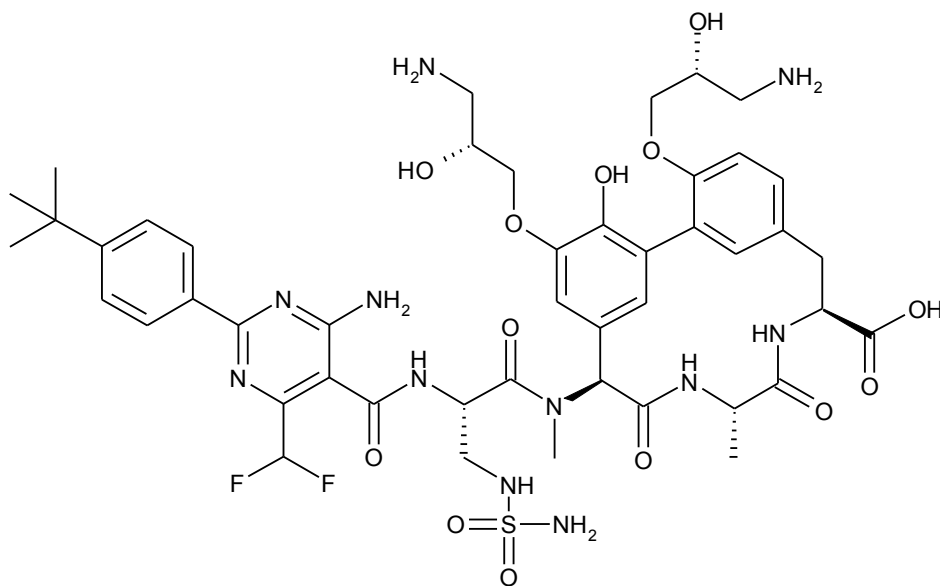
Етап 4: До суміші метил 2-аміно-6-(4-трет-бутилфеніл)-5-йодо-4-метилпіридин-3-карбоксилату (200 мг, 0,47 ммоль, 1 екв.) у дегазованому N_2 ДМА (4,7 мл) додавали

ZnCN₂ (166 мг, 1,41 ммоль, 3 екв.) і знову дегазували N₂ перед додаванням XPhos Pd G3 (74 мг, 0,09 ммоль, 0,2 екв.). Після перемішування протягом 2 год при 120 °С реакцію гасили NaHCO₃ (10 мл), розводили та потім екстрагували EtOAc (3×50 мл). Органічний шар промивали соляним розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували через целіт і концентрували під зниженим тиском для одержання метил 2-аміно-6-(4-трет-бутилфеніл)-5-ціано-4-метилпіридин-3-карбоксилату (104 мг, 0,32 ммоль, 68 % вихід) у вигляді оранжевої твердої речовини. Неочищену речовину використовували для наступного етапу без очищення.

Етап 5: 1М вод. LiOH (3,22 мл, 3,22 ммоль, 10 екв.) додавали до розчину метил 2-аміно-6-(4-трет-бутилфеніл)-5-ціано-4-метилпіридин-3-карбоксилату (104 мг, 0,32 ммоль, 1 екв.) у ТГФ (3,2 мл) і реакційну суміш перемішували при 22 °С протягом 5 год. Реакцію гасили водн. нас. NaCl (10 мл), потім екстрагували EtOAc (3×50 мл). Органічний шар промивали соляним розчином, сушили над Na₂SO₄, і концентрували під зниженим тиском для одержання [2-аміно-6-(4-трет-бутилфеніл)-5-ціано-4-метилпіридин-3-карбоніл]оксилітію (101 мг, 0,32 ммоль, 99 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. Неочищену речовину використовували для наступного етапу без очищення.

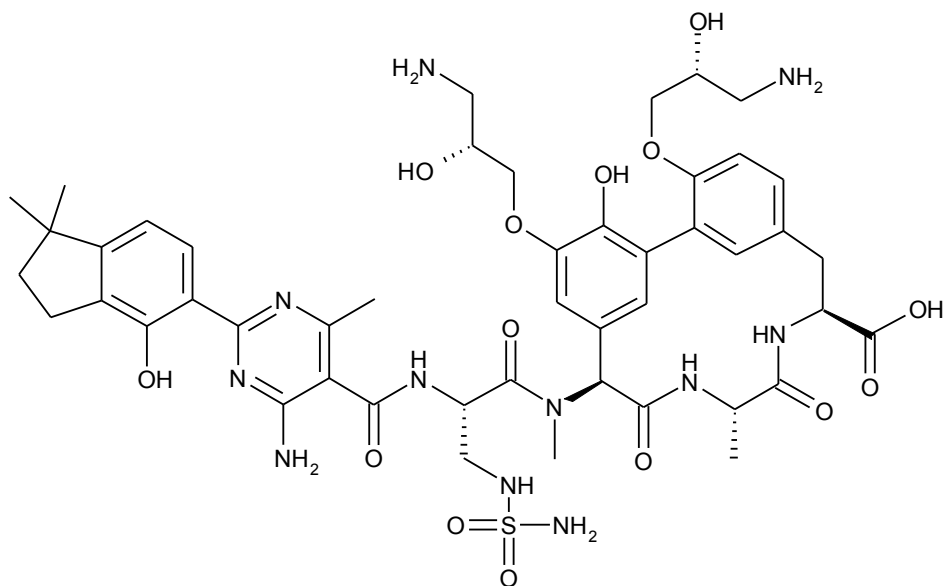
Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти [2-аміно-6-(4-трет-бутилфеніл)-5-ціано-4-метилпіридин-3-карбоніл]оксилітієм. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆+D₂O) δ 8,35 (с, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,52 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,09 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,73 (д, J=10,3 Гц, 1H), 6,37 (с, 1H), 6,26 (с, 1H), 4,95-4,91 (м, 1H), 4,63-4,58 (м, 1H), 4,14-4,07 (м, 1H), 4,06-3,91 (м, 5H), 3,38-3,34 (м, 1H), 3,26-3,22 (м, 1H), 3,15-3,11 (м, 1H), 3,01-2,90 (м, 4H), 2,87-2,76 (м, 2H), 2,70-2,66 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,34-2,32 (м, 2H), 1,30 (с, 9H), 1,22-1,14 (м, 3H). РХМС (Метод 5-100 АВ, 7 хв): R_T=2,33 хв, [M+H]⁺ = 1032,6.

Приклад 69



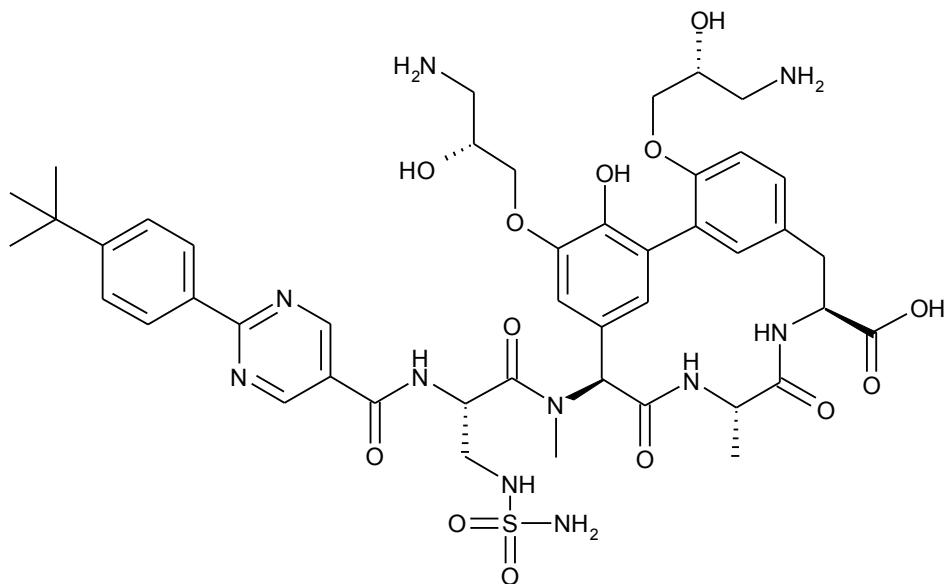
Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-2-(4-(трет-бутил)феніл)-6-(дифторметил)піримідин-5-карбоновою кислотою. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ (ppm) 8,29 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,0 с, 2H), 7,11-6,96 (м, 1H), 6,90-6,80 (м, 2H), 6,79-6,69 (м, 2H), 6,66-6,56 (м, 1H), 6,53-6,41 (м, 1H), 5,22-5,12 (м, 1H), 4,82-4,80 (м, 2H), 4,43-4,29 (м, 5H), 3,63-3,53 (м, 1H), 3,49-3,40 (м, 1H), 3,38-3,34 (м, 2H), 3,28-3,24 (м, 2H), 3,24-3,12 (м, 3H), 3,06 (с, 3H), 3,01-2,90 (м, 2H), 1,43-1,28 (м, 12H). РХМС (Метод 5-95 АВ, IEP): R_T=0,825 хв, [M+H]⁺ = 1044,4.

Приклад 70



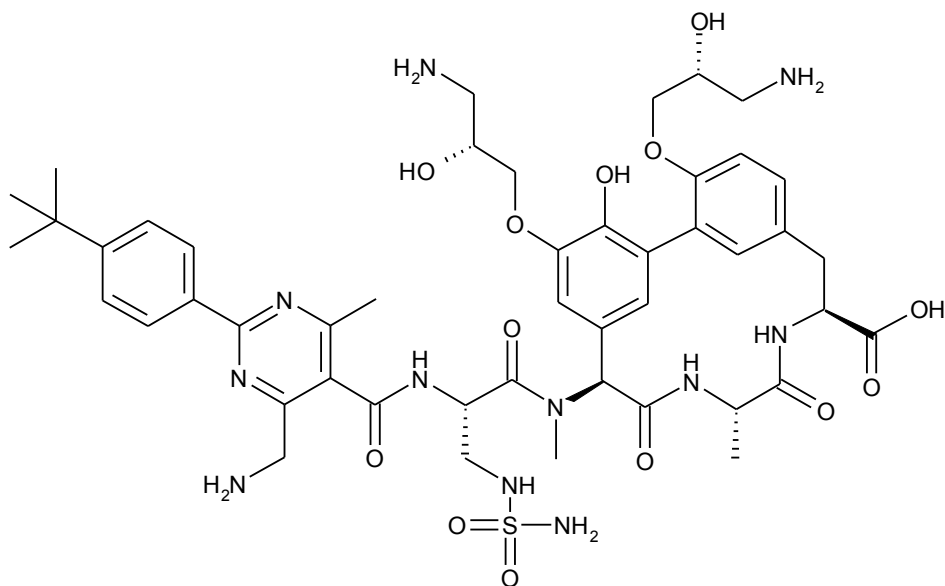
Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-аміно-2-(4-гідрокси-1,1-диметил-2,3-дигідро-1H-інден-5-іл)-6-метилпіримідин-5-карбоновою кислотою, яка була одержана згідно з процедурами, описаними в Прикладі 52. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ (ppm) 8,41 (шир с, 1H), 8,2 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,05 (шир с, 1H), 6,93-6,73 (м, 3H), 6,7 (д, $J=8$ Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,5 (шир с, 1H), 5,23-5,13 (м, 1H), 4,8 (шир с, 1H), 4,43 (шир с, 1H), 4,27-3,97 (м, 6H), 3,66-3,54 (м, 1H), 3,41-3,32 (м, 1H), 3,28-2,98 (м, 9H), 2,89-2,81 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,00-1,91 (м, 2H), 1,36 (шир д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,26 (с, 6H). РХМС (Метод 5-95 АВ, IEP): $R_T=0,795$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1036,5$.

Приклад 71



Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 2-(4-(трет-бутил)феніл)піримідин-5-карбоновою кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ (ppm) 9,21-9,13 (м, 2H), 8,47-8,25 (м, 3H), 7,55-7,49 (м, 2H), 7,10-6,35 (м, 5H), 4,30-3,37 (м, 10H), 3,25-2,74 (м, 8H), 1,39-1,36 (м, 12H). РХМС (Метод 5-95 АВ, IEP): $R_T=0,814$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 979,6$.

Приклад 72



Етап 1: Ацетилацетонат міді (II) (237 мг, 0,905 ммоль) додавали до суміші трет-бутил
 5 ацетоацетату (3,0 мл, 18,1 ммоль) і етил ціаноформату (1,8 мл, 18,2 ммоль) у ДХМ (12,1
 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 год потім
 концентрували під зниженим тиском. Залишок очищували за допомогою колонкової
 хроматографії (силікагель, пори 100-200, 0-60 % EtOAc у гептані) для одержання О1-
 трет-бутил О4-етил (Е)-2-ацетил-3-аміно-бут-2-енедіоату (1,73 г, 37,2 % вихід) у вигляді
 темно-сірої олії (суміш двох геометричних ізомерів).

Етап 2: 1,1,3,3-тетраметилгуанідин (1,69 мл, 13,5 ммоль) додавали до суміші О1-
 10 трет-бутил О4-етил (Е)-2-ацетил-3-аміно-бут-2-енедіоату (1,73 г, 6,72 ммоль) і 4-трет-
 бутилбензамідину (1,30 г, 7,40 ммоль) у ДХМ (13,4 мл). Реакційну суміш перемішували
 при кімнатній температурі протягом 16 год, потім гасили 1 М водн. KHSO₄. Суміш
 екстрагували EtOAc (3х). Органічні шари об'єднували, сушили над Na₂SO₄, фільтрували
 15 та концентрували під зниженим тиском. Залишок очищували за допомогою колонкової
 хроматографії (силікагель, пори 100-200, 0-10 % MeOH у ДХМ) для одержання вказаної в
 заголовку сполуки 5-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-трет-бутилфеніл)-6-метилпіримідин-4-
 карбонової кислоти (1,21 г, 48,6 % вихід) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Етап 3: Ізобутил хлорформат (501 мкл, 3,86 ммоль) додавали до суміші 5-трет-
 20 бутоксикарбоніл-2-(4-трет-бутилфеніл)-6-метилпіримідин-4-карбонової кислоти (1,30 г,
 3,51 ммоль) і триетиламіну (538 мкл, 3,86 ммоль) у ТГФ (35 мл) при 0 °С. Реакційну
 суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв, потім охолоджували до 0
 °С. Додавали борогідрид літію (255 мг, 12,3 ммоль) і реакційну суміш перемішували при
 кімнатній температурі протягом 1 год 30 хв. MeOH (10 мл) додавали при 0 °С, а потім
 25 додавали насичений водний NH₄Cl. Суміш потім нагрівали до кімнатної температури та
 екстрагували EtOAc (3х). Органічні шари об'єднували, промивали соляним розчином,
 сушили над Na₂SO₄ і концентрували під зниженим тиском. Залишок очищували за
 допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 0-10 % MeOH у ДХМ)
 30 для одержання трет-бутил 2-(4-трет-бутилфеніл)-4-(гідроксиметил)-6-метилпіримідин-5-
 карбоксилату (679 мг, 54,3 % вихід) у вигляді жовтої олії.

Етап 4: Тетрабромід карбону (444 мг, 1,34 ммоль), трифенілфосфін (367 мг, 1,40
 ммоль) й азид натрію (396 мг, 6,09 ммоль) додавали до суміші трет-бутил 2-(4-трет-
 35 бутилфеніл)-4-(гідроксиметил)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (434 мг, 1,22 ммоль) у
 ДМФ (8,1 мл). Потім додавали триетиламін (373 мкл, 2,68 ммоль) і перемішували
 реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 1 год. Додавали додаткові порції
 тетраброміду карбону (444 мг, 1,34 ммоль), трифенілфосфіну (367 мг, 1,40 ммоль) і
 триетиламіну (373 мкл, 2,68 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімнатній
 температурі протягом 16 год. Реакційну суміш розводили EtOAc, а потім промивали
 40 насиченим водним NaHCO₃, водою та соляним розчином. Органічні шари об'єднували,
 сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Неочищений
 продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 0-

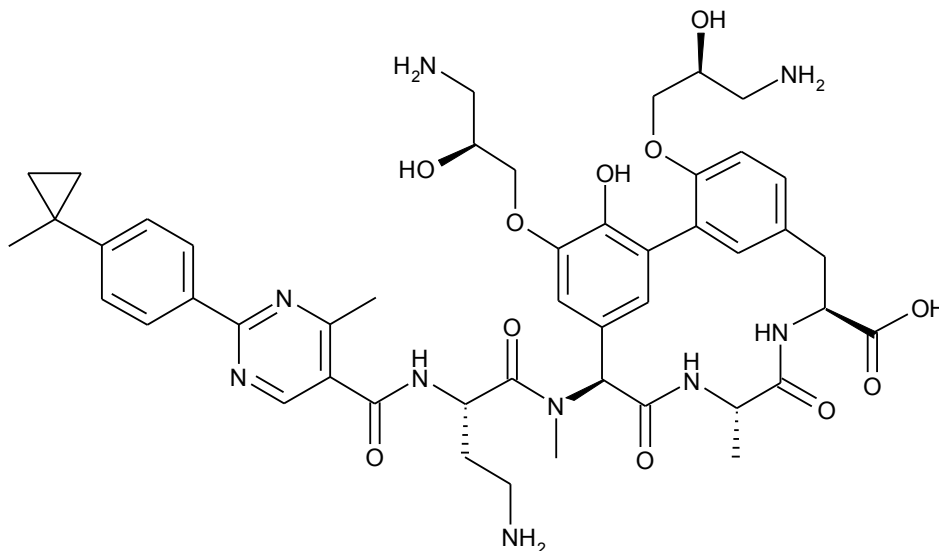
20 % EtOAc у гептані) для одержання трет-бутил 4-(азидометил)-2-(4-трет-бутилфеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (315 мг, 67,8 % вихід) у вигляді жовтої олії.

Етап 5: Фмок-хлорид (384 мг, 1,49 ммоль) і карбонат натрію (182 мг, 1,71 ммоль) додавали до суміші трет-бутил 4-(азидометил)-2-(4-трет-бутилфеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (436 мг, 1,14 ммоль) в етанолі (8,7 мл). Реакційну суміш продували N_2 протягом 5 хв, потім додавали паладій на карбоні (10 % завантаження), 55 % вологості (122 мг, 0,114 ммоль). Реакцію продували H_2 протягом 5 хв, потім перемішували в атмосфері H_2 (1 атм) протягом 16 год. Реакційну суміш продували N_2 . Додавали додаткові порції карбонату натрію (121 мг, 1,14 ммоль) і Фмок-хлориду (147 мг, 0,568 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год, а потім фільтрували через целіт. Осад на фільтрі промивали MeOH, потім фільтрат концентрували під зниженим тиском. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, пори 100-200, 0-30 % EtOAc у гептані) для одержання трет-бутил 2-(4-трет-бутилфеніл)-4-[(9Н-фторен-9-ілметоксикарбоніламіно)метил]-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (487 мг, 73,8 % вихід) у вигляді безбарвної олії.

Етап 6: Трифтороцтову кислоту (6,5 мл) додавали до суміші трет-бутил 2-(4-трет-бутилфеніл)-4-[(9Н-фторен-9-ілметоксикарбоніламіно)метил]-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (487 мг, 0,843 ммоль) у ДХМ (13 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год, потім концентрували під зниженим тиском. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (С-18, 5-70 % ацетонітрил у 10 мМ водної NH_4HCO_2) для одержання 2-(4-трет-бутилфеніл)-4-[(9Н-фторен-9-ілметоксикарбоніламіно)-метил]-6-метилпіримідин-5-карбонової кислоти (303 мг, 68,9 % вихід) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

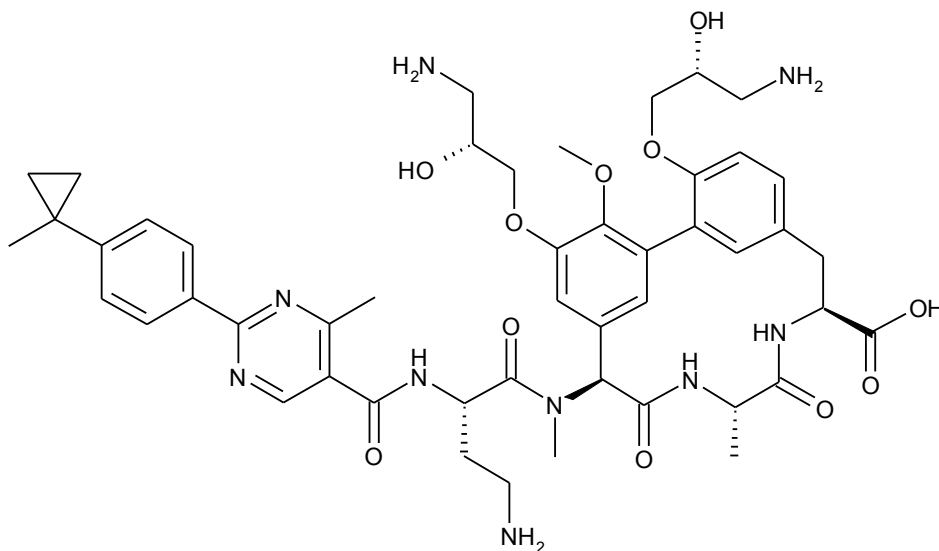
Вказана в заголовку сполука була одержана, як описано в Прикладі 1, шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 2-(4-трет-бутилфеніл)-4-[(9Н-флуорен-9-ілметоксикарбоніламіно)-метил]-6-метилпіримідин-5-карбоною кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO+H_2O$) δ 8,40 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 8,34 (с, 2H), 7,55 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,09-7,00 (м, 1H), 6,93-6,85 (м, 1H), 6,77-6,71 (м, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,38 (с, 1H), 6,26 (с, 1H), 5,13-5,05 (м, 1H), 4,62 (q, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,18-3,85 (м, 9H), 3,39-3,30 (м, 2H), 3,28-3,18 (м, 1H), 3,18-3,09 (м, 1H), 3,08-2,75 (м, 7H), 2,55 (с, 3H), 1,32 (с, 9H), 1,17 (д, $J=6,7$ Гц, 3H). РХМС (Метод 5-100 АВ, 7 хв): $R_T=1,46$ хв, $[M+H]^+ = 1022,5$.

Приклад 73



Вказана в заголовку сполука була одержана із використанням процедури Прикладу 1 шляхом заміщення сполуки 10 у Прикладі 17 сполукою 10, описаною в процедурі В, шляхом заміщення трет-бутил (5R)-5-[(3-нітрофеніл)сульфонілоксиметил]-2-оксо-оксазолідин-3-карбоксилату на етапі 3 трет-бутил (5S)-5-[(3-нітрофеніл)сульфонілоксиметил]-2-оксо-оксазолідин-3-карбоксилатом і шляхом заміщення 1-(4-(трет-бутил)феніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-карбонової кислоти 4-

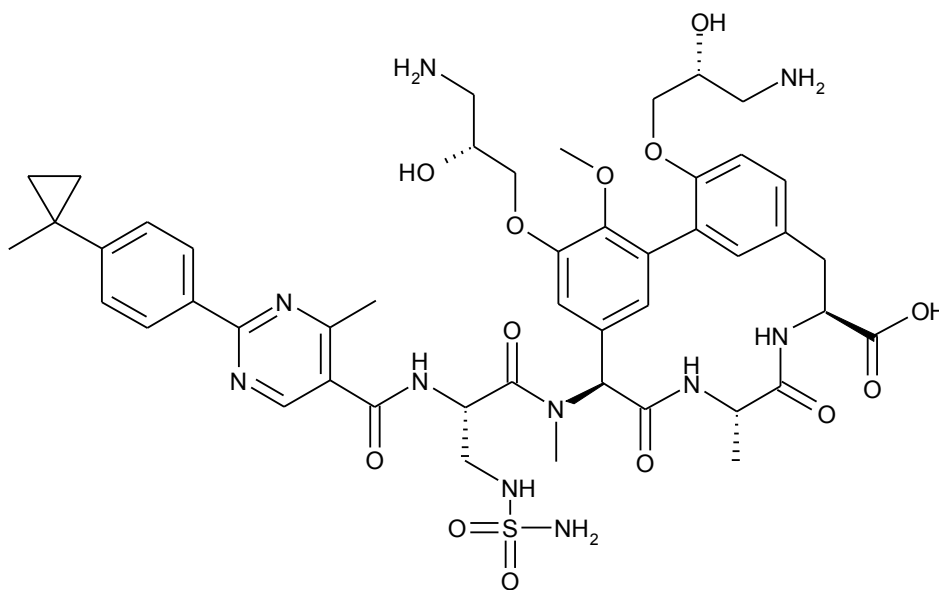
метил-2-(4-(1-метилциклопропіл)феніл)піримідин-5-карбоною кислотою одержаною, як описано в Прикладі 5. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- D_2O) δ 8,91 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,30 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,36 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,20 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,31 (с, 1H), 6,25 (с, 1H), 4,95-4,88 (м, 1H), 4,74-4,61 (м, 2H), 4,14-4,05 (м, 1H), 4,05-3,95 (м, 4H), 3,92-3,85 (м, 1H), 3,33-3,25 (м, 1H), 3,13-2,75 (м, 10H), 2,62 (с, 3H), 2,38 (с, 15H), 2,12-1,92 (м, 2H), 1,42 (с, 3H), 1,18 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 0,96-0,89 (м, 2H), 0,88-0,82 (м, 2H). РХМС (Метод 5-100 АВ, 7 хв): $R_T=1,45$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 926,6$.
Приклад 74



10

Вказана в заголовку сполука була одержана із використанням Загальної процедури Б. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ (ppm) 8,83 (с, 1H), 8,35 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,38 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,20-7,14 (м, 1H), 7,03-6,91 (м, 2H), 6,82 (с, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,47 (с, 1H), 5,18-5,06 (м, 1H), 4,84-4,76 (м, 2H), 4,61-4,50 (м, 1H), 4,35-3,92 (м, 6H), 3,60 (с, 3H), 3,26-3,00 (м, 10H), 2,77-2,67 (м, 3H), 2,38-2,12 (м, 2H), 1,47 (с, 3H), 1,37 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 0,97-0,91 (м, 2H), 0,89-0,81 (м, 2H). РХМС (Метод 5-95 АВ, IEP): $R_T=0,764$ хв, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 940,4$.
Приклад 75

15



20

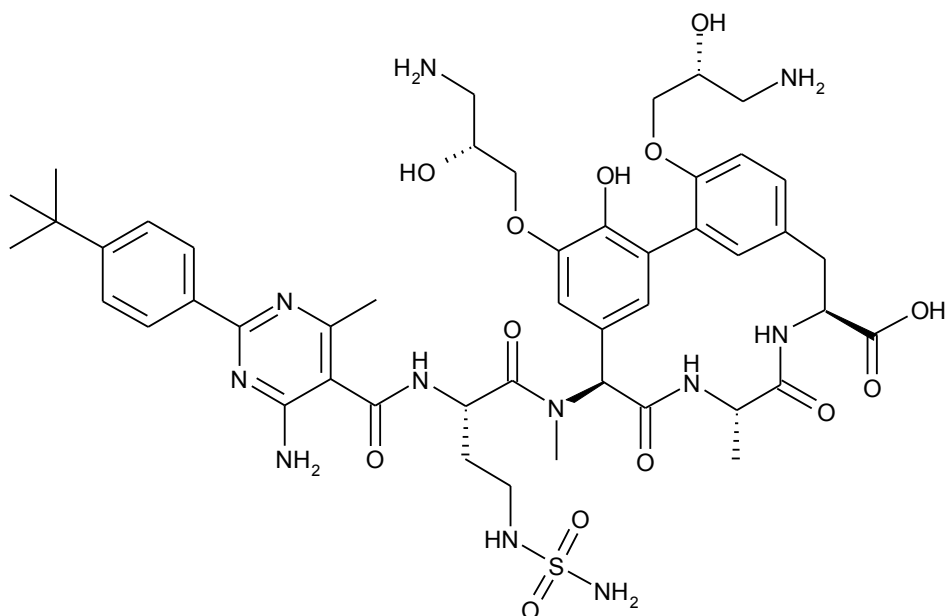
Вказана в заголовку сполука була одержана із використанням Загальної процедури Б. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ (ppm) 8,46 (шир с, 1H), 8,21 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,50 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,40-7,20 (м, 1H), 7,11 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,91-6,83 (м, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,57 (с, 1H), 5,24-5,17 (м, 1H), 4,85-4,78 (м, 2H), 4,46-4,39 (м, 1H), 4,38-4,28 (м,

25

1H), 4,27-4,20 (м, 2H), 4,19-4,10 (м, 2H), 4,09-3,94 (м, 3H), 3,70-3,56 (м, 2H), 3,55-3,45 (м, 3H), 3,43-3,34 (м, 1H), 3,25-3,12 (м, 2H), 3,10 (с, 3H), 3,08-2,94 (м, 3H), 2,49 (с, 3H), 1,41-1,31 (м, 12H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР): $R_T=0,636$ хв, $[M+H]^+ = 1022,6$.

Приклад 76

5



Вказана в заголовку сполука була одержана із використанням Загальної процедури Б. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ (ppm) 8,34 (шир с, 1H), 8,20 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,50 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,12 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,94-6,79 (м, 3H), 6,60 (с, 1H), 6,50 (с, 1H), 5,15-5,03 (м, 1H), 4,83-4,72 (м, 1H), 4,52-4,42 (м, 1H), 4,26-4,02 (м, 6H), 3,28-3,00 (м, 11H), 2,47 (с, 3H), 2,23-2,06 (м, 1H), 2,03-1,85 (м, 1H), 1,39-1,34 (м, 12H). РХМС (Метод 5-95 АВ, ІЕР): $R_T=0,767$ хв, $[M+H]^+ = 1022,6$.

Біологічний аналіз

Приклад Б1: Аналіз LepB

Антимікробну активність *in vitro* кожної сполуки визначали шляхом вимірювання мінімальних інгібувальних концентрацій (МИК) із використанням техніки мікророзведення середовища для росту, затвердженої Інститутом клінічних та лабораторних стандартів (CLSI) (Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard-Eighth Edition. CLSI document M07-A8. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards; 2009). Антибактеріальну активність вимірювали проти штамів *Escherichia coli* ATCC 25922 (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 (*K. pneumoniae*), *Acinetobacter baumannii* ATCC 17978 (*A. baumannii*) і *Pseudomonas aeruginosa* PA01 (*P. aeruginosa*), кожен з яких є представником клінічно значущих грамнегативних видів. Клітини інокулювали на чашки з агаром Мюллера - Хінтона та вирощували при 37 °C протягом 16-18 годин. Суспензії посівів готували шляхом зіскрібання клітин у 1 мл досліджуваного середовища (катіонно скоригований бульйон Мюллера - Хінтона II) і розведення до кінцевої 0,01 ОГ 600 нм.

Тестові сполуки були одержані в ДМСО в концентрації 64 мкг/мл. Сполуки були випробувані в кількох різних форматах розведень. У протоколі 1 початкові розчини сполук розводили в середовищі для тестування в концентрації 64 мкг/мл і робили серійні 2-кратні розведення в тому самому середовищі, в 96-лункових планшетах для мікротитрування з U-подібним дном, для загальної кількості 10 концентрацій сполук. У протоколі 2 початкові розчини сполук розводили в середовищі для тестування в концентрації 4 мкг/мл і робили серійні 2-кратні розведення в тому самому середовищі, в 96-лункових планшетах для мікротитрування з U-подібним дном, для загальної кількості 10 концентрацій сполук. У протоколі 3 планшетах сполук розводили в середовищі для тестування в концентрації 0,5 мкг/мл із серійними 2-кратними розведеннями, як описано вище. У протоколі 4 планшетах сполук розводили в середовищі для тестування в концентрації 0,13 мкг/мл із серійними 2-кратними розведеннями, як описано вище. Суспензії культур додавали до 2-кратних серійних розведень досліджуваних сполук до

кінцевої густини 0,0005 ОГ 600 нм й інкубували при 35 °С протягом 22 годин. Після інкубації планшети оглядали візуально та найнижчу концентрацію досліджуваної сполуки, яка повністю запобігала росту бактерій, відмічали як МІК. Для визначення антимікробної активності у присутності білків плазми, МІК також визначали в середовищі для росту, доповненому 50 % сироваткою. Бактеріальну культуру та планшети для розведення досліджуваної сполуки готували з використанням того самого протоколу, що описаний вище для стандартного аналізу МІК, за винятком використання суміші 50 % об./об. катіонно скоригованого бульйона Мюллера - Хінтона II і 50 % об./об. стерильної фільтрованої сироватки миші (Equitech-Bio) замість 100 % катіонно скоригованого бульйона Мюллера - Хінтона II. Результати наведені в Таблиці 3 (мікромолярні значення МІК, IC₅₀).

Приклад Б2: Вимірювання споживання кисню

Виділення мітохондрій печінки

Самців щурів Sprague-Dawley (віком 8-10 тижнів) умертвили за допомогою передозування вуглекислого газу. Печінку миттєво виймали та поміщали в крижаний фосфатно-сольовий буфер (ФСБ) перед процесом виділення. Мітохондрії виділяли за допомогою набору для виділення мітохондрій MitoCheck® (Cayman Chemical, № 701010, Ann Arbor, MI) відповідно до інструкцій виробника. Коротко, приблизно 10-14 грамів тканин печінки були дрібно подрібнені за допомогою ножиць і кілька разів промиті крижаним ФСБ, а потім буфером для виділення Mito. Подрібнені тканини гомогенізували з 30 мл буфера для гомогенізації Mito в 40 мл гомогенізаторі та гладкому скляному подрібнювачі. Гомогенат розподіляли по двох чистих полікарбонатних пробірках по 30 мл і центрифугували при 1000×g, 4 °С, протягом 3 хвилин. Супернатант піддавали подальшому центрифугуванню при 10000×g, 4 °С, протягом 10 хвилин. Супернатант видаляли, а мітохондріальний осад суспендували в буфері для виділення Mito за допомогою скляної палички для перемішування та зберігали на льоду до використання. Концентрацію білка в мітохондріях визначали за допомогою набору для аналізу білка з біцінхоніновою кислотою (Thermo Scientific, Waltham, MA).

Вимірювання споживання кисню

Споживання кисню контролювали, як, по суті, описано в Will et al., "Analysis of mitochondrial function using phosphorescent acid-sensitive probes", Nature Protocols Vol. 1(6) (2006) 2563. Коротко, ізольовані мітохондрії (50 мкг мітохондріальних білків/стан 3 (S3) мітохондріального дихання для ідентифікації інгібітора, 100 мкг/S2 для ідентифікації роз'єднувача) інкубували зі сполуками в 25 мкл буфера для вимірювання (МВ: 250 мМ сахарози, 15 мМ KCl, 1 мМ EGTA, 5 мМ MgCl₂, 30 мМ K₂HPO₄, pH 7,4), що містив 1 % ДМСО, на льоду протягом 1 години, потім змішували з 25 мкл субстратної суміші, що містила чутливий до кисню фосфоресцентний барвник (MitoXpress Xtra, Agilent, Santa Clara, CA), глутамат (25 мМ, G1626, Sigma, St. Louis, MO), малат (25 мМ, M6413, Sigma), АДФ (3,3 мМ, A2754, Sigma, тільки для S3 мітохондріального дихання), БСА без жирних кислот (0,1 %, A0281, Sigma) і специфічний до комплексу II інгібітор TTFA (2 мМ, T27006, Sigma для оцінки мітохондріального дихання комплексу I із глутаматом/малатом) у 384-лунковому планшеті з чорними стінками/прозорим дном. Суміші покривали мінеральною олією HS (Agilent) за допомогою піпетки Vialflo 384 (Integra, Hudson, NH). Споживання кисню вимірювали протягом 30 хв при 30 °С за допомогою спектрофлуориметра (FLUOstar Omega, BMG Labtech, Cary, NC). Контрольний носій ДМСО й антиміцин (10 мкМ) використовували для визначення 0 % та 100 % інгібування в S3. У S2 для визначення 0 % і 100 % роз'єднання використовували ДМСО і FCCP (0,5-1 мкМ). Для розрахунків використовували площу під кривою, як правило, в діапазоні 0-12 хв (S3) або 0-24 хв (S2). Для оцінки якості експерименту використовували IC₅₀ або UC₅₀ (концентрація роз'єднання), концентрацію, яка викликає 50 % інгібування або максимальної активації (роз'єднання) споживання кисню. Дані були представлені у мкМ (на 50 мкг (S3) або 100 мкг (S2) мітохондріальних білків). Сполуки з IC₅₀: < 100 мкМ (S3) та/або UC₅₀: < 200 мкМ (S2) вважали високоризиковими щодо мітохондріальної токсичності. Сполуки з 25-50 % змінами інгібування та/або роз'єднання були віднесені до категорії середнього ризику, тоді як сполуки зі змінами > 25 % вважаються такими, що реагують.

Токсичність, пов'язана з мітохондріальною дисфункцією, створила проблему для перспективних потенційних антибіотиків, як і для інших видів терапевтичних засобів. Аналіз швидкості споживання кисню мітохондріями (OCR) вважається надійним індикатором потенційної токсичності внутрішніх органів, яка може виникнути при

- застосуванні потужних антибіотиків. Карбоксилатні сполуки винаходу демонструють несподівано нижчу токсичність, ніж аналоги ариломіцину "гліцин нітрилу" попереднього рівня техніки (див., наприклад, WO 2018/149419) в аналізі швидкості споживання кисню мітохондріями (OCR). Наведені сполуки в цілому мають значення IC_{50} OCR, які на порядок кращі в порівнянні з такими сполуками. Ілюстративні значення OCR для сполук за винаходом наведені в Таблиці 3.

Таблиця 3

Пр. №	Показник IC_{50} швидкості споживання кисню мітохондріями (мкМ)
2	261
7	> 250
8	28
14	> 250
16	33
18	119
19	> 250
20	> 250
23	22
24	> 200
27	20
28	> 250
30	> 250
32	> 100
38	> 100
43	> 100
44	44
47	> 100
50	> 100
62	> 100
64	> 100
66	69
69	44
70	48
72	> 200

- Сполуки винаходу ефективні проти грамнегативних бактерій та, що дивно, є ефективними проти неферментуючих бактерій. Значення МІК були визначені для кожної із сполук як у "середовищі для росту", так і в сироваткових аналізах, оскільки аналіз на основі сироватки точніше відображає дію сполук як антибіотика у фізіологічних умовах. Значення МІК сироватки для репрезентативних сполук проти *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Acinetobacter baumannii* наведені в Таблиці 4.

Таблиця 4

Пр. №	<i>E. coli</i> 25922 Сироваткова МІК (мкМ)	<i>K. pneumoniae</i> 700603 Сироваткова МІК (мкМ)	<i>P. aeruginosa</i> 01 Сироваткова МІК (мкМ)	<i>A. baumannii</i> 17978 Сироваткова МІК (мкМ)
1	3	1,5	16	24
2	0,5	0,5	3,3	11
3	0,5	0,5	4	12
4	1	0,75	12	24
5	0,63	0,88	20	12
6	0,75	0,75	16	16
7	0,42	0,46	4,3	9,3
8	0,38	0,5	7	16
9	6	1,5	32	32
10	0,5	1	32	32
11	4	4	64	16

Таблиця 4

Пр. №	E. coli 25922 Сироваткова МІК (мкМ)	K. pneumoniae 700603 Сироваткова МІК (мкМ)	P. aeruginosa 01 Сироваткова МІК (мкМ)	A. baumannii 17978 Сироваткова МІК (мкМ)
12	2	3	16	16
13	1,5	1,5	24	32
14	1,5	2	48	32
15	0,5	0,5	8	8
16	0,44	0,63	6	12
17	1	1	64	16
18	0,25	0,25	4	8
19	0,25	0,25	8	16
20	0,58	0,46	64	16
21	0,38	0,25	48	16
22	1	0,5	32	32
23	0,22	0,16	16	8
24	0,5	0,25	16	16
25	1	0,5	64	16
26	1	0,75	64	24
27	0,25	0,25	8	12
28	0,21	0,17	43	11
29	2,7	1,8	64	32
30	1	0,75	16	32
31	1	0,75	48	32
32	0,25	0,25	16	4
33	1	1	8	48
34	0,5	0,75	12	16
35	0,5	0,5	8	16
36	0,75	1	16	16
37	0,5	0,5	4	8
38	0,5	0,5	12	16
39	1,5	2	8	24
40	0,75	0,5	8	16
41	1	1	16	16
42	0,5	0,75	4	8
43	0,25	0,25	8	8
44	0,5	0,5	4	8
45	0,5	0,5	3	8
46	0,5	0,5	16	8
47	0,25	0,25	16	16
48	0,75	1	3	16
49	0,5	1	8	16
50	0,75	0,75	4	8
51	0,19	0,13	8	8
52	0,5	1	8	16
53	0,38	0,5	3	6
54	0,38	0,5	4	8
55	0,19	0,19	6	6
56	0,25	0,5	3	6
57	0,75	1	8	16
58	4	4	16	48
59	1	1	4	16
60	0,5	0,75	4	12
61	0,38	0,5	3	16
62	1	1	6	16
63	1	0,5	16	16
64	0,5	0,5	4	8

Таблиця 4

Пр. №	E. coli 25922 Сироваткова МІК (мкМ)	K. pneumoniae 700603 Сироваткова МІК (мкМ)	P. aeruginosa 01 Сироваткова МІК (мкМ)	A. baumannii 17978 Сироваткова МІК (мкМ)
65	1	1	16	32
66	0,75	0,75	6	12
67	0,5	1	4	16
68	1,5	1	6	16
69	0,25	0,38	6	4
70	0,5	1	4	16
71	0,25	0,5	8	8
72	0,5	0,31	8	14
73	0,38	0,25	64	16
74	0,5	0,5	64	32
75	0,75	0,5	8	16
76	2	1,5	16	24

Наприклад, сполуки за винаходом показують несподівано хороші значення МІК щодо *Acinetobacter baumannii* в сироватковому аналізі. Таблиця 5 нижче демонструє показники сироваткового МІК проти *Acinetobacter baumannii* для кожної сполуки.

5

Таблиця 5

Пр. №	<i>Acinetobacter baumannii</i> 17978 Сироваткова МІК (мкМ)
1	24
2	11
3	12
4	24
5	12
6	16
7	9,3
8	16
9	32
10	32
11	16
12	16
13	32
14	32
15	8
16	12
17	16
18	8
19	16
20	16
21	16
22	32
23	8
24	16
25	16
26	24
27	12
28	11
29	32
30	32
31	32
32	4
33	48

Таблиця 5

Пр. №	Acinetobacter baumannii 17978 Сироваткова МІК (мкМ)
34	16
35	16
36	16
37	8
38	16
39	24
40	16
41	16
42	8
43	8
44	8
45	8
46	8
47	16
48	16
49	16
50	8
51	8
52	16
53	6
54	8
55	6
56	6
57	16
58	48
59	16
60	12
61	16
62	16
63	16
64	8
65	32
66	12
67	16
68	16
69	4
70	16
71	8
72	14
73	16
74	32
75	16
76	24

Швидкість споживання кисню мітохондріями та значення МІК сироватки щодо *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Acinetobacter baumannii* для сполук Таблиці 1 наведені в Таблицях 6 і 7 відповідно.

5

Таблиця 6

Ср. №	Показник IC ₅₀ швидкості споживання кисню мітохондріями (мкМ)
254	20
582	10

Таблиця 7

Ср. №	E. coli 25922 Сироваткова МІК (мкМ)	K. pneumoniae 700603 Сироваткова МІК (мкМ)	P. aeruginosa 01 Сироваткова МІК (мкМ)	A. baumannii 17978 Сироваткова МІК (мкМ)
254	0,19	0,73	13	9,3
561-15	2	4	64	64
563	0,75	0,75	64	64
582	0,29	0,25	1,5	2
586	0,094	0,094	2	2
633	0,063	0,063	4	5
638	0,75	1	64	64
639	0,5	1	64	64
640	0,5	0,75	64	64
641	0,75	1	64	64
642	25	1,1	53	71
643	2,3	4,6	73	73
644	1,2	4,6	74	74
645	0,53	0,55	67	67
646	0,55	0,58	69	69
647	0,5	1	64	64
648	0,6	1,3	> 128	> 96
649	1	2	64	64

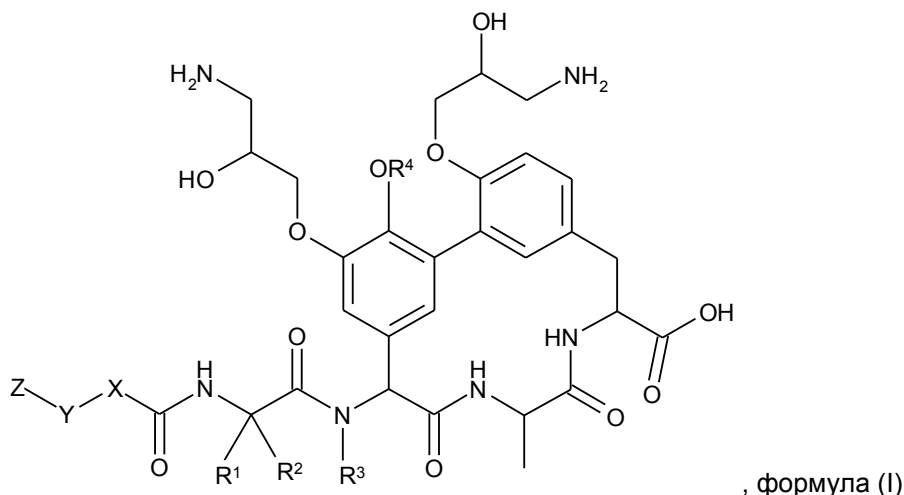
Приклад В1: Гелеві композиції для місцевого застосування

Для одержання фармацевтичної гелевої композиції для місцевого застосування 100 мг сполуки, розкритої в цьому документі, змішують із 1,75 г гідроксипропілцелюлози, 10 мл пропіленгліколю, 10 мл ізопропілміристату та 100 мл очищеного спирту USP. Одержану гелеву суміш потім заключають у контейнери, такі як пробірки, які придатні для місцевого застосування.

Хоча переважні варіанти реалізації цього винаходу були показані та описані в цьому документі, для фахівця в цій галузі техніки буде очевидно, що такі варіанти реалізації надані лише як приклад. Численні варіації, зміни та заміни тепер будуть очевидними для фахівця у цій галузі техніки без відхилення від винаходу. Слід розуміти, що різні альтернативи варіантів реалізації, описаних у цьому документі, можуть бути використані при реалізації винаходу. Передбачається, що нижченаведені пункти формули винаходу визначають обсяг винаходу та охоплюють способи та структури в межах пунктів цієї формули винаходу та їх еквівалентів.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер:



де:

R^1 являє собою H або $-(C_1-C_6)$ алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома R^{1a} ; кожен R^{1a} незалежно являє собою галоген, $-CN$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$ або $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$,

5 R^2 являє собою H або $-(C_1-C_6)$ алкіл,

R^3 являє собою H або $-(C_1-C_6)$ алкіл, R^4 являє собою H або $-(C_1-C_6)$ алкіл;

X являє собою (C_2-C_7) гетероциклоалкілен або 5-10-членний гетероарилен; причому (C_2-C_7) гетероциклоалкілен або 5-10-членний гетероарилен є необов'язково заміщеними одним, двома або трьома R^X ;

10 кожен R^X незалежно являє собою галоген, $-CN$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_1-C_6)$ галогеналкіл, $-(C_1-C_6)$ гідроксіалкіл або $-(C_1-C_6)$ аміноалкіл; або два R^X на одному атомі карбону разом утворюють оксо;

Y являє собою зв'язок, (C_2-C_7) гетероциклоалкілен, (C_6-C_{10}) арилен або 5-10-членний гетероарилен; причому (C_2-C_7) гетероциклоалкілен, (C_6-C_{10}) арилен і 5-10-членний гетероарилен є необов'язково заміщеними одним, двома або трьома R^Y ;

15 кожен R^Y незалежно являє собою галоген, $-CN$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_1-C_6)$ галогеналкіл, $-(C_1-C_6)$ гідроксіалкіл або $-(C_1-C_6)$ аміноалкіл; або два R^Y на одному атомі карбону разом утворюють оксо;

20 Z являє собою галоген, $-OR^{10}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-(C_1-C_{12})$ алкіл, $-(C_1-C_{12})$ галогеналкіл, $-(C_1-C_{12})$ гідроксіалкіл, $-(C_1-C_{12})$ аміноалкіл, $-(C_3-C_9)$ циклоалкіл, $-(C_2-C_7)$ гетероциклоалкіл або (C_6-C_{10}) арил; причому (C_1-C_{12}) алкіл, (C_3-C_9) циклоалкіл, (C_2-C_7) гетероциклоалкіл, (C_6-C_{10}) арил є необов'язково заміщеними одним, двома або трьома R^Z ;

кожен R^Z незалежно являє собою галоген, $-OR^{10}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл або $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл;

25 кожен R^{10} незалежно являє собою H, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_1-C_6)$ галогеналкіл або $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, кожен R^{12} та R^{13} незалежно являє собою H, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_1-C_6)$ галогеналкіл або $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл;

кожен R^a незалежно являє собою H, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_1-C_6)$ галогеналкіл або $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл;

кожен R^b незалежно являє собою $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_1-C_6)$ галогеналкіл або $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл; та

30 кожен R^c та R^d незалежно являє собою H, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_1-C_6)$ галогеналкіл або $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл.

2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де R^2 являє собою H.

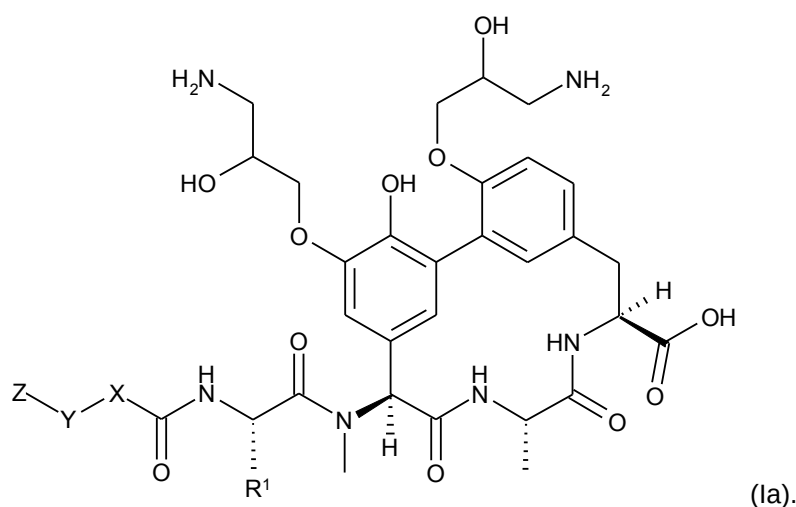
3. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де R^3 являє собою $-(C_1-C_6)$ алкіл.

4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де R^3 являє собою метил.

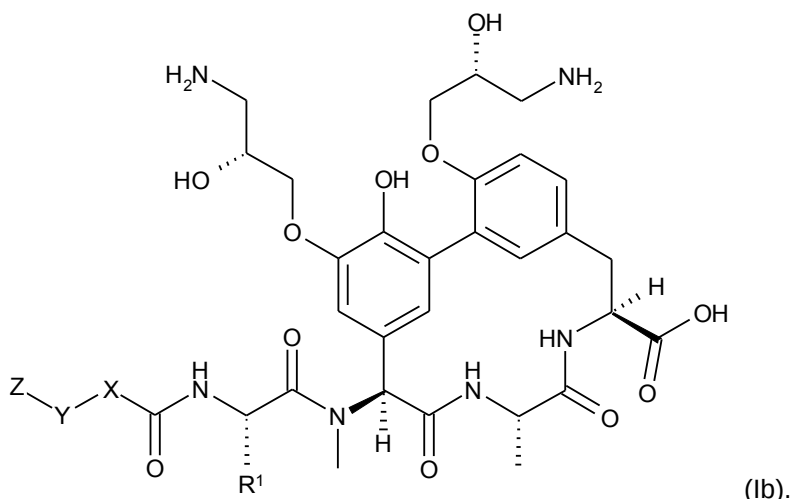
5. Сполука за будь-яким із пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де R^4 являє собою H.

6. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де сполука має структуру Формули (Ia):

40

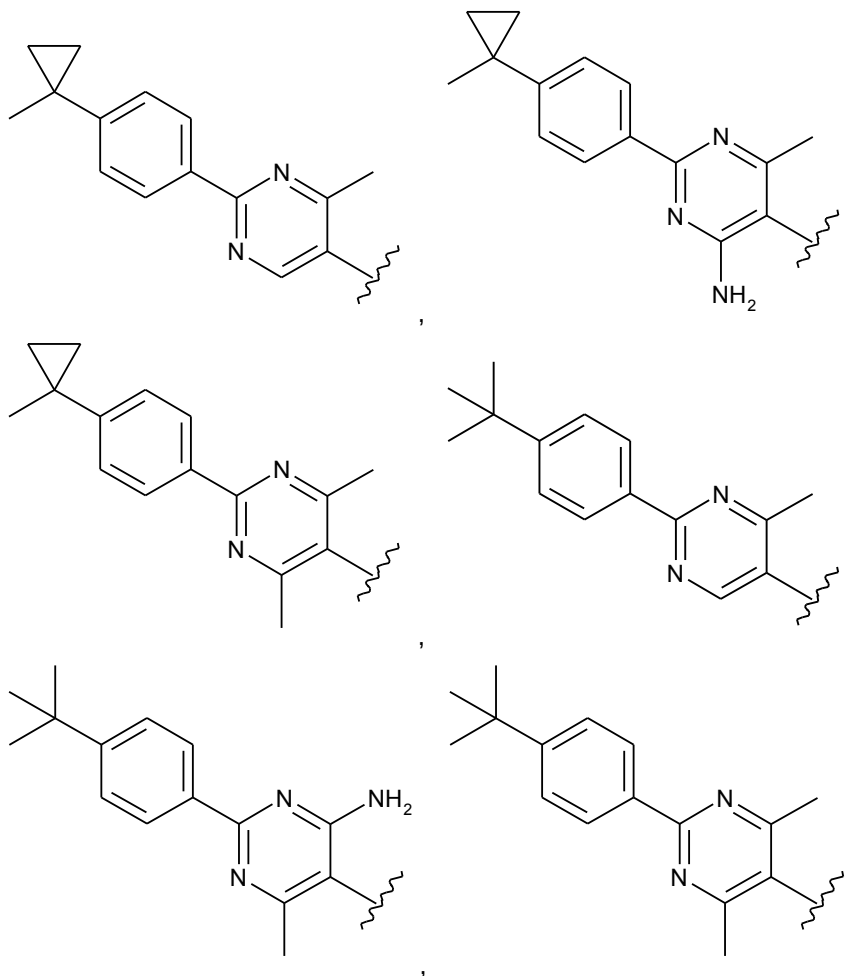


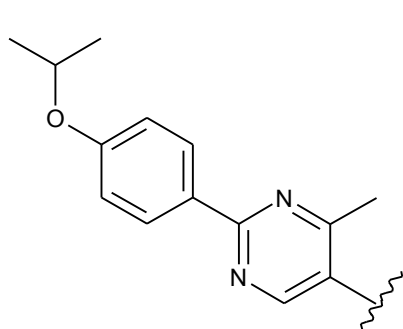
7. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука має структуру Формули (Ib):



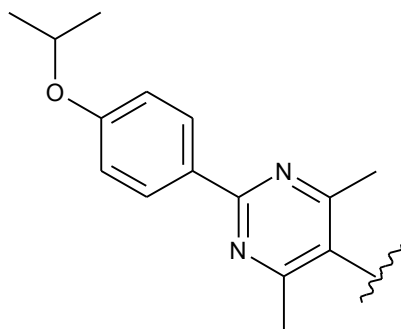
8. Сполука за будь-яким із пп. 1-7 або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де R^1 являє собою $-(C_1-C_6)$ алкіл, заміщений одним R^{1a} , причому R^{1a} являє собою галоген, $-CN$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^b$ або $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$.
9. Сполука за будь-яким із пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де кожен R^{1a} незалежно являє собою $-NR^cR^d$ або $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$.
10. Сполука за будь-яким із пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де кожен R^{1a} незалежно являє собою $-NR^cR^d$.
11. Сполука за будь-яким із пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де кожен R^{1a} незалежно являє собою $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$.
12. Сполука за будь-яким із пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де R^1 являє собою $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHSO_2NH_2$ або $-CH_2NHSO_2NH_2$.
13. Сполука за будь-яким із пп. 1-10 або 12 або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де R^1 являє собою $-CH_2CH_2NH_2$.
14. Сполука за будь-яким із пп. 1-9 або 11-12 або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де R^1 являє собою $-CH_2CH_2NHSO_2NH_2$.
15. Сполука за будь-яким із пп. 1-9 або 11-12 або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де R^1 являє собою $-CH_2NHSO_2NH_2$.
16. Сполука за будь-яким із пп. 1-15 або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де X являє собою (C_2-C_7) гетероциклоалкілен, необов'язково заміщений одним, двома або трьома R^X .
17. Сполука за будь-яким із пп. 1-15 або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де X являє собою 5-10-членний гетероарилен, необов'язково заміщений одним, двома або трьома R^X .
18. Сполука за будь-яким із пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де кожен R^X незалежно являє собою галоген, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-(C_1-C_6)$ алкіл або $-(C_1-C_6)$ галогеналкіл; або два R^X на одному атомі карбону разом утворюють оксо.
19. Сполука за будь-яким із пп. 1-18 або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де кожен R^X незалежно являє собою $-NR^cR^d$ або $-(C_1-C_6)$ алкіл; або два R^X на одному атомі карбону разом утворюють оксо.
20. Сполука за будь-яким із пп. 1-19 або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де Y являє собою $-(C_2-C_7)$ гетероциклоалкілен або $-(C_6-C_{10})$ арилен; кожен із яких є необов'язково заміщеним одним, двома або трьома R^Y .
21. Сполука за будь-яким із пп. 1-20 або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де Y являє собою $-(C_6-C_{10})$ арилен, необов'язково заміщений одним, двома або трьома R^Y .
22. Сполука за будь-яким із пп. 1-21 або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де кожен R^Y незалежно являє собою галоген, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-(C_1-C_6)$ алкіл або $-(C_1-C_6)$ галогеналкіл; або два R^Y на одному атомі карбону разом утворюють оксо.
23. Сполука за будь-яким із пп. 1-22 або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де Z являє собою $-OR^{10}$, $-(C_1-C_{12})$ алкіл, $-(C_1-C_{12})$ галогеналкіл або $-(C_3-C_9)$ циклоалкіл; причому $-(C_1-C_{12})$ алкіл і $-(C_3-C_9)$ циклоалкіл є необов'язково заміщеними одним, двома або трьома R^Z .
24. Сполука за будь-яким із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де Z являє собою $-(C_1-C_{12})$ алкіл є необов'язково заміщеними одним, двома або трьома R^Z .

25. Сполука за будь-яким із пп. 1-23 або фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де Z являє собою $-(C_1-C_{12})$ галогеналкіл є не обов'язково заміщеними одним, двома або трьома R^Z .
26. Сполука за будь-яким із пп. 1-23 або фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де Z являє собою $-(C_3-C_9)$ циклоалкіл є не обов'язково заміщеними одним, двома або трьома R^Z .
- 5 27. Сполука за будь-яким із пп. 1-23 або фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де Z являє собою $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл є не обов'язково заміщеними одним, двома або трьома R^Z .
28. Сполука за будь-яким із пп. 1-27 або фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де кожний R^Z незалежно є галогеном, $-OR^{10}$, $-NR^{12}R^{13}$ або $-(C_1-C_6)$ алкілом.
29. Сполука за будь-яким із пп. 1-28 або фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де кожний R^Z незалежно є $-(C_1-C_6)$ алкілом.
- 10 30. Сполука за будь-яким із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де Z являє собою $-OR^{10}$.
31. Сполука за будь-яким із пп. 1-23 або 30 або фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де R^{10} являє собою $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_1-C_6)$ галогеналкіл або $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл.
- 15 32. Сполука за пп. 31 або фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де R^{10} являє собою $-(C_1-C_6)$ алкіл або $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл.
33. Сполука за будь-яким із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де Z являє собою $-(C_1-C_{12})$ алкіл.
34. Сполука за будь-яким із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де Z являє собою $-(C_1-C_{12})$ галогеналкіл.
- 20 35. Сполука за будь-яким із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де Z являє собою $-(C_3-C_9)$ циклоалкіл.
36. Сполука за будь-яким із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де Z являє собою $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл.
- 25 37. Сполука за будь-яким із пп. 1-15 або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де $-X-Y-Z$ являє собою:

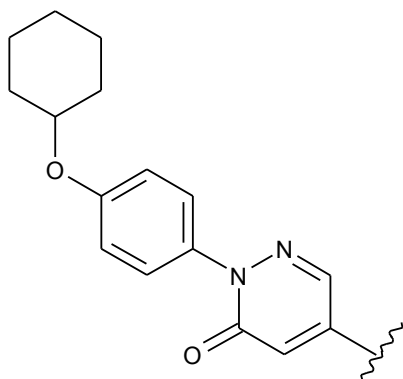




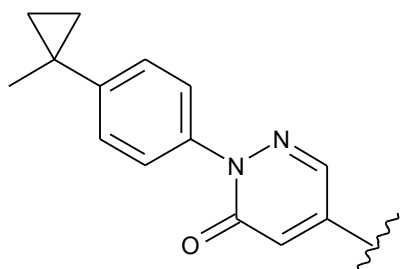
,



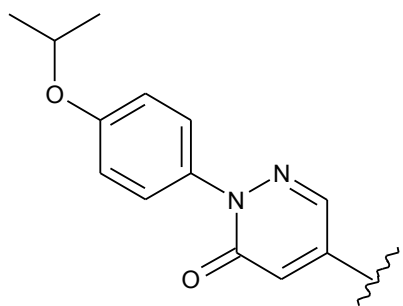
,



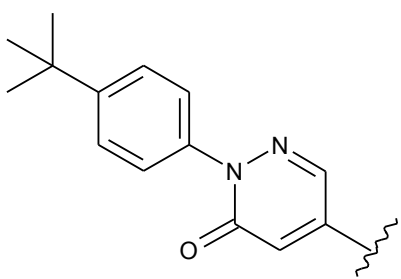
,



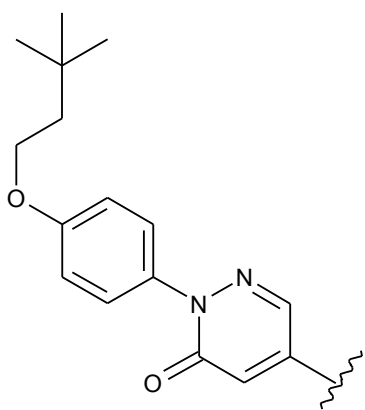
,



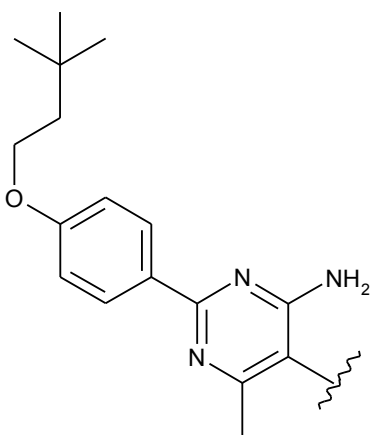
,



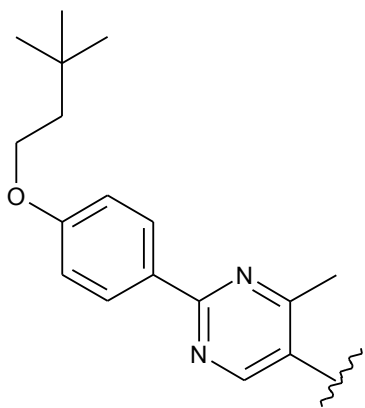
,



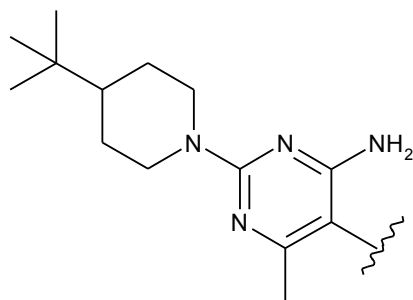
,



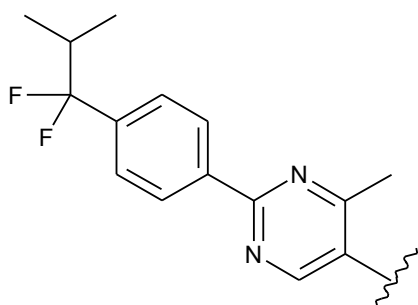
,



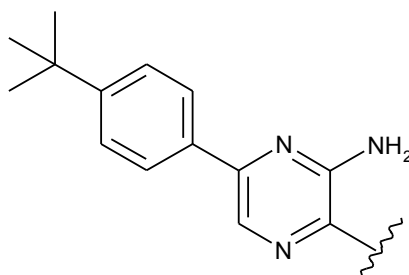
,



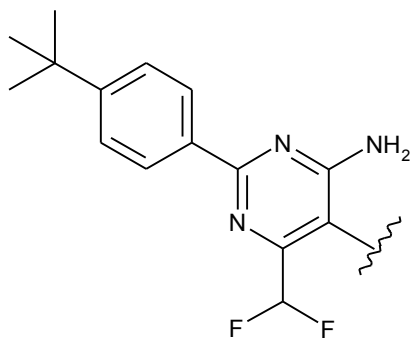
,



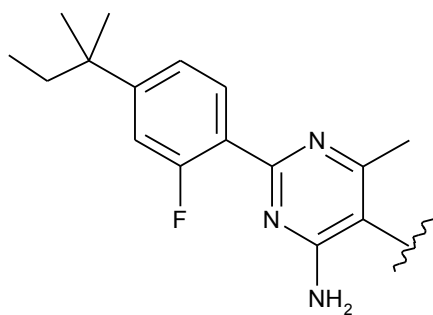
,



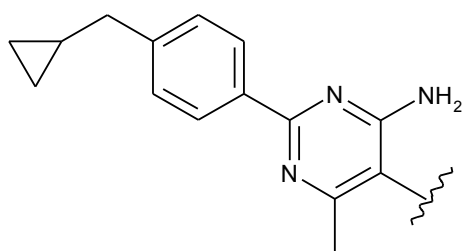
,



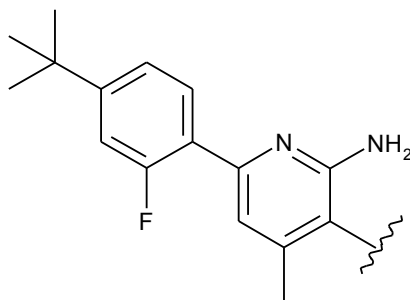
,



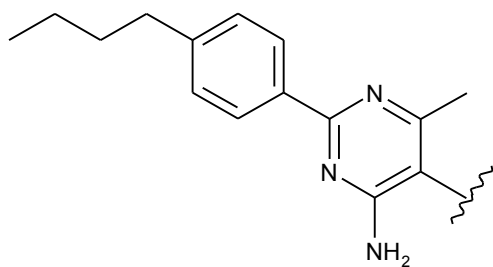
,



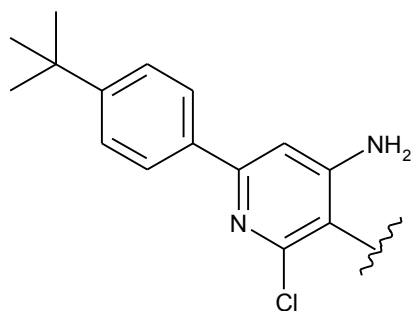
,



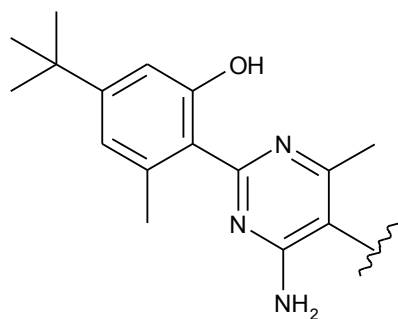
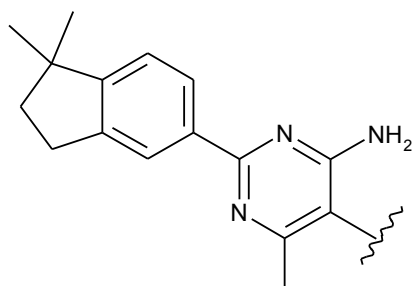
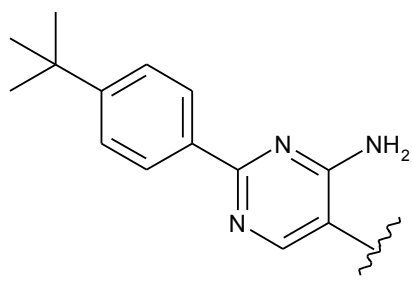
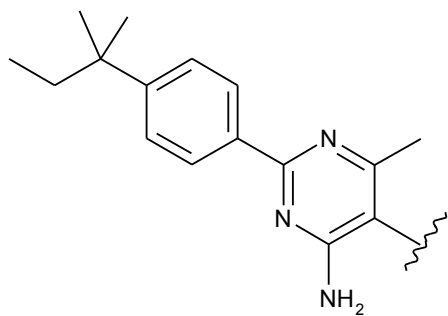
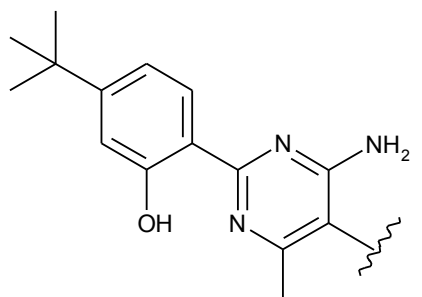
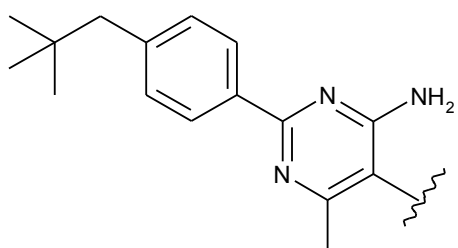
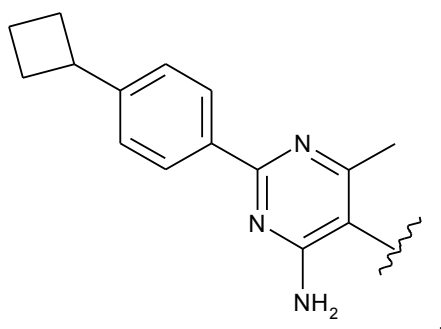
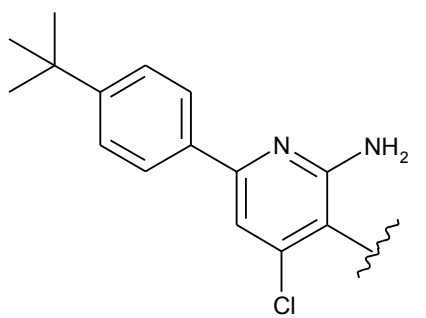
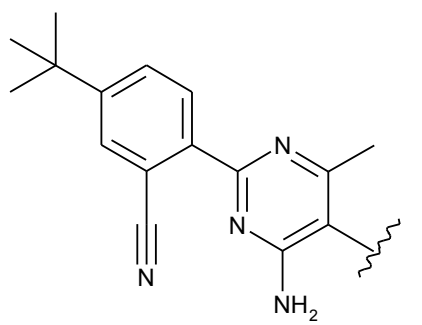
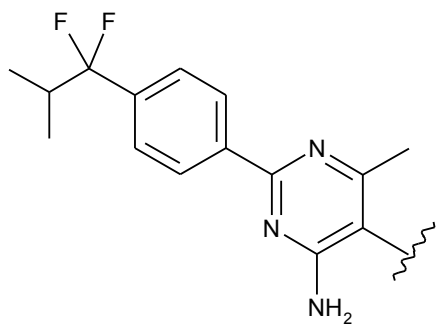
,

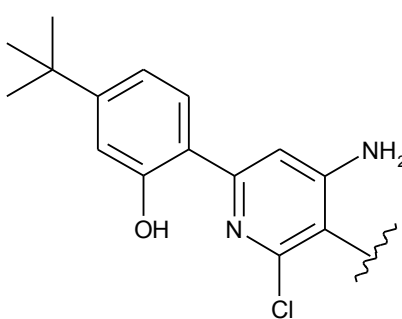
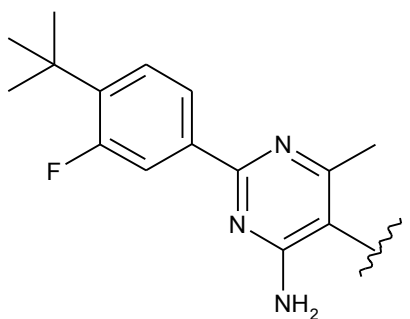
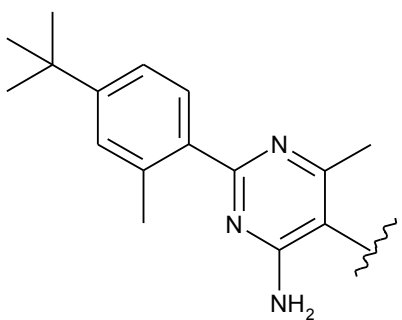
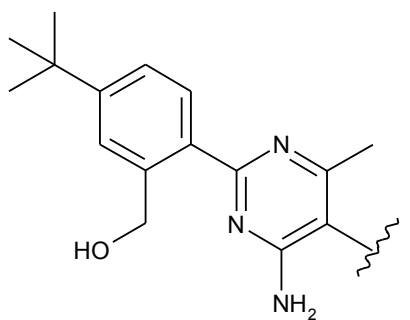
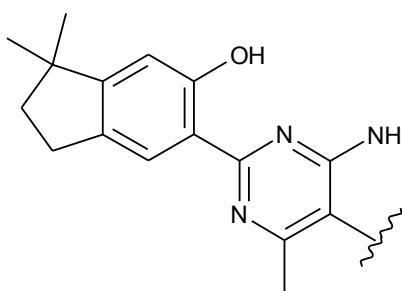
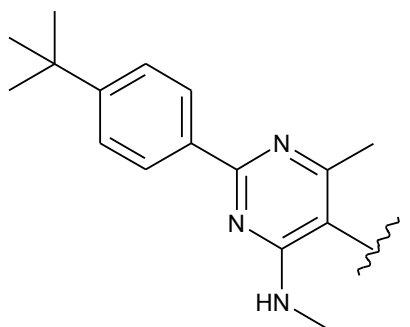
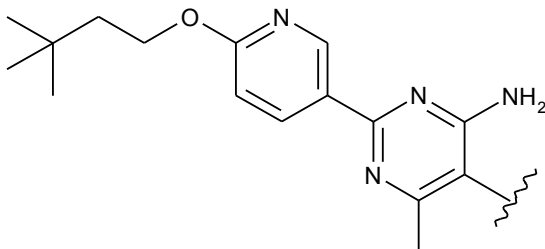
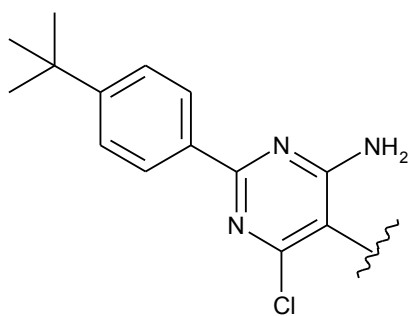
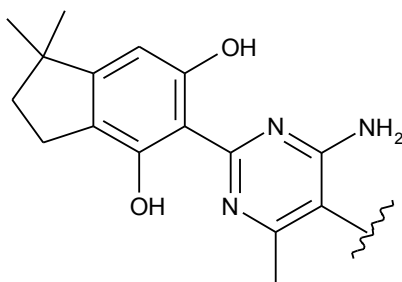
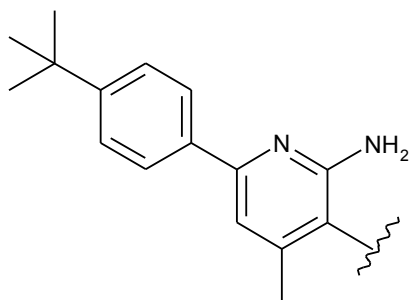


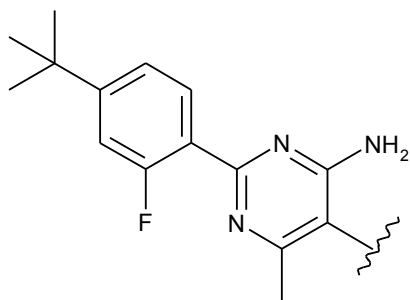
,



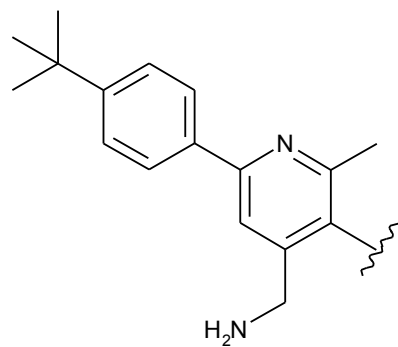
,



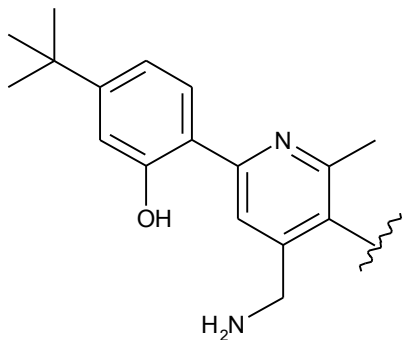




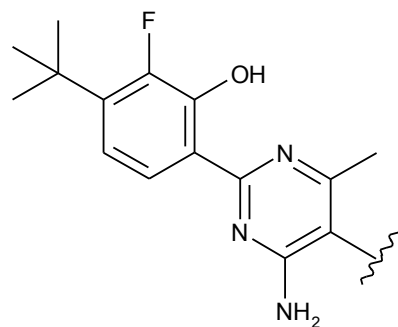
,



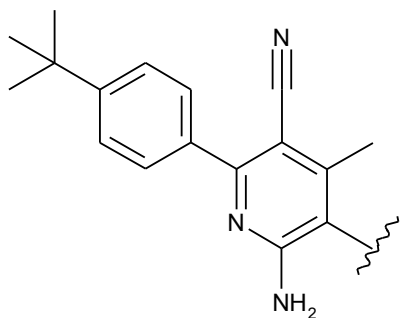
,



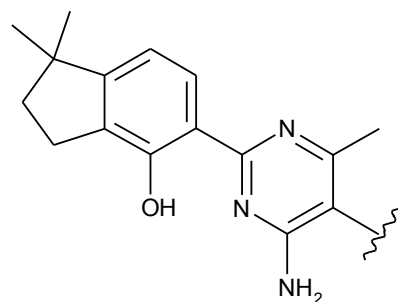
,



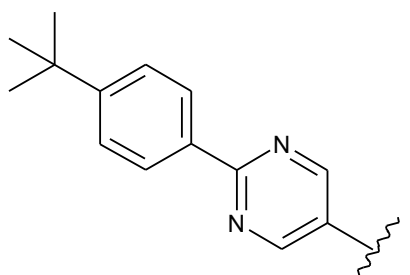
,



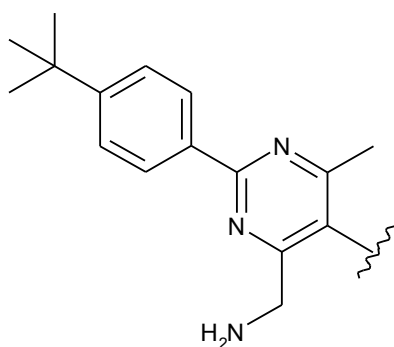
,



,



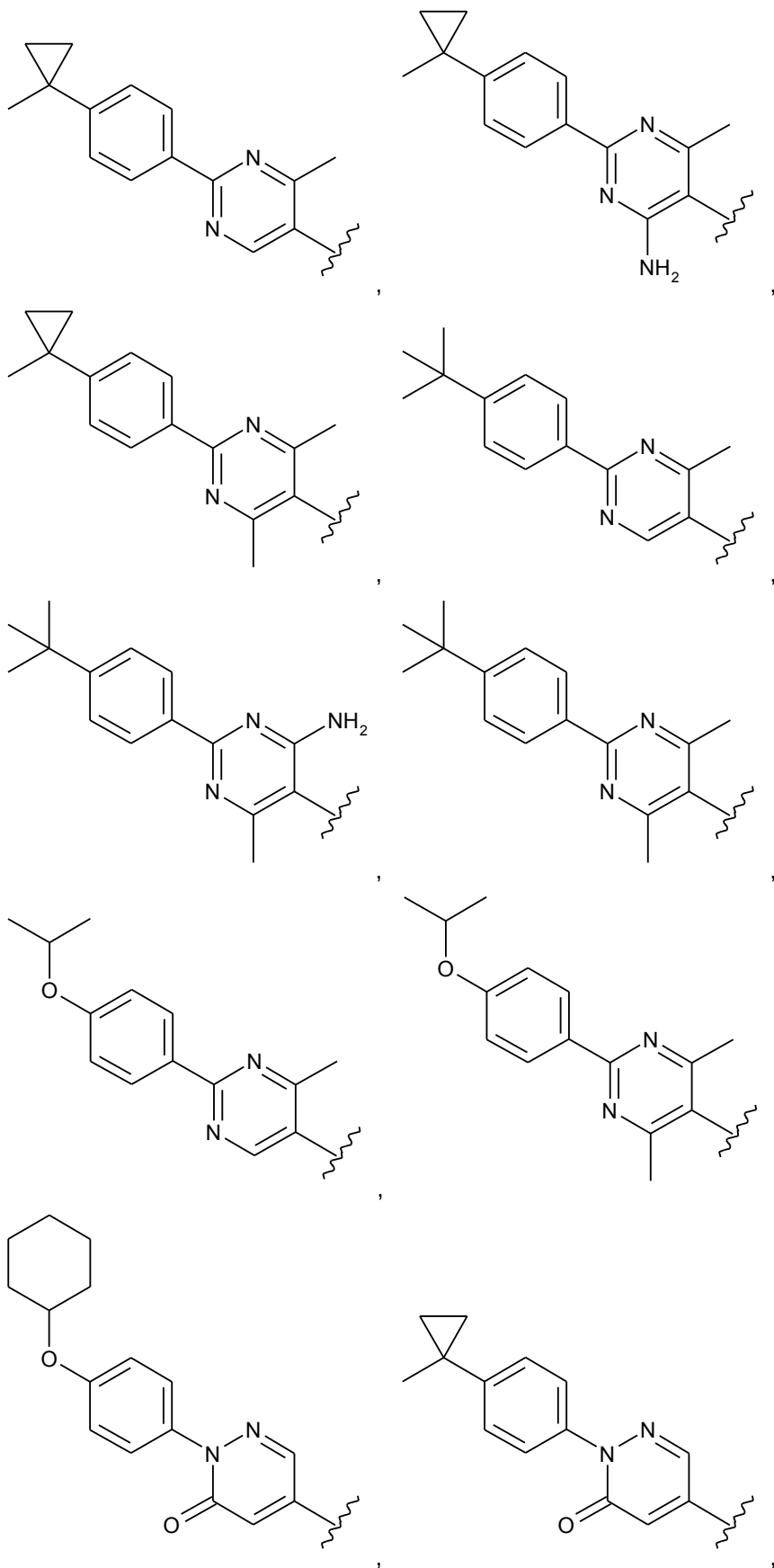
або

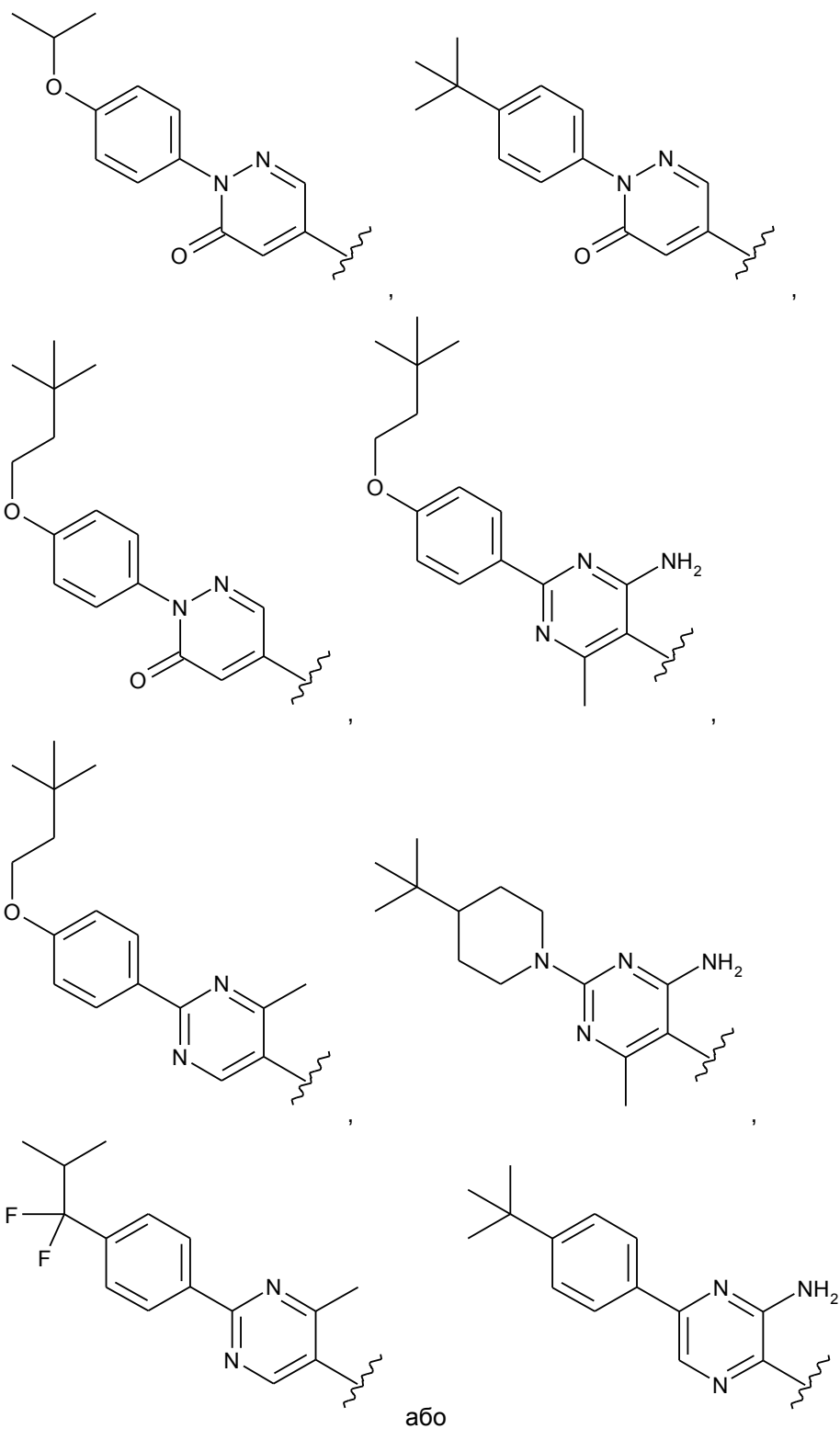


.

5

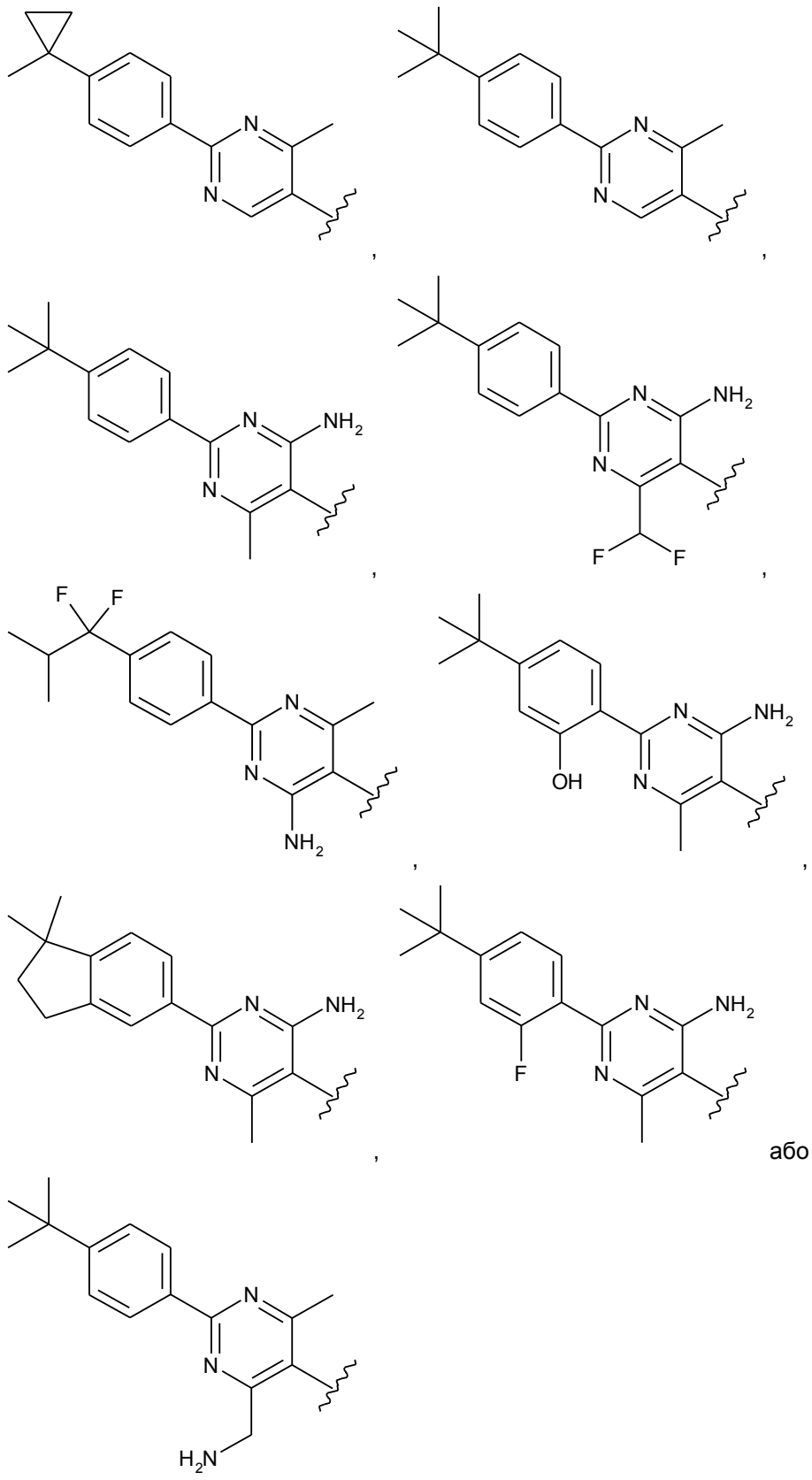
38. Сполука за будь-яким із пп. 1-15 або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де -X-Y-Z являє собою:





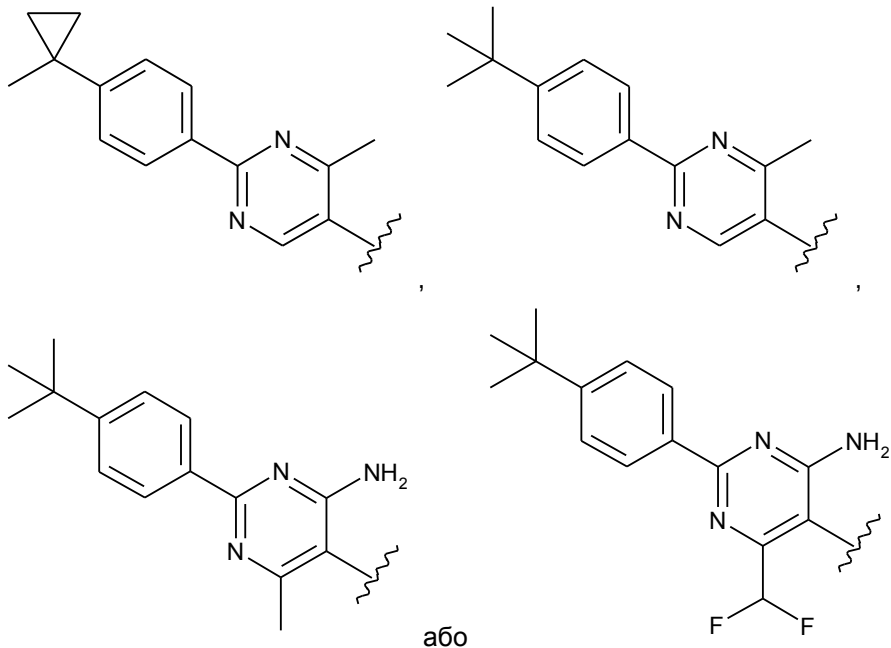
5

39. Сполука за будь-яким із пп. 1-15 або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де -X-Y-Z являє собою:

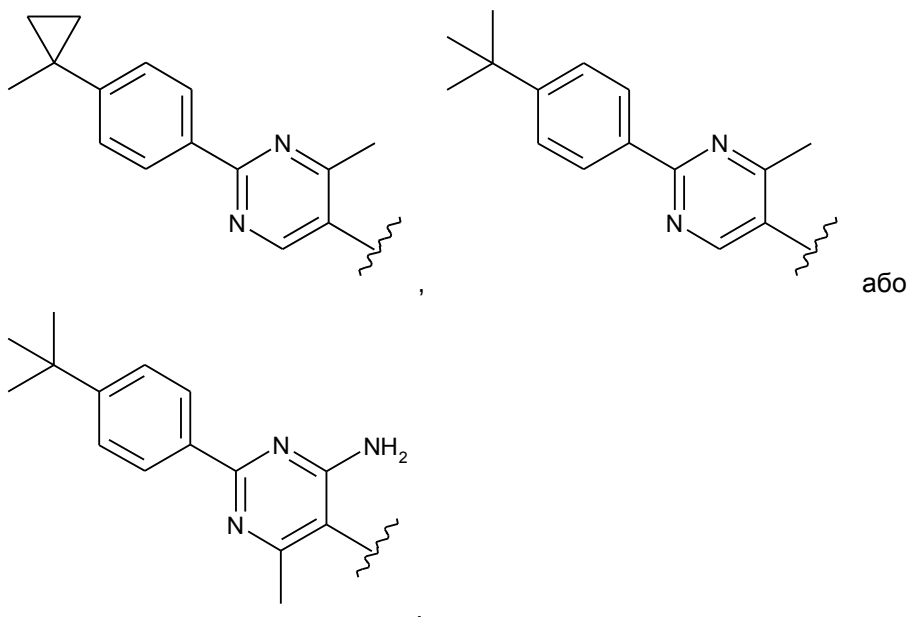


5

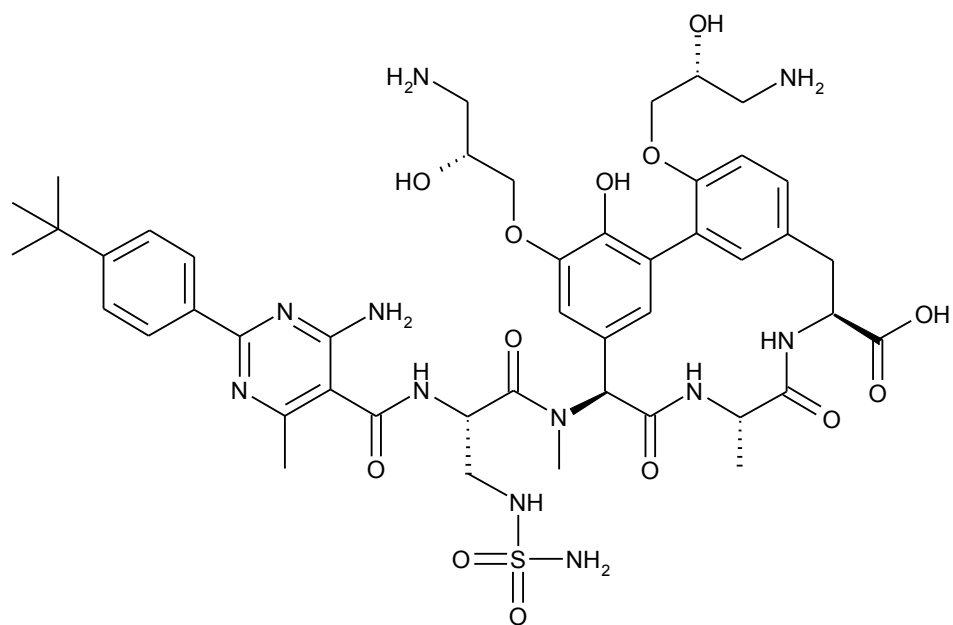
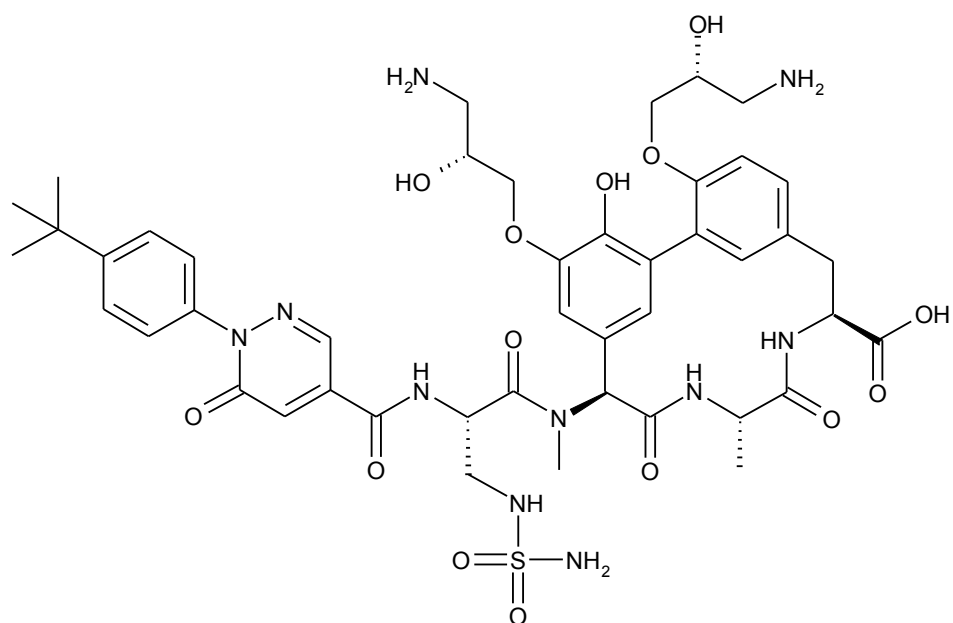
40. Сполука за будь-яким із пп. 1-15 або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де -X-Y-Z являє собою:

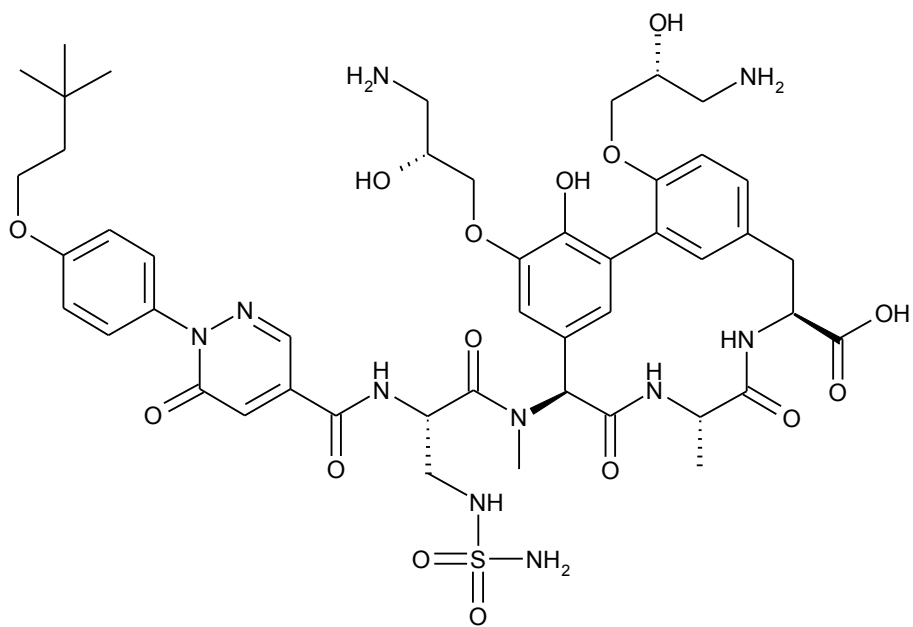
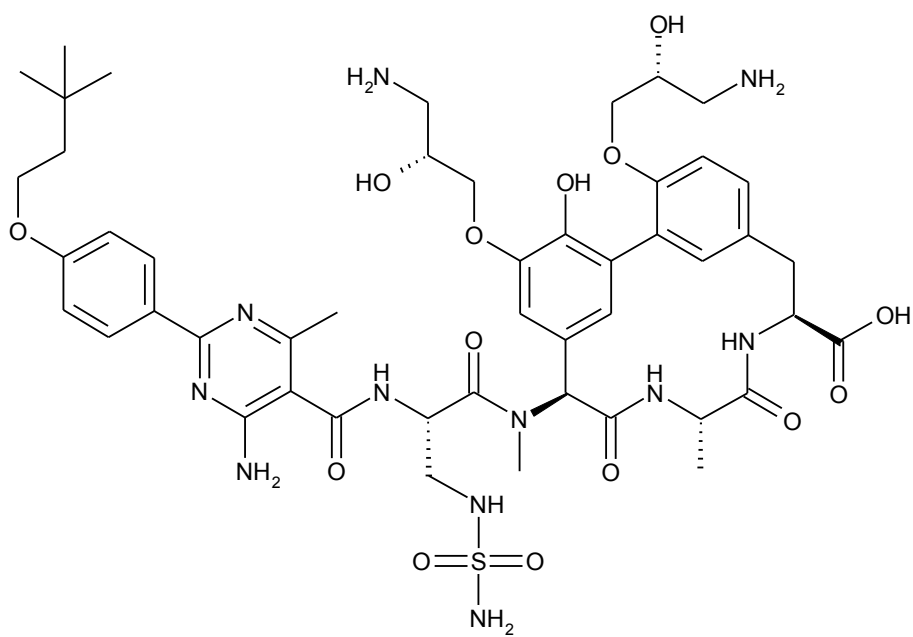


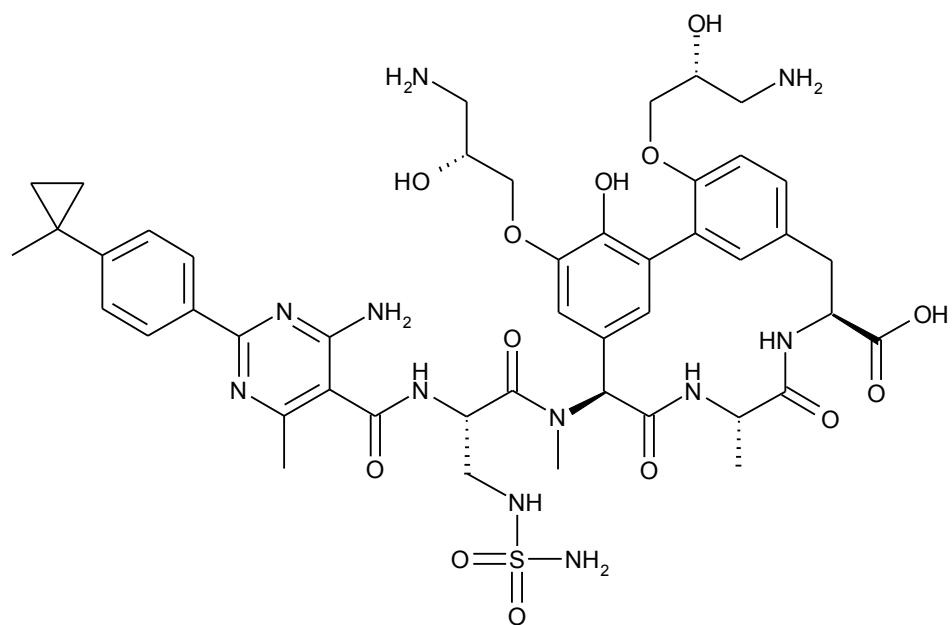
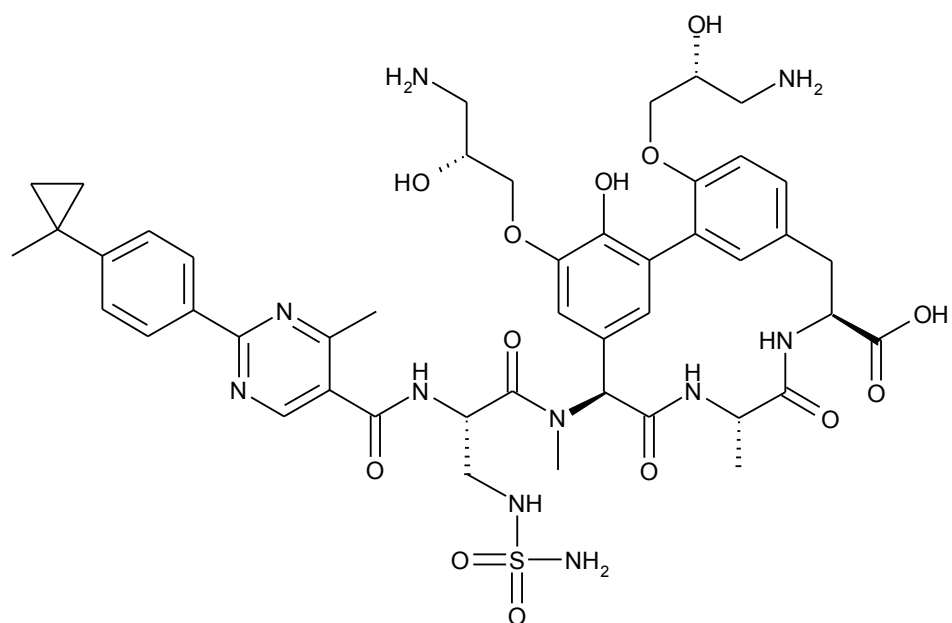
41. Сполука за будь-яким із пп. 1-15 або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де -X-Y-Z являє собою:

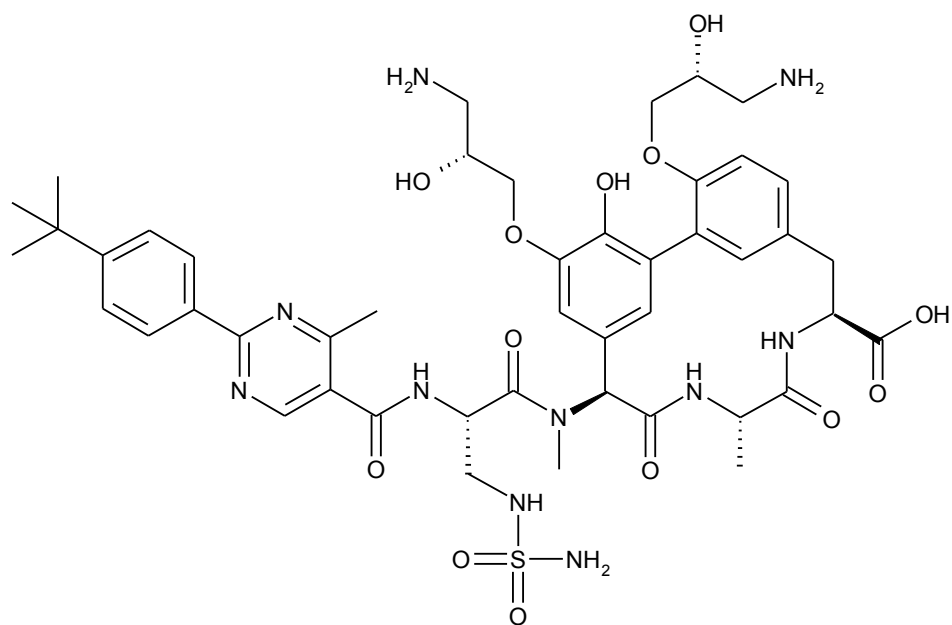
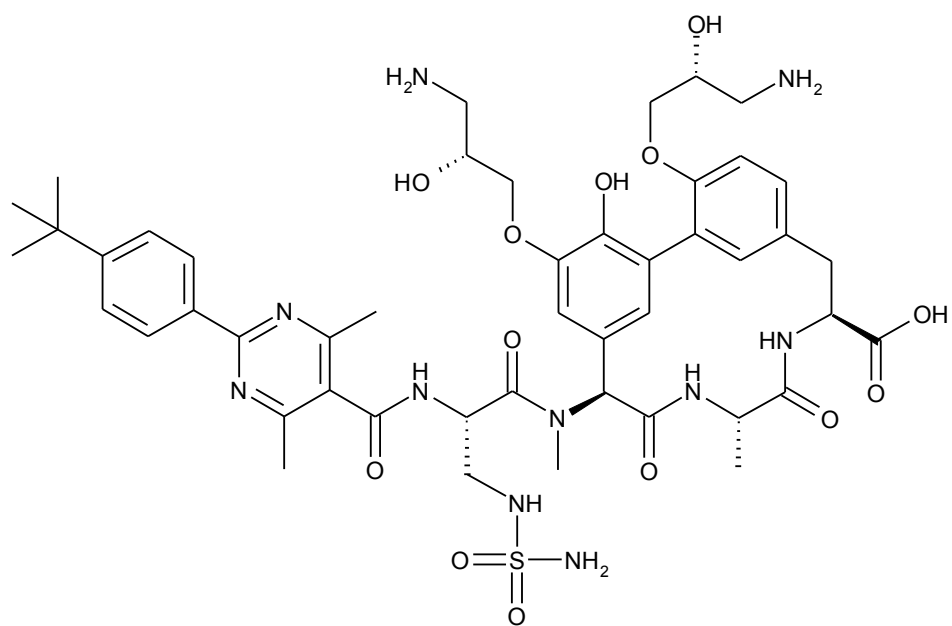


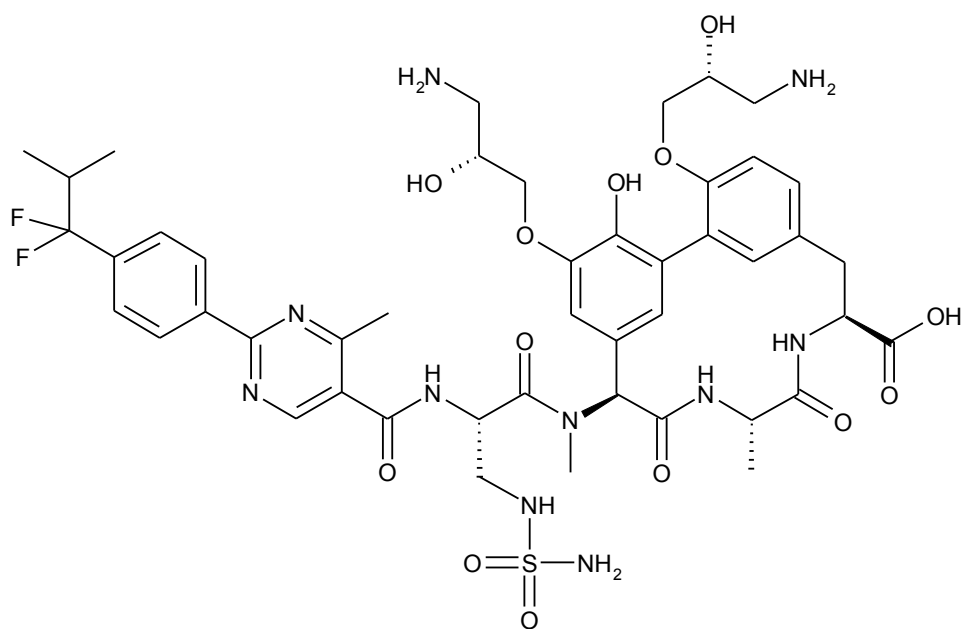
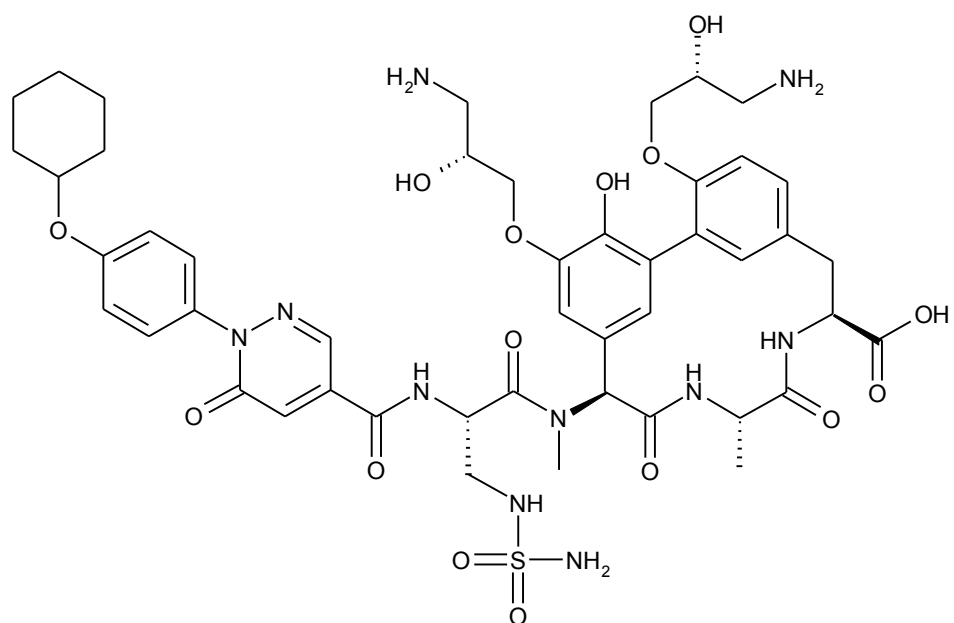
42. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль вибрана з групи, що складається з:

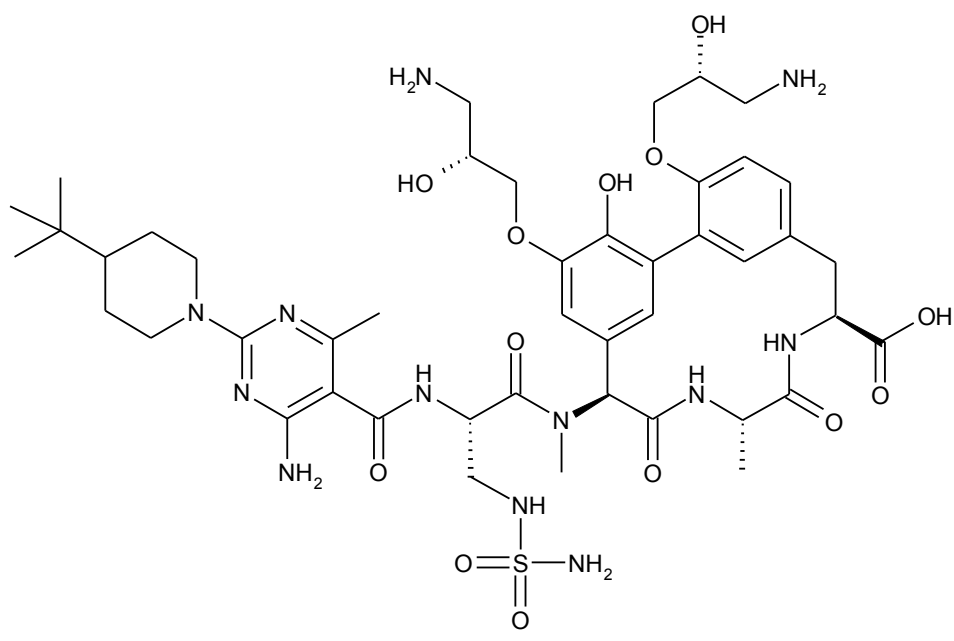
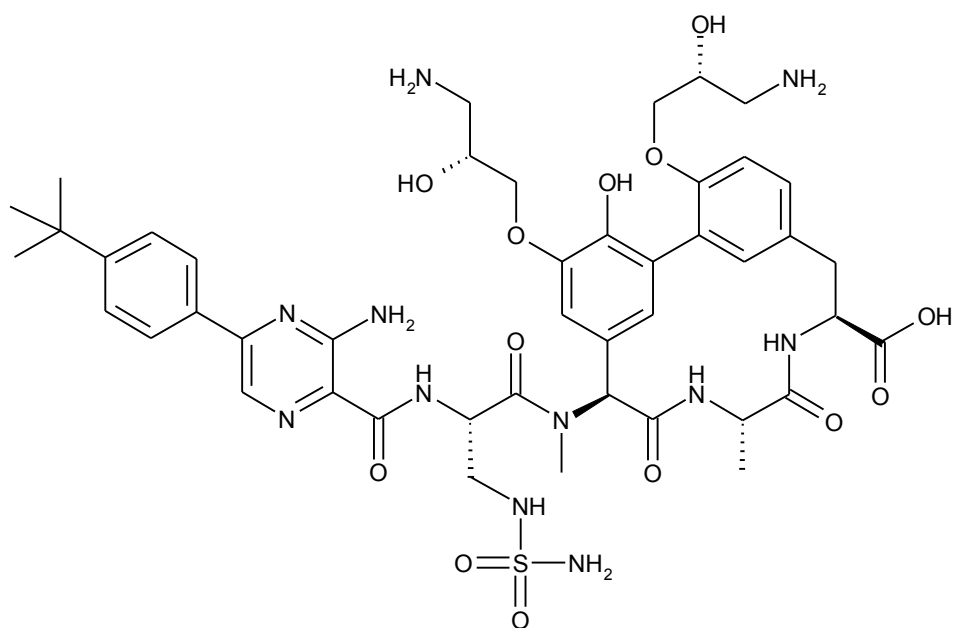




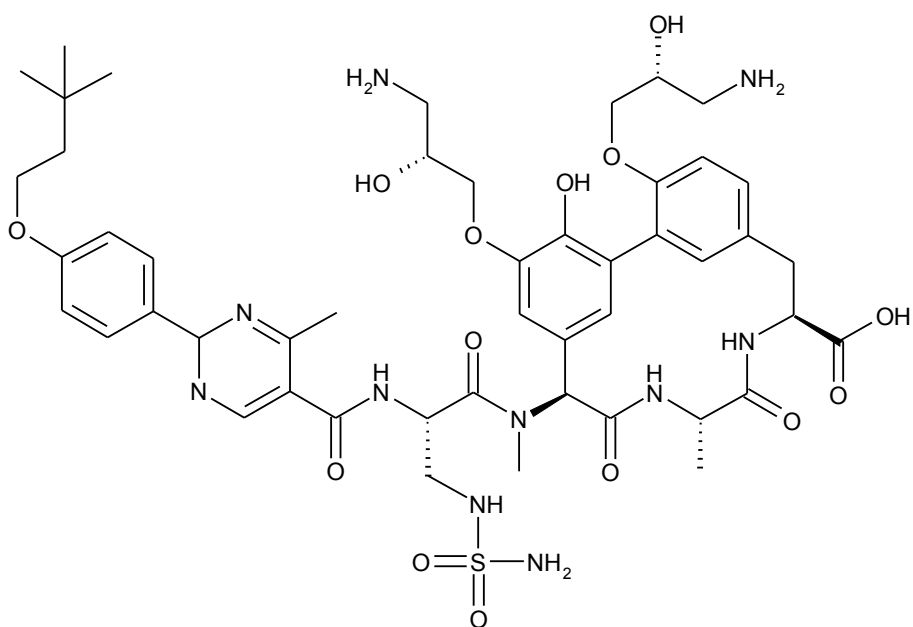
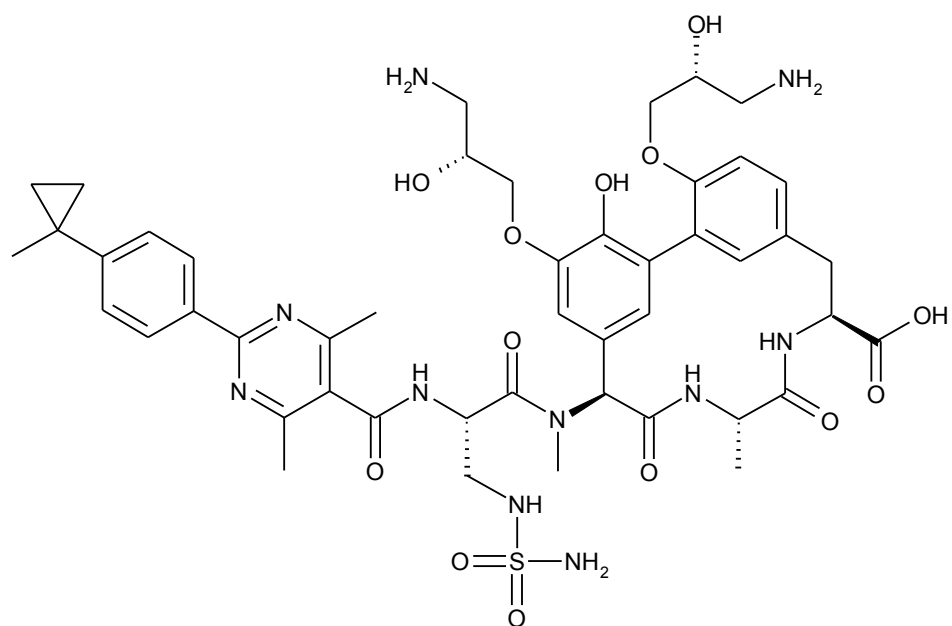


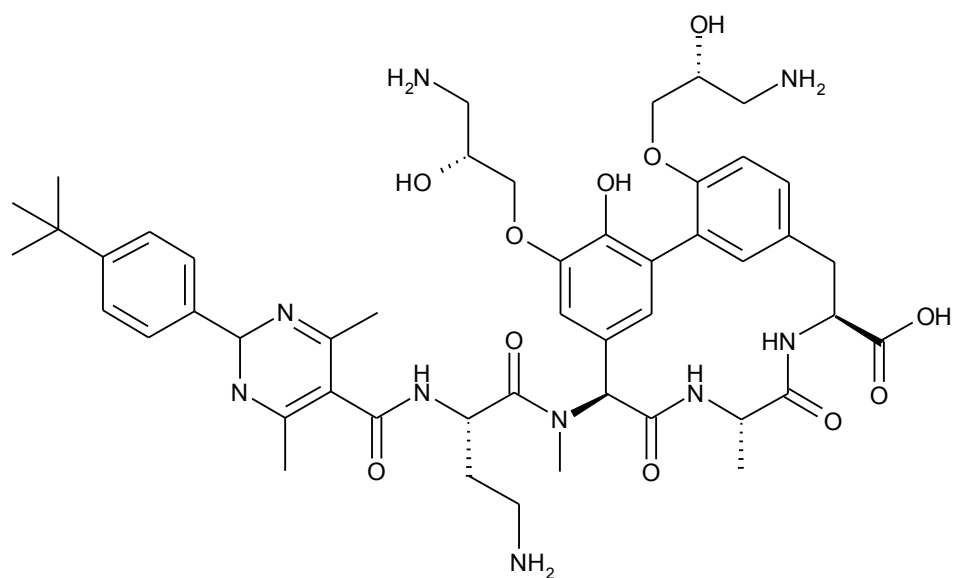
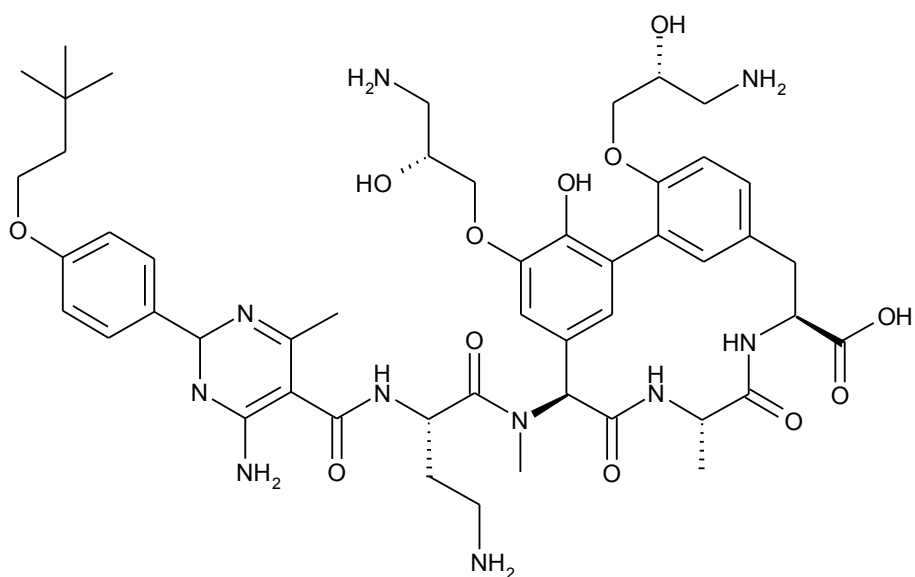
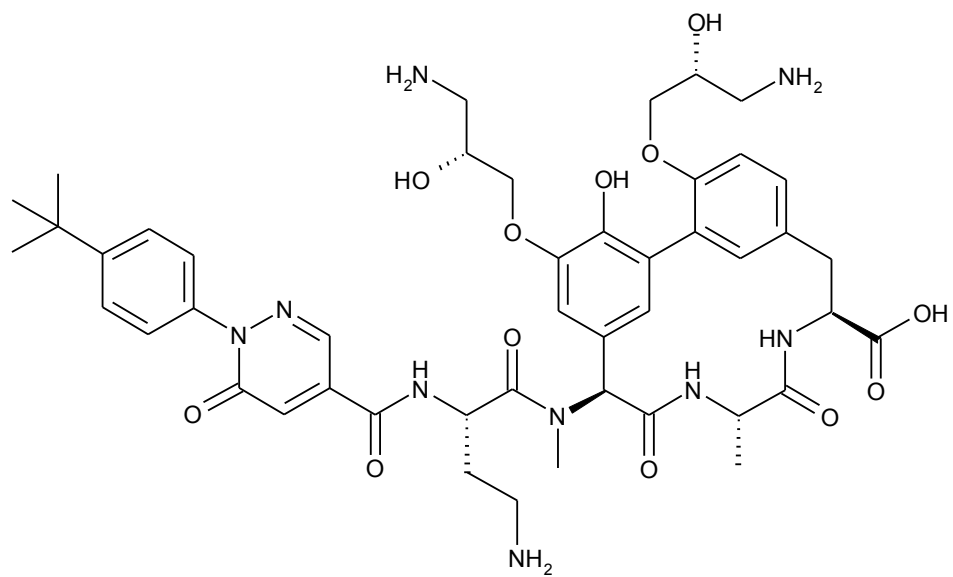


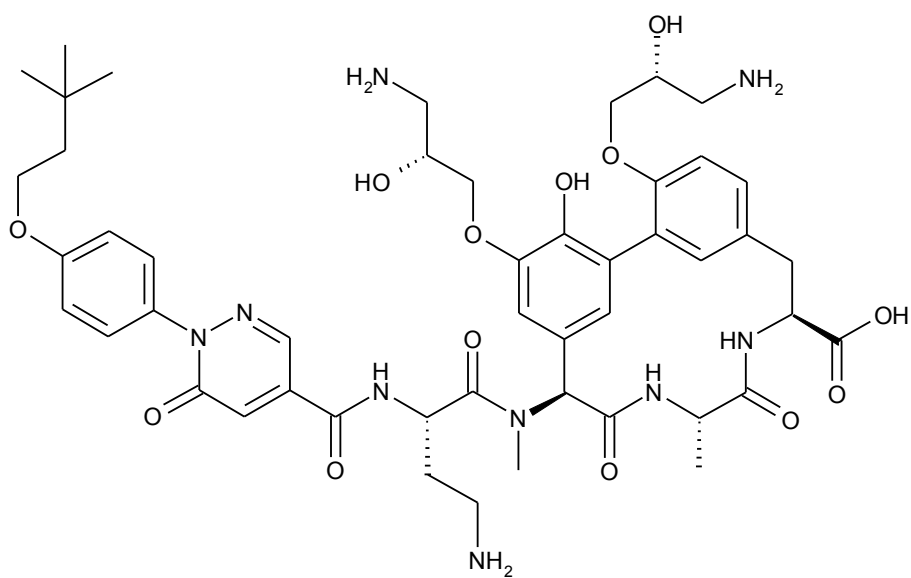
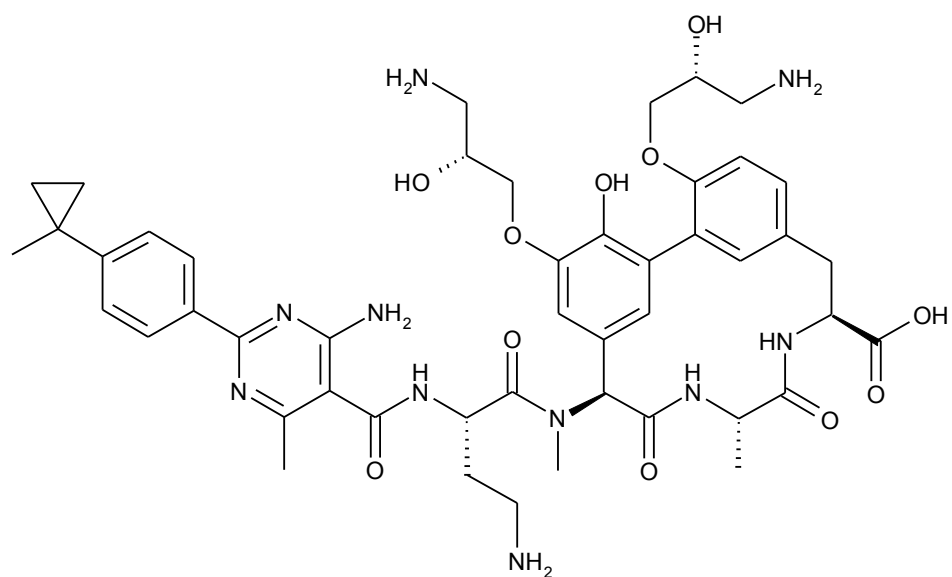
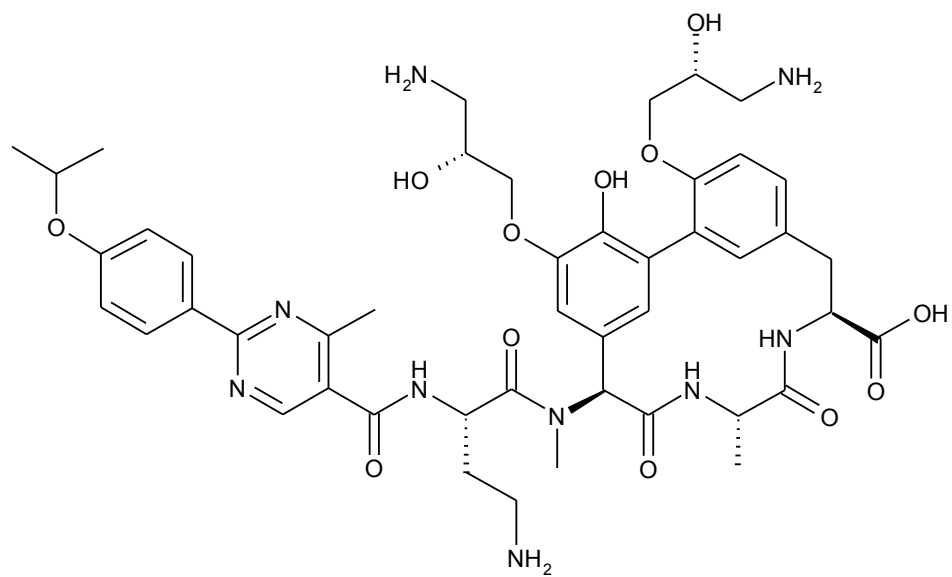


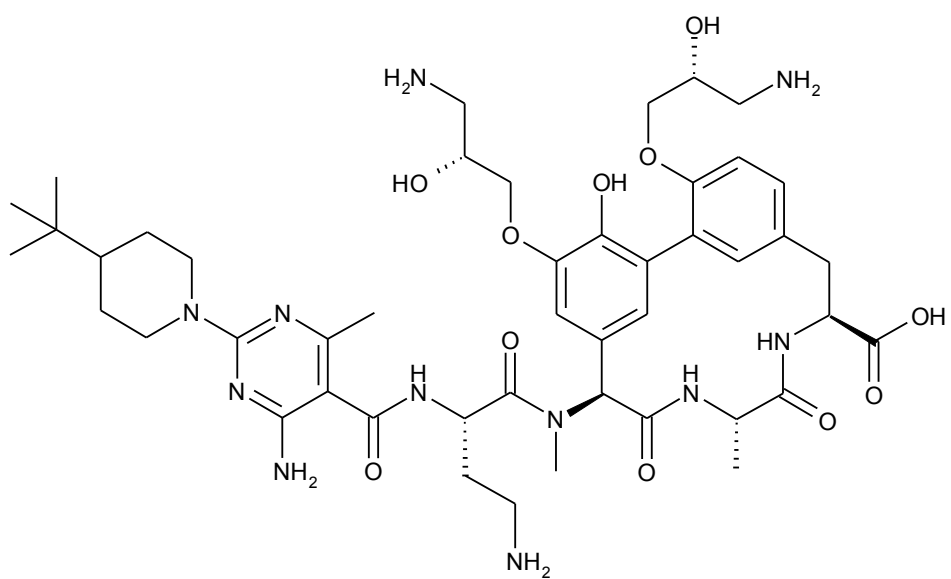
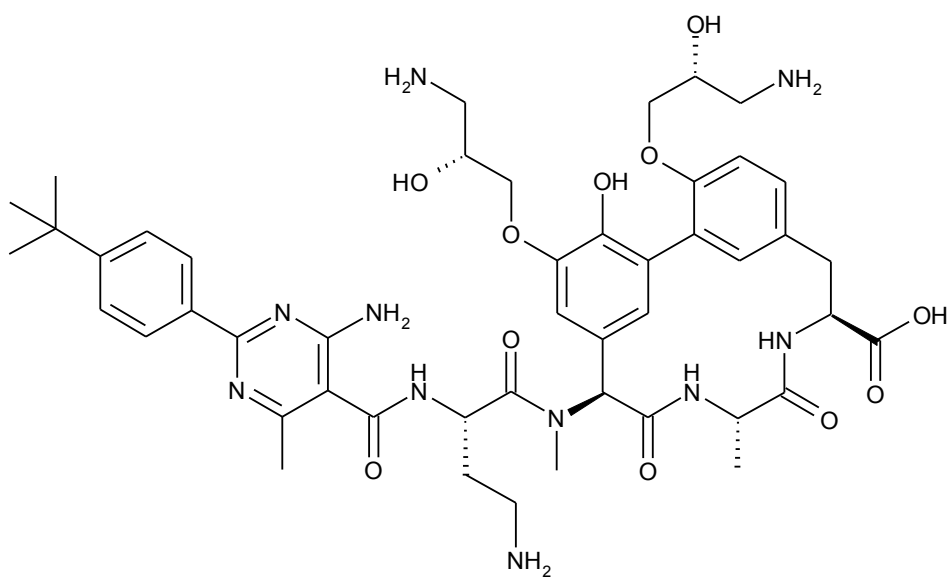
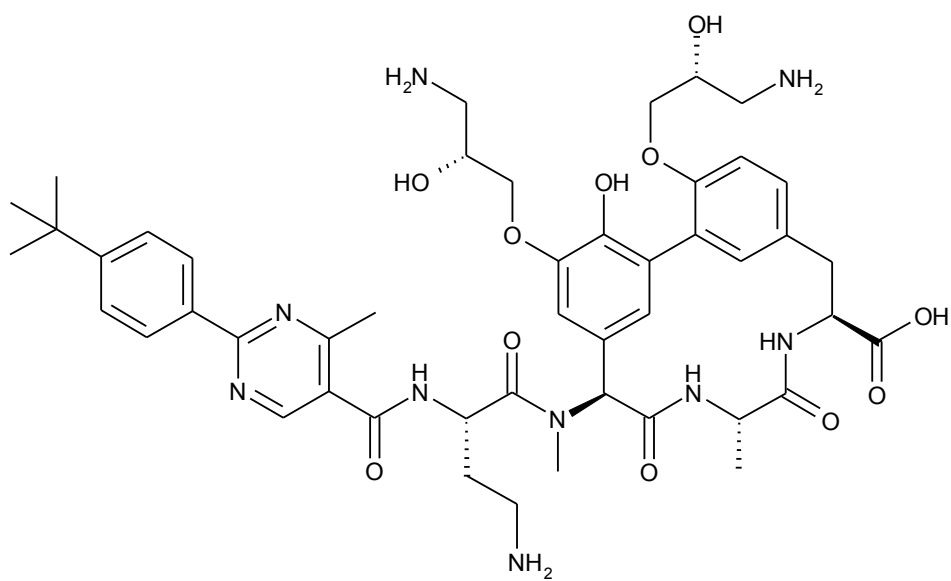


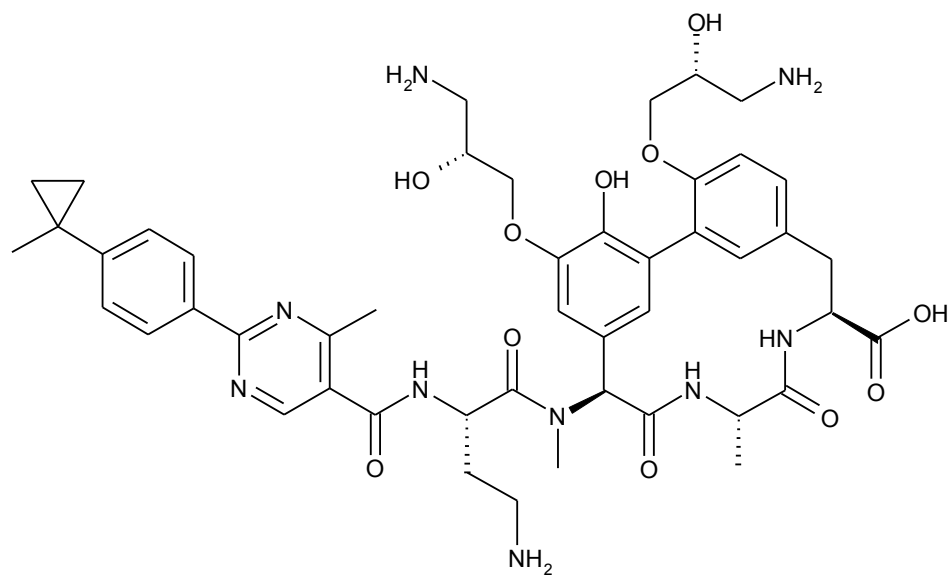
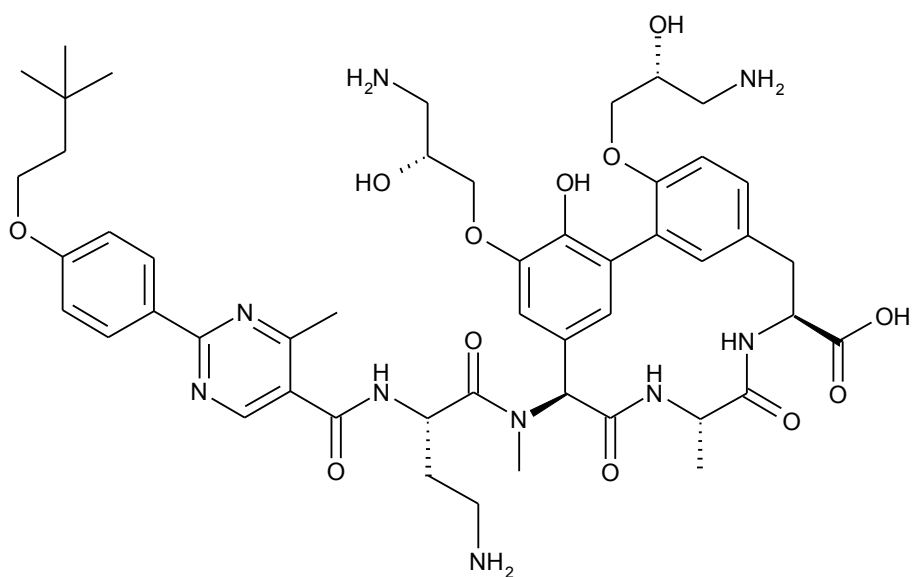
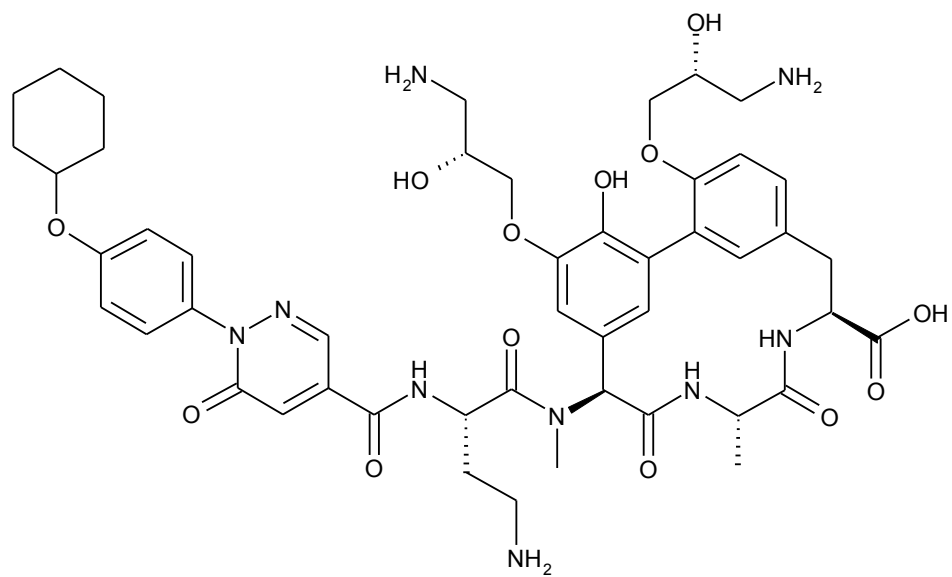


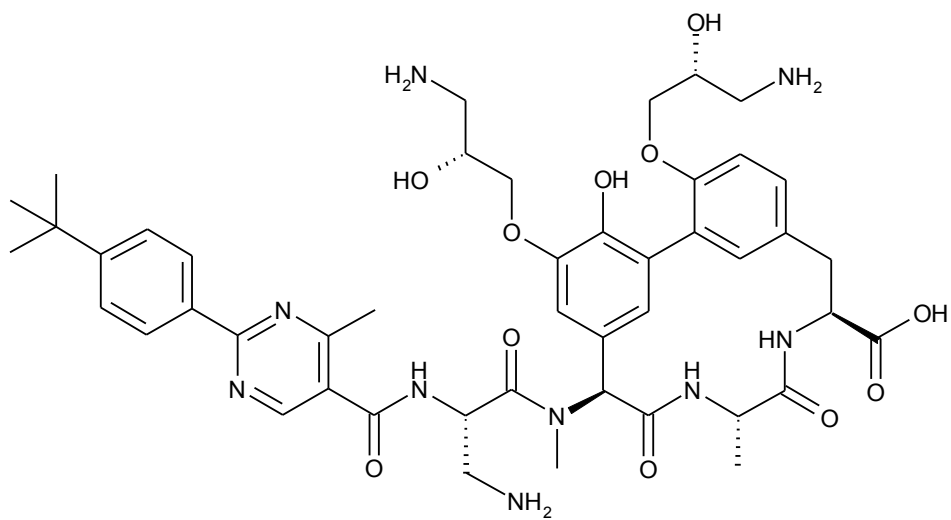
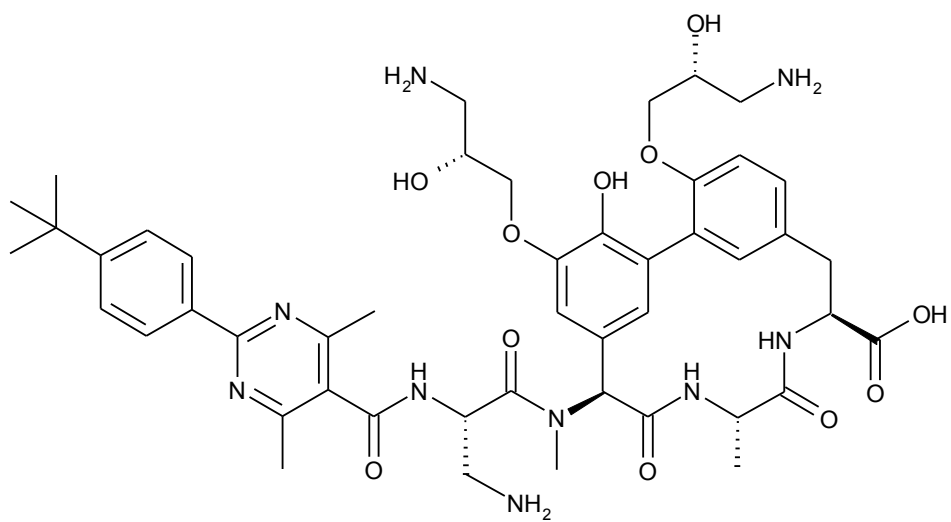
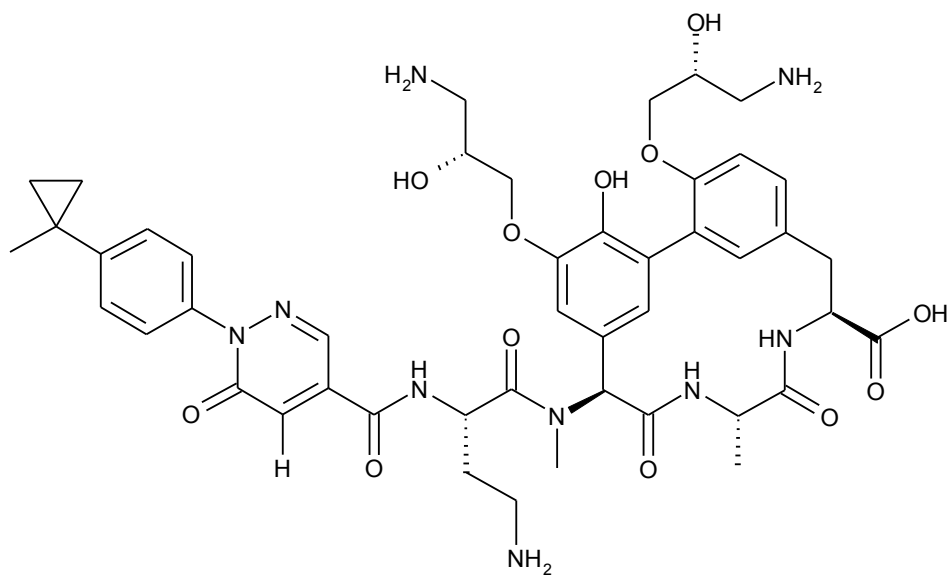


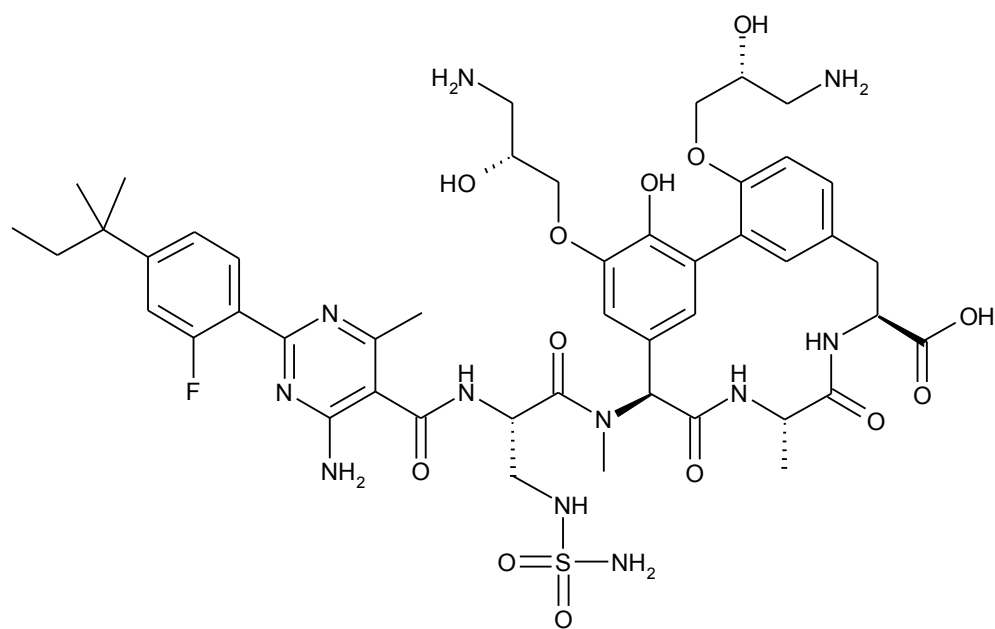
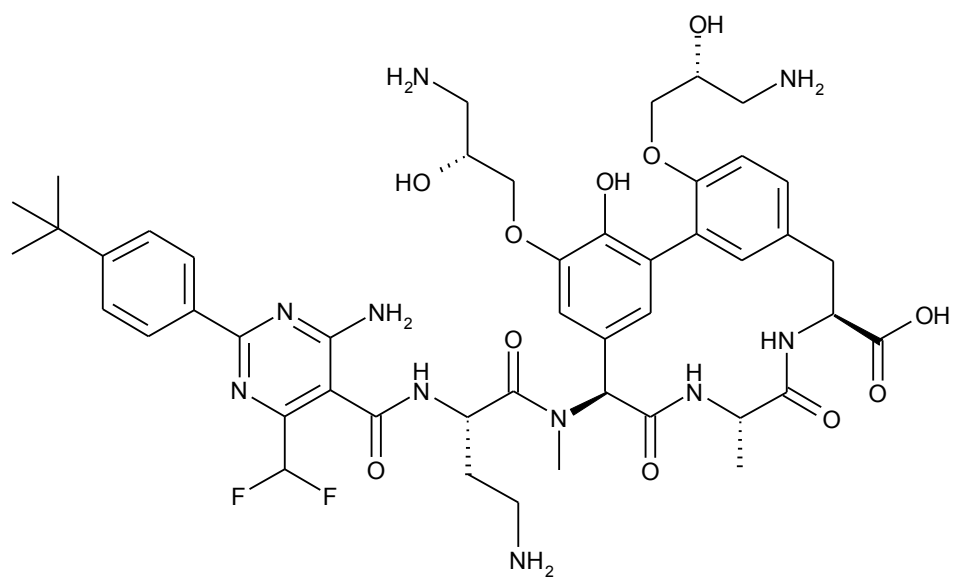


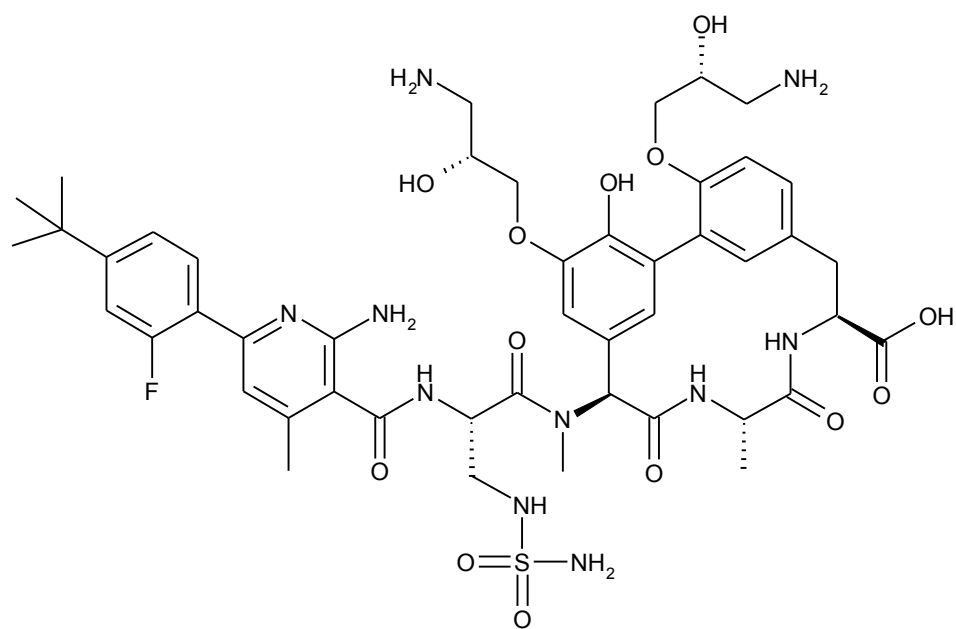
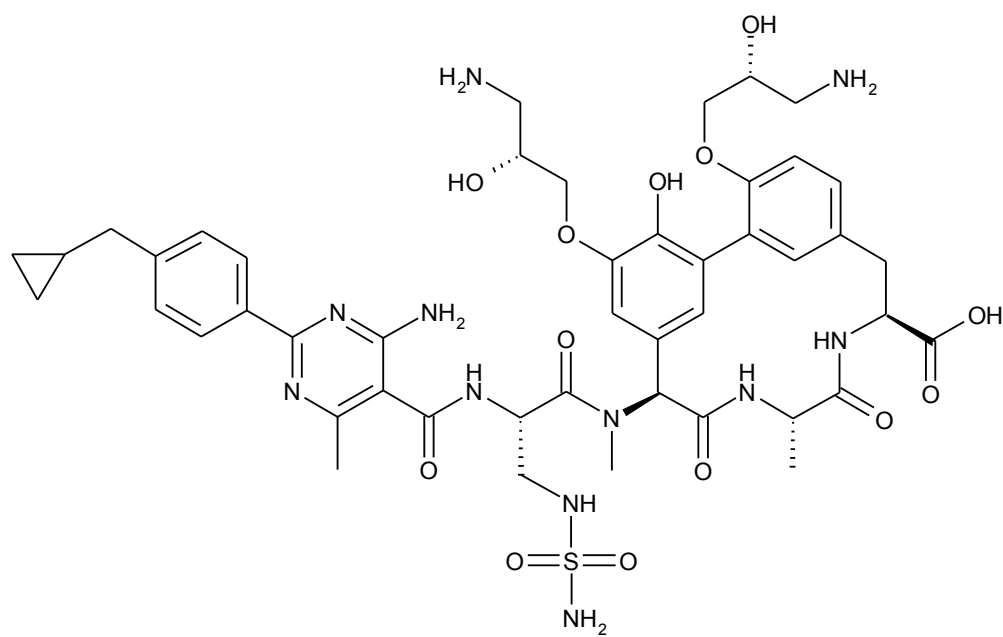


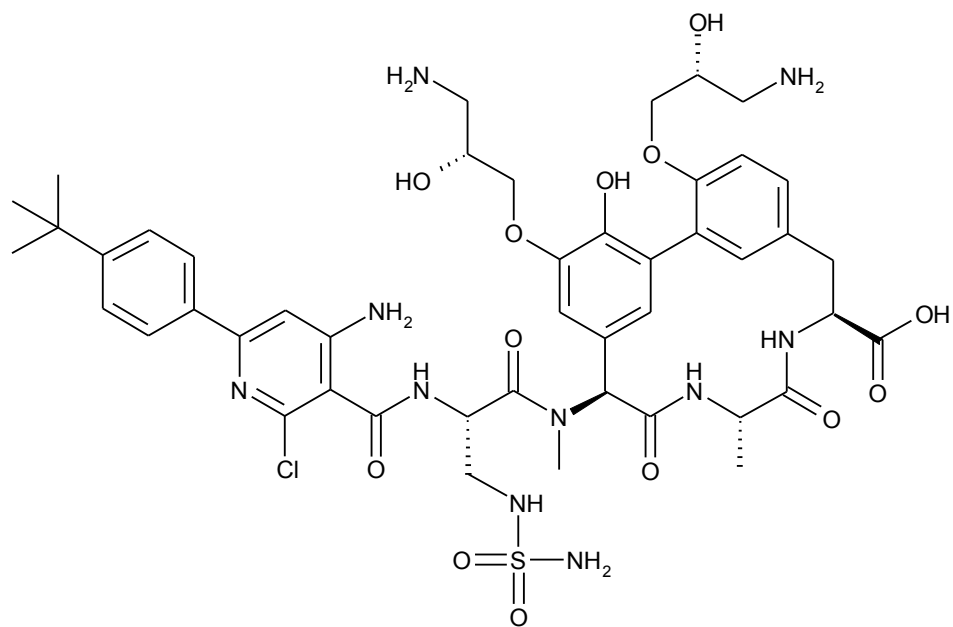
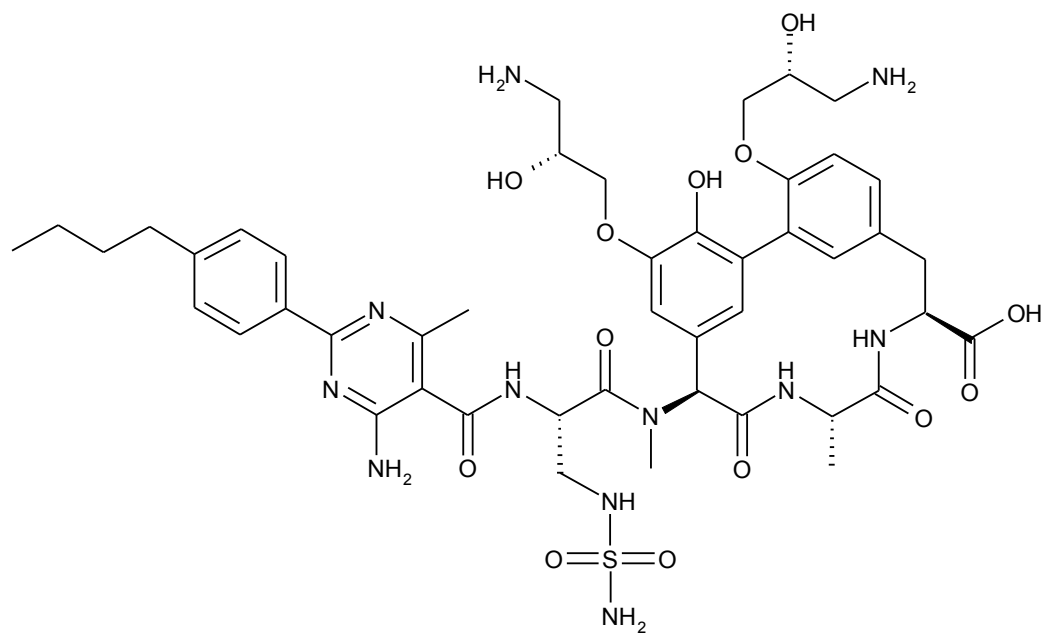


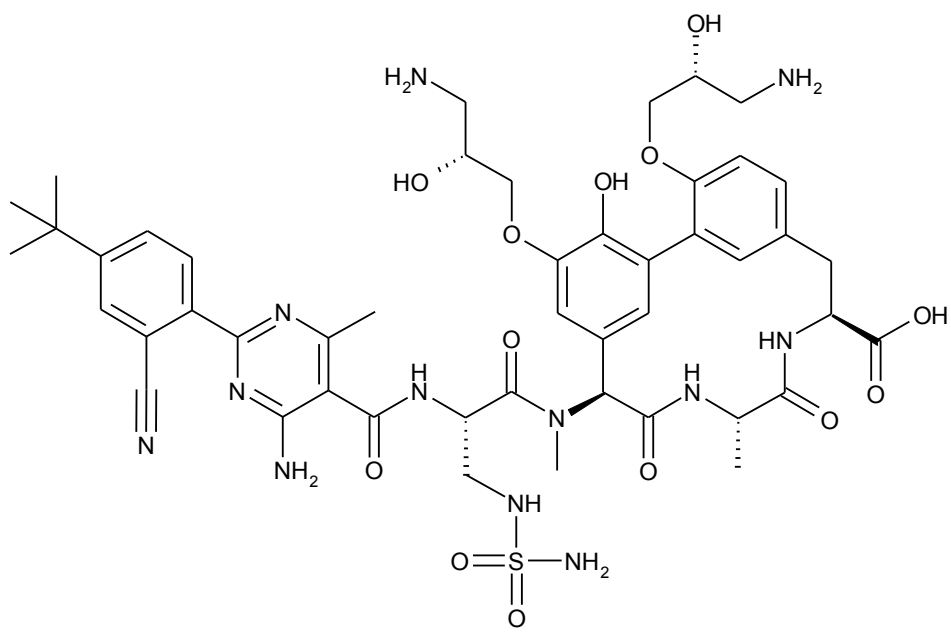
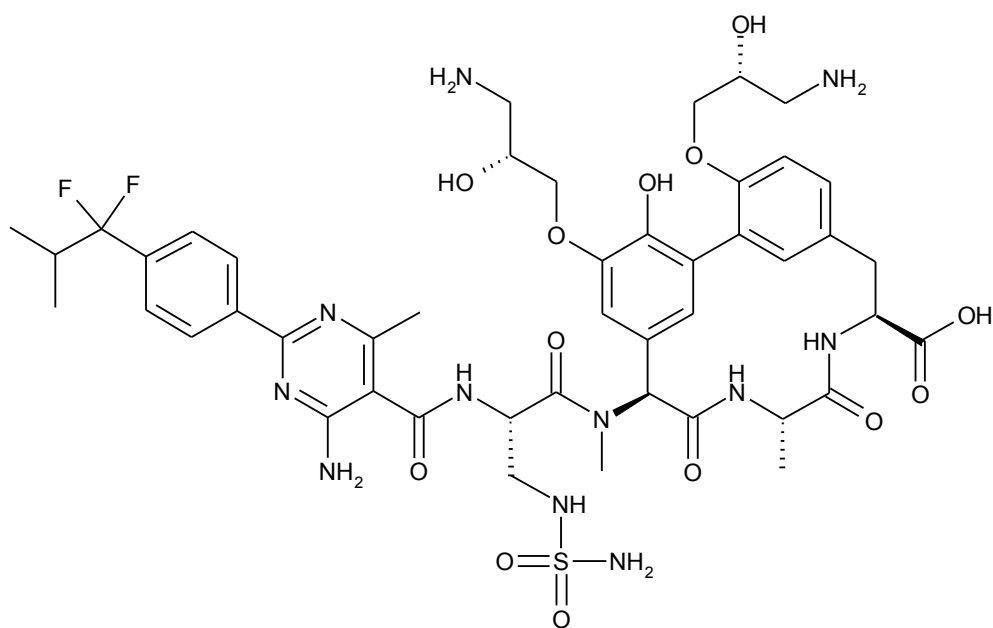


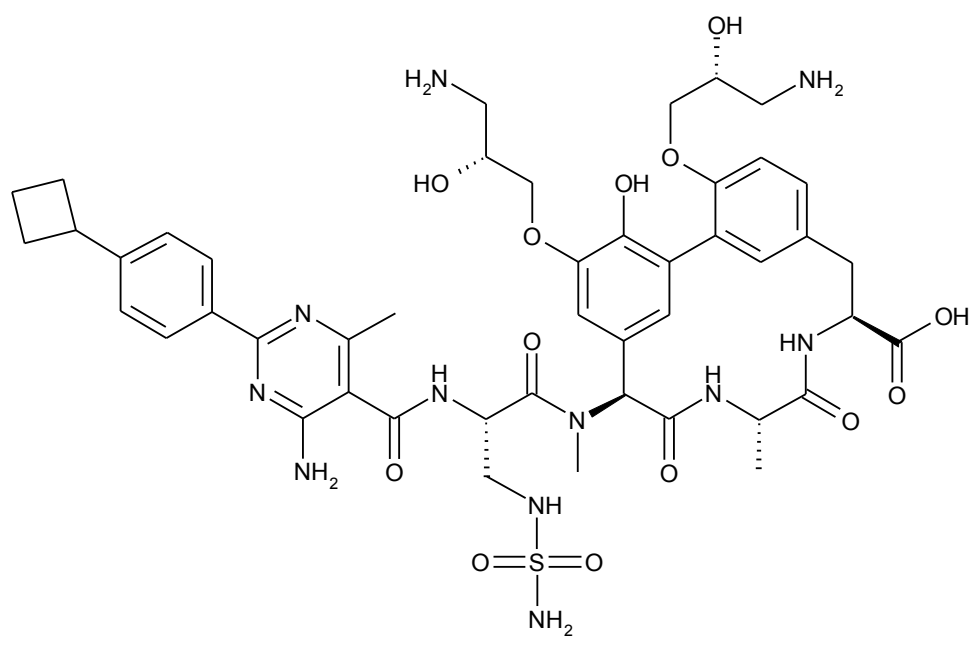
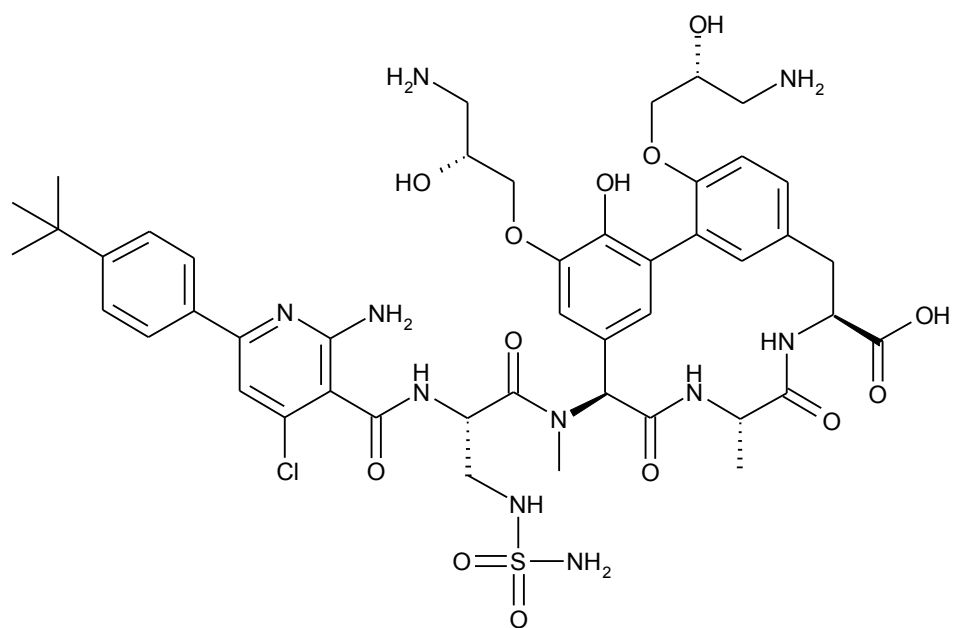


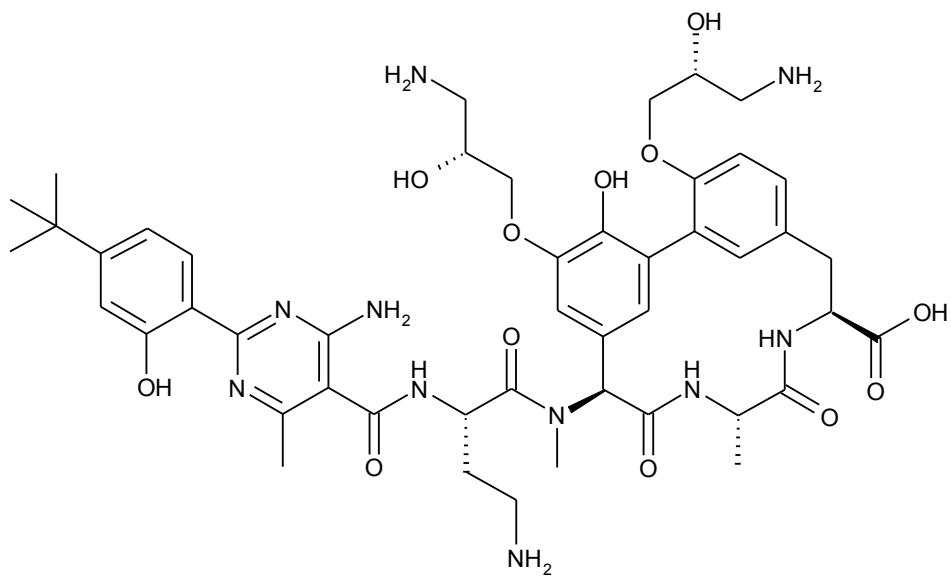
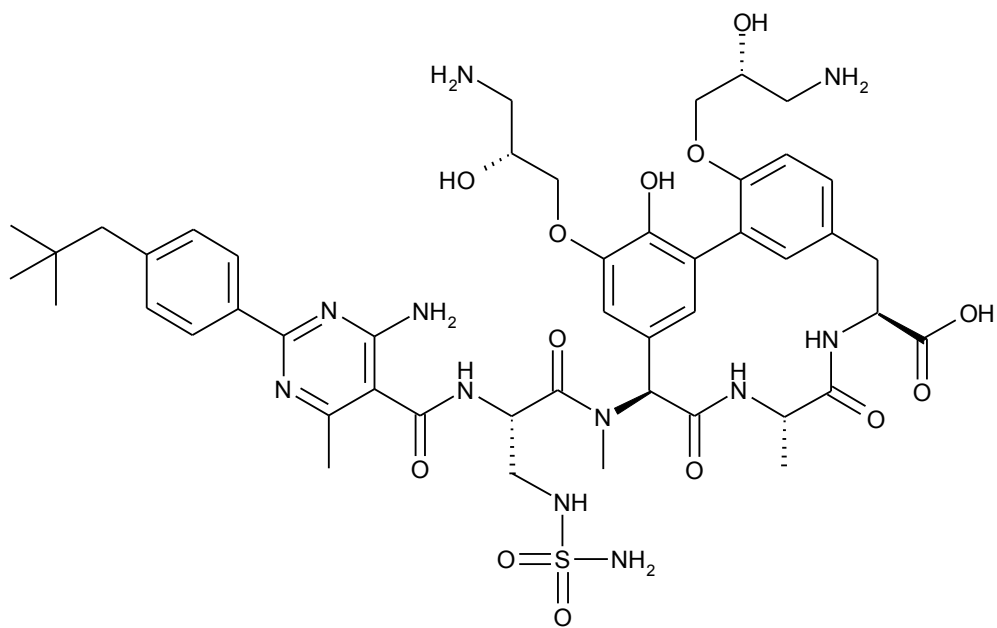


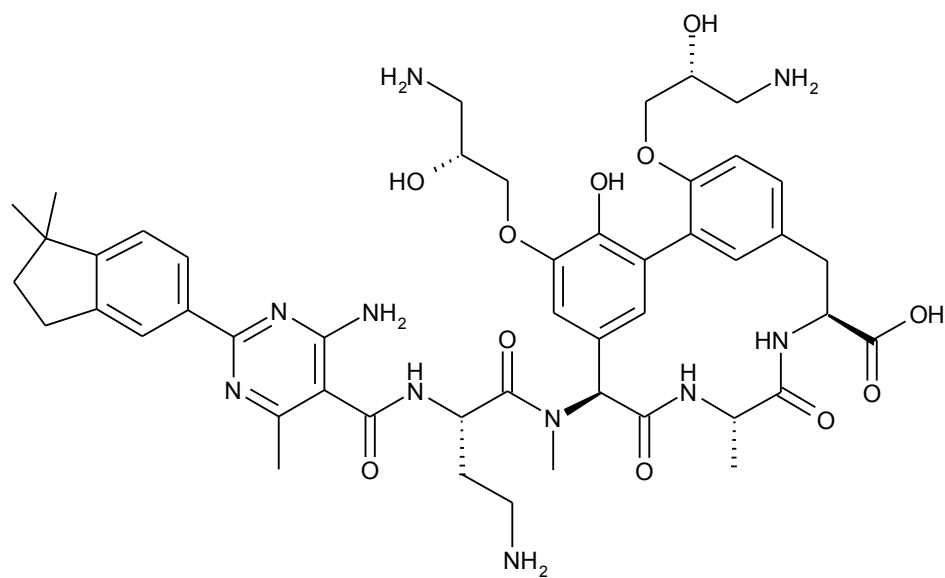
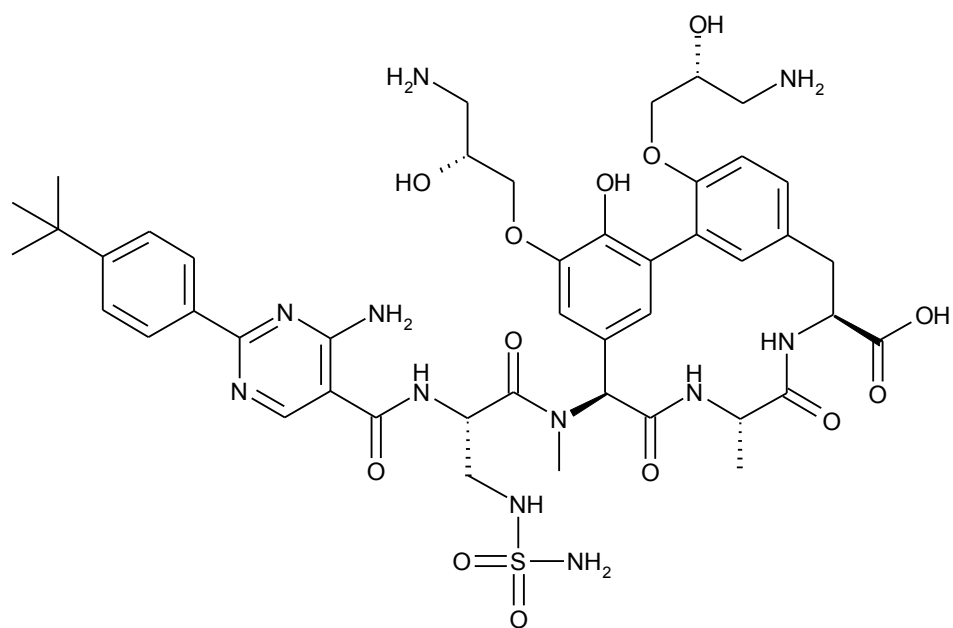


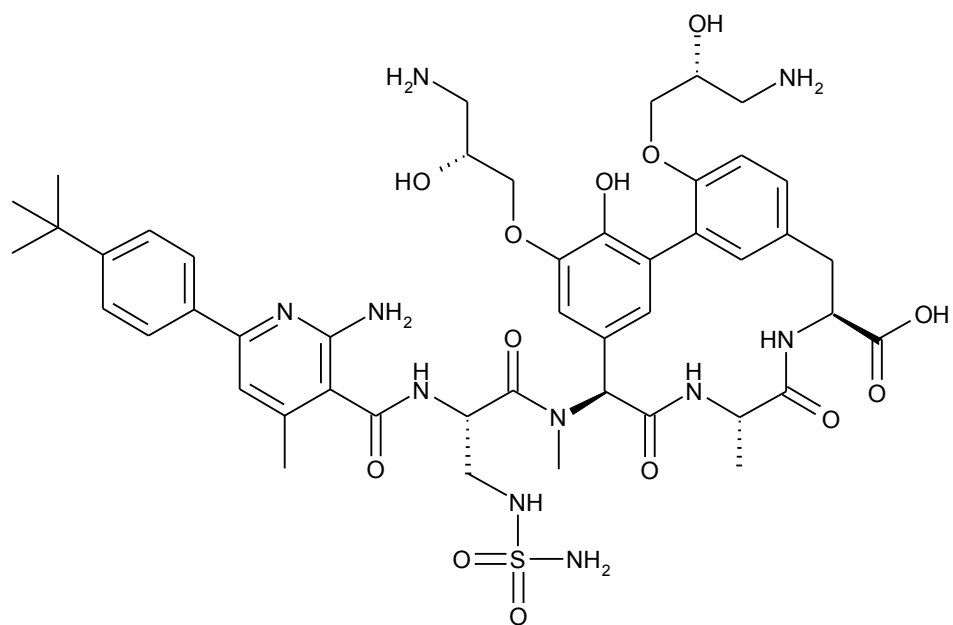
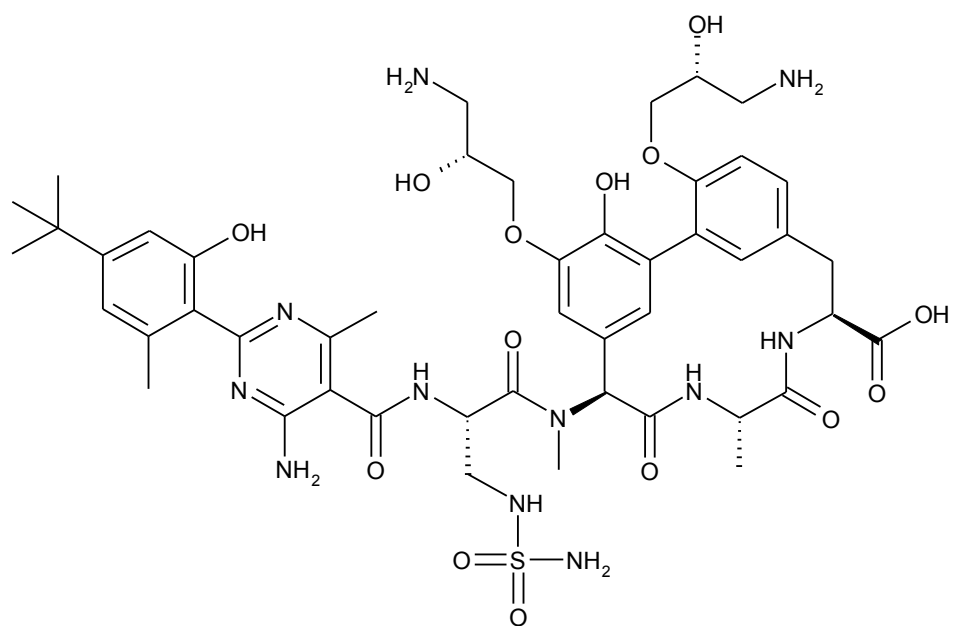


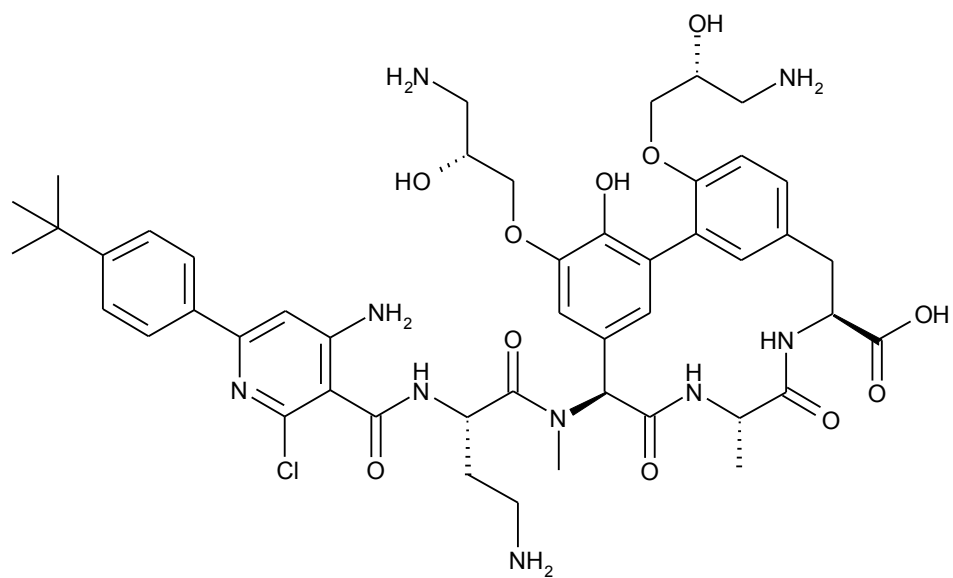
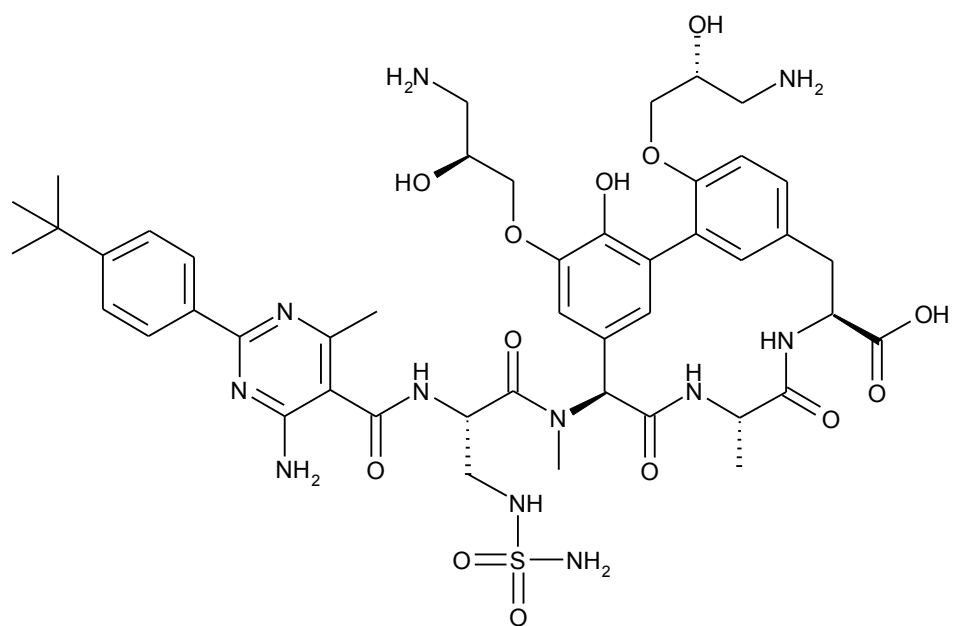


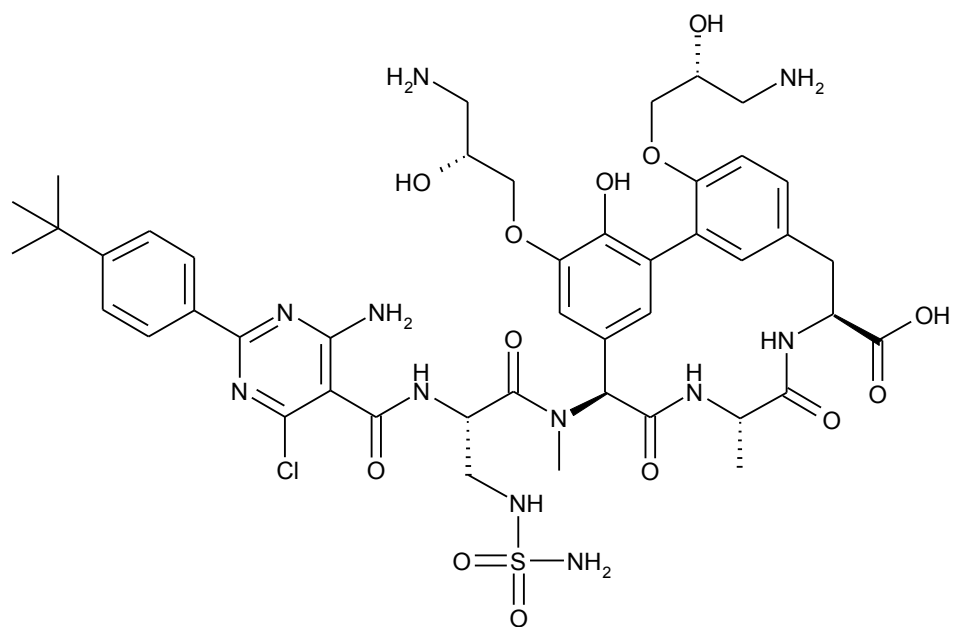
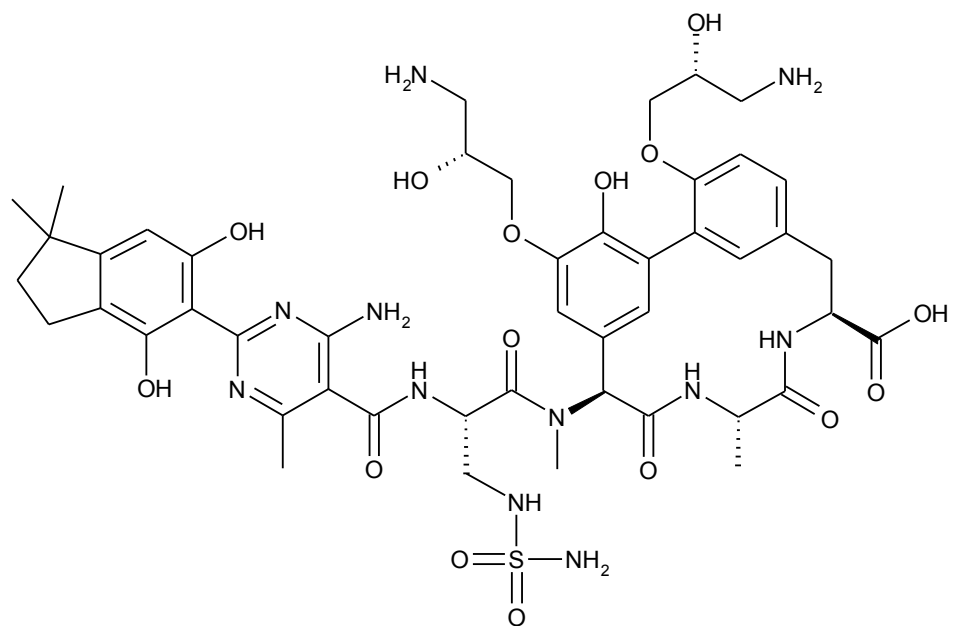


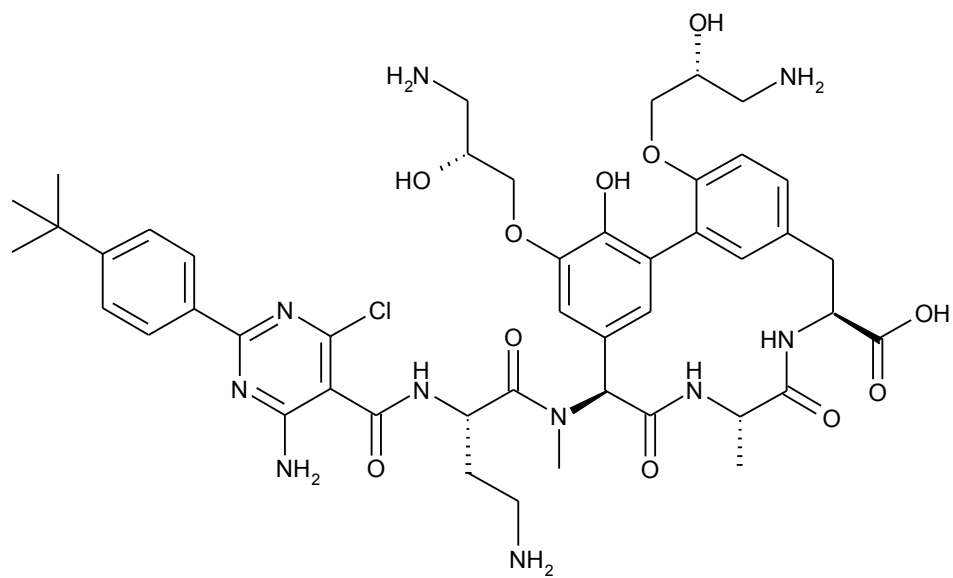
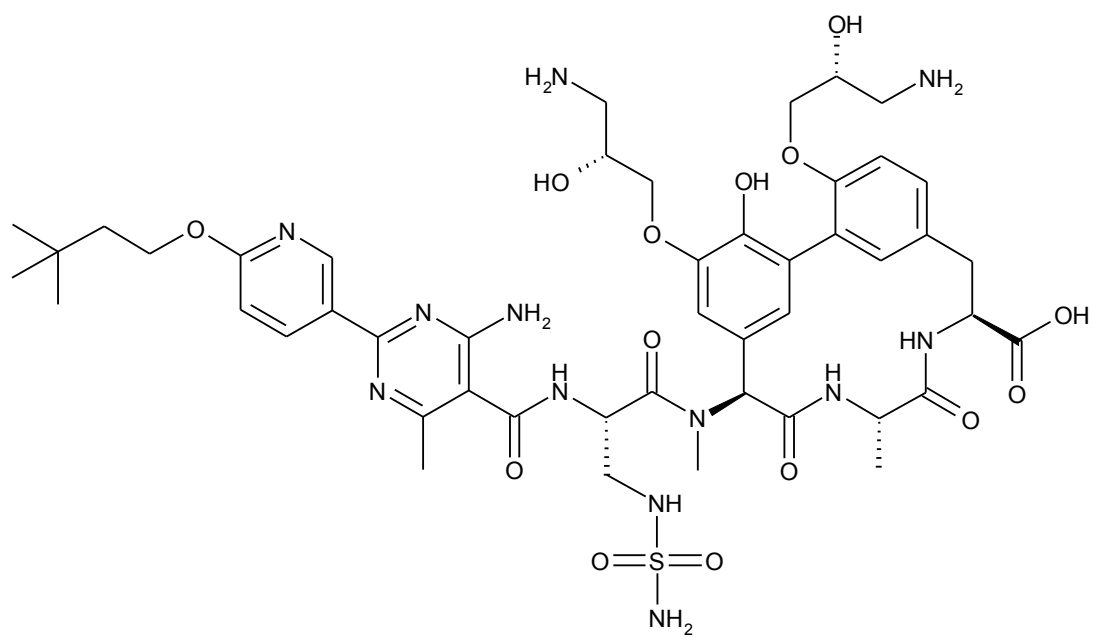


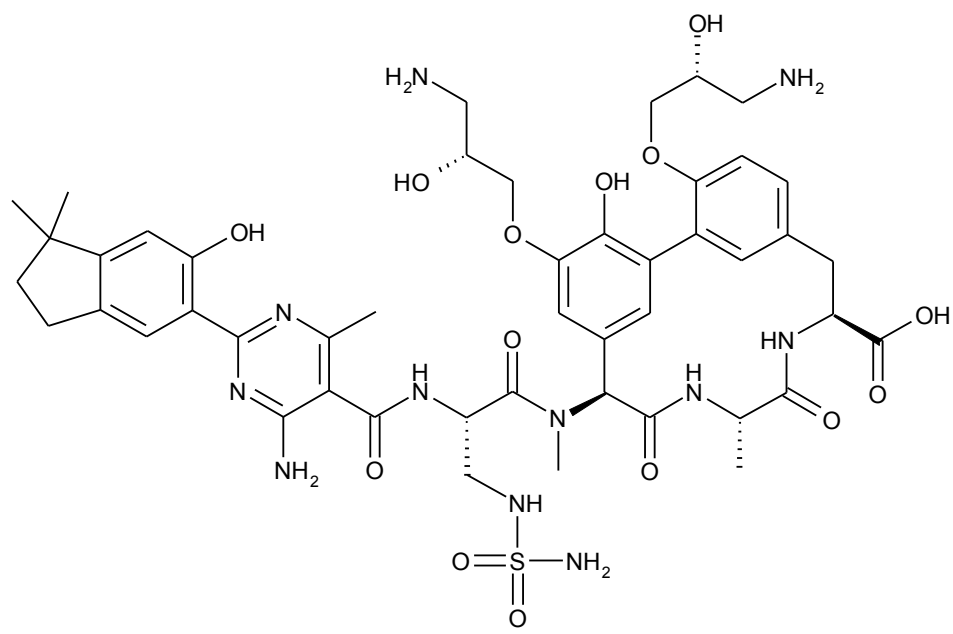
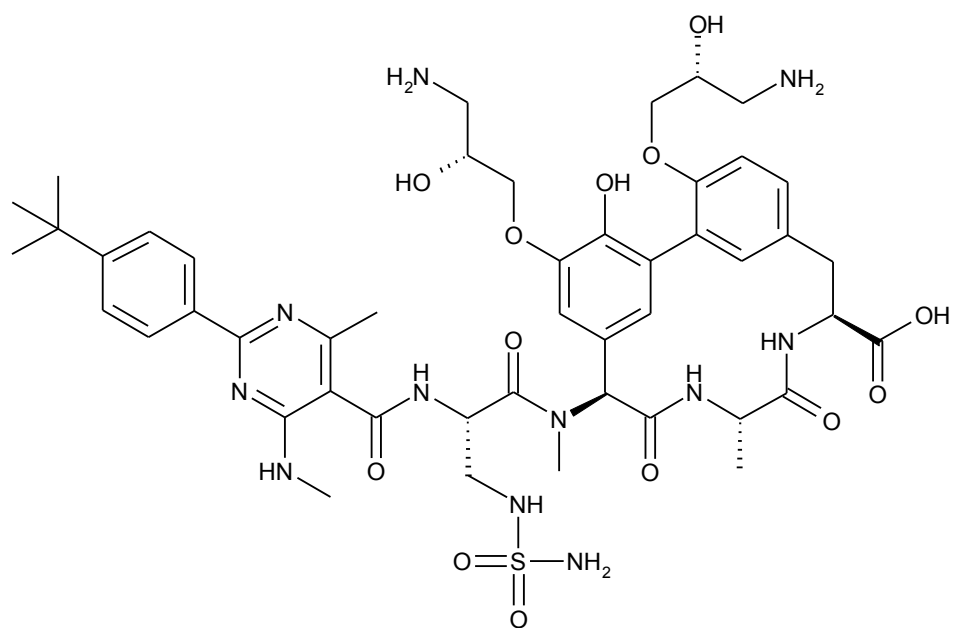


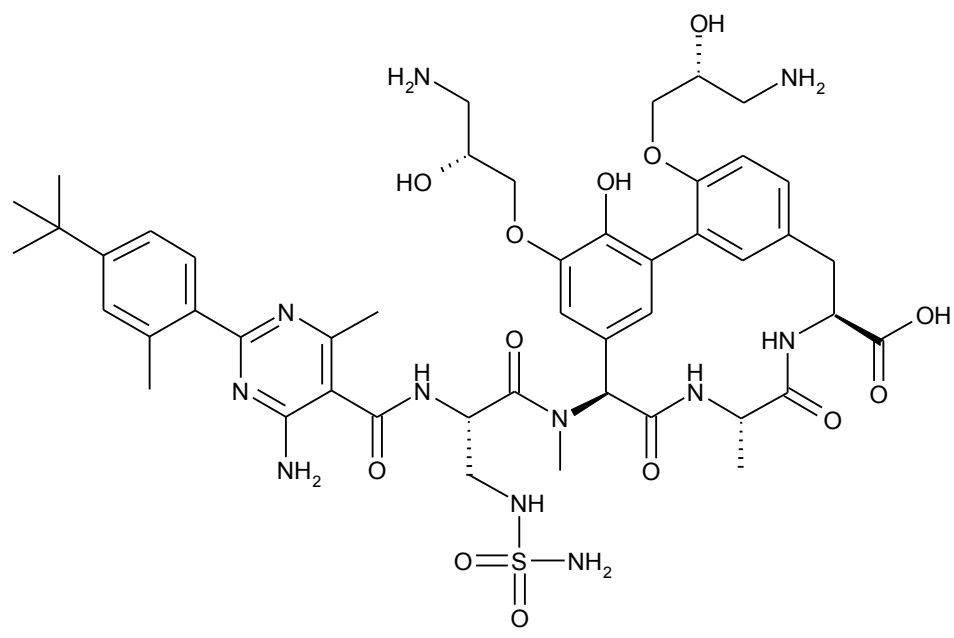
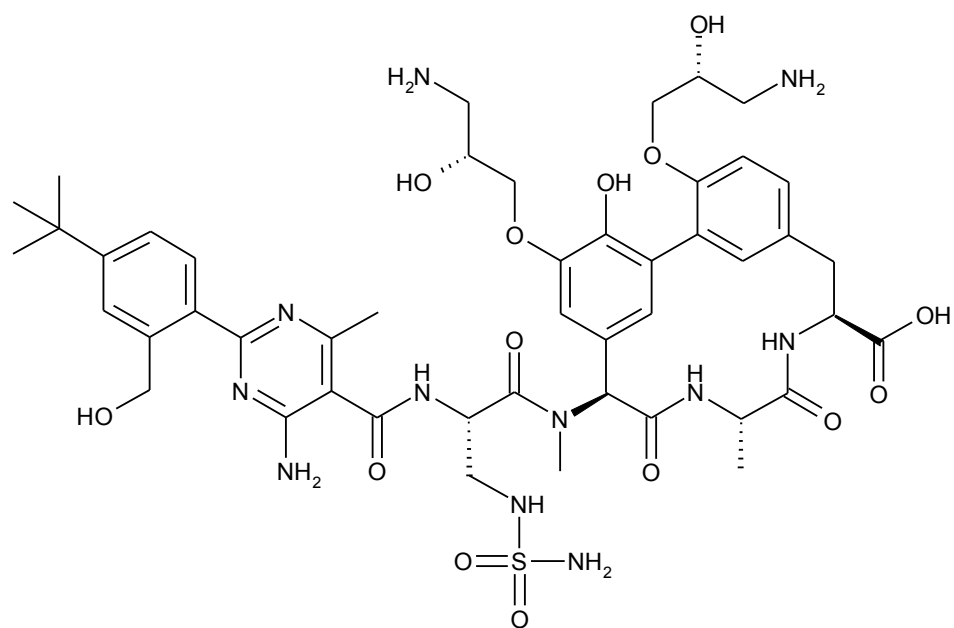


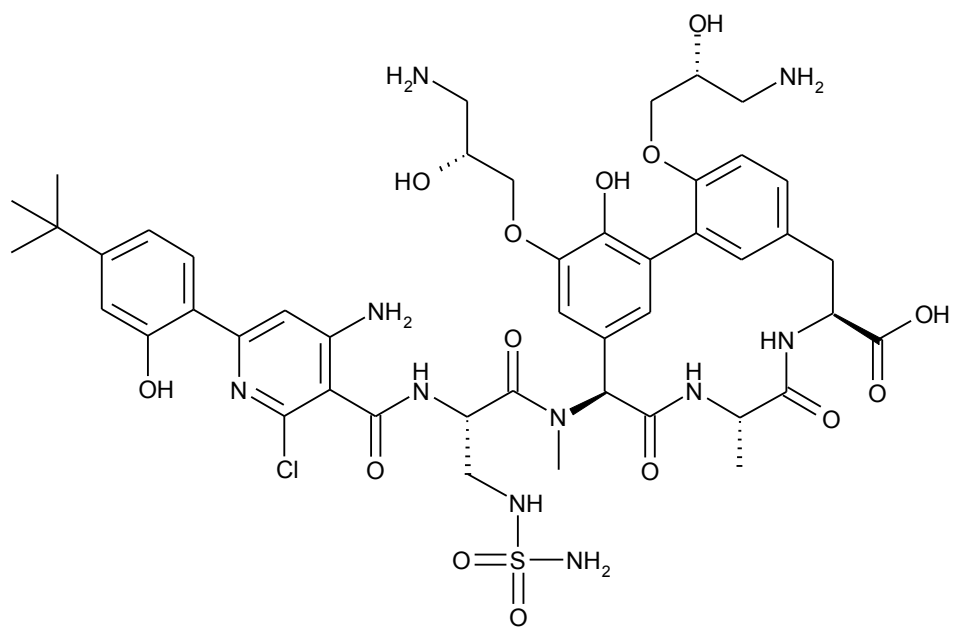
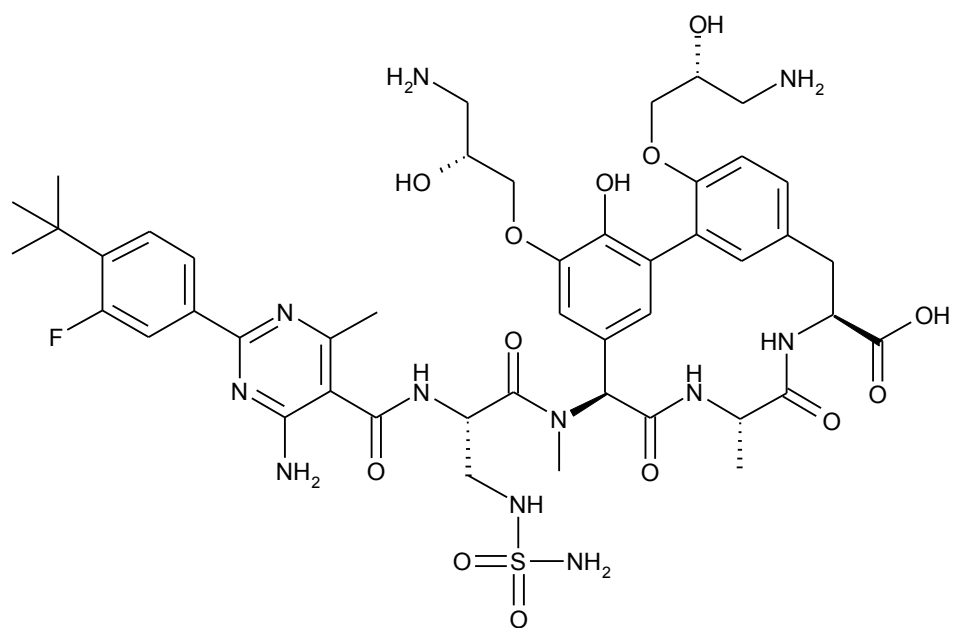


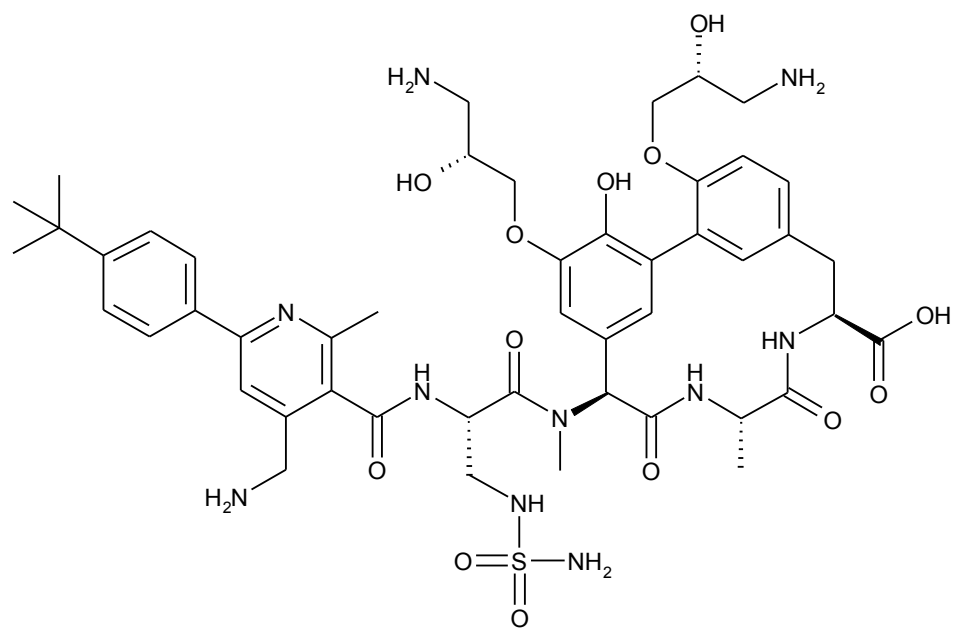
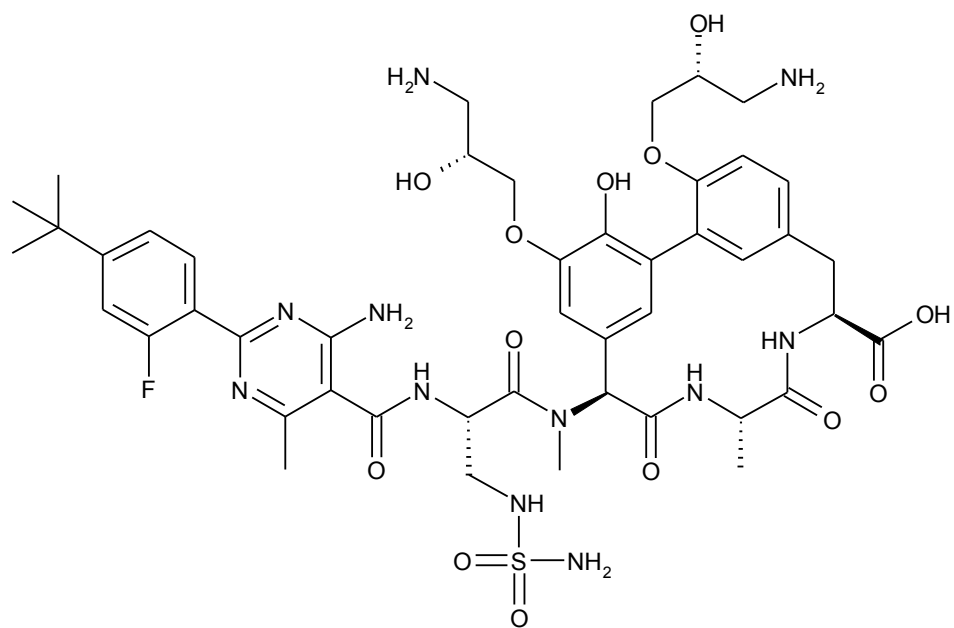






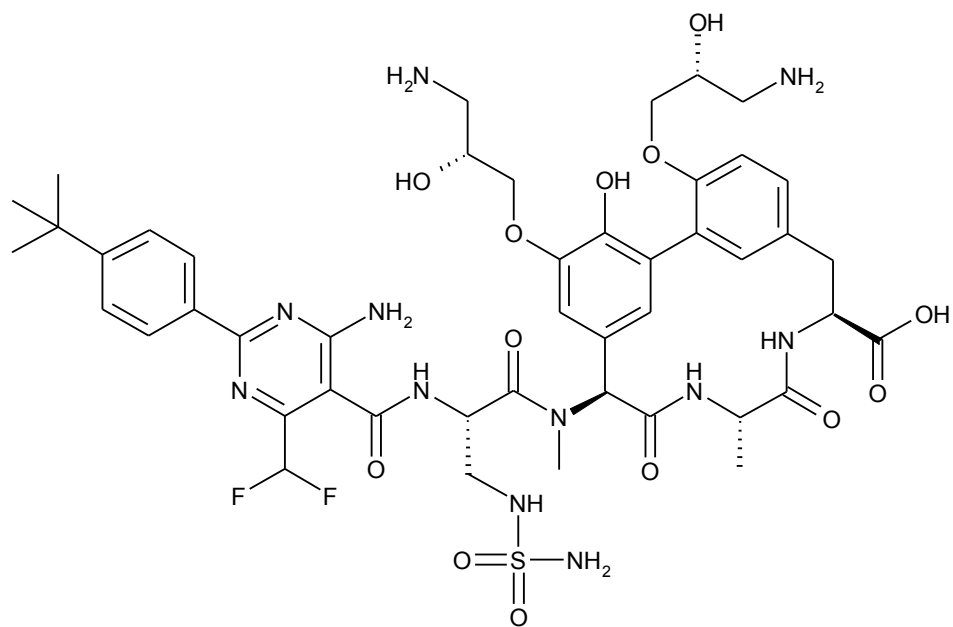
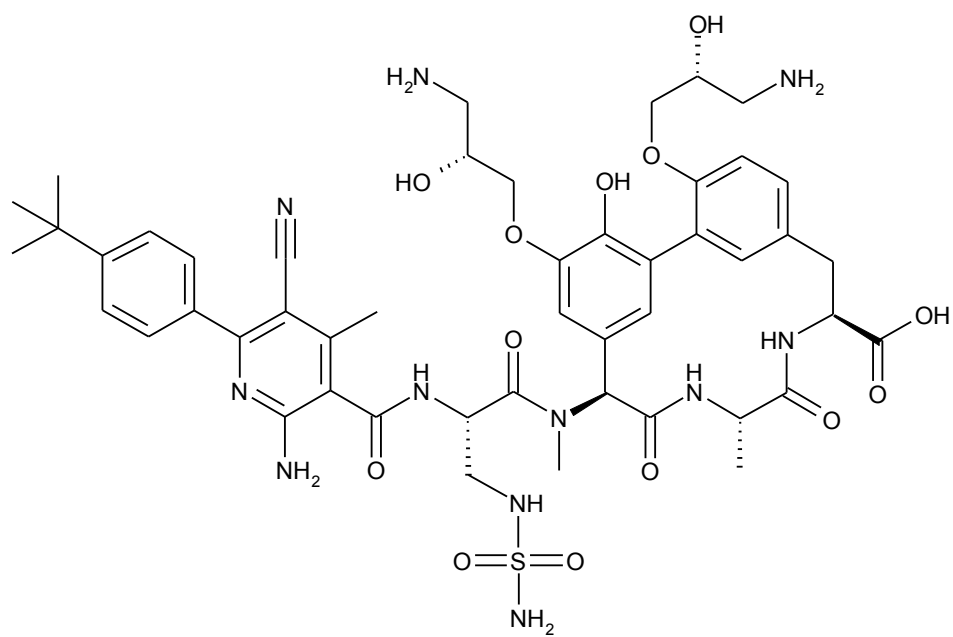


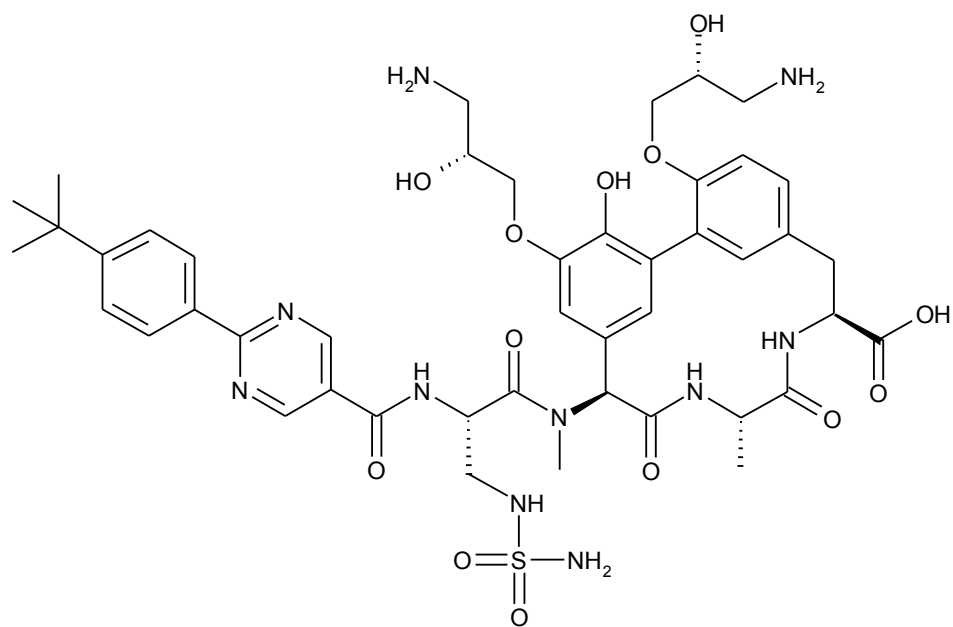
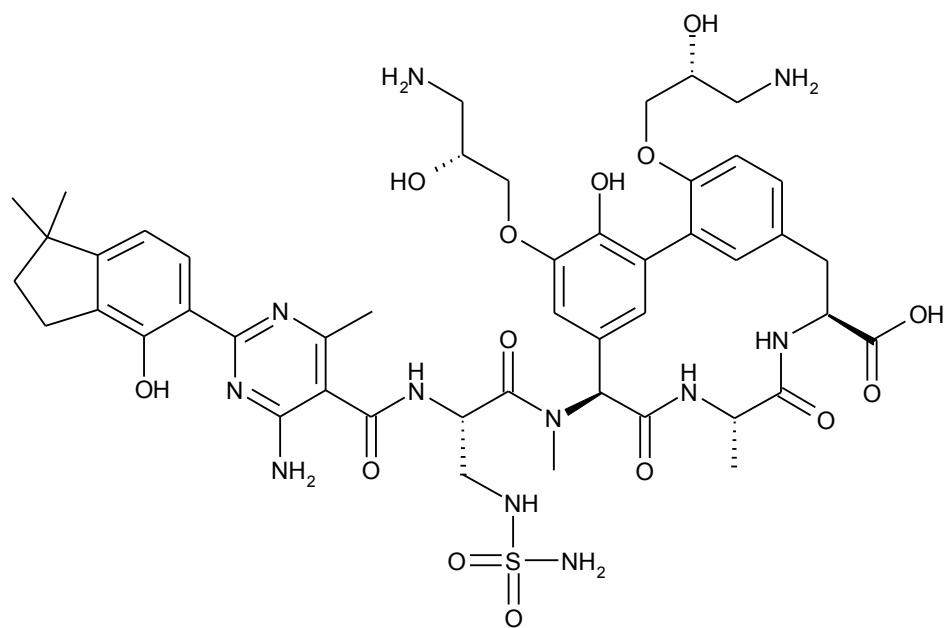


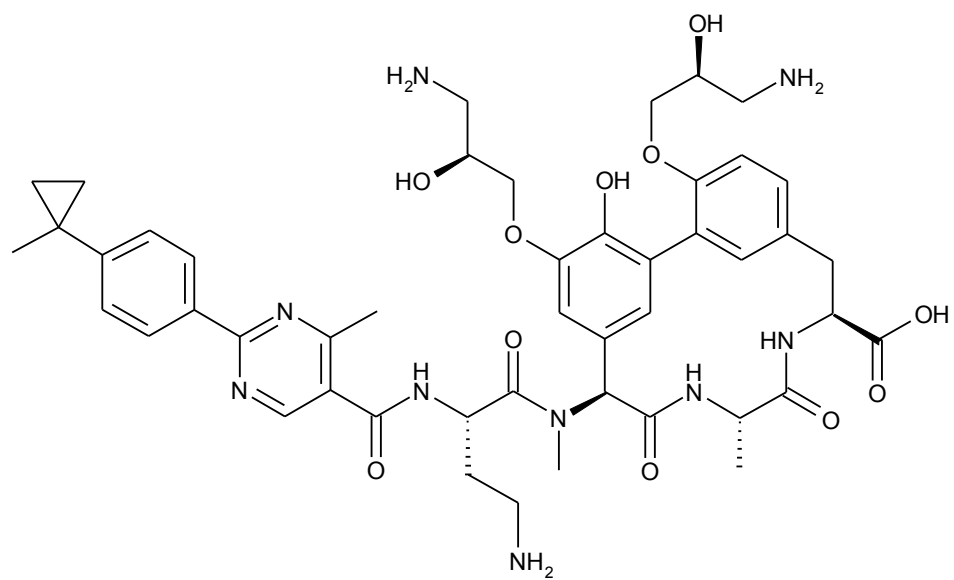
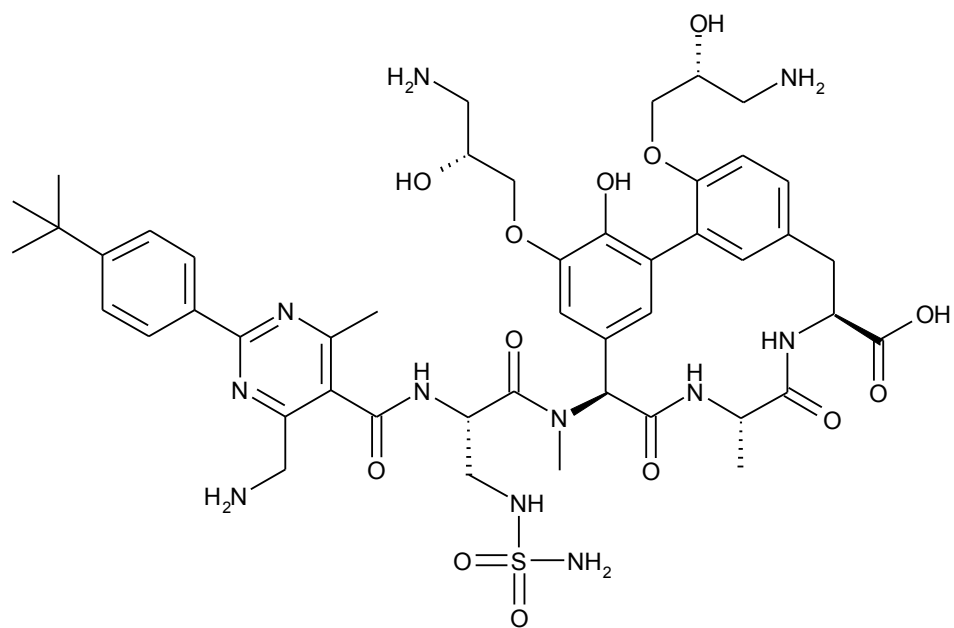


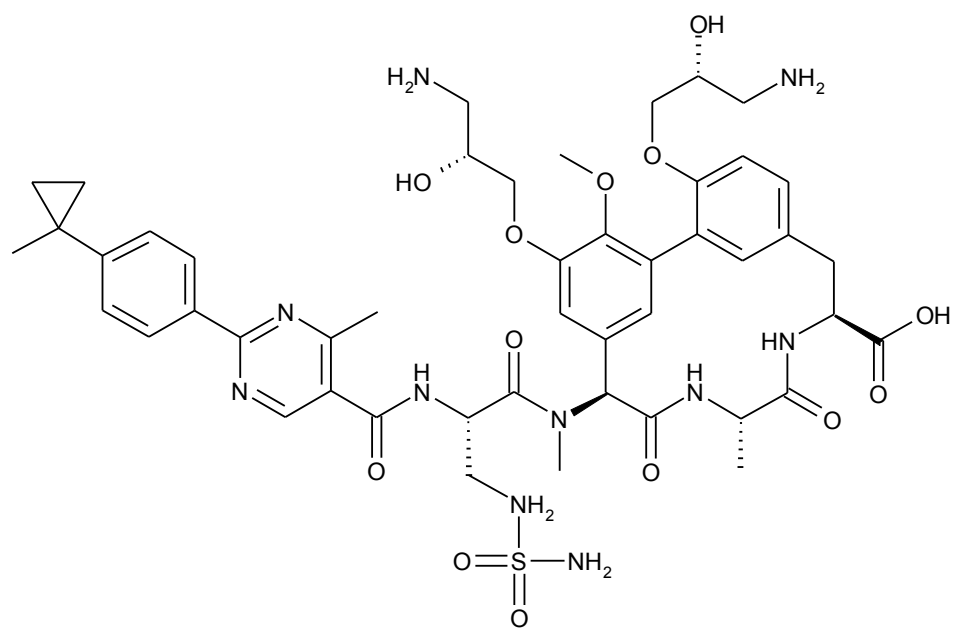
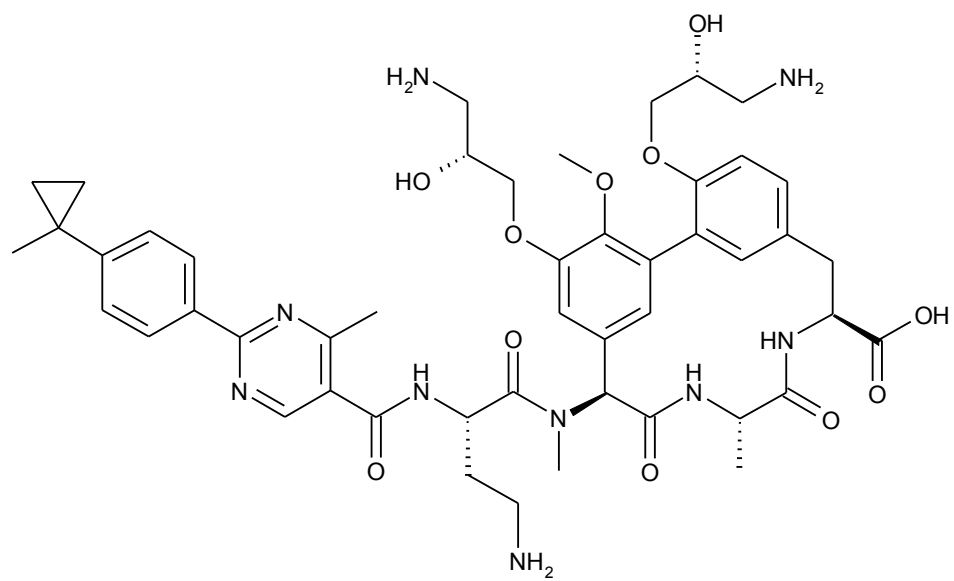




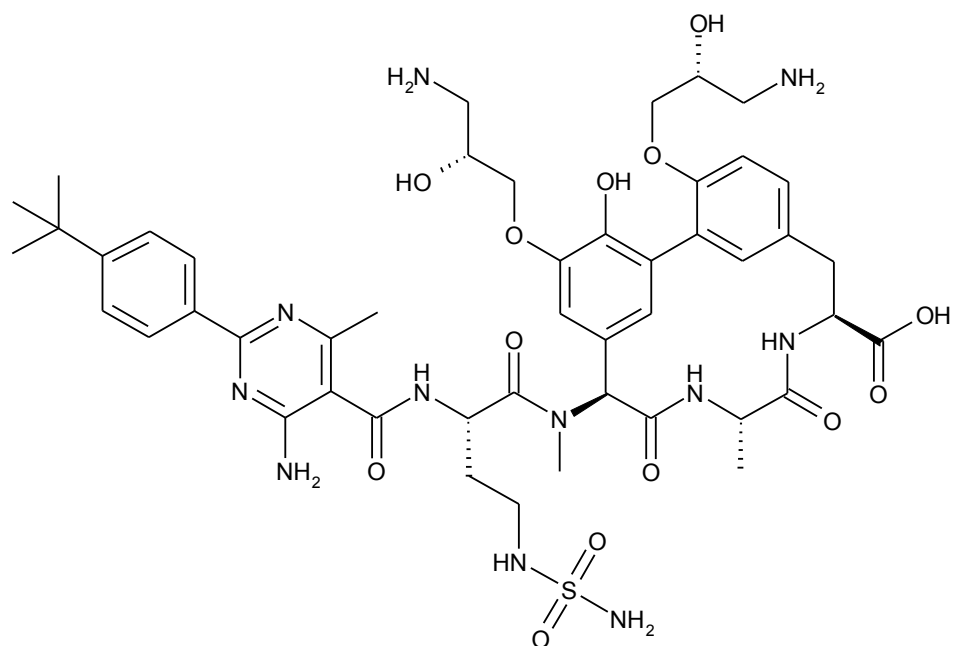




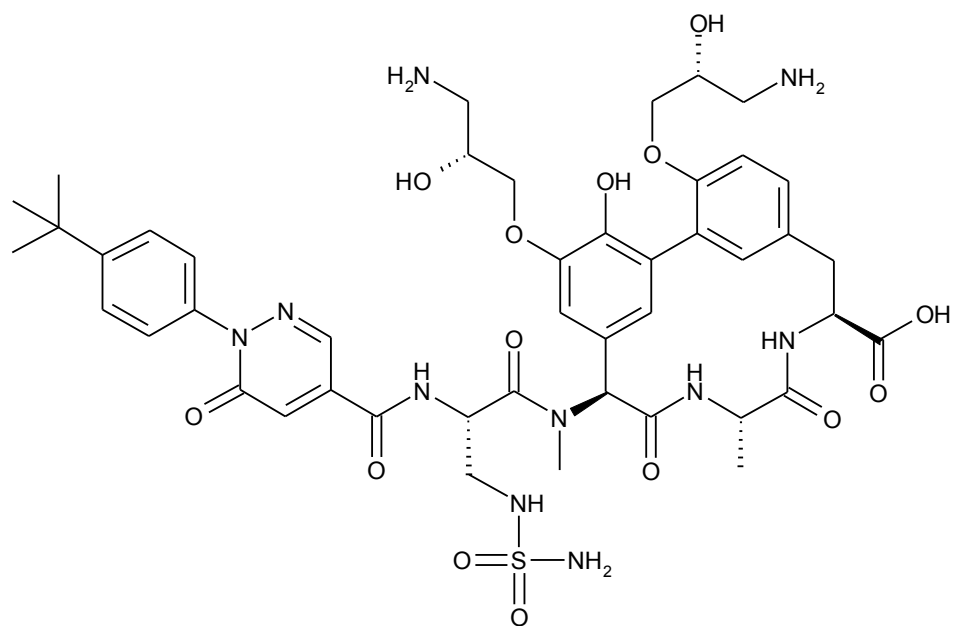


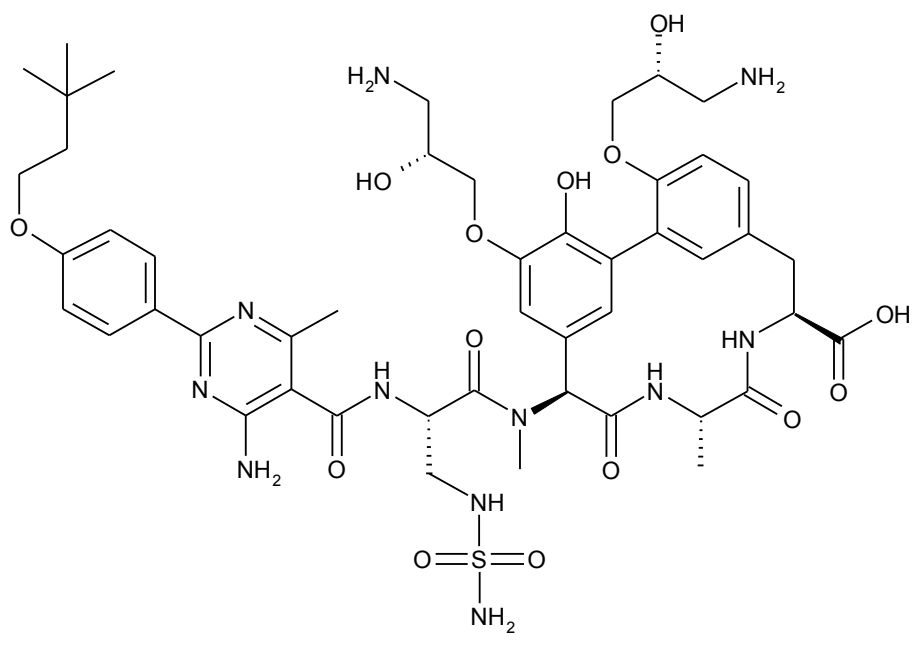
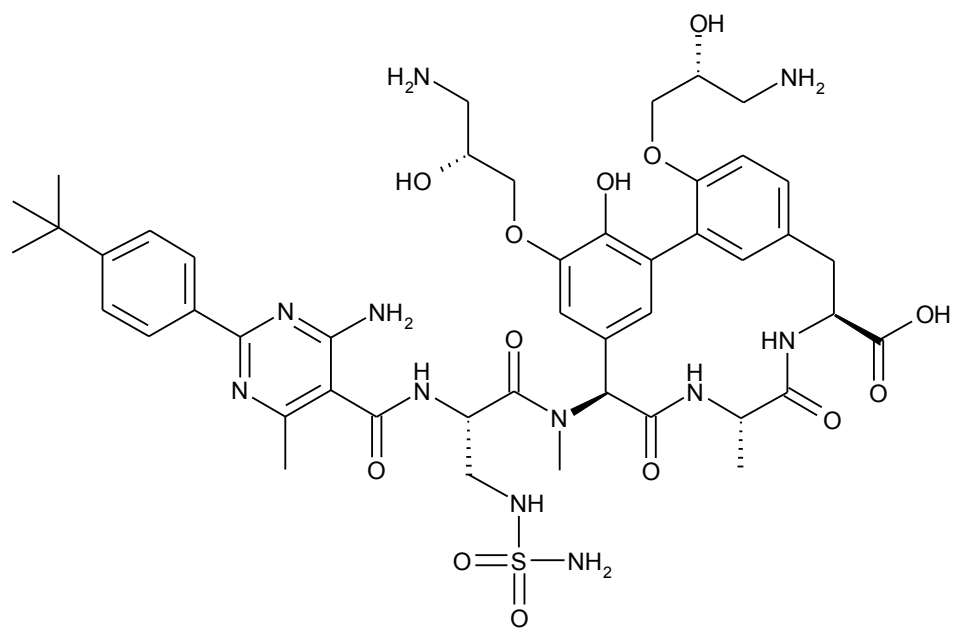


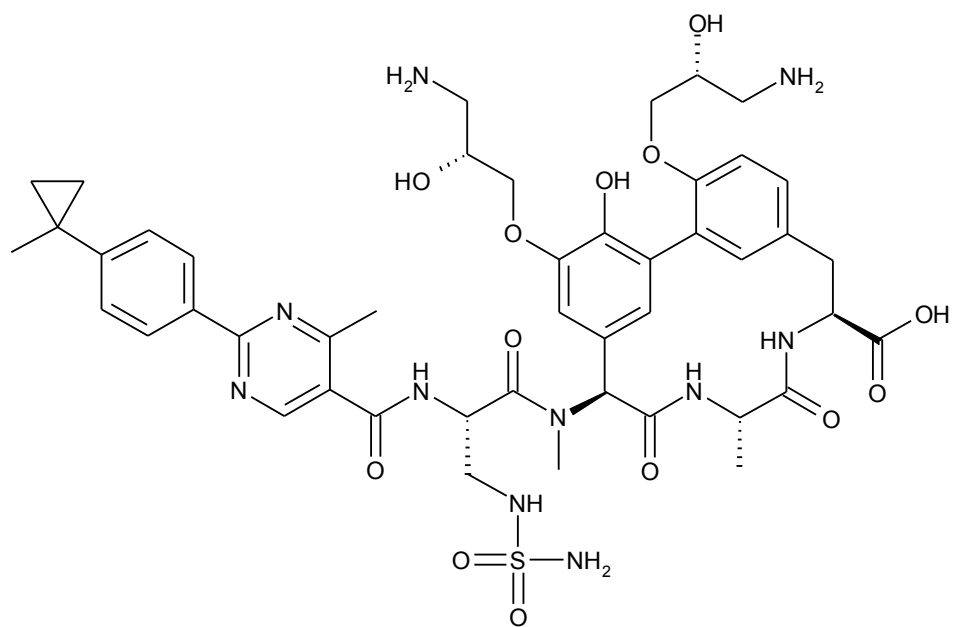
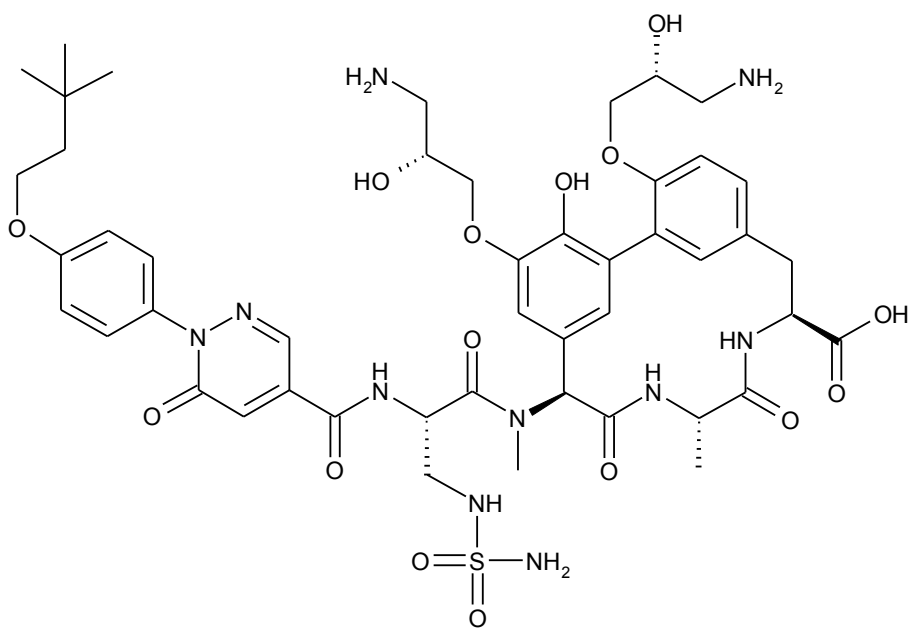
Ta

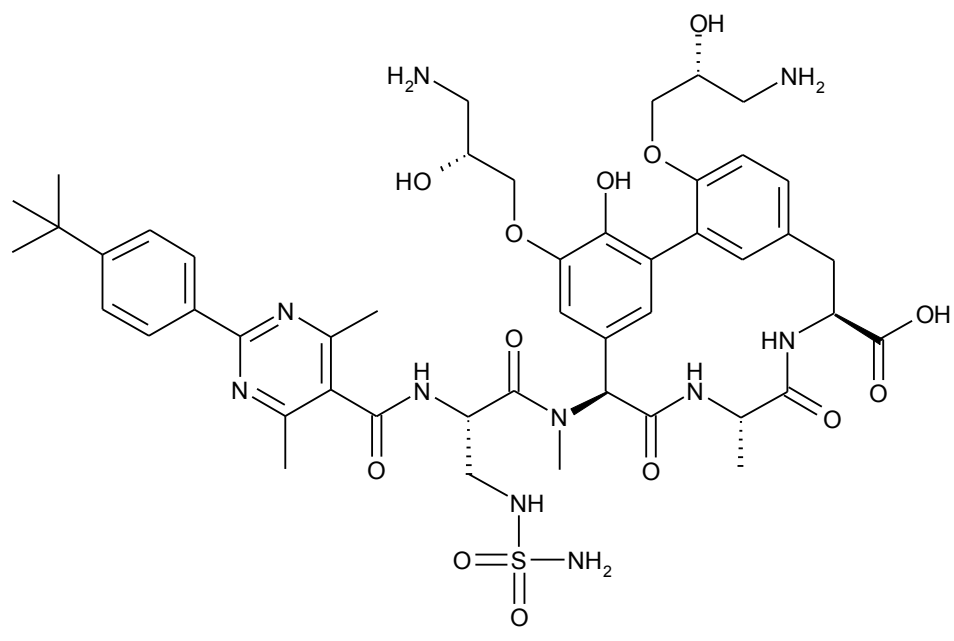
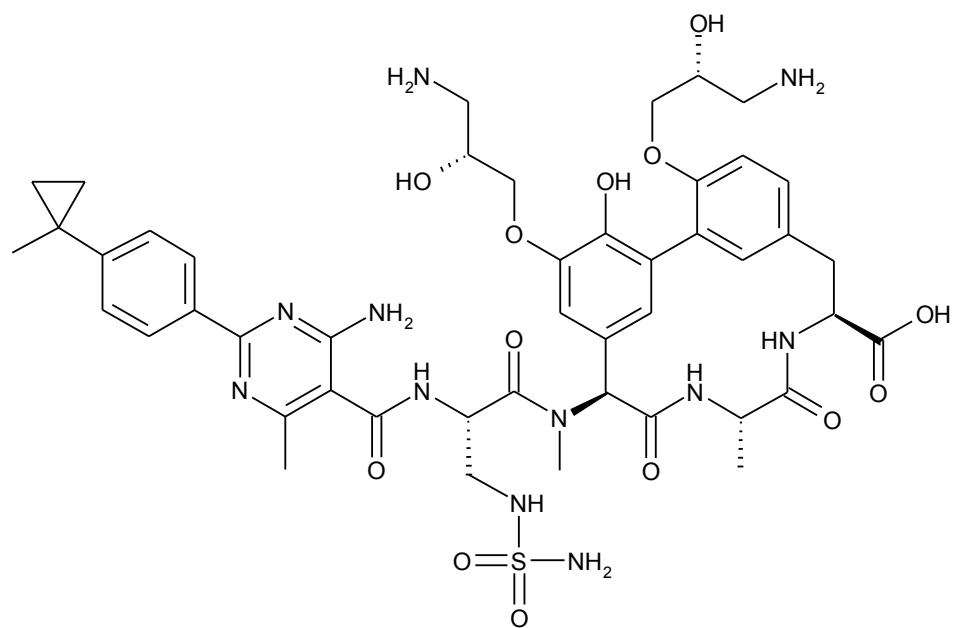


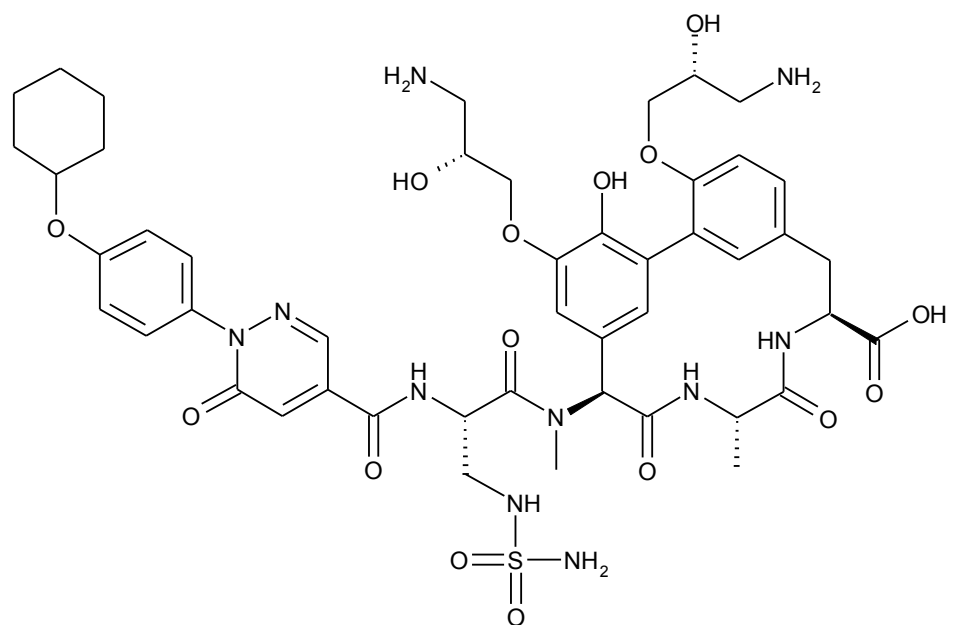
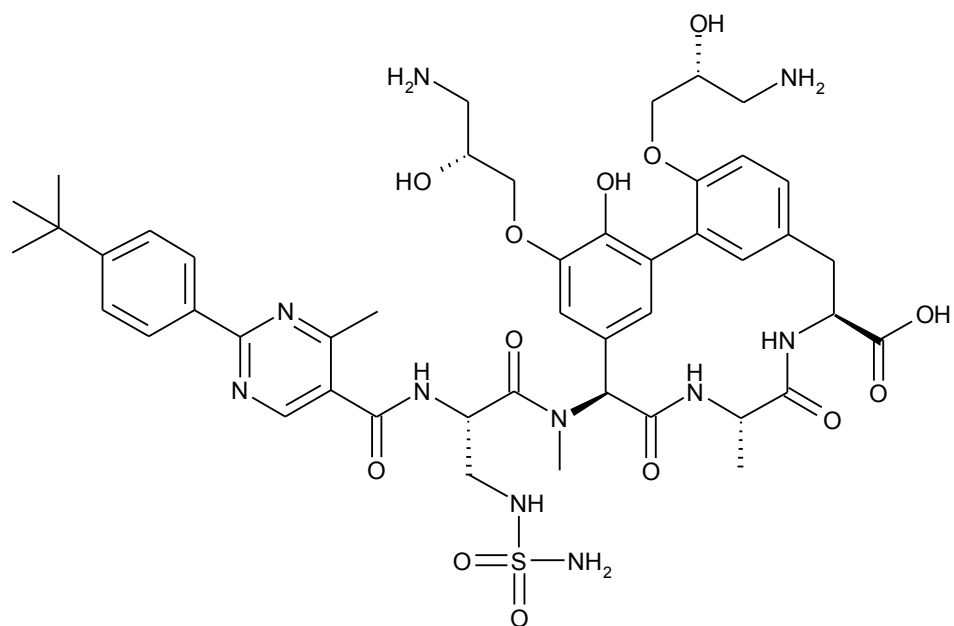
43. Сполука за п. 42 або її фармацевтично прийнятна сіль вибрана з групи, що складається з:

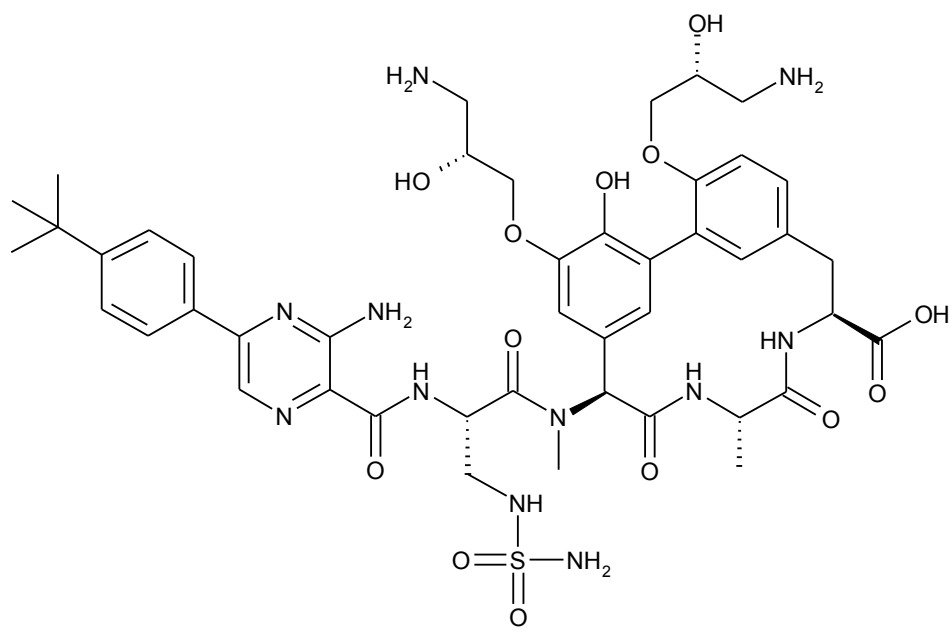
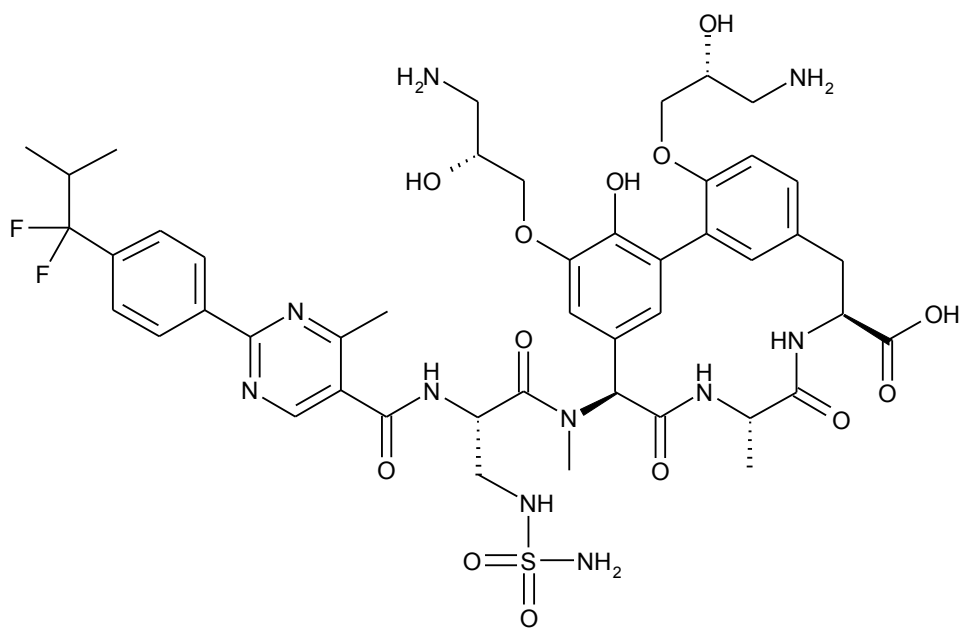


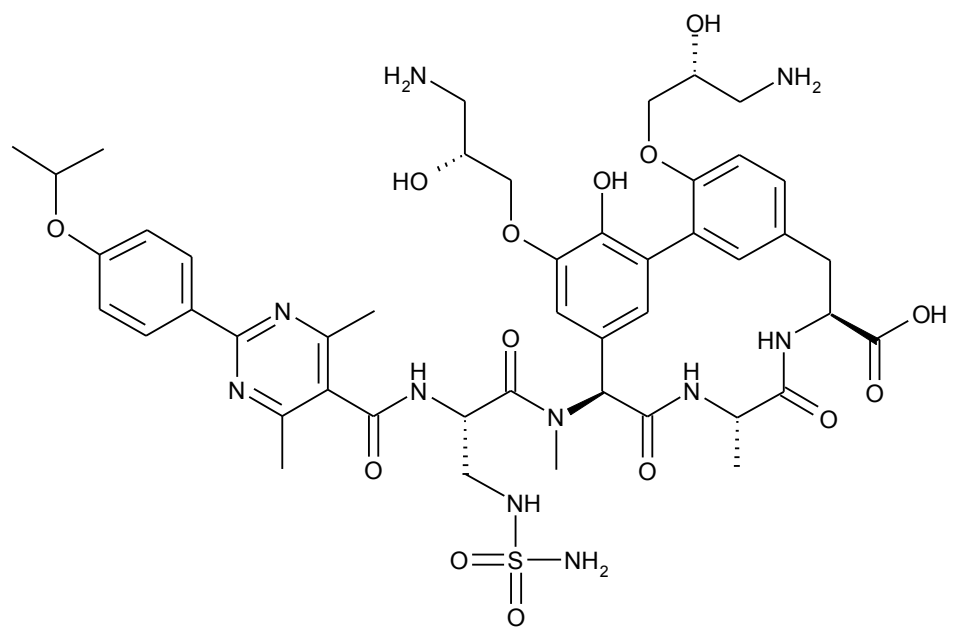
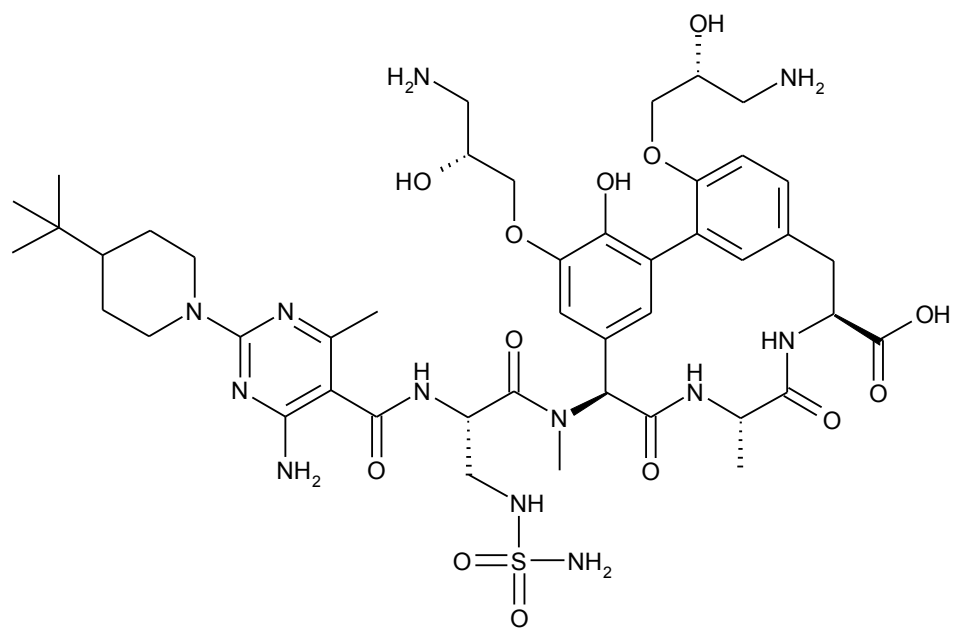


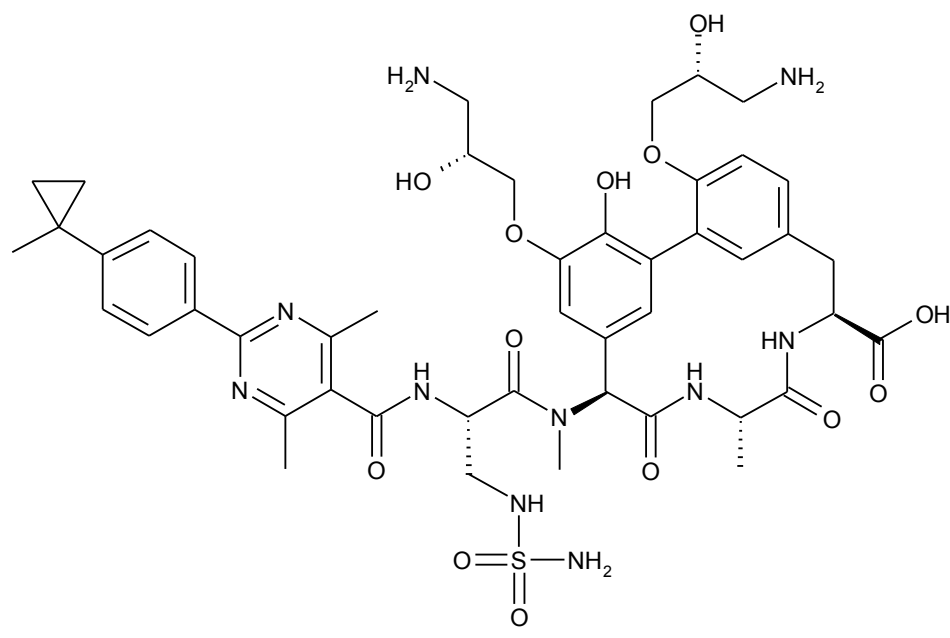
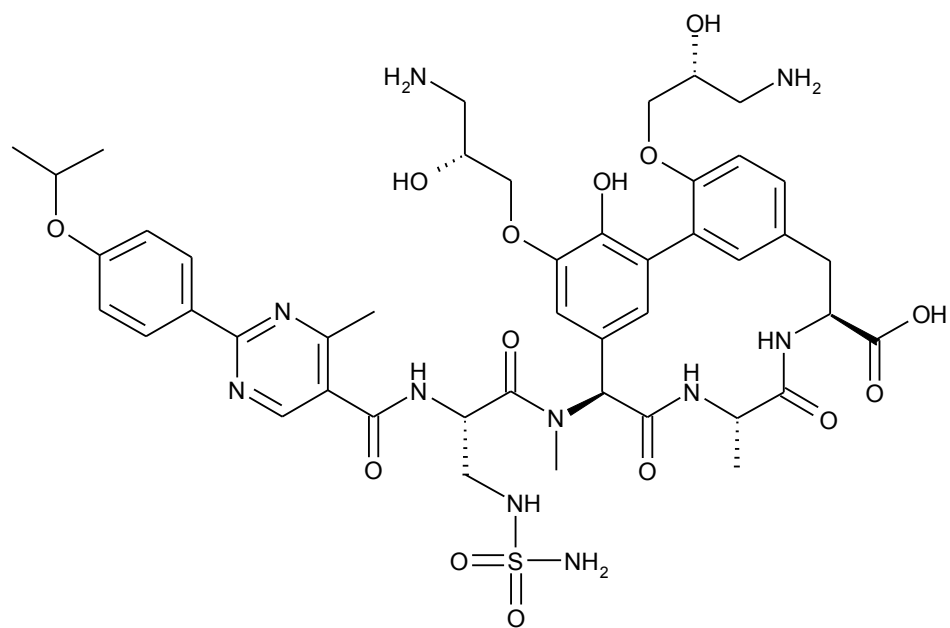


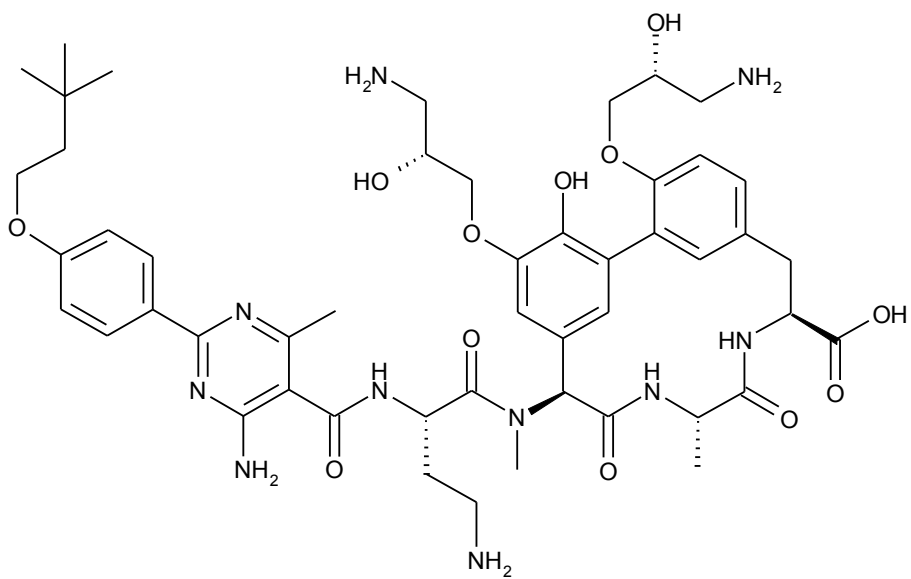
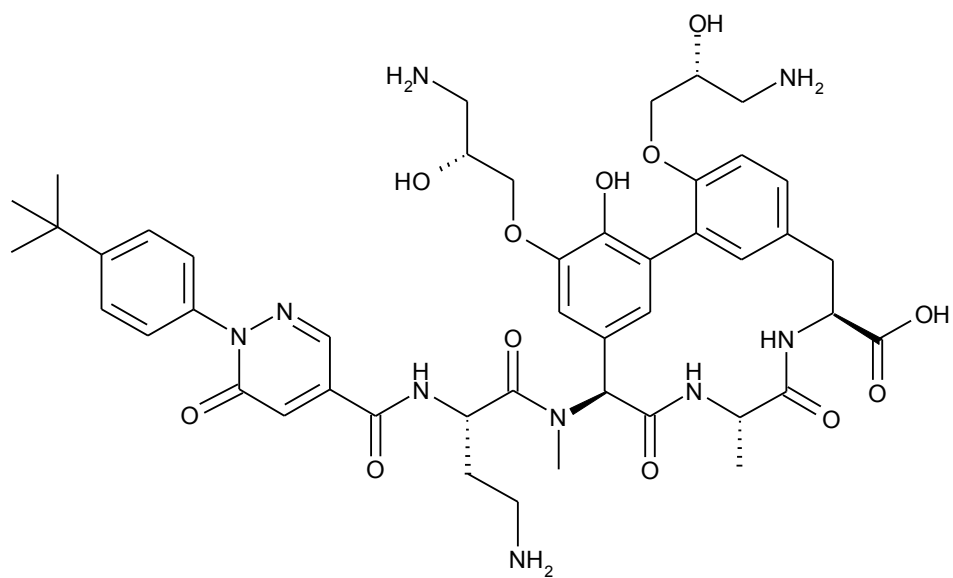
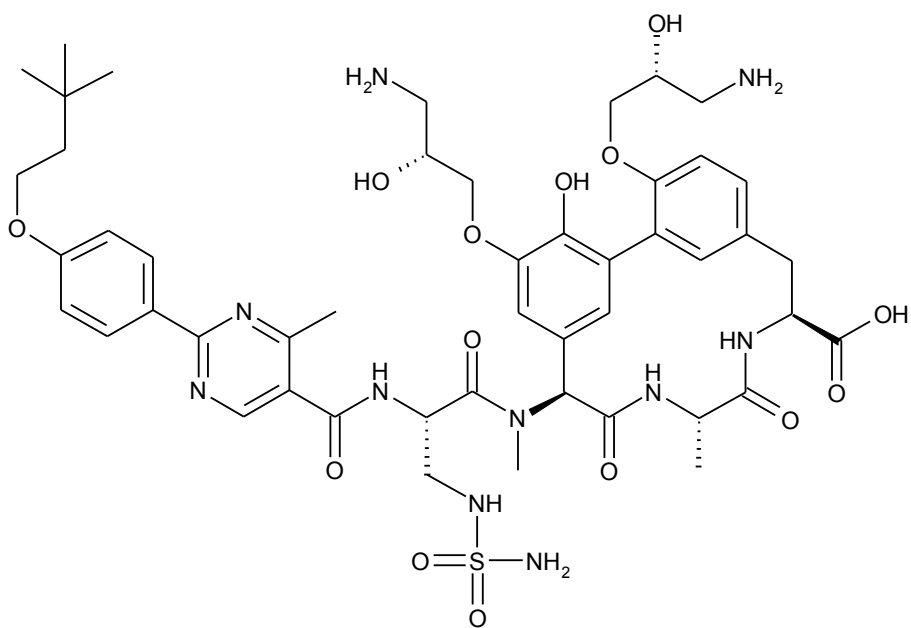


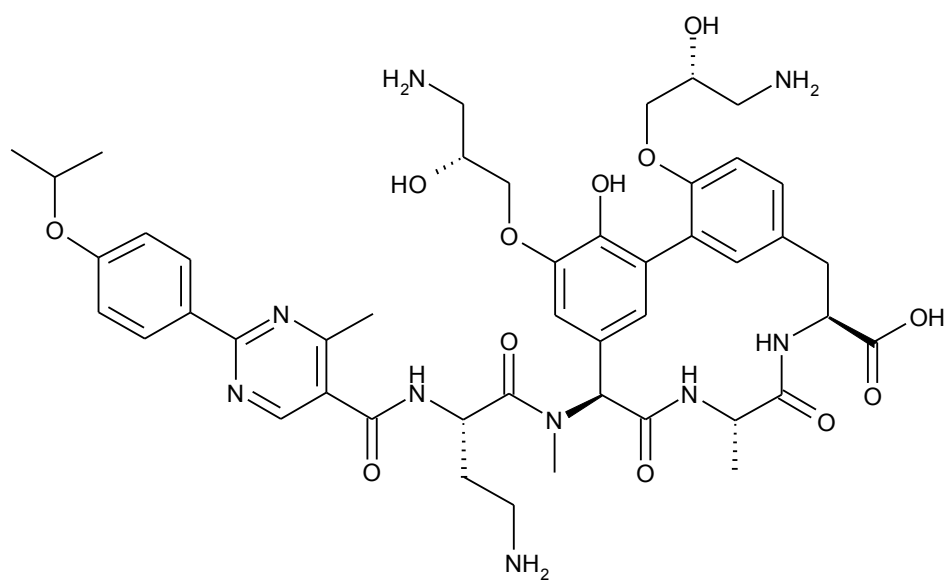
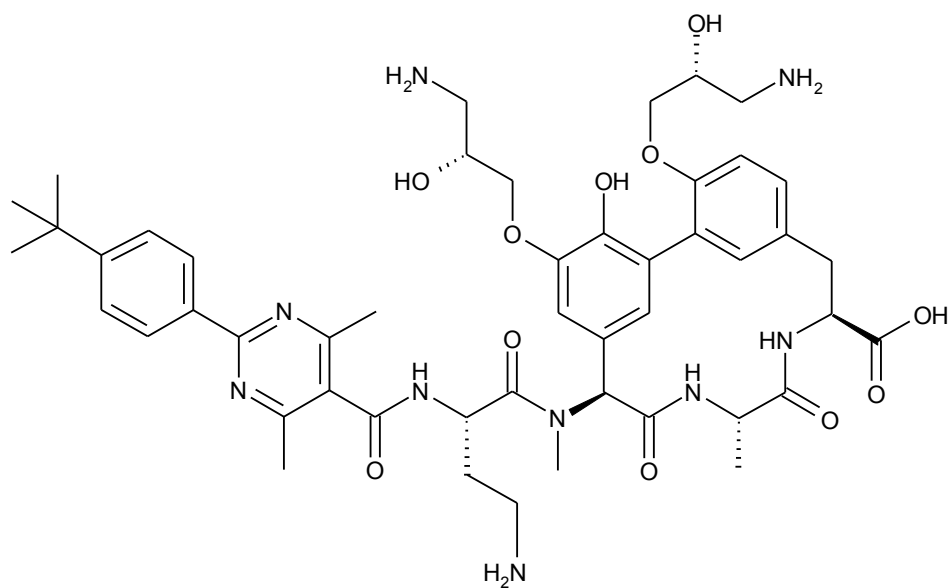




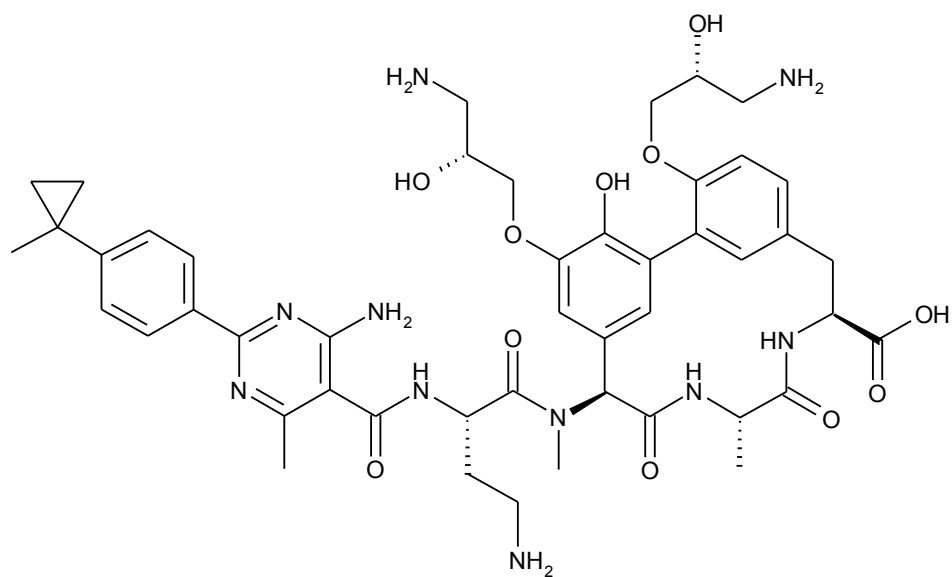


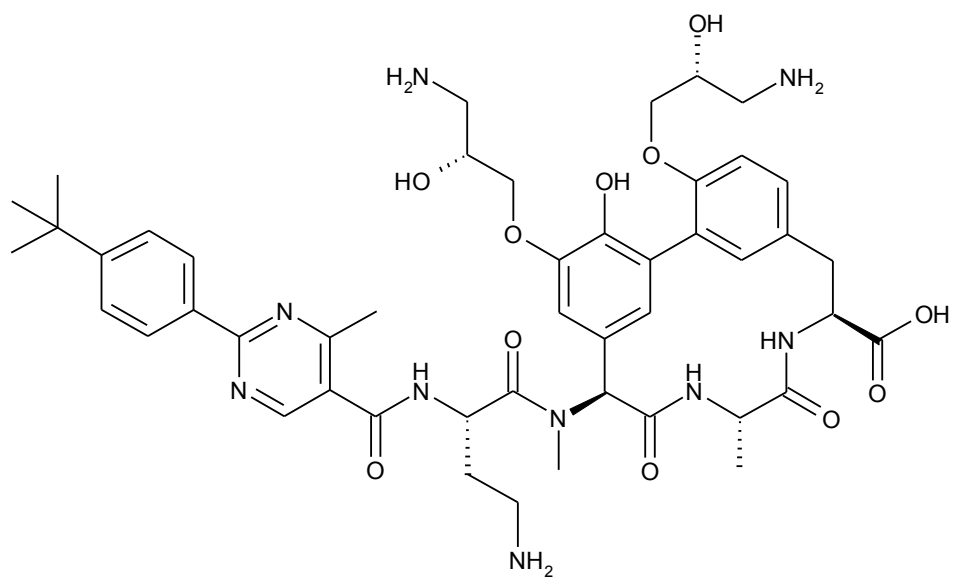
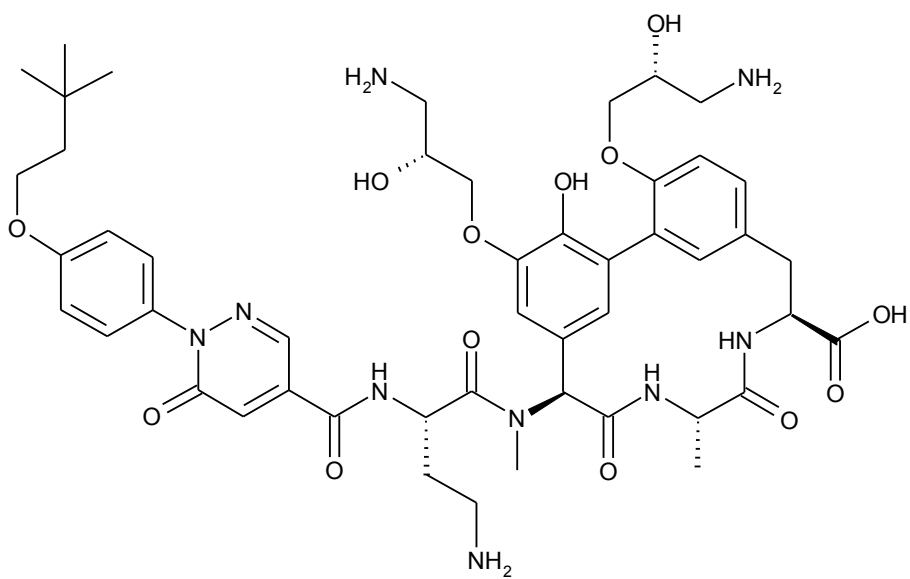




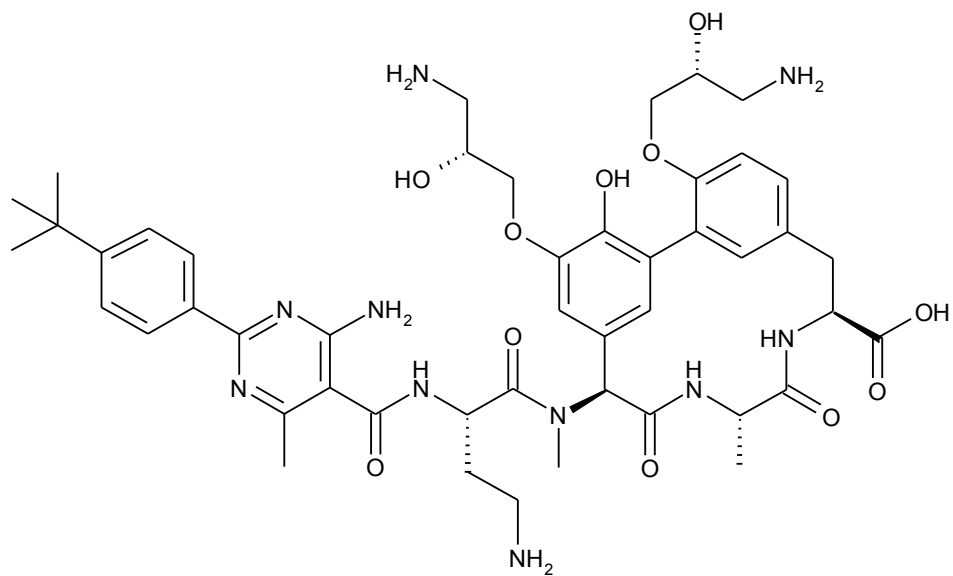


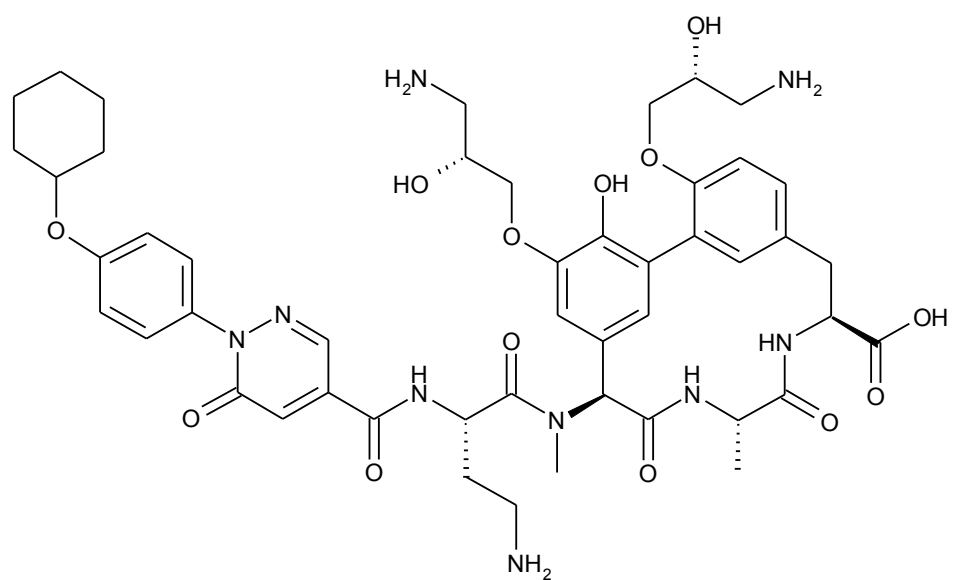
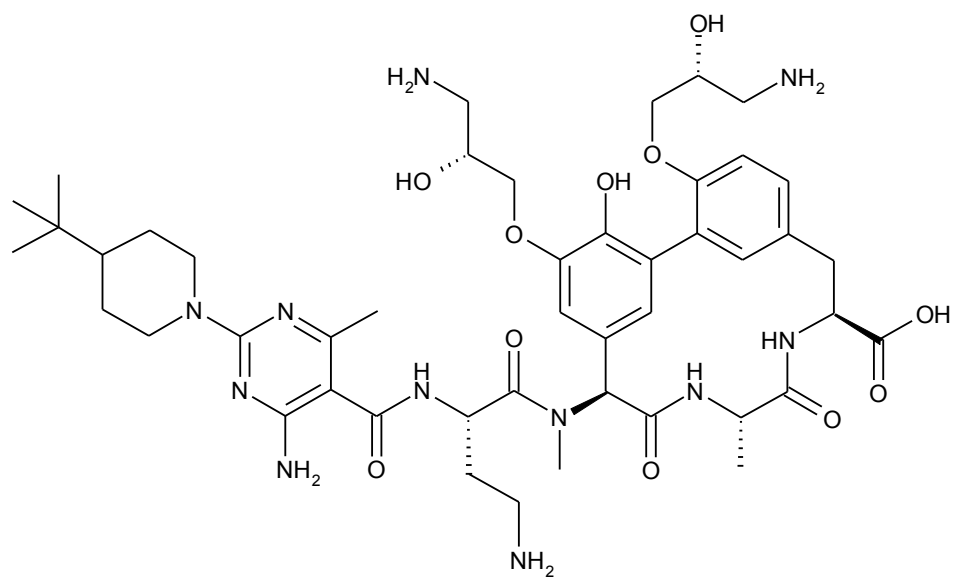
5



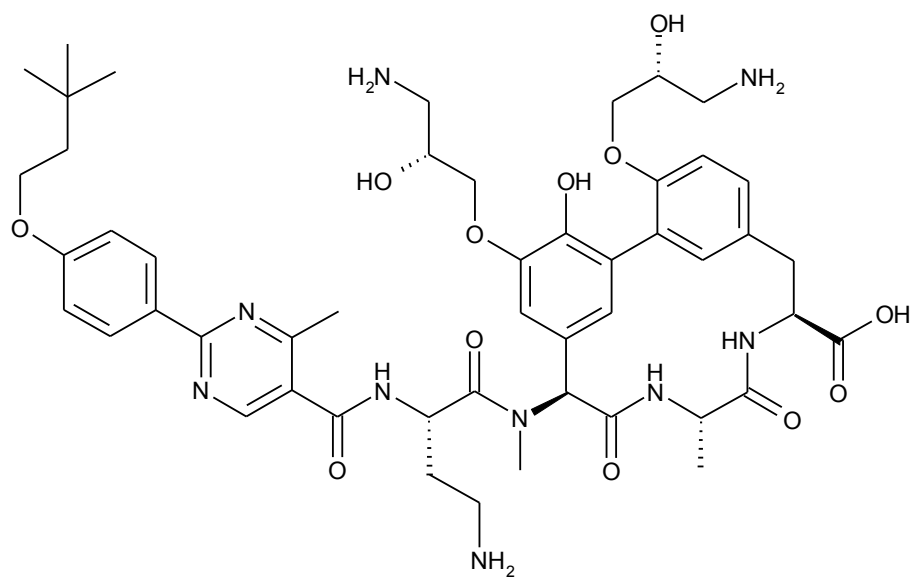


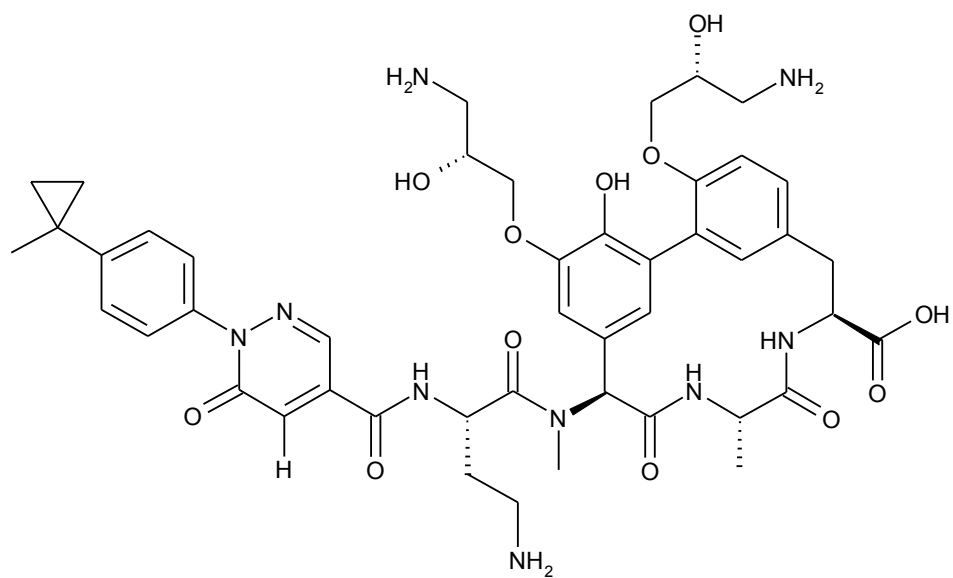
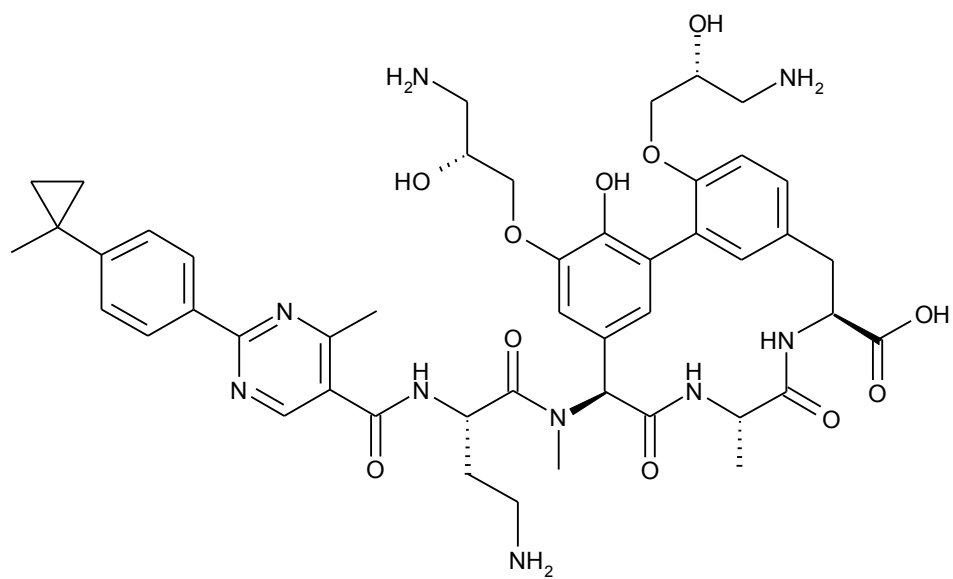
5



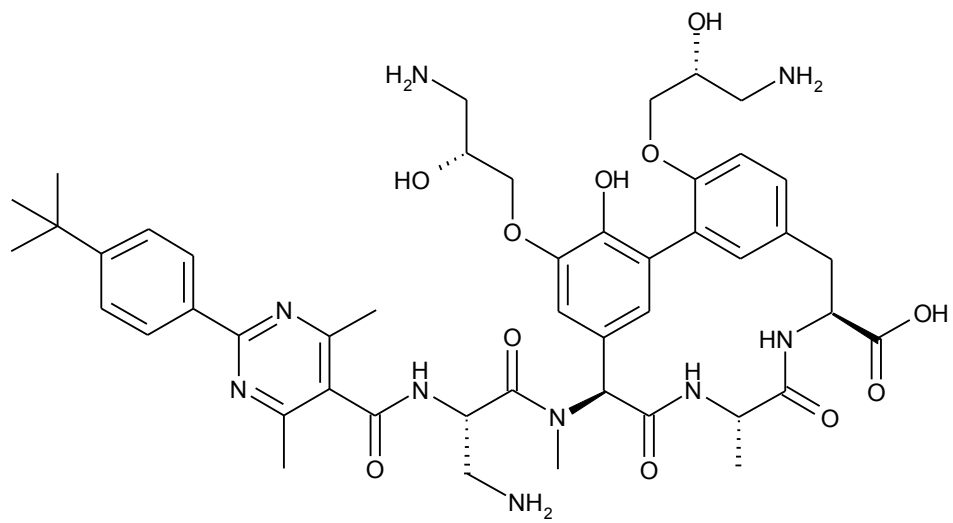


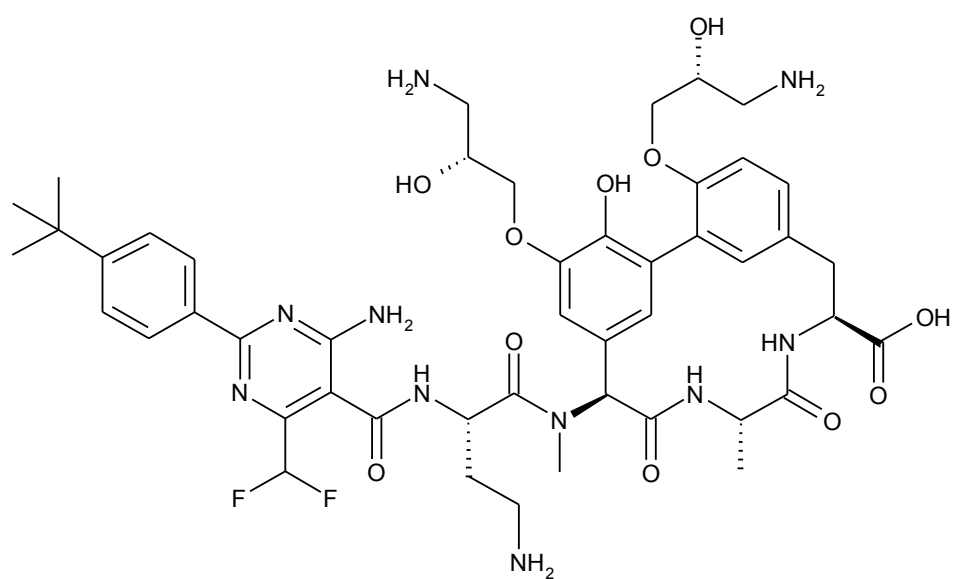
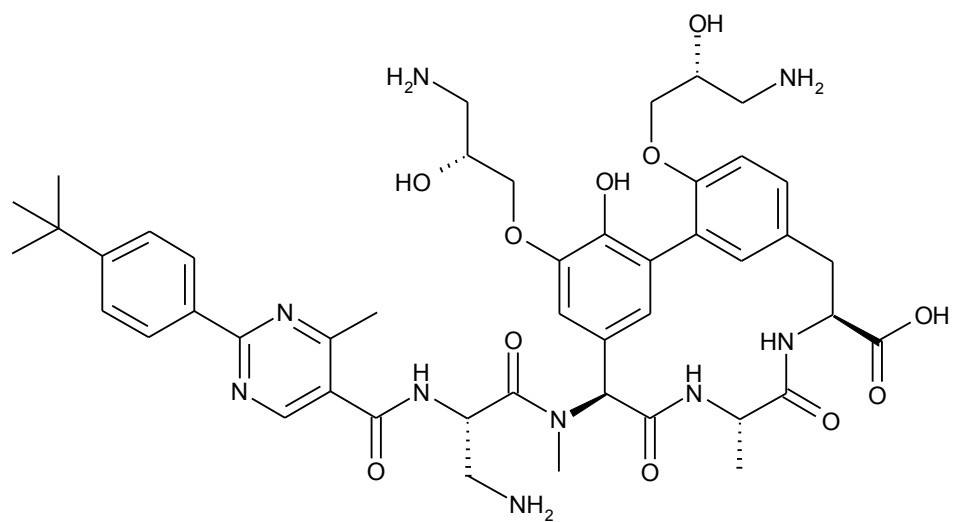
5



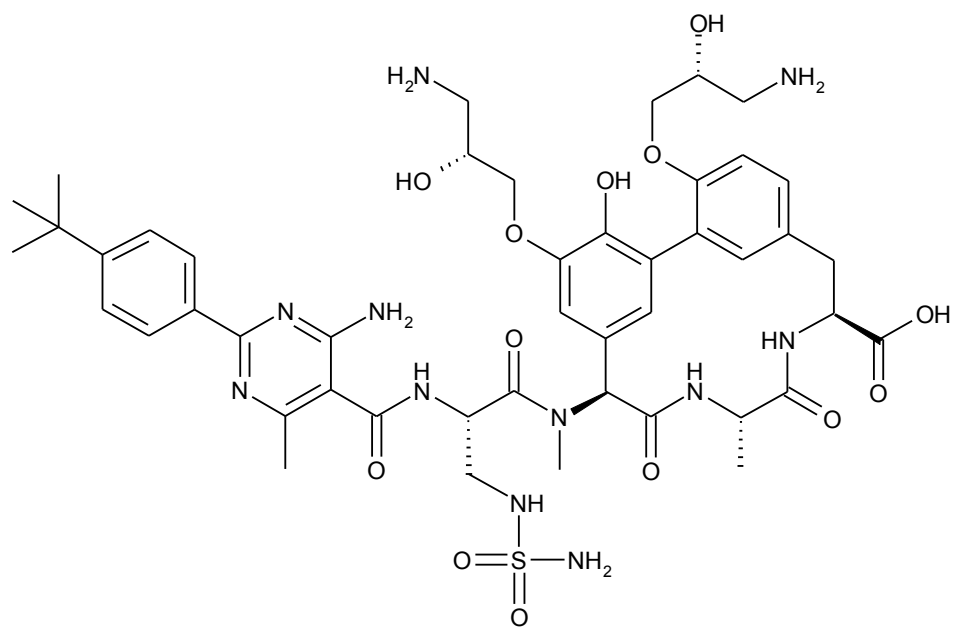
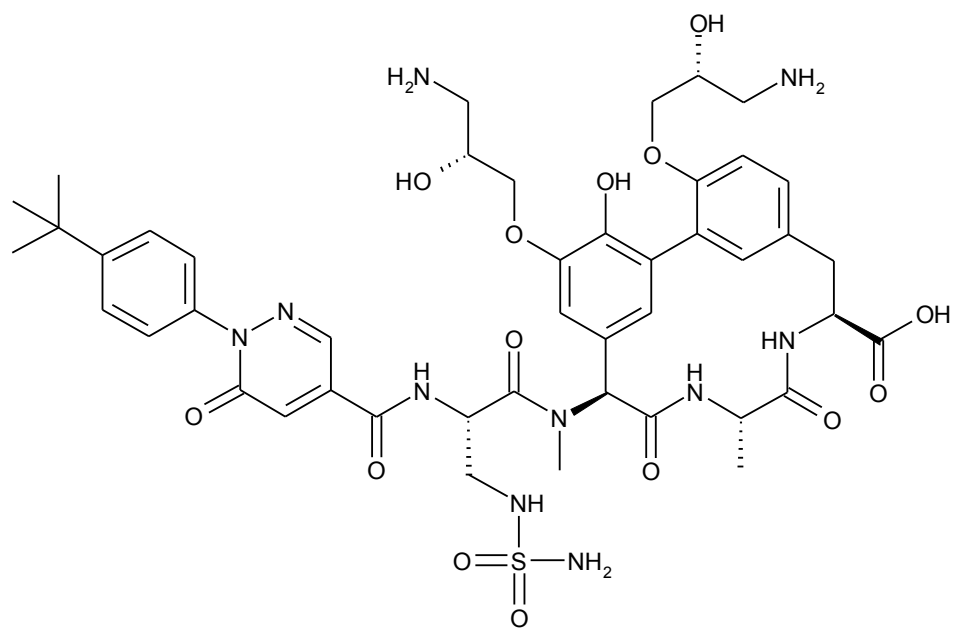


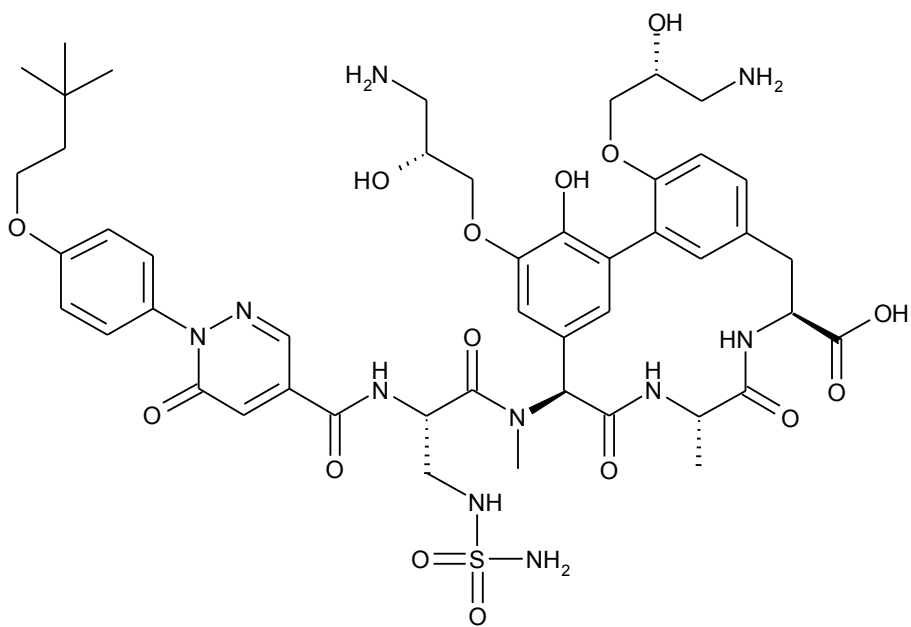
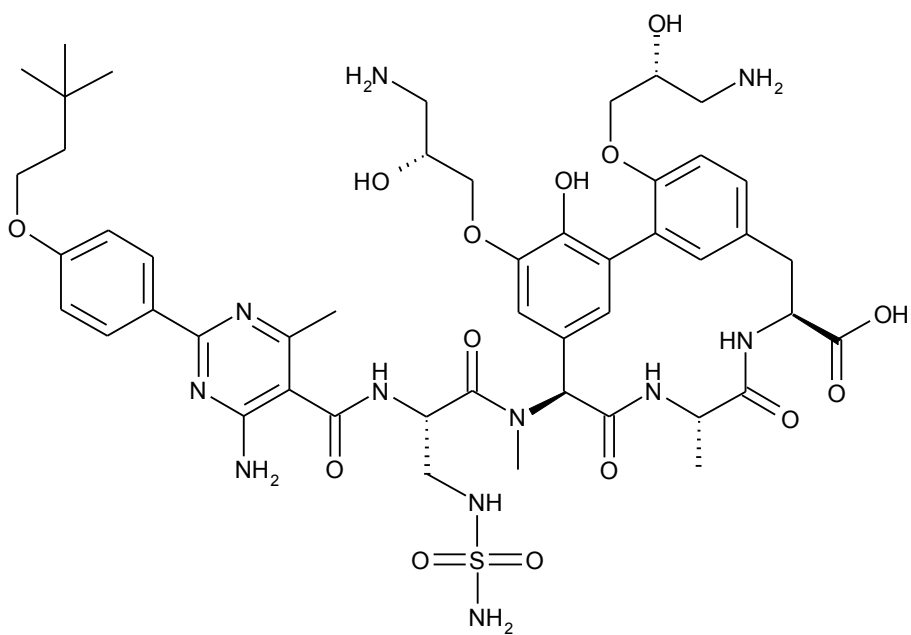
5

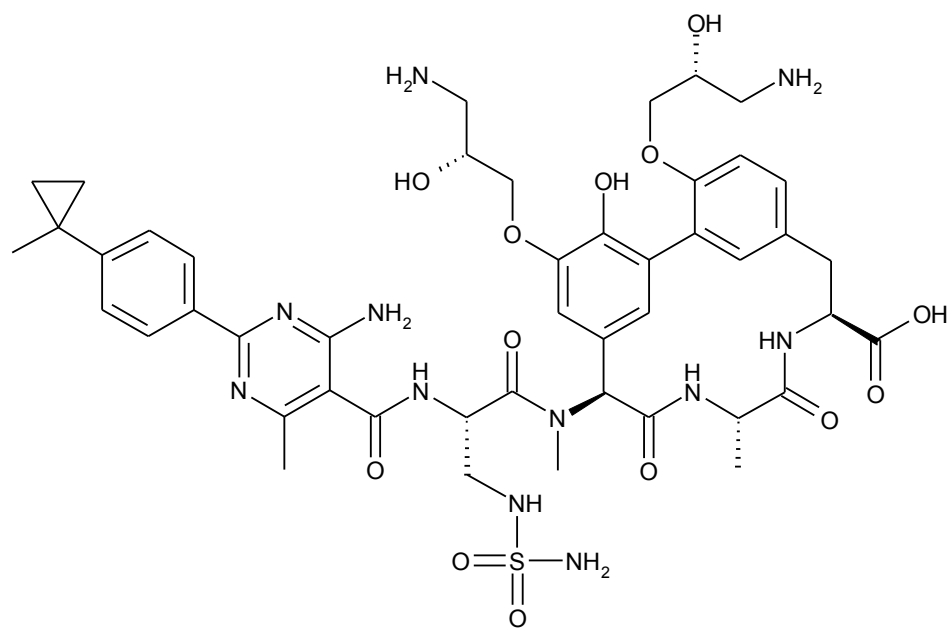
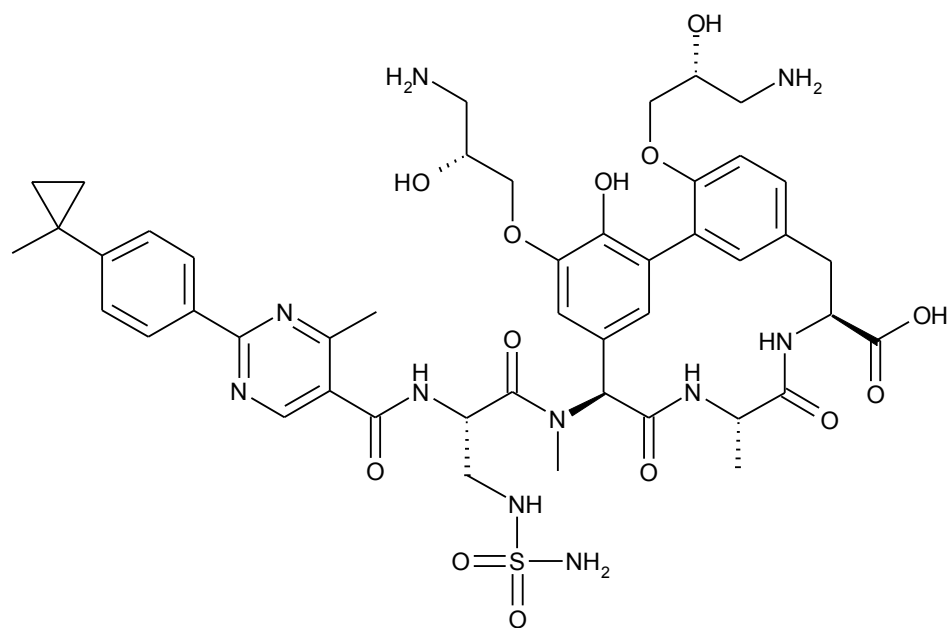


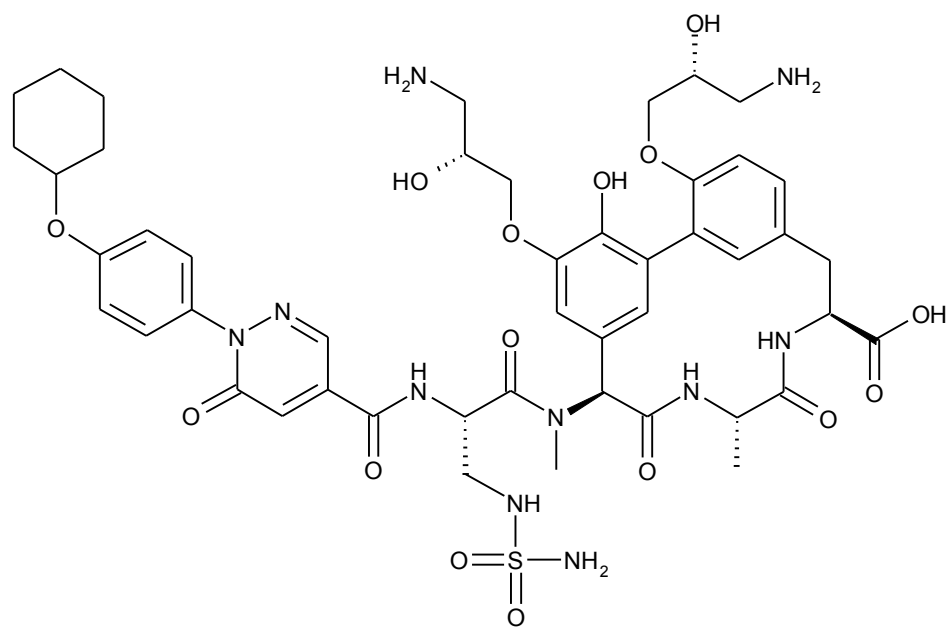
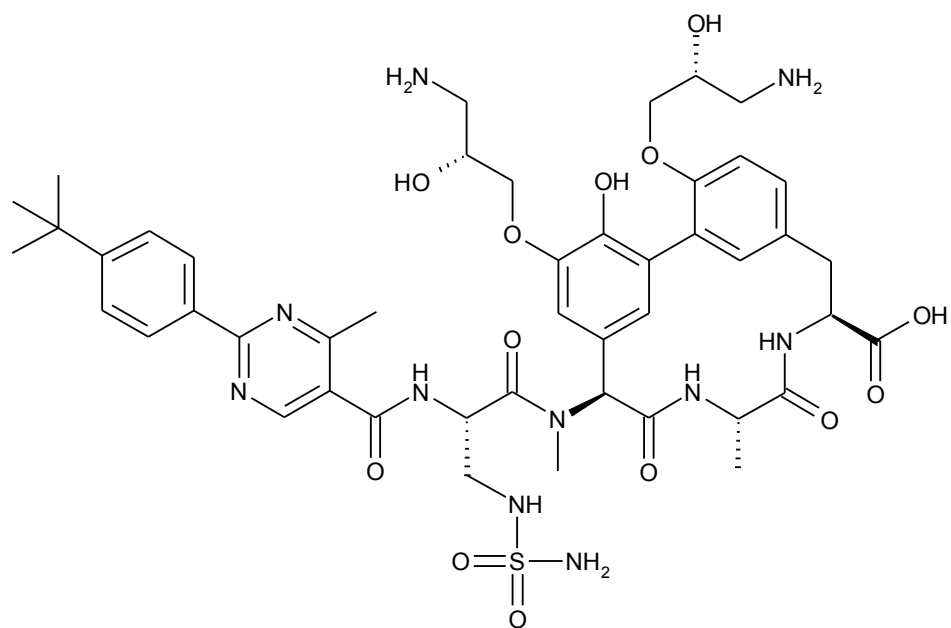


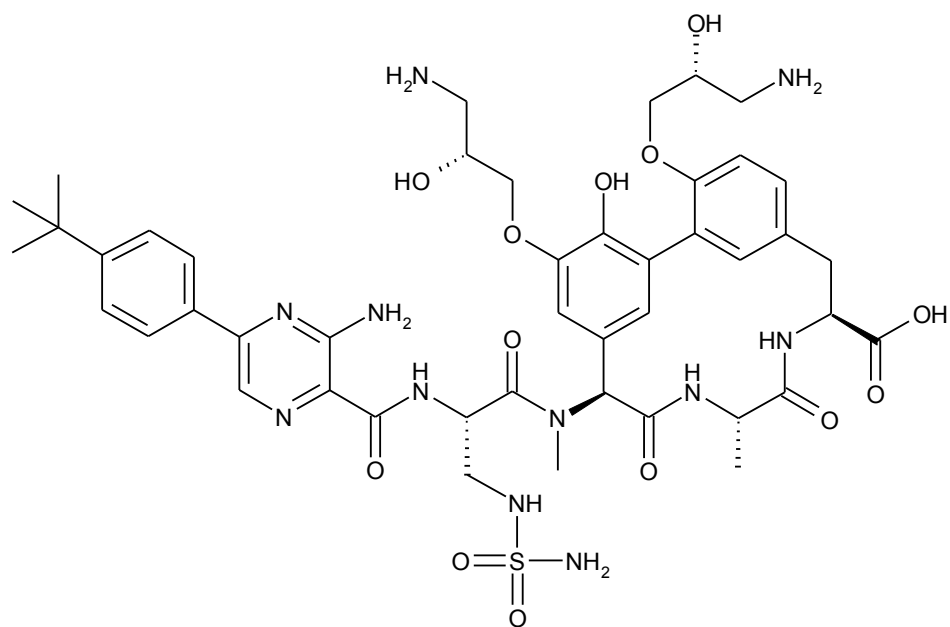
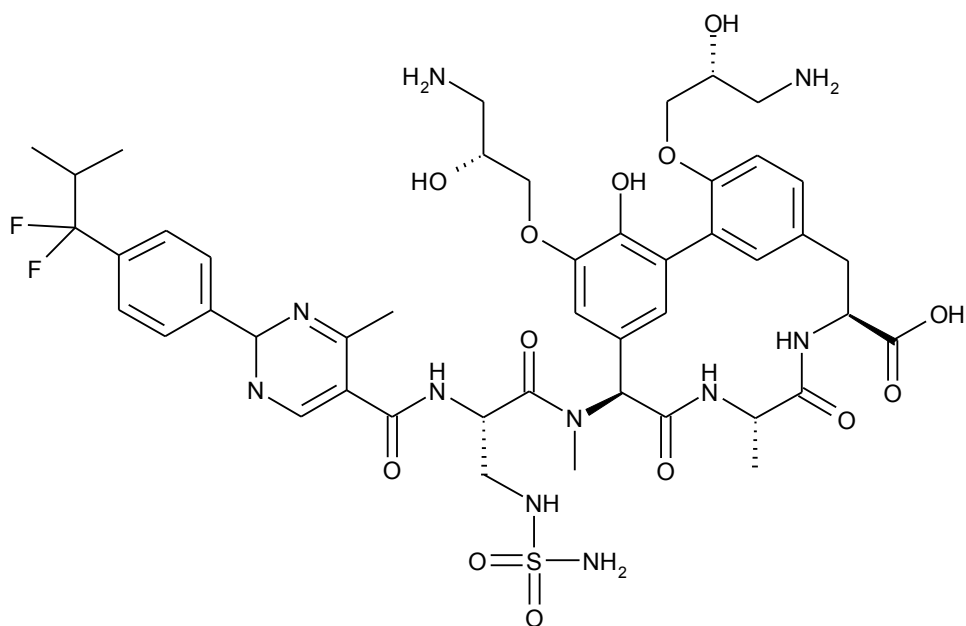
- 5 44. Сполука за п. 42 або 43 або її фармацевтично прийнятна сіль вибрана з групи, що складається з:

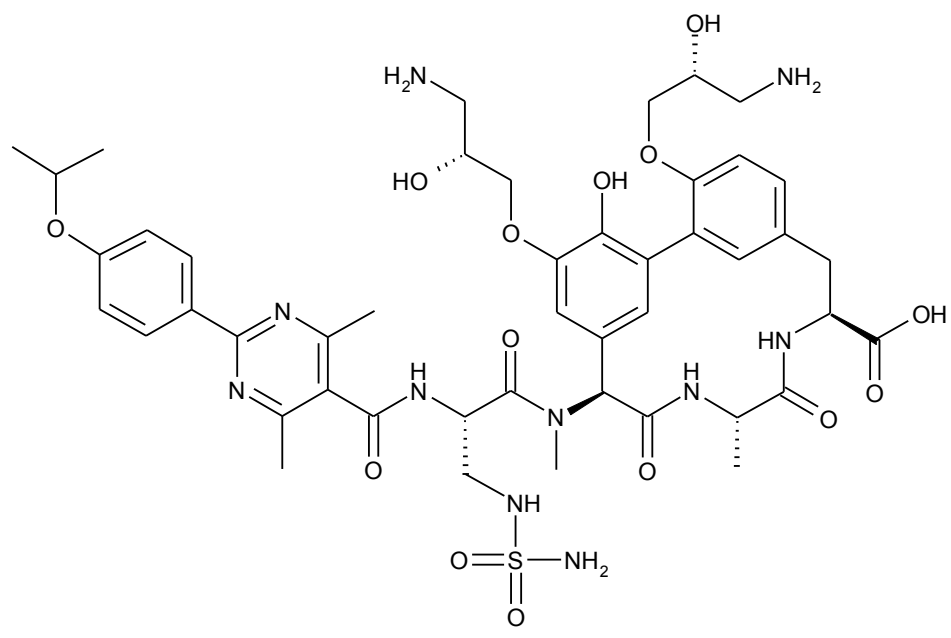
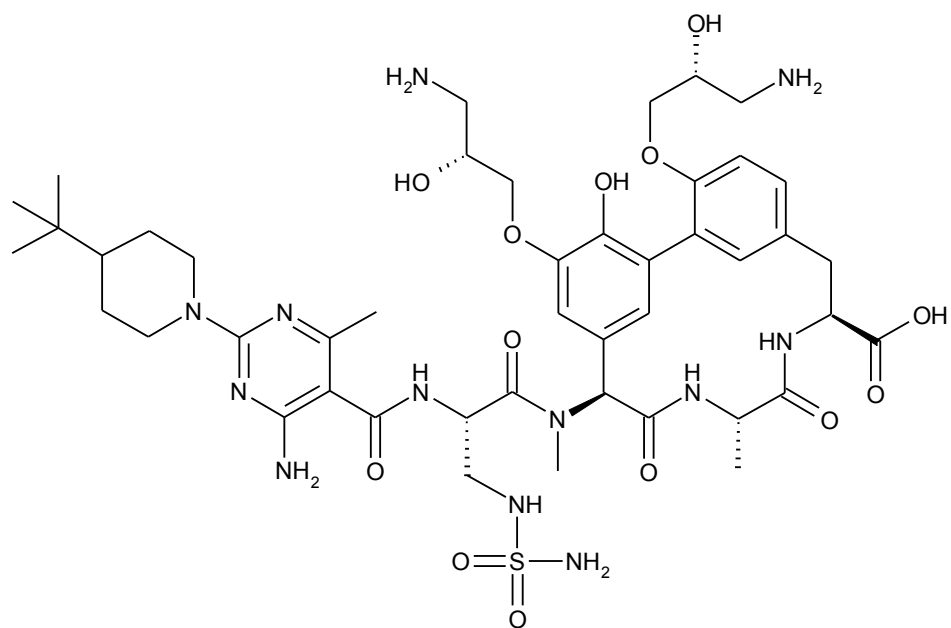


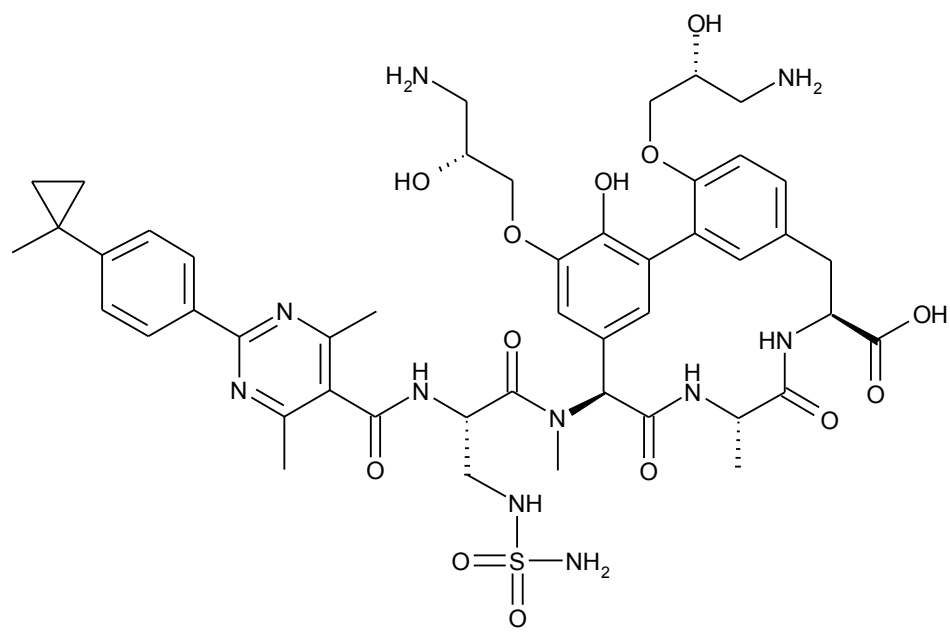
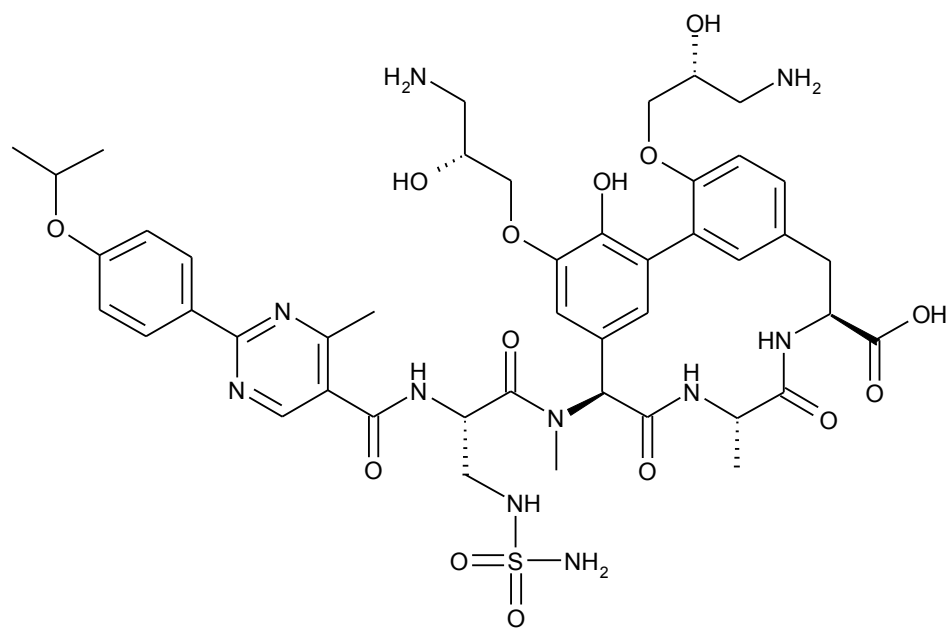


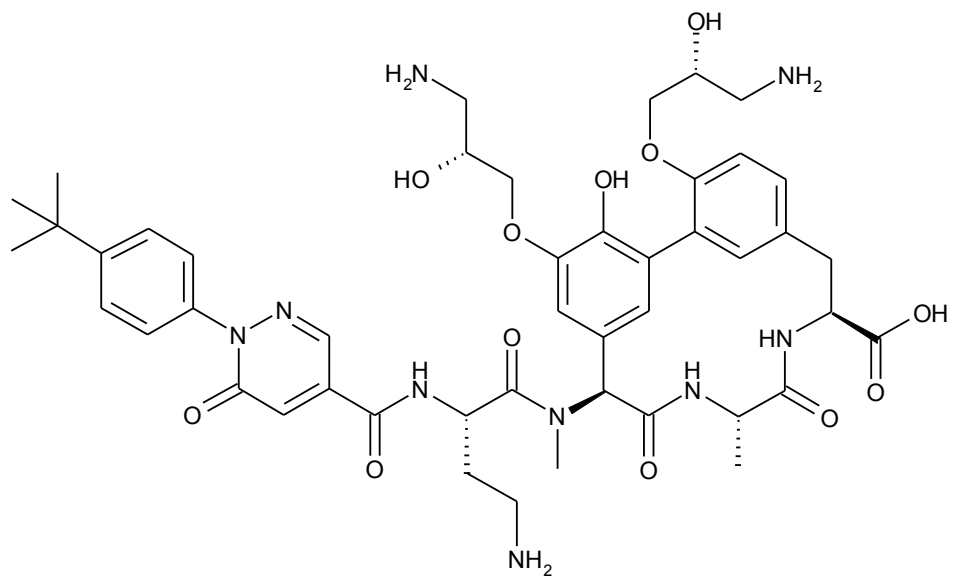
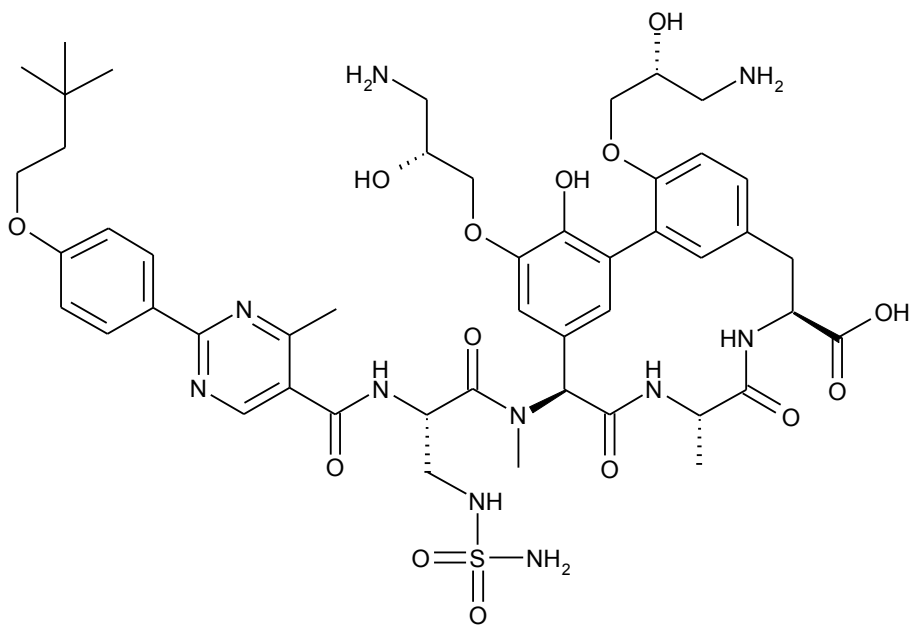


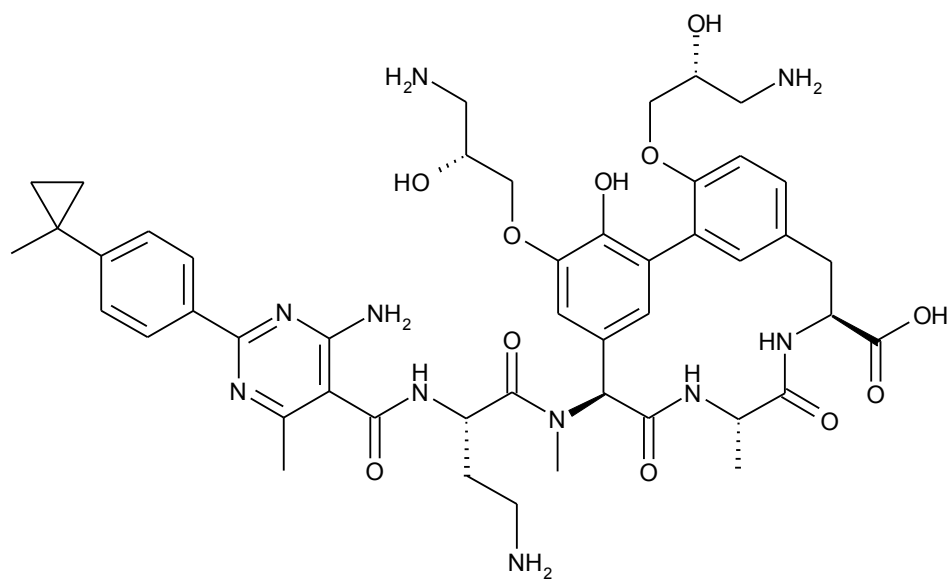
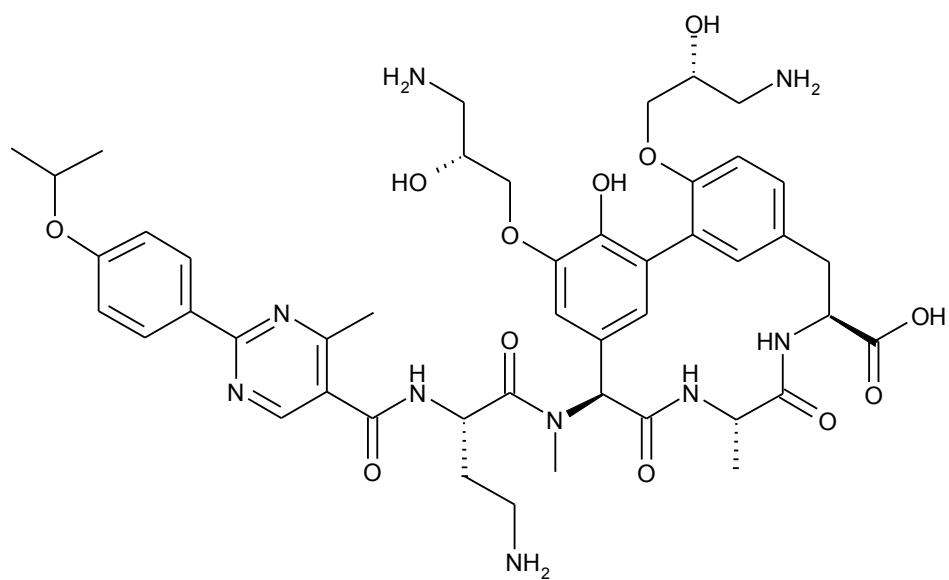
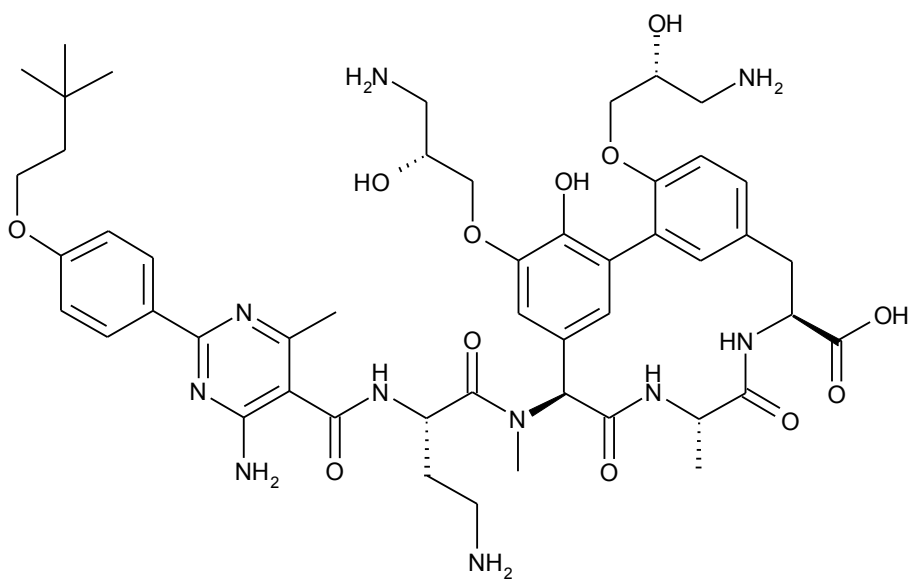


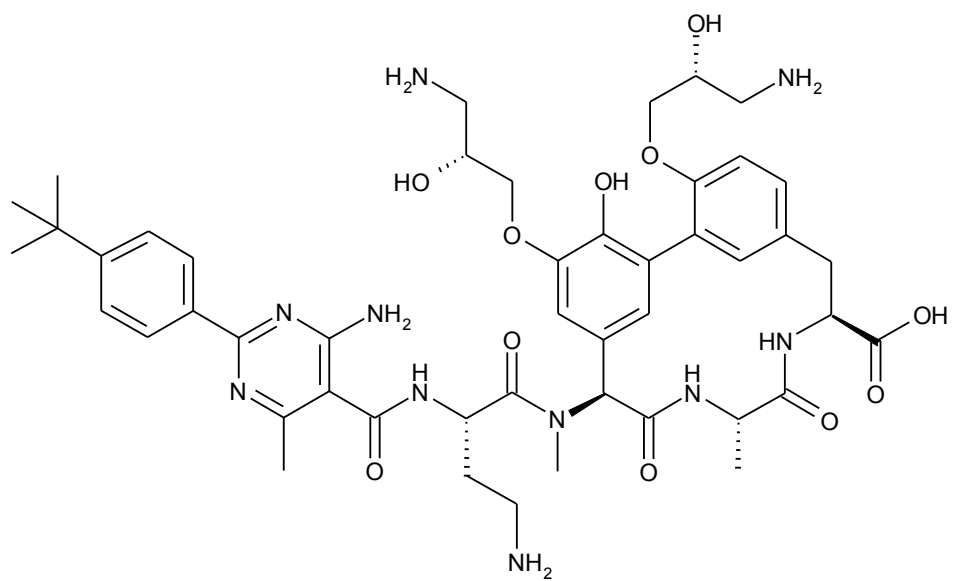
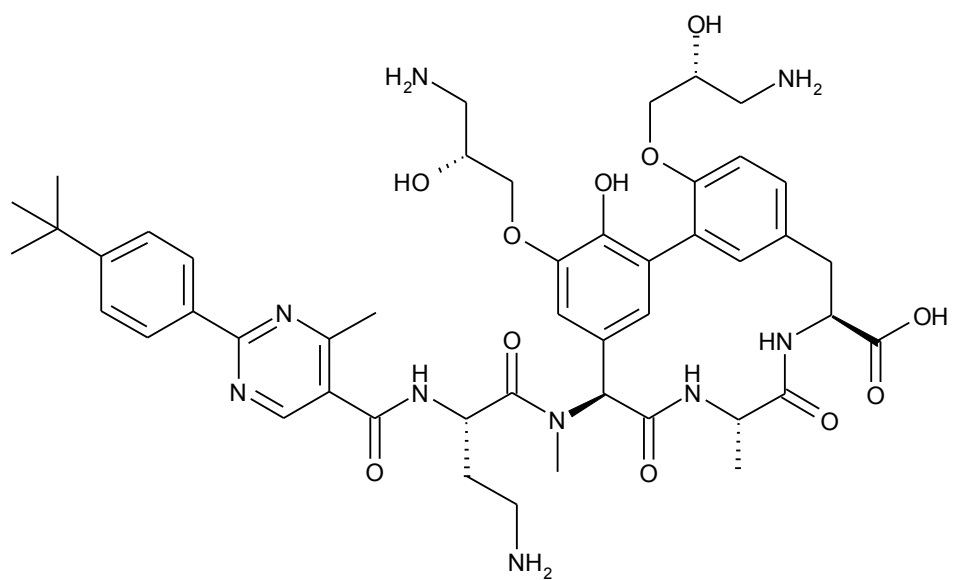
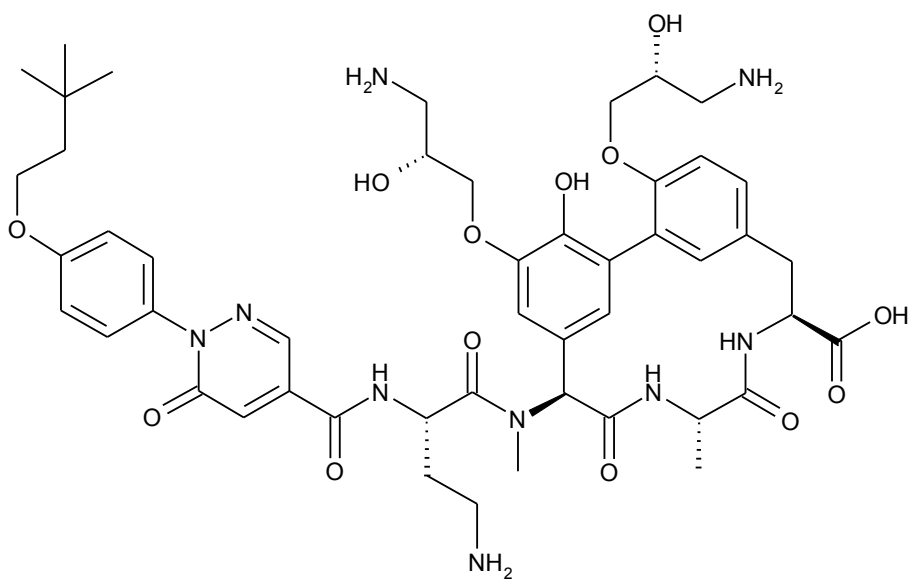


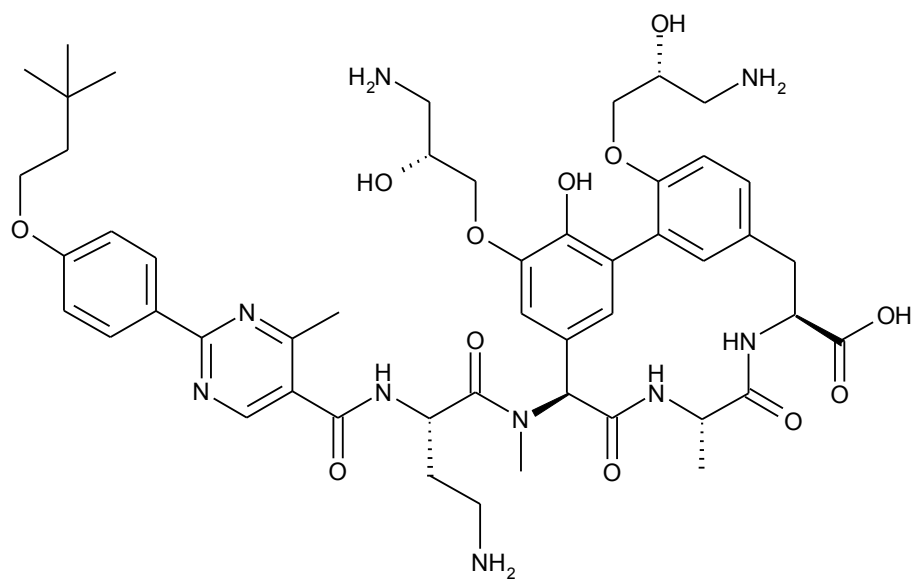
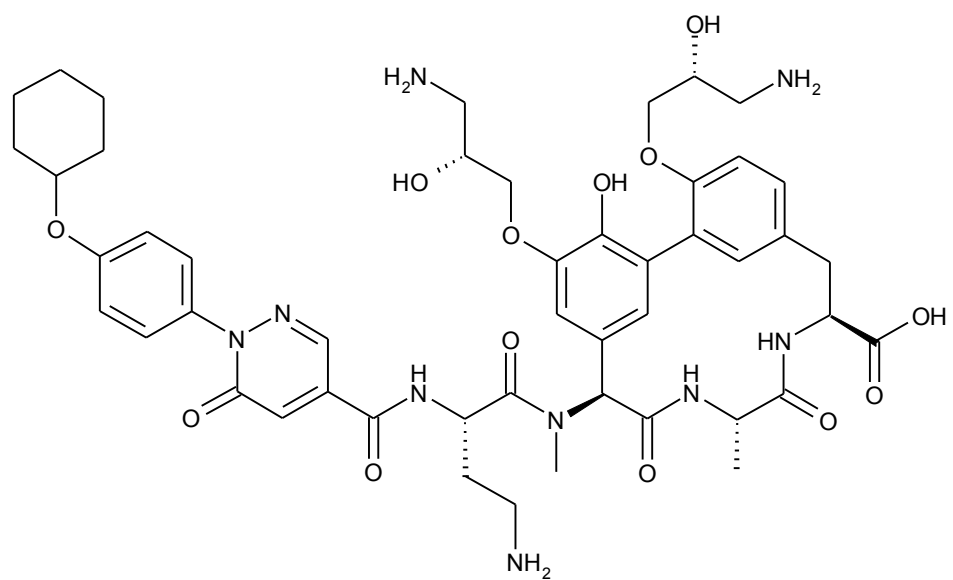
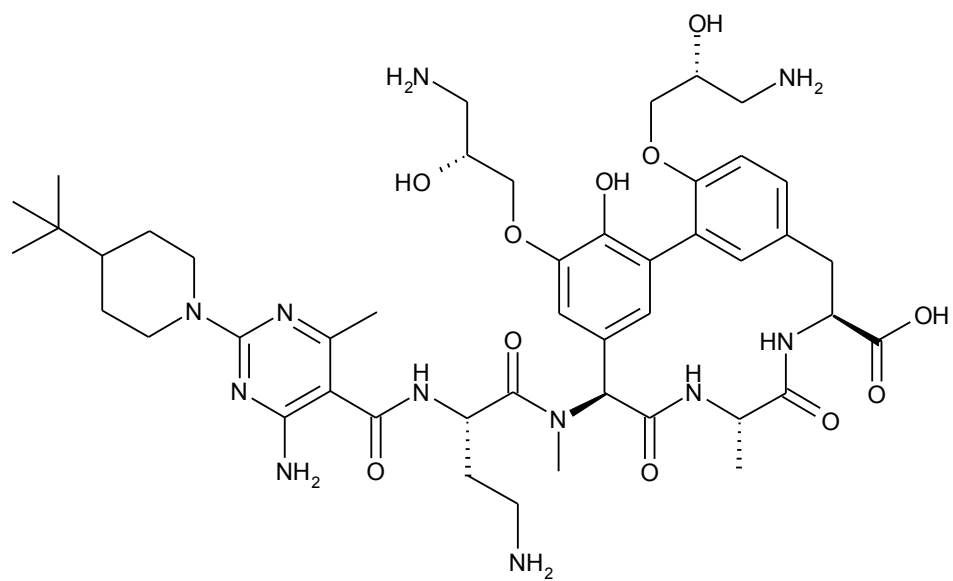


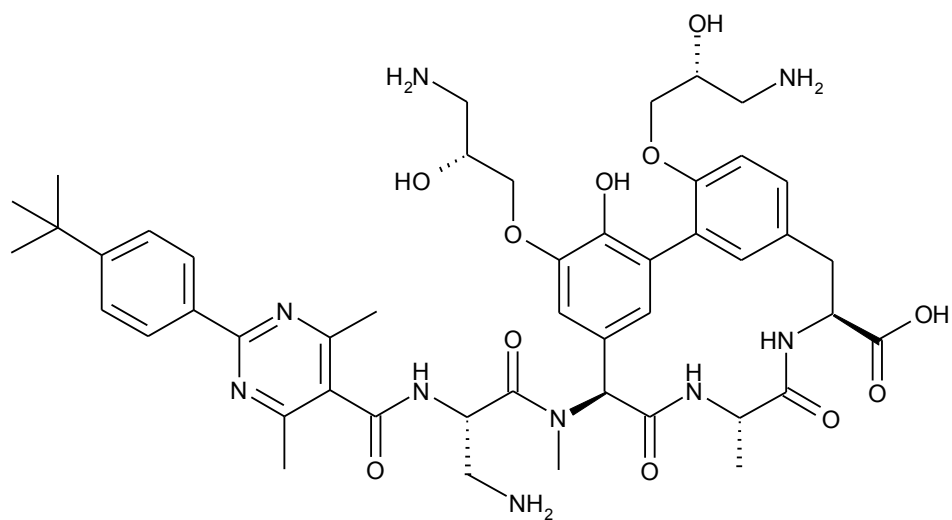
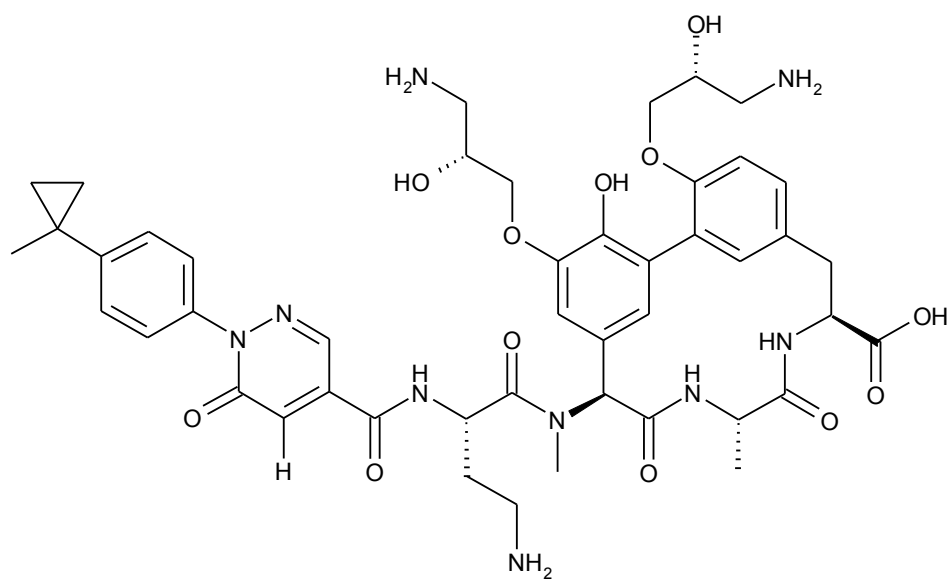
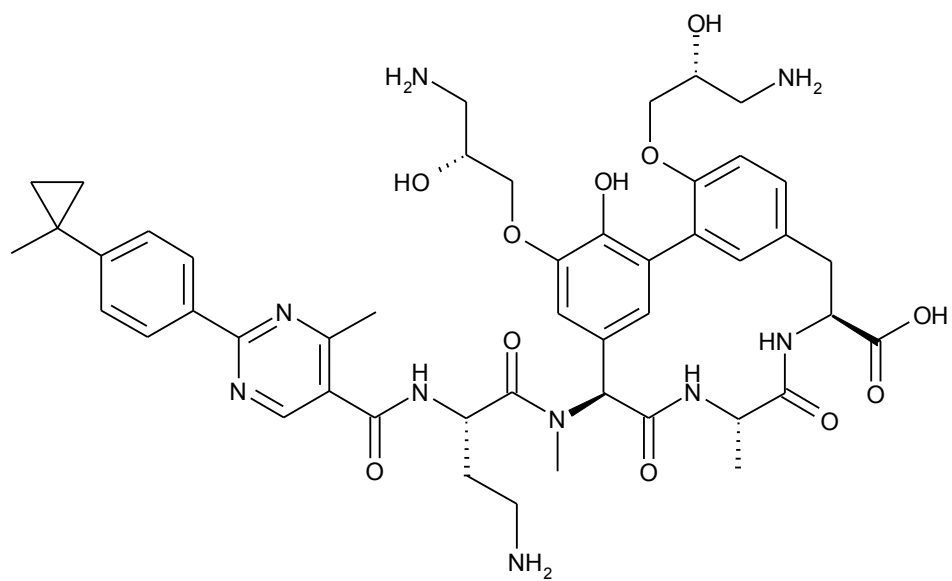


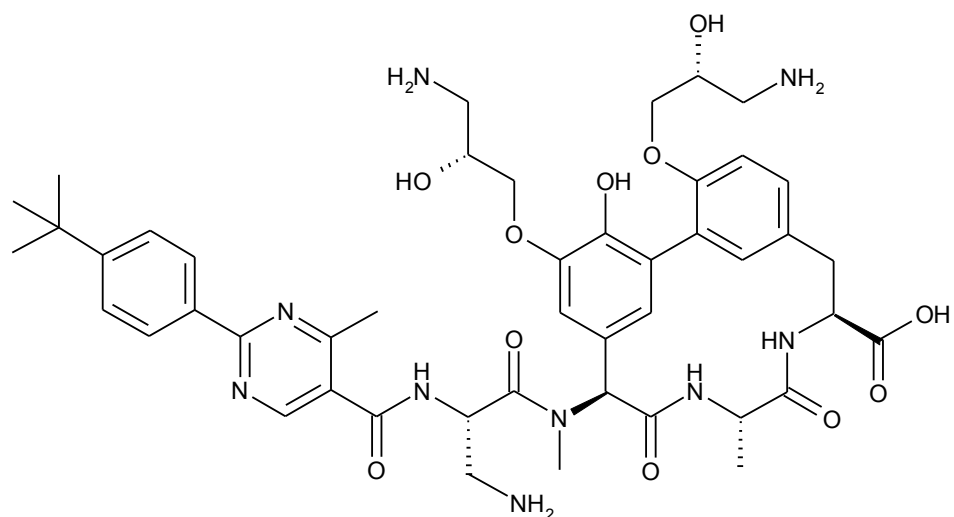






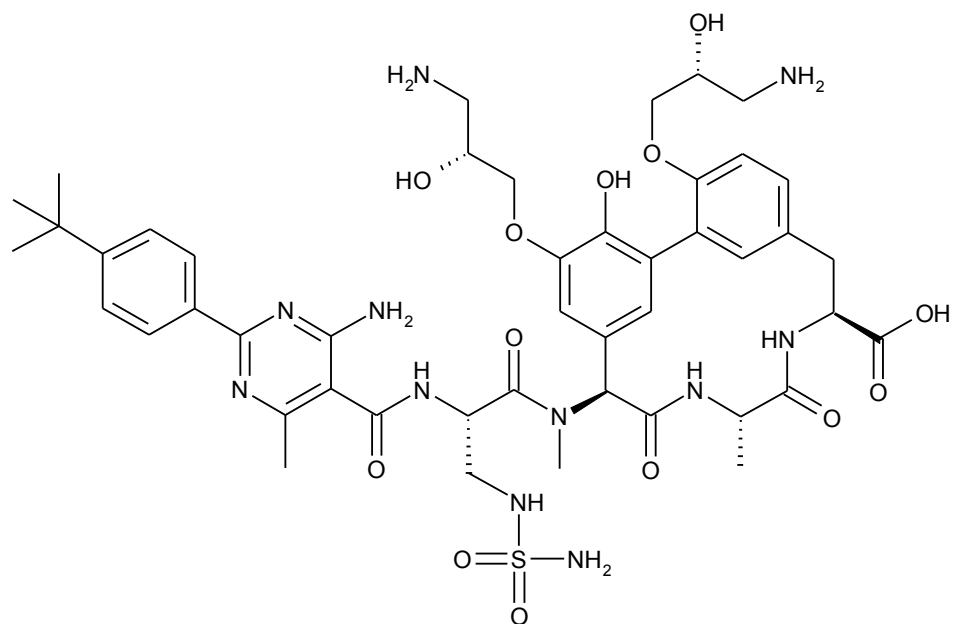


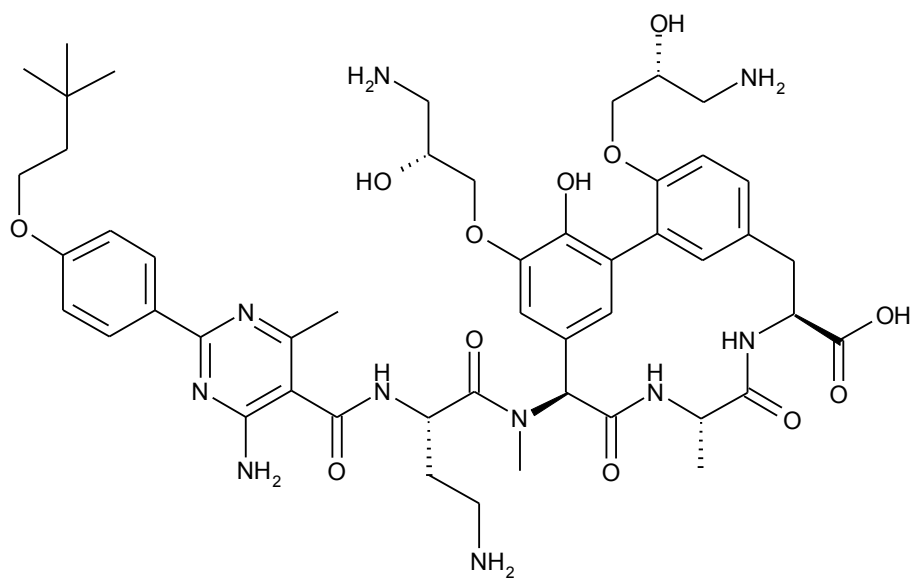
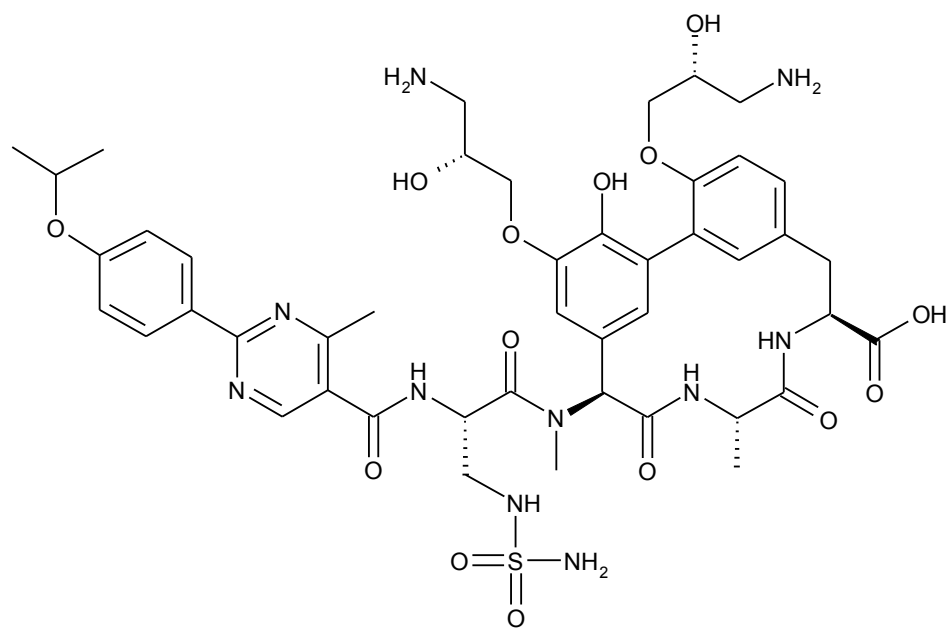


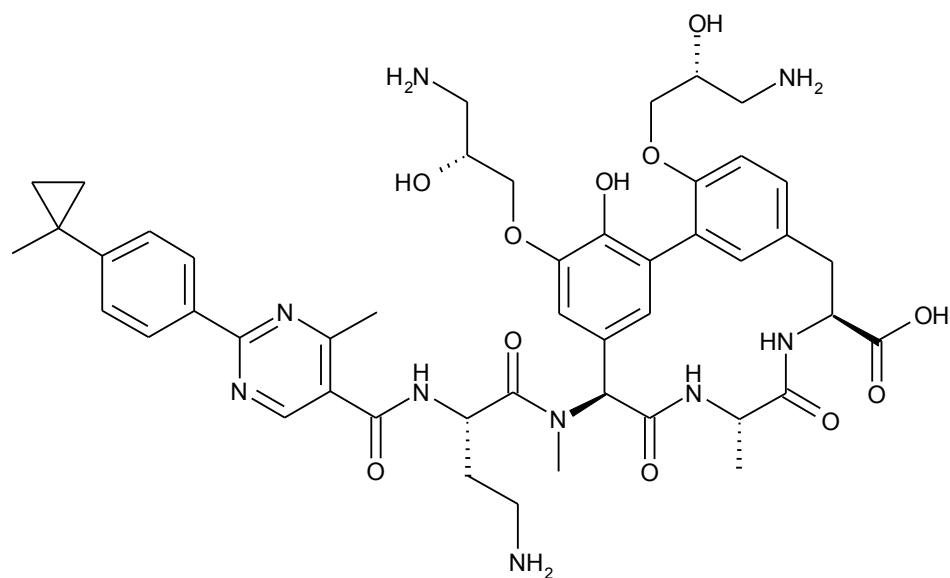
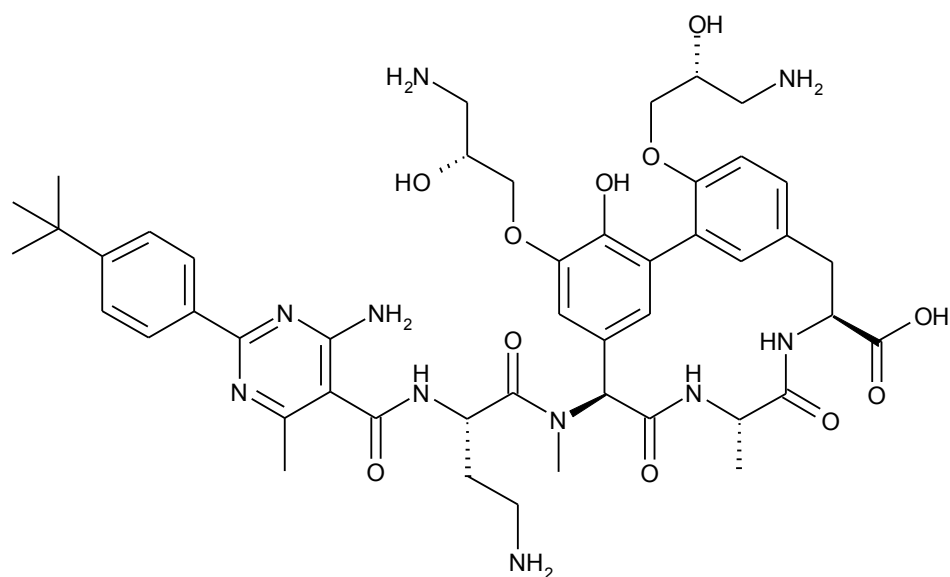
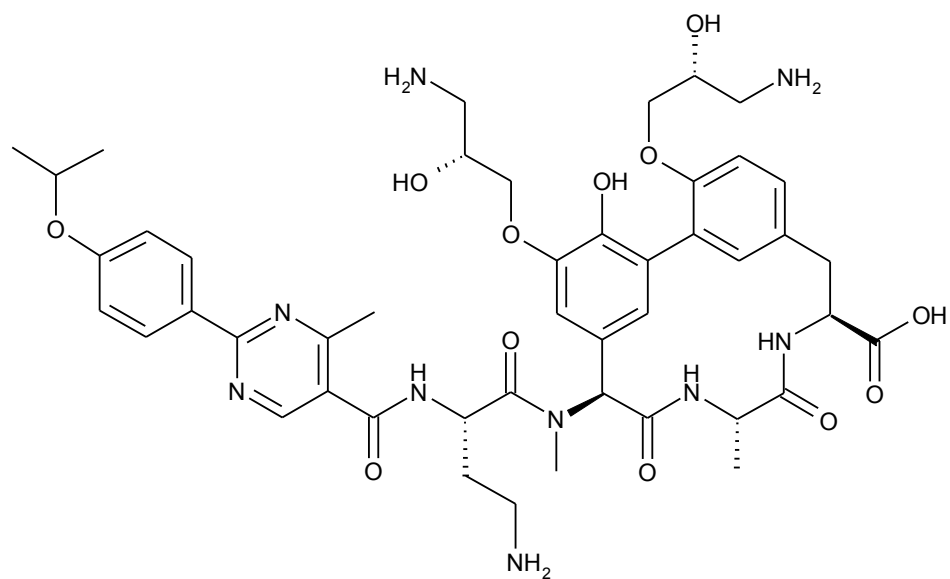


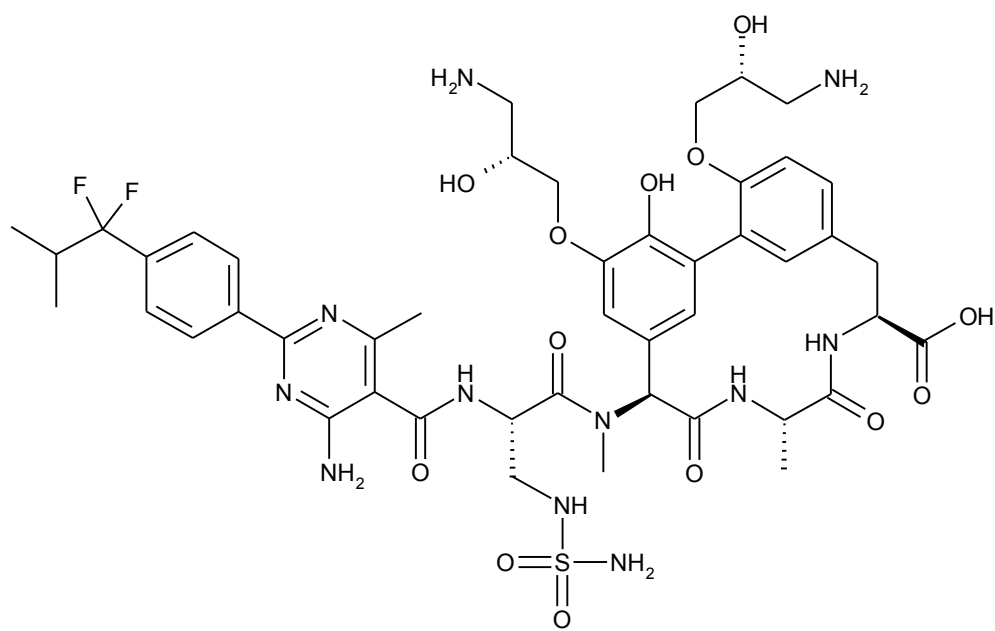
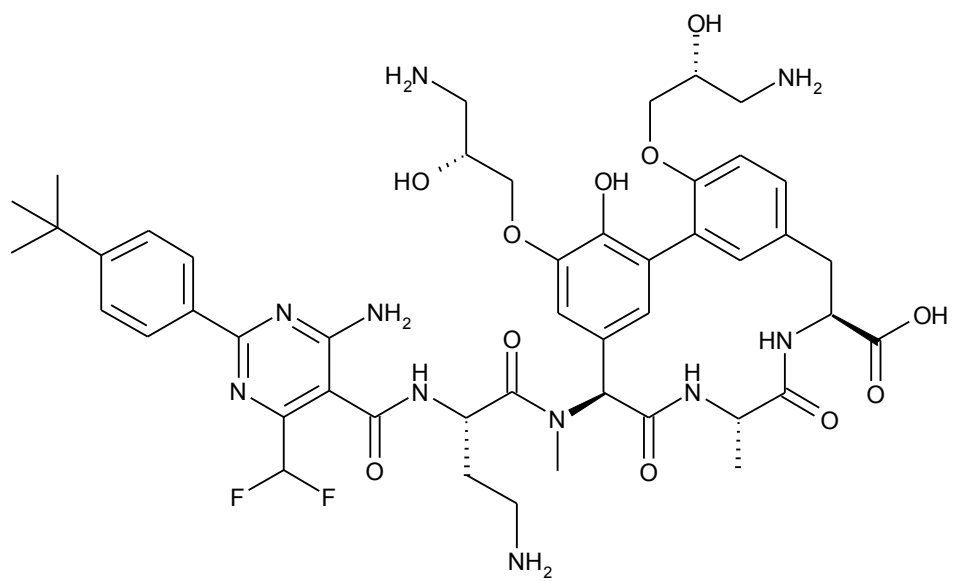
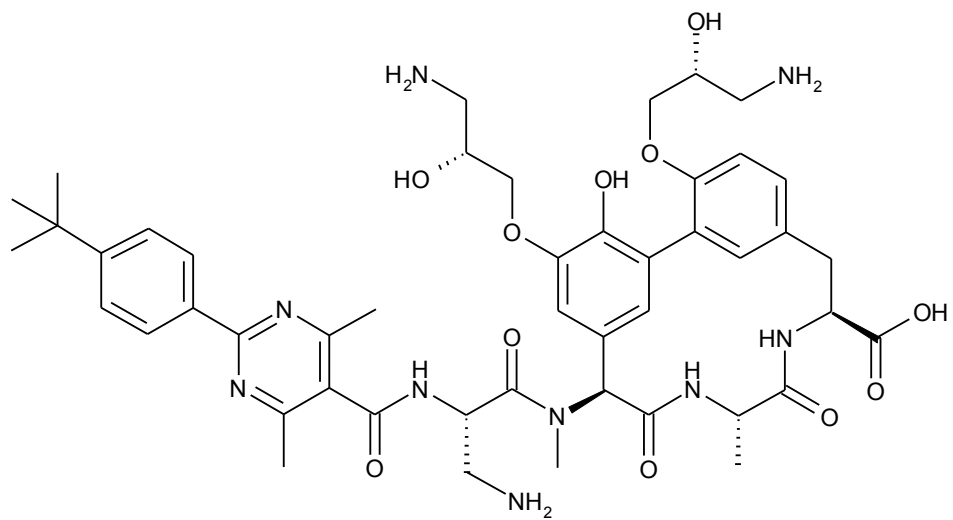
45. Сполука за будь-яким із пп. 42-44 або її фармацевтично прийнятна сіль вибрана з групи, що складається з:

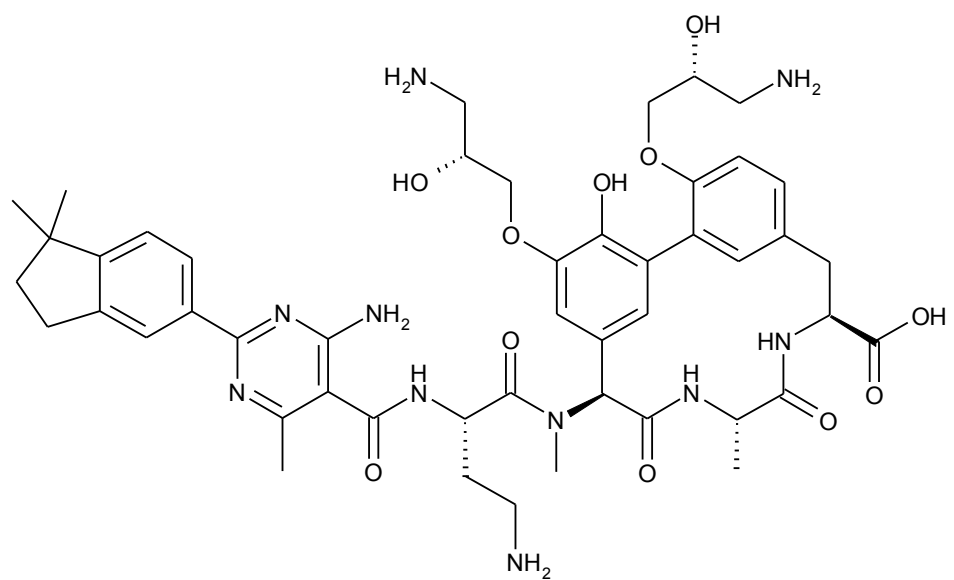
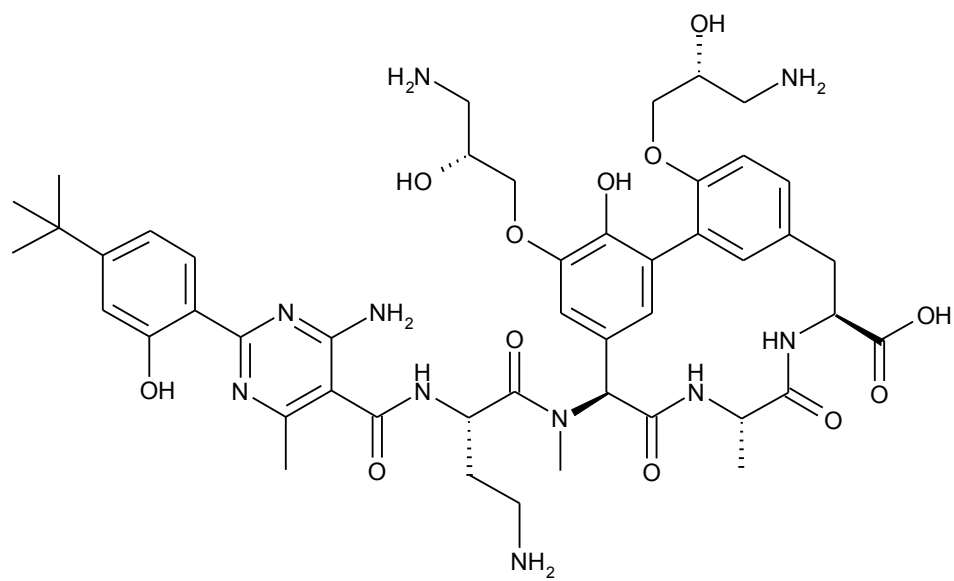
5

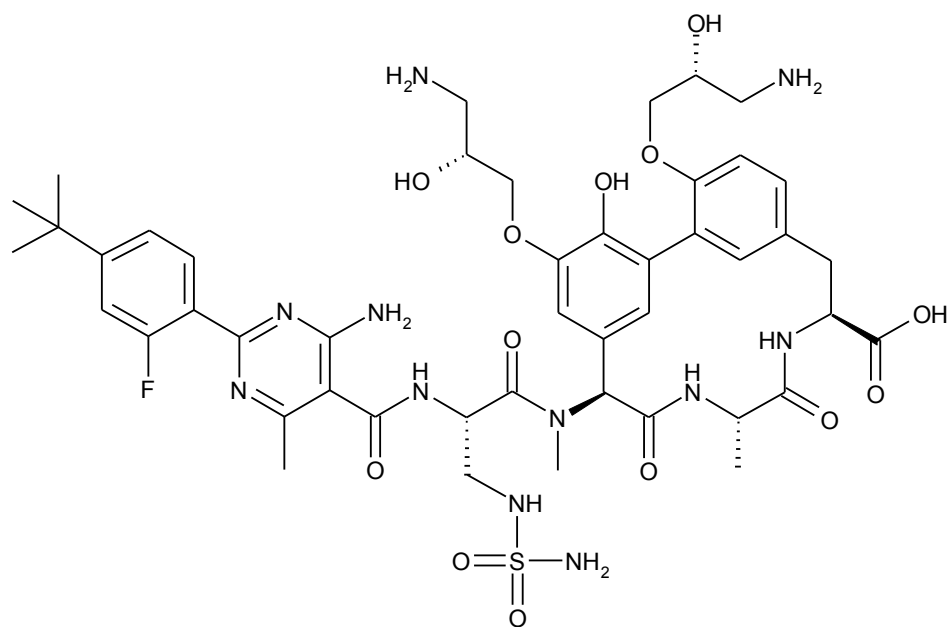
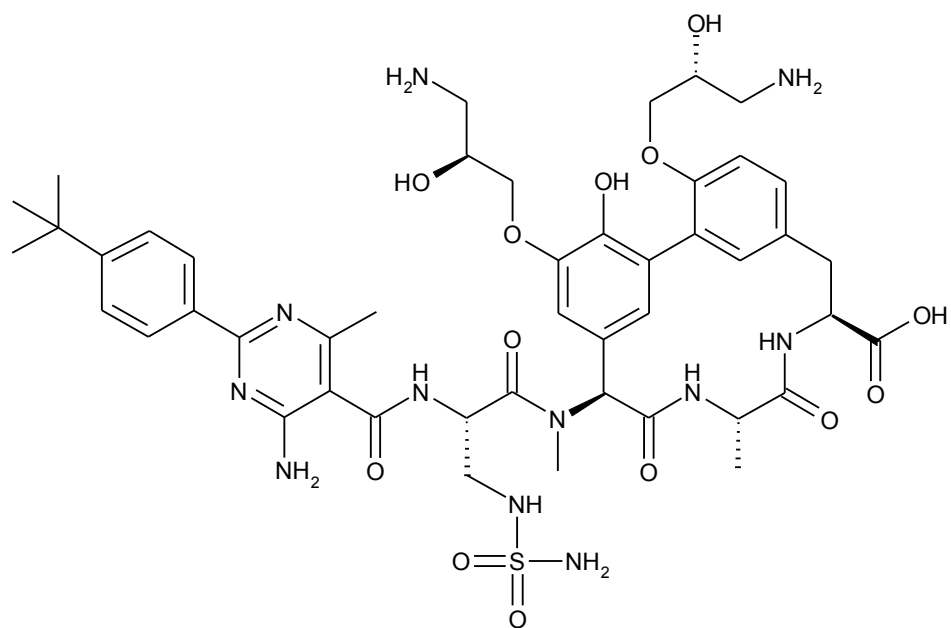


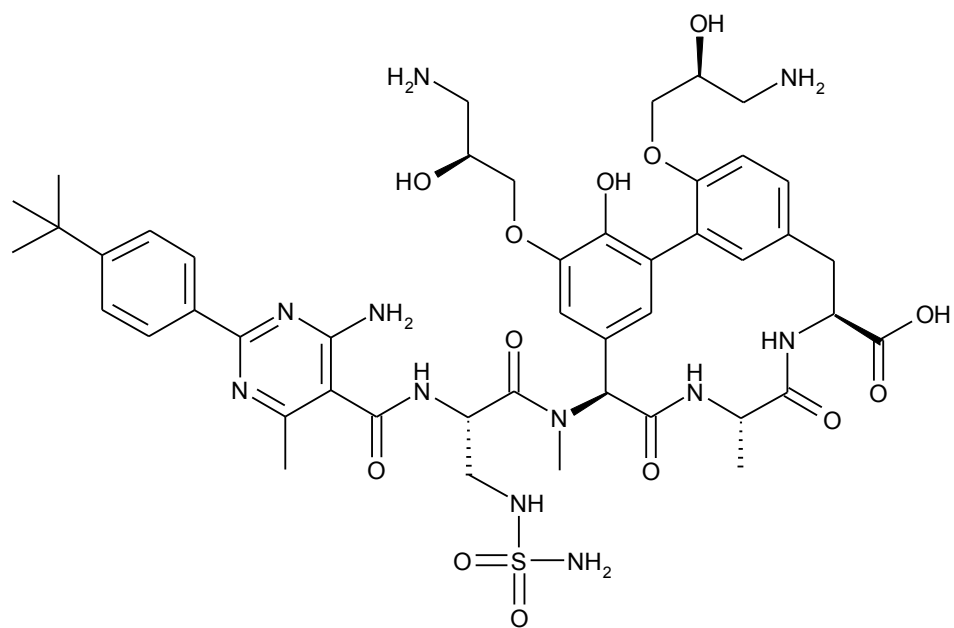




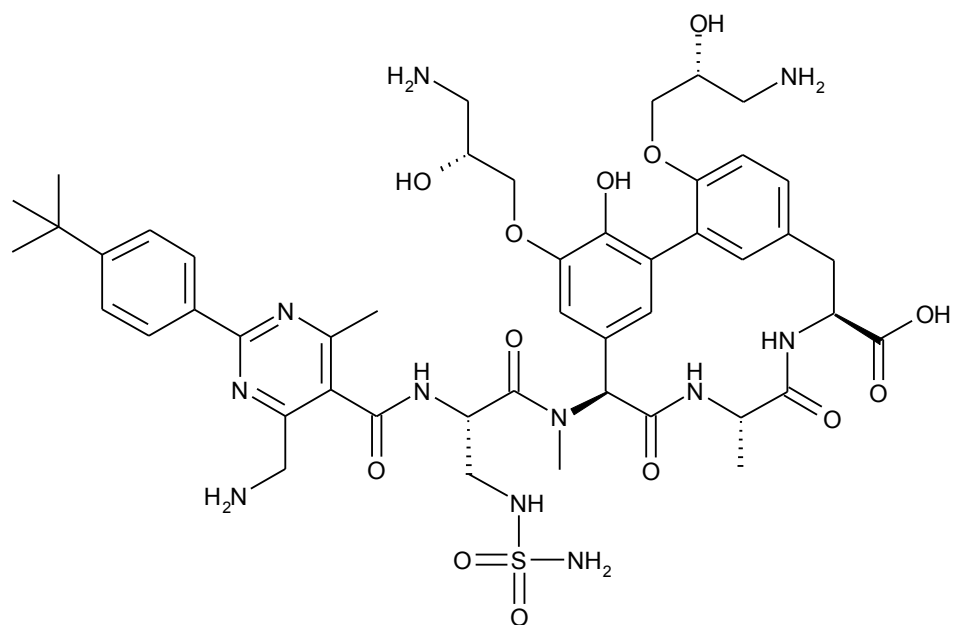




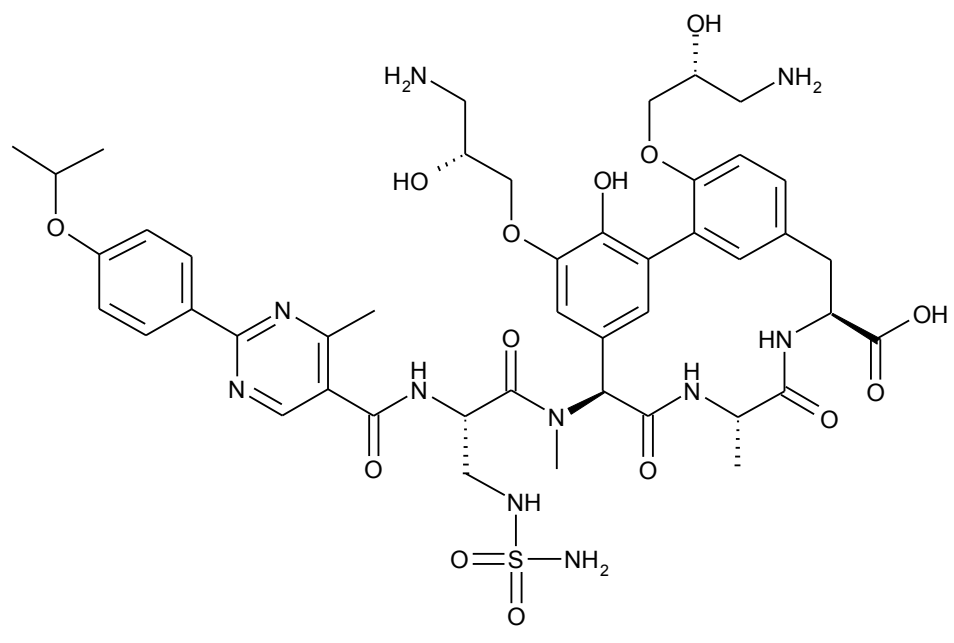
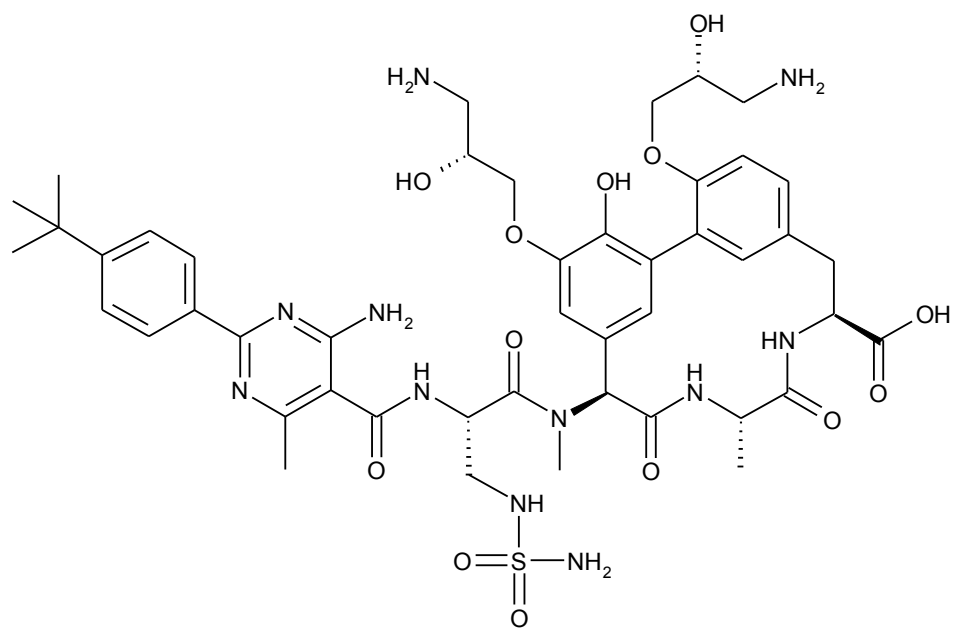


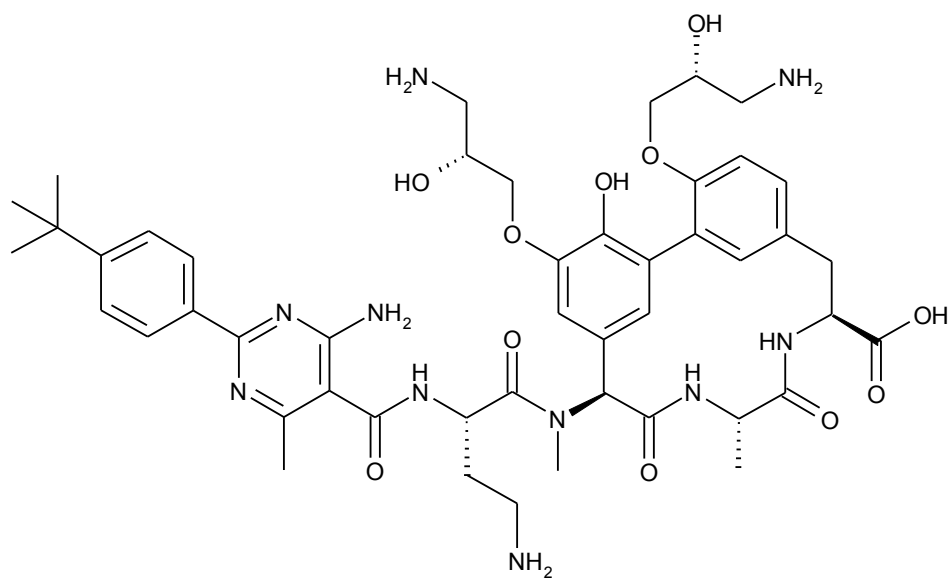
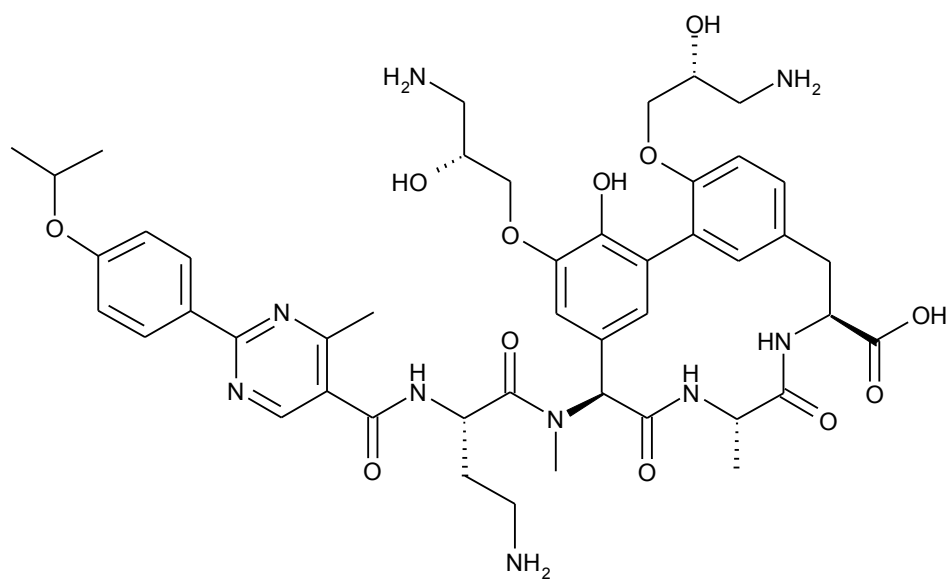
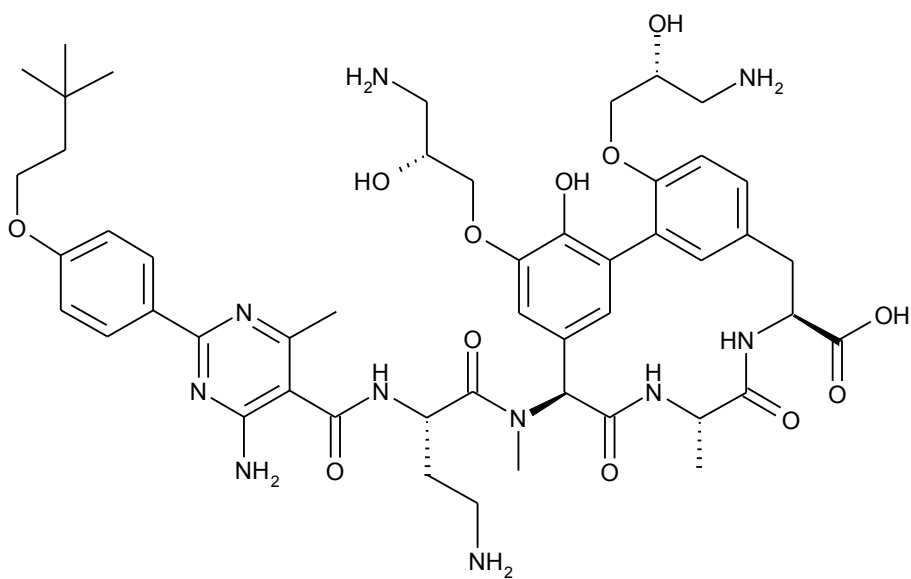


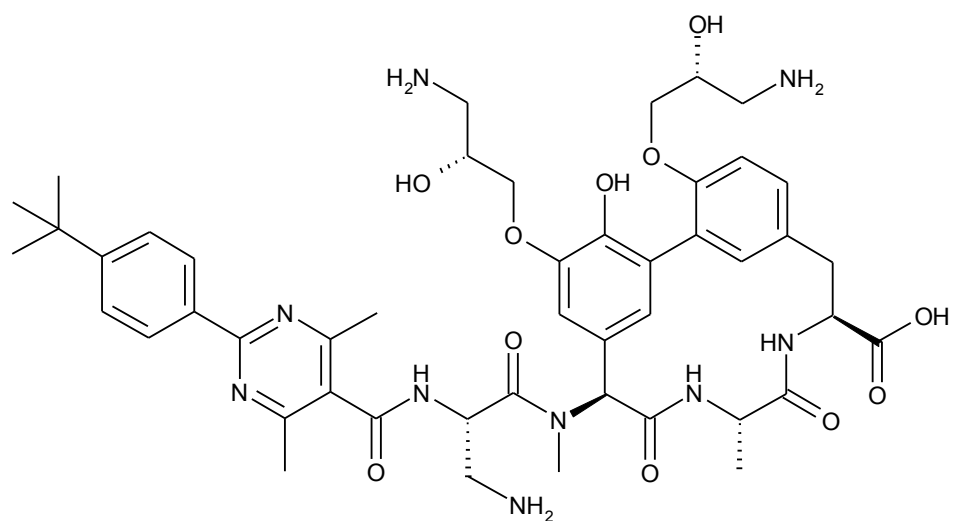
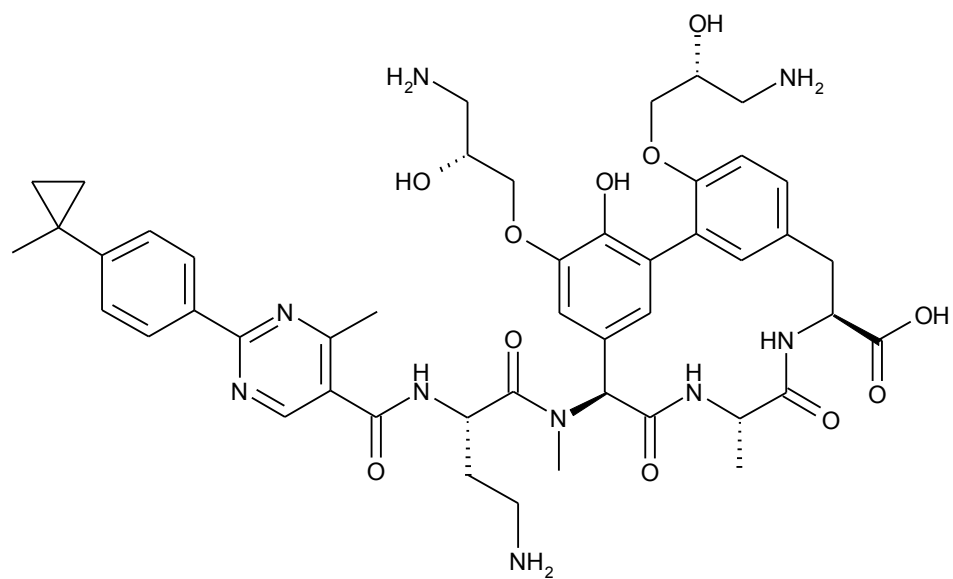
та



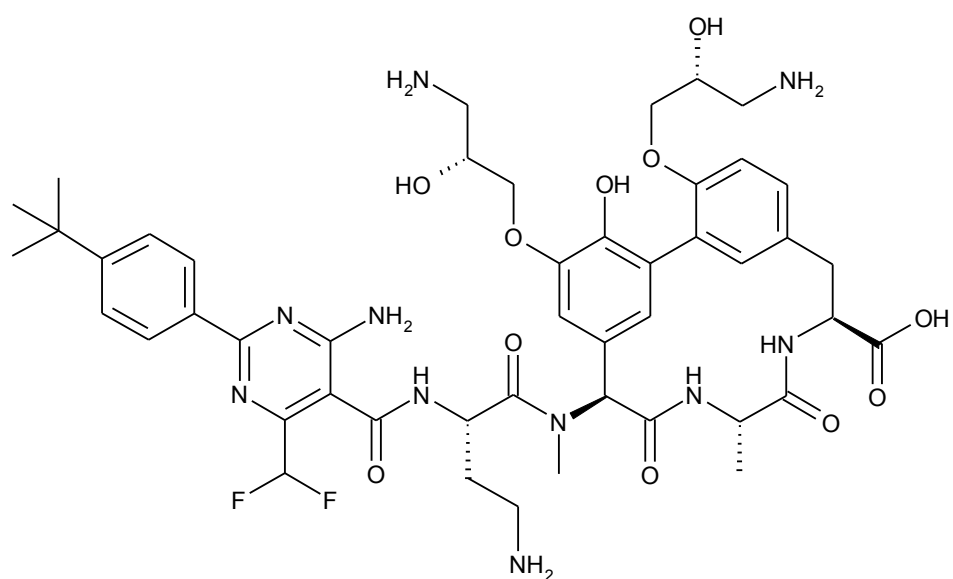
- 5 46. Сполука за будь-яким із пп. 42-45 або її фармацевтично прийнятна сіль вибрана з групи, що складається з:







та



5

47. Сполука за п. 42 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука являє собою (8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-2-[[4-аміно-2-(4-трет-бутилфеніл)-6-

метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонову кислоту.

48. Сполука за п. 42 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука являє собою
5 (8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-2-[[4-метил-2-[4-(1-метилциклопропіл)феніл]піримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонову кислоту.
49. Сполука за п. 42 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука являє собою
10 (8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-4-аміно-2-[[4-аміно-2-(4-трет-бутилфеніл)-6-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонову кислоту.
50. Сполука за п. 42 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука являє собою
15 (8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-4-аміно-2-[[4-метил-2-[4-(1-метилциклопропіл)феніл]піримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонову кислоту.
51. Сполука за п. 42 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука являє собою
20 (8S,11S,14S)-18-гідрокси-11-метил-14-[метил-[(2S)-4-аміно-2-[[2-(4-трет-бутилфеніл)-4-аміно-6-дифторметилпіримідин-5-карбоніл]аміно]бутаноїл]аміно]-10,13-діоксо-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонову кислоту.
52. Сполука за п. 42 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука являє собою
25 (8S,11S,14S)-14-[[[(2S)-2-[[4-аміно-2-(4-трет-бутилфеніл)-6-(дифторметил)піримідин-5-карбоніл]аміно]-3-(сульфамойламіно)пропаноїл]-метиламіно]-3,17-біс[(2R)-3-аміно-2-гідроксипропокси]-18-гідрокси-11-метил-10,13-діоксо-9,12-діазатрицикло[13.3.1.12,6]ікоза-1(18),2(20),3,5,15(19),16-гексаєн-8-карбонову кислоту.
53. Фармацевтична композиція для лікування бактеріальної інфекції, що містить сполуку за
30 будь-яким із пп. 1-52 або її фармацевтично прийнятну сіль або стереоізомер і фармацевтично прийнятний ексципієнт.
54. Спосіб лікування бактеріальної інфекції у пацієнта, за яким ефективну кількість сполуки за
будь-яким із пп. 1-52 або її фармацевтично прийнятної солі або стереоізомеру вводять пацієнту.
55. Спосіб за п. 54, за яким бактеріальна інфекція являє собою *IerB*-опосередковану
35 бактеріальну інфекцію.
56. Спосіб за п. 54 або 55, за яким бактеріальна інфекція являє собою інфекцію, пов'язану з
Pseudomonas aeruginosa, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas*
alcaligenes, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Aeromonas*
hydrophilia, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*,
40 *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*,
Enterobacter cloacae, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia*
marcescens, *Francisella tularensis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*,
Providencia alcalifaciens, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Acinetobacter baumannii*,
Acinetobacter calcoaceticus, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*,
45 *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*,
Bordetella bronchiseptica, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus*
haemolyticus, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Haemophilus ducreyi*, *Pasteurella multocida*,
Pasteurella haemolytica, *Branhamella catarrhalis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*,
Campylobacter jejuni, *Campylobacter coli*, *Borrelia burgdorferi*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio*
50 *parahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*,
Neisseria meningitidis, *Kingella*, *Moraxella*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides*
distasonis, *Bacteroides* ромологічної групи 3452A, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*,
Bacteroides thetaiotaomicron, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides*
splanchnicus, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*,
55 *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium*
ulcerans, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*,
Enterococcus faecalis, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*,
Staphylococcus saprophyticus, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus hyicus* підвид *hyicus*,
Staphylococcus haemolyticus, *Staphylococcus hominis* або *Staphylococcus saccharolyticus*.

57. Спосіб за будь-яким із пп. 54-56, за яким бактеріальна інфекція являє собою інфекцію, пов'язану з *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* або *Pseudomonas aeruginosa*.
58. Спосіб за будь-яким із пп. 54-57, за яким бактеріальна інфекція являє собою інфекцію, пов'язану з *Acinetobacter baumannii*.
59. Спосіб за будь-яким із пп. 54-56, за яким бактеріальна інфекція являє собою інфекцію, пов'язану з *Burkholderia cepacia*.
60. Спосіб за п. 54 або 55, за яким бактеріальна інфекція являє собою інфекцію, пов'язану з грамнегативними бактеріями.
61. Спосіб за будь-яким із пп. 54-60, який додатково включає введення другого терапевтичного агента.
62. Спосіб за п. 61, за яким другий терапевтичний агент не є інгібітором SpsB або LepB.
63. Спосіб за п. 61 або 62, за яким другий терапевтичний агент є аміноглікозидним антибіотиком, фторхінолоновим антибіотиком, β -лактамним антибіотиком, макролідним антибіотиком, глікопептидним антибіотиком, рифампіцином, хлорамфеніколом, фторамфеніколом, колістином, мупіроцином, бацитрацином, даптоміцином або лінезолідом.
64. Спосіб за п. 63, за яким другий терапевтичний агент являє собою β -лактамний антибіотик.
65. Спосіб за п. 64, за яким β -лактамний антибіотик вибирають з пеніцилінів, монобактамів, цефалоспоринів, цефаміцинів та карбапенемів.
66. Спосіб за п. 65, за яким β -лактамний антибіотик вибирають з азлоциліну, амоксициліну, ампіциліну, дорипенему, меропенему, біапенему, цефамандолу, іміпенему, мезлоциліну, цефметазолу, цефпрозилу, піперациліну/тазобактаму, карбеніциліну, цефаклору, цефалотину, ертапенему, цефазоліну, цефепіму, цефоніциду, цефокситину, цефтазидиму, оксациліну, цефдиніру, цефіксиму, цефотаксиму, цефотетану, цефподоксиму, цефтизоксиму, цефтріаксону, фаропенему, мецилінаму, метициліну, моксалактаму, тикарциліну, томопенему, цефтобіпролу, цефтароліну, фломоксефу, цефіпрому та цефозопрану.
67. Спосіб за будь-яким із пп. 54-66, який додатково включає введення інгібітора β -лактамази.
68. Спосіб за будь-яким із пп. 54-67, за яким пацієнт являє собою людину.
69. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-52 або фармацевтично прийнятної солі або стереоізомера цієї сполуки для приготування лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції у пацієнта.
70. Спосіб за п. 55 або 56, за яким бактеріальна інфекція являє собою інфекцію, пов'язану з *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas fluorescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter aerogenes*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus* або *Acinetobacter baumannii*.
71. Спосіб за будь-яким із пп. 55-57, за яким бактеріальна інфекція являє собою інфекцію, пов'язану з *Klebsiella pneumoniae*.
72. Спосіб за будь-яким із пп. 55-57, за яким бактеріальна інфекція являє собою інфекцію, пов'язану з *Escherichia coli*.
73. Спосіб за будь-яким із пп. 55-57, за яким бактеріальна інфекція являє собою інфекцію, пов'язану з *Pseudomonas aeruginosa*.
74. Спосіб лікування бактеріальної інфекції у пацієнта, за яким ефективну кількість фармацевтичної композиції за п. 53 вводять пацієнту.
75. Застосування фармацевтичної композиції за п. 53 для приготування лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції у пацієнта.