



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **130967** (13) **C2**
(51) МПК

C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 451/02 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)

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

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2020 07549	(72) Винахідник(и): Васбіндер Мелісса Марі (US), Шенкел Лорі Б. (US), Свінгер Керрен Калаі (US), Кунц Кевін Вейн (US)
(22) Дата подання заявки: 29.04.2019	(73) Володілець (володільці): РІБОН ТЕРАПЬЮТИКС ІНК., 35 Cambridgepark Drive, Suite 300, Cambridge, Massachusetts 02140, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 02.07.2026	(74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/664,544	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2016/116602 A1, 28.07.2016 WO 2019/055966 A2, 21.03.2019
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 30.04.2018	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 03.03.2021, Бюл.№ 9	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 01.07.2026, Бюл.№ 26	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2019/029582, 29.04.2019	

(54) ПИРИДАЗИНОНИ ЯК ІНГІБІТОРИ PARP7

(57) Реферат:

Цей винахід стосується піридазинонів і споріднених сполук, які є інгібіторами PARP7 і

UA 130967 C2

застосовуються при лікуванні раку.

Область техніки

Цей винахід стосується піридазинонів і споріднених сполук, які є інгібіторами PARP7 і застосовуються при лікуванні раку.

Рівень техніки винаходу

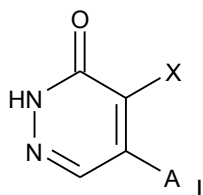
- 5 Полі(АДФ-рибоза)полімерази (PARP) є членами сімейства з сімнадцяти ферментів, які регулюють фундаментальні клітинні процеси, зокрема, експресію генів, деградацію білка і
- множинні реакції клітинного стресу (M. S. Cohen, P. Chang, Insights into the biogenesis, function, and regulation of ADP-ribosylation. *Nat Chem Biol* 14, 236-243 (2018)). Здатність ракових клітин
- 10 виживати в умовах стресу є фундаментальним механізмом раку і новим підходом до нової терапії. Один член сімейства PARP, PARP1, вже показав себе ефективною мішенню для раку в зв'язку з клітинним стресом, викликаним пошкодженням ДНК, викликаним або генетичною
- мутацією, або цитотоксичною хіміотерапією, з трьома схваленими препаратами в клініці й декількома іншими в пізній стадії розвитку (A. Ohmoto, S. Yachida, Current status of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors and future directions. *Onco Targets Ther* 10, 5195-5208 (2017)).
- 15 Сімнадцять членів сімейства PARP були ідентифіковані в геномі людини на основі гомології в їх каталітичних доменах (S. Vyas, M. Chesarone-Cataldo, T. Todorova, Y. H. Huang, P. Chang, A systematic analysis of the PARP protein family identifies new functions critical for cell physiology. *Nat Commun* 4, 2240 (2013)). Однак їх каталітична активність ділиться на 3 різні категорії (S. Vyas et al., Family-wide analysis of poly(ADP-ribose) polymerase activity. *Nat Commun* 5, 4426 (2014)).
- 20 Більшість членів сімейства PARP каталізують перенесення одиниць моно-АДФ-рибози на свої субстрати (моноPARP), в той час як інші (PARP1, PARP2, TNKS, TNKS2) каталізують перенесення одиниць полі-АДФ-рибози на субстрати (polyPARP). Нарешті, PARP13 поки що є єдиним PARP, каталітична активність якого не може бути продемонстрована ані *in vitro*, ані *in vivo*.
- 25 Рецептор арилвуглеводнів (AHR) являє собою фактор транскрипції, що активується лігандом, який бере участь в регуляції багатьох клітинних функцій, включаючи прозапальні реакції та метаболізм ксенобіотиків (S. Feng, Z. Cao, X. Wang, Role of aryl hydrocarbon receptor in cancer. *Biochim Biophys Acta* 1836, 197-210 (2013); and B. Stockinger, P. Di Meglio, M. Gialitakis, J. H. Duarte, The aryl hydrocarbon receptor: multitasking in the immune system. *Annu Rev Immunol* 32, 403-432 (2014)). AHR може бути активований широким числом лігандів, включаючи ендogenous метаболіти триптофану, як-от кінуренін (C. A. Opitz et al., An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor. *Nature* 478, 197-203 (2011)) і певні поліциклічні ароматичні вуглеводні, як-от 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-*p*-діоксин (TCDD) (K. W. Bock, Toward elucidation of dioxin-mediated chloracne and Ah receptor functions. *Biochem Pharmacol* 112, 1-5 (2016)). Активация AHR викликає експресію генів-мішеней, включно з генами, що беруть участь у метаболізмі, як-от цитохром P4501A1 і P4501B1. Активация AHR також призводить до збільшення гена-мішені AHR, TCDD-індуцибельної полі(АДФ-рибози)полімерази (TIPARP, також званої PARP7), яка функціонує як негативний регулятор певних мішеней транскрипції AHR (L. MacPherson et al., Aryl hydrocarbon receptor repressor and TIPARP (ARTD14) use similar, but also
- 40 distinct mechanisms to repress aryl hydrocarbon receptor signaling. *Int J Mol Sci* 15, 7939-7957 (2014); and L. MacPherson et al., 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin poly(ADP-ribose) polymerase (TIPARP, ARTD14) is a mono-ADP-ribosyltransferase and repressor of aryl hydrocarbon receptor transactivation. *Nucleic Acids Res* 41, 1604-1621 (2013)).
- PARP7 також може регулюватися іншими факторами транскрипції та сигнальними шляхами, включаючи рецептор андрогену (E. C. Bolton et al., Cell-and gene-specific regulation of primary target genes by the androgen receptor. *Genes Dev* 21, 2005-2017 (2007)), фактор росту тромбоцитів (J. Schmahl, C. S. Raymond, P. Soriano, PDGF signaling specificity is mediated through multiple immediate early genes. *Nat Genet* 39, 52-60 (2007)) і фактор, індукований гіпоксією 1 (N. Hao et al., Xenobiotics and loss of cell adhesion drive distinct transcriptional outcomes by aryl hydrocarbon receptor signaling. *Mol Pharmacol* 82, 1082-1093 (2012)). Ген PARP7 розташований на хромосомі 3 (3q25) в області, яка часто ампліфікується при раку плоскоклітинної гістології (http://www.cbioportal.org/index.do?session_id=5ae1bcde498eb8b3d565d8b2). Повногеномне асоціативне дослідження ідентифікувало 3q25 як локуси сприйнятливості до раку яєчників, що передбачає роль PARP7 в цьому типі раку (E. L. Goode et al., A genome-wide association study identifies susceptibility loci for ovarian cancer at 2q31 and 8q24. *Nat Genet* 42, 874-879 (2010)). PARP7 виконує безліч клітинних функцій. У контексті передачі сигналів AHR PARP7 діє як механізм негативного зворотного зв'язку, регулюючи експресію P4501A1 і P4501B1 (L. MacPherson et al., Aryl hydrocarbon receptor repressor and TIPARP (ARTD14) use similar, but also distinct mechanisms to repress aryl hydrocarbon receptor signaling. *Int J Mol Sci* 15, 7939-7957 (2014), and L. MacPherson et al., 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin poly(ADP-ribose) polymerase

(TIPARP, ARTD14) is a mono-ADP-ribosyltransferase and repressor of aryl hydrocarbon receptor transactivation. *Nucleic Acids Res* 41, 1604-1621 (2013)). PARP7 також був описаний для АДФ-рибозилування X-рецепторів печінки, що призводить до модуляції їх транскрипційної активності (C. Bindesboll et al., TCDD-inducible poly-ADP-ribose polymerase (TIPARP/PARP7) mono-ADP-ribosylates and co-activates liver X receptors. *Biochem J* 473, 899-910 (2016)). Під час вірусної інфекції PARP7 може зв'язуватися з вірусом Сіндбіс (SINV), сприяючи деградації вірусної РНК (T. Kozaki et al., Mitochondrial damage elicits a TCDD-inducible poly(ADP-ribose) polymerase-mediated antiviral response. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114, 2681-2686 (2017)). Також в контексті вірусної інфекції, AHR-індукований PARP7 може взаємодіяти з TBK1, основною кіназою, яка активується під час початку патоген-асоційованих молекулярних патернів, що призводить до активації інтерференової відповіді типу I і противірусного імунітету (T. Yamada et al., Constitutive aryl hydrocarbon receptor signaling constrains Type I interferon-mediated antiviral innate defense. *Nat Immunol* 17, 687-694 (2016)). Було проілюстровано, що PARP7 здатний АДФ-рибозилувати TBK1, що запобігає його активації, тим самим пригнічуючи інтерференову відповідь типу I.

На основі цих результатів вірусної інфекції можна було припустити, що ракові клітини можуть використовувати аберрантно експресований та/або активований PARP7 в якості механізму ухилення від імунної системи господаря за допомогою пригнічення інтерферонів типу I і, таким чином, опосередкованого Т-клітинами протипухлинного імунітету. Дійсно, в недавньому генетичному скринінгу для виявлення пухлинних факторів, які пригнічують активацію Т-клітин, PARP7 був ідентифікований як хіт (D. Pan et al., A major chromatin regulator determines resistance of tumor cells to T cell-mediated killing. *Science* 359, 770-775 (2018)). Було показано, що нокаут PARP7 в клітинній лінії меланоми миші збільшує проліферацію й активацію спільно культивованих Т-клітин, що дозволяє припустити, що гальмування PARP7 може бути життєздатною стратегією для активації опосередкованого Т-клітинами знищення пухлини.

Сутність винаходу

Ця заявка стосується сполуки формули (I):



або її фармацевтично прийнятної солі, де складові члени визначені нижче.

Цей винахід додатково стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

Цей винахід додатково стосується способів інгібування активності PARP7, який включає приведення даної кінази в контакт сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі з PARP7.

Цей винахід також стосується способу лікування захворювання або розладу, у пацієнта, який цього потребує, причому захворювання або розлад характеризується надекспресією або підвищеною активністю PARP7, який включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Цей винахід додатково стосується способу лікування раку у суб'єкта, який потребує цього, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості агента, який інгібує активність PARP7, як-от сполука формули I або її фармацевтично прийнятної солі. У цьому розкритті також запропоновано застосування описаних у цьому документі сполук при виробництві лікарського засобу для застосування в терапії. У цьому розкритті також запропоновані описані в цьому документі сполуки для застосування в терапії.

Короткий опис графічних матеріалів

Фіг. 1 ілюструє (A) ампліфікацію PARP7 в зразках первинної пухлини TCGA; і, що (B) ампліфікації числа копій PARP7 відповідають підвищеним рівням експресії мРНК PARP7 в зразках плоскоклітинної пухлини легень TCGA (Атлас ракового генома).

Фіг. 2 ілюструє інгібування зростання ракових клітин інгібіторами PARP7 (сполуки прикладів 18B, 39, 98 і 93A), демонструючи дозозалежне зниження зростання клітин раку легень NCI-H1373.

Фіг. 3 ілюстрована індукція рівнів інтерферону-бета (IFN- β) інгібіторами PARP7 (сполуки прикладів 18B і 98) клітинами раку товстої кишки миші CT26 і макрофагами миші RAW264.7 в присутності агоніста STING, DMXAA (також відомого як Вадимезан або ASA404).

Фіг. 4 ілюструє індукцію фосфорилування STAT1 інгібітором PARP7 в клітинах раку товстої кишки миші CT26 і макрофагах миші RAW264.7.

Фіг. 5 ілюструє проліферацію клітин CT26 *in vitro* в присутності інгібітора PARP7 (сполука прикладу 18B).

5 Фіг. 6A ілюструє зростання пухлини в мишачій сингенній моделі CT26 і в присутності інгібіторів PARP7 (сполуки прикладів 98 і 93A).

Фіг. 6B ілюструє зростання пухлини в мишачій сингенній моделі 4T1 і в присутності інгібіторів PARP7 (сполуки прикладів 98 і 93A).

10 Фіг. 7A ілюструє, що введення інгібітора PARP7 з прикладу 561 один раз на день значно знижує зростання пухлини в ксенотрансплантати раку легень людини NCI-H1373.

Фіг. 7B ілюструє, що введення інгібітора PARP7 з прикладу 561 один або два рази на день значно знижує зростання пухлини в сингенній моделі раку товстої кишки миші CT26.

Фіг. 8 ілюструє діаграму порошкової рентгенівської дифракції (XRPD) сполуки прикладу 561 форми А.

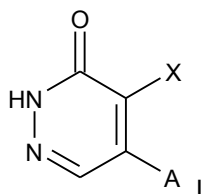
15 Фіг. 9 ілюструє термограму диференціальної сканувальної калориметрії (ДСК) і термогравіметричного аналізу (ТГА) сполуки прикладу 561 форми А.

Фіг. 10 ілюструє динамічну сорбцію парів (DVS) ізотерми сполуки прикладу 561 форми А.

Детальний опис винаходу

Ця заявка стосується сполуки формули (I):

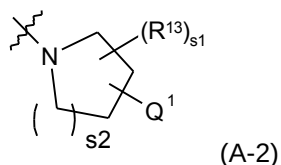
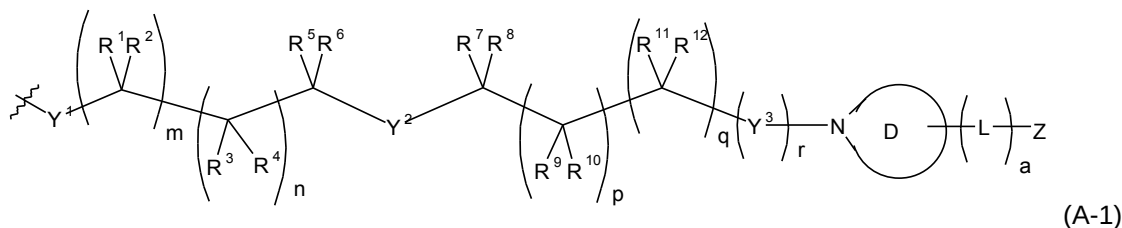
20



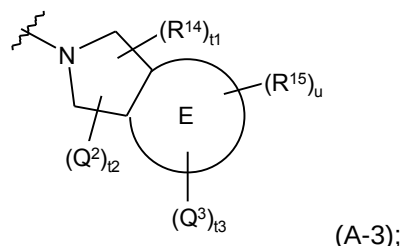
або її фармацевтично прийнятну сіль, де

X являє собою Cl, Br, CH₃, CF₃, CN, OCH₃, етил, циклопропіл, SCH₃ або ізопропіл;

25 А являє собою групу, що має формулу, вибрану з (A-1), (A-2) і (A-3):



30



35 Y¹, Y² і Y³, кожний незалежно, вибрані з O, S, NR^Y, C(=O), C(=O)O, C(=O)NR^Y, S(=O), S(=O)₂, S(=O)NR^Y, S(=O)₂NR^Y або NR^YC(=O)NR^Y, причому кожний R^Y незалежно являє собою H або C₁₋₄ алкіл;

L являє собою C₁₋₃ алкілен, O, S, NR^Y, C(=O), C(=O)O, C(=O)NR^Y, S(=O), S(=O)NR^Y або

або R^7 і R^9 разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють C_{5-10} циклоалкільне кільце або 5-10-членне гетероциклоалкільне кільце, кожне з яких необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ і $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

або R^9 і R^{11} разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють C_{5-10} циклоалкільне кільце або 5-10-членне гетероциклоалкільне кільце, кожне з яких необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ і $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

або R^5 і R^7 разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, і разом із Y^2 утворюють 5–10-членне гетероциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ і $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

або R^1 і R^3 разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;

або R^3 і R^5 разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;

або R^7 і R^9 разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;

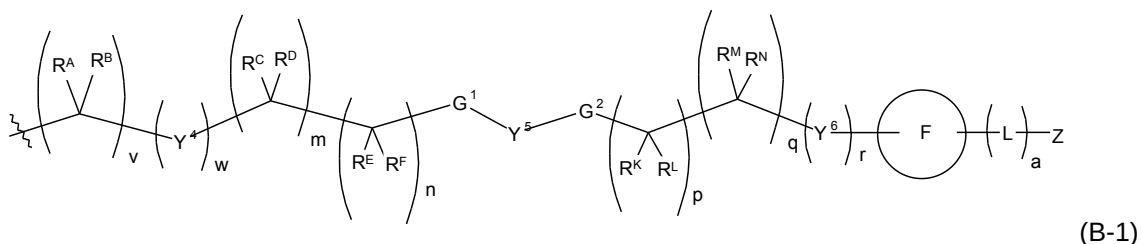
або R^9 і R^{11} разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;

або R^9 , R^{10} , R^{11} і R^{12} разом утворюють потрійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;

R^{13} , R^{14} і R^{15} , кожний незалежно, вибрані з H, галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{6-10} арилу, C_{3-7} циклоалкілу, 5–10-членного гетероарила, 4–10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкілу, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-4} алкілу, 5–10-членний гетероарил- C_{1-4} алкілу, 4–10-членний гетероциклоалкіл- C_{1-4} алкілу, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ і $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; де зазначений C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкіл, 5–10-членний гетероарил, 4–10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл, 5–10-членний гетероарил- C_{1-4} алкіл і 4–10-членний гетероциклоалкіл- C_{1-4} алкіл із зазначеного R^{13} , R^{14} і R^{15} , кожний необов'язково, заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ і $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

Кільце E являє собою моно- або поліциклічне кільце, вибране з C_{6-10} арилу, C_{3-7} циклоалкілу, 5–10-членного гетероарила і 4–10-членного гетероциклоалкілу;

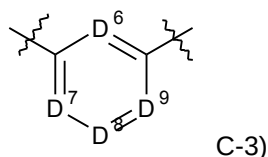
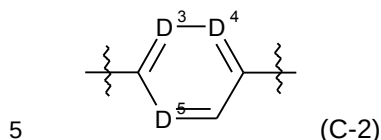
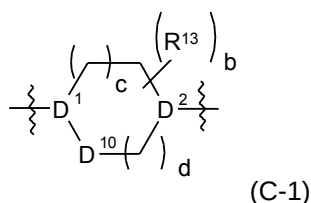
Q^1 , Q^2 і Q^3 кожний являє собою групу формули (B-1):



(B-1)

Y^4 , Y^5 і Y^6 , кожний незалежно, вибрані з O, S, NR^Y , $C(=O)$, $C(=O)O$, $C(=O)NR^Y$, $S(=O)$, $S(=O)_2$, $S(=O)NR^Y$, $S(=O)_2NR^Y$ або $NR^YC(=O)NR^Y$;

G^1 являє собою $-C(R^G)(R^H)-$ або групу формули (C-1), (C-2) або (C-3):



G^2 являє собою $-C(R^I)(R^J)-$ або групу формули (C-1), (C-2) або (C-3);

10 $R^A, R^B, R^C, R^D, R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, R^K, R^L, R^M$ і R^N , кожний незалежно, вибрані з H, галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{6-10} арилу, C_{3-7} циклоалкілу, 5–10-членного гетероарилу, 4–10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкілу, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-4} алкілу, 5–10-членний гетероарил- C_{1-4} алкілу, 4–10-членний гетероциклоалкіл- C_{1-4} алкілу, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$ і $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; де зазначений C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкіл, 5–10-членний гетероарил, 4–10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл, 5–10-членний гетероарил- C_{1-4} алкіл і 4–10-членний гетероциклоалкіл- C_{1-4} алкіл з зазначеного $R^A, R^B, R^C, R^D, R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, R^K, R^L, R^M$ і R^N , кожний необов'язково, заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$ і $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

25 або R^G і R^I разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, і разом із Y^5 утворюють 5–10-членне гетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ і $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

30 або R^C і R^E разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;

або R^E і R^G разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;

35 або R^I і R^K разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;

або R^K і R^M разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;

або R^K, R^L, R^M і R^N разом утворюють потрійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;

40 D^1 і D^2 , кожний незалежно, вибрані з N і CH;

$D^3, D^4, D^5, D^6, D^7, D^8$ і D^9 , кожний незалежно, вибрані з N і CR^X , де кожний R^X незалежно вибраний з H, галогену і C_{1-4} алкілу;

D^{10} являє собою O, S, NH або CH_2 ;

45 Кільце F являє собою моно- або поліциклічне кільце, вибране з C_{6-10} арилу, C_{3-7} циклоалкілу, 5–10-членного гетероарилу і 4–10-членного гетероциклоалкілу, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу,

C_{2-6} алкілі, C_{1-6} галогеналкілі, CN, NO₂, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}S(O)R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6} і S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, де алкіл, C_{2-6} алкеніл і C_{2-6} алкініл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN, NO₂, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}S(O)R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6} і S(O)₂NR^{c6}R^{d6};

кожний R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, R^{d4}, R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, R^{d5}, R^{a6}, R^{b6}, R^{c6} і R^{d6} незалежно вибраний з H, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{6-10} арилу, C_{3-7} циклоалкілу, 5–10-членного гетероарилу, 4–10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкілу, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-4} алкілу, 5–10-членний гетероарил C_{1-4} алкілу і 4–10-членний гетероциклоалкіл- C_{1-4} алкілу, причому зазначений C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкіл, 5–10-членний гетероарил, 4–10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл, 5–10-членний гетероарил- C_{1-4} алкіл і 4–10-членний гетероциклоалкіл- C_{1-4} алкіл із зазначеного R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, R^{d4}, R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, R^{d5}, R^{a6}, R^{b6}, R^{c6} і R^{d6} необов'язково заміщений 1, 2, або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, C(O)R^{b7}, C(O)NR^{c7}R^{d7}, C(O)OR^{a7}, OC(O)R^{b7}, OC(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)R^{b7}, NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)OR^{a7}, C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, S(O)R^{b7}, S(O)NR^{c7}R^{d7}, S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7} і S(O)₂NR^{c7}R^{d7};

або R^c і R^d разом із атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4–7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з CN, галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, C(O)R^{b7}, C(O)NR^{c7}R^{d7}, C(O)OR^{a7}, OC(O)R^{b7}, OC(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)R^{b7}, NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)OR^{a7}, C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, S(O)R^{b7}, S(O)NR^{c7}R^{d7}, S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7} і S(O)₂NR^{c7}R^{d7};

або R^{c1} і R^{d2} разом із атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4–7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з CN, галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, C(O)R^{b7}, C(O)NR^{c7}R^{d7}, C(O)OR^{a7}, OC(O)R^{b7}, OC(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)R^{b7}, NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)OR^{a7}, C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, S(O)R^{b7}, S(O)NR^{c7}R^{d7}, S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7} і S(O)₂NR^{c7}R^{d7};

або R^{c2} і R^{d2} разом із атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4–7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з CN, галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, C(O)R^{b7}, C(O)NR^{c7}R^{d7}, C(O)OR^{a7}, OC(O)R^{b7}, OC(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)R^{b7}, NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)OR^{a7}, C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, S(O)R^{b7}, S(O)NR^{c7}R^{d7}, S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7} і S(O)₂NR^{c7}R^{d7};

або R^{c3} і R^{d3} разом із атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4–7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з CN, галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, C(O)R^{b7}, C(O)NR^{c7}R

вибраними з CN, галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₆ галогеналкілу, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, C(O)R^{b7}, C(O)NR^{c7}R^{d7}, C(O)OR^{a7}, OC(O)R^{b7}, OC(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)R^{b7}, NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)OR^{a7}, C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}, S(O)R^{b7}, S(O)NR^{c7}R^{d7}, S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7} і S(O)₂NR^{c7}R^{d7};

5 R^{a7}, R^{b7}, R^{c7} і R^{d7} незалежно вибрані з H, C₁₋₆ алкілу, C₁₋₆ галогеналкілу, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, C₆₋₁₀ арилу, C₃₋₇ циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкілу, C₃₋₇ циклоалкіл-C₁₋₄ алкілу, 5-10-членний гетероарил-C₁₋₄ алкілу і 4-10-членний гетероциклоалкіл-C₁₋₄ алкілу, причому зазначений C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ галогеналкіл, C₂₋₆ алкеніл, C₂₋₆ алкініл, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₇ циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл-C₁₋₄ алкіл, 5-10-членний гетероарил-C₁₋₄ алкіл і 4-10-членний гетероциклоалкіл-C₁₋₄ алкіл, кожний необов'язково, заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, аміно, галогену, C₁₋₆ алкілу, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкілу і C₁₋₆ галогеналкокси;

кожний R^e, R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4}, R^{e5}, R^{e6} і R^{e7} незалежно вибраний з H, C₁₋₄ алкілу і CN;

а дорівнює 0 або 1;

b дорівнює 0, 1, 2 або 3;

c дорівнює 0, 1 або 2;

d дорівнює 0, 1 або 2;

m дорівнює 0 або 1.

20 n дорівнює 0 або 1;

p дорівнює 0 або 1;

q дорівнює 0 або 1;

r дорівнює 0 або 1;

s1 дорівнює 0, 1 або 2;

25 s2 дорівнює 0, 1, 2 або 3;

t1 дорівнює 0 або 1;

t2 дорівнює 0 або 1;

t3 дорівнює 0 або 1;

u дорівнює 0, 1, 2 або 3;

30 v дорівнює 0 або 1; та

w дорівнює 0 або 1.

причому будь-яка вищезазначена гетероарильна або гетероциклоалкільна група містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, що утворюють кільце, незалежно вибрані з O, N і S; а також

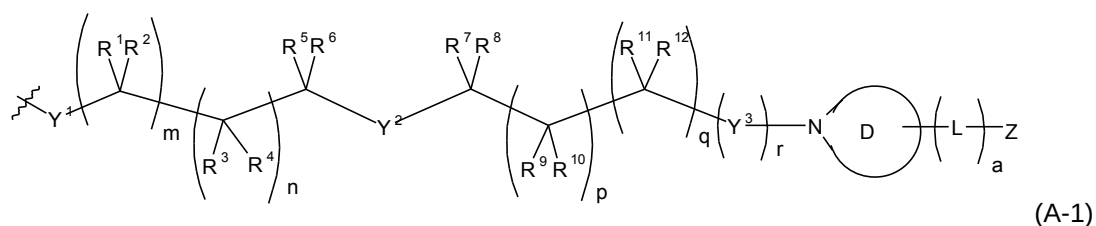
при цьому один або більше атомів C або N, які утворюють кільце, будь-якої вищезазначеної гетероциклоалкільної групи необов'язково заміщені оксо (=O) групою.

У деяких варіантах здійснення А являє собою групу, яка має формулу А-1.

У деяких варіантах здійснення в цьому документі запропонована сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

Х являє собою Cl, Br, CH₃, CF₃, CN, OCH₃, етил, циклопропіл, SCH₃ або ізопропіл;

40 А являє собою групу, яка має формулу (А-1):



45 Y¹, Y² і Y³, кожний незалежно, вибрані з O, S, NR^y, C(=O), C(=O)O, C(=O)NR^y, S(=O), S(=O)₂, S(=O)NR^y, S(=O)₂NR^y або NR^yC(=O)NR^y, причому кожний R^y незалежно являє собою H або C₁₋₄ алкіл;

L являє собою C₁₋₃ алкілен, O, S, NR^y, C(=O), C(=O)O, C(=O)NR^y, S(=O), S(=O)NR^y або NR^yC(=O)NR^y;

50 Z являє собою H, Cy^z, галоген, C₁₋₆ алкіл, C₂₋₆ алкеніл, C₂₋₆ алкініл, C₁₋₆ галогеналкіл, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b і S(O)₂NR^cR^d; де зазначений C₁₋₆ алкіл, C₂₋₆ алкеніл, C₂₋₆ алкініл і C₁₋₆ галогеналкіл із Z, кожний необов'язково, заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з Cy^z, галогену, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d,

$C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ і $S(O)_2NR^cR^d$;

Су^z вибраний з С₆₋₁₀ арилу, С₃₋₇ циклоалкілу, 5–10-членного гетероарилу і 4–10-членного гетероциклоалкілу, кожного необов'язково заміщеного 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, С₁₋₆ алкілу, С₂₋₆ алкенілу, С₂₋₆ алкінілу, С₁₋₆ галогеналкілу, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} і S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, де алкіл, С₂₋₆ алкеніл і С₂₋₆ алкініл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} і S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

Кільце D являє собою моноциклічну або поліциклічну 4–10-членну гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними з галогену, С₁₋₆ алкілу, С₂₋₆ алкенілу, С₂₋₆ алкінілу, С₁₋₆ галогеналкілу, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} і S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, де цей С₁₋₆ алкіл, С₂₋₆ алкеніл і С₂₋₆ алкініл, кожний необов'язково, заміщені 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними з галогену, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} і S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ і R¹², кожний незалежно, вибрані з H, галогену, С₁₋₆ алкілу, С₂₋₆ алкенілу, С₂₋₆ алкінілу, С₁₋₆ галогеналкілу, С₆₋₁₀ арилу, С₃₋₇ циклоалкілу, 5–10-членного гетероарилу, 4–10-членного гетероциклоалкілу, С₆₋₁₀ арил-С₁₋₄ алкілу, С₃₋₇ циклоалкіл-С₁₋₄ алкілу, 5–10-членний гетероарил-С₁₋₄ алкілу, 4–10-членний гетероциклоалкіл-С₁₋₄ алкілу, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} і S(O)₂NR^{c3}R^{d3}; де зазначений С₁₋₆ алкіл, С₂₋₆ алкеніл, С₂₋₆ алкініл, С₁₋₆ галогеналкіл, С₆₋₁₀ арил, С₃₋₇ циклоалкіл, 5–10-членний гетероарил, 4–10-членний гетероциклоалкіл, С₆₋₁₀ арил-С₁₋₄ алкіл, С₃₋₇ циклоалкіл-С₁₋₄ алкіл, 5–10-членний гетероарил-С₁₋₄ алкіл і 4–10-членний гетероциклоалкіл-С₁₋₄ алкіл із зазначеного R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ і R¹², кожний необов'язково, заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, С₁₋₆ алкілу, С₂₋₆ алкенілу, С₂₋₆ алкінілу, С₁₋₆ галогеналкілу, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} і S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

або R¹ і R³ разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють С₅₋₁₀ циклоалкільне кільце або 5-10-членне гетероциклоалкільне кільце, кожне з яких необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, С₁₋₆ алкілу, С₂₋₆ алкенілу, С₂₋₆ алкінілу, С₁₋₆ галогеналкілу, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} і S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

або R³ і R⁵ разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють С₅₋₁₀ циклоалкільне кільце або 5-10-членне гетероциклоалкільне кільце, кожне з яких необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, С₁₋₆ алкілу, С₂₋₆ алкенілу, С₂₋₆ алкінілу, С₁₋₆ галогеналкілу, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} і S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

або R⁷ і R⁹ разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють С₅₋₁₀ циклоалкільне кільце або 5-10-членне гетероциклоалкільне кільце, кожне з яких необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, С₁₋₆ алкілу, С₂₋₆ алкенілу, С₂₋₆ алкінілу, С₁₋₆ галогеналкілу, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} і S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

або R^9 і R^{11} разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють C_{5-10} циклоалкільне кільце або 5-10-членне гетероциклоалкільне кільце, кожне з яких необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ і $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

або R^5 і R^7 разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, і разом із Y^2 утворюють 5–10-членне гетероциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ і $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

або R^1 і R^3 разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;

або R^3 і R^5 разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;

або R^7 і R^9 разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;

або R^9 і R^{11} разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;

або R^9 , R^{10} , R^{11} і R^{12} разом утворюють потрійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;

кожний R^a , R^b , R^c , R^d , R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} і R^{d3} незалежно вибраний з H, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{6-10} арилу, C_{3-7} циклоалкілу, 5–10-членного гетероарилу, 4–10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкілу, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-4} алкілу, 5–10-членний гетероарил- C_{1-4} алкілу і 4–10-членний гетероциклоалкіл- C_{1-4} алкілу, причому зазначений C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкіл, 5–10-членний гетероарил, 4–10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл, 5–10-членний гетероарил- C_{1-4} алкіл і 4–10-членний гетероциклоалкіл- C_{1-4} алкіл з зазначеного R^a , R^b , R^c , R^d , R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} і R^{d3} необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, CN, OR^{a7} , SR^{a7} , $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ і $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

або R^c і R^d разом із атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4–7-членну гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з CN, галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, CN, OR^{a7} , SR^{a7} , $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ і $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

або R^{c1} і R^{d2} разом із атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4–7-членну гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з CN, галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, CN, OR^{a7} , SR^{a7} , $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ і $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

або R^{c2} і R^{d2} разом із атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4–7-членну гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з CN, галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, CN, OR^{a7} , SR^{a7} , $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ і $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

або R^{c3} і R^{d3} разом із атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4–7-членну гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з CN, галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, CN, OR^{a7} , SR^{a7} , $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ і $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} і R^{d7} незалежно вибрані з H, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{6-10} арилу, C_{3-7} циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкілу, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-4} алкілу, 5-10-членний гетероарил- C_{1-4} алкілу і 4-10-членний гетероциклоалкіл- C_{1-4} алкілу, причому зазначений C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл, 5-10-членний гетероарил- C_{1-4} алкіл і 4-10-членний гетероциклоалкіл- C_{1-4} алкіл, кожний необов'язково, заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, аміно, галогену, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкілу і C_{1-6} галогеналкокси;

кожний R^e , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} і R^{e7} незалежно вибраний з H, C_{1-4} алкілу і CN;

а дорівнює 0 або 1;

m дорівнює 0 або 1.

n дорівнює 0 або 1;

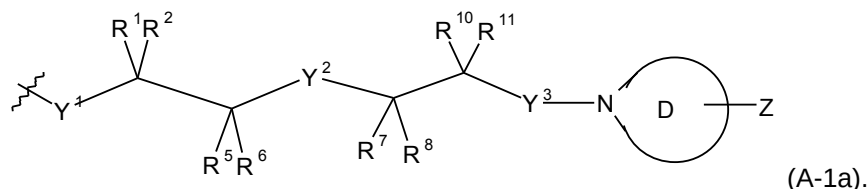
p дорівнює 0 або 1;

q дорівнює 0 або 1;

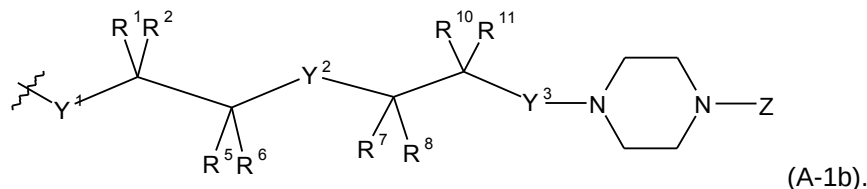
r дорівнює 0 або 1;

причому будь-яка вищезазначена гетероарильна або гетероциклоалкільна група містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, що утворюють кільце, незалежно вибрані з O, N і S; а також при цьому один або більше атомів C або N, які утворюють кільце, будь-якої вищезазначеної гетероциклоалкільної групи необов'язково заміщені оксо (=O) групою.

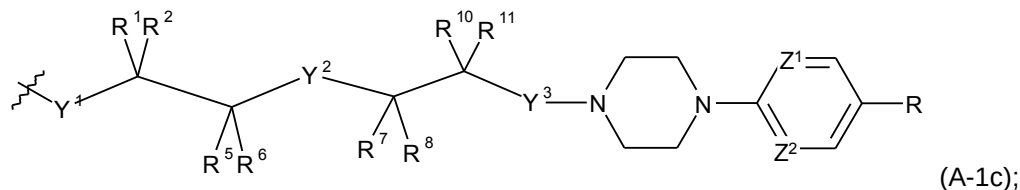
У деяких варіантах здійснення А являє собою групу, що має формулу (A-1a):



У деяких варіантах здійснення А являє собою групу, що має формулу (A-1b):

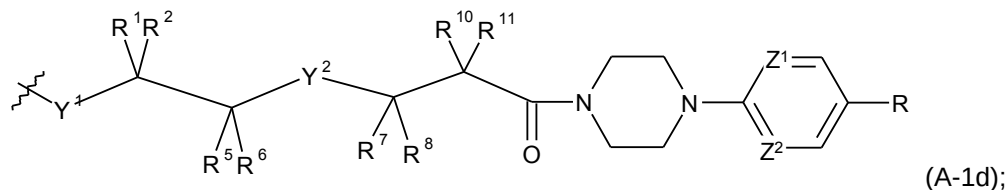


У деяких варіантах здійснення А являє собою групу, що має формулу (A-1c):



де Z^1 і Z^2 , кожний незалежно, вибрані з N і CH, і де R являє собою CN, Cl або CF_3 .

У деяких варіантах здійснення А являє собою групу, що має формулу (A-1d):



де Z^1 і Z^2 , кожний незалежно, вибрані з N і CH, і де R являє собою CN, Cl або CF_3 .

У деяких варіантах здійснення L являє собою NR^Y або O. У деяких варіантах здійснення L являє собою NH_2 або O. У деяких варіантах здійснення L являє собою NR^Y . У деяких варіантах

здійснення L являє собою O. У деяких варіантах здійснення L являє собою NH₂.

У деяких варіантах здійснення X являє собою CF₃, CH₃, CN, Cl або Br.

У деяких варіантах здійснення Y¹ являє собою NR^Y або O. У деяких варіантах здійснення Y¹ являє собою NR^Y. У деяких варіантах здійснення Y¹ являє собою O. У деяких варіантах здійснення Y¹ являє собою NR^Y, O або S. У деяких варіантах здійснення Y¹ являє собою S.

У деяких варіантах здійснення Y² являє собою NR^Y або O. У деяких варіантах здійснення Y² являє собою O. У деяких варіантах здійснення Y² являє собою NR^Y, O або S. У деяких варіантах здійснення Y² являє собою NR^Y. У деяких варіантах здійснення Y² являє собою S.

У деяких варіантах здійснення Y³ являє собою C(=O). У деяких варіантах здійснення Y³ являє собою C(=O) або S(=O)₂. У деяких варіантах здійснення Y³ являє собою S(=O)₂.

У деяких варіантах здійснення R^Y являє собою H або C₁₋₄ алкіл. У деяких варіантах здійснення R^Y являє собою метил. У деяких варіантах здійснення R^Y являє собою H.

У деяких варіантах здійснення Z являє собою H, Cy^Z, галоген, C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ галогеналкіл, CN, NO₂, OR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, NR^cR^d і NR^cC(O)R^b; де зазначений C₁₋₆ алкіл і C₁₋₆ галогеналкіл із Z, кожний необов'язково, заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з Cy^Z, галогену, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d і NR^cC(O)R^b. У деяких варіантах здійснення Z являє собою Cy^Z.

У деяких варіантах здійснення Cy^Z вибраний з 5–10-членного гетероарилу і 4–10-членного гетероциклоалкілу, кожного необов'язково заміщеного 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₆ алкілу, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, C₁₋₆ галогеналкілу, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} і S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, де алкіл, C₂₋₆ алкеніл і C₂₋₆ алкініл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} і S(O)₂NR^{c1}R^{d1}.

У деяких варіантах здійснення Cy^Z являє собою 5–10-членний гетероарил, необов'язково заміщений CN, CF₃ або Cl. У деяких варіантах здійснення Cy^Z являє собою піридиніл або піримідиніл, кожний з яких необов'язково заміщений CN, CF₃ або Cl. У деяких варіантах здійснення Cy^Z являє собою 5-10-членний гетероарил, необов'язково заміщений CN, C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ галогеналкіл, галоген або NR^{c1}R^{d1}, причому C₁₋₆алкіл необов'язково заміщений CN або NR^{c1}R^{d1}. У деяких варіантах здійснення Cy^Z являє собою піридиніл, піримідиніл або піразиніл, кожний з яких необов'язково заміщений CN, C₁₋₆ алкілом, C₁₋₆ галогеналкілом, галогеном або NR^{c1}R^{d1}, де C₁₋₆алкіл необов'язково заміщений CN або NR^{c1}R^{d1}. У деяких варіантах здійснення Cy^Z являє собою піридиніл, піримідиніл, піразиніл або тіазоліл, кожний необов'язково заміщений CN, C₁₋₆ алкілом, C₁₋₆ галогеналкілом, галогеном або NR^{c1}R^{d1}, де C₁₋₆алкіл необов'язково заміщений CN або NR^{c1}R^{d1}.

У деяких варіантах здійснення кільце D являє собою моноциклічну або поліциклічну 4-10-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₆ алкілу, C₁₋₆ галогеналкілу, CN, NO₂, OR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, де цей C₁₋₆ алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними з галогену, CN, NO₂, OR^{a2}, C(O)R^{b2}, NR^{c2}R^{d2} і NR^{c2}C(O)R^{b2}.

У деяких варіантах здійснення кільце D являє собою моноциклічну 4-10-членну гетероциклоалкілну групу. У деяких варіантах здійснення кільце D являє собою піперазиніл. У деяких варіантах здійснення кільце D являє собою піперазиніл, дигідропіридазиніл, діазепаніл, піролідиніл або гексагідропіроло[3,2-b]пірол-1(2H)-іл. У деяких варіантах здійснення кільце D являє собою піперазиніл, дигідропіридазиніл, діазепаніл, піролідиніл або гексагідропіроло[3,2-b]пірол-1(2H)-іл, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₆ алкілу, C₁₋₆ галогеналкілу, CN, NO₂, OR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, де цей C₁₋₆ алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групи, незалежно вибрані з галогену, CN, NO₂, OR^{a2}, C(O)R^{b2}, NR^{c2}R^{d2} і NR^{c2}C(O)R^{b2}. У деяких варіантах здійснення кільце D являє собою піперазиніл, необов'язково заміщений C₁₋₆ алкілом. У деяких варіантах здійснення кільце D являє собою піперазиніл, необов'язково заміщений від одного до восьми атомами дейтерію. У деяких варіантах здійснення винаходу D являє собою піперазин-1-іл-2,2,3,3,5,5,6,6-d8.

У деяких варіантах здійснення R¹ являє собою H, галоген, OR^{a3}, C₁₋₆ алкіл, C₆₋₁₀ арил, 5-10-членний гетероарил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкіл, причому зазначений C₁₋₆ алкіл, C₆₋₁₀ арил, 5-10-членний гетероарил або C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкіл необов'язково заміщений OR^{a3} або NR^{c3}R^{d3}. У деяких варіантах здійснення R¹ являє собою H, галоген, OR^{a3}, C₁₋₆ алкіл, C₆₋₁₀ арил, 5-10-

членний гетероарил або C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл, причому зазначений C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил, 5-10-членний гетероарил або C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл необов'язково заміщений OR^{a3} або $NR^{c3}R^{d3}$.

У деяких варіантах здійснення R^{10} являє собою H.

5 У деяких варіантах здійснення R^{11} являє собою H, галоген, OR^{a3} , C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил, 5-10-членний гетероарил або C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл, причому зазначений C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил, 5-10-членний гетероарил або C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл необов'язково заміщений OR^{a3} або $NR^{c3}R^{d3}$.

У деяких варіантах здійснення R^{11} являє собою H.

10 У деяких варіантах здійснення R^{12} являє собою H, галоген, OR^{a3} , C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил, 5-10-членний гетероарил або C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл, причому зазначений C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил, 5-10-членний гетероарил або C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл необов'язково заміщений OR^{a3} або $NR^{c3}R^{d3}$.

У деяких варіантах здійснення R^{12} являє собою H.

У деяких варіантах здійснення R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 і R^8 кожний являє собою H.

У деяких варіантах здійснення R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} і R^{12} кожний являє собою H.

У деяких варіантах здійснення R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 і R^{10} кожний являє собою H.

15 У деяких варіантах здійснення R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 і R^{10} кожний являє собою H.

У деяких варіантах здійснення R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 і R^{10} кожний являє собою H.

У деяких варіантах здійснення R^3 і R^5 разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють C_{5-10} циклоалکیلне кільце або 5-10-членне гетероциклоалکیلне кільце, кожне з яких необов'язково заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ і $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

20 У деяких варіантах здійснення R^3 і R^5 разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють C_{5-10} циклоалکیلне кільце або 5-10-членне гетероциклоалکیلне кільце.

У деяких варіантах здійснення R^3 та R^5 , разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють тетрагідрофуранільне кільце.

У деяких варіантах здійснення R^3 та R^5 , разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють циклобутильне або циклопентильне кільце.

30 У деяких варіантах здійснення R^5 і R^7 разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, і разом із Y^2 утворюють 5-10-членне гетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ і $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

35 У деяких варіантах здійснення R^5 та R^7 , разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, і разом з Y^2 утворюють 5-10-членне гетероциклоалکیلне кільце.

40 У деяких варіантах здійснення R^5 та R^7 , разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, і разом з Y^2 утворюють тетрагідрофуранільне кільце або тетрагідропіранільне кільце. У деяких варіантах здійснення R^5 і R^7 разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, і разом із Y^2 утворюють тетрагідрофуранільне кільце, тетрагідропіранільне кільце або піролідинільне кільце. У деяких варіантах здійснення R^5 та R^7 , разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, і разом із Y^2 утворюють піролідинільне кільце.

45 У деяких варіантах здійснення R^{a3} являє собою C_{1-6} алкіл або H. У деяких варіантах здійснення R^{a3} являє собою метил. У деяких варіантах здійснення R^{a3} являє собою H.

У деяких варіантах здійснення R^{c3} і R^{d3} , кожний незалежно, вибрані з C_{1-6} алкілу і H. У деяких варіантах здійснення R^{c3} являє собою C_{1-6} алкіл або H. У деяких варіантах здійснення R^{d3} являє собою C_{1-6} алкіл або H. У деяких варіантах здійснення R^{c3} і R^{d3} кожний являє собою метил. У

50 деяких варіантах здійснення R^{c3} і R^{d3} кожний являє собою H.

У деяких варіантах здійснення m дорівнює 1.

У деяких варіантах здійснення n дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення n дорівнює 1.

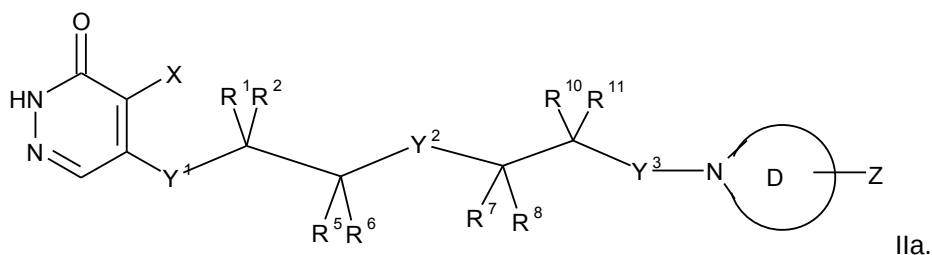
У деяких варіантах здійснення p дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення p дорівнює 1.

У деяких варіантах здійснення q дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення q дорівнює 1.

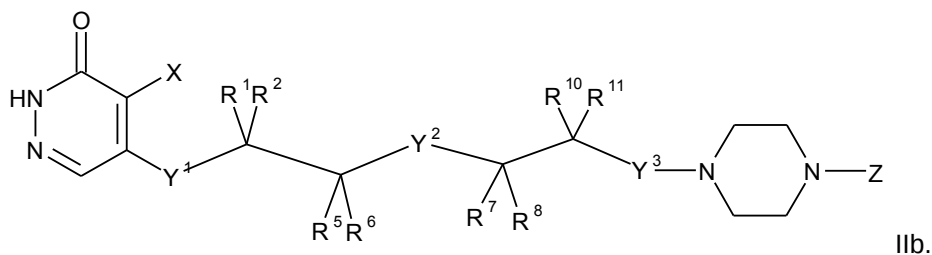
55 У деяких варіантах здійснення r дорівнює 0.

У деяких варіантах здійснення a дорівнює 0.

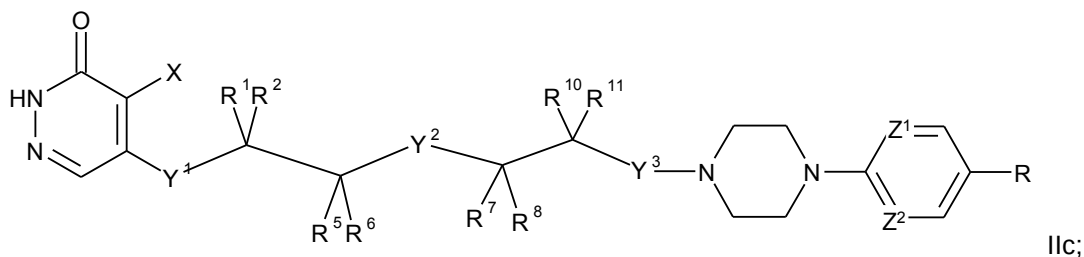
У деяких варіантах здійснення в цьому документі запропонована сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, яка має формулу IIa:



У деяких варіантах здійснення в цьому документі запропонована сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, яка має формулу IIb:

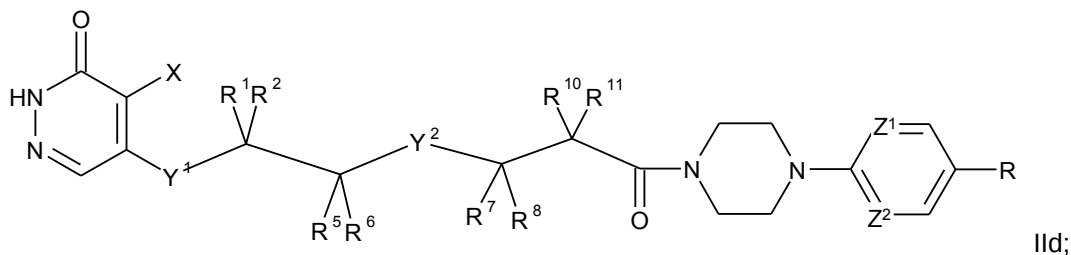


У деяких варіантах здійснення в цьому документі запропонована сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, яка має формулу IIc:



де Z^1 і Z^2 , кожний незалежно, вибрані з N і CH, і де R являє собою CN, Cl або CF_3 .

У деяких варіантах здійснення в цьому документі запропонована сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, яка має формулу IId:



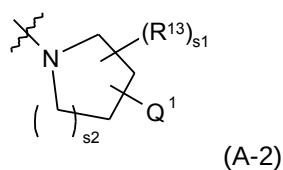
де Z^1 і Z^2 , кожний незалежно, вибрані з N і CH, і де R являє собою CN, Cl або CF_3 .

У деяких варіантах здійснення A являє собою групу, яка має формулу A-2.

У деяких варіантах здійснення в цьому документі запропонована сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

X являє собою Cl, Br, CH_3 , CF_3 , CN, OCH_3 , циклопропіл, SCH_3 або ізопропіл;

A являє собою групу, яка має формулу (A-2):



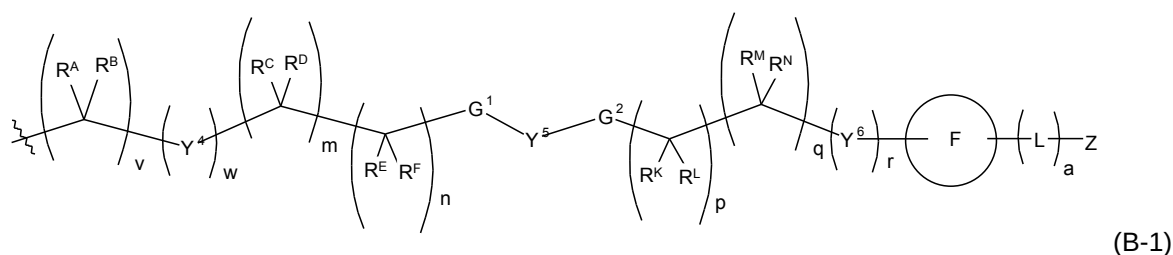
L являє собою C₁₋₃ алкілен, O, S, NR^Y, C(=O), C(=O)O, C(=O)NR^Y, S(=O), S(=O)NR^Y або NR^YC(=O)NR^Y;

Z являє собою H, Cy^Z, галоген, C₁₋₆ алкіл, C₂₋₆ алкеніл, C₂₋₆ алкініл, C₁₋₆ галогеналкіл, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b,
 5 NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b і S(O)₂NR^cR^d; де зазначений C₁₋₆ алкіл, C₂₋₆ алкеніл, C₂₋₆ алкініл і C₁₋₆ галогеналкіл із Z, кожний необов'язково, заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з Cy^Z, галогену, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b,
 10 NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b і S(O)₂NR^cR^d;

Cy^Z вибраний з C₆₋₁₀ арилу, C₃₋₇ циклоалкілу, 5–10-членного гетероарилу і 4–10-членного гетероциклоалкілу, кожного необов'язково заміщеного 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₆ алкілу, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, C₁₋₆ галогеналкілу, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} і S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, де алкіл, C₂₋₆ алкеніл і C₂₋₆ алкініл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} і S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

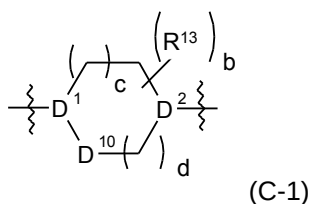
R¹³, R¹⁴ і R¹⁵, кожний незалежно, вибрані з H, галогену, C₁₋₆ алкілу, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, C₁₋₆ галогеналкілу, C₆₋₁₀ арилу, C₃₋₇ циклоалкілу, 5–10-членного гетероарилу, 4–10-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкілу, C₃₋₇ циклоалкіл-C₁₋₄ алкілу, 5–10-членний гетероарил-C₁₋₄ алкілу, 4–10-членний гетероциклоалкіл-C₁₋₄ алкілу, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})R^{b4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4} і S(O)₂NR^{c4}R^{d4}; де зазначений C₁₋₆ алкіл, C₂₋₆ алкеніл, C₂₋₆ алкініл, C₁₋₆ галогеналкіл, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₇ циклоалкіл, 5–10-членний гетероарил, 4–10-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл-C₁₋₄ алкіл, 5–10-членний гетероарил-C₁₋₄ алкіл і 4–10-членний гетероциклоалкіл-C₁₋₄ алкіл із зазначеного R¹³, R¹⁴ і R¹⁵, кожний необов'язково, заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₆ алкілу, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, C₁₋₆ галогеналкілу, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})R^{b4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4} і S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

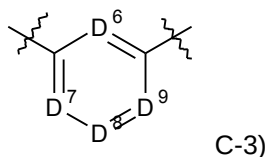
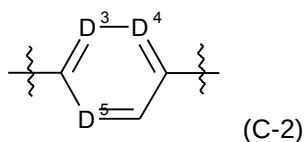
Q¹, Q² і Q³ кожний являє собою групу формули (B-1):



Y⁴, Y⁵ і Y⁶, кожний незалежно, вибрані з O, S, NR^Y, C(=O), C(=O)O, C(=O)NR^Y, S(=O), S(=O)₂, S(=O)NR^Y, S(=O)₂NR^Y або NR^YC(=O)NR^Y;

G¹ являє собою –C(R^G)(R^H)– або групу формули (C-1), (C-2) або (C-3):





- 5 G^2 являє собою $-(R^I)(R^J)-$ або групу формули (C-1), (C-2) або (C-3);
 $R^A, R^B, R^C, R^D, R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, R^K, R^L, R^M$ і R^N , кожний незалежно, вибрані з H, галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{6-10} арилу, C_{3-7} циклоалкілу, 5–10-членного гетероарилу, 4–10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкілу, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-4} алкілу, 5–10-членний гетероарил- C_{1-4} алкілу, 4–10-членний гетероциклоалкіл- C_{1-4} алкілу, CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5} і S(O)₂NR^{c5}R^{d5}; де зазначений C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкіл, 5–10-членний гетероарил, 4–10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл, 5–10-членний гетероарил- C_{1-4} алкіл і 4–10-членний гетероциклоалкіл- C_{1-4} алкіл з зазначеного $R^A, R^B, R^C, R^D, R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, R^K, R^L, R^M$ і R^N , кожний необов'язково, заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5} і S(O)₂NR^{c5}R^{d5};
 або R^G і R^I разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, і разом із Y^5 утворюють 5–10-членне гетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} і S(O)₂NR^{c3}R^{d3};
 або R^C і R^E разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;
 або R^E і R^G разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;
 або R^I і R^K разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;
 або R^K і R^M разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;
 або R^K, R^L, R^M і R^N разом утворюють потрійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;
 D^1 і D^2 , кожний незалежно, вибрані з N і CH;
 $D^3, D^4, D^5, D^6, D^7, D^8$ і D^9 , кожний незалежно, вибрані з N і CR^x, де кожний R^x незалежно вибраний з H, галогену і C_{1-4} алкілу;
 D^{10} являє собою O, S, NH або CH₂;
 Кільце F являє собою моно- або поліциклічне кільце, вибране з C_{6-10} арилу, C_{3-7} циклоалкілу, 5–10-членного гетероарилу і 4–10-членного гетероциклоалкілу, кожного необов'язково заміщеного 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, NO₂, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}S(O)R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6} і S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, де алкіл, C_{2-6} алкеніл і C_{2-6} алкініл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN, NO₂, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}S(O)R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6} і S(O)₂NR^{c6}R^{d6};
 кожний $R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, R^{d4}, R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, R^{d5}, R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}$ і R^{d6} незалежно вибраний з H, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6}

алкінілу, C₆₋₁₀ арилу, C₃₋₇ циклоалкілу, 5–10-членного гетероарилу, 4–10-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкілу, C₃₋₇ циклоалкіл-C₁₋₄ алкілу, 5–10-членний гетероарил-C₁₋₄ алкілу і 4–10-членний гетероциклоалкіл-C₁₋₄ алкілу, причому зазначений C₁₋₆ алкіл, C₂₋₆ алкеніл, C₂₋₆ алкініл, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₇ циклоалкіл, 5–10-членний гетероарил, 4–10-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл-C₁₋₄ алкіл, 5–10-членний гетероарил-C₁₋₄ алкіл і 4–10-членний гетероциклоалкіл-C₁₋₄ алкіл із зазначеного R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, R^{d4}, R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, R^{d5}, R^{a6}, R^{b6}, R^{c6} і R^{d6} необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, C(O)R^{b7}, C(O)NR^{c7}R^{d7}, C(O)OR^{a7}, OC(O)R^{b7}, OC(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)R^{b7}, NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)OR^{a7}, C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}, S(O)R^{b7}, S(O)NR^{c7}R^{d7}, S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7} і S(O)₂NR^{c7}R^{d7};

або R^c і R^d разом із атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4–7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з CN, галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₆ галогеналкілу, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, C(O)R^{b7}, C(O)NR^{c7}R^{d7}, C(O)OR^{a7}, OC(O)R^{b7}, OC(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)R^{b7}, NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)OR^{a7}, C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}, S(O)R^{b7}, S(O)NR^{c7}R^{d7}, S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7} і S(O)₂NR^{c7}R^{d7};

або R^{c3} і R^{d3} разом із атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4–7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з CN, галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₆ галогеналкілу, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, C(O)R^{b7}, C(O)NR^{c7}R^{d7}, C(O)OR^{a7}, OC(O)R^{b7}, OC(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)R^{b7}, NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)OR^{a7}, C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}, S(O)R^{b7}, S(O)NR^{c7}R^{d7}, S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7} і S(O)₂NR^{c7}R^{d7};

або R^{c4} і R^{d4} разом із атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4–7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з CN, галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₆ галогеналкілу, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, C(O)R^{b7}, C(O)NR^{c7}R^{d7}, C(O)OR^{a7}, OC(O)R^{b7}, OC(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)R^{b7}, NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)OR^{a7}, C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}, S(O)R^{b7}, S(O)NR^{c7}R^{d7}, S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7} і S(O)₂NR^{c7}R^{d7};

або R^{c5} і R^{d5} разом із атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4–7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з CN, галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₆ галогеналкілу, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, C(O)R^{b7}, C(O)NR^{c7}R^{d7}, C(O)OR^{a7}, OC(O)R^{b7}, OC(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)R^{b7}, NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)OR^{a7}, C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}, S(O)R^{b7}, S(O)NR^{c7}R^{d7}, S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7} і S(O)₂NR^{c7}R^{d7};

або R^{c6} і R^{d6} разом із атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4–7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з CN, галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₆ галогеналкілу, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, C(O)R^{b7}, C(O)NR^{c7}R^{d7}, C(O)OR^{a7}, OC(O)R^{b7}, OC(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)R^{b7}, NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)OR^{a7}, C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}, S(O)R^{b7}, S(O)NR^{c7}R^{d7}, S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7} і S(O)₂NR^{c7}R^{d7};

R^{a7}, R^{b7}, R^{c7} і R^{d7} незалежно вибрані з H, C₁₋₆ алкілу, C₁₋₆ галогеналкілу, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, C₆₋₁₀ арилу, C₃₋₇ циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкілу, C₃₋₇ циклоалкіл-C₁₋₄ алкілу, 5-10-членний гетероарил-C₁₋₄ алкілу і 4-10-членний гетероциклоалкіл-C₁₋₄ алкілу, причому зазначений C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ галогеналкіл, C₂₋₆ алкеніл, C₂₋₆ алкініл, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₇ циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл-C₁₋₄ алкіл, 5-10-членний гетероарил-C₁₋₄ алкіл і 4-10-членний гетероциклоалкіл-C₁₋₄ алкіл, кожний необов'язково, заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, аміно, галогену, C₁₋₆ алкілу, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкілу і C₁₋₆ галогеналкокси;

кожний R^e, R^{e1}, R^{e3}, R^{e4}, R^{e5}, R^{e6} і R^{e7} незалежно вибраний з H, C₁₋₄ алкілу і CN;

а дорівнює 0 або 1;

b дорівнює 0, 1, 2 або 3;

c дорівнює 0, 1 або 2;

d дорівнює 0, 1 або 2;

m дорівнює 0 або 1.

n дорівнює 0 або 1;

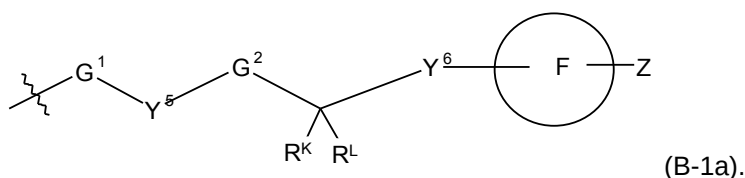
p дорівнює 0 або 1;

q дорівнює 0 або 1;

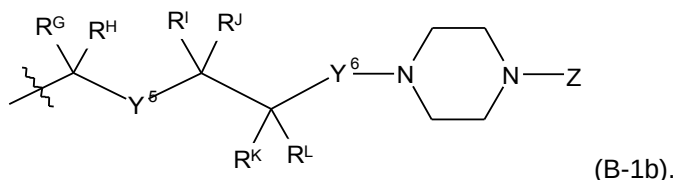
г дорівнює 0 або 1;
 s1 дорівнює 0, 1 або 2;
 s2 дорівнює 0, 1, 2 або 3;
 v дорівнює 0 або 1; та
 w дорівнює 0 або 1.

причому будь-яка вищезазначена гетероарильна або гетероциклоалکیلна група містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, що утворюють кільце, незалежно вибрані з O, N і S; а також при цьому один або більше атомів C або N, які утворюють кільце, будь-якої вищезазначеної гетероциклоалکیلної групи необов'язково заміщені оксо (=O) групою.

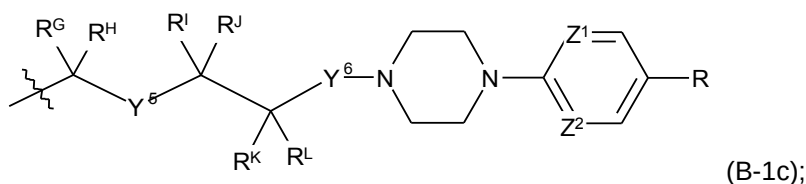
У деяких варіантах здійснення Q¹ являє собою групу формули (B-1a):



У деяких варіантах здійснення Q¹ являє собою групу формули (B-1b):



У деяких варіантах здійснення Q¹ являє собою групу формули (B-1c):



де Z¹ і Z², кожний незалежно, вибрані з N і CH, і де R являє собою CN, Cl або CF₃.

У деяких варіантах здійснення X являє собою CF₃, CH₃, CN, Cl або Br.

У деяких варіантах здійснення кільце F являє собою 4-10-членний гетероциклоалкіл або C₃₋₇ циклоалкіл, необов'язково заміщений C₁₋₆ алкілом, причому зазначений C₁₋₆ алкіл необов'язково заміщений OR^{a6}. У деяких варіантах здійснення кільце F являє собою 4-10-членний гетероциклоалкіл або C₃₋₇ циклоалкіл, кожний необов'язково, заміщені метилом.

У деяких варіантах здійснення кільце F являє собою піперазиніл, піперидиніл, піролідиніл, 5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піразиніл, 2,8-діазаспіро[4.5]деканіл, 2,5-діазабіцикло[2.2.2]октаніл, 1,4-діазепаніл, азетидиніл, 2,6-діазаспіро[3.3]гептаніл, 2,6-діазаспіро[3.4]октаніл, октагідропіроло[3,2-b]піроліл, 2,7-діазаспіро[4.4]нонаніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептаніл, октагідропіроло[3,4-c]піроліл або 2,7-діазаспіро[3.5]нонаніл.

У деяких варіантах здійснення кільце F являє собою піперазиніл.

У деяких варіантах здійснення кільце F являє собою циклогексил.

У деяких варіантах здійснення кільце F являє собою 4-10-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений оксо (=O) групою.

У деяких варіантах здійснення Z являє собою Cy^Z, C₁₋₆ алкіл або C(O)R^b, де зазначений C₁₋₆ алкіл необов'язково заміщений галогеном. У деяких варіантах здійснення Z являє собою CF₃.

У деяких варіантах здійснення Cy^Z вибраний з 5-10-членного гетероарилу і C₆₋₁₀ арилу, необов'язково заміщеного C₁₋₆ алкілу, CN або CF₃, де зазначений C₁₋₆ алкіл необов'язково заміщений CN.

У деяких варіантах здійснення Cy^Z являє собою піридиніл, піримідиніл або піразиніл, необов'язково заміщений C₁₋₆ алкілом, CN, Cl, S(O)₂R^{b1} або CF₃.

У деяких варіантах здійснення Cy^Z являє собою піридиніл, піримідиніл або піразиніл, необов'язково заміщений метилом, CN, Cl, CF₃ або S(O)₂CH₃.

У деяких варіантах здійснення Cy^Z являє собою феніл, необов'язково заміщений ціанометилом або CN.

У деяких варіантах здійснення R^b являє собою C_{1-6} алкіл. У деяких варіантах здійснення R^b являє собою метил.

У деяких варіантах здійснення Y^4 являє собою O або NR^Y . У деяких варіантах здійснення Y^4 являє собою O . У деяких варіантах здійснення Y^4 являє собою NR^Y .

5 У деяких варіантах здійснення Y^5 являє собою O, NR^Y або $C(=O)NR^Y$.

У деяких варіантах здійснення Y^6 являє собою $C(=O)$ або $C(=O)NR^Y$.

У деяких варіантах здійснення R^y являє собою H або C₁₋₄ алкіл. У деяких варіантах здійснення R^y являє собою H. У деяких варіантах здійснення R^y являє собою метил.

У деяких варіантах здійснення L являє собою O або NR^Y .

10 У деяких варіантах здійснення G^1 являє собою $-C(R^G)(R^H)-$.

У деяких варіантах здійснення G^2 являє собою C-1. У деяких варіантах здійснення D^1 і D^2 кожний являє собою CH, і D^{10} являє собою CH_2 . У деяких варіантах здійснення D^1 являє собою CH, D^2 являє собою N, і D^{10} являє собою CH_2 . У деяких варіантах здійснення D^3 являє собою CH, D^4 являє собою N, D^5 являє собою CH. У деяких варіантах здійснення D^{10} являє собою CH_2 .

15 У деяких варіантах здійснення b дорівнює 0, c дорівнює 1 і d дорівнює 1. У деяких варіантах здійснення b дорівнює 0, c дорівнює 2 і d дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення b дорівнює 0, c дорівнює 0 і d дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення b дорівнює 0, c дорівнює 1 і d дорівнює 0.

У деяких варіантах здійснення G^2 являє собою C-2. У деяких варіантах здійснення D^3 , D^4 і D^5 кожний являє собою CR^X , причому кожний R^X незалежно вибраний з H, галогену і C_{1-4} алкілу.

У деяких варіантах здійснення G^2 являє собою C-3. У деяких варіантах здійснення D^6 , D^7 і D^9 кожний являє собою CR^X і D^8 являє собою N. У деяких варіантах здійснення D^6 і D^7 кожний являє собою N, і D^8 і D^9 кожний являє собою CR^X . У деяких варіантах здійснення D^6 , D^7 , D^8 і D^9 кожний являє собою CR^X . У деяких варіантах здійснення D^6 , D^8 і D^9 кожний являє собою CR^X і D^7 являє собою N. У деяких варіантах здійснення D^6 , D^7 і D^8 кожний являє собою CR^X , і D^9 являє собою N. У деяких варіантах здійснення D^6 і D^8 кожний являє собою N, і D^7 і D^9 кожний являє собою CR^X .

У деяких варіантах здійснення кожний R^x являє собою Н або галоген. У деяких варіантах здійснення R^x являє собою Н або F. У деяких варіантах здійснення R^x являє собою Н.

30 У деяких варіантах здійснення G^2 являє собою $-C(R^I)(R^J)-$.

У деяких варіантах здійснення R^{13} являє собою C_{1-6} алкіл, OR^{a4} , CN або $NR^{c4}R^{d4}$, де зазначений C_{1-6} алкіл необов'язково заміщений 1, 2, або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену і OR^{a4} і $NR^{c4}R^{d4}$.

У деяких варіантах здійснення R^{13} являє собою метил. У деяких варіантах здійснення R^{13} являє собою CN. У деяких варіантах здійснення R^{13} являє собою CF_3 . У деяких варіантах здійснення R^{13} являє собою аміно. У деяких варіантах здійснення R^{13} являє собою амінометил.

У деяких варіантах здійснення R^A являє собою H, галоген, OR^{a5}, C₁₋₆ алкіл, C₆₋₁₀ арил, 5-10-членний гетероарил або C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкіл, причому зазначений C₁₋₆ алкіл, C₆₋₁₀ арил, 5-10-членний гетероарил або C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкіл необов'язково заміщений OR^{a5} або NR^{c5}R^{d5}.

40 У деяких варіантах здійснення R^A являє собою C_{1-6} алкіл або H. У деяких варіантах здійснення R^A являє собою метил. У деяких варіантах здійснення R^A являє собою H.

У деяких варіантах здійснення R^B являє собою H, галоген, OR^{a5} , C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил, 5-10-членний гетероарил або C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл, причому зазначений C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил, 5-10-членний гетероарил або C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл необов'язково заміщений OR^{a5} або $NR^{c5}R^{d5}$.

45 У деяких варіантах здійснення R^B являє собою C₁₋₆ алкіл або H. У деяких варіантах здійснення R^B являє собою метил. У деяких варіантах здійснення R^B являє собою H.

У деяких варіантах здійснення R^C являє собою H, галоген, OR^{a5} , C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил, 5-10-членний гетероарил або C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл, причому зазначений C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил, 5-10-членний гетероарил або C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл необов'язково заміщений OR^{a5} або $NR^{c5}R^{d5}$.

50 У деяких варіантах здійснення R^C являє або C_{1-6} алкіл або H. В деяких варіантах здійснення R^C являє собою метил. У деяких варіантах здійснення R^C являє собою H.

У деяких варіантах здійснення R^D являє собою Н, галоген, OR^{a5} , C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил, 5-10-членний гетероарил або C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл, причому зазначений C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил, 5-10-членний гетероарил або C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл необов'язково заміщений OR^{a5} або $NR^{c5}R^{d5}$.

55 У деяких варіантах здійснення R^D являє собою C_{1-6} алкіл або H. У деяких варіантах здійснення R^D являє собою метил. У деяких варіантах здійснення R^D являє собою H.

У деяких варіантах здійснення R^E являє собою Н, галоген, OR^{a5} , C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил, 5-10-членний гетероарил або C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл, причому зазначений C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил, 5-10-членний гетероарил або C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл необов'язково заміщений OR^{a5} або $NR^{c5}R^{d5}$.

60 У деяких варіантах здійснення R^E являє собою C_{1-6} алкіл або H. У деяких варіантах

разом із Y⁵ утворюють тетрагідрофуранільне кільце.

У деяких варіантах здійснення R^{a6} являє собою Н.

У деяких варіантах здійснення R^{b1} являє собою C₁₋₆ алкіл. У деяких варіантах здійснення R^{b1} являє собою метил.

5 У деяких варіантах здійснення R^{a4} являє собою Н або C₁₋₆ алкіл. У деяких варіантах здійснення R^{a4} являє собою метил.

У деяких варіантах здійснення R^{c4} і R^{d4} кожний являє собою Н.

У деяких варіантах здійснення R^{c5} і R^{d5} кожний являє собою Н.

У деяких варіантах здійснення R^y являє собою Н.

10 У деяких варіантах здійснення а дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення а дорівнює 1.

У деяких варіантах здійснення s1 дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення s1 дорівнює 1.

У деяких варіантах здійснення s1 дорівнює 2.

У деяких варіантах здійснення s2 дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення s2 дорівнює 1.

У деяких варіантах здійснення s2 дорівнює 2.

15 У деяких варіантах здійснення v дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення v дорівнює 1.

У деяких варіантах здійснення w дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення w дорівнює 1.

У деяких варіантах здійснення m дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення m дорівнює 1.

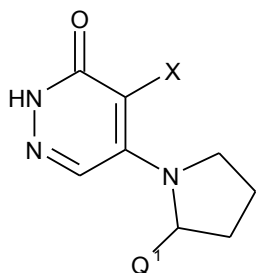
У деяких варіантах здійснення n дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення n дорівнює 1.

У деяких варіантах здійснення p дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення p дорівнює 1.

20 У деяких варіантах здійснення q дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення q дорівнює 1.

У деяких варіантах здійснення r дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення r дорівнює 1.

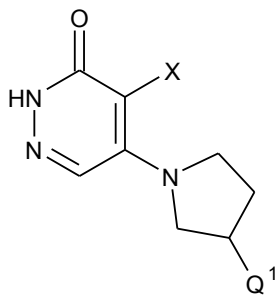
У деяких варіантах здійснення в цьому документі запропонована сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, яка має формулу IIIa:



25

IIIa.

У деяких варіантах здійснення в цьому документі запропонована сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, яка має формулу IIIb:



30

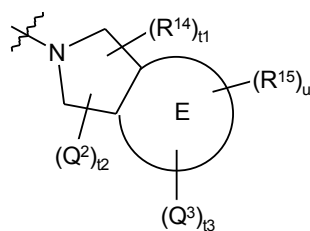
IIIb.

У деяких варіантах здійснення А являє собою групу, яка має формулу А-3.

У деяких варіантах здійснення в цьому документі запропонована сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

35 X являє собою Cl, Br, CH₃, CF₃, CN, OCH₃, етил, циклопропіл, SCH₃ або ізопропіл;

А являє собою групу, яка має формулу (А-3):



(A-3);

Y¹, Y² і Y³, кожний незалежно, вибрані з O, S, NR^Y, C(=O), C(=O)O, C(=O)NR^Y, S(=O), S(=O)₂, S(=O)NR^Y, S(=O)₂NR^Y або NR^YC(=O)NR^Y, причому кожний R^Y незалежно являє собою H або C₁₋₄ алкіл;

L являє собою C₁₋₃ алкілен, O, S, NR^Y, C(=O), C(=O)O, C(=O)NR^Y, S(=O), S(=O)NR^Y або NR^YC(=O)NR^Y;

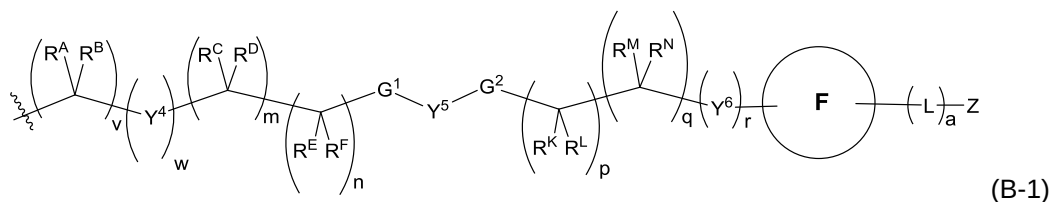
Z являє собою H, Cy^Z, галоген, C₁₋₆ алкіл, C₂₋₆ алкеніл, C₂₋₆ алкініл, C₁₋₆ галогеналкіл, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b і S(O)₂NR^cR^d; де зазначений C₁₋₆ алкіл, C₂₋₆ алкеніл, C₂₋₆ алкініл і C₁₋₆ галогеналкіл із Z, кожний необов'язково, заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з Cy^Z, галогену, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b і S(O)₂NR^cR^d;

Cy^Z вибраний з C₆₋₁₀ арилу, C₃₋₇ циклоалкілу, 5–10-членного гетероарилу і 4–10-членного гетероциклоалкілу, кожного необов'язково заміщеного 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₆ алкілу, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, C₁₋₆ галогеналкілу, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} і S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, де алкіл, C₂₋₆ алкеніл і C₂₋₆ алкініл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} і S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

R¹³, R¹⁴ і R¹⁵, кожний незалежно, вибрані з H, галогену, C₁₋₆ алкілу, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, C₁₋₆ галогеналкілу, C₆₋₁₀ арилу, C₃₋₇ циклоалкілу, 5–10-членного гетероарилу, 4–10-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкілу, C₃₋₇ циклоалкіл-C₁₋₄ алкілу, 5–10-членний гетероарил-C₁₋₄ алкілу, 4–10-членний гетероциклоалкіл-C₁₋₄ алкілу, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})R^{b4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4} і S(O)₂NR^{c4}R^{d4}; де зазначений C₁₋₆ алкіл, C₂₋₆ алкеніл, C₂₋₆ алкініл, C₁₋₆ галогеналкіл, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₇ циклоалкіл, 5–10-членний гетероарил, 4–10-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл-C₁₋₄ алкіл, 5–10-членний гетероарил-C₁₋₄ алкіл і 4–10-членний гетероциклоалкіл-C₁₋₄ алкіл із зазначеного R¹³, R¹⁴ і R¹⁵, кожний необов'язково, заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₆ алкілу, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, C₁₋₆ галогеналкілу, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})R^{b4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4} і S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

Кільце E являє собою моно- або поліциклічне кільце, вибране з C₆₋₁₀ арилу, C₃₋₇ циклоалкілу, 5–10-членного гетероарилу і 4–10-членного гетероциклоалкілу;

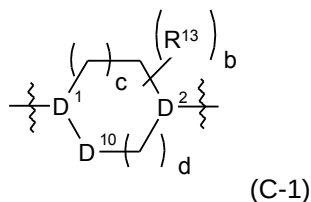
Q² і Q³ кожний являє собою групу формули (B-1):



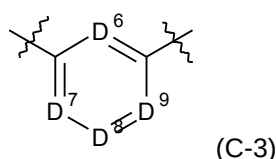
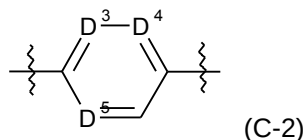
Y⁴, Y⁵, і Y⁶, кожний незалежно, вибрані з O, S, NR^Y, C(=O), C(=O)O, C(=O)NR^Y, S(=O), S(=O)₂,

$S(=O)NR^Y$, $S(=O)_2NR^Y$ або $NR^YC(=O)NR^Y$;

G^1 являє собою $-C(R^G)(R^H)-$ або групу формули (C-1), (C-2) або (C-3):



5



10

G^2 являє собою $-C(R^I)(R^J)-$ або групу формули (C-1), (C-2) або (C-3);

R^A , R^B , R^C , R^D , R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J , R^K , R^L , R^M і R^N , кожний незалежно, вибрані з H, галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{6-10} арилу, C_{3-7} циклоалкілу, 5–10-членного гетероарилу, 4–10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкілу, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-4} алкілу, 5–10-членний гетероарил- C_{1-4} алкілу, 4–10-членний гетероциклоалкіл- C_{1-4} алкілу, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$ і $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; де зазначений C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкіл, 5–10-членний гетероарил, 4–10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл, 5–10-членний гетероарил- C_{1-4} алкіл і 4–10-членний гетероциклоалкіл- C_{1-4} алкіл з зазначеного R^A , R^B , R^C , R^D , R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J , R^K , R^L , R^M і R^N , кожний необов'язково, заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$ і $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

25

або R^G і R^I разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, і разом із Y^5 утворюють 5–10-членне гетероциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ і $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

30

або R^C і R^E разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;

або R^E і R^G разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;

35

або R^I і R^K разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;

або R^K і R^M разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;

40

або R^K , R^L , R^M і R^N разом утворюють потрійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;

D^1 і D^2 , кожний незалежно, вибрані з N і CH;

D^3 , D^4 , D^5 , D^6 , D^7 , D^8 і D^9 , кожний незалежно, вибрані з N і CR^X , де кожний R^X незалежно вибраний з H, галогену і C_{1-4} алкілу;

45

D^{10} являє собою O, S, NH або CH_2 ;

Кільце F являє собою моно- або поліциклічне кільце, вибране з C_{6-10} арилу, C_{3-7} циклоалкілу, 5–10-членного гетероарилу і 4–10-членного гетероциклоалкілу, кожного необов'язково

заміщеного 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₆ алкілю, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, C₁₋₆ галогеналкілю, CN, NO₂, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}S(O)R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6} і S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, де алкіл, C₂₋₆ алкеніл і C₂₋₆ алкініл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN, NO₂, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}S(O)R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6} і S(O)₂NR^{c6}R^{d6};

кожний R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, R^{d4}, R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, R^{d5}, R^{a6}, R^{b6}, R^{c6} і R^{d6} незалежно вибраний з H, C₁₋₆ алкілю, C₁₋₆ галогеналкілю, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, C₆₋₁₀ арилу, C₃₋₇ циклоалкілю, 5–10-членного гетероарилу, 4–10-членного гетероциклоалкілю, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкілю, C₃₋₇ циклоалкіл-C₁₋₄ алкілю, 5–10-членний гетероарил-C₁₋₄ алкілю і 4–10-членний гетероциклоалкіл-C₁₋₄ алкілю, причому зазначений C₁₋₆ алкіл, C₂₋₆ алкеніл, C₂₋₆ алкініл, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₇ циклоалкіл, 5–10-членний гетероарил, 4–10-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл-C₁₋₄ алкіл, 5–10-членний гетероарил-C₁₋₄ алкіл і 4–10-членний гетероциклоалкіл-C₁₋₄ алкіл із зазначеного R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, R^{d4}, R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, R^{d5}, R^{a6}, R^{b6}, R^{c6} і R^{d6} необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₄ алкілю, C₁₋₄ галогеналкілю, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, C(O)R^{b7}, C(O)NR^{c7}R^{d7}, C(O)OR^{a7}, OC(O)R^{b7}, OC(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)R^{b7}, NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)OR^{a7}, C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, S(O)R^{b7}, S(O)NR^{c7}R^{d7}, S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7} і S(O)₂NR^{c7}R^{d7};

або R^c і R^d разом із атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4–7-членну гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з CN, галогену, C₁₋₄ алкілю, C₁₋₄ галогеналкілю, C₁₋₆ галогеналкілю, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, C(O)R^{b7}, C(O)NR^{c7}R^{d7}, C(O)OR^{a7}, OC(O)R^{b7}, OC(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)R^{b7}, NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)OR^{a7}, C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, S(O)R^{b7}, S(O)NR^{c7}R^{d7}, S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7} і S(O)₂NR^{c7}R^{d7};

або R^{c1} і R^{d1} разом із атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4–7-членну гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з CN, галогену, C₁₋₄ алкілю, C₁₋₄ галогеналкілю, C₁₋₆ галогеналкілю, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, C(O)R^{b7}, C(O)NR^{c7}R^{d7}, C(O)OR^{a7}, OC(O)R^{b7}, OC(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)R^{b7}, NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)OR^{a7}, C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, S(O)R^{b7}, S(O)NR^{c7}R^{d7}, S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7} і S(O)₂NR^{c7}R^{d7};

або R^{c3} і R^{d3} разом із атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4–7-членну гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з CN, галогену, C₁₋₄ алкілю, C₁₋₄ галогеналкілю, C₁₋₆ галогеналкілю, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, C(O)R^{b7}, C(O)NR^{c7}R^{d7}, C(O)OR^{a7}, OC(O)R^{b7}, OC(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)R^{b7}, NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)OR^{a7}, C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, S(O)R^{b7}, S(O)NR^{c7}R^{d7}, S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7} і S(O)₂NR^{c7}R^{d7};

або R^{c4} і R^{d4} разом із атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4–7-членну гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з CN, галогену, C₁₋₄ алкілю, C₁₋₄ галогеналкілю, C₁₋₆ галогеналкілю, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, C(O)R^{b7}, C(O)NR<

алкінілу, C₆₋₁₀ арилу, C₃₋₇ циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкілу, C₃₋₇ циклоалкіл-C₁₋₄ алкілу, 5-10-членний гетероарил-C₁₋₄ алкілу і 4-10-членний гетероциклоалкіл-C₁₋₄ алкілу, причому зазначений C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ галогеналкіл, C₂₋₆ алкеніл, C₂₋₆ алкініл, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₇ циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл-C₁₋₄ алкіл, 5-10-членний гетероарил-C₁₋₄ алкіл і 4-10-членний гетероциклоалкіл-C₁₋₄ алкіл, кожний необов'язково, заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, аміно, галогену, C₁₋₆ алкілу, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкілу і C₁₋₆ галогеналкокси;

кожний R^e, R^{e1}, R^{e3}, R^{e4}, R^{e5}, R^{e6} і R^{e7} незалежно вибраний з H, C₁₋₄ алкілу і CN;

а дорівнює 0 або 1;

b дорівнює 0, 1, 2 або 3;

c дорівнює 0, 1 або 2;

d дорівнює 0, 1 або 2;

m дорівнює 0 або 1.

n дорівнює 0 або 1;

p дорівнює 0 або 1;

q дорівнює 0 або 1;

r дорівнює 0 або 1;

t1 дорівнює 0 або 1;

t2 дорівнює 0 або 1;

t3 дорівнює 0 або 1;

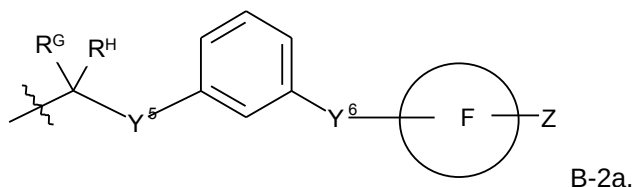
u дорівнює 0, 1, 2 або 3;

v дорівнює 0 або 1; та

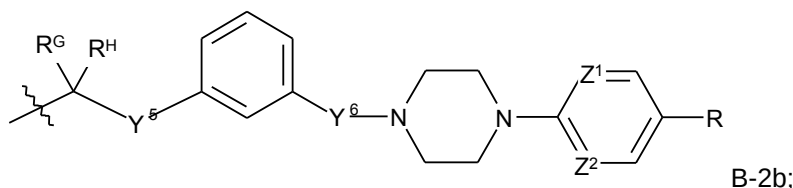
w дорівнює 0 або 1.

причому будь-яка вищезазначена гетероарильна або гетероциклоалкільна група містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, що утворюють кільце, незалежно вибрані з O, N і S; а також при цьому один або більше атомів C або N, які утворюють кільце, будь-якої вищезазначеної гетероциклоалкільної групи необов'язково заміщені оксо (=O) групою.

У деяких варіантах здійснення Q² являє собою сполуку, яка має формулу B-2a:

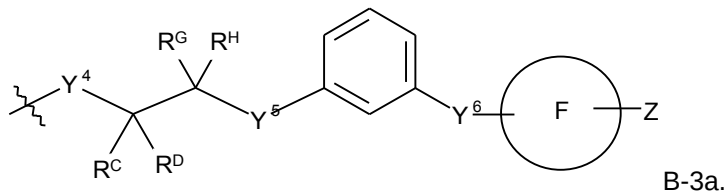


У деяких варіантах здійснення Q² являє собою сполуку, яка має формулу B-2a:

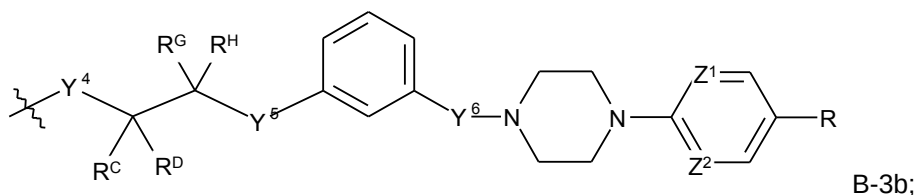


де Z¹ і Z², кожний незалежно, вибрані з N і CH, і де R являє собою CN, Cl або CF₃.

У деяких варіантах здійснення Q³ являє собою сполуку, яка має формулу B-3a:



У деяких варіантах здійснення Q³ являє собою сполуку, яка має формулу B-3b:



де Z^1 і Z^2 , кожний незалежно, вибрані з N і CH, і де R являє собою CN, Cl або CF_3 .

У деяких варіантах здійснення X являє собою Cl, Br, CH_3 , CF_3 , CN, OCH_3 , етил, циклопропіл, SCH₃ або ізопропіл.

У деяких варіантах здійснення кільце E являє собою моно- або поліциклічне кільце, вибране з C₆₋₁₀ арилу, C₃₋₇ циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу і 4-10-членного гетероциклоалкілу. У деяких варіантах здійснення кільце E являє собою моно- або поліциклічне кільце, вибране з C₆₋₁₀ арилу. У деяких варіантах здійснення кільце E являє собою моно- або поліциклічне кільце, вибране з 5-10-членного гетероарилу. У деяких варіантах здійснення кільце E являє собою моно- або поліциклічне кільце, вибране з C₃₋₇ циклоалкілу. У деяких варіантах здійснення кільце E являє собою моно- або поліциклічне кільце, вибране з 4-10-членного гетероциклоалкілу.

У деяких варіантах здійснення кільце E являє собою феніл. У деяких варіантах здійснення кільце E являє собою піридиніл. У деяких варіантах здійснення кільце E являє собою циклогексил. У деяких варіантах здійснення кільце E являє собою піридин-4(1H)-оніл, 4-піридоніл або піперидиніл.

У деяких варіантах здійснення кожний R¹⁴ незалежно вибраний з H, галогену, OR^{a4} і C₁₋₆ алкілу, причому зазначений C₁₋₆ алкіл необов'язково заміщений CN, OR^{a7}, NR^{c4}R^{d4} або NR^{c4}C(O)R^{b4}.

У деяких варіантах здійснення кожний R¹⁴ незалежно вибраний з галогену, метилу, етилу і ціанометилу, кожного необов'язково заміщеного CN, OR^{a7}, NR^{c4}R^{d4} або NR^{c4}C(O)R^{b4}.

У деяких варіантах здійснення кожний R¹⁵ незалежно вибраний з H, галогену, CN, NR^{c4}R^{d4}, OR^{a4}, C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4} і C₁₋₆ алкілу, причому зазначений C₁₋₆ алкіл необов'язково заміщений CN, OR^{a7}, NR^{c4}R^{d4} або NR^{c4}C(O)R^{b4}.

У деяких варіантах здійснення R¹⁵ являє собою F або Cl. У деяких варіантах здійснення винаходу кожний R¹⁵ незалежно вибраний з галогену і OR^{a4}. У деяких варіантах здійснення винаходу кожний R¹⁵ незалежно вибраний з галогену і NR^{c4}R^{d4}. У деяких варіантах здійснення кожний R¹⁵ незалежно вибраний з галогену, NR^{c4}C(O)R^{b4}, C(O)R^{b4} і C(O)NR^{c4}R^{d4}. У деяких варіантах здійснення R¹⁵ являє собою CN. У деяких варіантах здійснення R¹⁵ являє собою галоген. У деяких варіантах здійснення R¹⁵ являє собою 4-10-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений C₁₋₆ алкілом, NR^{c4}R^{d4} або C(O)R^{b4}. У деяких варіантах здійснення R¹⁵ являє собою морфолініл, піперидиніл, піролідиніл, необов'язково заміщений OR^{a4}, NR^{c4}R^{d4} або C(O)R^{b4}.

У деяких варіантах здійснення R^{a4} вибраний з C₁₋₆ алкілу, C₆₋₁₀ арилу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкілу, циклоалкіл-C₁₋₄ алкілу, 5-10-членний гетероарил-C₁₋₄ алкілу і 4-10-членний гетероциклоалкіл-C₁₋₄ алкілу, кожного необов'язково заміщеного C₁₋₄ алкілом, OR^{a7}, NR^{c7}R^{d7}, C(O)NR^{c7}R^{d7}, C(O)R^{b7}, C(O)OR^{a7} або NR^{c7}C(O)R^{b7}.

У деяких варіантах здійснення R^{a4} являє собою H або C₁₋₆ алкіл. У деяких варіантах здійснення R^{a4} являє собою піридиніл. У деяких варіантах здійснення R^{a4} являє собою феніл. У деяких варіантах здійснення R^{a4} являє собою піридинілметил, піридинілетил, тетрагідропіранілметил, тетрагідрофуранілметил, піперидинілметил, піперидинілетил, морфолінілетил, піперазинілетил, піролідинілметил. У деяких варіантах здійснення R^{a4} являє собою метил, етил або ізопропіл. У деяких варіантах здійснення R^{a4} являє собою піперидиніл, тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл, морфолініл, піролідиніл, кожний з яких необов'язково заміщений оксо (=O) групою, C₁₋₄ алкілом, OR^{a7}, NR^{c7}R^{d7}, C(O)NR^{c7}R^{d7}, C(O)R^{b7} або NR^{c7}C(O)R^{b7}. У деяких варіантах здійснення R^{a4} являє собою піримідиніл.

У деяких варіантах здійснення R^{b4} являє собою C₁₋₆ алкіл. У деяких варіантах здійснення R^{b4} являє собою метил.

У деяких варіантах здійснення R^{c4} являє собою H або C₁₋₆ алкіл. У деяких варіантах здійснення R^{c4} являє собою метил.

У деяких варіантах здійснення R^{d4} являє собою H, C₁₋₆ алкіл, C₆₋₁₀ арил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 5-10-членний гетероарил-C₁₋₄ алкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл-C₁₋₄ алкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₆ алкілу, C(O)R^{b7} і C(O)OR^{a7}. У деяких варіантах здійснення R^{d4} являє собою

метил. У деяких варіантах здійснення R^{d4} являє собою тетрегідрофуранілметил, піридинілметил, піридинілетил, морфолініл, піперидиніл, тетрагідропіраніл або піридиніл.

У деяких варіантах здійснення R^{a7} являє собою H або C_{1-6} алкіл. У деяких варіантах здійснення R^{a7} являє собою метил.

5 У деяких варіантах здійснення R^{b7} являє собою H або C_{1-6} алкіл.

У деяких варіантах здійснення R^{c7} являє собою H або C_{1-6} алкіл.

У деяких варіантах здійснення R^{d7} являє собою H або C_{1-6} алкіл.

У деяких варіантах здійснення R^{b7} являє собою H або метил.

У деяких варіантах здійснення R^{c7} являє собою H або метил.

10 У деяких варіантах здійснення R^{d7} являє собою H або метил.

У деяких варіантах здійснення Y^4 являє собою O.

У деяких варіантах здійснення Y^5 являє собою O, NR^Y , $C(=O)$ або $C(=O)NR^Y$.

У деяких варіантах здійснення G^1 являє собою $-C(R^G)(R^H)-$. У деяких варіантах здійснення G^1 являє собою C-2.

15 У деяких варіантах здійснення D^3 , D^4 і D^5 кожний являє собою CR^X , причому кожний R^X незалежно вибраний з H, галогену і C_{1-4} алкілу.

У деяких варіантах здійснення R^X являє собою H.

У деяких варіантах здійснення G^2 являє собою $-C(R^I)(R^J)-$. У деяких варіантах здійснення G^2 являє собою C-3.

20 У деяких варіантах здійснення D^6 , D^7 і D^9 кожний являє собою CR^X і D^8 являє собою N. У деяких варіантах здійснення D^6 і D^7 кожний являє собою N, і D^8 і D^9 кожний являє собою CR^X . У деяких варіантах здійснення D^6 , D^7 , D^8 і D^9 кожний являє собою CR^X . У деяких варіантах здійснення D^6 , D^8 і D^9 кожний являє собою CR^X і D^7 являє собою N. У деяких варіантах здійснення D^6 , D^7 і D^8 кожний являє собою CR^X , і D^9 являє собою N. У деяких варіантах здійснення D^6 і D^8 кожний являє собою N, і D^7 і D^9 кожний являє собою CR^X . У деяких варіантах здійснення D^6 і D^9 кожний являє собою N, і D^7 і D^8 кожний являє собою CR^X .

У деяких варіантах здійснення G^2 являє собою C-1.

У деяких варіантах здійснення D^1 і D^2 кожний являє собою N, і D^{10} являє собою CH_2 .

У деяких варіантах здійснення b дорівнює 0, c дорівнює 1 і d дорівнює 1.

30 У деяких варіантах здійснення кільце F являє собою 4-10-членний гетероциклоалкіл, 5-10-членний гетероарил або C_{3-7} циклоалкіл, кожного необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, причому зазначений C_{1-6} алкіл необов'язково заміщений OR^{a6} . У деяких варіантах здійснення кільце F являє собою 4-10-членний гетероциклоалкіл або C_{3-7} циклоалкіл, кожний необов'язково, заміщений метилом.

35 У деяких варіантах здійснення кільце F являє собою піперазиніл, піперидиніл, піролідиніл, піридиніл, 5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піразиніл, 2,8-діазаспіро[4.5]деканіл, 2,5-діазабіцикло[2.2.2]октаніл, 1,4-діазепаніл, азетидиніл, 2,6-діазаспіро[3.3]гептаніл, 2,6-діазаспіро[3.4]октаніл, октагідропіроло[3,2-b]піроліл, 2,7-діазаспіро[4.4]нонаніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептаніл, октагідропіроло[3,4-c]піроліл, 2,7-діазаспіро[3.5]нонаніл або 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-a]піразин.

40 У деяких варіантах здійснення кільце F являє собою піперазиніл. У деяких варіантах здійснення кільце F являє собою циклогексил. У деяких варіантах здійснення кільце F являє собою 4-10-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений оксо ($=O$) групою.

45 У деяких варіантах здійснення Z являє собою Su^Z , CN, C_{1-6} алкіл або $C(O)R^b$, де зазначений C_{1-6} алкіл необов'язково заміщений галогеном. У деяких варіантах здійснення Z являє собою CF_3 , CH_3 або CN. У деяких варіантах здійснення Z являє собою H.

У деяких варіантах здійснення R^b являє собою C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений CN. У деяких варіантах здійснення R^b являє собою метил.

50 У деяких варіантах здійснення Su^Z вибраний з 5-10-членного гетероарилу і C_{6-10} арилу, кожного необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілом, галогеном, CN або CF_3 , де зазначений C_{1-6} алкіл необов'язково заміщений CN. У деяких варіантах здійснення Su^Z являє собою піридиніл, піримідиніл або піразиніл, кожний з яких необов'язково заміщений C_{1-6} алкілом, CN, Cl, F, $S(O)_2R^{b1}$ або CF_3 . У деяких варіантах здійснення Su^Z являє собою піридиніл, піримідиніл, піразиніл, кожний з яких необов'язково заміщений метилом, CN, Cl, F, CF_3 або $S(O)_2CH_3$. У деяких варіантах здійснення Su^Z являє собою феніл, необов'язково заміщений ціанометилом або CN.

У деяких варіантах здійснення R^{b1} являє собою C_{1-6} алкіл. У деяких варіантах здійснення R^{b1} являє собою метил.

60 У деяких варіантах здійснення R^A являє собою H, галоген, OR^{a5} , C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил, 5-10-членний гетероарил або C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл, причому зазначений C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил, 5-10-

членний гетероарил або C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкіл необов'язково заміщений OR^{a5} або NR^{c5}R^{d5}.

У деяких варіантах здійснення R^M являє собою C₁₋₆ алкіл або Н. У деяких варіантах здійснення R^M являє собою метил. У деяких варіантах здійснення R^M являє собою Н.

У деяких варіантах здійснення R^N являє собою Н, галоген, OR^{a5}, C₁₋₆ алкіл, C₆₋₁₀ арил, 5-10-членний гетероарил або C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкіл, причому зазначений C₁₋₆ алкіл, C₆₋₁₀ арил, 5-10-членний гетероарил або C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкіл необов'язково заміщений OR^{a5} або NR^{c5}R^{d5}.

У деяких варіантах здійснення R^N являє собою C₁₋₆ алкіл або Н. У деяких варіантах здійснення R^N являє собою метил. У деяких варіантах здійснення R^N являє собою Н.

У деяких варіантах здійснення R^K і R^M разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані.

У деяких варіантах здійснення R^I і R^K разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані.

У деяких варіантах здійснення кожний R^X являє собою Н або галоген. У деяких варіантах здійснення R^X являє собою Н. У деяких варіантах здійснення R^X являє собою F.

У деяких варіантах здійснення Y⁶ являє собою C(=O), NR^Y або C(=O)NR^Y.

У деяких варіантах здійснення R^Y являє собою Н або C₁₋₄ алкіл. У деяких варіантах здійснення R^Y являє собою Н. У деяких варіантах здійснення R^Y являє собою метил.

У деяких варіантах здійснення t₁ дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення t₁ дорівнює 1.

У деяких варіантах здійснення t₂ дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення t₂ дорівнює 1.

У деяких варіантах здійснення t₃ дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення t₃ дорівнює 1.

У деяких варіантах здійснення u дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення u дорівнює 1. У деяких варіантах здійснення u дорівнює 2.

У деяких варіантах здійснення a дорівнює 0.

У деяких варіантах здійснення v дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення v дорівнює 1.

У деяких варіантах здійснення w дорівнює 0.

У деяких варіантах здійснення w дорівнює 1.

У деяких варіантах здійснення m дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення m дорівнює 1.

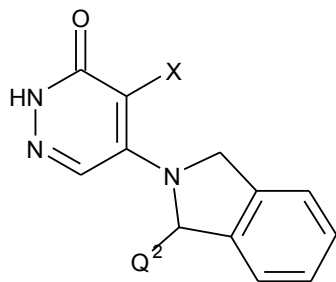
У деяких варіантах здійснення n дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення n дорівнює 1.

У деяких варіантах здійснення p дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення p дорівнює 1.

У деяких варіантах здійснення q дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення q дорівнює 1.

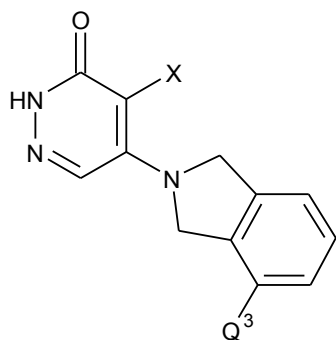
У деяких варіантах здійснення g дорівнює 1.

У деяких варіантах здійснення в цьому документі запропонована сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, яка має формулу IVa:



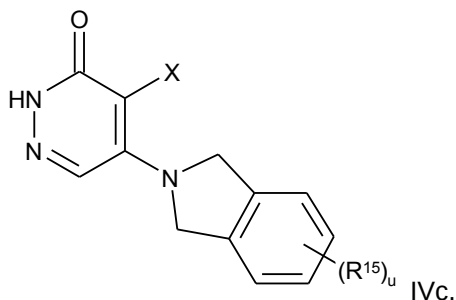
IVa.

У деяких варіантах здійснення в цьому документі запропонована сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, яка має формулу IVb:



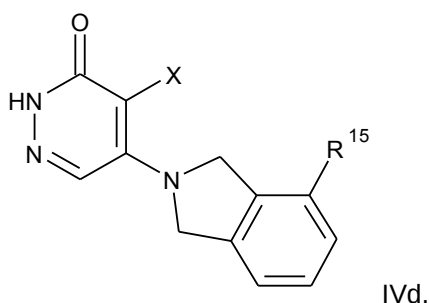
IVb.

У деяких варіантах здійснення в цьому документі запропонована сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, яка має формулу IVc:



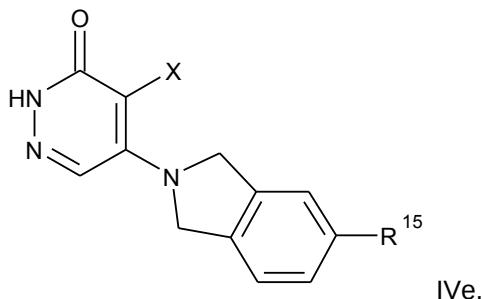
5

У деяких варіантах здійснення в цьому документі запропонована сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, яка має формулу IVd:



10

У деяких варіантах здійснення в цьому документі запропонована сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, яка має формулу IVe:



15

Кристалічний 5-[[[(2S)-1-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)пропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он

У деяких варіантах здійснення сполука формули I являє собою 5-[[[(2S)-1-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)пропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он (див. Приклад 561). Сполука Прикладу 561, 5-[[[(2S)-1-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)пропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону також може називатися:

(S)-5-((1-(3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он; або

(S)-5-(1-(3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іламіно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он.

У деяких варіантах здійснення 5-[[[(2S)-1-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)пропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он є кристалічним і має характеристики форми А, описані нижче. Синтез і характеристика 5-[[[(2S)-1-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)пропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону, включно з формою А, описаний, наприклад, у прикладі 561.

У деяких варіантах здійснення форма А має характеристичні піки XRPD, вибрані з близько 5,8, близько 10,8, близько 11,9 і близько 17,2 градусів 2-тета. У деяких варіантах здійснення

форма А має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 5,8, близько 10,8, близько 11,9 і близько 17,2 градусів 2-тета. У деяких варіантах здійснення форма А має щонайменше два характеристичні піки XRPD, вибрані з близько 5,8, близько 10,8, близько 11,9 і близько 17,2 градусів 2-тета. У деяких варіантах здійснення форма А має характеристичний пік XRPD при близько 5,8 градусах 2-тета. У деяких варіантах здійснення форма А має характеристичний пік XRPD при близько 10,8 градусах 2-тета. У деяких варіантах здійснення форма А має характеристичний пік XRPD при близько 11,9 градусах 2-тета. У деяких варіантах здійснення форма А має характеристичний пік XRPD при близько 17,2 градусах 2-тета.

У деяких варіантах здійснення форма А має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 5,8, близько 10,8, близько 11,9, близько 13,3, близько 13,5, близько 15,5 і близько 17,2 градусів 2-тета. У деяких варіантах здійснення форма А має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 5,8, близько 10,8, близько 11,2, близько 11,9, близько 12,3, близько 13,3, близько 13,5, близько 15,5, близько 17,2, близько 17,7, близько 18,0, близько 18,4, близько 19,5, близько 21,0 і близько 21,6 градусів 2-тета.

У деяких варіантах здійснення форма А має щонайменше два характеристичні піки XRPD, вибрані з близько 5,8, близько 10,8, близько 11,9, близько 13,3, близько 13,5, близько 15,5 і близько 17,2 градусів 2-тета. У деяких варіантах здійснення форма А має щонайменше два характеристичні піки XRPD, вибрані з близько 5,8, близько 10,8, близько 11,2, близько 11,9, близько 12,3, близько 13,3, близько 13,5, близько 15,5, близько 17,2, близько 17,7, близько 18,0, близько 18,4, близько 19,5, близько 21,0 і близько 21,6 градусів 2-тета.

У деяких варіантах здійснення форма А має щонайменше три характеристичні піки XRPD, вибрані з близько 5,8, близько 10,8, близько 11,9, близько 13,3, близько 13,5, близько 15,5 і близько 17,2 градусів 2-тета. У деяких варіантах здійснення форма А має щонайменше три характеристичні піки XRPD, вибрані з близько 5,8, близько 10,8, близько 11,2, близько 11,9, близько 12,3, близько 13,3, близько 13,5, близько 15,5, близько 17,2, близько 17,7, близько 18,0, близько 18,4, близько 19,5, близько 21,0 і близько 21,6 градусів 2-тета.

У деяких варіантах здійснення форма А має щонайменше чотири характеристичні піки XRPD, вибрані з близько 5,8, близько 10,8, близько 11,9, близько 13,3, близько 13,5, близько 15,5 і близько 17,2 градусів 2-тета. У деяких варіантах здійснення форма А має щонайменше чотири характеристичні піки XRPD, вибрані з близько 5,8, близько 10,8, близько 11,2, близько 11,9, близько 12,3, близько 13,3, близько 13,5, близько 15,5, близько 17,2, близько 17,7, близько 18,0, близько 18,4, близько 19,5, близько 21,0 і близько 21,6 градусів 2-тета.

У деяких варіантах здійснення форма А має діаграму XRPD з характеристичними піками, як по суті проілюстровано на Фіг. 8.

У деяких варіантах здійснення форма А має пік ендотерми при температурі близько 174 °С. У деяких варіантах здійснення форма А ілюструє втрату ваги близько 0,5 % при нагріванні до близько 150 °С. У деяких варіантах здійснення форма А має термограму ДСК, як проілюстровано на Фіг. 9. У деяких варіантах здійснення форма А має термограму ТГА, як проілюстровано на Фіг. 9. У деяких варіантах здійснення форма А має ізотеру DVS, як проілюстровано на Фіг. 10.

У деяких варіантах здійснення форма А має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 5,8, близько 10,8, близько 11,9 і близько 17,2 градусів 2-тета; і має пік ендотерми при температурі близько 174 °С. У деяких варіантах здійснення форма А має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 5,8, близько 10,8, близько 11,9 і близько 17,2 градусів 2-тета; і термограму ДСК, по суті, як зображено на Фіг. 9. У деяких варіантах здійснення форма А має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 5,8, близько 10,8, близько 11,9 і близько 17,2 градусів 2-тета; і ізотеру DVS, по суті, як зображено на Фіг. 10.

У деяких варіантах здійснення форму А можна виділити з кристалічною чистотою щонайменше близько 80 %, близько 85 %, близько 90 %, близько 95 %, близько 96 %, близько 97 %, близько 98 % або близько 99 %. У деяких варіантах здійснення форму А можна виділити з кристалічною чистотою більше ніж близько 99 %. У деяких варіантах здійснення форму А можна виділити з кристалічною чистотою більше ніж близько 99,9 %. У деяких варіантах здійснення форма А по суті не містить інших кристалічних форм. У деяких варіантах здійснення форма А по суті не містить аморфної форми.

У деяких варіантах здійснення запропонована форма А, отримана шляхом осадження 5-[[[(2S)-1-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)пропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону з розчину, що містить сполуку S1, де S1 являє собою розчинник. У деяких варіантах здійснення S1 являє собою органічний розчинник. У деяких варіантах здійснення S1 вибраний з одного з таких розчинників: етилового спирту,

метилізобутилкетону, ізопропілацетату, метил-трет-бутилового етеру, 2-метилтетрагідрофурану, 1,4-діоксану, толуену, ацетону, дихлорметану і води. У деяких варіантах здійснення S1 являє собою суміш органічних розчинників. У деяких варіантах здійснення S1 являє собою суміш ацетонітрилу і гептану. У деяких варіантах здійснення S1 являє собою суміш ізопропілового спирту і етилацетату. У деяких варіантах здійснення S1 являє собою суміш хлорформу і етилацетату. У деяких варіантах здійснення S1 являє собою суміш 1,4-діоксану і метанолу. У деяких варіантах здійснення S1 являє собою суміш NMP і толуену. У деяких варіантах здійснення S1 являє собою суміш петролейного етеру і суміші гексанів. У деяких варіантах здійснення осадження проводять шляхом концентрування розчину, випарювання розчинника, зниження температури розчину, додавання антирозчинника або їх комбінацією.

Крім того зрозуміло, що деякі ознаки цього винаходу, які для ясності описані в контексті різних варіантів здійснення винаходу, також можуть бути об'єднані в один варіант здійснення винаходу. І навпаки, різні особливості цього винаходу, які для стислості описані в контексті одного варіанта здійснення винаходу, також можуть бути запропоновані окремо або в будь-якій придатній комбінації.

У різних місцях цього опису замісники сполук за цим винаходом розкриті в групах або в діапазонах. Зокрема, передбачається, що цей винахід включає в себе кожен окрему підкомбінацію членів таких груп і діапазонів. Наприклад, передбачається, що термін "C₁₋₆ алкіл" окремо розкриває метил, етил, C₃ алкіл, C₄ алкіл, C₅ алкіл і C₆ алкіл.

У різних місцях цього опису описані різноманітні арильні, гетероарильні, циклоалкільні та гетероциклоалкільні кільця. Якщо не вказано інше, ці кільця можуть бути приєднані до решти молекули в будь-якому члені кільця, якщо це дозволено валентністю. Наприклад, термін "піридиніл", "піридил" або "кільце піридину" може стосуватися піридин-2-ільного, піридин-3-ільного або піридин-4-ільного кільця.

Термін "n-членний", де n є цілим числом, зазвичай описує число атомів, які утворюють кільце, у фрагменті, де число атомів, які утворюють кільце, дорівнює n. Наприклад, піперидиніл є прикладом 6-членного гетероциклоалкільного кільця, піразоліл є прикладом 5-членного гетероарильного кільця, піридил є прикладом 6-членного гетероарильного кільця, а 1,2,3,4-тетрагідронафталін є прикладом 10-членної циклоалкільної групи.

Для сполук за винаходом, в яких змінна зустрічається більше одного разу, кожна змінна може бути різним фрагментом, незалежно вибраним із групи, яка визначає змінну. Наприклад, якщо описана структура, що має дві групи R, які одночасно присутні в одній і тій самій сполуці, дві групи R можуть являти різні фрагменти, незалежно вибрані з групи, визначеної для R.

Як використовується в цьому описі, фраза "необов'язково заміщений" означає незаміщений або заміщений.

У контексті цього документу термін "заміщений" означає, що атом гідрогену замінений неводневою групою. Слід розуміти, що заміщення на цьому атомі обмежено валентністю.

У контексті цього документу термін "C_{i-j}", де i та j дорівнюють цілим числам, які використовуються в поєднанні з хімічною групою, позначають діапазон кількості атомів карбону в хімічній групі, де i-j визначає діапазон. Наприклад, C₁₋₆ алкіл стосується алкільної групи, що містить 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів карбону.

У контексті цього документу термін "алкіл", який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується насиченої вуглеводневої групи, яка може бути нерозгалуженою або розгалуженою. У деяких варіантах здійснення винаходу алкільна група містить від 1 до 7, від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів карбону. Приклади алкільних фрагментів включають, але не обмежуються ними, хімічні групи, як-от метильна, етильна, н-пропільна, ізопропільна, н-бутильна, ізобутильна, втор-бутильна, трет-бутильна, н-пентильна, 2-метил-1-бутильна, 3-пентильна, н-гексильна, 1,2,2-триметилпропільна, н-гептильна тощо. У деяких варіантах здійснення алкільна група являє собою метил, етил або пропіл.

У контексті цього документу термін "алкеніл", який використовується окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується алкільної групи, що має один або більше подвійних карбон-карбонів зв'язків. У деяких варіантах здійснення винаходу алкенільний фрагмент містить від 2 до 6 або від 2 до 4 атомів карбону. Приклади алкенільних груп включають в себе, але не обмежуються ними, етеніл, н-пропеніл, ізопропеніл, н-бутеніл, втор-бутеніл тощо.

У контексті цього документу термін "алкініл", який використовується окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується алкільної групи, що має один або більше потрійних карбон-карбонів зв'язків. Приклади алкінільних груп включають в себе, але не обмежуються ними, етиніл, пропін-1-іл, пропін-2-іл тощо. У деяких варіантах здійснення винаходу алкінільний фрагмент містить від 2 до 6 або від 2 до 4 атомів карбону.

Як використано в цьому описі, "гало" або "галоген", використовувані окремо або в комбінації з іншими термінами, включають фтор, хлор, бром і йод. У деяких варіантах здійснення винаходу галоген являє собою F або Cl.

У контексті цього документу термін "галогеналкіл", який використовується окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується алкільної групи, що має до повної валентності замісників атому галогену, які можуть бути однаковими або різними. У деяких варіантах здійснення атоми галогену являють собою атоми фтору. У деяких варіантах здійснення галогеналкільна група містить від 1 до 6 або від 1 до 4 атомів карбону. Приклади галогеналкільних груп включають в себе CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅ тощо.

У контексті цього документу термін "карбоніл", який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується групи формули -O-алкіл. Приклади алкокси-груп включають в себе метокси, етокси, пропокси (наприклад, н-пропокси та ізопропокси), трет-бутокс тощо. У деяких варіантах здійснення галогеналкільна група містить від 1 до 6 або від 1 до 4 атомів карбону.

У контексті цього документу "галогеналкокси", який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується групи формули -O-(галогеналкіл). У деяких варіантах здійснення галогеналкільна група містить від 1 до 6 або від 1 до 4 атомів карбону. Прикладом галогеналкоксигрупи є -OCF₃.

У контексті цього документу термін "аміно", який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується NH₂.

У контексті цього документу термін "алкіламіно", який використовується окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується групи формули -NH(алкіл). У деяких варіантах здійснення алкіламіногрупа містить від 1 до 6 або від 1 до 4 атомів карбону. Приклади алкіламіногрупи включають метиламіно, етиламіно, пропіламіно (наприклад, н-пропіламіно та ізопропіламіно), тощо.

У контексті цього документу термін "діалкіламіно", який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується групи формули -N(алкіл)₂. Приклади діалкіламіногруп включають диметиламіно, діетиламіно, дипропіламіно (наприклад, ди(н-пропіл)аміно і ди(ізопропіл)аміно), тощо. У деяких варіантах здійснення винаходу алкільна група містить від 1 до 6 або від 1 до 4 атомів карбону.

У контексті цього документу термін "циклоалкіл", який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується неароматичного циклічного вуглеводню, зокрема циклізованих алкільних та/або алкенільних груп. Циклоалкільні групи можуть включати моно- або поліциклічні (наприклад, що мають 2, 3 або 4 конденсованих, місточкових або спіро-кільця) кільцеві системи. У визначення циклоалкенілу також включені фрагменти, які мають одне або більше ароматичних кілець (наприклад, арил або гетероарил), конденсовані (тобто, мають спільний зв'язок) з циклоалкільним кільцем, наприклад, бензопохідні циклопентану, циклогексилу, циклогексану, тощо, або піридопохідні циклопентану або циклогексану. Атоми карбону циклоалкільної групи, які утворюють кільце, можуть бути необов'язково заміщені оксо. Циклоалкільні групи також включають циклоалкілідени. Термін "циклоалкіл" також включає в себе місточкові циклоалкільні групи (наприклад, неароматичні циклічні вуглеводневі фрагменти, що містять щонайменше один вуглецевий місточок, як-от адмантан-1-іл) і спіроциклоалкільні групи (наприклад, неароматичні вуглеводневі фрагменти, що містять щонайменше два кільця, конденсовані за одним атомом карбону, як-от спіро[2.5]октан, тощо). У деяких варіантах здійснення винаходу циклоалкільна група містить від 3 до 10 атомів кільця або від 3 до 7 атомів кільця. У деяких варіантах здійснення циклоалкільна група є моноциклічною або біциклічною. У деяких варіантах здійснення циклоалкільна група є моноциклічною. У деяких варіантах здійснення циклоалкільна група являє собою C₃₋₇ моноциклічну циклоалкільну групу. Приклади циклоалкільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогексادیєніл, циклогептатрієніл, норборніл, норпініл, норкарніл, тетрагідронафталініл, октагідронафталініл, інданіл тощо. У деяких варіантах здійснення циклоалкільна група являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил.

У контексті цього документу термін "циклоалкілалкіл", який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується групи формул циклоалкіл-алкіл-. У деяких варіантах здійснення алкільна частина має від 1 до 4, від 1 до 3 або від 1 до 2 або 1 атом(-ів) карбону. У деяких варіантах здійснення алкільна частина являє собою метилен. У деяких варіантах здійснення циклоалкільна частина містить від 3 до 10 атомів кільця або від 3 до 7 атомів кільця. У деяких варіантах здійснення циклоалкільна група є моноциклічною або біциклічною. У деяких варіантах здійснення циклоалкільна група є моноциклічною. У деяких варіантах здійснення

циклоалкільна група являє собою C_{3-7} моноциклічну циклоалкільную групу.

У контексті цього документу термін "гетероциклоалкіл", який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується неароматичного кільця або системи кілець, які необов'язково можуть містити одну або більшу кількість алкеніленових або алкініленових груп, як частина структури кільця, які містять щонайменше один гетероатом у кільці, незалежно вибраний з нітрогену, сульфуру, кисню і фосфору. Гетероциклоалкільні групи можуть включати моно- або поліциклічні (наприклад, що мають 2, 3 або 4 конденсованих, місточкових або спіро-кілець) кільцеві системи. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкільна група являє собою моноциклічну групу, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з нітрогену, сульфуру і кисню. У визначення гетероциклоалкілу також включені фрагменти, які мають одне або більше ароматичних кілець (наприклад, арильні або гетероарильні кільця), конденсовані (тобто, мають спільний зв'язок) з неароматичним гетероциклоалкільним кільцем, наприклад 1,2,3,4-тетрагідро-хінолін і подібні. Гетероциклоалкільні групи можуть також включати в себе гетероциклоалкільні групи (наприклад, гетероциклоалкільний фрагмент, що містить щонайменше один місточковий атом, як-от азаадмантан-1-іл, тощо) і спірогетероциклоалкільні групи (наприклад, гетероциклоалкільний фрагмент, що містить щонайменше два кільця, конденсовані з одним атомом, як-от [1,4-діокса-8-аза-спіро[4.5]декан-N-іл] і подібні). У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкільна група містить від 3 до 10 атомів, які утворюють кільце, від 4 до 10 атомів, які утворюють кільце, або від 3 до 8 атомів, які утворюють кільце. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкільна група має від 2 до 20 атомів карбону, від 2 до 15 атомів карбону, від 2 до 10 атомів карбону або від близько 2 до 8 атомів карбону. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкільна група має від 1 до 5 гетероатомів, від 1 до 4 гетероатомів, від 1 до 3 гетероатомів або від 1 до 2 гетероатоми. Атоми карбону або гетероатоми в кільці (ях) гетероциклоалкільної групи можуть бути окиснені з утворенням карбонильної, N-оксидної або сульфонільної групи (або іншого окисненого зв'язку), або атом нітрогену може бути кватернізований. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкільна частина являє собою C_{2-7} моноциклічну гетероциклоалкільную групу. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкільна група являє собою кільце морфоліну, кільце піролідину, кільце піперазину, кільце піперидину, кільце тетрагідропірану, кільце тетрагідропіридину, кільце азетидину або кільце тетрагідрофурану.

У контексті цього документу термін "гетероциклоалкілалкіл", який використовується окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується групи формули гетероциклоалкіл-алкіл-. У деяких варіантах здійснення алкільна частина має від 1 до 4, від 1 до 3 або від 1 до 2 або 1 атом(-ів) карбону. У деяких варіантах здійснення алкільна частина являє собою метилен. У деяких варіантах здійснення циклоалкільна група містить від 3 до 10 атомів у кільці, від 4 до 10 атомів у кільці або від 3 до 7 атомів у кільці. У деяких варіантах здійснення циклоалкільна група є моноциклічною або біциклічною. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкільна частина є моноциклічною. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкільна частина являє собою C_{2-7} моноциклічну гетероциклоалкільную групу.

У контексті цього документу термін "арил", який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується моноциклічного або поліциклічного (наприклад, конденсована кільцева система) ароматичного вуглеводневого фрагменту, як-от, але не обмежуючись ними, феніл, 1-нафтил, 2 нафтил і подібне. У деяких варіантах здійснення арильні групи мають від 6 до 10 атомів карбону або 6 атомів карбону. У деяких варіантах здійснення арильна група являє собою моноциклічну або біциклічну групу. У деяких варіантах здійснення винаходу арильна група являє собою феніл або нафтил.

У контексті цього документу термін "арилалкіл", який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується групи формули арил-алкіл-. У деяких варіантах здійснення алкільна частина має від 1 до 4, від 1 до 3 або від 1 до 2 або 1 атом(-ів) карбону. У деяких варіантах здійснення алкільна частина являє собою метилен. У деяких варіантах здійснення винаходу арильна частина являє собою феніл. У деяких варіантах здійснення арильна група являє собою моноциклічну або біциклічну групу. У деяких варіантах здійснення арилалкільна група являє собою бензил.

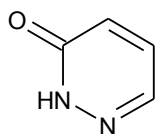
У контексті цього документу термін "гетероарил", який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується моноциклічного або поліциклічного (наприклад, конденсована кільцева система) ароматичного вуглеводневого фрагменту, що має один або більше гетероатомних членів кільця, незалежно вибраних з нітрогену, сульфуру і кисню. У деяких варіантах здійснення гетероарильна група являє собою моноциклічну або біциклічну групу, що має 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з нітрогену, сульфуру і кисню. Приклади гетероарильних груп включають, але не обмежуються ними, піридил, піримідиніл,

піразиніл, піридазиніл, тріазиніл, фурил, тієніл, імідазоліл, тiazоліл, індоліл, пірил, оксазоліл, бензофурил, бензотієніл, бензтіазоліл, тризоліл, ізоксазоліл, тетразоліл, індазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, ізотіазоліл, пуриніл, карбазоліл, бензімідазоліл, індолініл, піроліл, азоліл, хінолініл, ізохінолініл, бензизоксазоліл, імідазо[1,2-b]тіазоліл, тощо. Атоми карбону або гетероатоми в кільці (ях) гетероарильної групи можуть бути окиснені з утворенням карбонільної, N-оксидної або сульфонільної групи (або іншого окисненого зв'язку), або атом нітрогену може бути кватернізований за умови збереження ароматичної природи кільця. У деяких варіантах здійснення гетероарильна група має від 3 до 10 атомів карбону, від 3 до 8 атомів карбону, від 3 до 5 атомів карбону, від 1 до 5 атомів карбону або від 5 до 10 атомів карбону. У деяких варіантах здійснення винаходу гетероарильна група містить від 3 до 14, від 4 до 12, від 4 до 8, від 9 до 10 або від 5 до 6 атомів, які утворюють кільце. У деяких варіантах здійснення галогеналкокси група має від 1 до 4, від 1 до 3 або від 1 до 2 гетероатомів.

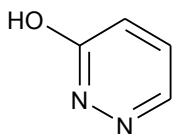
У контексті цього документу термін "гетероарилалкіл", який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується групи формули гетероарил-алкіл-. У деяких варіантах здійснення алкільна частина має від 1 до 4, від 1 до 3 або від 1 до 2 або 1 атом(-ів) карбону. У деяких варіантах здійснення алкільна частина являє собою метилен. У деяких варіантах здійснення гетероарильна частина являє собою моноциклічну або біциклічну групу, що має 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з нітрогену, сульфуру і кисню. У деяких варіантах здійснення винаходу гетероарильна частина містить від 5 до 10 атомів карбону.

Сполуки, описані в даному документі, можуть бути асиметричними (наприклад, мати один або більше стереоцентрів). Передбачаються всі стереоізомери, як-от енантіомери та діастереомери, якщо не вказано інше. Сполуки за цим винаходом, які містять асиметрично заміщені атоми карбону, можуть бути виділені в оптично активній або рацемічній формах. Способи отримання оптично активних форм, виготовлених з оптично неактивних вихідних матеріалів, відомі в цій області техніки, як, наприклад, розподіл рацемічних сумішей або за допомогою стереоселективного синтезу. В описаних у цьому документі сполуках також можуть бути присутніми геометричні ізомери олефінів, C=N подвійних зв'язків тощо, і всі такі стабільні ізомери розглядаються в цьому винаході. Цис і транс-геометричні ізомери сполук за цим винаходом можуть бути виділені у вигляді суміші ізомерів або у вигляді розділених ізомерних форм.

Сполуки за цим винаходом також включають таутомерні форми. Таутомерні форми виникають внаслідок обміну одинарного зв'язку з сусіднім подвійним зв'язком і супутнього переходу протону. Таутомерні форми включають прототропні таутомери, які являють собою ізомерні стани протонування, що мають одну і ту саму емпіричну формулу і сумарний заряд. Приклади прототропних таутомерів включають в себе пари кетон-енол, пари амід-імідна кислота, пари лактам-лактим, пари енамін-імін та кільцеві форми, де протон може займати два або більше положень гетероциклічної системи, наприклад, 1H- і 3H-імідазол, 1H-, 2H- і 4H-1,2,4-тріазол, 1H- і 2H-ізоіндол та 1H- і 2H-піразол. Таутомерні форми можуть знаходитися в рівновазі або бути стерично заблокованими в одній формі з використанням відповідного заміщення. Приклад таутомерних форм, піридазин-3(2H)-он і піридазин-3-ол, зображений нижче:



піридазин-3(2H)-он



піридазин-3-ол

Сполуки за цим винаходом також містять всі ізотопи атомів, що зустрічаються в проміжних або кінцевих сполуках. Ізотопи включають в себе ті атоми, що мають однаковий атомний номер, але різні масові значення. Наприклад, ізотопи гідрогену включають в себе тритій і дейтерій. У деяких варіантах здійснення сполуки за цим винаходом включають щонайменше один атом дейтерію.

Термін "сполука", який використовується в цьому документі, включає всі стереоізомери, геометричні ізомери, таутомери і ізотопи зображених структур, якщо не вказано інше.

Усі сполуки та їх фармацевтично прийнятні солі можуть знаходитися разом із іншими речовинами, як-от вода та розчинники (наприклад, в формі гідратів і сольватів), або можуть бути виділені.

У деяких варіантах здійснення сполуки за цим винаходом або їх солі по суті виділені. Під терміном "по суті виділені" мається на увазі, що сполука щонайменше частково або в значній

мірі відокремлена від навколишнього середовища, в якому вона була утворена чи виявлена. Часткове розділення може включати, наприклад, композицію, збагачену сполуками за цим винаходом. Відокремлення в значній мірі може включати в себе композиції, які містять щонайменше близько 50 %, щонайменше близько 60 %, щонайменше близько 70 %, щонайменше близько 80 %, щонайменше близько 90 %, щонайменше близько 95 %, щонайменше близько 97 % або щонайменше близько 99 % мас. сполук за цим винаходом або їх солей. Способи виділення сполук та їх солей є звичайними в цій області техніки.

У контексті цього документу термін "кристалічна" або "кристалічна форма" стосується твердої кристалічної форми хімічної сполуки, включаючи, але не обмежуючись цим, однокомпонентну або багатокомпонентну кристалічну форму, наприклад, включаючи сольвати, гідрати, клатрати і співкристали. У контексті цього документу "кристалічна форма" означає певну конфігурацію ґратки кристалічної речовини. Різні кристалічні форми однієї й тієї ж речовини зазвичай мають різні кристалічні ґратки (наприклад, елементарні комірки), яким приписуються різні фізичні властивості, характерні для кожної з кристалічних форм. У деяких випадках різні ґратчасті конфігурації ґратки мають різний вміст води або розчинника. Різні кристалічні ґратки можуть бути ідентифіковані методами визначення характеристик твердого стану, як-от метод порошкової рентгенівської дифракції (XRPD). Інші методи характеристики, як-от диференціальна сканувальна калориметрія (ДСК), термогравіметричний аналіз (ТГА), динамічна сорбція парів (DVS) тощо, додатково допомагають ідентифікувати кристалічну форму, а також допомагають визначити стабільність і вміст розчинника/води.

Кристалічні форми речовини включають як сольватовані (наприклад, гідратовані), так і несольватовані (наприклад, безводні) форми. Гідратована форма являє собою кристалічну форму, яка включає воду в кристалічній ґратці. Гідратовані форми можуть бути стехіометричними гідратами, де вода присутня в ґратці в певному співвідношенні вода/молекула, наприклад, для напівгідратів, моногідратів, дигідратів, тощо. Гідратовані форми також можуть бути нестехіометричними, де вміст води варіюється і залежить від зовнішніх умов, як-от вологість.

У контексті цього документу термін "по суті кристалічний" означає, що більша частина маси зразка або препарату солі (або його гідрату або сольвату) за цим винаходом є кристалічною, а частина зразка, що залишилася, являє собою некристалічну форму (наприклад, аморфну форму) тієї самої сполуки. У деяких варіантах здійснення практично кристалічний зразок має кристалічність щонайменше близько 95 % (наприклад, близько 5 % некристалічної форми тієї самої сполуки), переважно щонайменше близько 96 % кристалічності (наприклад, близько 4 % некристалічної форми тієї самої сполуки), більш переважно щонайменше близько 97 % кристалічності (наприклад, близько 3 % некристалічної форми тієї самої сполуки), навіть більш переважно щонайменше близько 98 % кристалічності (наприклад, близько 2 % некристалічної форми тієї самої сполуки), ще більш переважно щонайменше близько 99 % кристалічності (наприклад, близько 1 % некристалічної форми тієї самої сполуки) і найбільш переважно близько 100 % кристалічності (наприклад, близько 0 % некристалічної форми тієї самої сполуки). У деяких варіантах здійснення термін "повністю кристалічний" означає щонайменше близько 99 % або близько 100 % кристалічності.

Кристалічні форми зазвичай характеризуються методом XRPD. Дифрактограма відображень (піків) XRPD зазвичай вважається відбитком певної кристалічної форми. Добре відомо, що відносні інтенсивності піків XRPD можуть широко варіюватися залежно від, серед іншого, методики приготування зразка, розподілу кристалів за розміром, фільтрів, процедури встановлення зразка та конкретного використовуваного інструменту. У деяких випадках можуть спостерігатися нові піки або існуючі піки можуть зникнути, залежно від типу приладу або налаштувань (наприклад, від того, використовується Ni-фільтр чи ні). У контексті цього документу термін "пік" стосується відображення, що має відносну висоту/інтенсивність щонайменше близько 4 % від максимальної висоти/інтенсивності піка. Крім того, на значення 2-тета можуть впливати варіації інструменту та інші фактори. Таким чином, призначення піків, як-от зазначені в цьому документі, можуть варіюватися на плюс або мінус близько 0,2° (2-тета), і термін "по суті", який використовується в контексті XRPD в цьому документі, призначений для охоплення вищезазначених варіантів.

Таким самим чином, показники температури в зв'язку з ДСК, ТГА або іншими тепловими експериментами можуть варіюватися на близько ± 3 °C залежно від інструменту, конкретних налаштувань, підготовки зразка, тощо. Наприклад, за допомогою ДСК відомо, що температури, які спостерігаються, будуть залежати від швидкості зміни температури, а також від методики підготовки зразка і конкретного використовуваного інструменту. Таким чином, наведені в цьому документі значення, які стосуються термограми ДСК, можуть змінюватися, як зазначено вище,

на ± 3 °C. Відповідно, кристалічна форма, представлена в цьому документі, що має термограму ДСК, "по суті", як проілюстровано на будь-який з фігур, розуміється як така, що допускає таку зміну.

У контексті цього документу, якщо не вказано інше, термін "близько", коли використовується відносно числового значення або діапазону значень, які призначені для опису конкретної твердої форми (наприклад, конкретної температури або діапазону температур, наприклад, для опису плавлення, дегідратації або склування; зміни маси, як-от зміна маси залежно від температури або вологості; вмісту розчинника або води, вираженого, наприклад, в масі або відсотках; або положення піку, як-от в аналізі, наприклад, за допомогою ^{13}C ЯМР, ДСК, ТГА і XRPD), вказує, що значення або діапазон значень можуть відхилятися до ступеню, який вважається розумним для кваліфікованого фахівця в цій області техніки, при цьому описуючи конкретну тверду форму.

Фраза "фармацевтично прийнятний" використовується в цьому документі для позначення тих сполук, матеріалів, композицій та/або лікарських форм, які, в рамках раціонального медичного судження, придатні для використання в контакт з тканинами людей і тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції або іншої проблеми або ускладнення, пропорційних розумному співвідношенню користі/ризиків.

Цей опис також включає в себе фармацевтично прийнятні солі сполук, описаних у цьому документі. У контексті цього документа термін "фармацевтично прийнятні солі" стосується похідних описаних сполук, в яких вихідну сполуку модифікують шляхом перетворення існуючого кислотного або основного фрагмента в його сольову форму. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, але не обмежуються ними, солі мінеральних або органічних кислот і основних залишків, як-от аміни; лужні або органічні солі кислотних залишків, як-от карбонові кислоти; тощо. Фармацевтично прийнятні солі за цим винаходом включають нетоксичні солі вихідної сполуки, утворені, наприклад, з нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Фармацевтично прийнятні солі за цим винаходом можуть бути синтезовані з вихідної сполуки, яка містить основний або кислотний фрагмент, за допомогою традиційних хімічних способів. Зазвичай такі солі можуть бути отримані реакцією вільних кислотних або основних форм цих сполук з стехіометричною кількістю придатної основи або кислоти у воді або в органічному розчиннику або в їх суміші. Переліки придатних солей знаходяться в Remington Pharmaceutical Sciences, 17-е вид., Mack Publishing Company, Істон, Пенсильванія, 1985, стор. 1418 і Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), кожний з яких включений в цей документ за допомогою посилання в повному обсязі.

Синтез

Сполуки за цим винаходом, включно з їх солями, можуть бути отримані з використанням відомих методів органічного синтезу і можуть бути синтезовані згідно з будь-яким із багатьох можливих шляхів синтезу.

Реакції для отримання сполук, описаних в цьому винаході, можуть бути проведені у придатних розчинниках, які можуть бути легко вибрані фахівцем в області органічного синтезу. Придатні розчинники можуть бути по суті nereакційноздатними по відношенню до вихідних речовин (реагентів), проміжних продуктів або продуктів при температурах, при яких проводяться реакції, наприклад, температурах, які можуть варіюватися від температури заморожування розчинника до температури кипіння розчинника. Дану реакцію можна проводити в одному розчиннику або суміші більш ніж одного розчинника. Залежно від конкретної стадії реакції придатні розчинники для конкретної стадії реакції можуть бути обрані фахівцем в даній області техніки.

Отримання сполук, описаних в даному винаході, може включати в себе захист і зняття захисних груп з різних хімічних груп. Фахівець у цій галузі техніки може легко визначити необхідність захисту і зняття захисту, а також вибір придатних захисних груп. Хімію захисних груп можна знайти, наприклад, у T.W. Greene і P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), яка включена в цей документ ц повному обсязі за допомогою посилання.

Хід реакції можна контролювати згідно з будь-яким придатним способом, відомим у цій області техніки. Наприклад, за утворенням продукту можна стежити за допомогою спектроскопії, як-от спектроскопія ядерного магнітного резонансу (наприклад, ^1H або ^{13}C), інфрачервона спектроскопія, спектрофотометрія (наприклад, УФ-видимої області), мас-спектрометрія, або за допомогою хроматографії, як-от високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) або тонкошарова хроматографія (ТШХ).

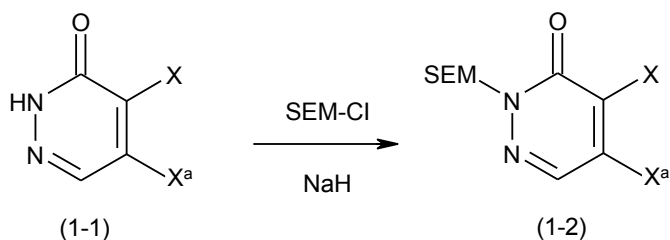
Вирази "температура навколишнього середовища", "кімнатна температура" або "кт", як використано в цьому описі, зрозумілі в цій області техніки та зазвичай стосуються температури,

наприклад, температури реакції, яка являє собою близьку до температури кімнати, в якій проводять реакцію, наприклад від близько 20 °С до близько 30 °С.

5 Сполуки формули I можуть бути отримані багатьма способами приготування, відомими в літературі. Приклади синтетичних способів отримання сполук за цим винаходом представлені на схемах нижче. Якщо не вказано інше, всі замісники мають зазначені в цьому документі значення.

10 У способі, зображеному на Схемі 1, відповідним чином заміщена галогеновмісна сполука (тобто, $X^a = \text{Cl}$ або Br) формули (1-1) захищають як сполуку 2-(триметилсиліл)етоксиметилового етеру ("SEM") формули (1-2) обробкою 2-(триметилсиліл)етоксиметилхлоридом ("SEM-Cl") в присутності гідриду натрію (NaH).

Схема 1

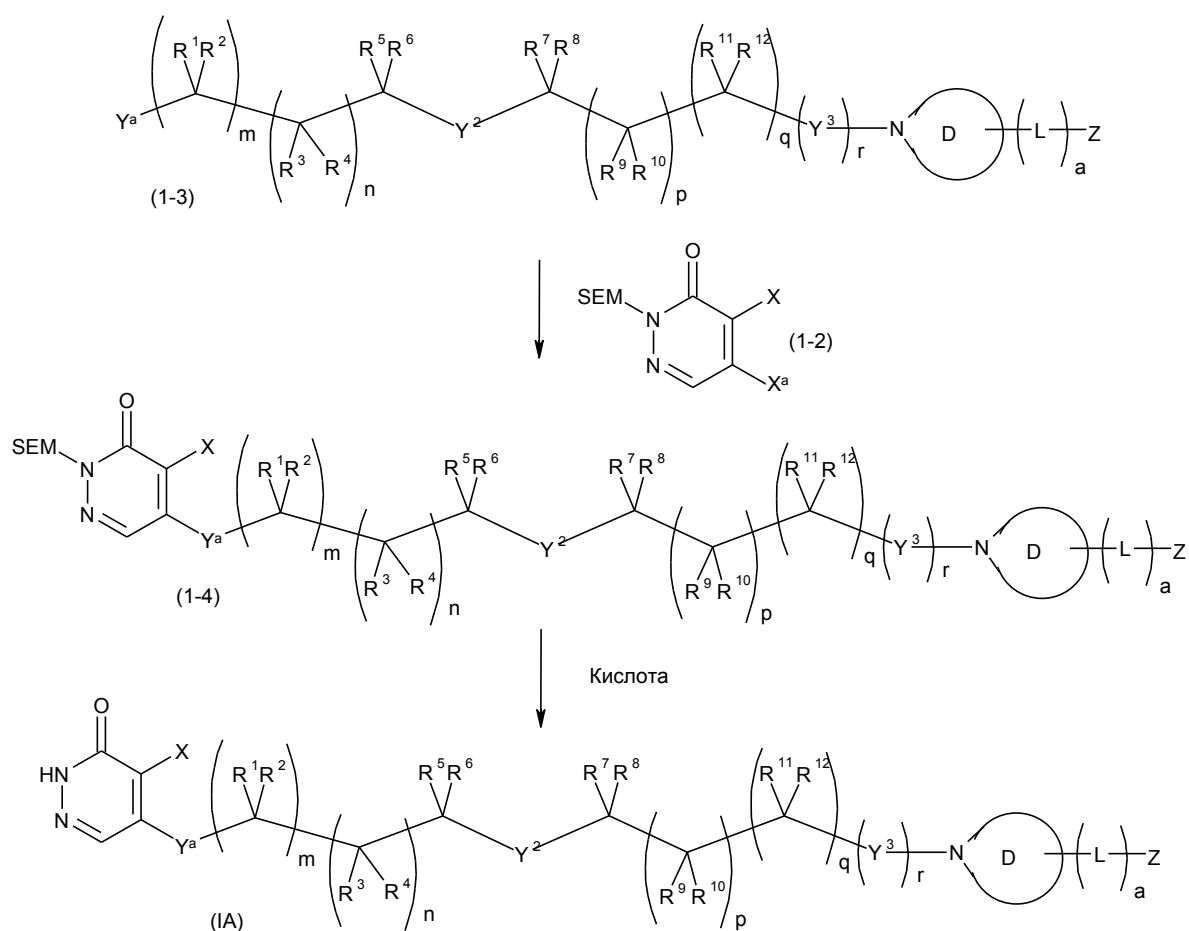


15 Сполука формули (1-2) може вступати в реакцію з багатьма нуклеофілами з отриманням сполук формули (I) після зняття захисту з захисної групи SEM, як проілюстровано на Схемах 2-4.

20 У способі, зображеному на Схемі 2, сполука формули (1-2) (де Y^a являє собою O, NR^Y або S) вступає в реакцію зі сполукою, яка має формулу (1-3) в присутності основи (наприклад, триетиламіну або Cs_2CO_3) з утворенням сполуки формули (1-4). Зняття захисту а допомогою кислоти (наприклад, трифтороцтової кислоти або хлороводневої кислоти) дає сполуку формули (IA).

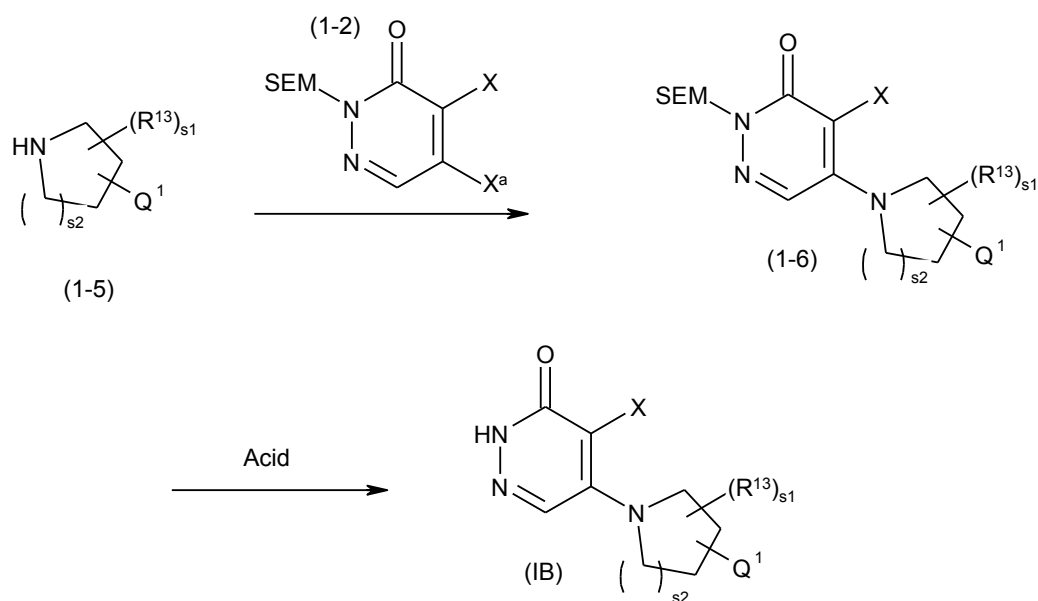
25

Схема 2



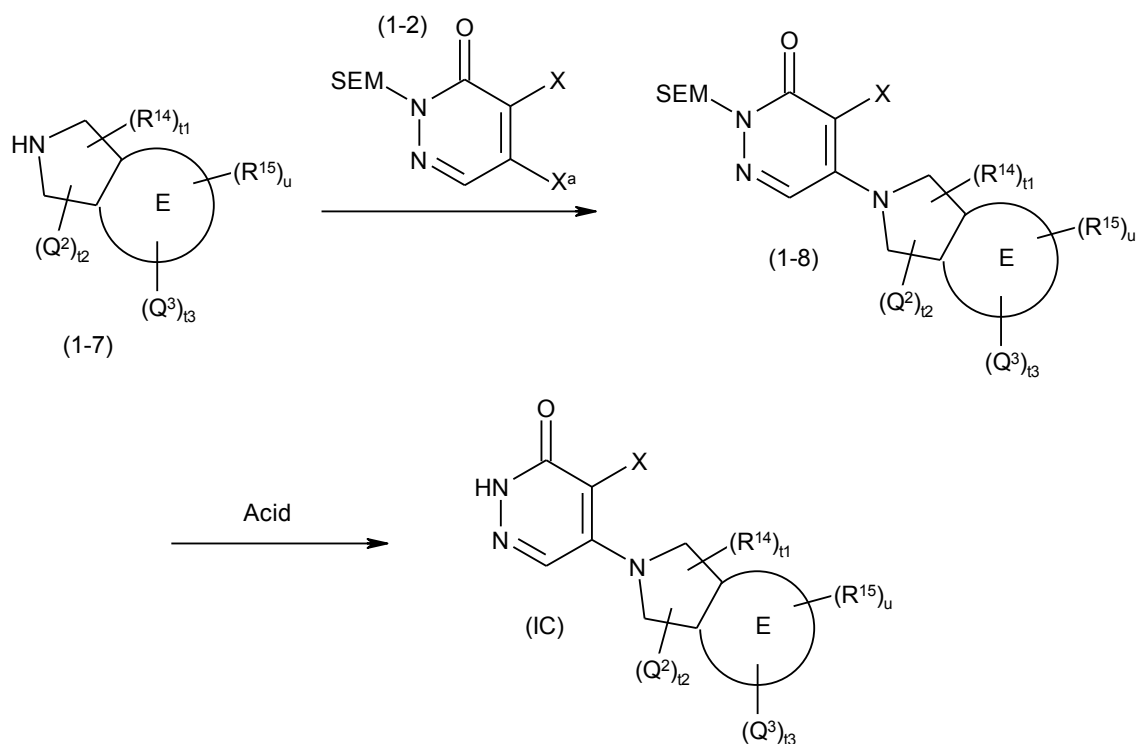
- 5 У способі, зображеному на Схемі 3, сполука формули (1-2) вступає в реакцію зі сполукою, яка має формулу (1-5) в присутності основи (наприклад, триетиламіну або Cs_2CO_3) з утворенням сполуки формули (1-6). Зняття захисту а допомогою кислоти (наприклад, трифтороцтової кислоти або хлороводневої кислоти) дає сполуку формули (IB).

Схема 3



- 5 У способі, зображеному на Схемі 4, сполука формули (1-2) вступає в реакцію зі сполукою, яка має формулу (1-7) в присутності основи (наприклад, триетиламіну або Cs_2CO_3) з утворенням сполуки формули (1-8). Зняття захисту а допомогою кислоти (наприклад, трифтороцтової кислоти або хлороводневої кислоти) дає сполуку формули (IC).

10 Схема 4



Способи застосування

- 15 Сполуки за цим винаходу можуть інгібувати активність PARP7. Наприклад, сполуки за цим винаходом можуть використовуватися для інгібування активності PARP7 в клітині або у пацієнта, який потребує інгібування ферменту, шляхом ведення інгібуючої кількості сполуки за цим винаходом у клітину, індивідууму або пацієнту.

В якості інгібіторів PARP7 сполуки за цим винаходом є придатними для лікування різних захворювань, пов'язаних з аномальною експресією або активністю PARP7. Наприклад, солі за цим винаходом є придатними для лікування раку. У деяких варіантах здійснення раку, який піддається лікуванню відповідно до цього винаходу, включає рак молочної залози, центральної нервової системи, ендометрію, нирок, товстої кишки, легень, стравоходу, яєчників, підшлункової залози, передміхурової залози, шлунка, голови і шиї (рак верхніх відділів шлунково-кишкового тракту і дихальних шляхів), сечовивідних шляхів або товстої кишки та інші.

У деяких варіантах здійснення раку захворювання, які піддаються лікуванню відповідно до цього винаходу, включають злоякісні гемопоетичні захворювання, як-от лейкоз і лімфома. Приклади лімфом включають лімфому Ходжкіна або неходжкінську лімфому, множинну мієлому, В-клітинну лімфому (наприклад, дифузну великоклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL)), хронічну лімфоцитарну лімфому (CLL), Т-клітинну лімфому, волосатоклітинну лімфому і лімфому Беркетта. Приклади лейкозів включають в себе гострий лімфоцитарний лейкоз (ALL), гострий мієлогенний лейкоз (AML), хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL) і хронічний мієлогенний лейкоз (CML).

Інші види раку, які піддаються лікуванню введенням сполук за цим винаходом, включають в себе рак печінки (наприклад, гепатоцелюлярну карциному), рак сечового міхура, рак кісток, гліому, рак молочної залози, рак шийки матки, рак товстої кишки, рак ендометрію, епітеліальний рак, рак стравоходу, саркому Юїнга, рак підшлункової залози, рак жовчного міхура, рак шлунка, пухлини шлунково-кишкового тракту, рак голови та шиї (рак верхніх відділів шлунково-кишкового тракту і дихальних шляхів), рак кишечника, саркому Капоші, рак нирок, рак гортані, рак печінки (наприклад, гепатоцелюлярна карцинома), рак легень, рак передміхурової залози, рак прямої кишки, рак шкіри, рак шлунка, рак яєчок, рак щитовидної залози і рак матки.

У деяких варіантах здійснення раку, який піддається лікуванню введенням сполук за цим винаходом, являє собою множинну мієлому, DLBCL, гепатоцелюлярну карциному, рак сечового міхура, рак стравоходу, рак голови та шиї (рак верхніх відділів шлунково-кишкового тракту і дихальних шляхів), рак нирок, рак передміхурової залози, рак прямої кишки, рак шлунка, рак щитовидної залози, рак матки і рак молочної залози.

Інгібітори PARP7 за цим винаходом можуть також мати терапевтичне застосування при захворюваннях, пов'язаних з PARP7, в таких областях захворювань, як кардіологія, вірусологія, нейродегенерації, запалення і біль, особливо в тих випадках, коли захворювання характеризуються надекспресією або підвищеною активністю PARP7.

У контексті цього документу термін "клітина" означає клітину, яка знаходиться *in vitro*, *ex vivo* або *in vivo*. У деяких варіантах здійснення *ex vivo* клітина може бути частиною зразка тканини, вирізаного з організму, як-от ссавець. У деяких варіантах здійснення *in vitro* клітина може бути клітиною в клітинній культурі. У деяких варіантах здійснення *in vivo* клітина являє собою клітину, яка живе в організмі, як-от ссавець.

У контексті цього документу термін "приведення в контакт" стосується об'єднання зазначених фрагментів у системі *in vitro* або *in vivo*. Наприклад, "приведення в контакт" PARP7 або "приведення в контакт" клітини зі сполукою за цим описом включає введення сполуки за цим описом індивіду або пацієнту, як-от людина, який містить PARP7, а також, наприклад, шляхом введення сполуки за цим описом в зразок, що містить клітинний або очищений препарат, що містить PARP7.

У контексті цього документу термін "індивідуум" або "пацієнт", які використовуються як взаємозамінні, стосується ссавців і, зокрема, до людей.

У контексті цього документу фраза "терапевтично ефективна кількість" стосується кількості активної сполуки або фармацевтичного агента, що викликає біологічний або медичний відгук в тканині, системі, тварині, індивіді або людині, необхідний досліднику, ветеринару, лікарю або іншому клініцисту.

У контексті цього документу термін "лікуючий" або "лікування" стосується 1) інгібування захворювання у індивідуума, який відчуває або демонструє патологію або симптоматику захворювання (тобто, припинення подальшого розвитку патології та/або симптоматики), або 2) полегшення захворювання у людини, яка відчуває або демонструє патологію або симптоматику захворювання (тобто, зміну патології та/або симптоматики).

У контексті цього документу термін "що запобігає" або "запобігання" стосується запобігання захворювання у індивідуума, який може бути схильний до захворювання, але ще не відчуває або не проявляє патології або симптоматики захворювання.

Комбінована терапія

Один або більше додаткових фармацевтичних агентів або способів лікування, як-от, наприклад, хімотерапевтичні або інші протиракові агенти, підсилювачі імунітету,

імунодепресанти, імунотерапія, радіація, протипухлинні та противірусні вакцини, терапія цитокінами (наприклад, IL2, GM-CSF, тощо) та/або кінази (тирозин або серин/треонін), епігенетичні інгібітори або інгібітори сигнальної трансдукції можна застосовувати в комбінації зі сполуками за цим винаходом. Агенти можуть бути комбіновані зі сполуками за цим винаходом в

5 одиничній дозованій формі, або агенти можуть вводитися одночасно або послідовно у вигляді окремих дозованих форм.

Придатні агенти для використання в комбінації зі сполуками за цим винаходом для лікування раку включають в себе хіміотерапевтичні засоби, таргетні протиракові терапії, імунотерапії або променеву терапію. Сполуки за цим винаходом можуть бути ефективними в

10 комбінації з антигормональними засобами для лікування раку молочної залози та інших пухлин. Придатними прикладами є антиестрогенні агенти, включно з, але не обмежуючись ними, тамоксифен і тореміфен, інгібітори ароматази, включно з, але не обмежуючись ними, летрозол, анастрозол і екземестан, адренкортикостероїди (наприклад, преднізон), прогестини (наприклад, мегастролу ацетат), а також антагоністи рецепторів естрогену (наприклад,

15 фулвестрант). Придатні антигормональні препарати, які використовуються для лікування раку передміхурової залози та інших видів ракових захворювань, також можна комбінувати зі сполуками за цим винаходом. Вони включають антиандрогени, включно з, але не обмежуючись

20 цим, флутамід, бікалутамід і нілутамід, аналоги гормону, який стимулює вивільнення лютеїнізуючого гормону (LHRH), що включають лейпролід, гозерелін, трипторелін і гістрелін, антагоністи LHRH (наприклад, дегарелікс), блокатори рецепторів андрогену (наприклад, ензалутамід) і агенти, які пригнічують продукування андрогену (наприклад, абіратерон).

Інгібітори ангіогенезу можуть бути ефективними при лікуванні деяких пухлин у комбінації з інгібіторами FGFR. До них належать антитіла до VEGF або VEGFR або інгібітори кінази VEGFR. Антитіла або інші терапевтичні білки проти VEGF включають бевацизумаб і афліберцепт.

25 Інгібітори кіназ VEGFR та інші інгібітори антиангіогенезу включають, але не обмежуються ними, сунітиніб, сорафеніб, акситиніб, цедираніб, пазопаніб, регорафеніб, бриваніб і вандетаніб.

Придатні хіміотерапевтичні або інші протиракові агенти включають, наприклад, алкілюючі агенти (включаючи, без обмеження, азотисті іприти, похідні етиленіміну, алкілсульфонати, нітрозосечовини та тріазени), як-от урациловий іприт, хлорметин, циклофосфамід (CytoxanTM),

30 іфосфамід, мелфалан, хлорамбуцил, піпоброман, триетилен-меламін, триетилентіофосфорамін, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин і темозоломід.

Інші протиракові засоби включають терапевтичні антитіла до контрольних точок або коstimулюючі молекули, як-от CTLA-4, PD-1, PD-L1 або 4-1BB, відповідно, або антитіла до цитокінів (IL-10, TGF- β , тощо). Приклади антитіл для імунотерапії раку включають пембролізумаб, іпілімумаб, ніволумаб, атезолізумаб і дурвалумаб. Додаткові протиракові засоби включають терапевтичні антитіла, спрямовані на поверхневі молекули гематологічних

35 раків, як-от офатумумаб, ритуксимаб і алектумаб.

Способи безпечного та ефективного введення більшості з цих хіміотерапевтичних агентів відомі фахівцям в цій області техніки. Крім того, їх застосування описано в стандартній літературі. Наприклад, введення багатьох з хіміотерапевтичних агентів описано в "Physicians' Desk Reference" (PDR, наприклад, видання 1996 року, Medical Economics Company, Монтвейл, Нью-Джерсі), опис якого включений в даний документ за допомогою посилання, як яби він був викладений повністю.

40

Фармацевтичні композиції і лікарські форми

Коли сполуки за цим винаходом використовуються як фармацевтичні препарати, їх можна вводити в формі фармацевтичних композицій. Фармацевтична композиція стосується комбінації сполуки за цим винаходом або її фармацевтично прийнятої солі та щонайменше одного фармацевтично прийнятого носія. Ці композиції можна отримати за допомогою способів, добре відомих в галузі фармації, і можна вводити різними способами залежно від того, бажано місцеве або системне лікування, та від області, що піддається лікуванню. Введення може бути пероральним, місцевим (включаючи офтальмологічне та на слизові оболонки, включаючи інтраназальне, вагінальне і ректальне введення), легеневим (наприклад, шляхом інгаляції або інсуфляції порошків або аерозолів, в тому числі за допомогою небулайзера; інтратрахеально,

50 інтраназально, епідермально і трансдермально), очним або парентеральним.

Цей винахід також включає фармацевтичні композиції, які містять в якості активного інгредієнта одну або більше сполук за цим винаходом, зазначених вище, в комбінації з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятих носіїв. Для приготування композицій згідно з цим винаходом активний інгредієнт зазвичай змішують з допоміжною речовиною, розводять

60 допоміжною речовиною або включають у носій в формі, наприклад, капсули, саше, паперового

пакету або іншого контейнера. Коли ексципієнт служить розчинником, він може бути твердим, напівтвердим або рідким матеріалом, який діє в якості несучого середовища, носія або середовища для активного інгредієнта. Таким чином, композиції можуть знаходитися в формі таблеток, драже, порошків, пастилок, саше, крохмальних капсул, настоянок, суспензій, емульсій, розчинів, сиропів, аерозолів (твердих або в рідкому середовищі), мазей, що містять, наприклад, до 10 % мас. активної сполуки, м'яких та твердих желатинових капсул, супозиторіїв, стерильних ін'єкційних розчинів або стерильних упакованих порошків.

Композиції можуть бути складені у вигляді одиначної лікарської форми. Термін "лікарські форми з одноразовим дозуванням" стосується фізично дискретних одиниць, придатних в якості одиначних доз для людей та інших ссавців, кожна одиниця містить заздалегідь визначену кількість активного матеріалу, розраховану для отримання бажаного терапевтичного ефекту, в поєднанні з придатним фармацевтичним наповнювачем.

Активна сполука може бути ефективною в широкому діапазоні доз та її, як правило, вводять у фармацевтично ефективній кількості. Однак зрозуміло, що кількість сполуки, яку фактично вводять, як правило визначається лікарем відповідно до наявних обставин, в тому числі патологічного стану, який піддається лікуванню, обраного шляху введення, конкретно введеної сполуки, віку, ваги та відповіді конкретного пацієнта, тяжкості симптомів пацієнта тощо.

Для отримання твердих композицій, як-от таблетки, головний активний компонент змішують з фармацевтичним ексципієнтом, щоб отримати тверду попередню композицію, яка містить гомогенну суміш сполуки за цим описом. Коли вказують, що ці попередні композиції гомогенні, розуміють, що активний інгредієнт, як правило, диспергований рівномірно по всій композиції, так що композицію легко можна розділити на рівно ефективні одиначні лікарські форми, як-от таблетки, драже і капсули. Цю тверду попередню композицію потім розділяють на одиначні лікарські форми представлених вище типів, що містять, наприклад, від 0,1 до близько 500 мг активного інгредієнта за цим винаходом.

Таблетки або пілюлі за цим винаходом можуть бути покриті оболонкою або іншим чином змішані для отримання лікарської форми, що забезпечує перевагу пролонгованої дії. Наприклад, таблетка або драже може містити внутрішній компонент дозування та зовнішній компонент, причому останній в формі оболонки для першого. Два компоненти можуть розділятися ентросолюбільним шаром, який перешкоджає розкладанню в шлунку та дозволяє внутрішньому компоненту в незмінному вигляді потрапити в дванадцятипалу кишку або вивільнятися відстрочено. Для таких ентросолюбільних шарів або покриттів можуть бути використані різні речовини; такі речовини включають в себе низку полімерних кислот і сумішей полімерних кислот з такими речовини як шелак, цетиловий спирт і ацетат целюлози.

Рідкі форми, в які можуть бути включені сполуки та композиції за цим описом, для перорального введення або шляхом ін'єкції включають в себе водні розчини, придатним чином ароматизовані сиропи, водні або масляні суспензії та ароматизовані емульсії з харчовими оліями, як-от бавовняна олія, сезамова олія, кокосова олія або арахісове масло, а також настої та подібні фармацевтичні середовища.

Композиції для інгаляції або інсуфляції включають в себе розчини та суспензії в фармацевтично прийнятних водних або органічних розчинниках або їх сумішах, і порошки. Рідкі або тверді композиції можуть містити відповідні фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, описані вище. У деяких варіантах здійснення винаходу композиції вводять в дихальні шляхи через рот або ніс для місцевого або системного ефекту. Композиції можна наносити шляхом розпилення, використовуючи інертні гази. Розчини для розпилення можна вдихати безпосередньо з пристроєм для розпилення, або пристрій для розпилення можна приєднати до маски для обличчя, кисневого намету або дихального апарату з переміжним позитивним тиском. Розчини, суспензії або порошкові композиції можна вводити перорально або через ніс, використовуючи пристрої, які доставляють препарат відповідним чином.

Кількість сполуки або композиції, яка вводиться пацієнтові, варіюватиметься залежно від того, що вводять, цілі введення, як наприклад профілактика або терапія, стану пацієнта, способу введення тощо. У терапевтичних застосуваннях композиції можна вводити пацієнту, який вже страждає на захворювання, в кількості, достатній для лікування або щонайменше часткового послаблення симптомів захворювання або його ускладнень. Ефективні дози будуть залежати від хворобливого стану, який піддається лікуванню, а також від рішення лікуючого лікаря залежно від факторів, як-от тяжкість захворювання, вік, вага і загальний стан пацієнта, тощо.

Композиції, що вводяться пацієнтові, можуть перебувати в формі фармацевтичних композицій, описаних вище. Ці композиції можуть бути стерилізовані звичайними методами стерилізації або можуть бути стерильно відфільтровані. Водні розчини можуть бути упаковані

для використання як є або ліофілізовані, причому ліофілізований препарат перед введенням об'єднують зі стерильним водним носієм.

Терапевтична доза сполуки за цим описом може варіюватися відповідно до, наприклад, конкретного застосування, для якого здійснюється лікування, способу введення сполуки, стану здоров'я і патологічного стану пацієнта та висновку лікуючого лікаря. Частка або концентрація сполуки за цим описом у фармацевтичній композиції може варіюватися залежно від низки факторів, у тому числі дозування, хімічних характеристик (наприклад, гідрофобності) та способу введення. Наприклад, сполуки за цим описом можуть знаходитися у водному фізіологічному буферному розчині, що містить від близько 0,1 до близько 10 % мас./об. сполуки, для парентерального введення. Деякі типові дози знаходяться в діапазоні від близько 1 мкг/кг до близько 1 г/кг маси тіла на добу. У деяких варіантах здійснення винаходу доза знаходиться в діапазоні від близько 0,01 мг/кг до близько 100 мг/кг маси тіла на добу. Дозування, ймовірно, залежить від таких змінних, як тип і ступінь прогресування захворювання або розладу, загальний стан здоров'я конкретного пацієнта, відносна біологічна ефективність вибраної сполуки, композиція ексципієнту та шлях введення. Ефективні дози можна екстраполювати з кривих залежності "доза-відповідь", отриманих *in vitro* або з експериментальних модельних систем на тваринах.

Сполуки за цим винаходом також можуть бути складені в комбінації з одним або більше додаткових активних інгредієнтів, які можуть включати будь-який фармацевтичний агент, як-от противірусні агенти, протиракові агенти, вакцини, антитіла, імунні підсилювачі, імуносупресори, протизапальні агенти, тощо.

Приклади

Обладнання: ¹H ЯМР спектри реєстрували при 300 або 400 МГц з використанням спектрометра Bruker AVANCE 300 МГц/400 МГц. Інтерпретацію ЯМР виконували за допомогою програми Bruker Topspin для визначення хімічного зсуву і мультиплетності. У випадках, коли спостерігали два сусідні піки однакової або нерівної висоти, ці два піки можуть бути позначені як мультиплет або як дублет. У випадку дублета за допомогою цього програмного забезпечення може бути присвоєна константа спін-спінової взаємодії. У будь-якому даному прикладі один або більше протонів можуть не спостерігатися через те, що вони приховані піками води та/або розчинника. PX-MC обладнання та умови є такими:

1. PX (основні умови): Shimadzu LC-20AD, бінарний насос, детектор на діодній матриці. Колонка: Kinetex 2,6 мкм EVO C18 100A, 50*3,0 мм, 2,6 мкм. Рухома фаза А: Вода/5 мМ NH₄HCO₃, В: Ацетонітрил. Швидкість потоку: 1,2 мл/хв при 40 °С. Детектор: 254 нм, 220 нм. Час зупинки градієнта, 2,9 хв. Графік:

T (хв)	A(%)	B(%)
0,01	90	10
2,10	5	95
2,70	5	95
2,90	90	10

2. PX (кислотні умови): Shimadzu LC-20AD, бінарний насос, детектор на діодній матриці. Колонка: Ascentis Express C18, 50*3,0 мм, 2,7 мкм. Рухома фаза: А: Вода/0,05 % ТФО, В: Ацетонітрил/0,05 % ТФО. Швидкість потоку: 1,5 мл/хв при 40 °С. Детектор: 254 нм, 220 нм. Час зупинки градієнта, 2,9 хв. Графік:

T (хв)	A(%)	B(%)
0,01	90	5
2,10	5	95
2,70	5	95
2,90	90	5

1. S: PX-MC-2020, Квадрупольний PX/MC, джерело іонів: ES-API, TIC: 90~900 m/z, Фрагментор: 60, Потік осушувального газу: 15 л/хв, Витрата розпилювального газу: 1,5 л/хв, Температура осушувального газу: 250 °С, Vcap: 1100В.

2. Підготовка зразків: зразки розчиняли в ACN або метанолі в концентрації 1 ~ 10 мг/мл, потім фільтрували через систему фільтрів мембрану 0,22 мкм. Об'єм проби, що вводиться: 1~10 мкл.

Аналіз XRPD: Для аналізу XRPD використовували порошкові рентгенівські дифрактометри PANalytical Empyrean/X' Pert3. Використовувані параметри XRPD перераховані нижче:

Параметри XRPD

Параметри	CPE-026 (режим на відображення)	CPE-135 (режим на відображення)	CPE-221 (режим на відображення)
Model	Empyrean	X' Pert3	X' Pert3
Довжина хвилі рентгенівського випромінення	Cu, λ , K α 1 (Å): 1,540598, K α 2 (Å): 1,544426 відношення інтенсивностей K α 2/K α 1: 0,50	Cu, λ , K α 1 (Å): 1,540598, K α 2 (Å): 1,544426 відношення інтенсивностей K α 2/K α 1: 0,50	Cu, λ , K α 1 (Å): 1,540598, K α 2 (Å): 1,544426 відношення інтенсивностей K α 2/K α 1: 0,50
Налаштування рентгенівської трубки	45 кВ, 40 мА	45 кВ, 40 мА	45 кВ, 40 мА
Щілина розходження	Автоматичний	1/8°	1/8°
Режим сканування	Безперервно	Безперервно	Безперервно
Діапазон сканування (2 θ /°)	3°~40°	3°~40°	3°~40°
Розмір кроку (2 θ /°)	0,0167	0,0263	0,0263
Час кроку сканування (с)	17,780	46,665	39,525
Час вимірювання (с)	5 хв 30 с	5 хв 04 с	4 хв 27 с

5 Термін "2 θ " стосується 2-тета. Термін "FWIM" стосується повної ширини при половині максимуму. Термін "rel. int." стосується відносної інтенсивності.

Аналіз ДСК/ТГА: Дані ТГА збирали з використанням ТГА моделі TA Q5000/Q5500 від TA Instruments. ДСК виконували з використанням TA Q2000/Q2500 від TA Instruments. Детальні використовувані параметри перераховані нижче:

Параметри ТГА та ДСК

Параметри	ТГА	ДСК
Спосіб	Фронт імпульсу	Фронт імпульсу
Кювета для зразків	Алюміній, відкрита	Алюміній, обтиснута
Температура	кімн. темп. - бажана температура	25 °C - бажана температура
Швидкість нагрівання	10 °C/хв	10 °C/хв
Газ для продувки	N ₂	N ₂

Аналіз DVS: DVS вимірювали за допомогою SMS (Surface Measurement Systems) DVS Intrinsic. Відносна вологість при 25 °C була відкалібрована за температурою плавлення LiCl, Mg(NO₃)₂ та KCl. Параметри для тесту DVS перераховані нижче:

Параметри для тесту DVS

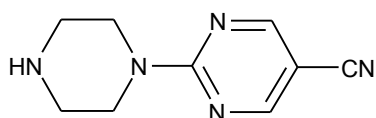
Параметри	DVS
Температура	25 °C
Розмір зразка	10 ~ 20 мг
Газ і швидкість потоку	N ₂ , 200 мл/хв
dm/dt	0,002 %/хв
Мін. dm/dt тривалість стабільності	10 хв
Макс. час рівноваги	180 хв
RH діапазон	95 % RH-0 % RH-95 % RH
RH розмір кроку	10 % (90 % RH-0 % RH-90 % RH) 5 % (95 % RH-90 % RH і 90 % RH-95 % RH)

RH = відносна вологість. dm/dt = швидкість зміни вологості в часі.

Визначення: ACN (ацетонітрил); As₂O (оцтовий ангідрид); AIBN (2,2'-азобіс(2-метилпропіонітрил); BHMPO (N1,N2-біс(4-гідрокси-2,6-диметилфеніл)оксаламід); Boc (трет-бутоксикарбоніл); Boc₂O (ди-трет-бутилдикарбонат); CAN (нітрат амонію-церію (IV)); CsF (фторид цезію); CuI (йодид міді); CCl₄ (тетрахлоридкарбону); CH₃CN (ацетонітрил); CDCl₃ (дейтерований хлороформ); CD₃OD (дейтерований метанол); Cu(acac)₂ (ацетилацетонад міді (II)); реагент Десса-Мартіна (1,1,1-Трис(ацетилокси)-1,1-дигідро-1,2-бензодіоксол-3-(1H)-он); DBU (1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен); ДХМ (дихлорметан); DEA (діетиламін); DEAD (діетилазодикарбоксилат); DIAD (диізопропілазодикарбоксилат); DIPEA (N, N-диізопропілетиламін); ДМФА (N, N-диметилформамід); DMAP (4-диметиламінопіридин); ДМСО (диметилсульфоксид); ДМСО-d₆ (дейтерований диметилсульфоксид); DPPA (дифенілфосфорилазид); екв. (еквівалент); EDCI (1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіимід); EtOAc (етилацетат); EtOH (етанол); г (грам); год. (година); каталізатор Граббса 2-го покоління (1,3-Біс(2,4,6-триметилфеніл)-2-імідазолідиніліден)дихлор(фенілметилен)(трициклогексилфосфін)рутеній; (HATU (1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридин-3-оксиду гексафторфосфат); НОВТ (гідроксибензотриазол); ¹H ЯМР (протонний ядерний магнітний резонанс); HCl (хлороводнева кислота); Гц (герц); ІПС (ізопропіловий спирт); K₂CO₃ (карбонат калію); л (літр); LiCl (хлорид літію); РХ-МС (рідина хроматографія-мас-спектрометрія); М (молярна); MeOH (метанол); мг (міліграм); МГц (мегагерци); хв (хвилини); MtBE (метил-трет-бутиловий етер); мл (мілілітри); ммоль (мілімолі); Ms₂O (метансульфоновий ангідрид); NaCl (хлорид натрію); NaN (гідрид натрію); NaHMDS (біс(триметилсиліл)амід натрію); NH₄Cl (хлорид амонію); NaN₃ (азид натрію); NBS (N-бромсукцинимід); NMP (N-метил-2-піролідон); Pd(alil)Cl₂ (Біс(η³-аліл)ди(μ-хлор)дипаладію(II)); Pd(dppf)Cl₂ ([1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II)); препаративна ВЕРХ (препаративна вискоєфективна рідина хроматографія); м.ч. (мільйонні частки); PMB (4-метоксибензил); Rockphos (2-Ди(трет-бутил)фосфіно-2,4,6'-триізопропіл-3-метокси-6-метилбіфеніл)); кімн. темп. (кімнатна температура); SEM (2-(триметилсиліл)етоксиметил); SEMCl (2-(триметилсиліл)етоксиметилхлорид); TBAF (фторид тетрабутиламонію); TEA (триетиламін); ТГФ (тетрагідрофуран); TsCl (тозилхлорид); tR (час утримування); ТЗР (1-пропанфосфоновий ангідрид); TfOH (трифторметансульфонова кислота); ТФО (трифтороцтова кислота); ТШХ (тонкошарова хроматографія); TMSI (йодтриметилсилан); об./об. (об'єм/об'єм)

Синтез проміжних сполук

Проміж. спол.-A1: 2-(Піперазин-1-іл)піримідин-5-карбонітрил дигідрохлорид



2HCl

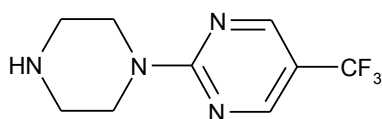
Стадія 1: Трет-бутил-4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-карбоксилат

Розчин 2-хлорпіримідин-5-карбонітрилу (5 г, 35,83 ммоль, 1 екв.), трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату (6,7 г, 35,97 ммоль, 1,00 екв.) і K₂CO₃ (9,9 г, 71,63 ммоль, 2,00 екв.) у NMP (80 мл) перемішували протягом 1 год. при 80 °С. Отриману суміш розбавляли 1 л води, і тверді речовини збирали фільтрацією і сушили в печі з отриманням 8,4 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС:[M+H]⁺ 290,15.

Стадія 2: 2-(Піперазин-1-іл)піримідин-5-карбонітрил дигідрохлорид

Розчин трет-бутил-4-(5-ціанопіримідин-2-іл)піперазин-1-карбоксилату (8,4 г, 29,03 ммоль, 1 екв.) в HCl/діоксані (40 мл, 4M) перемішували протягом 1 год. при кімн. темп., а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 6,4 г (76 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС:[M+H]⁺ 190,10.

Проміж. спол.-A2: 2-(Піперазин-1-іл)-5-(трифторметил)піримідин дигідрохлорид



2HCl

Стадія 1: Трет-бутил-4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-карбоксилат

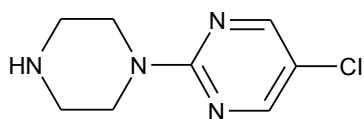
Розчин 2-хлор-5-(трифторметил)піримідину (100 г, 550 ммоль, 1,05 екв.), трет-бутил-піперазин-1-карбоксилату (96,7 г, 520 ммоль, 1 екв.) і K_2CO_3 (151,8 г, 1100 ммоль, 2 екв.) у NMP (800 мл) перемішували протягом 1 год. при 80 °C з подальшим збільшенням 2,5 л H_2O . Тверді речовини збирали фільтрацією з отриманням 190 г (94 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: $[M+H]^+$ 333,16.

Стадія 2: 2-(Піперазин-1-іл)-5-(трифторметил)піримідин

Розчин трет-бутил-4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-карбоксилату (190 г, 571,73 ммоль, 1 екв.) в HCl/діоксані (800 мл/4М) перемішували протягом 1 год. при кімн. темп. Тверді речовини збирали фільтрацією з отриманням 154 г (99 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: $[M+H]^+$ 199,08.

Проміж. спол.-А3: 5-Хлор-2-(піперазин-1-іл)піримідин дигідрохлорид

2HCl



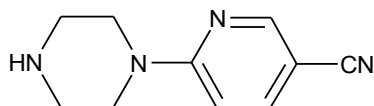
Стадія 1: Трет-бутил-4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-карбоксилат

Розчин 2,5-дихлорпіримідину (19,4 г, 13,00 ммоль, 1,05 екв.), трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату (23 г, 12,40 ммоль, 1 екв.) і K_2CO_3 (34 г, 25,00 ммоль, 2 екв.) у NMP (500 мл) перемішували протягом 1 год. при 80 °C з подальшим додаванням 600 мл H_2O , яку додавали до отриманого розчину. Тверді речовини збирали фільтрацією з отриманням 41 г неочищеної зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: $[M+H]^+$ 299,13.

Стадія 2: 5-Хлор-2-(піперазин-1-іл)піримідин дигідрохлорид

Розчин трет-бутил-4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-карбоксилату (41 г, 14,00 ммоль, 1 екв.) в HCl/діоксані (500 мл/4М) перемішували протягом 1 год. при кімн. темп. Тверді речовини збирали фільтрацією з отриманням 26,7 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: $[M+H]^+$ 199,08.

Проміж. спол.-А4: 6-(Піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил дигідрохлорид



2HCl

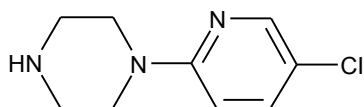
Стадія 1: Трет-бутил-4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-карбоксилат

Розчин 6-хлорпіридин-3-карбонітрилу (90 г, 650 ммоль, 1,05 екв.), трет-бутил-піперазин-1-карбоксилату (114,3 г, 620 ммоль, 1 екв.) і K_2CO_3 (171,1 г, 124 ммоль, 2 екв.) у NMP (500 мл) перемішували протягом 1 год. при 80 °C з подальшим додаванням 1,5 л H_2O , яку додавали до отриманого розчину. Тверді речовини збирали фільтрацією з отриманням 195 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: $[M+H]^+$ 289,17.

Стадія 2: 6-(Піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил дигідрохлорид

Трет-бутил-4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-карбоксилат (195 г, 680 ммоль, 1 екв.) і HCl/діоксан (800 мл/4М) перемішували протягом 1 год. при кімн. темп. Тверді речовини збирали фільтрацією з отриманням 160 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: $[M+H]^+$ 189,12.

Проміж. спол.-А5: 1-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин дигідрохлорид



2HCl

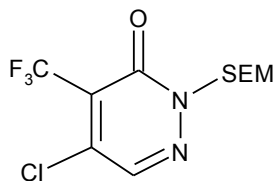
Стадія 1: Трет-бутил-4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-карбоксилат

Розчин трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату (10 г, 53,69 ммоль, 1,00 екв.), NMP (30 мл), карбонату калію (13,4 г, 96,95 ммоль, 1,80 екв.) і 2,5-дихлорпіридину (8,7 г, 58,79 ммоль, 1,10 екв.) перемішували протягом 20 год. при 110 °С. Потім до реакційної суміші додавали 500 мл H₂O. Тверді речовини збирали фільтрацією з отриманням 10,2 г (64 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС: [M+H]⁺ 298,12.

Стадія 2: 1-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин дигідрохлорид

Розчин трет-бутил-4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-карбоксилату (10,2 г, 34,25 ммоль, 1,00 екв.) і HCl/діоксану (50 мл/4М) перемішували протягом 1 год. при кімн. темп. Тверді речовини збирали фільтрацією з отриманням 7,4 г (80 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС: [M+H]⁺ 198,07.

Проміж. спол.-А6: 5-Хлор-4-(трифторметил)-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піридазин-3(2H)-он



Стадія 1: 4,5-Дибром-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

До розчину 4,5-дибром-2,3-дигідропіридазин-3-ону (3500 г, 13,78 моль, 1,00 екв.) у ДМФА (30 л) додавали гідрид натрію (400 г, 16,56 моль, 1,20 екв.) порціями при 0 °С в атмосфері азоту. Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при кімн. темп. з подальшим додаванням [2-(хлорметокси)етил]триметилсилану (2500 г, 15,2 моль, 1,10 екв.) по краплях при 0 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 2 год. при КТ. Потім реакційну суміш погасили додаванням 30 л води. Отриманий розчин екстрагували 3 × 50 л EtOAc, і органічні шари об'єднували. Органічні шари промивали 3 × 30 л сольового розчину, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з отриманням 4,2 кг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС: [M+H]⁺ 384,70.

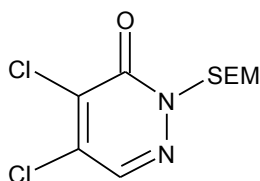
Стадія 2: 4-Бром-5-хлор-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

До розчину 4,5-дибром-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (2200 г, 5,73 моль, 1,00 екв.) у NMP (6 л) додавали хлорид літію (231 г, 5,73 моль, 1,00 екв.), і отриманий розчин перемішували протягом 4 год. при 95 °С. Цю реакцію повторювали знову із завантаженням 2000 г. Після завершення дві порції реакції об'єднували, а потім розбавляли додатком 10 л води, екстрагували 3 × 20 л EtOAc, і органічні шари об'єднували. Органічні шари промивали 3 × 20 л сольового розчину, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією (EtOAc: петролейний етер, 1:50, об./об.). Усього з 4,2 кг вихідного матеріалу 4,5-дибром-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону отримували 2,2 кг (вихід 59 %) зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС: [M+H]⁺ 340,90.

Стадія 3: 5-Хлор-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

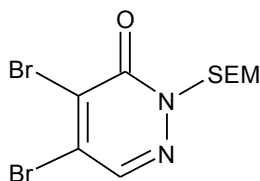
До розчину 4-бром-5-хлор-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1100 г, 3,23 моль, 1,00 екв.) у NMP (6 л) при кімн. темп. додавали CuI (56 г, 0,64 моль, 0,20 екв.) з подальшим додаванням по краплях метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфоніл)ацетату (1865 г, 9,7 моль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 год. при 80 °С. Реакційну суміш потім погасили додаванням 10 л води і екстрагували 3 × 10 л EtOAc. Органічні шари об'єднували і промивали 3 × 10 л сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією (EtOAc/петролейний етер, 1/100, об./об.) з отриманням +1030 г (76 %) зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС: [M+H]⁺ 329,00. ¹H NMR (300 МГц, CDCl₃) δ 7,82 (с, 1H), 5,50 (д, J=27,3 Гц, 2H), 3,74 (дт, J=12,9, 8,2 Гц, 2H), 0,97 (тд, J=8,3, 5,0 Гц, 2H), 0,01 (д, J=2,1 Гц, 9H).

Проміж. спол.-А7: 4,5-дихлор-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он



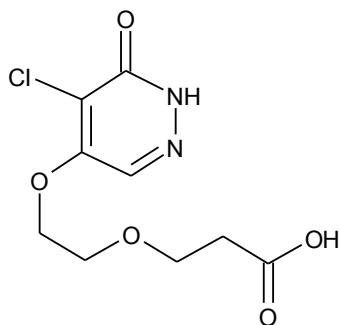
Розчин 4,5-дихлор-2,3-дигідропіридазин-3-ону (10 г, 60,62 ммоль, 1 екв.) у ДМФА (40 мл) перемішували при 0 °С і NaH (2,9 г, 121,23 ммоль, 2 екв.), додавали при 0 °С декількома порціями. Суміш перемішували протягом 30 хв при 0 °С з подальшим повільним додаванням [2-(хлорметокси)етил]триметилсилану (13 г, 78,80 ммоль, 1,3 екв.) при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом додаткових 10 год. при температурі 0 °С. Потім реакційну суміш погасили додаванням 100 мл води. Отриманий розчин екстрагували 2 × 80 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували. Отриманий розчин екстрагували 3 × 60 мл NaCl (водн.), органічні шари об'єднували і концентрували під вакуумом. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (4/96), з отриманням 9 г (50 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M-Cl]⁺ 295,04.

Проміж. спол.-A8: 4,5-Дибром-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он



До розчину 4,5-дибром-2,3-дигідропіридазин-3-ону (3500 г, 13,78 моль, 1,00 екв.) у ДМФА (30 л) додавали NaH (400 г, 16,56 моль, 1,20 екв.) порціями при 0 °С в атмосфері азоту. Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при кімн. темп., потім по краплях додавали 2-(хлорметокси)етил]триметилсилан (2500 г, 15,2 моль, 1,10 екв.) при 0 °С і перемішували протягом 2 год. при кімн. темп. Потім реакцію гасили додаванням 30 л води. Отриманий розчин екстрагували 3 × 50 л EtOAc, і органічні шари об'єднували. Органічні шари промивали 3 × 30 л сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з отриманням 4,2 кг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС: [M+H]⁺ 384,70.

Проміж. спол.-A9: 3-[2-[(5-Хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси]етокси]пропанова кислота



Стадія 1: Трет-бутил-3-[2-[(5-хлор-6-оксо-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси]етокси]пропаноат

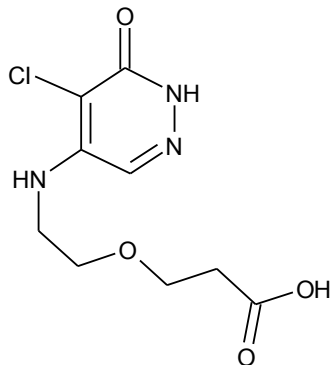
Розчин трет-бутил-3-(2-гідроксиетокси)пропаноату (778,8 мг, 4,09 ммоль, 1,00 екв.), Cs₂CO₃ (2,66 г, 8,16 ммоль, 2,00 екв.) і 4,5-дихлор-2-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1,2 г, 4,06 ммоль, 1,00 екв.) в ACN (15 мл) перемішували протягом 3 год. при 80 °С. Тверді речовини відфільтрували, і отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі EtOAc/петролейним етером (1:1) з отриманням 200 мг (11 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: [M+H]⁺ 449,01.

Стадія 2: 3-[2-[(5-Хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси]етокси]пропанова кислота

Розчин трет-бутил-3-[2-[(5-хлор-6-оксо-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-

дигідропіридазин-4-іл)окси]етокси]пропаноату (10 мг, 0,02 ммоль, 1,00 екв.) в ТФО (2 мл) і ДХМ (10 мл) перемішували протягом 0,5 год. при кімн. темп. Після завершення реакції неочищений продукт безпосередньо концентрували при зниженому тиску з отриманням 776 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: $[M+H]^+$ 263,01.

- 5 Проміж. спол.-A10: 3-[2-[(5-хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно]етокси]пропанова кислота



- 10 Стадія 1: Метил-3-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етокси)пропаноат
Розчин трет-бутил-N-(2-гідроксиетил)карбамату (6 г, 37,2 ммоль, 1,00 екв.), гідриду натрію (2 г, 83,3 ммоль, 1,50 екв.), метил-3-бромпропаноату (6,18 г, 37,0 ммоль, 1,00 екв.) в ТГФ (40 мл) перемішували протягом ночі при 25 °С. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:3, об./об.), з отриманням 1,6 г (17 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії. РХ-МС: $[M+H]^+$ 248,14.

Стадія 2: Метил-3-(2-аміноетокси)пропаноат гідрохлорид

- 15 Розчин 3 метил-3-(2-[[трет-бутоксикарбоніламіно]етокси]пропаноату (1,6 г, 6,47 ммоль, 1,00 екв.) в HCl/діоксані (20 мл/4М) перемішували протягом 1 год. при 25 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 900 мг (95 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії. РХ-МС: $[M+H]^+$ 148,09.

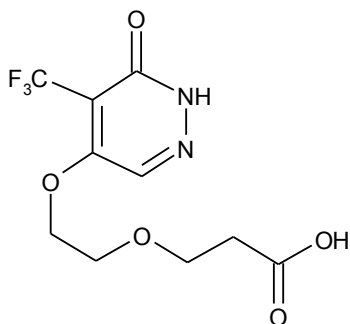
Стадія 3: Метил-3-[2-[(5-хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно]етокси]пропаноат

- 25 Розчин метил-3-(2-аміноетокси)пропаноату (955 мг, 6,5 ммоль, 1,00 екв.), 4,5-дихлор-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1,06 г, 6,43 ммоль, 1,00 екв.) і TEA (1,95 г, 19,3 ммоль, 3,00 екв.) в EtOH (20 мл) перемішували протягом ночі при 80 °С. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску і очищали хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc/петролейним етером (3:1), з отриманням 1,2 г (67 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[M+H]^+$ 276,07.

Стадія 4: 3-[2-[(5-хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно]етокси]пропанова кислота

- 30 Розчин метил-3-[2-[(5-хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно]етокси]пропаноату (1,2 г, 4,35 ммоль, 1,00 екв.) і LiOH·H₂O (488 мг, 11,6 ммоль, 2,00 екв.) у воді (50 мл) і MeOH (50 мл) перемішували протягом ночі при 50 °С. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням 800 мг (70 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[M+H]^+$ 262,05.

- 35 Проміж. спол.-A11: 3-(2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етокси]пропанова кислота



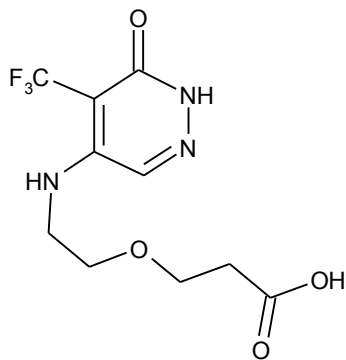
Стадія 1: Трет-бутил-3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етокси)пропаноат

Розчин Проміж. спол.-А6 (1,1 г, 3,4 ммоль, 1 екв.), Cs₂CO₃ (2,2 г, 6,8 ммоль, 2 екв.), трет-бутил-3-(2-гідроксиетокси)пропаноату (649,2 мг, 3,41 ммоль, 1 екв.) в MeCN (20 мл) перемішували протягом 18 год. при кімн. темп. Отриману в результаті суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (16/84), з отриманням 1 г (61 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 483,21.

Стадія 2: 3-(2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етокси)пропанова кислота

Розчин трет-бутил-3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етокси)пропаноату (450 мг, 0,93 ммоль, 1 екв.) і ТФО (1 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 3 год. при кімн. темп. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 110 мг (40 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді олії білого кольору. РХ-МС: [M+H]⁺ 297,06.

Проміж. спол.-А12: 3-(2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)пропанова кислота



Стадія 1: Метил-3-(2-аміноетокси)пропаноат

Розчин метил-3-(2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]етокси)пропаноату (800 мг, 3,24 ммоль, 1 екв.) в HCl/діоксані (10 мл) перемішували протягом 30 хв при кімн. темп. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням 476 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної олії жовтого кольору. РХ-МС: [M+H]⁺ 148,09.

Стадія 2: Метил-3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)пропаноат

Розчин метил-3-(2-аміноетокси)пропаноату (476 мг, 3,23 ммоль, 1 екв.), ТЕА (981,8 мг, 9,70 ммоль, 3 екв.) і Проміж. спол.-А6 (1,06 г, 3,23 ммоль, 1 екв.) в EtOH (10 мл) перемішували протягом 60 хв при кімн. темп. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc/петролейним етером (28/72, об./об.), з отриманням 259 мг (18 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 440,18.

Стадія 3: Метил-3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)пропаноат

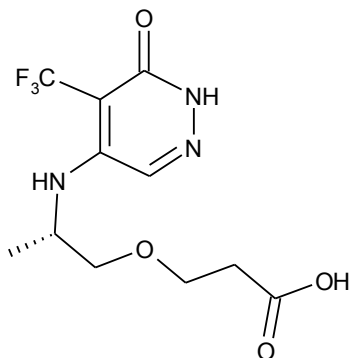
Розчин метил-3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)пропаноату (259 мг, 0,59 ммоль, 1 екв.) в HCl/діоксані (10 мл/4М) перемішували протягом 16 год. при кімн. темп. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням 182 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 310,09.

Стадія 4: 3-(2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)пропанова кислота

Розчин метил-3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)пропаноату (182 мг, 0,59 ммоль, 1 екв.) і LiOH·H₂O (123,5 мг, 2,94 ммоль, 5 екв.) в MeOH (5 мл) і H₂O (1 мл) перемішували протягом 3 год. при кімн. темп. Значення pH розчину доводили до 7 за допомогою водної HCl. Отриманий розчин екстрагували 3 × 3 мл ДХМ, і органічні шари об'єднували і концентрували під вакуумом. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, з отриманням 100 мг

(58 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: $[M+H]^+$ 296,08.

Проміж. спол.-A13: 3-[(2S)-2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси]пропанова кислота



5

Стадія 1: 5-[[2S)-1-Гідроксипропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

10 Розчин Проміж. спол.-A6 (8 г, 24 ммоль, 1 екв.), TEA (2,463 г, 24 ммоль, 1 екв.) і (2S)-2-амінопропан-1-олу (1,829 г, 24 ммоль, 1 екв.) у EtOH (60 мл) перемішували протягом 1 год. при 60 °C. Розчинник концентрують у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1/1), з отриманням 5,39 г (58 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС $[M+H]^+$ 367,44.

15 Стадія 2: 3-[(2S)-2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси]пропаноат

20 Розчин 5-[[2S)-1-гідроксипропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (5,39 г, 15 ммоль, 1 екв.), метилпропіл-2-еноату (13,24 г, 147 ммоль, 10 екв.) і Cs_2CO_3 (4,773 г, 15 ммоль, 1 екв.) у MeCN (50 мл) перемішували протягом 4 год. при 25 °C. Розчинник концентрували у вакуумі, залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1/1), з отриманням 3,12 г (42 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС $[M+H]^+$ 454,53.

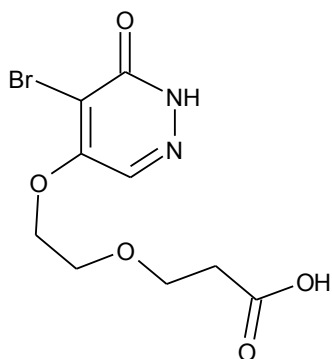
25 Стадія 3: 3-[(2S)-2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси]пропаноат

Розчин метил-3-[(2S)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси]пропаноату (3,12 г, 1 екв.) і ТФО (10 мл) в ДХМ (40 мл) перемішували 0,5 год. при 25 °C. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 2,1 г (93 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

30 Стадія 4: 3-[(2S)-2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси]пропанова кислота

35 Розчин метил-3-[(2S)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси]пропаноату (2,12 г, 7 ммоль, 1 екв.), LiOH·H₂O (1,378 г, 33 ммоль, 5 екв.) у MeOH (15 мл) і H₂O (15 мл) перемішували протягом 0,5 год. при 25 °C. Значення рН розчину доводили до 6 за допомогою ТФО. Отриману суміш концентрували у вакуумі, і залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN (6:1), з отриманням 2,1 г (90 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС $[M+H]^+$ 310,25.

Проміж. спол.-A14: 3-[2-[(5-Бром-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси]етокси]пропанова кислота



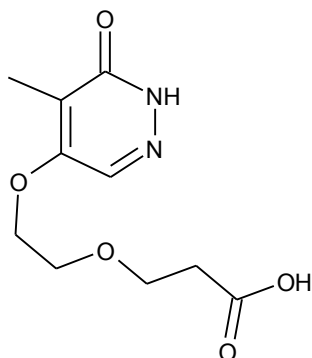
Стадія 1: Трет-бутил-3-[2-[(5-бром-6-оксо-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси]етокси]пропаноат

5 Розчин Проміж. спол.-A8 (4 г, 10,4 ммоль, 1,0 екв.), трет-бутил-3-(2-гідроксиетокси)пропаноату (1,99 г, 10,4 ммоль, 1,0 екв.) і Cs_2CO_3 (6,82 г, 20,9 ммоль, 2 екв.) у MeCN (30 мл) перемішували протягом 2 год. при 60 °C, а потім тверду речовину відфільтрували, і отриманий розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc/петролейним етером, з отриманням 2,2 г (43 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої олії. PX-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 493,13, 495,13

10 Стадія 2: 3-[2-[(5-Бром-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси]етокси]пропанова кислота

Розчин трет-бутил-3-[2-[(5-бром-6-оксо-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси]етокси]пропаноату (1,66 г, 1 екв.) і ТФО (2 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 2 год. при кімн. темп., а потім отриманий розчин концентрували при зниженому тиску з отриманням 380 мг (37 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 307,10.

Проміж. спол.-A15: 3-[2-[(5-Метил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси]етокси]пропанова кислота



20

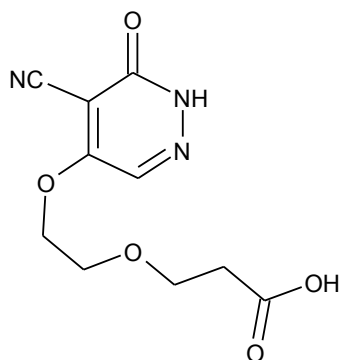
Стадія 1: Трет-бутил-3-(2-((5-метил-6-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси)етокси)пропаноат

25 Розчин трет-бутил-3-[2-[(5-бром-6-оксо-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси]етокси]пропаноату (2 г, 4,05 ммоль, 1 екв.), метилборонової кислоти (485,2 мг, 8,11 ммоль, 2 екв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (296,6 мг, 0,41 ммоль, 0,1 екв.) і CsF (1847,0 мг, 12,16 ммоль, 3 екв.) у діоксані (15 мл) і H_2O (3 мл) перемішували протягом 2 год. при 80 °C. Розчинник концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером, з отриманням 1,5 г (86 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429,23.

30 Стадія 2: 3-[2-[(5-Метил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси]етокси]пропанова кислота

Розчин трет-бутил-3-[2-[(5-метил-6-оксо-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси]етокси]пропаноату (1,5 г, 1 екв.) в HCl/діоксані (30 мл/4М) перемішували протягом ночі при 25 °C. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням 800 мг (94 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної олії жовтого кольору. PX-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 243,09.

35 Проміж. спол.-A16: 3-[2-[(5-Ціано-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси]етокси]пропанова кислота



Стадія 1: 3-[2-[(5-Бром-6-оксо-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси]етокси]пропаноат

Розчин Проміж. спол.-А8 (4 г, 10,41 ммоль, 1 екв.), Cs_2CO_3 (10,14 г, 31,12 ммоль, 2,99 екв.) і трет-бутил-3-(2-гідроксиетокси)пропаноату (3,97 г, 20,87 ммоль, 2,00 екв.) в ДМФА (40 мл) перемішували протягом 18 год. при кімн. темп. Потім реакційну суміш погасили додаванням 40 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3 × 50 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію. Органічні шари концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1/9), з отриманням 2,2 г (43 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 493,13, 495,13. 2 г 4-бром-5-(2-гідроксиетокси)-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піридазин-3(2Н)-ону виділяли як побічний продукт реакції при очищенні та використовували в якості вихідного матеріалу для синтезу Проміж. спол.-А19, стадії 1. РХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$: 365,05, 367,05.

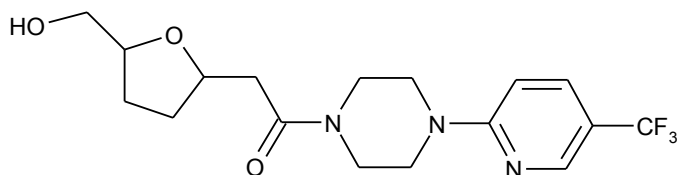
Стадія 2: Трет-бутил-3-[2-[(5-ціано-6-оксо-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси]етокси]пропаноат

Розчин трет-бутил-3-[2-[(5-бром-6-оксо-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси]етокси]пропаноату (2,2 г, 4,46 ммоль, 1 екв.) і CuCN (800 мг, 8,93 ммоль, 2,00 екв.) в NMP (20 мл) перемішували протягом 23 год. при 120 °С. Реакційну суміш потім погасили додаванням 20 мл води, і отриманий розчин екстрагували 3 × 30 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували і сушили над безводним хлоридом кальцію. Органічні шари концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали хроматографією на силікагелі EtOAc/петролейним етером (3/7) з отриманням 800 мг (41 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 254,07.

Стадія 3: 3-[2-[(5-Ціано-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси]етокси]пропанова кислота

Розчин трет-бутил-3-[2-[(5-ціано-6-оксо-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси]етокси]пропаноату (800 мг, 1,82 ммоль, 1 екв.) в HCl /діоксані (10 мл/4М) перемішували 18 год. при кімн. темп. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням 350 мг (76 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної олії жовтого кольору. РХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 254,07.

Проміж. спол.-А17: 2-[5-(гідроксиметил)оксолан-2-іл]-1-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]етан-1-он



Стадія 1: 1-(Бензилокси)гекс-5-ен-2-ол

До розчину бром(проп-2-ен-1-іл)магнію (27,4 мл, 1,50 екв.) у ТГФ (20 мл) по краплях додавали 2-[(бензилокси)метил]оксиран (3 г, 18,27 ммоль, 1,00 екв.) в атмосфері азоту при -40 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при -40 °С, і отриманий розчин погасили 100 мл за допомогою водного NH_4Cl , і екстрагували 3 × 100 мл EtOAc. Органічні шари об'єднували, промивали 1 × 100 мл сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували в вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:5), з отриманням 2,16 г (57 %) зазначеної в заголовку сполуки у

вигляді жовтої олії. РХ-МС [M+H]⁺ 207,13.

Стадія 2: Метил-(2Z)-7-(бензилокси)-6-гідроксигепт-2-еноат

В атмосфері азоту розчин 1-(бензилокси)гекс-5-ен-2-олу (2 г, 9,70 ммоль, 1,00 екв.), метилпропіл-2-еноату (4,17 г, 48,44 ммоль, 5,00 екв.) і каталізатора Граббса 2-го покоління (82 мг, 0,01 екв.) у ДХМ (25 мл) перемішували протягом 4 год. при 40 °С. Отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, з отриманням 1,4 г (55 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС [M+H]⁺ 265,14.

Стадія 3: Метил-2-[5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-іл]ацетат

Розчин метил (2Z)-7-(бензилокси)-6-гідроксигепт-2-еноату (46 г, 1 екв.) і NaN (0,7 г, 0,1 екв.) у ТГФ (200 мл) перемішували протягом 12 год. при 25 °С. Отриманий розчин потім погасили 200 мл води, екстрагували 3 × 200 мл ДХМ, і органічні шари об'єднували і промивали 1 × 100 мл сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з отриманням 46 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої олії. РХ-МС [M+H]⁺ 265,14.

Стадія 4: 2-[5-[(Бензилокси)метил]оксолан-2-іл]оцтова кислота

Розчин метил-2-[5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-іл]ацетату (46 г, 174,03 ммоль, 1 екв.) і LiOH·H₂O (14,6 г, 350 ммоль, 2 екв.) у ТГФ (200 мл) і H₂O (200 мл) перемішували протягом 2 год. при 25 °С. Отриманий розчин промивали 1 × 200 мл ДХМ, водні шари об'єднували, і значення рН водного шару доводили до 4 за допомогою HCl (1M). Після концентрування залишок розчиняли в 100 мл EtOH, тверді речовини відфільтрували. Отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 40 г (92 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої олії. РХ-МС [M+H]⁺ 251,12.

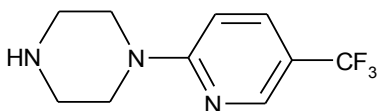
Стадія 5: 2-[5-[(Бензилокси)метил]оксолан-2-іл]-1-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]етан-1-он

Розчин 2-[5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-іл]оцтової кислоти (3 г, 11,99 ммоль, 1 екв.), 1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазину (1,7 г, 7,35 ммоль, 0,61 екв.), NATU (4,6 г, 11,99 ммоль, 1 екв.) і DIPEA (4,6 г, 35,96 ммоль, 3 екв.) в ДМФА (50 мл) перемішували протягом 4 год. при кімн. темп. Потім реакційну суміш погасили додаванням 100 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3 × 60 мл EtOAc і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc/петролейним етером (3/2), з отриманням 3,2 г (58 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС [M+H]⁺ 464,15.

Стадія 6: 2-[5-(гідроксиметил)оксолан-2-іл]-1-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]етан-1-он

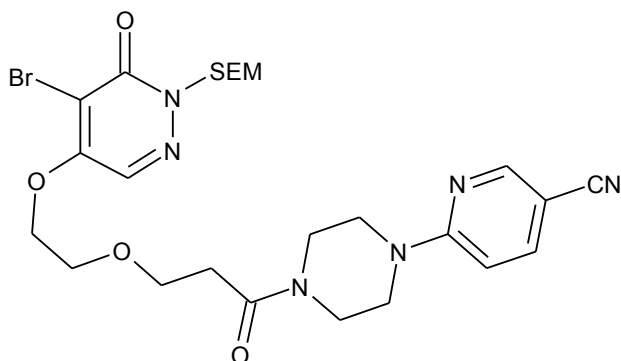
В атмосфері H₂ (г) розчин 2-[5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-іл]-1-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]етан-1-ону (3,2 г, 6,90 ммоль, 1 екв.), 10 % паладію на вугіллі (1 г, 9,40 ммоль, 1,36 екв.) в MeOH (50 мл) перемішували протягом ночі при 50 °С. Тверді речовини відфільтрували, і отриману суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням 1,7 г (66 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії. РХ-МС [M+H]⁺ 374,10.

Проміж. спол.-A18: 1-[5-(Трифторметил)піридин-2-іл]піперазин



Ця сполука було придбано з комерційних джерел: CAS [132834-58-3].

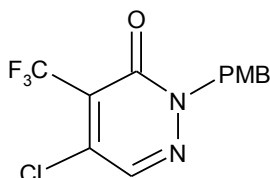
Проміж. спол.-A19: 6-[4-(3-[2-[(5-Бром-6-оксо-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси]етокси]пропанол)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: 6-[4-(3-[2-[(5-Бром-6-оксо-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси]етокси]пропаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

5 Розчин 4-бром-5-(2-гідроксисетокси)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-
дигідропіридазин-3-ону (1,0 г, 2,74 ммоль, 1 екв.), Cs₂CO₃ (2,652 г, 8,14 ммоль, 2,97 екв.) і
Проміж. спол.-A25 (0,99 г, 4,09 ммоль, 1,49 екв.) в ДМФА (20 мл) перемішували протягом 24 год.
при кімн. темп. Реакційну суміш потім погасили додаванням 20 мл води, і отриманий розчин
екстрагували 3 × 30 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом
натрію. Органічні шари концентрували при зниженому тиску, і залишок наносили на
10 силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (9/1), з отриманням 350 мг (21 %)
зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-MC [M+H]⁺ 609,16.

Проміж. спол.-A20: 5-Хлор-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он



Стадія 1: 4,5-Дибром-2-[(4-метоксифеніл)метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

До розчину 4,5-дибром-2,3-дигідропіридазин-3-ону (250 г, 984,71 ммоль, 1 екв.) у ДМФА (2,5 л) додавали NaH (59,1 г, 1477,07 ммоль, 1,50 екв., 60 %) декількома порціями при 0-10 °С з подальшим додаванням 1-(хлорметил)-4-метоксibenзолу (230,3 г, 1470,53 ммоль, 1,49 екв.) при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 3 год. при кімн. темп. Реакційну суміш потім погасили додатком 5 л води/льоду і екстрагували 2 × 2,5 л ДХМ. Органічні шари об'єднували і концентрували. Тверді речовини промивали MeOH (500 мл × 2) з отриманням 290 г (79 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. PX-MC [M+H]⁺ 378,00.

25 Стадія 2: 5-метокси-2-[(4-метоксифеніл)метил]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин 4,5-дибром-2-[(4-метоксифеніл)метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (290 г, 775,33 ммоль, 1 екв.), гідроксиду калію (130,5 г, 2326,00 ммоль, 3,00 екв.) в MeOH (2,5 л) перемішували протягом 2 год. при кімн. темп. Отриману суміш концентрували до 500 мл, і тверді речовини збирали фільтрацією. Отриманий фільтр-пресний корж суспендували протягом 1 год. у воді (1 л) з отриманням 232 г (92 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС [M+H]⁺ 326,90.

Стадія 3: 5-метокси-2-[(4-метоксифеніл)метил]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин 4-бром-5-метокси-2-[(4-метоксифеніл)метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (232 г, 713,49 ммоль, 1 екв.), метил-2,2-дифтор -2-сульфоацетату (411,2 г, 2140,44 ммоль, 3,00 екв.) і CuI (67,9 г, 356,52 ммоль, 0,50 екв.) в NMP (1,2 л) перемішували протягом 3 год. при 100 °С. Потім реакційну суміш погасили додаванням 1,5 л води. Отриманий розчин екстрагували 3 × 1 л ДХМ. Органічні шари об'єднували і концентрували. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1/1). Зібрані фракції об'єднували і концентрували з отриманням сирової олії, до якої додавали 1 л води. Тверді речовини збирали фільтрацією і промивали 100 мл MeOH з отриманням 170 г (76 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. PX-МС [M+H]⁺ 315,10.

Стадія 4: 5-гідрокси-2-[(4-метоксифеніл)метил]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он

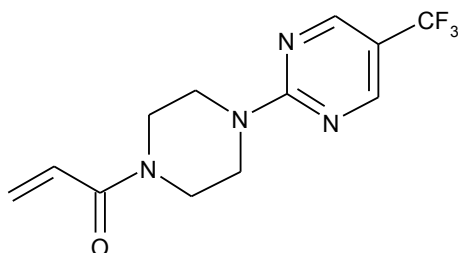
До розчину 5-метокси-2-[(4-метоксифеніл)метил]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону (170 г, 540,95 ммоль, 1 екв.) у ДМФА (850 мл) додавали TMSI (140 г, 699,67 ммоль,

1,29 екв.) по краплях при 20 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 20 год. при 85 °С. Реакційну суміш потім погасили додаванням 850 мл води, і отриманий розчин екстрагували 3 × 850 мл ДХМ, і органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію. Органічні шари концентрували у вакуумі і неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі, а потім перекристалізовували з MtBE з отриманням 120 г (74 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС [M+H]⁺ 301,07.

Стадія 5: 5-Хлор-2-[(4-метоксифеніл)метил]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он

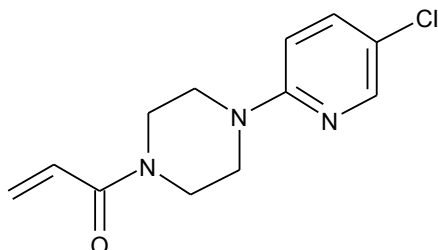
До розчину 5-гідрокси-2-[(4-метоксифеніл)метил]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону (110 г, 366,38 ммоль, 1 екв.) у ДМФА (550 мл) додавали оксалілхлорид (93 г, 732,75 ммоль, 2,00 екв.) по краплях при 0-5 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 8 год. при кімн. темп. Потім реакційну суміш погасили додаванням 550 мл води. Тверді речовини збирали фільтрацією з отриманням 108 г (93 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС [M+H]⁺ 319,04 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (30 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,22 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,33 – 7,22 (м, 2H), 6,94 – 6,84 (м, 2H), 5,18 (с, 2H), 3,71 (с, 3H).

Проміж. спол.-A21: 1-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]проп-2-ен-1-он



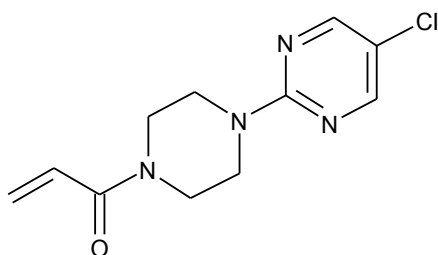
Розчин Проміж. спол.-A2 (2,2 г, 7 ммоль, 1 екв.), ТЕА (2,924 г, 29 ммоль, 4 екв.) і проп-2-еноїлхлориду (1,954 г, 11 ммоль, 10,00 екв.) в MeOH (20 мл) перемішували протягом 4,5 год. при 0 °С. Тверді речовини відфільтрували і промивали 30 мл х 2 EtOAc. Органічні шари потім об'єднували, концентрували, а потім наносили на колонку з силікагелем із хлороформом/метанолом (11/1) з отриманням 1,83 г (58 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС [M+H]⁺ 287,25.

Проміж. спол.-A22: 1-[4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]проп-2-ен-1-он

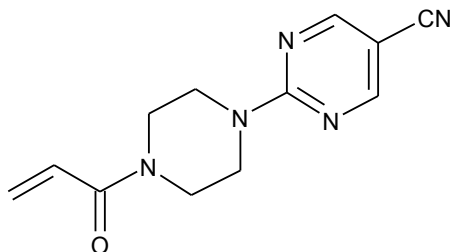


Розчин Проміж. спол.-A5 (2,4 г, 8,92 ммоль, 1,00 екв.), ТЕА (4 г, 39,5 ммоль, 4,00 екв.) і проп-2-еноїлпроп-2-еноату (3,64 г, 28,9 ммоль, 3,00 екв.) в ДХМ (20 мл) перемішували протягом 1,5 год. при кімн. темп. Розчинник концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 1280 мг (57 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС [M+H]⁺ 252,09.

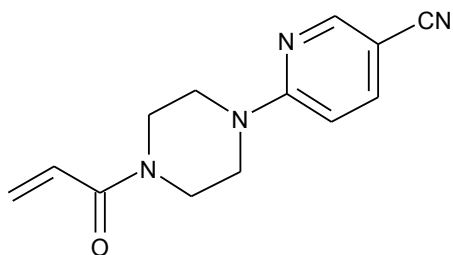
Проміж. спол.-A23: 1-[4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]проп-2-ен-1-он



- Розчин Проміж. спол.-А3 (1 г, 3,70 ммоль, 1,00 екв.), ТЕА (1,5 г, 14,82 ммоль, 4,00 екв.) і проп-2-еноїлпроп-2-еноату (700 мг, 5,55 ммоль, 1,50 екв.) в ДХМ (20 мл) перемішували протягом 1 год. при кімн. темп. Розчинник концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (2:3), з отриманням 720 мг (77 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС [M+H]⁺ 253,07.
- Проміж. спол.-А24: 2-[4-(Проп-2-еноїл)піперазин-1-іл]піримідин-5-карбонітрил

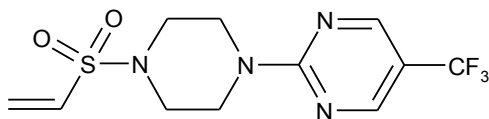


- Розчин Проміж. спол.-А1 (6,4 г, 33,82 ммоль, 1 екв.), проп-2-еноїлпроп-2-еноату (5,1 г, 40,44 ммоль, 1,20 екв.) і ТЕА (6,8 г, 67,20 ммоль, 1,99 екв.) в ДХМ (40 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі, потім отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (7:3), з отриманням 3,6 г (43,75 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС [M+H]⁺: 244,12.
- Проміж. спол.-А25: 6-[4-(Проп-2-еноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

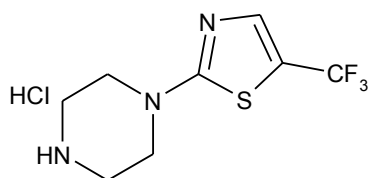


- Проп-2-еноїлпроп-2-еноат (17,42 г, 138,132 ммоль, 1,30 екв.) додавали до розчину Проміж. спол.-А4 (20 г, 106,251 ммоль, 1 екв.) і ТЕА (32,25 г, 318,752 ммоль, 3 екв.) в ДХМ (500 мл) при -40 °С. Отриманий розчин перемішували протягом додаткової 1 год. при -40 °С. Реакцію погасили 500 мл води і екстрагували 2 × 500 мл ДХМ. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (70:30), з отриманням 16,4 г (64 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС [M+H]⁺ 243,13.

Проміж. спол.-А26: 5-(трифторметил)-2-(4-(вінілсульфоніл)піперазин-1-іл)піримідин



- Розчин Проміж. спол.-А2, 2-хлоретан-1-сульфонілхлориду і ТЕА (305,0 мг, 3,02 ммоль, 3,50 екв.) у ДХМ (6 мл) перемішували протягом 2 год. при кімн. темп. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску, і залишок елювали на силікагелевій колонці EtOAc/петролейним етером (1:5), з отриманням 210 мг (75,7 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС [M+H]⁺ 323,07.
- Проміж. спол.-А27: 1-[5-(трифторметил)-1,3-тіазол-2-іл]піперазин гідрохлорид



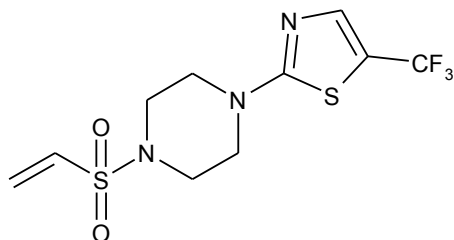
Стадія 1: Трет-бутил-4-(5-(трифторметил)тіазол-2-іл)піперазин-1-карбоксилат

Розчин 2-бром-5-(трифторметил)тіазолу (3,00 г, 12,9 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату (2,41 г, 12,9 ммоль, 1,00 екв.) і Cs_2CO_3 (8,43 г, 25,9 ммоль, 2,00 екв.) в NMP (20,0 мл) перемішували протягом 1 год. при 110 °С. Реакційну суміш потім погасили додаванням 50 мл води і екстрагували 3 × 50 мл EtOAc. Після концентрування при зниженому тиску залишок очищали хроматографією на силікагелі EtOAc/петролейним етером (15/85) з отриманням 2,56 г (95 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338,11.

Стадія 2: 1-[5-(трифторметил)-1,3-тіазол-2-іл]піперазин гідрохлорид

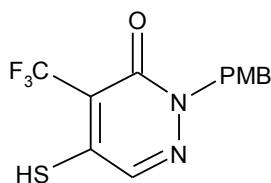
Розчин трет-бутил-4-(5-(трифторметил)тіазол-2-іл)піперазин-1-карбоксилату (2,50 г, 7,41 ммоль, 1,00 екв.) і HCl (газ) в 1,4-діоксані (20,0 мл) перемішували протягом 30 хв при кімн. темп. Отриману суміш концентрували в вакуумі з отриманням 2,26 г (95 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 274,03.

Проміж. спол.-A28: 5-(трифторметил)-2-(4-(вінілсульфоніл)піперазин-1-іл)тіазол



Розчин Проміж. спол.-A27 (2,25 г, 9,48 ммоль, 1,00 екв.), TEA (4,80 г, 0,047 ммоль, 5 екв.) і 2-хлоретан-1-сульфонілхлориду (1,86 г, 0,011 ммоль, 1,20 екв.) в ДХМ (30,0 мл) перемішували протягом 1 год. при 0 °С на бані вода/лід. Реакційну суміш погасили додатком MeOH з подальшим концентруванням при зниженому тиску. Залишок очищали силікагелевою колонкою з EtOAc/петролейним етером (18/82) з отриманням 1,74 г (54,9 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 328,03.

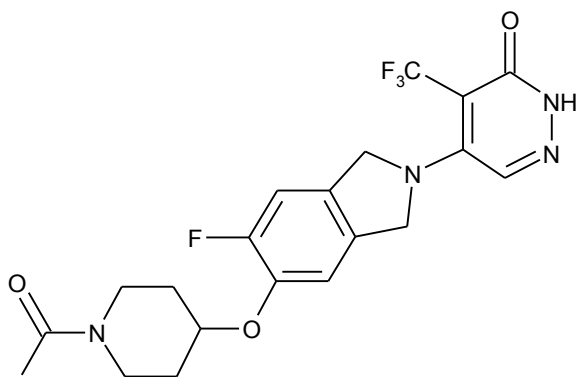
Проміж. спол.-A29: 5-меркапто-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он



Розчин Проміж. спол.-A20 (2 г, 6,3 ммоль, 1 екв.), NaHS (1,4 г, 25,1 ммоль, 4 екв.) і TEA (1,9 г, 18,9 ммоль, 3 екв.) в EtOH (10 мл) перемішували протягом 40 хв при 70 °С. Після концентрування при зниженому тиску залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, з отриманням 1,8 г (90,7 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 317,06.

Синтез прикладів сполук

Приклад 1: 5-[5-[(1-ацетилпіперидин-4-іл)окси]-6-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



Стадія 1: Синтез 1-бром-4,5-біс(бромметил)-2-фторбензолу

Розчин 1-бром-2-фтор-4,5-диметилбензолу (5 г, 24,62 ммоль, 1 екв.), NBS (10,85 г, 60,96 ммоль, 2,476 екв.), AIBN (1,98 г, 12,06 ммоль, 0,490 екв.) в CCl_4 (50 мл) перемішували протягом 12 год. при 80 °C. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, з отриманням 5,4 г (61 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 360,80 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез 5-бром-6-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндолу

Розчин 1-бром-4,5-біс (бромметил)-2-фторбензолу (3 г, 8,31 ммоль, 1 екв.) у NH_3/MeOH (300 мл, 1M) перемішували протягом 2 год. при 5 °C. Отриману суміш концентрували з отриманням 2,8 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 215,97 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез 5-(5-бром-6-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-бром-6-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндолу (1,2 г, 5,55 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-А6 (2,17 г, 6,60 ммоль, 1,188 екв.), TEA (1,7 г, 16,80 ммоль, 3,025 екв.) в EtOH (40 мл) перемішували протягом 2 год. при 80 °C. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (15/85), з отриманням 870 мг (30,81 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 510,06 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез 5-(5-фтор-6-гідрокси-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-(5-бром-6-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (850 мг, 1,67 ммоль, 1 екв.), LiOH·H₂O (154,6 мг, 3,68 ммоль, 2,203 екв.), ВНМРО (287 мг, 0,84 ммоль, 0,5 екв.), Cu(acac)₂ (220 мг, 0,84 ммоль, 0,5 екв.) у ДМСО (16 мл) і H₂O (4 мл) перемішували протягом 2 год. при 80 °C. Потім реакційну суміш погасили додаванням 20 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3 × 30 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували і висушували над безводним сульфатом натрію. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (25/75), з отриманням 260 мг (35 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 446,14 [M+H]⁺.

Стадія 5: Синтез трет-бутил-4-([6-фтор-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату

Розчин 5-(5-фтор-6-гідрокси-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (260 мг, 0,58 ммоль, 1 екв.), трет-бутил-4-йодпіперидин-1-карбоксилату (362,6 мг, 1,17 ммоль, 1,997 екв.), K₂CO₃ (126 мг, 0,91 ммоль, 1,562 екв.) у ДМФА (20 мл) перемішували протягом 12 год. при 80 °C. Потім реакційну суміш погасили додаванням 20 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3 × 30 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували і висушували над безводним сульфатом натрію. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (20/80), з отриманням 500 мг (неочищеного) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 629,25 [M+H]⁺.

Стадія 6: Синтез 5-[5-фтор-6-(піперидин-4-ілокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

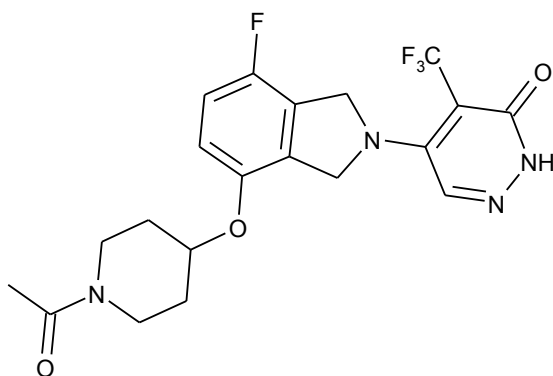
Розчин трет-бутил-4-([6-фтор-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату (500 мг, 0,80 ммоль, 1 екв.) в HCl/діоксані (5 мл)

перемішували протягом 12 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, з отриманням 330 мг (неочищеного) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 399,25 [M+H]⁺.

5 Стадія 7: Синтез 5-[5-[(1-ацетилпіперидин-4-іл)окси]-6-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-[5-фтор-6-(піперидин-4-ілокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону (330 мг, 0,83 ммоль, 1 екв.), As_2O (85,2 мг, 0,83 ммоль, 1,007 екв.), TEA (372 мг, 3,68 ммоль, 4,438 екв.) в ДХМ (5 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (44 мг, 12 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 441,39 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ : 12,52 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,29 (дд, J=11,8, 9,4 Гц, 2H), 4,90 (шир., 4H), 4,59 (дт, J=8,0, 4,2 Гц, 1H), 3,83 (дд, J=13,3, 6,4 Гц, 1H), 3,73 – 3,61 (м, 1H), 3,59-3,47(м, 1H), 3,39 – 3,13 (м, 1H), 2,01-1,81 (м, 5H), 1,88– 1,42 (м, 2H).

15 Приклад 2: 5-[4-[(1-ацетилпіперидин-4-іл)окси]-7-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



20

Стадія 1: Синтез 2-бензил-4-бром-7-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндолу

Розчин 1-бром-2,3-біс(бромметил)-4-фторбензолу (2,2 г, 6,10 ммоль, 1 екв.), фенолметанаміну (0,66 г, 6,16 ммоль, 1,010 екв.), KHCO_3 (1,5 г, 14,98 ммоль, 2,457 екв.) у ACN (200 мл) перемішували протягом 3 год. при 75 °C на масляній бані. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (5/95), з отриманням 660 мг (35 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 306,02 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез 2-бензил-4-фтор-7-метокси-2,3-дигідро-1H-ізоіндолу

30 Розчин MeOH (5 мл), 2-бензил-4-бром-7-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндолу (700 мг, 2,29 ммоль, 1 екв.), $\text{Pd}_2(\text{аліл})_2\text{Cl}_2$ (56,0 мг, 0,15 ммоль, 0,067 екв.), RockPhos (107,2 мг, 0,23 ммоль, 0,100 екв.), Cs_2CO_3 (1492,1 мг, 4,58 ммоль, 2,003 екв.) у толуені (12 мл) перемішували протягом 3 год. при 80 °C на масляній бані в атмосфері азоту. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (5/95), з отриманням 500 мг (85 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 258,12 [M+H]⁺.

35 Стадія 3: Синтез 2-бензил-7-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-олу

40 Розчин 2-бензил-4-фтор-7-метокси-2,3-дигідро-1H-ізоіндолу (500 мг, 1,94 ммоль, 1 екв.) у ДХМ (5 мл) перемішували при 0 °C. До нього по краплях додавали BBr_3 (5 мл, 52,89 ммоль, 27,217 екв.) при перемішуванні при 0 °C. Отриманий розчин перемішували протягом 12 год. при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили додаванням 10 мл води. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (15/85), з отриманням 456 мг (96,5 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 244,11 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез 7-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-олу гідрохлориду

45 Розчин 2-бензил-7-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-олу (400 мг, 1,64 ммоль, 1 екв.), Pd/C (40,1 мг), HCl (1M, 3 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі. Це дало 210 мг (67 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 154,06 [M+H]⁺.

Стадія 5: Синтез 5-(4-фтор-7-гідрокси-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 7-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-олу гідрохлориду (100 мг, 0,53 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-А6 (214 мг, 0,65 ммоль, 1,234 екв.), TEA (194,7 мг, 1,92 ммоль, 3,648 екв.) в EtOH (3 мл) перемішували протягом 2 год. при 80 °С на масляній бані. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером, з отриманням 140 мг (60 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 446,14 [M+H]⁺.

Стадія 6: Синтез трет-бутил-4-([7-фтор-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іл]окси)піперидин-1-карбоксилату

Розчин 5-(4-фтор-7-гідрокси-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (400 мг, 0,90 ммоль, 1 екв.), трет-бутил-4-йодпіперидин-1-карбоксилату (558 мг, 1,79 ммоль, 1,997 екв.), K₂CO₃ (193,8 мг, 1,40 ммоль, 1,562 екв.) у ДМФА (5 мл) перемішували протягом 4 днів при 80 °С. Потім реакційну суміш погасили додаванням 5 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3 × 30 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували і висушували над безводним сульфатом натрію. Органічний шар концентрували в вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (50/50), з отриманням 130 мг (23 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 629,27 [M+H]⁺.

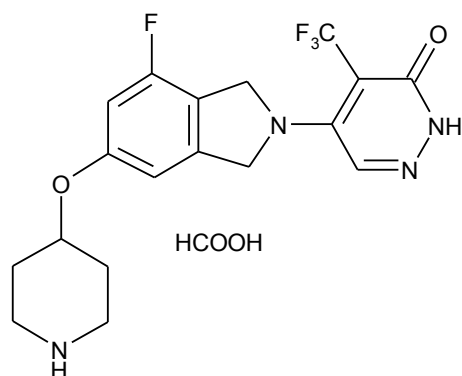
Стадія 7: Синтез 5-[4-фтор-7-(піперидин-4-ілокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин трет-бутил-4-([7-фтор-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іл]окси)піперидин-1-карбоксилату (130 мг, 0,21 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (10 мл) перемішували протягом 16 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 80 мг (96 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 399,14 [M+H]⁺.

Стадія 8: Синтез 5-[4-[(1-ацетилпіперидин-4-іл)окси]-7-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин TEA (90 мг, 0,89 ммоль, 3,00 екв.), 5-[4-фтор-7-(піперидин-4-ілокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону (80 мг, 0,20 ммоль, 1,00 екв.), Ac₂O (20,65 мг, 0,20 ммоль, 1,00 екв.) в ДХМ (5 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (18,5 мг, 21 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 441,39 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц) δ 12,56 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,15-7,07 (м, 2H), 5,02 (с, 2H), 4,92 (с, 2H), 4,68 (дт, J=6,6, 3,4 Гц, 1H), 3,74 – 3,57 (м, 2H), 3,45 – 3,32 (м, 2H), 2,02 (с, 3H), 2,00 – 1,84 (м, 2H), 1,72 – 1,51 (м, 2H).

Приклад 3: 5-[4-фтор-6-(піперидин-4-ілокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он; мурашина кислота



Стадія 1: синтез метил-4-бром-2-(бромметил)-6-фторбензоату

Розчин метил-4-бром-6-фтор-2-метилбензоату (10 г, 40,48 ммоль, 1,00 екв.), NBS (7,23 г, 40,62 ммоль, 1,10 екв.) і AIBN (3,33 г, 20,28 ммоль, 0,50 екв.) в CCl₄ (150 мл) перемішували протягом 12 год. при 80 °С, а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі й неочищений

продукт очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, з отриманням 10 г (76 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС (IEP, m/z): 324,88 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 2: Синтез 5-бром-7-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-ону

Розчин 4-бром-2-(бромметил)-6-фторбензоату (10 г, 30,68 ммоль, 1,00 екв.) у NH_3 (газоподібний)/MeOH (40 мл, 7М) перемішували протягом 40 хв при 40 °С, а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 9,1 г (неочищений) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини металевого відтінку. PX-МС (IEP, m/z): 230,04 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 3: Синтез трет-бутил-5-бром-7-фтор-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-карбоксилату

До розчину 5-бром-7-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-ону (9,1 г, 39,56 ммоль, 1,00 екв.) і DMAP (977 мг, 8,00 ммоль, 0,20 екв.) в ТГФ (70 мл), додавали $(\text{Boc})_2\text{O}$ (12,99 г, 59,52 ммоль, 1,50 екв.), і отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин концентрують у вакуумі. Неочищений продукт очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, з отриманням 5,7 г (44 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (IEP, m/z): 330,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 4: Синтез 6-бром-4-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндолу

В атмосфері азоту до розчину трет-бутил 5-бром-7-фтор-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-карбоксилату (5,7 г, 17,26 ммоль, 1,00 екв.) і NaBH₄ (7,9 г, 208,83 ммоль, 12,00 екв.) в ТГФ (60 мл) по краплях додавали $\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}$ (36,9 г, 15,00 екв., 1М), а потім отриманий розчин перемішували протягом 3 год. при 70 °С. Отриманий розчин погасили додаванням 200 мл води, екстрагували 3 × 200 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували, промивали 1 × 200 мл сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, а потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи ДХМ/метанолом (2:3), з отриманням 2,05 г (55 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини металевого відтінку. PX-МС (IEP, m/z): 216,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 5: Синтез 5-(6-бром-4-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 6-бром-4-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндолу (2,05 г, 9,49 ммоль, 1,00 екв.), 5-хлор-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (3,12 г, 9,49 ммоль, 1,00 екв.) і TEA (2,88 г, 28,46 ммоль, 3,00 екв.) в етанолі (20 мл) перемішували протягом 2 год. при 60 °С, а потім отриманий розчин концентрують у вакуумі, а потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:5), з отриманням 2,1 г (44 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-коричневої твердої речовини. PX-МС (IEP, m/z): 508,39 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 6: Синтез 5-(4-фтор-6-гідрокси-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-(6-бром-4-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (2 г, 3,93 ммоль, 1,00 екв.), ВМРО (135 мг, 0,41 ммоль, 0,10 екв.), $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (103 мг, 0,39 ммоль, 0,10 екв.) і LiOH·H₂O (363 мг, 8,64 ммоль, 2,20 екв.), ДМСО (20 мл) і води (5 мл) перемішували протягом 12 год. при 80 °С, а потім тверді речовини відфільтрували, і отриманий розчин розбавляли 100 мл H₂O, екстрагували 3 × 100 мл EtOAc і органічні шари об'єднували, промивали 1 × 100 мл сольовим розчином і концентрували у вакуумі, а потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (3:1), з отриманням 680 мг (39 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді зеленої твердої речовини. PX-МС (IEP, m/z): 446,14 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

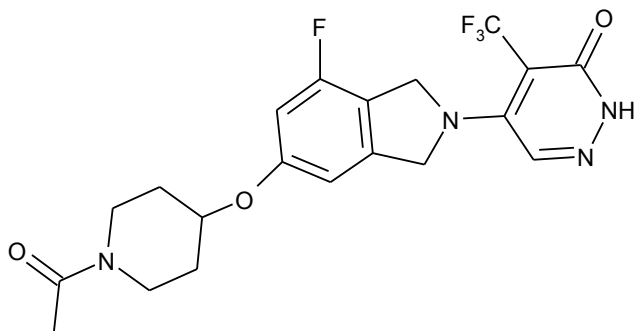
Стадія 7: Синтез трет-бутил-4-([7-фтор-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-5-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату

Розчин 5-(4-фтор-6-гідрокси-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (300 мг, 0,67 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил-4-йодпіперидин-1-карбоксилату (629 мг, 2,02 ммоль, 3,00 екв.) і карбонату калію (279 мг, 2,02 ммоль, 3,00 екв.) в ДМФА (5 мл) перемішували протягом 12 год. при 80 °С, а потім отриманий розчин розбавляли 50 мл H₂O, екстрагували 3 × 50 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували, промивали 1 × 50 мл сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, а потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (3:1), з отриманням 153 мг (36 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС (IEP, m/z): 629,27 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 8: Синтез 5-[4-фтор-6-(піперидин-4-ілокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону; мурашина кислота

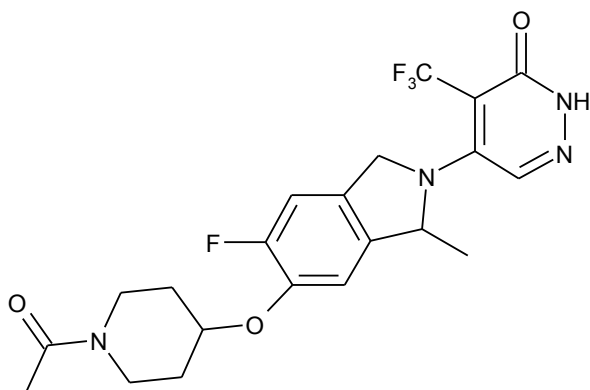
Розчин трет-бутил-4-([7-фтор-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл)окси]піперидин-1-карбоксилату (135 мг, 0,21 ммоль, 1,00 екв.) в HCl (газоподібний)/діоксані (6 мл, 4M) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі, а потім неочищений продукт додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (34,2 мг, 36 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 399,05 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 12,54 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,87 (д, J=11,4 Гц, 1H), 4,96 (д, J=12,2 Гц, 4H), 4,53 (діастереотопн., 1H), 3,05 (діастереотопн., 2H), 2,79 (діастереотопн., 2H), 2,01-1,97 (м, 2H), 1,62-1,60 (м, 2H).

Приклад 4: 5-[6-[(1-ацетилпіперидин-4-іл)окси]-4-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



Розчин 5-[4-фтор-6-(піперидин-4-ілокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону; мурашина кислота (110 мг, 0,28 ммоль, 1,00 екв.), ТЕА (90 мг, 0,89 ммоль, 3,00 екв.) і Ac₂O (150 мг, 1,47 ммоль, 5,00 екв.) у ДХМ (20 мл) перемішували протягом 4 год. при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі, а потім залишок очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку з'єднання (18,3 мг, 15 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 441,05 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 12,56 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 6,92 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=11,2, 2,0 Гц, 1H), 4,96 (д, J=12,2 Гц, 4H), 4,63 (дт, J=8,1, 4,3 Гц, 1H), 3,88-3,84 (м, 1H), 3,69-3,64 (м, 1H), 3,32-3,30 (м, 1H), 3,22-3,14 (м, 1H), 2,01 (с, 3H), 1,94-1,88 (м, 2H), 1,67-1,56 (м, 1H), 1,53-1,39 (м, 1H).

Приклад 5: 5-[6-[(1-ацетилпіперидин-4-іл)окси]-5-фтор-1-метил-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



Стадія 1: синтез 4-бром-2-(бромметил)-5-фторбензоату

Розчин метил-4-бром-5-фтор-2-метилбензоату (9,5 г, 38,45 ммоль, 1,00 екв.), AIBN (3,15 г, 19,18 ммоль, 0,50 екв.), NBS (10,31 г, 57,93 ммоль, 1,50 екв.) в CCl₄ (100 мл) перемішували протягом 1 протягом ночі при 80 °C. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1/50), з отриманням 12,5 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної олії жовтого кольору. РХ-МС (ІЕР, m/z): 324,88 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез 5-бром-6-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-ону

Розчин метил-4-бром-2-(бромметил)-5-фторбензоату (12,5 г, 38,35 ммоль, 1,00 екв.) у NH₃/MeOH (150 мл, 7M) перемішували протягом 3 год. при 40 °C. Тверді речовини збирали

фільтрацією, після отриманий розчин охолоджували до кімнатної температури. Це дало 7,1 г (80 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. РХ-МС (ІЕР, m/z): 229,95 [M+H]⁺.

5 Стадія 3: Синтез трет-бутил-5-бром-6-фтор-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-карбоксилату
Розчин 5-бром-6-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-ону (7,1 г, 30,87 ммоль, 1,00 екв.), 4-
диметиламінопіридину (759 мг, 6,21 ммоль, 0,20 екв.), (Вос)₂O (8 г, 36,66 ммоль, 1,20 екв.) у ТГФ
(100 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш
погасили додаванням 100 мл води. Отриманий розчин екстрагували 2 × 100 мл EtOAc, і
органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Це дало 9,8 г (96 %) зазначеної в
10 заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. РХ-МС (ІЕР, m/z): 330,01 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез трет-бутил-5-бром-6-фтор-3-метил-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-карбоксилату

Розчин трет-бутил-5-бром-6-фтор-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-карбоксилату (500 мг,
1,51 ммоль, 1,00 екв.) у ТГФ (5 мл) перемішували при -70 °С. Потім йшло додавання NaHMDS
15 до ТГФ (1,8 мл, 1,20 екв., 1M) при перемішуванні при -70 °С. Отриманий розчин перемішували
протягом 30 год. при -70 °С. До нього додавали йодметан (213,7 мг, 1,51 ммоль, 1,00 екв.).
Отриманий розчин перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Потім реакційну
суміш погасили додаванням 10 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3 × 10 мл EtOAc, і
органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву
20 колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1/15), з отриманням 210 мг (40 %) зазначеної в
заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 344,02 [M+H]⁺.

Стадія 5: Синтез трет-бутил-6-бром-5-фтор-1-метил-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-карбоксилату

Розчин трет-бутил 5-бром-6-фтор-3-метил-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-карбоксилату
(210 мг, 0,61 ммоль, 1,00 екв.), NaBH₄ (220 мг, 5,97 ммоль, 10,00 екв.), ВН₃.Et₂O (0,86 мл, 12,00
25 екв.) у ТГФ (5 мл) перемішували протягом 3 год. при 70 °С. Потім реакційну суміш погасили
додаванням 10 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3 × 10 мл EtOAc, і органічні шари
об'єднували. Отриману суміш промивали 2 × 10 мл сольового розчину. Отриману суміш
концентрували у вакуумі. Це дало 180 мг (89 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої
олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 330,04 [M+H]⁺.

30 Стадія 6: Синтез 6-бром-5-фтор-1-метил-2,3-дигідро-1H-ізоіндол гідрохлориду

Розчин трет-бутил-6-бром-5-фтор-1-метил-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-карбоксилату (180 мг,
0,55 ммоль, 1,00 екв.) у HCl/діоксані (5 мл, 4M) перемішували протягом 2 годин при кімнатній
температурі. Тверді речовини збирали фільтрацією з отриманням 130 мг (89 %) зазначеної в
заголовку сполуки у вигляді неочищеної олії жовтого кольору. РХ-МС (ІЕР, m/z): 229,99 [M+H]⁺.

35 Стадія 7: Синтез 5-(6-бром-5-фтор-1-метил-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-
2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-хлор-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-
ону (161 мг, 0,49 ммоль, 1,00 екв.), TEA (100 мг, 0,99 ммоль, 2,00 екв.), 6-бром-5-фтор-1-метил-
2,3-дигідро-1H-ізоіндол гідрохлориду (130 мг, 0,49 ммоль, 1,00 екв.) в етанолі (5 мл)
40 перемішували протягом 3 год. при 40 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок
наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1/6), з отриманням
114 мг (45 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 522,08
[M+H]⁺.

Стадія 8: Синтез 5-(5-фтор-6-гідрокси-1-метил-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-
45 (трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-(6-бром-5-фтор-1-метил-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-
(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1,5 г, 2,87 ммоль, 1,00 екв.), ВНМРО
(472 мг, 1,43 ммоль, 0,50 екв.), Cu(асас)₂ (376 мг, 1,44 ммоль, 0,50 екв.), LiOH·H₂O (241 мг, 5,74
50 ммоль, 2,00 екв.) у ДМСО (20 мл) і воді (5 мл) перемішували протягом 2 год. при 80 °С. Потім
реакційну суміш погасили додаванням 50 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3 × 20 мл
EtOAc, і органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили на
силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1/3), з отриманням 136 мг (10 %)
зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 460,19
[M+H]⁺.

55 Стадія 9: Синтез трет-бутил-4-([6-фтор-3-метил-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-
(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-
іл]окси)піперидин-1-карбоксилату

Розчин 5-(5-фтор-6-гідрокси-1-метил-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-
(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (136 мг, 0,30 ммоль, 1,00 екв.),
60 карбонату калію (81,6 мг, 0,59 ммоль, 2,00 екв.), трет-бутил 4-йодпіперидин-1-карбоксилату (276

мг, 0,89 ммоль, 3,00 екв.) в ДМФА (10 мл) перемішували протягом 3 днів при 80 °С. Потім реакційну суміш погасили додаванням 10 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3 × 10 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1/4), з отриманням 190 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної олії жовтого кольору. РХ-МС (ІЕР, m/z): 643,29 [M+H]⁺.

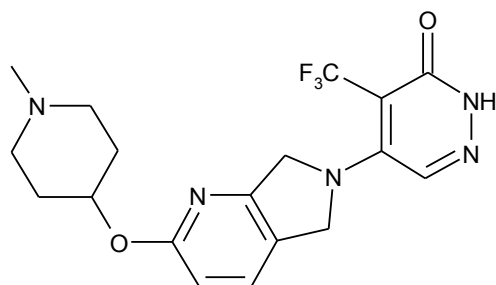
Стадія 10: Синтез 5-[5-фтор-1-метил-6-(піперидин-4-ілокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин трет-бутил-4-([6-фтор-3-метил-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату (180 мг, 0,28 ммоль, 1 екв.) в HCl/діоксані (5 мл) перемішували протягом 12 год. при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 200 мг (неочищеного) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії.

Стадія 11: Синтез 5-[6-[(1-ацетилпіперидин-4-іл)окси]-5-фтор-1-метил-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-[5-фтор-1-метил-6-(піперидин-4-ілокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону (120 мг, 0,29 ммоль, 1 екв.), оцтового ангідриду (30 мг, 0,29 ммоль, 1,010 екв.), TEA (131 мг, 1,29 ммоль, 4,449 екв.) в ДХМ (5 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (9,9 мг, 7,5 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 455,42 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц,) δ: 12,60 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 5,64 (д, J=6,9 Гц, 1H), 5,05 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,80-4,65 (шир., 1H), 4,50 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,90-4,75 (м, 1H), 3,73 – 3,56 (м, 1H), 3,40-3,20 (м, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,95 – 1,80 (м, 2H), 1,72 – 1,80 (м, 2H), 1,49 – 1,43 (м, 3H).

Приклад 6: 5-[2-[(1-метилпіперидин-4-іл)окси]-5H, 6H, 7H-піроло[3,4-b]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



Стадія 1: Синтез 5-[2-хлор-5H, 6H, 7H-піроло[3,4-b]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 2-хлор-5H, 6H, 7H-піроло[3,4-b]піридин-6-ілгідрохлориду (5 г, 26,31 ммоль, 1,00 екв.), TEA (8 г, 79,06 ммоль, 3,00 екв.), 5-хлор-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (14,3 г, 43,49 ммоль, 1,00 екв.) в EtOH (30 мл) перемішували протягом 2 год. при 80 °С. Розчинник концентрують у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1/4), з отриманням 9,3 г (79 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 447,12 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез 5-[2-гідрокси-5H, 6H, 7H-піроло[3,4-b]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-[2-хлор-5H, 6H, 7H-піроло[3,4-b]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1,2 г, 2,69 ммоль, 1,00 екв.), t-BuBrettphos (196 мг, 0,15 екв.), K₃PO₄ (1,711 г, 8,06 ммоль, 3,00 екв.), Pd(OAc)₂ (61 мг, 0,27 ммоль, 0,10 екв.) у діоксані (15 мл) і воді (5 мл) в атмосфері азоту перемішували протягом 2 год. при 100 °С. Розчинник концентрують у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи ДХМ/метанолом (9/1), з отриманням 700 мг (61 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 429,15 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез трет-бутил-4-([6-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-5H, 6H, 7H-піроло[3,4-b]піридин-2-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату

Розчин 5-[2-гідрокси-5H, 6H, 7H-піроло[3,4-b]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-

(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (500 мг, 1,17 ммоль, 1,00 екв.), Ag_2CO_3 (640 мг, 2,00 екв.), трет-бутил-4-йодпіперидин-1-карбоксилату (1 г, 3,21 ммоль, 3,00 екв.) у ДМФА (15 мл) перемішували протягом 4 год. при 80 °С. Отриманий розчин розбавляли 15 мл води і екстрагували 3 × 15 мл EtOAc, органічні шари об'єднували. Отриманий розчин

5 висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1/4), з отриманням 500 мг (73 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 612,28 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез 5-[2-(піперидин-4-ілокси)-5Н, 6Н, 7Н-піроло[3,4-б]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин трет-бутил-4-([6-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-5Н, 6Н, 7Н-піроло[3,4-б]піридин-2-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату (500 мг, 0,82 ммоль, 1,00 екв.) в HCl/діоксані (20 мл, 4М) перемішували протягом ночі при 25 °С. Отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 200 мг (64 %) зазначеної в заголовку

15 сполуки у вигляді неочищеної олії жовтого кольору. РХ-МС (ІЕР, m/z): 382,14 [M+H]⁺.

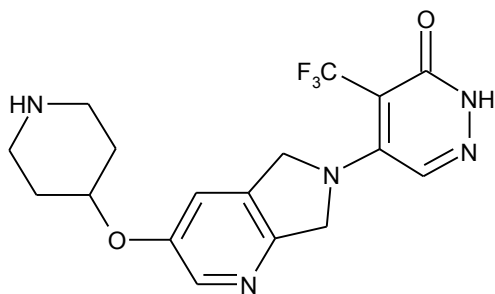
Стадія 5: Синтез 5-[2-[(1-метилпіперидин-4-іл)окси]-5Н, 6Н, 7Н-піроло[3,4-б]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-(2-(піперидин-4-ілокси)-5,7-дигідро-6Н-піроло[3,4-б]піридин-6-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3 (2Н)-ону (200 мг, 0,52 ммоль, 1,00 екв.), (НСНО)_n (45 мг, 3,00 екв.), оцтової кислоти (60 мг, 1,00 ммоль, 2,00 екв.), NaBH_3CN (95 мг, 1,51 ммоль, 3,00 екв.) у MeOH (5 мл) перемішували протягом ночі при 25 °С. Після концентрування залишок додатково очищали

20 препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (27,8 мг, 13 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (m/z): 396,16 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ: 8,08 (с, 1Н), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 6,74 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 5,12 (дк, J=8,1, 4,1 Гц, 1Н), 5,02 (с, 2Н), 4,92 (с, 2Н),

25 2,78 (м, 2Н), 2,35 (м, 5Н), 2,09 (дд, J=11,9, 7,5 Гц, 2Н), 1,86 (кд, J=11,8, 10,1, 3,5 Гц, 2Н).

Приклад 7: 5-[3-(піперидин-4-ілокси)-5Н, 6Н, 7Н-піроло[3,4-б]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



Стадія 1: Синтез 5-[3-бром-5Н, 6Н, 7Н-піроло[3,4-б]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 3-бром-5Н, 6Н, 7Н-піроло[3,4-б]піридину гідрохлориду (1 г, 4,25 ммоль, 1,00 екв.) в етанолі (5 мл), 5-хлор-4-(трифторметил)-2-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1,6 г, 4,87 ммоль, 1,15 екв.) і TEA (1,2 мл) перемішували протягом 1 год. при 80 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:2). Це дало 1,5 г (72 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 491,07 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез 5-[3-гідрокси-5Н, 6Н, 7Н-піроло[3,4-б]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-[3-бром-5Н, 6Н, 7Н-піроло[3,4-б]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1 г, 2,04 ммоль, 1,00 екв.), Pd(OAc)₂ (92 мг, 0,41 ммоль, 0,20 екв.), t-BuBrettphos (200 мг), K_3PO_4 (1,3 г, 6,12 ммоль, 3,01 екв.) у діоксані/H₂O (12,5 мл) перемішували протягом 4 год. при 80 °С в інертній атмосфері азоту. Отриманий розчин екстрагували 250 мл EtOAc. Отриману суміш промивали 2 × 50 мл води і 1 × 50 мл сольового розчину. Органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з ДХМ/метанолом (9:1). Це дало 680 мг (78 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 429,16 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез трет-бутил-4-([6-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-5Н, 6Н, 7Н-піроло[3,4-б]піридин-3-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату у вигляді олії.

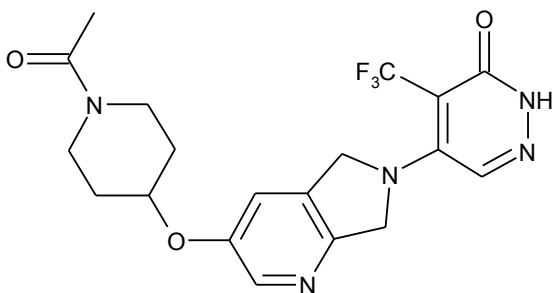
Розчин 5-[3-гідрокси-5Н, 6Н, 7Н-піроло[3,4-*b*]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (190 мг, 0,44 ммоль, 1,00 екв.), Ag_2CO_3 (370 мг) і трет-бутил-4-йодпіперидин-1-карбоксилату (450 мг, 1,45 ммоль, 3,26 екв.) у ДМФА (5 мл) перемішували протягом 2 год. при 80 °С. Тверді речовини відфільтрували.

Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з ДХМ/метанолом (95:5). Це дало 60 мг (22 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді олії. РХ-МС (ІЕР, *m/z*): 612,28 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 4: Синтез 5-[3-(піперидин-4-ілокси)-5Н, 6Н, 7Н-піроло[3,4-*b*]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

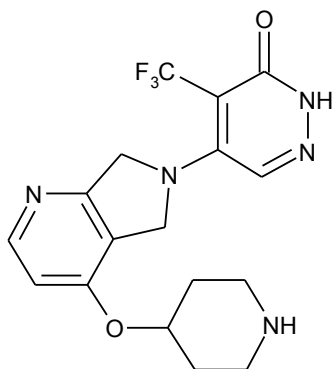
До перемішаного розчину трет-бутил-4-([6-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-5Н, 6Н, 7Н-піроло[3,4-*b*]піридин-3-іл]окси)піперидин-1-карбоксилату (60 мг, 0,10 ммоль, 1,00 екв.) в ДХМ (5 мл) додавали трифтороцтову кислоту (2 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (13,1 мг, 35 %) у вигляді білої твердої речовини металевого відтінку. РХ-МС (ІЕР, *m/z*): 382,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,17 (д, $J=2,7$ Гц, 1Н), 8,02 (с, 1Н), 7,50 (д, $J=2,6$ Гц, 1Н), 4,93 (с, 2Н), 4,86 (с, 2Н), 4,49 (тт, $J=8,6, 3,9$ Гц, 1Н), 3,05 – 2,95 (м, 2Н), 2,71 – 2,60 (м, 2Н), 2,00 – 1,90 (м, 2Н), 1,58 – 1,44 (м, 2Н).

Приклад 8: 5-[3-[(1-ацетилпіперидин-4-іл)окси]-5Н, 6Н, 7Н-піроло[3,4-*b*]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



До перемішаного розчину 5-[3-(піперидин-4-ілокси)-5Н, 6Н, 7Н-піроло[3,4-*b*]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону (150 мг, 0,39 ммоль, 1,00 екв.) в піридині (5 мл) додавали As_2O (0,5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (50,4 мг, 30 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, *m/z*): 424,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,22 (д, $J=2,6$ Гц, 1Н), 8,08 (с, 1Н), 7,53 (д, $J=2,6$ Гц, 1Н), 5,09 (с, 2Н), 4,97 (с, 2Н), 4,78 – 4,67 (м, 1Н), 3,94 – 3,73 (м, 2Н), 3,61 – 3,44 (м, 2Н), 2,14 (с, 3Н), 2,11 – 1,93 (м, 2Н), 1,88 – 1,67 (м, 2Н).

Приклад 9: 5-[4-(піперидин-4-ілокси)-5Н, 6Н, 7Н-піроло[3,4-*b*]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



Стадія 1: Синтез 5-[4-бром-5Н, 6Н, 7Н-піроло[3,4-*b*]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-хлор-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (2,3 г, 7,00 ммоль, 1,00 екв.), 4-бром-5Н, 6Н, 7Н-піроло[3,4-б]піридину гідроброміду (1,95 г, 6,97 ммоль, 1,00 екв.), TEA (3,6 г, 35,58 ммоль, 5,00 екв.) в EtOH (30 мл) перемішували протягом 2 год. при 80 °С. Розчинник концентрують у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1/4), з отриманням 1,1 г (32 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 491,06 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез 5-[4-гідрокси-5Н, 6Н, 7Н-піроло[3,4-б]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-[4-бром-5Н, 6Н, 7Н-піроло[3,4-б]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (400 мг, 0,81 ммоль, 1,00 екв.), Pd(OAc)₂ (19 мг, 0,08 ммоль, 0,10 екв.), K₃PO₄ (520 мг, 2,45 ммоль, 3,00 екв.), t-BuBrettphos (60 мг, 0,15 екв.) у діоксані (10 мл) і воді (3 мл) в атмосфері азоту перемішували протягом 2 год. при 100 °С. Розчинник концентрують у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи ДХМ/метанолом (19/1), з отриманням 215 мг (62 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 429,15 [M+H]⁺.

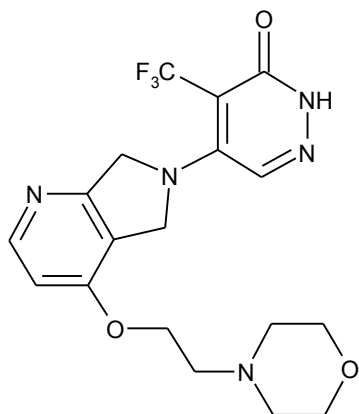
Стадія 3: Синтез трет-бутил-4-([6-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-5Н, 6Н, 7Н-піроло[3,4-б]піридин-4-іл]окси)піперидин-1-карбоксилату

Розчин 5-[4-гідрокси-5Н, 6Н, 7Н-піроло[3,4-б]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (250 мг, 0,58 ммоль, 1,00 екв.), Ag₂CO₃ (322 мг, 2,00 екв.), трет-бутил-4-йодпіперидин-1-карбоксилату (545 мг, 1,75 ммоль, 3,00 екв.) у ДМФА (15 мл) перемішували протягом 4 год. при 80 °С. Отриманий розчин розбавляли 15 мл води і екстрагували 3 × 15 мл EtOAc, органічні шари об'єднували. Отриманий розчин висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи ДХМ/метанолом (19/1), з отриманням 240 мг (67 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 612,28 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез 5-[4-(піперидин-4-ілокси)-5Н, 6Н, 7Н-піроло[3,4-б]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин трет-бутил-4-([6-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-5Н, 6Н, 7Н-піроло[3,4-б]піридин-4-іл]окси)піперидин-1-карбоксилату (240 мг, 0,39 ммоль, 1,00 екв.) в діоксані/HCl (15 мл, 4 М) перемішували протягом 1 протягом ночі при 25 °С. Після концентрування залишок очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (31,5 мг, 21 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 382,14 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ: 8,36 (д, J=6,0 Гц, 1Н), 8,11 (с, 1Н), 7,07 (д, J=6,1 Гц, 1Н), 5,03 (д, J=11,7 Гц, 4Н), 4,78 (дк, J=8,3, 4,1 Гц, 1Н), 3,11 (дт, J=12,9, 4,6 Гц, 2Н), 2,79 (ддд, J=12,7, 9,2, 3,2 Гц, 2Н), 2,39 – 1,85 (м, 2Н), 1,75 (дтд, J=13,0, 8,9, 3,8 Гц, 2Н).

Приклад 10: 5-[4-[2-(морфолін-4-іл)етокси]-5Н, 6Н, 7Н-піроло[3,4-б]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он



Стадія 1: Синтез 5-[4-[2-(морфолін-4-іл)етокси]-5Н, 6Н, 7Н-піроло[3,4-б]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

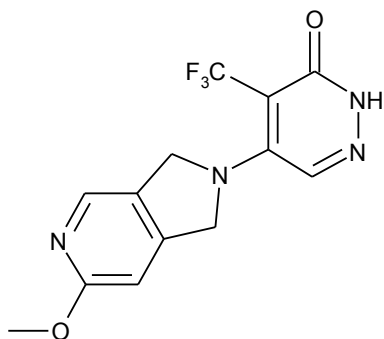
Розчин 5-[4-гідрокси-5Н, 6Н, 7Н-піроло[3,4-б]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (200 мг, 0,47 ммоль, 1,00 екв.),

Ag₂CO₃ (387 мг, 3,00 екв.), NaI (140 мг, 2,00 екв.), 4-(2-хлоретил)морфоліну (280 мг, 1,87 ммоль, 4,00 екв.) у ДМФА (15 мл) перемішували протягом 2 год. при 80 °С. Отриманий розчин розбавляли 15 мл води і екстрагували 3 × 15 мл EtOAc, органічні шари об'єднували. Отриманий розчин висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи ДХМ/метанолом (9/1), з отриманням 200 мг (79 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 542,23 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез 5-[4-[2-(морфолін-4-іл)етокси]-5Н, 6Н, 7Н-піроло[3,4-б]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-[4-[2-(морфолін-4-іл)етокси]-5Н, 6Н, 7Н-піроло[3,4-б]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (80 мг, 0,15 ммоль, 1,00 екв.) в діоксані/HCl (15 мл, 4 М) перемішували протягом ночі при 25 °С. Після концентрування залишок очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (22,6 мг, 37 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 412,15 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ: 8,40 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 8,11 (с, 1Н), 7,06 (д, J=6,0 Гц, 1Н), 5,04 (д, J=11,1 Гц, 4Н), 4,38 (т, J=5,5 Гц, 2Н), 3,91 – 3,56 (м, 4Н), 2,89 (т, J=5,4 Гц, 2Н), 2,77 – 2,51 (м, 4Н).

Приклад 11: 5-[6-метокси-1Н, 2Н, 3Н-піроло[3,4-с]піридин-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



Стадія 1: Синтез 5-[6-хлор-1Н, 2Н, 3Н-піроло[3,4-с]піридин-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-хлор-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (6 г, 18,25 ммоль, 1,00 екв.), ТЕА (5,5 г, 54,35 ммоль, 3,00 екв.), 6-хлор-1Н, 2Н, 3Н-піроло[3,4-с]піридину гідрохлориду (3,5 г, 18,32 ммоль, 1,00 екв.) в етанолі (70 мл) перемішували протягом 3 год. при 80 °С. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (4/6), з отриманням 4,9 г (60 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 447,12 [M+H]⁺.

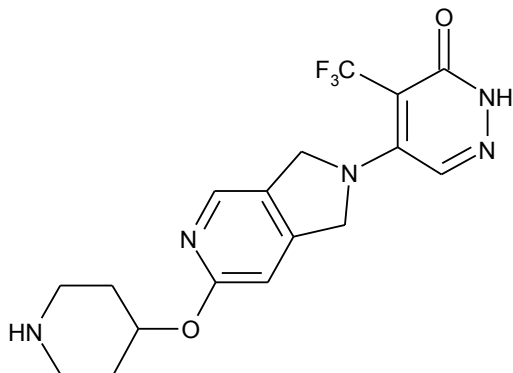
Стадія 2: Синтез 5-[6-метокси-1Н, 2Н, 3Н-піроло[3,4-с]піридин-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-[6-хлор-1Н, 2Н, 3Н-піроло[3,4-с]піридин-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (500 мг, 1,12 ммоль, 1,00 екв.), [Pd(аліл)Cl]₂ (41 мг, 0,11 ммоль, 0,10 екв.), Rockphos (53 мг, 0,11 ммоль, 0,10 екв.), Cs₂CO₃ (730 мг, 2,24 ммоль, 2,00 екв.), метанол (76 мг, 2,37 ммоль, 2,12 екв.) у толуені (10 мл) перемішували протягом 3 год. в атмосфері азоту при 80 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (3/7), з отриманням 336 мг (68 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 443,16 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез 5-[6-метокси-1Н, 2Н, 3Н-піроло[3,4-с]піридин-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-[6-метокси-1Н, 2Н, 3Н-піроло[3,4-с]піридин-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (336 мг, 0,76 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (10 мл) перемішували протягом 12 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи Н₂О/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (44,3 мг, 19 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 313,25 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,56 (с, 1Н), 8,19 (д, J=1,1 Гц, 1Н), 8,00 (с, 1Н), 6,88 – 6,83 (м, 1Н), 4,98-4,93 (м, 4Н), 3,86 (с, 3Н).

Приклад 12: 5-[6-(піперидин-4-ілокси)-1Н, 2Н, 3Н-піроло[3,4-с]піридин-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он.



5

Стадія 1: Синтез 5-[6-гідрокси-1Н, 2Н, 3Н-піроло[3,4-с]піридин-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-[6-хлор-1Н, 2Н, 3Н-піроло[3,4-с]піридин-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (2,5 г, 5,59 ммоль, 1,00 екв.), Pd(OAc)₂ (125 мг, 0,56 ммоль, 0,10 екв.), T-Bubrettphos (407 мг, 0,84 ммоль, 0,15 екв.), K₃PO₄ (2,4 г, 11,31 ммоль, 2,00 екв.) у діоксані (40 мл) і воді (4 мл) перемішували протягом 3 год. при 100 °С. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи ДХМ/метанолом (9/1), з отриманням 890 мг (37 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 429,15 [M+H]

Стадія 2: Синтез трет-бутил-4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-1Н, 2Н, 3Н-піроло[3,4-с]піридин-6-іл]окси)піперидин-1-карбоксилату

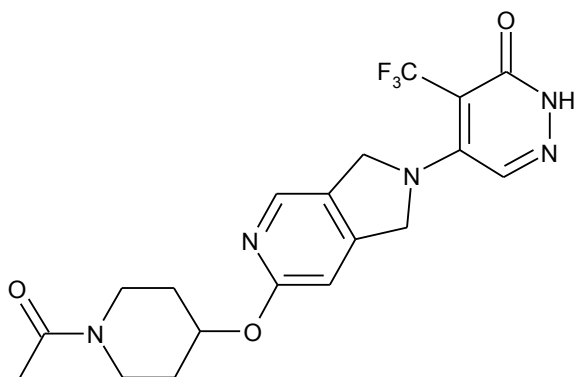
Розчин 5-[6-гідрокси-1Н, 2Н, 3Н-піроло[3,4-с]піридин-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (870 мг, 2,03 ммоль, 1,00 екв.), Ag₂CO₃ (1,13 г, 2,00 екв.), трет-бутил-4-йодпіперидин-1-карбоксилату (1,27 г, 4,08 ммоль, 2,00 екв.) у ДМФА (25 мл) перемішували протягом 10 год. при 80 °С. Отриманий розчин розбавляли 20 мл води і екстрагували 3 × 100 мл EtOAc. Органічні шари об'єднували, промивали 3 × 100 мл сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (3/7), з отриманням 1,21 г (97 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 612,28 [M+H].

Стадія 3: Синтез 5-[6-(піперидин-4-ілокси)-1Н, 2Н, 3Н-піроло[3,4-с]піридин-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5 трет-бутил-4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-1Н, 2Н, 3Н-піроло[3,4-с]піридин-6-іл]окси)піперидин-1-карбоксилату (1,21 г, 1,98 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (20 мл) перемішували протягом 2,5 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (17,3 мг, 2 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 382,35 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ: 8,17 – 8,11 (м, 1Н), 8,07 (с, 1Н), 6,81 (д, J=1,1 Гц, 1Н), 5,14 (дт, J=8,6, 4,5 Гц, 1Н), 5,02 (м, 4Н), 3,16 – 3,07 (м, 2Н), 2,79 (ддд, J=12,7, 9,4, 3,2 Гц, 2Н), 2,13 – 2,01 (м, 2Н), 1,72 (дтд, J=13,0, 9,0, 3,8 Гц, 2Н).

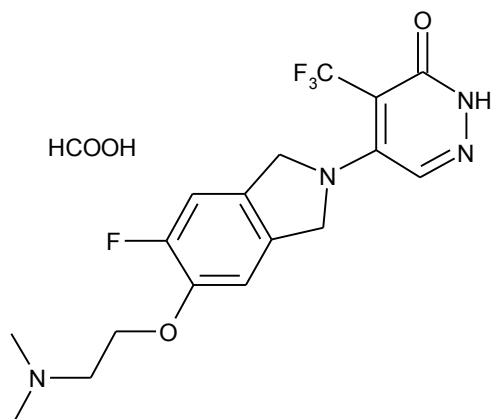
Приклад 13: 5-[6-(піперидин-4-ілокси)-1Н, 2Н, 3Н-піроло[3,4-с]піридин-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он

40



Розчин 5-[6-(піперидин-4-ілокси)-1H, 2H, 3H-піроло[3,4-с]піридин-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону (290 мг, 0,76 ммоль, 1,00 екв.), ТЕА (154 мг, 1,52 ммоль, 2,00 екв.), As_2O (93 мг, 0,91 ммоль, 1,20 екв.) у ДХМ (10 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (100,1 мг, 31 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 424,39[M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ: 8,18 – 8,11 (м, 1H), 8,06 (с, 1H), 6,82 (д, J=1,0 Гц, 1H), 5,28 (дк, J=7,5, 3,7 Гц, 1H), 4,89 (м, 4H), 3,98 – 3,83 (м, 1H), 3,79 (ддд, J=11,5, 7,3, 3,8 Гц, 1H), 3,48 (дд, J=15,3, 6,4 Гц, 2H), 2,13 (с, 3H), 2,11 – 1,94 (м, 2H), 1,89 – 1,65 (м, 2H).

Приклад 14: 5-[5-[2-(диметиламіно)етокси]-6-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он; мурашина кислота



Стадія 1: Синтез 5-(5-фтор-6-гідроксиізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піридазин-3 (2H)-ону.

Розчин 5-(5-бром-6-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (508 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.), $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (27 мг, 0,10 екв.), ВНМРО (35 мг, 0,10 екв.), $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (89 мг, 3,72 ммоль, 2,10 екв.), води (1 мл) в ДМСО (4 мл) перемішували протягом 3 год. при 80 °С. Розчин погасили 20 мл води, потім екстрагували EtOAc (3 × 30 мл), і органічні шари об'єднали. Після концентрування у вакуумі залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc /петролейним етером (7:3), з отриманням 180 мг (40 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 446,15 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез 5-[5-[2-(диметиламіно)етокси]-6-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

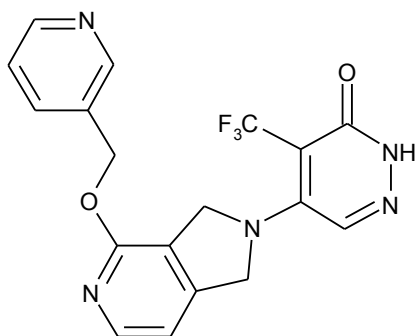
Розчин 5-(5-бром-6-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (254 мг, 0,50 ммоль, 1,00 екв.), 2-(диметиламіно)етан-1-ол (222,5 мг, 2,50 ммоль, 5,00 екв.), $[\text{Pd}(\text{аліл})\text{Cl}]_2$ (18,3 мг, 0,05 ммоль, 0,10 екв.), Rockphos (23,4 мг, 0,05 ммоль, 0,10 екв.), Cs_2CO_3 (326 мг, 1,00 ммоль, 2,00 екв.) у толуені (20 мл) перемішували протягом 3 год. при 80 °С. Отриману суміш концентрували, залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc /петролейним етером (5/95), з отриманням 97 мг (38 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої олії. РХ-МС (ІЕР,

m/z): 517,00 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез 5-[5-[2-(диметиламіно)етокси]-6-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону; мурашина кислота

Розчин 5-[5-[2-(диметиламіно)етокси]-6-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (88 мг, 0,17 ммоль, 1,00 екв.) в HCl/діоксані (15 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (19,5 мг, 26 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 387,10 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,46 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,24 – 7,21 (м, 2H), 5,04-5,01 (м, 4H), 4,39 (т, J=5,1 Гц, 2H), 3,52 – 3,40 (м, 2H), 2,87 (с, 6H).

Приклад 15: 5-[4-(піридин-3-ілметокси)-1H, 2H, 3H-піроло[3,4-с]піридин-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



Стадія 1: Синтез 2-бром-3,4-біс(бромметил)піридину

Розчин 2-бром-3,4-диметилпіридину (5 г, 26,87 ммоль, 1,00 екв.), NBS (10 г, 56,19 ммоль, 2,00 екв.) і AIBN (2,22 г, 13,52 ммоль, 0,50 екв.) в CCl₄ (40 мл) перемішували протягом 2 год. при 80 °C, а потім отриманий розчин концентрують у вакуумі, а потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (2:98), з отриманням 5,7 г (62 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді червоної олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 341,81 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез 4-бром-2-[(4-метилбензол)сульфоніл]-1H, 2H, 3H-піроло[3,4-с]піридину

Розчин 2-бром-3,4-біс(бромметил)піридину (2,7 г, 7,85 ммоль, 1,00 екв.) і гідриду натрію (380 мг, 15,83 ммоль, 1,20 екв.) у ДМФА (20 мл) додавали TosNH₂ (1,485 г, 1,10 екв.), а потім отриманий розчин перемішували протягом 0,5 год. при 0 °C, і перемішували протягом 1 год. при 25 °C, а потім отриманий розчин погасили додаванням 50 мл води, екстрагували 3 × 15 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (3:7), з отриманням 2 г (72 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 353,23 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез 4-бром-1H, 2H, 3H-піроло[3,4-с]піридину гідроброміду

Розчин 4-бром-2-[(4-метилбензол)сульфоніл]-1H, 2H, 3H-піроло[3,4-с]піридину (2 г, 5,66 ммоль, 1,00 екв.) і фенолу (3,2 г, 6,00 екв.) в 48 % HBr/HOAc (5 мл) і оцтової кислоти (10 мл) перемішували протягом 1 протягом ночі при 90 °C, а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі, і неочищений продукт очищали перекристалізацією з EtOAc з отриманням 1,4 г (88 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 199,05 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез (5-[4-бром-1H, 2H, 3H-піроло[3,4-с]піридин-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 4-бром-1H, 2H, 3H-піроло[3,4-с]піридину гідроброміду (1,4 г, 5,00 ммоль, 1,00 екв.), 5-хлор-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (2,55 г, 7,76 ммоль, 1,10 екв.) і TEA (2,15 г, 21,25 ммоль, 3,00 екв.) в етанолі (15 мл) перемішували протягом 2 год. при 60 °C, а потім отриманий розчин концентрують у вакуумі, а потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (4:6), з отриманням 400 мг (16 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді темно-зеленої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 491,38 [M+H]⁺.

Стадія 5: Синтез 5-[4-(піридин-3-ілметокси)-1H, 2H, 3H-піроло[3,4-с]піридин-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

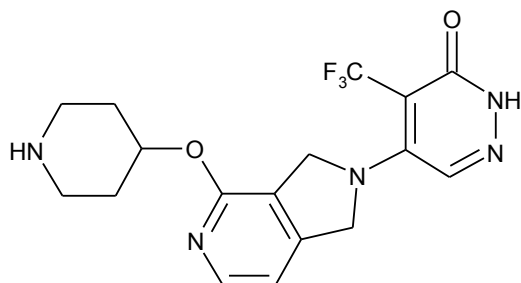
Розчин 5-[4-бром-1H, 2H, 3H-піроло[3,4-с]піридин-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-

(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (150 мг, 0,31 ммоль, 1,00 екв.), $(\text{Pd}(\text{аліл})\text{Cl})_2$ (14 мг, 0,10 екв.), Rockphos (11 мг, 0,10 екв.), піридин-3-ілметанолу (134 мг, 1,23 ммоль, 4,00 екв.) і Cs_2CO_3 (200 мг, 0,61 ммоль, 2,00 екв.) у толуені (5 мл) перемішували протягом 2 год. при 80 °C в атмосфері азоту, а потім отриманий розчин концентрують у вакуумі, а потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (6:4), з отриманням 80 мг (50 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 520,19 [M+H]⁺.

Стадія 6: Синтез 5-[4-(піридин-3-ілметокси)-1Н, 2Н, 3Н-піроло[3,4-с]піридин-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-[4-(піридин-3-ілметокси)-1Н, 2Н, 3Н-піроло[3,4-с]піридин-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (200 мг, 0,38 ммоль, 1,00 екв.) в HCl/діоксані (5 мл, 4М) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі, а потім залишок очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (2,7 мг, 2,0 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 390,15 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ 8,71 (д, J=1,6Гц, 1Н), 8,54 (дд, J=4,8, 1,6Гц, 1Н), 8,16 (д, J=5,6Гц, 1Н), 8,07 (с, 1Н), 7,90 (д, J=8,0Гц, 1Н), 7,43 (дд, J=8,4, 4,8Гц, 1Н), 7,13 (д, J=5,2Гц, 1Н), 5,51 (с, 2Н), 4,97 (д, J=11,6Гц, 4Н).

Приклад 16: 5-[4-(піперидин-4-ілокси)-1Н, 2Н, 3Н-піроло[3,4-с]піридин-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



Стадія 1: Синтез 5-[4-бром-1Н, 2Н, 3Н-піроло[3,4-с]піридин-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин (4-бром-1Н, 2Н, 3Н-піроло[3,4-с]піридину гідроброміду (700 мг, 2,50 ммоль, 1,00 екв.), TEA (1,07 г, 10,57 ммоль, 3,00 екв.), 5-хлор-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1,25 г, 3,80 ммоль, 1,10 екв.) в етанолі (20 мл, 1,00 екв.) перемішували протягом 2 год. при 60 °C. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (4/6), з отриманням 300 мг (24 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді темно-зеленої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 493,06 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез 5-[4-гідрокси-1Н, 2Н, 3Н-піроло[3,4-с]піридин-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-[4-бром-1Н, 2Н, 3Н-піроло[3,4-с]піридин-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (440 мг, 0,90 ммоль, 1,00 екв.), t-BuBrettphos (65 мг, 0,15 екв.), K_3PO_4 (571 мг, 2,69 ммоль, 3,00 екв.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20 мг, 0,09 ммоль, 0,10 екв.) в діоксані (5 мл) і воді (1 мл) перемішували протягом 1 год. при 100 °C. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи етил ДХМ/метанолом (95/5), з отриманням 125 мг (33 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 429,15 [M+H]

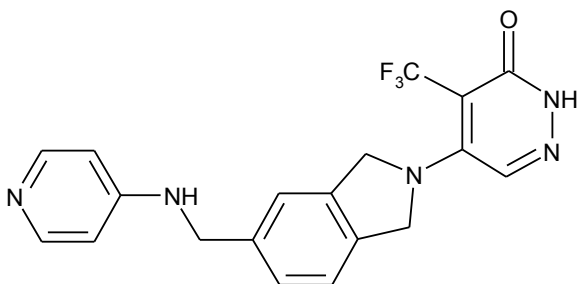
Стадія 3: Синтез трет-бутил-4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-1Н, 2Н, 3Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл]окси)піперидин-1-карбоксилату

Розчин 5-[4-гідрокси-1Н, 2Н, 3Н-піроло[3,4-с]піридин-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (115 мг, 0,27 ммоль, 1,00 екв.), Ag_2CO_3 (149 мг, 0,54 ммоль, 2,00 екв.), трет-бутил-4-йодпіперидин-1-карбоксилату (168 мг, 0,54 ммоль, 2,00 екв.) у ДМФА (10 мл) перемішували протягом 48 годин при 80 °C. Отриманий розчин розбавляли 20 мл води і екстрагували 3 × 20 мл EtOAc. Органічні шари об'єднували, промивали 3 × 40 мл сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 . Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1/1), з отриманням 146 мг (89 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 612,28 [M+H].

Стадія 4: Синтез 5-[4-(піперидин-4-ілокси)-1Н, 2Н, 3Н-піроло[3,4-с]піридин-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5 трет-бутил-4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-1Н, 2Н, 3Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл]окси)піперидин-1-карбоксилату (146 мг, 0,24 ммоль, 1,00 екв.) в метанолі (2 мл) і хлороводні/Et₂O (10 мл) перемішували протягом 4 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи Н₂O/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (6 мг, 7 %) у вигляді коричневої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 382,35 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,56 (с, 1Н), 8,14 – 8,03 (м, 2Н), 7,04 (д, J=5,3 Гц, 1Н), 5,18 (дт, J=9,0, 4,8 Гц, 1Н), 4,97-4,94 (м, 2Н), 4,88 – 4,83 (м, 2Н), 2,97 (дд, J=11,0, 6,4 Гц, 2Н), 2,62 (т, J=10,0 Гц, 2Н), 1,94 (дд, J=12,5, 8,1 Гц, 2Н), 1,60 – 1,47 (м, 2Н).

Приклад 17: 5-(5-[[піридин-4-іл]аміно]метил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



Стадія 1: Синтез 5-(5-бром-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-хлор-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (3,29 г, 10,01 ммоль, 1,00 екв.), 5-бром-2,3-дигідро-1Н-ізоіндолу гідрохлориду (2,35 г, 10,02 ммоль, 1,00 екв.), ТЕА (2,02 г, 19,96 ммоль, 2,00 екв.) в етанолі (50 мл) перемішували протягом 3 годин при 40 °С. Розчинник концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1/5), з отриманням 3,65 г (74 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 490,07 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез 2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-карбонітрилу

Розчин 5-(5-бром-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1,3 г, 2,65 ммоль, 1 екв.), Pd(PPh₃)₄ (0,6 г, 0,52 ммоль, 0,196 екв.), Zn (CN)₂ (0,62 г, 5,28 ммоль, 1,991 екв.) у NMP (15 мл) перемішували протягом 2 годин при 120 градусах С на масляній бані. Потім реакційну суміш погасили додаванням 20 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3 × 30 мл EtOAc, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (25/75), з отриманням 1,8 г неочищеного зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 437,15 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез 5-[5-(амінометил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-карбонітрилу (1 г, 2,29 ммоль, 1,00 екв.), паладію на вугіллі (500 мг), хлороводню (0,2 мл) в етанолі (20 мл) перемішували протягом 2 днів при 30 °С в атмосфері водню під тиском 30 атм. Тверді речовини відфільтрували та фільтрат концентрували в вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи ДХМ/метанолом (96:4), з отриманням 700 мг (69 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 441,19 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез 5-(5-[[піридин-4-іл]аміно]метил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-[5-(амінометил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (200 мг, 0,45 ммоль, 1,00 екв.), Pd₂(dba)₃.CHCl₃ (50 мг, 0,05 ммоль, 0,10 екв.), Xantphos (28 мг, 0,05 ммоль, 0,10 екв.), 4-бромпіридину (152 мг, 0,96 ммоль, 2,00 екв.), Cs₂CO₃ (315 мг, 2,00 екв.) у діоксані (15 мл) перемішували протягом 2 год. при 100 °С на масляній бані в атмосфері азоту. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи ДХМ/метанолом (9:1), з отриманням 130 мг (55 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

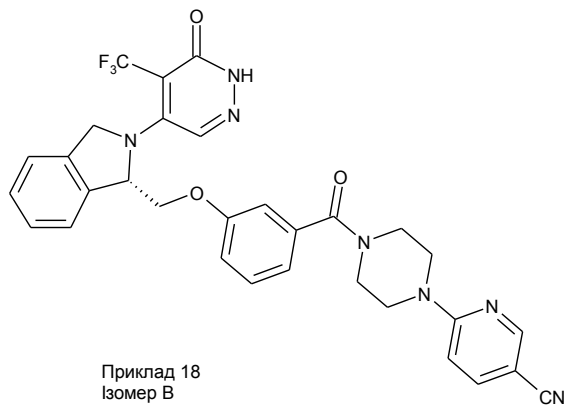
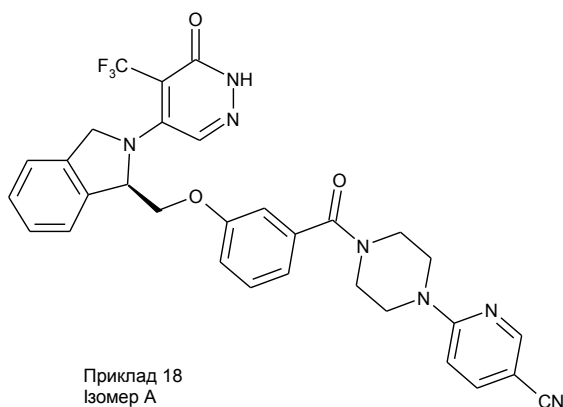
PX-МС (ІЕР, m/z): 518,21 [M+H]⁺.

Стадія 5: Синтез 5-(5-[[піридин-4-іл)аміно]метил]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-(5-[[піридин-4-іл)аміно]метил]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (130 мг, 0,25 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (20 мл) перемішували протягом 14 год. при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Значення рН розчину доводили до 9 насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Отриманий розчин екстрагували ДХМ, і органічні шари об'єднували і висушували над безводним сульфатом натрію. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи ДХМ/метанолом (9:1). Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (35,7 мг 37 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 388,13 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ: 12,52 (с, 1H), 8,00 (д, J=5,2 Гц, 3H), 7,38 – 7,27 (м, 3H), 7,25 (т, J=6,1 Гц, 1H), 6,54 – 6,48 (м, 2H), 4,95 (д, J=9,1 Гц, 4H), 4,36 (д, J=6,1 Гц, 2H).

Приклад 18 Ізомер А: 6-[4-[(3-[[(1R)-2-[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси]феніл]карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і

Приклад 18 Ізомер В: 6-[4-[(3-[[(1S)-2-[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси]феніл]карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: 5-[1-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин 5-хлор-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (Проміж. спол.-А6, 4,8 г, 14,60 ммоль, 1,00 екв.), 2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-ілметанолу гідрохлориду (2,7 г, 14,54 ммоль, 1,00 екв.) і ТЕА (4,4 г, 43,48 ммоль, 2,99 екв.) в етанолі (100 мл) перемішували протягом 1 год. при 60 °С, а потім отриманий розчин концентрують у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (45:55), з отриманням 2,9 г (45 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. PX-МС: [M+H]⁺ 442,17.

Стадія 2: Метил-3-[[2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси]бензоат

В атмосфері азоту розчин 5-[1-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (2,93 г, 6,64 ммоль, 1,00 екв.), метил-3-бромбензоату (2,84 г, 13,21 ммоль, 1,99 екв.), Pd(аліл)Cl₂ (243 мг), Rockphos (311 мг) і Cs₂CO₃ (4,3 г, 13,20 ммоль, 1,99 екв.) у толуені (100 мл) перемішували протягом 18 год. при 80 °С. Отриманий розчин концентрували у вакуумі, а потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:3), з отриманням 3 г (79 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. PX-МС: [M+H]⁺ 576,21.

Стадія 3: 3-[[2-[6-Оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси]бензойна кислота

Розчин метил-3-[[2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси]бензоату (1,15 г, 2,00 ммоль, 1,00 екв.) і LiOH (240 мг, 10,02 ммоль, 5,02 екв.) в ТГФ (12 мл) і воді (3 мл) перемішували протягом 3 год. при 60 °С. Отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок розбавляли 10 мл H₂O, а потім значення рН розчину доводили до 5 за допомогою HCl (36,5 %). Тверду речовину збирали фільтрацією з отриманням 1,1 г (98 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої

твердої речовини. РХ-МС: $[M+H]^+$ 562,19.

Стадія 4: 3-([2-[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]метокси)бензойна кислота

Розчин 3-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]метокси)бензойної кислоти (1,1 г, 1,96 ммоль, 1,00 екв.) в НСІ/діоксані (20 мл, 4М) перемішували протягом 3 год. при кімн. темп., а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 1 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної коричневої твердої речовини. РХ-МС: $[M+H]^+$ 432,11.

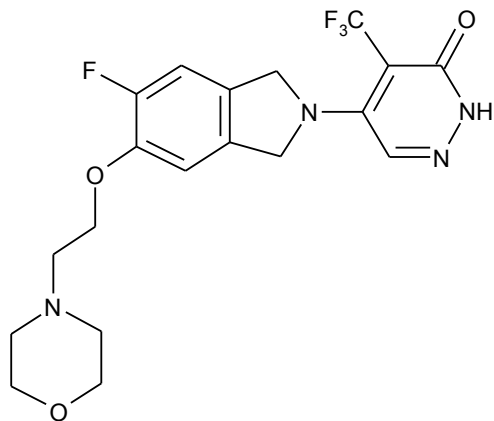
Стадія 5: 6-[4-[(3-[[[(1R)-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]метокси]феніл]карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і 6-[4-[(3-[[[(1S)-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]метокси]феніл]карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин 3-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]метокси)бензойної кислоти (500 мг, 1,16 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (528 мг, 1,39 ммоль, 1,20 екв.), DIPEA (449 мг, 3,47 ммоль, 3,00 екв.) і Проміж. спол.-А4 (240 мг, 1,27 ммоль, 1,1 екв.) в ДМФА (5 мл) перемішували протягом 2 год. при кімн. темп. Після концентрування при зниженому тиску отриманий розчин очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H_2O/ACN . Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ (CHIRAL Repaired IA, колонка 5 мкм, 0,46 × 10 см, елюючи градієнтом (суміш гексанів: ДХМ = 3:1) (0,1 % DEA):EtOH=50:50, при швидкості потоку 1 мл/хв) з виходом зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин. Абсолютна стереохімія була визначена на основі рентгенівської кристалічної структури білка, отриманої в прикладі 18 - ізомер В, яка підтвердила (S)-абсолютну стереохімію і, як було виявлено, є більш активним енантіомером.

Приклад 18 Ізомер А: 153,2 мг, 22 %, РХ-МС: $[M+H]^+$ 602,05, 1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,43 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,79 (дд, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,53-7,50 (м, 1H), 7,41-7,35 (м, 4H), 7,05-6,99 (м, 2H), 6,94-6,87 (м, 2H), 6,20 (с, 1H), 5,33 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,68 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,53 (дд, J=10,2, 3,3 Гц, 1H), 4,29 (дд, J=10,2, 6,6 Гц, 1H), 3,91-3,44 (м, 8H). tR =4,369 хв.

Приклад 18 Ізомер В: 153,3 мг, 22 %, 1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,43 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,79 (дд, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,52-7,50 (м, 1H), 7,41-7,35 (м, 4H), 7,04-6,99 (м, 2H), 6,94-6,87 (м, 2H), 6,19 (с, 1H), 5,32 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,67 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,53 (дд, J=10,2, 3,6 Гц, 1H), 4,26 (дд, J=10,2, 6,6 Гц, 1H), 3,92-3,41 (м, 8H). РХ-МС: $[M+H]^+$ 602,05. tR =5,955 хв.

Приклад 19: 5-[5-фтор-6-[2-(морфолін-4-іл)етокси]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



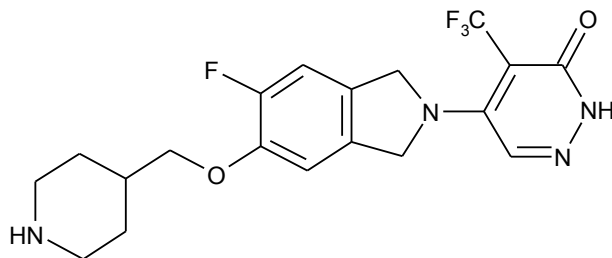
Стадія 1: Синтез 5-[5-фтор-6-[2-(морфолін-4-іл)етокси]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-(5-фтор-6-гідрокси-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (200 мг, 0,45 ммоль, 1 екв.), 4-(2-хлоретил)морфоліну гідрохлориду (99,6 мг, 0,54 ммоль, 1,192 екв.), K_2CO_3 (123,6 мг, 0,89 ммоль, 1,992 екв.) у ДМФА (10 мл) перемішували протягом 12 год. при 80 °С. Потім реакційну суміш погасили додаванням 5 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3 × 15 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували і висушували над безводним сульфатом натрію. Органічні шари концентрували в вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (90/10), з отриманням 180 мг (72 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (IEP, m/z): 559,23 $[M+H]^+$.

Стадія 2: Синтез 5-[5-фтор-6-[2-(морфолін-4-іл)етокси]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-[5-фтор-6-[2-(морфолін-4-іл)етокси]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (180 мг, 0,32 ммоль, 1 екв.) в HCl/діоксані (10 мл) перемішували протягом 12 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (52,1 мг, 37,8 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 429,38 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ: 12,55 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,27 (м, 2H), 4,91 (м, 4H), 4,18 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,64 – 3,54 (м, 4H), 3,31 (м, 2H), 2,73 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,48 (м, 2H).

Приклад 20: 5-[5-фтор-6-(піперидин-4-ілметокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



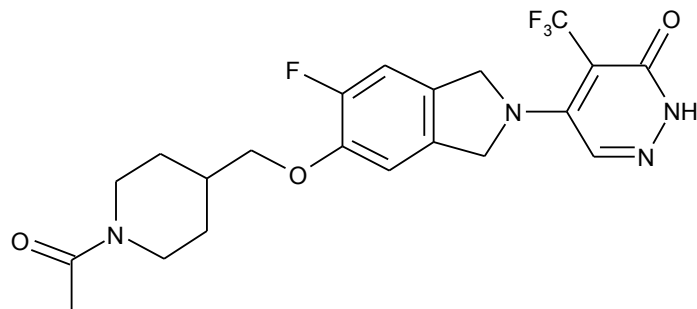
Стадія 1: Синтез трет-бутил-4-[[[6-фтор-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл]окси]метил]піперидин-1-карбоксилату

Розчин 5-(5-фтор-6-гідрокси-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1 г, 2,24 ммоль, 1,00 екв.), карбонату калію (3,1 г, 22,43 ммоль, 10,00 екв.), трет-бутил-4-(йодметил)піперидин-1-карбоксилату (4,4 г, 13,53 ммоль, 6,00 екв.) в ДМФА (15 мл) перемішували протягом 1,5 год. при 80 °С. Розчин погасили 50 мл води, потім отриманий розчин екстрагували EtOAc (3 × 60 мл), і органічні шари об'єднали. Розчин висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (5/95), з отриманням 1 г (69 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 643,30 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез 5-[5-фтор-6-(піперидин-4-ілметокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

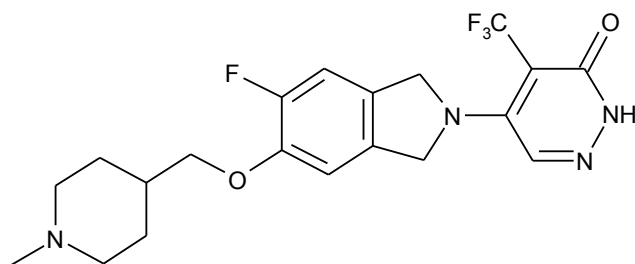
Розчин трет-бутил-4-[[[6-фтор-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл]окси]метил]піперидин-1-карбоксилату (200 мг, 0,31 ммоль, 1,00 екв.), трифтороцтової кислоти (2 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (24,2 мг, 19 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 413,10 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 7,98 (д, J=13,8 Гц, 1H), 7,28 – 7,18 (м, 2H), 4,90-4,88 (м, 4H), 3,87 (дд, J=6,4, 3,9 Гц, 2H), 3,01 – 2,95 (м, 2H), 2,45-2,44 (м, 2H), 1,84 (д, J=4,2 Гц, 1H), 1,75 – 1,58 (м, 2H), 1,22-1,13 (м, 2H).

Приклад 21: 5-[5-[(1-ацетилпіперидин-4-іл)метокси]-6-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



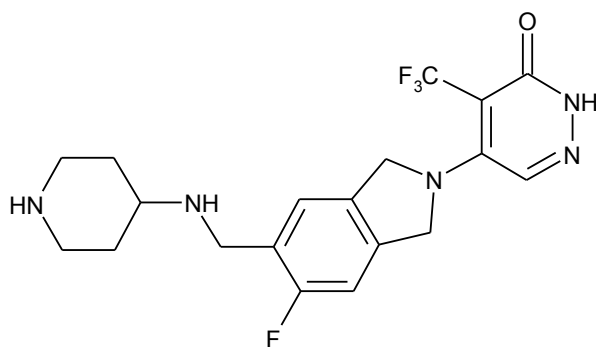
Розчин 5-[5-фтор-6-(піперидин-4-ілметокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону (325,35 мг, 0,79 ммоль, 1,00 екв.), TEA (227,25 мг, 2,25 ммоль, 4,00 екв.), As₂O (45,9 мг, 0,45 ммоль, 1,00 екв.) в ДХМ (15 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (68,2 мг, 19 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 455,05 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол- d₄, 300 МГц) δ 8,04 (с, 1H), 7,14 (дд, J=9,2, 4,7 Гц, 2H), 5,00 – 4,99 (с, 4H), 4,59 (д, J=12,9 Гц, 1H), 4,06 – 3,84 (м, 3H), 3,25 – 3,13 (м, 1H), 2,80 – 2,56 (м, 1H), 2,13 (с, 3H), 2,12 – 2,11 (м, 1H), 2,04 – 1,84 (м, 2H), 1,50 – 1,22 (м, 2H).

Приклад 22: 5-[5-фтор-6-[(1-метилпіперидин-4-іл)метокси]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



Розчин 5-[5-фтор-6-(піперидин-4-ілметокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону (150 мг, 0,36 ммоль, 1,00 екв.), (HCHO) n (62,1 мг, 3,00 екв.), оцтової кислоти (0,5 мл), NaBH₃CN (43,47 мг, 0,69 ммоль, 3,00 екв.) в метанолі (15 мл) перемішували протягом 15 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (57,9 мг, 37 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 427,10 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц) δ 8,04 (с, 1H), 7,12 (дд, J=9,2, 4,5 Гц, 2H), 4,96 (с, 4H), 3,93 (д, J=5,7 Гц, 2H), 2,95 (д, J=11,5 Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,11 (т, J=6,3 Гц, 2H), 1,98 – 1,81 (м, 3H), 1,65 – 1,26 (м, 2H).

Приклад 23: 5-(5-фтор-6-[[[піперидин-4-іл)аміно]метил]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



Стадія 1: Синтез 6-фтор-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-карбонітрил

Розчин 6-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-карбонітрил (600 мг, 3,70 ммоль, 1 екв.), 5-хлор-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1,45 г, 4,41 ммоль, 1,192 екв.), TEA (1,12 г, 11,07 ммоль, 2,991 екв.) в EtOH (15 мл) перемішували протягом 2 год. при 80 °C. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на колонку з силікагелем, елюючи EtOAc/петролейним етером (15/85), з отриманням 1,2 г (71 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 455,14 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез 5-[5-(амінометил)-6-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 6-фтор-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-карбонітрилу (3 г, 6,60 ммоль, 1 екв.), Pd/C (300

мг, 2,82 ммоль, 0,427 екв.) в EtOH (30 мл) перемішували 7 днів при кімнатній температурі в атмосфері водню. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи ДХМ/метанолом (93/7), з отриманням 1,58 г (52,2 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 459,18 [M+H]⁺.

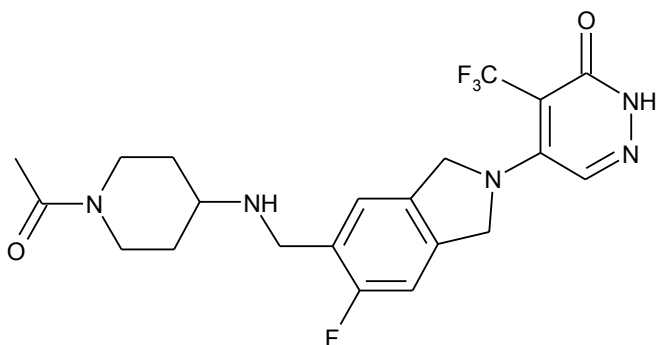
Стадія 3: Синтез трет-бутил-4-[[[6-фтор-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл]метил)аміно]піперидин-1-карбоксилату

Розчин 5-[5-(амінометил)-6-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (200 мг, 0,44 ммоль, 1 екв.), трет-бутил-4-оксопіперидин-1-карбоксилату (104,6 мг, 0,52 ммоль, 1,204 екв.), NaBH₃CN (137,34 мг, 2,19 ммоль, 5,010 екв.) у MeOH (10 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 100 мг (35,7 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 642,30 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез 5-(5-фтор-6-[[[піперидин-4-іл)аміно]метил]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин трет-бутил-4-[[[6-фтор-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл]метил)аміно]піперидин-1-карбоксилату (100 мг, 0,16 ммоль, 1 екв.) в HCl/діоксані (12 мл) перемішували протягом 12 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (20,4 мг, 31,8 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 412,40 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,01 (с, 1H), 7,48 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,21 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,95 (с, 4H), 3,77 (с, 2H), 2,91 (д, J=12,0 Гц, 2H), 2,47 – 2,33 (м, 3H), 1,77 (д, J=11,9 Гц, 2H), 1,13 (м, 2H).

Приклад 24: 5-(5-[[[1-ацетилпіперидин-4-іл)аміно]метил]-6-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону



Стадія 1: Синтез 5-(5-[[[1-ацетилпіперидин-4-іл)аміно]метил]-6-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

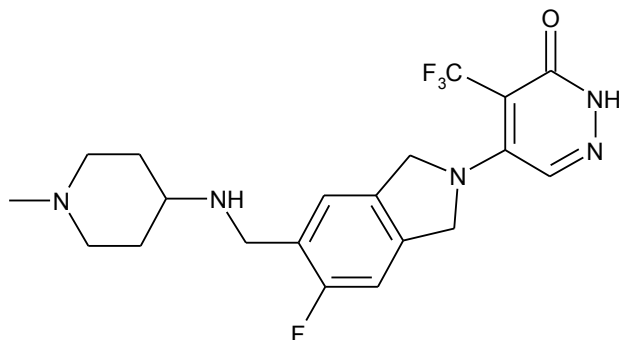
Розчин 5-[5-(амінометил)-6-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (300 мг, 0,65 ммоль, 1 екв.), 1-ацетилпіперидин-4-ону (110,6 мг, 0,78 ммоль, 1,197 екв.), NaBH₃CN (206 мг, 3,28 ммоль, 5,01 екв.) у MeOH (10 мл) перемішували 2 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 250 мг (65,5 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 584,26 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез 5-(5-[[[1-ацетилпіперидин-4-іл)аміно]метил]-6-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-(5-[[[1-ацетилпіперидин-4-іл)аміно]метил]-6-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (250 мг, 0,43 ммоль, 1 екв.) в HCl/діоксані (12 мл) перемішували протягом 12 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (70,3 мг, 36,2 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 454,43 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,56 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,49 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,21 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,95 (с, 4H), 4,14 (д, J=13,1 Гц, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,78 – 3,72 (м, 1H), 3,05 (т, J=11,3

Гц, 1H), 2,79 – 2,56 (м, 2H), 2,38-2,22(м, 1H), 1,99 (с, 3H), 1,88 – 1,72 (м, 2H), 1,33 – 1,12 (м, 2H).

Приклад 25: 5-(5-фтор-6-[[[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]метил]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону



5

Стадія 1: Синтез 5-(5-фтор-6-[[[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]метил]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-[5-(амінометил)-6-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (300 мг, 0,65 ммоль, 1 екв.), 1-метилпіперидин-4-ону (89,4 мг, 0,79 ммоль, 1,208 екв.), NaBH_3CN (206,01 мг, 3,28 ммоль, 5,010 екв.) у MeOH (10 мл) перемішували 2 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, з отриманням 200 мг (55 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 556,27 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

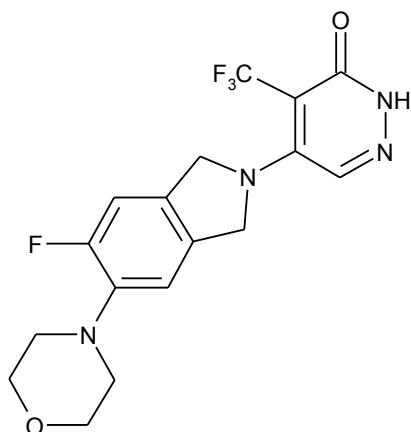
15

Стадія 2: Синтез 5-(5-фтор-6-[[[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]метил]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-(5-фтор-6-[[[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]метил]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (200 мг, 0,36 ммоль, 1 екв.) в HCl/діоксані (12 мл) перемішували протягом 12 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (41,0 мг, 26,8 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 426,42 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12,52 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,44 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,17 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,92 (с, 4H), 3,72 (с, 2H), 2,66 (д, J=11,2 Гц, 2H), 2,34 – 2,24 (м, 1H), 2,10 (с, 3H), 1,89 – 1,70 (м, 5H), 1,34 – 1,16 (м, 2H).

25

Приклад 26: 5-[5-фтор-6-(морфолін-4-іл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



30

Стадія 1: Синтез 5-[5-фтор-6-(морфолін-4-іл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-(5-бром-6-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (300 мг, 0,59 ммоль, 1 екв.), морфоліну (62 мг, 0,71 ммоль, 1,206 екв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (108 мг, 0,12 ммоль, 0,200 екв.), Xantphos (68,2 мг, 0,12 ммоль, 0,200 екв.), T-BuOK (131,7 мг, 1,17 ммоль, 1,989 екв.) у толуені (10 мл)

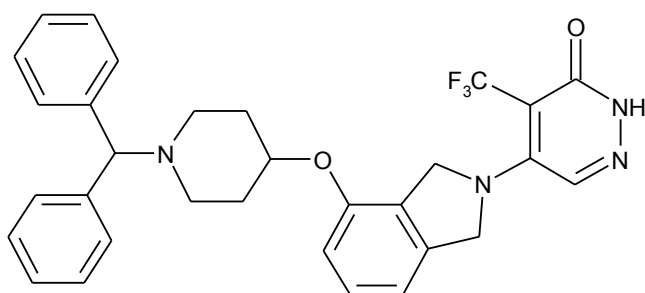
35

перемішували протягом 12 год. при 80 °С в інертній атмосфері азоту. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на колонку з силікагелем, елюючи EtOAc/петролейним етером (25/75), з отриманням 170 мг (56 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 515,20 [M+H]⁺.

5 Стадія 2: Синтез 5-[5-фтор-6-(морфолін-4-іл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-[5-фтор-6-(морфолін-4-іл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (170 мг, 0,33 ммоль, 1 екв.) в HCl/діоксані (10 мл) перемішували протягом 12 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (20,7 мг, 16,3 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 385,33 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 12,54 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,22 (д, J=12,4 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,91 (шир., 4H), 3,79-3,68 м, 4H), 3,04 – 2,94 (м, 4H).

15 Приклад 27: 5-(4-[[1-(дифенілметил)піперидин-4-іл]окси]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



20 Стадія 1: Синтез трет-бутил-4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іл]окси)піперидин-1-карбоксилату

Розчин 5-(4-гідрокси-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1,1 г, 2,57 ммоль, 1,00 екв.), карбонату калію (1,8 г, 13,02 ммоль, 5,00 екв.), трет-бутил-4-йодпіперидин-1 карбоксилату (4,0 г, 12,86 ммоль, 5,00 екв.) в ДМФА (30 мл) перемішували протягом 3 днів при 80 °С на масляній бані. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:3), з отриманням 1,3 г (83 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 611,28 [M+H]⁺.

30 Стадія 2: Синтез 5-[4-(піперидин-4-ілокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин трет-бутил-4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іл]окси)піперидин-1-карбоксилату (600 мг, 0,98 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (120 мл, 1M) перемішували протягом 12 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи ДХМ/метанолом (2:1), з отриманням 270 мг (54 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 511,23 [M+H]⁺.

35 Стадія 3: Синтез 5-(4-[[1-(дифенілметил)піперидин-4-іл]окси]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

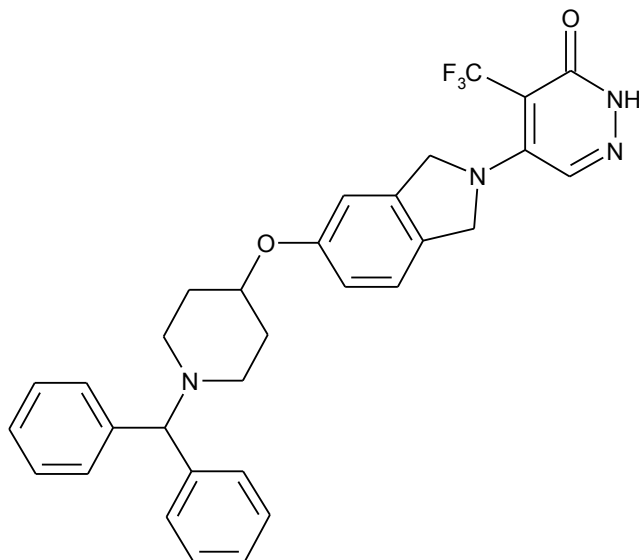
40 Розчин 5-[4-(піперидин-4-ілокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (250 мг, 0,49 ммоль, 1,00 екв.), ТЕА (99 мг, 0,98 ммоль, 2,00 екв.), [бром(феніл)метил]бензолу (241 мг, 0,98 ммоль, 2,00 екв.) в діоксані (8 мл) перемішували протягом 2 днів при 100 °С на масляній бані. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:3), з отриманням 154 мг (46 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 677,31 [M+H]⁺.

45 Стадія 4: Синтез 5-(4-[[1-(дифенілметил)піперидин-4-іл]окси]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

50 Розчин 5-(4-[[1-(дифенілметил)піперидин-4-іл]окси]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (154 мг, 0,23 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (15 мл) перемішували протягом 12 год. при кімнатній

температурі. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку з ДХМ/метанолом (2:1), і неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (15,7 мг 13 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 547,22 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ: 12,51 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,41 (д, J=7,4 Гц, 4H), 7,31 – 7,15 (м, 7H), 6,97-6,90 (дд, J=14,1, 7,9 Гц, 2H), 4,95 (с, 2H), 4,84 (с, 2H), 4,53-4,49 (діастереотопн., 1H), 4,35 (с, 1H), 2,58-2,51 (м, 2H), 2,27-2,22 (м, 2H), 1,93-1,91 (діастереотопн., 2H), 1,74-1,68 (діастереотопн., 2H).

Приклад 28: 5-(5-[[1-(дифенілметил)піперидин-4-іл]окси]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



Стадія 1: Синтез 1-(дифенілметил)піперидин-4-олу

Розчин піперидин-4-олу (5 г, 49,43 ммоль, 1,00 екв.), ТЕА (5 г, 49,41 ммоль, 1,00 екв.), [бром(феніл)метил]бензолу (9 г, 36,42 ммоль, 0,80 екв.) в ТГФ (30 мл) перемішували протягом 2 днів при кімнатній температурі. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:2), з отриманням 3,8 г (29 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 268,16 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез 1-(дифенілметил)піперидин-4-ілметансульфонату

Розчин 1-(дифенілметил)піперидин-4-олу (3,8 г, 14,21 ммоль, 1,00 екв.), MsCl (1,44 г, 1,10 екв.), ТЕА (1,52 г, 15,02 ммоль, 2,00 екв.) в ДХМ (20 мл) перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі. Отриманий розчин екстрагували ДХМ, і органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі з отриманням 3,2 г (65 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 346,14 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез 5-(5-[[1-(дифенілметил)піперидин-4-іл]окси]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

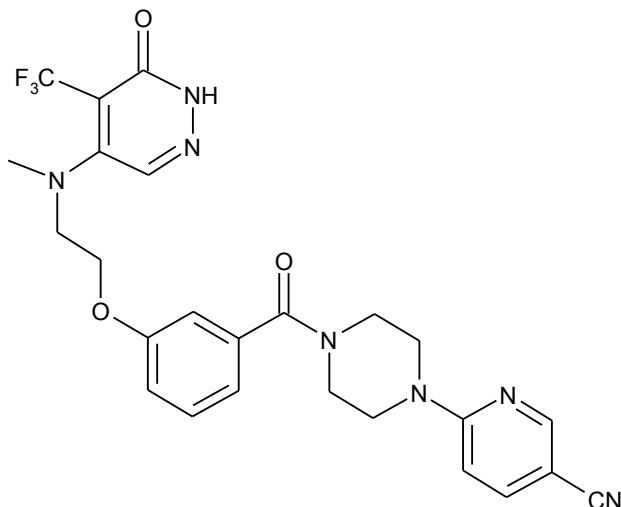
Розчин 5-(5-гідрокси-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (400 мг, 0,94 ммоль, 1,00 екв.), карбонату калію (1,3 г, 9,41 ммоль, 10,00 екв.), 1-(дифенілметил)піперидин-4-іл метансульфонату (649 мг, 1,88 ммоль, 2,00 екв.) в ДМФА (40 мл) перемішували протягом 2 днів при 80 °C на масляній бані. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:3), з отриманням 200 мг (32 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 677,31 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез 5-(5-[[1-(дифенілметил)піперидин-4-іл]окси]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-(5-[[1-(дифенілметил)піперидин-4-іл]окси]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (200 мг, 0,30 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (20 мл) перемішували протягом 12 год. при кімнатній температурі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:2). Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (14,3 мг 9 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 547,22 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц) δ: 8,02 (с, 1H), 7,45-7,42 (д, J=7,8 Гц, 4H), 7,31 – 7,14 (м, 7H), 6,92 – 6,87 (м, 2H), 4,97-4,94 (д, J=8,4 Гц, 4H), 4,41 (діастереотопн., 1H), 4,29 (с, 1H), 2,72 (діастереотопн.,

2H), 2,27-2,21 (м, 2H), 2,03-1,97 (м, 2H), 1,78-1,71 (м, 2H).

Приклад 29: 6-(4-[[3-(2-[метил[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)феніл]карбоніл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил



5

Стадія 1: Синтез 5-[(2-гідроксиетил)(метил)аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

10 Розчин 5-хлор-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1 г, 3,04 ммоль, 1,00 екв.), TEA (600 мг, 5,93 ммоль, 2,00 екв.), 2-(метиламіно)етан-1-олу (1,1 г, 14,65 ммоль, 5,00 екв.) в етанолі (14 мл) перемішували протягом 2 год. при 60 °C на масляній бані. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (8:1), з отриманням 1,1 г (98 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 368,15 [M+H]⁺.

15 Стадія 2: Синтез метил-3-(2-[метил[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)бензоату

20 Розчин 5-[(2-гідроксиетил)(метил)аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (800 мг, 2,18 ммоль, 1,00 екв.), [Pd(аліл)Cl]₂ (80 мг, 0,22 ммоль, 0,10 екв.), Rockphos (102 мг, 0,22 ммоль, 0,10 екв.), Cs₂CO₃ (1,4 г, 4,30 ммоль, 2,00 екв.), метил-3-бромбензоату (466 мг, 2,17 ммоль, 1,00 екв.) у толуені (12 мл) перемішували протягом 2 год. при 85 градусів C на масляній бані. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на колонку з силікагелем, елюючи EtOAc/петролейним етером (3:2) з отриманням 700 мг (64 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 502,19 [M+H]⁺.

25 Стадія 3: Синтез метил-3-(2-[метил[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)бензоату

30 Розчин метил-3-(2-[метил [6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)бензоату (700 мг, 1,40 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (30 мл) перемішували протягом 14 год. при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 600 мг неочищеного зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 372,11 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез 3-(2-[метил[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)бензойної кислоти

35 Розчин метил-3-(2-[метил [6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)бензоату (700 мг, 1,89 ммоль, 1 екв.), LiOH·H₂O (553 мг, 13,18 ммоль, 6,990 екв.) у метанолі (10 мл) перемішували протягом 4 год. при кімнатній температурі. Отриманий розчин екстрагували 2 × 20 мл EtOAc, і водні фази об'єднали. Значення pH розчину доводили до 2 за допомогою HCl (10 %). Тверді речовини збирали фільтрацією з отриманням 380 мг (56. %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 358,09 [M+H]⁺.

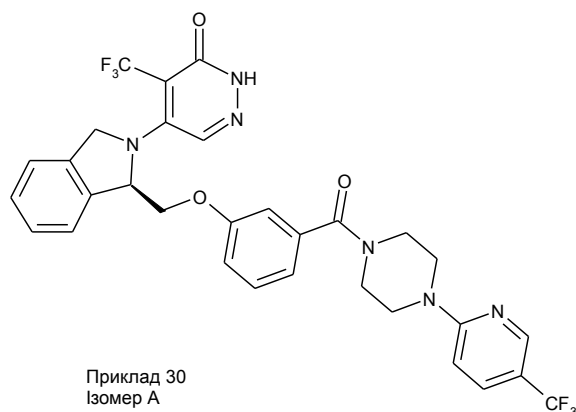
40 Стадія 5: Синтез 6-(4-[[3-(2-[метил[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)феніл]карбоніл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу

45 Розчин 3-(2-[метил[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)бензойної кислоти (100 мг, 0,28 ммоль, 1 екв.), HATU (111 мг, 0,29 ммоль, 1,043 екв.), DIPEA (108 мг, 0,84 ммоль, 2,986 екв.), Проміж. спол.-A4 (58,1 мг, 0,31 ммоль, 1,103 екв.) в

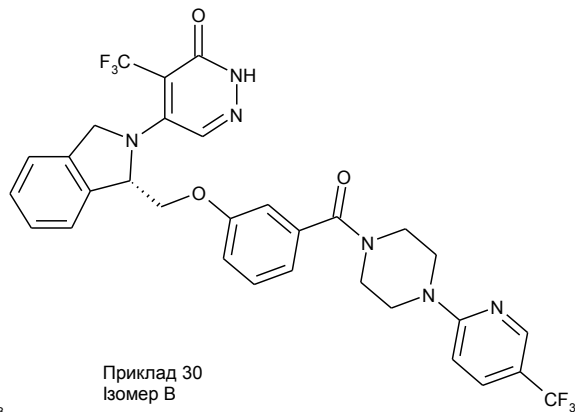
ДМФА (2 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (98,0мг, 66,4 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 528,50 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 12,51 (с, 1Н), 8,52 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 8,06 (с, 1Н), 7,90 (д, J=9,1, 2,4 Гц, 1Н), 7,37 (т, J=7,9 Гц, 1Н), 7,05 – 6,89 (м, 4Н), 4,26 (т, J=5,0 Гц, 2Н), 3,86 (т, J=5,1 Гц, 2Н), 3,62 – 3,52 (м, 6Н), 3,33 (м, 2Н), 3,10 (д, J=2,3 Гц, 3Н).

Приклад 30 Ізомер А: (R)-4-(трифторметил)-5-(1-((3-(4-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)піперазин-1-карбоніл)фенокси)метил)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2Н)-он і

Приклад 30 Ізомер В: (S)-4-(трифторметил)-5-(1-((3-(4-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)піперазин-1-карбоніл)фенокси)метил)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2Н)-он



Приклад 30
Ізомер А



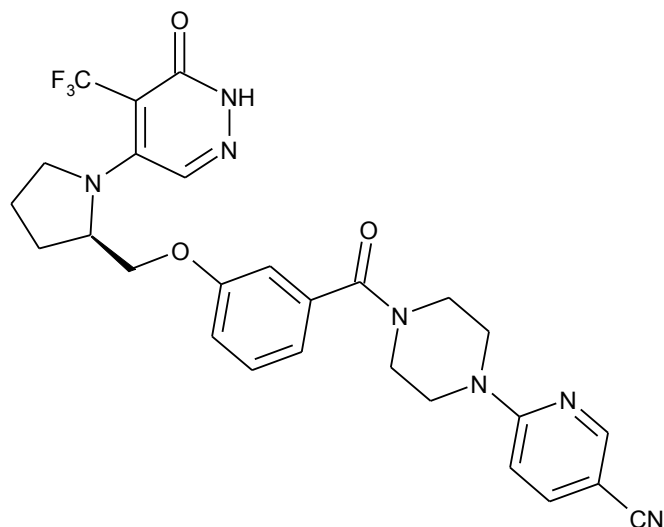
Приклад 30
Ізомер В

Розчин 3-((2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл)метокси)бензойної кислоти (300 мг, 0,70 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (278 мг, 0,73 ммоль, 1,05 екв.), DIPEA (269 мг, 2,08 ммоль, 3,00 екв.) і Проміж. спол.-А18 (161 мг, 0,70 ммоль, 1,00 екв.) в ДХМ (2 мл) перемішували протягом ночі при 25 °С. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ (CHIRALPAK ІА-3, 3 мкм, колонка 0,46 × 5 см, елюючи градієнтом MeBE (10 мМ NH_3): EtOH =80:20, при швидкості потоку 1 мл/хв) з виходом зазначених у заголовку сполук у вигляді твердих речовин жовтого кольору. Абсолютна стереохімія була визначена на основі рентгенівської кристалічної структури білка, отриманої в прикладі 18 - ізомер В, яка підтвердила (S)-абсолютну стереохімію і, як було виявлено, є більш активним енантімером (див. Таблицю А-1).

Приклад 30 Ізомер А: 76,1 мг, 42 %, РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 645,20, ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,40-8,39(д, J=3,5 Гц, 2Н), 7,78-7,76 (дд, J=9,1, 2,6 Гц, 1Н), 7,53 – 7,51 (м, 1Н), 7,42 – 7,37 (м, 4Н), 7,05 – 7,00 (м, 2Н), 6,94 – 6,92 (м, 2Н), 6,20 (діастереотопн., 1Н), 5,33-5,29 (д, J=14,7 Гц, 1Н), 4,68-4,64 (д, J=14,8 Гц, 1Н), 4,54-4,50 (дд, J=10,3, 3,5 Гц, 1Н), 4,29-4,25 (дд, J=10,2, 6,8 Гц, 1Н), 3,83-3,53 (м, 8Н). t_R =1,562 хв.

Приклад 30 Ізомер В: 76,1 мг, 42 %, РХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 645,20, t_R =1,562 хв.

Приклад 31: 6-[4-[(3-[[[(2R)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]феніл)карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез 5-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-хлор-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (15 г, 45,62 ммоль, 1 екв.), (2R)-піролідін-2-ілметанолу (4,6 г, 45,48 ммоль, 0,997 екв.), TEA (14 г, 138,35 ммоль, 3,033 екв.) в EtOH (200 мл) перемішували протягом 4 год. при 60 °C. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок кристалізуватися з Et₂O з отриманням 8,6 г (47,9 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 394,17 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез метил-3-[[[(2R)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бензоату

Розчин 5-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (8,6 г, 21,86 ммоль, 1 екв.), метил-3-бромбензоату (5,2 г, 24,18 ммоль, 1,106 екв.), Rockphos (1,02 г, 2,18 ммоль, 0,100 екв.), Cs₂CO₃ (14,2 г, 43,58 ммоль, 1,994 екв.), Pd₂(аліл)₂Cl₂ (0,798 г, 2,18 ммоль, 0,100 екв.) у толуені (100 мл) перемішували протягом 12 год. при 80 °C в інертній атмосфері азоту. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (20/80), з отриманням 7,1 г (61,6 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-MC (IEP, m/z): 528,21 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез метил-3-[[[(2R)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бензоату

Розчин 3-[[[(2R)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бензоату (9,1 г, 17,25 ммоль, 1 екв.) в HCl/діоксані (100 мл) перемішували протягом 12 год. при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 9,5 г (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-MC (IEP, m/z): 398,12 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез 3-[[[(2R)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бензойної кислоти

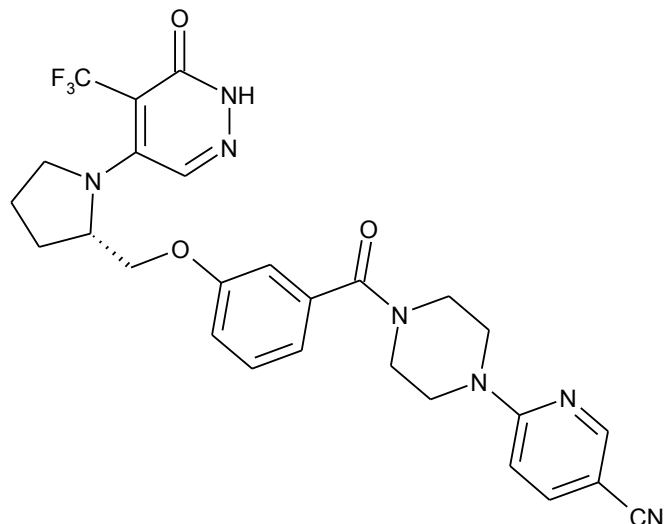
Розчин 3-[[[(2R)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бензоату (1,5 г, 3,78 ммоль, 1 екв.), LiOH·H₂O (0,795 г, 18,94 ммоль, 5,0 екв.) у MeOH (30 мл) перемішували протягом 4 год. при кімнатній температурі. Отриманий розчин екстрагували 3 × 30 мл EtOAc. Значення pH розчину доводили до 2 за допомогою HCl (12 M). Тверді речовини збирали фільтрацією з отриманням 600 мг (41 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 384,11 [M+H]⁺.

Стадія 5: Синтез 6-[4-[[3-[[[(2R)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]феніл]карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 3-[[[(2R)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бензойної кислоти (100 мг, 0,26 ммоль, 1 екв.), HATU (103,7 мг, 0,27 ммоль, 1,045 екв.), DIPEA (100,6 мг, 0,78 ммоль, 2,984 екв.), Проміж. спол.-A4 (54 мг, 0,29 ммоль, 1,100 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (76,9 мг, 53 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 554,54 [M+H]⁺, ¹H ЯМР

(ДМСО- d_6 , 300 МГц) δ : 12,44 (с, 1H), 8,53 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,91 (дд, $J=9,1, 2,4$ Гц, 1H), 7,37 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,98 (дд, $J=18,8, 8,6$ Гц, 4H), 4,83 (с, 1H), 4,15 (дд, $J=10,4, 4,0$ Гц, 1H), 4,04 (дд, $J=10,3, 6,0$ Гц, 1H), 3,67-3,48 (м, 9H), 3,30 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 2,23 (с, 1H), 1,99 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 1,93 – 1,81 (м, 2H).

- 5 Приклад 32: 6-[4-[(3-[(2S)-1-[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]феніл]карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



- 10 Стадія 1: 5-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин 5-хлор-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (10 г, 30,41 ммоль, 1,00 екв.), TEA (13,4 г, 132,42 ммоль, 3,00 екв.), (S)-піролідин-2-ілметанолу (3,4 г, 33,61 ммоль, 1,10 екв.) в етанолі (60 мл) перемішували протягом 2 год. при 60 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (26:74), з отриманням 5 г (42 %) зазначеної в заголовку сполуки. PX-MC (IEP, m/z): 394,18 $[M+H]^+$.

- 15 Стадія 2: Синтез метил-3-[[2-(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бензоату

20 Розчин 5-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1 г, 2,54 ммоль, 1,00 екв.), $[Pd(аліл)Cl]_2$ (93 мг, 0,10 екв.), Rockphos (119 мг, 0,10 екв.), Cs_2CO_3 (2,5 г, 7,67 ммоль, 3,00 екв.), Метил-3-бромбензоату (1,09 г, 5,07 ммоль, 2,00 екв.) у толуені (80 мл) перемішували протягом 20 год. при 80 °С. Розчинник концентрують у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/гексаном (1:1), з отриманням 969 мг (72 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої олії. PX-MC (IEP, m/z): 528,22 $[M+H]^+$.

- 25 Стадія 3: Синтез 3-[[2-(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бензойної кислоти

30 Розчин метил-3-[[2-(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бензоату (969 мг, 1,84 ммоль, 1,00 екв.), LiOH (220 мг, 9,19 ммоль, 5,00 екв.), води (4 мл) в метанолі (20 мл) перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Значення pH розчину доводили до 5 розчином хлороводню. Розчинник концентрують у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/гексаном (1:1), з отриманням 900 мг (95 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 514,20 $[M+H]^+$.

- 35 Стадія 4: Синтез 3-[[2-(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бензойної кислоти

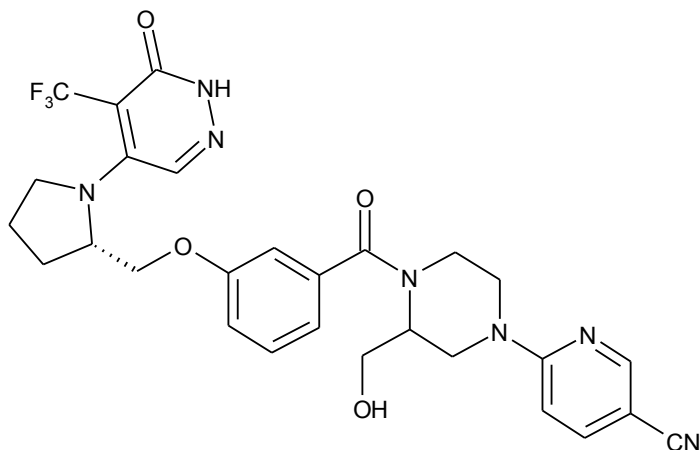
40 Розчин 3-[[2-(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бензойної кислоти (900 мг, 1,75 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (30 мл) перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H_2O/CH_3CN , з отриманням 600 мг (89 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 384,12 $[M+H]^+$.

- Стадія 5: Синтез 6-[4-[(3-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-

іл]піролідин-2-іл]метокси]феніл)карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бензойної кислоти (200 мг, 0,52 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (239,4 мг, 0,63 ммоль, 1,20 екв.), DIPEA (205,11 мг, 1,59 ммоль, 3,00 екв.), Проміж. спол.-А4 нітрилу (118,44 мг, 0,63 ммоль, 1,20 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, з виходом зазначеної в заголовку сполуки (132,9 мг, 46 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 554,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,44 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,78 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,40 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,17 – 7,00 (м, 2H), 7,00 – 6,84 (м, 2H), 4,86 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,25 (дд, J=10,3, 3,7 Гц, 1H), 4,07 (дд, J=10,3, 6,9 Гц, 1H), 3,98 – 3,62 (м, 7H), 3,61 – 3,37 (м, 3H), 2,47 – 2,25 (м, 1H), 2,07 (дд, J=11,4, 5,7 Гц, 1H), 1,88-1,84 (м, 2H).

Приклад 33: 6-[3-(гідроксиметил)-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]феніл)карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу



Стадія 1: Синтез трет-бутил-4-(5-ціанопіридин-2-іл)-2-(гідроксиметил)піперазин-1-карбоксилату

Розчин трет-бутил-2-(гідроксиметил)піперазин-1-карбоксилату (780 мг, 3,61 ммоль, 1,20 екв.), 6-хлорпіридин-3-карбонітрилу (520 мг, 3,75 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (780 мг, 6,04 ммоль, 2,00 екв.) в NMP (15 мл) перемішували протягом 8 год. при 100 °С. Отриманий розчин погасили водою. Отриманий розчин екстрагували EtOAc, і органічні шари об'єднували. Потім концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 900 мг (75 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 319,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 2: Синтез 6-[3-(гідроксиметил)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

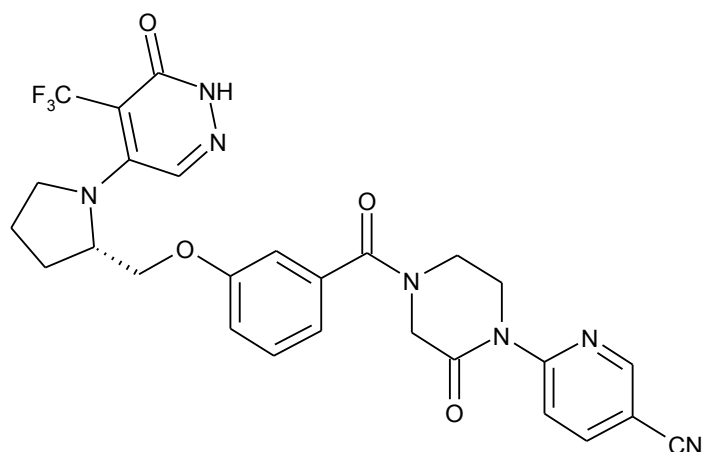
Розчин трет-бутил-4-(5-ціанопіридин-2-іл)-2-(гідроксиметил)піперазин-1-карбоксилату (900 мг, 2,83 ммоль, 1,00 екв.) у хлороводні/діоксані (15 мл) перемішували протягом 0,5 год. при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували в вакуумі з отриманням 600 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 219,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 3: Синтез 6-[3-(гідроксиметил)-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]феніл)карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бензойної кислоти (114,9 мг, 0,30 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (136,8 мг, 0,36 ммоль, 1,20 екв.), DIPEA (116,1 мг, 0,90 ммоль, 3,00 екв.), 6-[3-(гідроксиметил)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (78,48 мг, 0,36 ммоль, 1,20 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (35,2 мг, 20 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 584,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,50 (с, 1H), 8,24 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,07-6,86 (м, 4H), 4,87 – 4,83 (м, 2H), 4,54 (с, 2H), 4,37 – 3,89 (м, 3H), 3,72 – 3,41 (м, 3H), 3,44 (т, J=8,9 Гц, 2H), 3,28 – 3,01 (м, 2H), 2,49 – 2,22 (м, 1H), 2,07 (дд, J=11,2, 5,6 Гц, 1H), 2,00 – 1,69 (м, 2H).

Приклад 34: 6-[2-оксо-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-

іл]піролідин-2-іл]метокси]феніл)карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



5 Стадія 1: Синтез трет-бутил-4-(5-ціанопіридин-2-іл)-3-оксопіперазин-1-карбоксилату.

Розчин трет-бутил-3-оксопіперазин-1-карбоксилату (2,0 г, 10,00 ммоль, 1,00 екв.), трикалію фосфату (4,24 г, 20,00 ммоль, 2,00 екв.), CuI (95,0 мг, 0,50 ммоль, 0,05 екв.), 6-бромпіридин-3-карбонітрилу (1,82 г, 10,00 ммоль, 1,00 екв.), (1R, 2R)-1-N, 2-N-диметилциклогексан-1,2-діаміну (142,0 мг, 1,00 ммоль, 0,10 екв.) в діоксані (80 мл) перемішували протягом 3 год. при 110 °С.

10 Отриману суміш концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (6:1), з отриманням 1,2 г (40 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 303,15 [M+H]⁺.

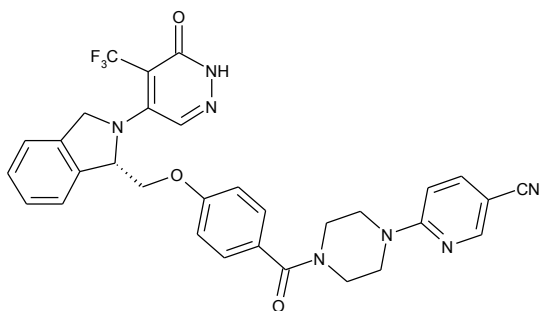
Стадія 2: Синтез 6-(2-оксопіперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу

15 Розчин трет-бутил-4-(5-ціанопіридин-2-іл)-3-оксопіперазин-1-карбоксилату (200 мг, 0,66 ммоль, 1,00 екв.) у хлороводні/діоксані (20 мл) перемішували протягом 0,5 год. при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 170 мг неочищеного зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 203,10 [M+H]⁺.

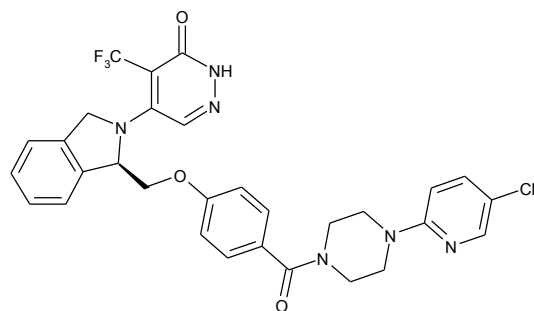
20 Стадія 3: Синтез 6-[2-оксо-4-[(3-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]феніл)карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 3-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бензойної кислоти (300 мг, 0,78 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (296,4 мг, 0,78 ммоль, 1,20 екв.), DIPEA (251,55 мг, 1,95 ммоль, 3,00 екв.), 6 (2-оксопіперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу (131,3 мг, 0,65 ммоль, 1,20 екв.) в ДМФА (3 мл, 3,00 екв.) перемішували протягом 2 годин при 25 кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи Н₂О/СН₃СН. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (7,9 мг, 2 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 568,20 [M+H]⁺, ¹Н ЯМР (300 МГц, Хлорформ-d) δ 10,69 (с, 1Н), 8,68 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 8,36 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 8,08 – 7,79 (м, 2Н), 7,49 – 7,29 (м, 1Н), 7,05 (д, J=7,6, 1,2 Гц, 1Н), 6,99 (д, J=2,1 Гц, 2Н), 4,64 (дд, J=6,0, 4,8 Гц, 1Н), 4,48 (с, 2Н), 4,23 (с, 2Н), 4,11 (дд, J=9,8, 4,2 Гц, 1Н), 4,06 – 3,56 (м, 4Н), 3,45 (дд, J=10,9, 6,0 Гц, 1Н), 2,40 (т, J=6,3 Гц, 1Н), 2,19 – 2,00 (м, 1Н), 1,95 – 1,72 (м, 2Н).

35 Приклад 35: 6-[4-[(4-[(1S)-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]метокси]феніл)карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і 6-[4-[(4-[(1R)-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]метокси]феніл)карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Приклад 35
Ізомер А



Приклад 35
Ізомер В

Стадія 1: Синтез метил-4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)бензоату

Розчин 5-[1-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (440 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.), [Pd(аліл)Cl] 2 (37 мг, 0,10 ммоль, 0,10 екв.), Rockphos (47 мг, 0,10 ммоль, 0,10 екв.), Cs₂CO₃ (970 мг, 2,98 ммоль, 2,00 екв.) і метил-4-бромбензоату (430 мг, 2,00 ммоль, 2,00 екв.) в толуені (10 мл) перемішували протягом 5 год. при 80 °C. Потім реакційну суміш погасили додаванням 150 мл води. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1/4) з отриманням 470 мг (82 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 576,21 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез 4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)бензойної кислоти

Розчин метил-4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)бензоату (470 мг, 0,82 ммоль, 1,00 екв.), води (2 мл) і LiOH (100 мг, 4,18 ммоль, 5,00 екв.) в ТГФ (8 мл) перемішували протягом 1 протягом ночі при 60 °C в атмосфері N₂ (г). Значення рН розчину доводили до 5-6 розчином хлороводню (6 M). Отриманий розчин екстрагували 2 × 200 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі з отриманням 400 мг (87 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 562,19 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез 4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)бензойної кислоти

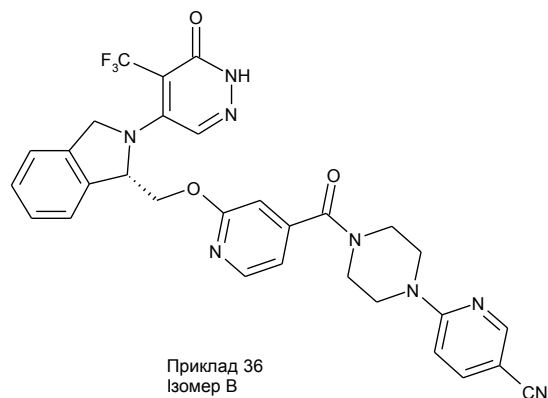
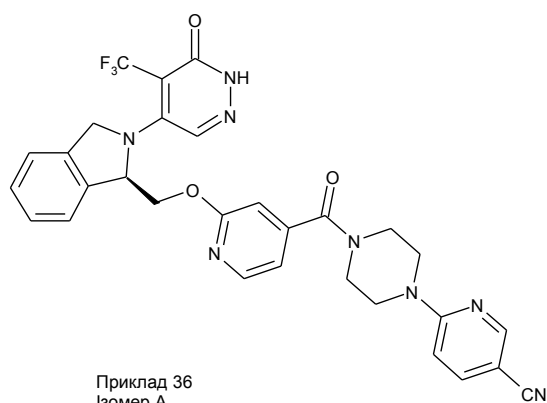
Розчин 4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)бензойної кислоти (400 мг, 0,71 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (20 мл) перемішували протягом 1 протягом ночі при 25 °C. Отриману суміш концентрували в вакуумі з отриманням 300 мг (98 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді чорної твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 432,11 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез 6-[4-[(4-[[[(1S)-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси]феніл)карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу і 6-[4-[(4-[[[(1R)-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси]феніл)карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу.

Розчин 4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)бензойної кислоти (350 мг, 0,81 ммоль, 1,00 екв.), Проміж. спол.-А4 (153 мг, 0,81 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (300 мг, 2,32 ммоль, 3,00 екв.) і HATU (313 мг, 0,82 ммоль, 1,01 екв.) у ДМФА (3 мл) перемішували протягом 1 год. при 25 °C. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Потім хіральна препаративна ВЕРХ дала (після довільного визначення стереохімії) зазначені в заголовку сполуки, відповідно, ізомер А 54,1 мг (54 %) у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 602,20 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,44 – 8,39 (м, 2H), 7,79-7,76 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,54-7,51 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,43-7,37 (тд, J=5,5, 5,0, 2,0 Гц, 5H), 6,98-6,96 (м, 2H), 6,91-6,88 (м, 1H), 6,21 (с, 1H), 5,33-5,29 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,67 – 4,62 (м, 1H), 4,55-4,52 (дд, J=10,4, 3,5 Гц, 1H), 4,31-4,27 (дд, J=10,3, 6,8 Гц, 1H), 3,79-3,50 (м, 8H). tR=3,517 хв (CHIRALPAK IG-3, 0,46*10 см; 3 мкм, MtBE(0,1 %DEA):EtOH=70:30, 1,0 мл/хв) та ізомер В 48,6 мг (49 %) вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 602,20 [M+H]⁺, tR=3,515 хв (CHIRALPAK IG-3, 0,46*10 см; 3 мкм, MtBE(0,1 %DEA):EtOH=70:30, 1,0 мл/хв).

Приклад 36: 6-[4-[(2-[[[(1R)-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси]піридин-4-іл)карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і 6-[4-[(2-[[[(1S)-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-

іл]метокси]піридин-4-іл)карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез метил-2-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піридин-4-карбоксилату
Розчин 5-[1-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (441 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.), [Pd(аліл)Cl]₂ (36,6 мг, 0,10 ммоль, 0,10 екв.), Rockphos (46,8 мг, 0,10 ммоль, 0,10 екв.), Cs₂CO₃ (65,2 мг, 0,20 ммоль, 2,00 екв.), метил-2-бромпіридин-4-карбоксилату (430 мг, 1,99 ммоль, 2,00 екв.) у толуені (10 мл) перемішували протягом 3 год. при 80 °С. Розчинник концентрують у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (3:7), з отриманням 420 мг (73 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 577,21 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез 2-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піридин-4-карбонової кислоти.

Розчин метил-2-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піридин-4-карбоксилату (420 мг, 0,73 ммоль, 1,00 екв.), LiOH (87,6 мг, 3,66 ммоль, 5,00 екв.), води (2 мл) в метанолі (10 мл) перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Значення pH розчину доводили до 5 розчином хлороводню. Розчинник концентрують у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи ацетатом/петролейним етером (2:1), з отриманням 300 мг (73 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 563,20 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез 2-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піридин-4-карбонової кислоти.

Розчин 2-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піридин-4-карбонової кислоти (300 мг, 0,52 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (20 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 261 мг неочищеної зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 433,11 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез 6-[4-[[2-[[[1R]-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси]піридин-4-іл)карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу і 6-[4-[[2-[[[1S]-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси]піридин-4-іл)карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

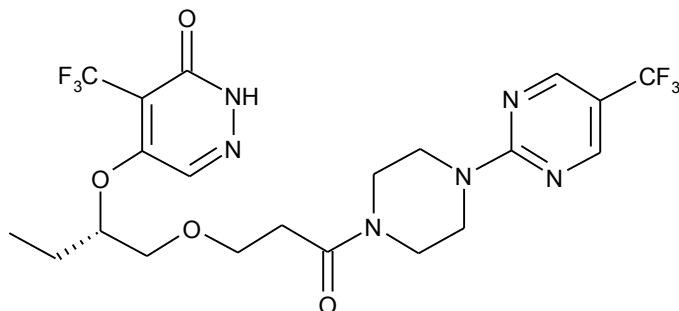
Розчин 2-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піридин-4-карбонової кислоти (261 мг, 0,60 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (277,4 мг, 0,73 ммоль, 1,20 екв.), DIPEA (309,6 мг, 2,40 ммоль, 4,00 екв.), Проміж. спол.-А4 (136,3 мг, 0,72 ммоль, 1,20 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ з виходом зазначених у заголовку сполук. Абсолютна стереохімія була визначена на основі рентгенівської кристалічної структури білка, отриманої в прикладі 18 - ізомер В, яка підтвердила (S)-абсолютну стереохімію і, як було виявлено, є більш активним енантіомером.

Приклад 36 Ізомер А: (11 мг, 20 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 603,10 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц) δ: 8,45 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,25 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,50 (д, J=4,2 Гц 1H), 7,40 (д, J=2,0 Гц, 3H), 7,02 (дд,

J=5,2, 1,3 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,18 (т, J=2,1 Гц, 1H), 5,24 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,84 (д, J=4,2 Гц, 1H), 4,75 – 4,71 (м, 1H), 4,70 – 4,64 (м, 1H), 3,86 (с, 4H), 3,74-3,68 (м, 2H), 3,61-3,49 (м, 2H). tR=2,208 хв (CHIRALPAK IG-3, 0,46*5 см; 3 мкм, Hex: ДХМ= 1:1 (0,1 %DEA):EtOH=30:70, 1,0 мл/хв)

Приклад 36 Ізомер В: (10,7 мг, 10 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 603,10 [M+H]⁺. tR=2,947 хв (CHIRALPAK IG-3, 0,46*5 см; 3 мкм, Hex: ДХМ= 1:1 (0,1 %DEA):EtOH=30:70, 1,0 мл/хв).

Приклад 37: 5-[[[(2S)-1-(3-Оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)бутан-2-іл]окси]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



Стадія 1: 3-[(2S)-2-Гідроксибутокс]-1-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропан-1-он

Розчин Проміж. спол.-20 (1 г, 3,49 ммоль, 1 екв.), (2S)-бутан-1,2-діолу (1574,1 мг, 17,47 ммоль, 5 екв.) і Cs₂CO₃ (2276,4 мг, 6,99 ммоль, 2,00 екв.) у MeCN (10 мл) перемішували протягом 4 год. при 75 °С. Отриманий розчин розбавляли 300 мл ДХМ. Отриману суміш промивали 45 мл х 2 H₂O і 45 мл х 2 насиченого водного розчину хлориду натрію. Залишок наносили на силікагелеву колонку з ДХМ/EtOAc (1/1) з отриманням 1,16 г (81,2 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердих речовин жовтого кольору. РХ-МС (ІЕР, m/z): 377,37 [M+H]⁺

Стадія 2: 2-[(4-метоксифеніл)метил]-5-[[[(2S)-1-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)бутан-2-іл]окси]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он

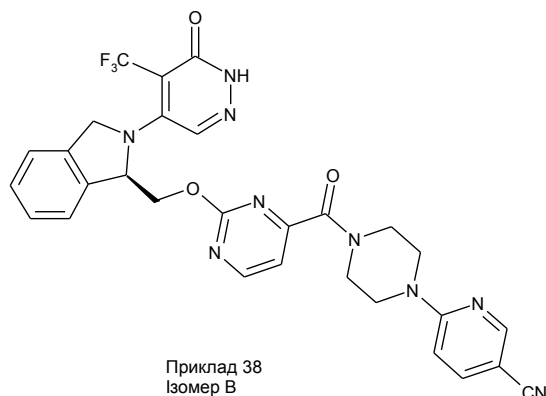
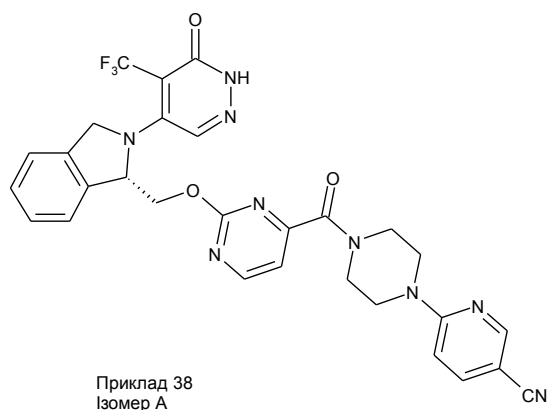
Розчин 3-[(2S)-2-гідроксибутокс]-1-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропан-1-ону (0,37 г, 0,98 ммоль, 1 екв.), Cs₂CO₃ (0,64 г, 1,96 ммоль, 2 екв.) і 5-хлор-2-[(4-метоксифеніл)метил]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону (0,939 г, 1,96 ммоль, 3,00 екв.) в MeCN (6 мл) перемішували протягом 18 год. при 80 °С. Отриманий розчин розбавляли 300 мл EtOAc. Отриману суміш промивали 45 мл х 2 води і 45 мл х 2 насиченого розчину хлориду натрію, потім сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (2/3) з отриманням 0,28 г (32,0 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 721,85 [M+H]⁺

Стадія 3: 5-[[[(2S)-1-(3-Оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)бутан-2-іл]окси]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин 2-[(4-метоксифеніл)метил]-5-[[[(2S)-1-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)бутан-2-іл]окси]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону (0,27 г, 0,410 ммоль, 1 екв.) і H₂SO₄ (0,402 г, 4,1 ммоль, 10 екв.) у ТФО (7 мл) перемішували протягом 3 днів при 25 °С. Реакційну суміш охолоджували на бані вода/лід. Отриманий розчин розбавляли 300 мл ДХМ. Отриману суміш промивали 45 мл х 2 води і 45 мл х 2 насиченого водного розчину хлориду натрію, потім сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з виходом зазначеної в заголовку сполуки (16,1 мг, 33,7 %) у вигляді білих твердих речовин. РХ-МС (ІЕР, m/z): 539,25 [M+H]⁺, ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 13,22 (с, 1H), 8,74 (с, 2H), 8,28 (с, 1H), 5,01 (д, J=6,7 Гц, 1H), 3,86 – 3,75 (м, 4H), 3,76 – 3,58 (м, 3H), 3,54-3,50 (м, 5H), 2,55 (д, J=6,3 Гц, 2H), 1,71-1,58 (м, 2H), 0,91 (т, J=7,4 Гц, 3H).

Приклад 38 Ізомер А: 6-[4-[(2-[[[(1S)-2-[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси]піримідин-4-іл)карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і

Приклад 38 Ізомер В: 6-[4-[(2-[[[(1R)-2-[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси]піримідин-4-іл)карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Метил 2-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]метокси)піримідин-4-карбоксилат

Розчин метил-2-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-3-ону (500 мг, 1,13 ммоль, 1,00 екв.), (Pd(аліл)Cl)₂ (53 мг, 0,10 екв.), Rockphos (41 мг, 0,10 екв.), Cs₂CO₃ (1,1 мг, 3,00 екв.), метил-2-хлорпіримідин-4-карбоксилату (292 мг, 1,69 ммоль, 1,50 екв.) у толуені (10 мл) в атмосфері азоту перемішували протягом в протягом ночі при 85 °С. Розчинник концентрують у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1/1), з отриманням 420 мг (64 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PX-MC (ІЕР, m/z): 578,20 [M+H]⁺

Стадія 2: Синтез метил-2-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]метокси)піримідин-4-карбоксилату

Розчин метил-2-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]метокси)піримідин-4-карбоксилату (420 мг, 0,73 ммоль, 1,00 екв.) в діоксані/HCl (20 мл, 4 М) перемішували протягом ночі при 25 °С. Розчинник концентрують у вакуумі з отриманням 300 мг (92 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-MC (ІЕР, m/z): 448,12 [M+H]⁺

Стадія 3: Синтез 2-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]метокси)піримідин-4-карбонової кислоти

Розчин метил-2-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]метокси)піримідин-4-карбоксилату (400 мг, 0,89 ммоль, 1,00 екв.), LiOH·H₂O (200 мг, 4,77 ммоль, 5,00 екв.) у MeOH (10 мл) і води (2 мл) перемішували протягом 2 год. при 25 °С.

Отриманий розчин концентрували під вакуумом. Залишок розбавляли 3 мл води, потім значення рН розчину доводили до 2 за допомогою хлороводневої кислоти і тверду речовину фільтрували з отриманням 215 мг (55 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини рожевого кольору. PX-MC (ІЕР, m/z): 434,10 [M+H]⁺

Стадія 4: Синтез 6-[4-[(2-[[[(1R)-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]метокси]піримідин-4-іл]карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу і 6-[4-[(2-[[[(1S)-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]метокси]піримідин-4-іл]карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

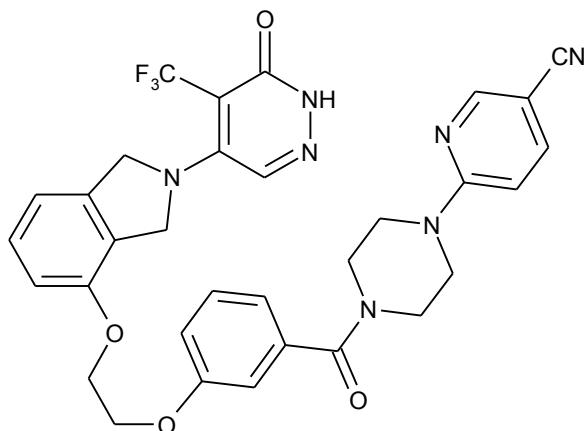
Розчин 2-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]метокси)піримідин-4-карбонової кислоти (100 мг, 0,23 ммоль, 1,00 екв.), НОВТ (47 мг, 0,35 ммоль, 1,50 екв.), EDCI (67 мг, 0,35 ммоль, 1,50 екв.), DIPEA (90 мг, 0,70 ммоль, 3,00 екв.), Проміж. спол.-А4 (87 мг, 0,46 ммоль, 2,00 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом ночі при 25 °С. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ з виходом зазначених у заголовку сполук. Абсолютна стереохімія була визначена на основі рентгенівської кристалічної структури білка, отриманої в прикладі 18 - ізомер В, яка підтвердила (S)-абсолютну стереохімію і, як було виявлено, є більш активним енантіомером.

Ізомер А (6,1 мг, 23 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-MC (ІЕР, m/z): 604,20 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,57 (с, 1H), 8,69 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,51 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,89 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,38 (д, J=9,9 Гц, 3H), 7,28 (д, J=4,9 Гц, 1H), 6,92 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,04 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,90 (д, J=11,8 Гц, 1H), 4,71 – 4,41 (м, 2H), 3,97 – 3,55 (м, 6H), 3,40 (м, 2H). t_R=4,448 хв (CHIRALPAK IC-3, 0,46*10 см; 3 мкм, MtBE(0,1 %DEA):EtOH=80:20, 1,0 мл/хв) та ізомер В (6,4 мг, 25 %) у вигляді білої твердої

речовини. PX-MC (IEP, m/z): 604,20 [M+H]⁺, tR=5,550 хв (CHIRALPAK IC-3, 0,46*10 см; 3 мкм, MtBE(0,1 %DEA):EtOH=80:20, 1,0 мл/хв).

Приклад 39: 6-[4-([3-[2-([2-[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іл]окси)етокси]феніл]карбоніл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

5



Стадія 1: Синтез 5-[4-(2-гідроксиетокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

10 Розчин 5-(4-гідрокси-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (2 г, 4,68 ммоль, 1,00 екв.), карбонату калію (3,2 г, 23,15 ммоль, 5,00 екв.), 2-брометан-1-олу (2,9 г, 23,21 ммоль, 5,00 екв.) в ДМФА (30 мл, 5,00 екв.) перемішували протягом 12 год. при 80 °C на масляній бані. Реакційну суміш розводили H₂O (200 мл). Отриманий розчин екстрагували EtOAc (4 × 100 мл), і органічні шари об'єднували. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:4), з отриманням 1,35 г (61 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 472,18 [M+H]⁺

15 Стадія 2: Синтез метил-3-[2-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іл]окси)етокси]бензоату

20 В атмосфері азоту розчин 5-[4-(2-гідроксиетокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (675 мг, 1,43 ммоль, 1,00 екв.), [Pd(alil)Cl]₂ (67 мг, 0,10 екв.), Rockphos (52 мг, 0,10 екв.), CS₂CO₃ (932 мг, 2,86 ммоль, 2,00 екв.), метил-3-бромбензоату (612 мг, 2,85 ммоль, 2,00 екв.) у толуені (10 мл) перемішували протягом 12 год. при 80 °C на масляній бані. Після фільтрації фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок наносили на колонку з силікагелем, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1) з отриманням 624 мг (72 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 606,22 [M+H]⁺

25 Стадія 3: Синтез метил-4-[2-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іл]окси)етокси]бензоату

30 Розчин метил-4-[2-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іл]окси)етокси]бензоату (624 мг, 1,03 ммоль, 1,00 екв.) у хлороводні/діоксані (20 мл) перемішували протягом 12 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:2), з отриманням 400 мг (82 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 476,22 [M+H]⁺

35 Стадія 4: Синтез 4-[2-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іл]окси)етокси]бензойної кислоти

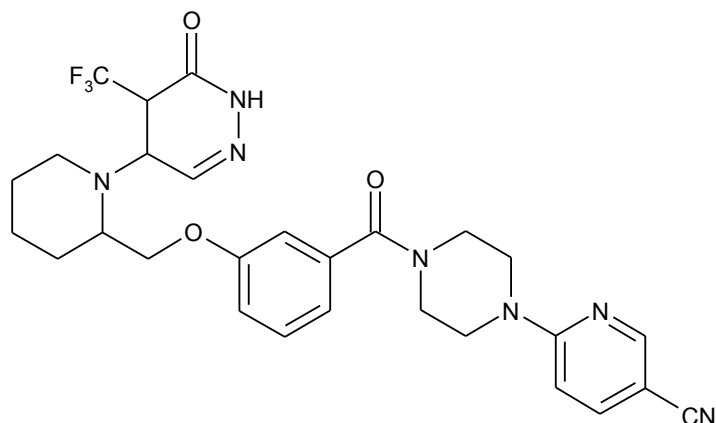
40 Розчин метил-4-[2-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іл]окси)етокси]бензоату (400 мг, 0,84 ммоль, 1,00 екв.), LiOH (120 мг, 5,01 ммоль, 5,00 екв.) в MeOH (5 мл) і воді (1 мл) перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Значення pH розчину доводили до 3 розчином хлороводню. Тверді речовини збирали фільтрацією з отриманням 260 мг (67 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді сірої твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 462,12 [M+H]⁺

45 Стадія 5: Синтез 6-[4-([3-[2-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іл]окси)етокси]феніл]карбоніл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 3-[2-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-

4-іл]окси)етокси]бензойної кислоти (260 мг, 0,56 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (232 мг, 0,61 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (315 мг, 2,44 ммоль, 4,00 екв.), Проміж. спол.-А4 (115 мг, 0,61 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, з виходом зазначеної в заголовку сполуки (89,8 мг, 25 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 632,22 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H ЯМР (Метанол- d_4 , 400 МГц) δ : 8,43 – 8,41 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,77 – 7,74 (дд, $J=9,1, 2,3$ Гц, 1H), 7,44 – 7,30 (дт, $J=25,9, 7,9$ Гц, 2H), 7,14 – 6,95 (м, 5H), 6,89 – 6,86 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,02 – 4,98 (м, 2H), 4,92 – 4,88 (м, 2H), 4,47 – 4,43 (м, 4H), 3,91 – 3,53 (м, 8H).

Приклад 40: 6-(4-[[3-([1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піперидин-2-іл]метокси)феніл]карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез 5-[2-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-хлор-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (2 г, 6,08 ммоль, 1,00 екв.), піперидин-2-ілметанолу (772,3 мг, 6,71 ммоль, 1,10 екв.) і ТЕА (1,35796 г, 13,42 ммоль, 2,00 екв.) в етанолі (40 мл) перемішували протягом 2 год. при 60 °С, а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі, а потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (3:1), з отриманням 639 мг (26 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 408,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 2: Синтез метил-3-([1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піперидин-2-іл]метокси)бензоату

Розчин 5-[2-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (560 мг, 1,37 ммоль, 1,00 екв.), Pd(аліл) Cl_2 (50,3616 мг, 0,10 екв.), Rockphos (64,5344 мг, 0,10 екв.), Cs_2CO_3 (1,3457 г, 4,13 ммоль, 3,00 екв.) і метил-3-бромбензоату (586,176 мг, 2,73 ммоль, 2,00 екв.) у толуені (5 мл) перемішували протягом 12 год. при 80 °С в атмосфері азоту, а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі, а потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:2), з отриманням 153 мг (21 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-коричневої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 542,23 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 3: Синтез 3-([1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піперидин-2-іл]метокси)бензойної кислоти

Розчин метил-3-([1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піперидин-2-іл]метокси)бензоату (153 мг, 0,28 ммоль, 1,00 екв.) і LiOH (33,9 мг, 1,42 ммоль, 5,00 екв.) в метанолі (6 мл) і воді (2 мл) перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі, а потім залишок концентрували у вакуумі, а потім розбавляли 3 мл води, а потім значення рН отриманого розчину доводили до 4 за допомогою HCl (1M), а потім розчин залишку концентрували у вакуумі з отриманням 107 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної твердої речовини жовтого кольору. РХ-МС (ІЕР, m/z): 528,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадія 4: Синтез 3-([1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піперидин-2-іл]метокси)бензойної кислоти

Розчин 3-([1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піперидин-2-іл]метокси)бензойної кислоти (125 мг, 0,24 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (5 мл, 4M) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 116 мг зазначеної в заголовку

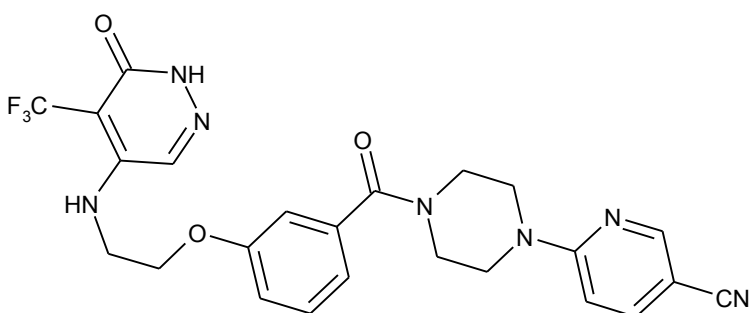
сполуки у вигляді неочищеної олії жовтого кольору. РХ-МС (ІЕР, m/z): 398,12 [M+H]⁺

Стадія 5: Синтез 6-(4-[[3-([1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піперидин-2-іл]метокси)феніл]карбоніл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу

Розчин 3-([1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піперидин-2-

іл]метокси)бензойної кислоти (69 мг, 0,17 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (66,0 мг, 0,17 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (67,4 мг, 0,52 ммоль, 3,00 екв.) і Проміж. спол.-А4 (39,2 мг, 0,22 ммоль, 1,20 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом 4 год. при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи Н₂О/СН₃CN, потім неочищений продукт додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (26,7 мг, 27,0 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 568,25 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (CD₃OD-d₄, 300 МГц) δ 8,43 (д, J=2,1 гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,79 (дд, J=9,0, 2,1 Гц, 1H), 7,35 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,02 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,92-6,83 (м, 3H), 4,54 (т, J=9,9 Гц, 1H), 4,37 (д, J=3,9 Гц, 1H), 4,15 (дд, J=10,2, 3,6 Гц, 1H), 3,92-3,50 (м, 9H), 3,43-3,37 (м, 1H), 2,03-1,59 (м, 6H).

Приклад 41: 6-(4-[[3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)феніл]карбоніл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез метил-3-(2-[[3-(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етокси)бензоату

Розчин метил-3-гідроксибензоату (760 мг, 5,00 ммоль, 1 екв.), трет-бутилN-(2-брометил)карбамату (1679,1 мг, 7,49 ммоль, 1,500 екв.), K₂CO₃ (1380,7 мг, 9,99 ммоль, 2 екв.) у ДМФА (5 мл) перемішували протягом 2 год. при 80 °С. Отриманий розчин екстрагували 3 × 30 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували. Отриманий розчин екстрагували 3 × 30 мл NaCl (водн.), і органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (21/79), з отриманням 1,323 г (89,68 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 296,14 [M+H]⁺

Стадія 2: Синтез 3-(2-[[3-(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етокси)бензойної кислоти

Розчин метил-3-(2-[[3-(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етокси)бензоату (1,223 г, 4,14 ммоль, 1,00 екв.), гідроксиду натрію (830 мг, 20,75 ммоль, 5,00 екв.) в метанолі (5 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Значення рН розчину доводили до рН 6 хлороводнем (40 %). Тверду речовину збирали фільтруванням. Це дало 531 мг (46 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. РХ-МС (ІЕР, m/z): 282,13 [M+H]⁺

Стадія 3: Синтез трет-бутил-N-[2-(3-[[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]карбоніл]фенокс)етил]карбамату

Розчин 3-(2-[[3-(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етокси)бензойної кислоти (531 мг, 1,89 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (731 мг, 5,66 ммоль, 3,00 екв.), НАТУ (790 мг, 2,08 ммоль, 1,10 екв.), Проміж. спол.-А4 (466 мг, 2,07 ммоль, 1,10 екв.) в ДМФА (5 мл) перемішували протягом 8 год. при кімнатній температурі. Отриманий розчин екстрагували 3 × 30 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували. Отриманий розчин екстрагували 3 × 30 мл насиченого водного розчину хлориду натрію, і органічні шари об'єднали і сушили над безводним сульфатом натрію, і концентрували у вакуумі. Це дало 1,142 г (неочищеного) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 452,22 [M+H]⁺

Стадія 4: Синтез 6-(4-[[3-(2-аміноетокси)феніл]карбоніл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу гідрохлориду

Розчин трет-бутил-N-[2-(3-[[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]карбоніл]фенокс)етил]карбамату (1,142 г) в HCl/діоксані (5 мл) перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 0,980 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 352,17 [M+H]⁺

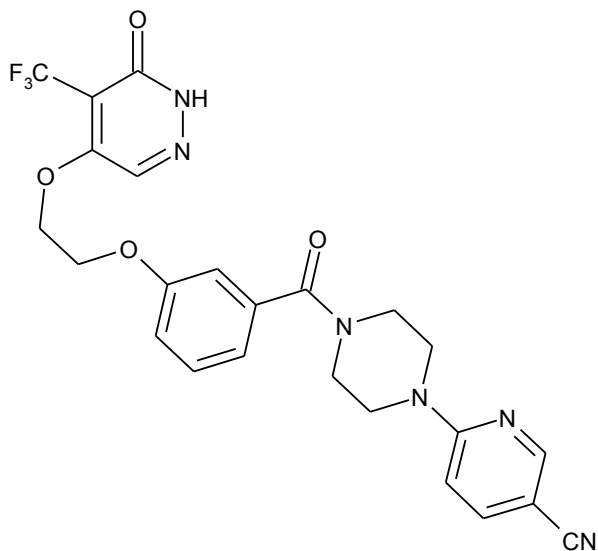
Стадія 5: Синтез 6-(4-[[3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)феніл]карбоніл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу

Розчин 5-хлор-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (758 мг, 2,31 ммоль, 1 екв.), 6-(4-[[3-(2-аміноетокси)феніл]карбоніл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу дигідрохлориду (980 мг, 2,31 ммоль, 1 екв.), ТЕА (700 мг, 6,93 ммоль, 3 екв.) в EtOH (5 мл) перемішували протягом 3 год. при 60 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (93/7), з отриманням 615 мг (41,4 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 644,26 [M+H]⁺

Стадія 6: Синтез 6-(4-[[3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)феніл]карбоніл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу

Розчин 6-(4-[[3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)феніл]карбоніл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу (300 мг) в ДХМ (5 мл) і ТФО (1 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш погасили додаванням 5 мл NaHCO₃(водн.). Отриманий розчин екстрагували 3 × 30 мл ДХМ, і органічні шари об'єднали. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (61,9 мг, 25,9 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 514,17 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,50 (с, 1H), 8,53 (дд, J=2,4, 0,6 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,91 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=8,4, 7,4 Гц, 1H), 7,16 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,07 – 6,90 (м, 4H), 4,18 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,81-3,57 (м, 8H), 3,51(м, 2H).

Приклад 42: 6-(4-[[3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етокси)феніл]карбоніл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез 5-(2-брометокси)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-хлор-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (4 г, 12,17 ммоль, 1,00 екв.), 2-брометан-1-олу (1,66 г, 13,28 ммоль, 1,10 екв.) і Cs₂CO₃ (7,95 г, 24,32 ммоль, 2,00 екв.) в ДМФА (15 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, а потім залишок розчиняли в 50 мл H₂O, екстрагували 3 × 50 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували, промивали 1 × 50 мл сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, а потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (35/65), з отриманням 2,0 г (39 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 417,04 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез метил-3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етокси)бензоату

Розчин 5-(2-брометокси)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1 г, 2,40 ммоль, 1,00 екв.), метил-3-гідроксибензоату (730 мг, 4,80 ммоль, 2,00 екв.) і Cs₂CO₃ (1,567 г, 4,79 ммоль, 2,00 екв.) у ДМФА (25 мл) перемішували протягом 3 год. при 60 °С, а потім залишок розчиняли в 60 мл H₂O, екстрагували 3 × 60 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували, промивали 1 × 60 мл сольовим розчином, сушили над

безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, а потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (27/73), з отриманням 302 мг (26 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 489,16 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез метил-3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етокси)бензоату

Розчин метил-3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етокси)бензоату (330 мг, 0,68 ммоль, 1,00 екв.) в HCl/діоксані (13 мл, 4М) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин концентрують у вакуумі з отриманням 280 мг неочищеного зазначеної в заголовку сполуки в вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 359,08 [M+H]⁺.

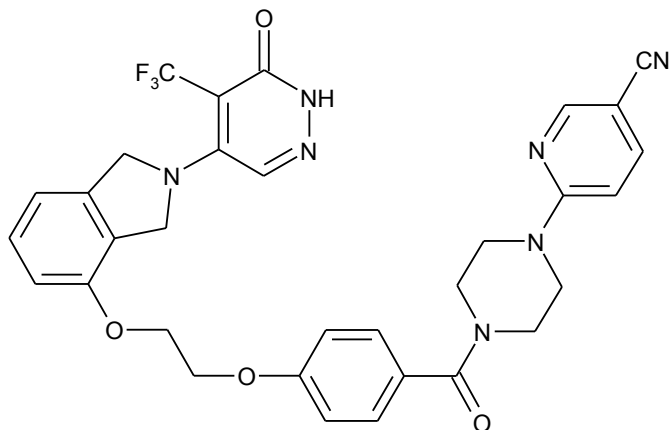
Стадія 4: Синтез 3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етокси)бензойної кислоти

Розчин метил-3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етокси)бензоату (300 мг, 0,84 ммоль, 1,00 екв.) і LiOH (60,3 мг, 2,52 ммоль, 3,00 екв.) у воді (2 мл) і ТГФ (10 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі, а потім залишок розбавляли 10 мл H₂O, а потім значення рН розчину доводили до 4 за допомогою хлороводню (36 %), а потім отриманий розчин концентрують у вакуумі з отриманням 255 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної твердої речовини жовтого кольору. РХ-МС (ІЕР, m/z): 345,06 [M+H]⁺.

Стадія 5: Синтез 6-(4-[[3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етокси)феніл]карбоніл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу

Розчин 3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етокси)бензойної кислоти (230 мг, 0,67 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (254 мг, 0,67 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (258 мг, 2,00 ммоль, 3,00 екв.) і Проміж. спол.-А4 (125 мг, 0,66 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (8 мл) перемішували протягом 40 хв при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Після концентрування залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (11,8 мг, 3 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 515,15 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц,) δ 13,56 (с, 1H), 8,51 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,91 (дд, J=9,2, 2,4 Гц, 1H), 7,40 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,06-7,00 (м, 3H), 6,94 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,78-4,76 (м, 2H), 4,36-4,34 (м, 2H), 3,77-3,69 (м, 8H).

Приклад 43: 6-[4-([4-[2-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іл]окси]етокси]феніл]карбоніл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез метил-4-[2-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іл]окси]етокси]бензоату

В атмосфері азоту розчин 5-[4-(2-гідроксиетокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (675 мг, 1,43 ммоль, 1,00 екв.), [Pd(аліл)Cl]₂ (67 мг, 0,10 екв.), Rockphos (52 мг, 0,10 екв.), CS₂CO₃ (932 мг, 2,86 ммоль, 2,00 екв.), метил-4-бромбензоату (612 мг, 2,85 ммоль, 2,00 екв.) у толуені (10 мл) перемішували протягом 12 год. при 80 °C на масляній бані. Після фільтрації фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:1) з отриманням 430 мг (50 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 606,22 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез метил-4-[2-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іл]окси)етокси]бензоату

Розчин метил-4-[2-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іл]окси)етокси]бензоату (430 мг, 0,71 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (20 мл) перемішували протягом 12 год. при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 300 мг (89 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 476,14 [M+H]⁺

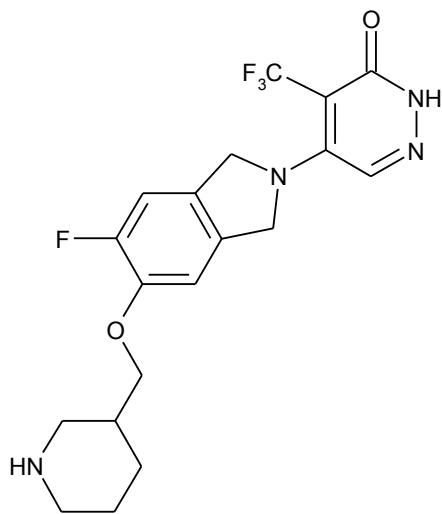
Стадія 3: Синтез 4-[2-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іл]окси)етокси]бензойної кислоти

Розчин метил-4-[2-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іл]окси)етокси]бензоату (300 мг, 0,63 ммоль, 1,00 екв.), LiOH (76 мг, 3,17 ммоль, 5,00 екв.) в MeOH (5 мл) і води (1 мл) перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Значення рН розчину доводили до 3 розчином хлороводню. Тверді речовини збирали фільтрацією з отриманням 250 мг (86 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді сірої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 462,12 [M+H]⁺

Стадія 4: Синтез 6-[4-([4-[2-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іл]окси)етокси]феніл)карбоніл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 4-[2-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іл]окси)етокси]бензойної кислоти (270 мг, 0,59 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (239 мг, 0,63 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (325 мг, 2,51 ммоль, 4,00 екв.), Проміж. спол.-А4 (118 мг, 0,63 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з виходом зазначеної в заголовку сполуки (163,6 мг 44 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 632,22 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ: 12,52 (с, 1H), 8,49 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,87 (дд, J=9,1, 2,3 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,31 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,09 – 6,87 (м, 5H), 4,96 (с, 2H), 4,86 (с, 2H), 4,43-4,40 (д, J=9,3 Гц, 4H), 3,73 (діастереотопн., 4H), 3,59 (діастереотопн., 4H).

Приклад 44: 5-[5-фтор-6-(піперидин-3-ілметокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



Стадія 1: Синтез 5-(5-бром-6-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-бром-6-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол (6 г, 27,77 ммоль, 1 екв.), 5-хлор-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (10,8 г, 32,85 ммоль, 1,183 екв.), ТЕА (8 г, 79,06 ммоль, 2,847 екв.) в етанолі (60 мл) перемішували протягом 2 год. при 80 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (2/8), з отриманням 2,8 г (19,8 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 510,06 [M+H]⁺

Стадія 2: Синтез трет-бутил-3-[[6-фтор-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл]окси]метил]піперидин-1-карбоксилату

Розчин 5-(5-бром-6-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-

(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1 г, 1,97 ммоль, 1,00 екв.), Rockphos (92 мг, 0,20 ммоль, 0,10 екв.), [Pd(аліл)Cl]₂, Cs₂CO₃ (72 мг, 0,20 ммоль, 0,10 екв.), Трет-бутил-3-(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилату (844 мг, 3,92 ммоль, 2,00 екв.), Cs₂CO₃ (1,28 г, 3,93 ммоль, 2,00 екв.) у толуені (8 мл) перемішували протягом 2 год. в атмосфері азоту при 80 °С.

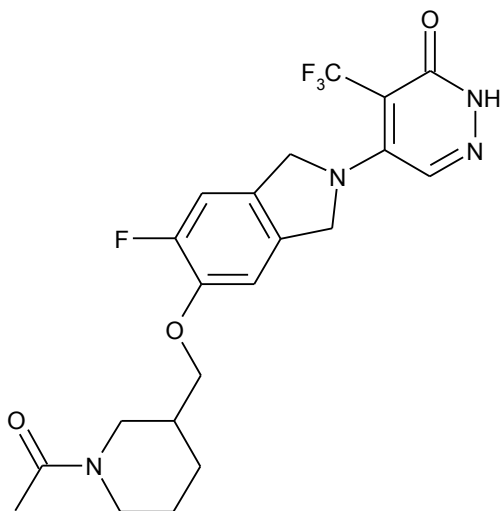
5 Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (3/7), з отриманням 920 мг (92 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 643,29 [M+H]⁺

Стадія 3: Синтез 5-[5-фтор-6-(піперидин-3-ілметокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

10 Розчин трет-бутил-3-[[[6-фтор-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл]окси]метил]піперидин-1-карбоксилату (910 мг, 1,42 ммоль, 1 екв.) в хлороводні/діоксані (10 мл) перемішували протягом 3 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Потім залишок

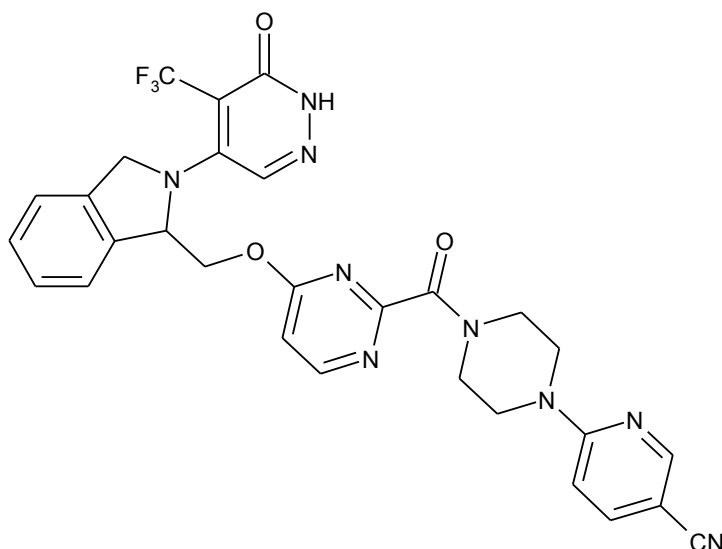
15 додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (29,4 мг, 5,04 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,98 (с, 1H), 7,28-7,23 (м, 2H), 4,90 (м, 4H), 3,90 (д, J=6,6 Гц, 2H), 3,04 (д, J=11,9 Гц, 1H), 2,86 (д, J=12,2 Гц, 1H), 2,50 – 2,28 (м, 1H), 1,92 – 1,6 (м, 2H), 1,59 (д, J=12,9 Гц, 1H), 1,41 (т, J=11,8 Гц, 1H), 1,28 – 1,15 (м, 1H).

20 Приклад 45: 5-[5-[(1-ацетилпіперидин-3-іл)метокси]-6-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



25 Розчин 5-[5-фтор-6-(піперидин-3-ілметокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону (120 мг, 0,29 ммоль, 1 екв.), ТЕА (88,3 мг, 0,87 ммоль, 3,0 екв.), Ас2О (44,6 мг, 0,44 ммоль, 1,5 екв.) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (31,2 мг, 23,6 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 455,42 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц) δ: 8,04 (с, 1H), 7,15 (д, J=10,4 Гц, 2H), 5,11-4,90 (м, 4H), 4,51 (д, J=12,9 Гц, 1H), 4,11-3,87 (м, 3H), 3,26-3,21 (м, 1H), 3,04-2,78 (м, 1H), 2,12-1,82 (м, 5H), 1,79-1,54 (с, 3H)

35 Приклад 46: 6-(4-[[[2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси]піримідин-2-іл]карбоніл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез метил-4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піримідин-2-карбоксилату

5 Розчин 5-[1-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (500 мг, 1,13 ммоль, 1 екв.), метил-4-бромпіримідин-2-карбоксилату (491 мг, 2,26 ммоль, 2 екв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (117 мг, 0,11 ммоль, 0,1 екв.), Xantphos (65,5 мг, 0,11 ммоль, 0,1 екв.), Cs_2CO_3 (738 мг, 2,26 ммоль, 2 екв.) у толуені (5 мл) в інертній атмосфері азоту перемішували протягом 5 год. при 85 °C. Отриманий розчин концентрували під вакуумом. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc /петролейним етером (69/31), з отриманням 478 мг (73,1 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (IEP, m/z): 578,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадія 2: Синтез 4-((2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)піримідин-2-карбоксилату

15 Розчин метил-4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піримідин-2-карбоксилату (458 мг, 0,79 ммоль, 1 екв.), $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (166 мг, 3,97 ммоль, 5 екв.) у MeOH (5 мл) і H_2O (1 мл) перемішували протягом 6 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин розводили 6 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3 × 30 мл ДХМ, і органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Це дало 167 мг (37,3 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС (IEP, m/z): 564,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадія 3: Синтез 4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піримідин-2-карбонової кислоти

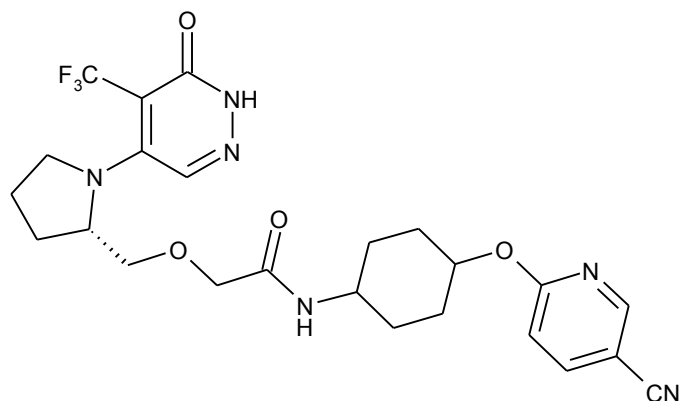
25 Розчин 4-((2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)піримідин-2-карбоксилату (157 мг) в HCl /діоксані (4 мл) перемішували протягом 7 год. при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Це дало 141 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС (IEP, m/z): 434,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадія 4: Синтез 6-(4-([4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піримідин-2-іл]карбоніл)піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу

30 Розчин 4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піримідин-2-карбонової кислоти (131 мг, 0,30 ммоль, 1 екв.), DIPEA (117,2 мг, 0,91 ммоль, 3 екв.), EDC.HCl (86,9 мг, 0,45 ммоль, 1,5 екв.), НОВТ (61,3 мг, 0,45 ммоль, 1,5 екв.), Проміж. спол.-A4 (74,7 мг, 0,33 ммоль, 1,1 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали C_{18} обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (8,5 мг, 4,66 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (IEP, m/z): 604,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12,61 (с, 1H), 8,61 (д, $J=7$ Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,91 (дд, $J=9,1, 2,4$ Гц, 1H), 7,53 – 7,29 (м, 4H), 6,98 – 6,88 (м, 2H), 6,15 (с, 1H), 5,10 (д, $J=14,5$ Гц, 1H), 4,86 (дд, $J=11,5, 4,4$ Гц, 1H), 4,66 (дд, $J=11,5, 4,6$ Гц, 1H), 4,55 (д, $J=14,9$ Гц, 1H), 3,80 (д, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,72 (т, $J=4,2$ Гц, 2H), 3,63 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,29 (м, 2H).

Приклад 47: N-[4-[(5-ціанопіридин-2-іл)окси]циклогексил]-2-[[2S]-1-[6-оксо-5-

(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]ацетамід



5 Стадія 1: Синтез трет-бутил-N-[4-[(5-ціанопіридин-2-іл)окси]циклогексил]

До розчину трет-бутил-N-(4-гідроксикіклогексил)карбамату (2 г, 9,29 ммоль, 1,00 екв.) у ДМФА (10 мл), гідриду натрію (223 мг, 9,29 ммоль, 2,00 екв.) додавали при 0 °С, потім отриманий розчин перемішували протягом 10 хв при кімнатній температурі, потім додавали 6-хлорпіридин-3-карбонітрил (1,3 г, 9,38 ммоль, 1,00 екв.), отриманий розчин перемішували протягом додаткові 8 год. при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин розбавляли 50 мл води, екстрагували 2 × 50 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували і промивали 1 × 50 мл сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, а потім концентрували у вакуумі, потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (2:3), з отриманням 1,7 г (58 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 318,18 [M+H]⁺.

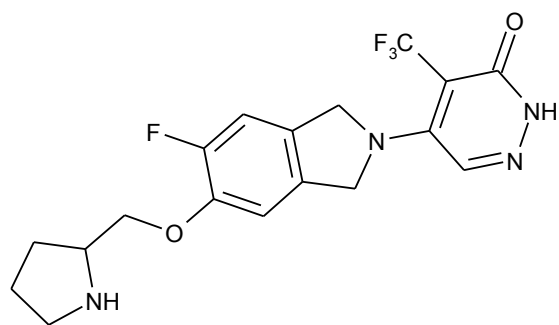
15 Стадія 2: Синтез 6-[(4-аміноциклогексил)окси]піридин-3-карбонітрилу

Розчин трет-бутил-N-[4-[(5-ціанопіридин-2-іл)окси]циклогексил] карбамату (700 мг, 2,21 ммоль, 1,00 екв.) у хлороводні/діоксані (5 мл, 4М) перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин концентрують у вакуумі з отриманням 100 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної білої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 218,12 [M+H]⁺.

25 Стадія 3: Синтез N-[4-[(5-ціанопіридин-2-іл)окси]циклогексил]-2-[[2S]-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]ацетаміду

Розчин 2-[[2S]-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метоксиоцтової кислоти (72 мг, 0,22 ммоль, 1,00 екв.), EDC.HCl (86 мг, 0,55 ммоль, 2,00 екв.), DMAP (55 мг, 0,45 ммоль, 2,00 екв.) і 6-[(4-аміноциклогексил)окси]піридин-3-карбонітрилу (58 мг, 0,27 ммоль, 1,20 екв.) в ДМФА (4 мл) перемішували протягом 16 год. при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин розбавляли 20 мл H₂O, екстрагували 3 × 20 мл EtOAc, і органічний шар об'єднували, промивали 1 × 20 мл сольовим розчином і концентрували у вакуумі, а потім залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Після концентрування залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (23 мг, 20 %) у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 521,20 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 8,55 (дд, J=2,4, 0,8Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,97 (дд, J=8,4, 2,4Гц, 1H), 6,88 (дд, J=8,8, 0,8Гц, 1H), 5,13-5,06 (м, 1H), 4,79-4,71 (м, 1H), 3,97 (д, J=8,8Гц, 2H), 3,82-3,71 (м, 3H), 3,42-3,37 (м, 2H), 2,32-2,17 (м, 3H), 2,06-1,92 (м, 3H), 1,83-1,69 (м, 2H), 1,68-1,58 (м, 2H), 1,45-1,38 (м, 2H).

35 Приклад 48: 5-[5-фтор-6-(піролідин-2-ілметокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



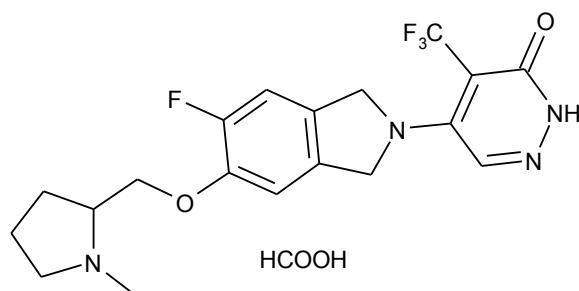
Стадія 1: Синтез трет-бутил-2-[[6-фтор-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-
 5 іл]окси)метил]піролідин-1-карбоксилату

В атмосфері азоту розчин 5-(5-бром-6-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-
 2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (800 мг, 1,57 ммоль, 1,00 екв.),
 трет-бутил-2-(гідроксиметил)піролідин-1-карбоксилату (952 мг, 4,73 ммоль, 3,00 екв.),
 10 [Pd(аліл)Cl]₂ (17 мг, 0,05 ммоль, 0,03 екв.), Rockphos (37 мг, 0,08 ммоль, 0,05 екв.), Cs₂CO₃ (1,03
 мг, 2,00 екв.) у толуені (4 мл) перемішували протягом 5 год. при 90 °C на масляній бані. Після
 концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним
 етером (23:77), з отриманням 800 мг (81 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії.
 PX-МС (ІЕР, m/z): 629,27 [M+H]⁺

Стадія 2: Синтез 5-[5-фтор-6-(піролідин-2-ілметокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-
 15 (трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

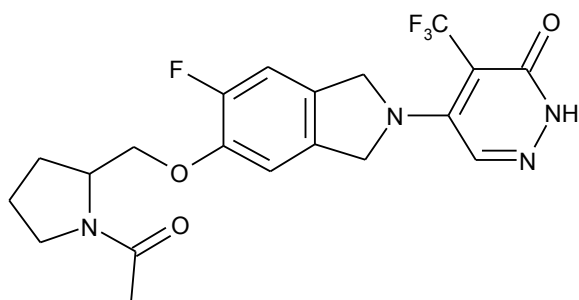
Розчин трет-бутил-2-[[6-фтор-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-
 (триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-
 іл]окси)метил]піролідин-1-карбоксилату (800 мг, 1,27 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (30
 20 мл) перемішували протягом 1 протягом ночі при 25 °C. Після концентрування неочищений
 продукт очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (18,6 мг 4 %)
 у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 399,14 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц)
 δ: 12,50(с, 1H), 7,93(с, 1H), 7,28-7,20(м, 2H), 4,90(с, 4H), 3,88-3,85(м, 2H), 3,37-3,33(м, 1H), 2,83-
 2,78(м, 2H), 1,87-1,80(м, 1H), 1,73-1,66(м, 2H), 1,49-1,41(м, 1H).

Приклад 49: 5-[5-фтор-6-[(1-метилпіролідин-2-іл)метокси]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-
 25 (трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он; мурашина кислота



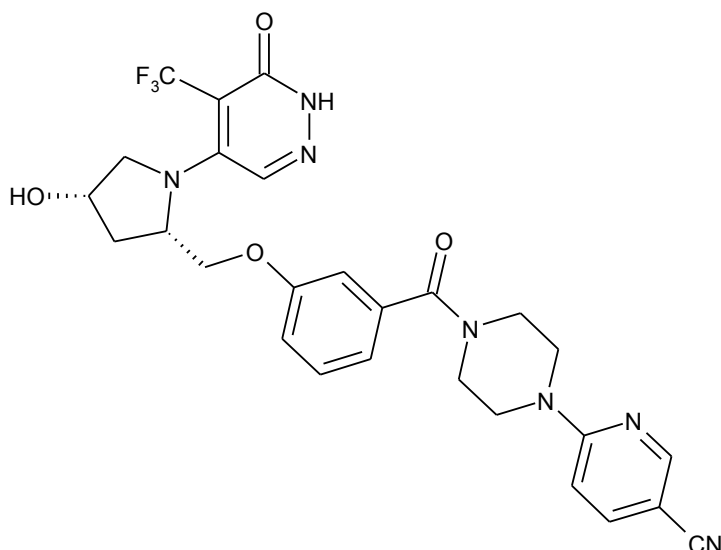
Розчин 5-[5-фтор-6-(піролідин-2-ілметокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-
 30 2,3-дигідропіридазин-3-ону (150 мг, 0,38 ммоль, 1,00 екв.), CH₂O (20 мг, 0,67 ммоль, 1,80 екв.),
 гідроксиду калію (42 мг, 0,75 ммоль, 2,00 екв.), NaBH₄ (29 мг, 0,77 ммоль, 2,00 екв.) у метанолі
 (20 мл) перемішували протягом 3 год. при 25 °C. Після концентрування залишок очищали
 препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (41,6 мг 24 %) у вигляді
 35 безбарвної твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 413,15 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц,
 м.д.) δ: 12,50(с, 1H), 7,97(с, 1H), 7,22-7,28(м, 2H), 4,89(с, 4H), 4,04-3,91(м, 2H), 2,99-2,95(м, 1H),
 2,67-2,62(м, 1H), 2,38(с, 3H), 2,23-2,19(м, 1H), 2,00-1,92(с, 1H), 1,73-1,66(м, 2H), 1,59-1,56(м, 1H).

Приклад 50: 5-[5-[(1-ацетилпіролідин-2-іл)метокси]-6-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-
 (трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



Розчин 5-[5-фтор-6-(піролідин-2-ілметокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону (100 мг, 0,25 ммоль, 1,00 екв.), TEA (51 мг, 0,50 ммоль, 2,00 екв.) і As_2O (26 мг, 0,25 ммоль, 1,00 екв.) в ДХМ (3 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі, а потім залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, після концентрування, залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (20 мг, 18,0 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 441,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (Метанол- d_4 , 300 МГц) δ 8,02 (с, 1H), 7,17 (дд, J=8,1, 3,0Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,87-4,97(д, J=4,5Гц, 4H), 4,37 (д, J=3,3Гц, 1H), 4,17 (т, J=3,0Гц, 1H), 4,06 (д, J=1,2Гц, 1H), 3,68-3,53 (м, 2H), 2,27-1,92 (м, 7H).

Приклад 51: 6-[4-(3-[[[(2S, 4S)-4-гідрокси-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бензоіл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: 5-[(2S, 4S)-4-гідрокси-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин (3S, 5S)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-олу гідрохлориду (653 мг, 4,25 ммоль, 1,00 екв.), Проміж. спол.-A6 (2,1 г, 6,39 ммоль, 1,50 екв.) і TEA (1,3 г, 12,85 ммоль, 3,00 екв.) в етанолі (50 мл) перемішували протягом 1 год. при 60 °С. Отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (100:0), з отриманням 1,2 г (69 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 410,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 2: Синтез метил-3-[[[(2S, 4S)-4-гідрокси-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бензоату

В атмосфері азоту розчин 5-[(2S, 4S)-4-гідрокси-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (700 мг, 1,71 ммоль, 1,00 екв.), $[\text{Pd}(\text{аліл})\text{Cl}]_2$ (63 мг, 0,10 екв.), Rockphos (80 мг, 0,10 екв.), Cs_2CO_3 (1,1 г) і метил-3-бромбензоату (731 мг, 3,40 ммоль, 2,00 екв.) у толуені (25 мл) перемішували протягом 20 год. при 80 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі, і залишок розбавляли 80 мл EtOAc, промивали 3 × 60 мл H_2O , сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з

отриманням 390 мг (42 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 544,20 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез 3-[[[(2S, 4S)-4-гідрокси-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бензойної

5

кислоти
Розчин метил-3-[[[(2S, 4S)-4-гідрокси-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бензоату (140 мг, 0,26 ммоль, 1,00 екв.) і LiOH (31 мг, 1,29 ммоль, 5,00 екв.) в метанолі (3 мл) і воді (1 мл) перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок розбавляли 10 мл H₂O, а потім значення рН розчину доводили до 3 хлороводнем (36,5 %). Тверду речовину збирали фільтрацією з отриманням 127 мг (93 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 530,19 [M+H]⁺.

10

Стадія 4: Синтез 6-[4-[(3-[[[(2S, 4S)-4-гідрокси-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]феніл)карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

15

Розчин 3-[[[(2S, 4S)-4-гідрокси-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бензойної кислоти (120 мг, 0,30 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (87 мг, 0,23 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (59 мг, 0,46 ммоль, 2,00 екв.) і Проміж. спол.-А4 (51 мг, 0,27 ммоль, 1,20 екв.) в ДМФА (1 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN з отриманням 131 мг (62 %), зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 700,28 [M+H]⁺.

20

Стадія 5: Синтез 6-[4-(3-[[[(2S, 4S)-4-гідрокси-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бензоїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

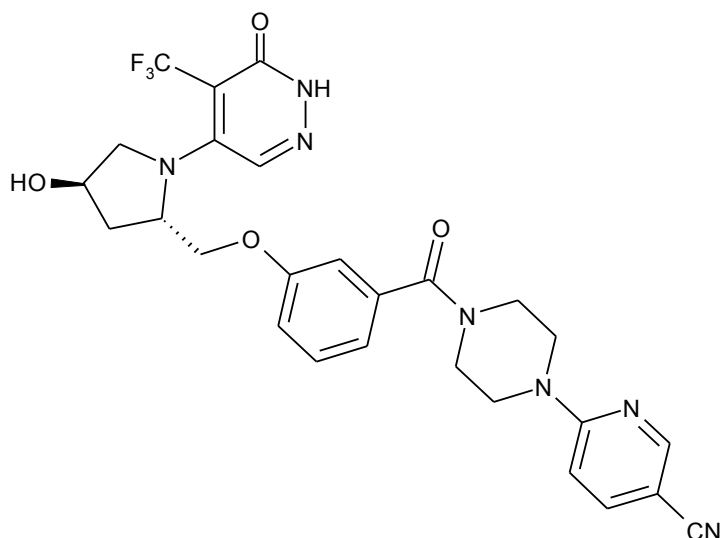
25

Розчин 6-[4-(3-[[[(2S, 4S)-4-гідрокси-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бензоїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (130 г, 185,77 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (5 мл, 4М) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Після концентрування залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (18,9 мг, 18 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 570,10 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц) δ 8,45 (д, J=2,1 Гц, 1), 8,22 (с, 1H), 7,81 (дд, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,06 (дт, J=8,4, 2,2 Гц, 2H), 6,97 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,92-6,87 (м, 1H), 4,96-4,91(м, 1H), 4,37-4,21 (м, 2H), 4,18 (дд, J=10,2, 6,9 Гц, 1H), 3,92-3,51 (м, 10H), 2,54 (дт, J=14,4, 7,4 Гц, 1H), 1,86 (дт, J=12,6, 8,0 Гц, 1H).

30

35

Приклад 52: 6-[4-[[[(2S, 4R)-4-гідрокси-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]циклогексил)карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



40

Стадія 1: Синтез 1-трет-бутил-2-метил-(2S, 4R)-4-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]піролідін-1,2-дикарбоксилату

До перемішаного розчину 1-трет-бутил-2-метил-(2S, 4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-

дикарбоксилату (2,5 г, 10,19 ммоль, 1,00 екв.) у ДХМ (50 мл) додавали імідазол (1,5 г) і TBSCl (3 г). Отриманий розчин перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Отриманий розчин розбавляли 300 мл ДХМ. Отриману суміш промивали 50 мл 1М розчином хлороводню і 50 мл сольового розчину. Органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Це дало 3,5 г (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 360,22 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез трет-бутил-(2S, 4R)-4-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]-2-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилату

До перемішаного розчину 1-трет-бутил-2-метил-(2S, 4R)-4-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]піролідін-1,2-дикарбоксилату (3,5 г, 9,73 ммоль, 1,00 екв.) в ТГФ (30 мл), LiBH₄ (20 мл) додавали по краплях при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили додаванням 10 мл води. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Отриманий розчин розбавляли 250 мл EtOAc. Отриману суміш промивали 2 × 50 мл води і 1 × 50 мл сольового розчину. Органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:3). Це дало 3 г (93 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді олії. PX-MC (IEP, m/z): 332,23 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез трет-бутил-(2S, 4R)-4-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]-2-[3-(метоксикарбоніл)фенокси-етил]піролідін-1-карбоксилату

Розчин трет-бутил-(2S, 4R)-4-[(трет-бутил-диметилсиліл)окси]-2-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилату (2 г, 6,03 ммоль, 1,00 екв.), метил-3-бромбензоату (2,8 г, 13,02 ммоль, 2,16 екв.), Rockphos (300 мг), Pd(аліл)Cl₂ (240 мг) і Cs₂CO₃ (5 г, 15,35 ммоль, 2,54 екв.) у толуені (30 мл) перемішували протягом ночі при 90 °С в інертній атмосфері азоту. Тверді речовини відфільтрували. Отриманий розчин розбавляли 250 мл EtOAc. Отриману суміш промивали 2 × 50 мл води і 50 мл сольового розчину. Органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:9). Це дало 1,7 г (неочищеного) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді олії. PX-MC (IEP, m/z): 466,26 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез метил-3-[[[(2S, 4R)-4-гідроксипіролідін-2-іл]метокси]бензоату гідрохлориду
Розчин трет-бутил (2S, 4R)-4-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]-2-[3-(метоксикарбоніл)феноксиметил]-піролідін-1-карбоксилату (1,6 г, 3,44 ммоль, 1,00 екв.) у хлороводні/діоксані (15 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Тверду речовину збирали фільтруванням. Це дало 660 мг (67 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 252,12 [M+H]⁺.

Стадія 5: Синтез метил-3-[[[(2S, 4R)-4-гідрокси-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бензоату

Розчин метил-3-[[[(2S, 4R)-4-гідроксипіролідін-2-іл]метокси]бензоату гідрохлориду (660 мг, 2,29 ммоль, 1,00 екв.), Проміж. спол.-А6 (750 мг, 2,28 ммоль, 0,99 екв.) і TEA (3 мл) в етанолі (20 мл) перемішували протягом 1 год. при 60 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:1). Це дало 550 мг (44 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді олії. PX-MC (IEP, m/z): 544,21 [M+H]⁺.

Стадія 6: Синтез 3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бензойної кислоти

До перемішаного розчину метил-3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бензоату (550 мг, 1,04 ммоль, 1,00 екв.) в ТГФ (15 мл) і воді (5 мл) додавали LiOH (150 мг, 6,26 ммоль, 6,01 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Значення pH розчину доводили до 1 розчином хлороводню (1 М). Отриманий розчин екстрагували 250 мл EtOAc і промивали 50 мл сольовим розчином. Органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Це дало 550 мг (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 530,19 [M+H]⁺.

Стадія 7: Синтез 3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бензойної кислоти

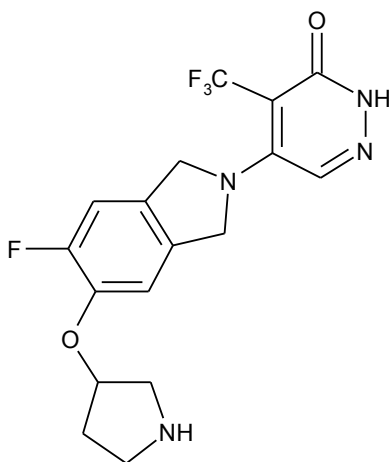
Розчин 3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бензойної кислоти (550 мг, 1,07 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (10 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Це дало 400 мг (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді олії. PX-MC (IEP, m/z): 400,11 [M+H]⁺.

Стадія 8: Синтез 6-[4-[[[(2S, 4R)-4-гідрокси-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]циклогексил]карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-

карбонітрилу

До перемішаного розчину 4-[[[(2S, 4R)-4-гідрокси-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]циклогексан-1-карбонової кислоти (400 мг, 0,99 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (10 мл) додавали Проміж. спол.-А4 (188 мг, 1,00 ммоль, 1,01 екв.), DIPEA (1 мл) і HATU (500 мг, 1,31 ммоль, 1,33 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (88,8 мг, 16 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 570,15 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,46 (с, 1H), 8,49 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,87 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,33 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,03 – 6,84 (м, 4H), 5,02 (д, J=3,0 Гц, 1H), 4,98 – 4,87 (м, 1H), 4,36 – 4,24 (м, 1H), 4,16 (дд, J=10,4, 3,8 Гц, 1H), 4,02 (дд, J=10,4, 5,9 Гц, 1H), 3,89 – 3,51 (м, 8H), 3,41 – 3,38 (м, 1H), 3,10 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,16 – 2,02 (м, 1H), 2,02 – 1,88 (м, 1H).

Приклад 53: 5-(5-фтор-6-(піролідин-3-ілокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он



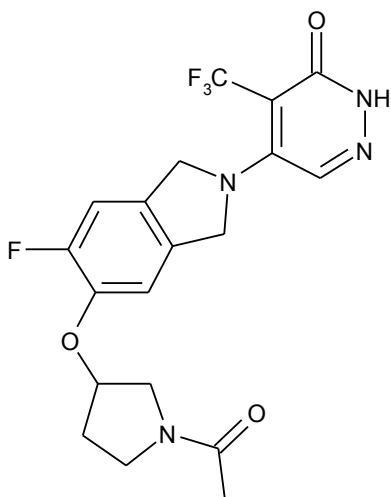
Стадія 1: Синтез трет-бутил-3-([6-фтор-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл]окси)піролідин-1-карбоксилату

Розчин 5-(5-фтор-6-гідрокси-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (400 мг, 0,90 ммоль, 1,00 екв.), карбонату калію (248 мг, 1,79 ммоль, 2,00 екв.) і трет-бутил-3-бромпіролідин-1-карбоксилату (447,6 мг, 1,79 ммоль, 1,99 екв.) в ДМФА (10 мл, 2,00 екв.) перемішували протягом ночі при 80 °С. Реакційну суміш погасили додаванням 20 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3 × 10 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1/5). Це дало 382 мг (69 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 615,25 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез 5-[5-фтор-6-(піролідин-3-ілокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону гідрохлориду

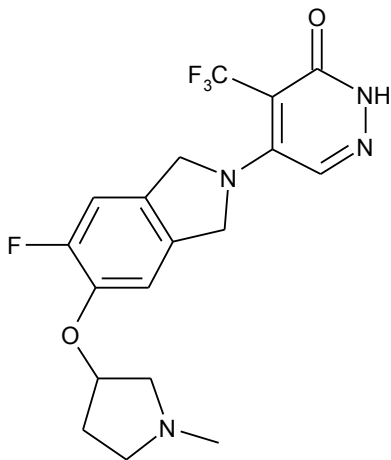
Розчин трет-бутил-3-([6-фтор-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл]окси)піролідин-1-карбоксилату (382 мг, 0,62 ммоль, 1,00 екв.) в HCl в діоксані (4 M) (10 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з виходом зазначеної в заголовку сполуки (32 мг, 19 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 385,15 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц) δ: 8,04 (с, 1H), 7,15 (дд, J=9,2, 6,3 Гц, 2H), 5,05-4,99 (м, 5H), 3,22 – 3,07 (м, 3H), 2,99-2,97 (м, 1H), 2,23 – 2,09 (м, 2H).

Приклад 54: 5-(5-(1-ацетилпіролідин-3-ілокси)-6-фторізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он



Розчин 5-[5-фтор-6-(піролідин-3-ілокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-
 5 дигідропіридазин-3-ону (135 мг, 0,35 ммоль, 1,00 екв.), Ac₂O (43,04 мг, 0,42 ммоль, 1,20 екв.) і
 TEA (106,66 мг, 1,05 ммоль, 3,00 екв.) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 8,5 год. при
 кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною
 хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з виходом зазначеної в заголовку сполуки (63,2 мг,
 42 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 427,20 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (Метанол-d₄,
 300 МГц) δ: 8,05 (с, 1H), 7,24 – 7,13 (м, 2H), 5,10 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,91 (д, J=23,4 Гц, 4H), 3,92 –
 10 3,65 (м, 3H), 3,68 – 3,45 (м, 1H), 2,37 – 2,23 (м, 2H), 2,10 (д, J=12,4 Гц, 3H).

Приклад 55: 5-[5-фтор-6-[(1-метилпіролідин-3-іл)окси]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-
 (трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он

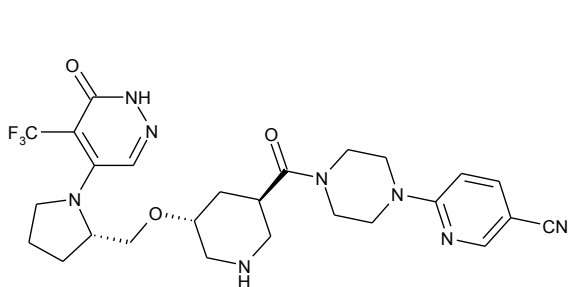


Розчин 5-[5-фтор-6-(піролідин-3-ілокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-
 15 дигідропіридазин-3-ону гідрохлориду (260 мг, 0,62 ммоль, 1,00 екв.), параформальдегіду (33,3
 мг, 1,11 ммоль, 1,80 екв.) і гідроксиду калію (69,2 мг, 1,23 ммоль, 2,00 екв.) в метанолі (10 мл)
 перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. NaBH₄ (46,9 мг, 1,24 ммоль, 2,00
 20 екв.) додавали до отриманого розчину. Отриманий розчин перемішували протягом додаткових
 0,5 год. при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений
 продукт очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (20,2 мг, 8 %)
 у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 399,10 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆)
 25 δ 12,54 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,27 (д, J=11,0 Гц, 1H), 7,14 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,90 (с, 5H), 2,77 (дд,
 J=10,5, 5,9 Гц, 1H), 2,65 (ддд, J=18,8, 9,4, 3,2 Гц, 2H), 2,40 – 2,25 (м, 2H), 2,26 (с, 3H), 1,86 – 1,72
 (м, 1H).

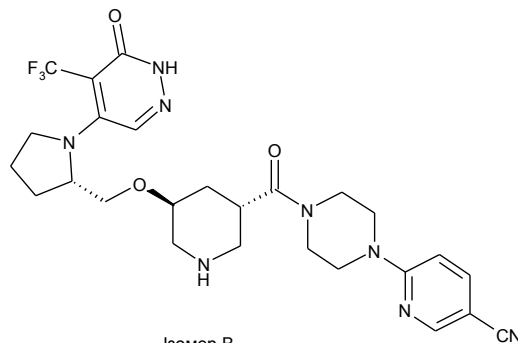
Приклад 56 Ізомер А: 6-(4-[[[(3S, 5S)-5-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-
 дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]піперидин-3-іл]карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-
 карбонітрил і

30 Приклад 56 Ізомер В: 6-(4-[[[(3R, 5R)-5-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-

дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піперидин-3-іл]карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Ізомер А



Ізомер В

5

Стадія 1: Синтез метил-5-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піридин-3-карбоксилату

Розчин 5-[[[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1 г, 2,54 ммоль, 1,00 екв.), [Pd(аліл)Cl]₂ (93 мг, 0,10 екв.), Rockphos (119,2 мг, 0,10 екв.), Cs₂CO₃ (2,48 г, 7,61 ммоль, 3,00 екв.) і метил-5-бромпіридин-3-карбоксилату (656 мг, 3,04 ммоль, 1,20 екв.) у толуені (20 мл) перемішували протягом 15 год. при 80 °C. Отриману суміш концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 350 мг (26 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої олії. PX-MC (IEP, m/z): 529,21 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез метил-5-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піперидин-3-карбоксилату

Розчин метил-5-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піридин-3-карбоксилату (1 г, 1,89 ммоль, 1,00 екв.), PtO₂ (1 г), оцтової кислоти (4 мл) в метанолі (25 мл) в атмосфері водню перемішували протягом 8 год. при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 1 г неочищеної зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої олії. PX-MC (IEP, m/z): 535,26 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез 1-трет-бутил-3-метил-5-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піперидин-1,3-дикарбоксилату

Розчин метил-5-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піперидин-3-карбоксилату (614 мг, 1,15 ммоль, 1,00 екв.), (Boc)₂O (250,6 мг, 1,15 ммоль, 1,00 екв.) і 4-диметиламінопіридину (28,06 мг, 0,23 ммоль, 0,20 екв.) у ТГФ (20 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (30:70), з отриманням 370 мг (51 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 635,31 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез 1-[(трет-бутоксикарбоніл)-5-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піперидин-3-карбонової кислоти.

Розчин 1-трет-бутил-3-метил-5-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піперидин-1,3-дикарбоксилату (370 мг, 0,58 ммоль, 1,00 екв.), LiOH (70 мг, 2,92 ммоль, 5,00 екв.), води (2 мл) в метанолі (10 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували в вакуумі з отриманням 344 мг неочищеної зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 621,30 [M+H]⁺.

Стадія 5: Синтез трет-бутил-3-[[[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]карбоніл]-5-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піперидин-1-карбоксилату

Розчин 1-[(трет-бутоксикарбоніл)-5-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піперидин-3-карбонової кислоти (286 мг, 0,46 ммоль, 1,00 екв.), HATU (262,2 мг, 0,69 ммоль, 1,50 екв.),

DIPEA (178 мг, 1,38 ммоль, 3,00 екв.), Проміж. спол.-А4 (86,7 мг, 0,46 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (5 мл) перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин погасили H₂O. Розчин екстрагували EtOAc (3 × 50 мл), і органічні шари об'єднували розчин висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (40:60), з отриманням 450 мг (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 791,39 [M+H]⁺.

Стадія 6: Синтез 6-(4-[[[(3S, 5S)-5-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піперидин-3-іл]карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу і 6-(4-[[[(3R, 5R)-5-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піперидин-3-іл]карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу.

Розчин трет-бутил-3-[[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]карбоніл]-5-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піперидин-1-карбоксилату (450 мг, 0,57 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні-діоксані (15 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ хв (CHIRALPAK ІЕ-3, 0,46 × 10 см, 3 мкм, МtBE (0,1 % DEA): EtOH=50:50, 1,0 мл/хв) з виходом зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин. Конфігурація прикладу 56 ізомеру А і ізомеру В була довільно визначена з ймовірними структурами, як зображено, і два ізомери були виділені під час хіральної препаративної ВЕРХ.

Приклад 56 Ізомер А: 7,8 мг, 2 %, PX-МС (ІЕР, m/z): 561,10 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,45 (дд, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,79 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,58 (с, 1H), 3,90 – 3,80 (м, 2H), 3,79 – 3,49 (м, 8H), 3,47 (дд, J=10,0, 7,1 Гц, 1H), 3,43 – 3,34 (м, 2H), 3,09 (дд, J=12,3, 4,1 Гц, 1H), 2,93 – 2,88 (м, 2H), 2,65 – 2,62 (м, 1H), 2,30 – 2,13 (м, 3H), 2,01 (к, J=11,3, 6,0 Гц, 1H), 1,87 – 1,73 (м, 2H), 1,73 – 1,68 (м, 1H). tR=3,570.

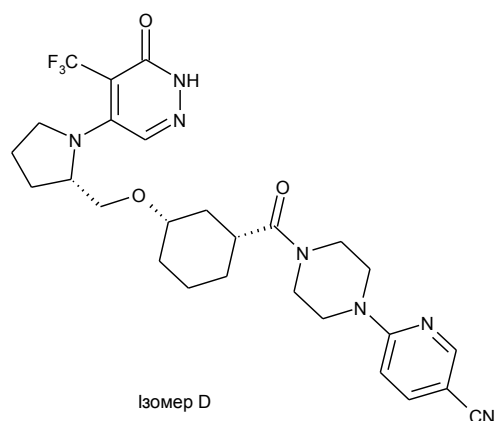
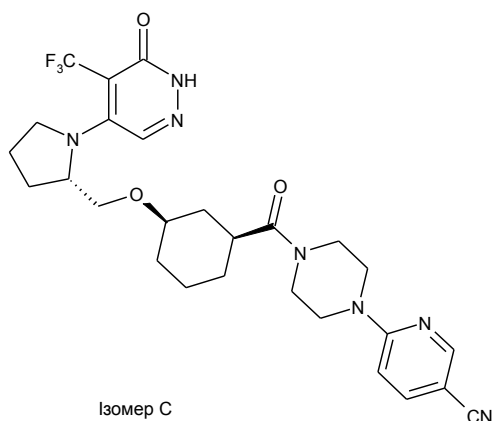
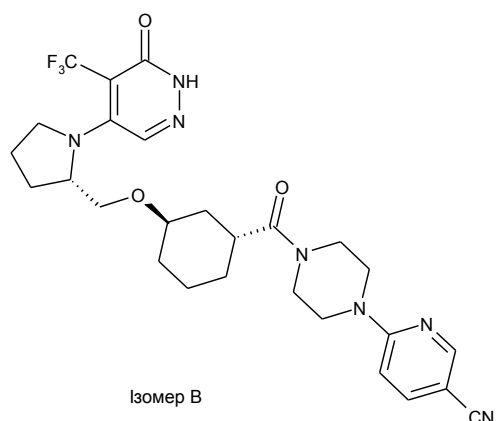
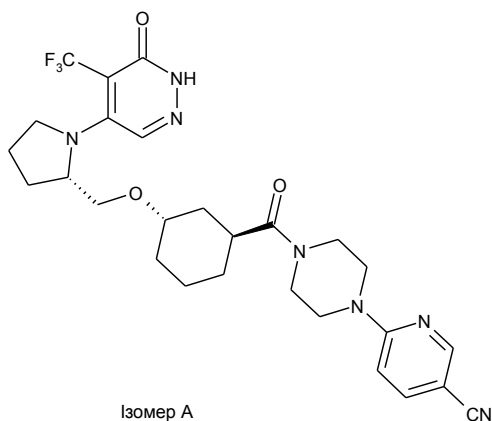
Приклад 56 Ізомер В: 2 %, PX-МС (ІЕР, m/z): 561,10 [M+H]⁺, (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,45 (дд, J=2,4, 0,7 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,79 (дд, J=9,0, 2,3 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=9,1, 0,9 Гц, 1H), 4,60 (с, 1H), 3,78 (д, J=5,7 Гц, 3H), 3,79 – 3,71 (м, 2H), 3,69 (д, J=4,7 Гц, 5H), 3,46 (дд, J=10,1, 7,4 Гц, 1H), 3,43 – 3,34 (м, 2H), 3,18 (д, J=11,8 Гц, 1H), 3,04 – 2,74 (м, 2H), 2,63 (дд, J=12,5, 10,1 Гц, 1H), 2,40 – 2,15 (м, 2H), 2,01 (т, J=9,5 Гц, 2H), 1,74 (тт, J=12,0, 7,0 Гц, 1H), 1,45 (к, J=11,2 Гц, 1H).

Приклад 57 Ізомер А: 6-[4-[(1S, 3S)-3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]циклогексанкарбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і

Приклад 57 Ізомер В: 6-[4-[(1R, 3R)-3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]циклогексанкарбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і

Приклад 57 Ізомер С: 6-[4-[(1S, 3R)-3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]циклогексанкарбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і

Приклад 57 Ізомер D: 6-[4-[(1R, 3S)-3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]циклогексанкарбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез трет-бутил-(2S)-2-[3-(метоксикарбоніл)феноксиметил]піролідін-1-карбоксилату

5 Розчин трет-бутил-(2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилату (1 г, 4,97 ммоль, 1,00 екв.), метил-3-гідроксибензоату (1,14 г, 7,49 ммоль, 1,50 екв.), PPh_3 (1,97 г, 7,51 ммоль, 1,50 екв.) і DEAD (1,3 г, 7,46 ммоль, 1,50 екв.) у ТГФ (20 мл) перемішували протягом 16 год. при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc /петролейним етером (5:95), з отриманням 960 мг (58 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 336,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Стадія 2: Синтез трет-бутил-(2S)-2-([3-(метоксикарбоніл)циклогексил]окси)метилпіролідін-1-карбоксилату.

15 Розчин трет-бутил-(2S)-2-[3-(метоксикарбоніл)феноксиметил]піролідін-1-карбоксилату (1 г, 2,98 ммоль, 1,00 екв.), $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (2 г), оцтової кислоти (3 мл) в метанолі (20 мл) перемішували протягом 16 год. при кімнатній температурі в атмосфері водню. Тверді речовини відфільтрували. Отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 1,02 г неочищеної зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 342,23 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 3: Синтез метил-3-[(2S)-піролідін-2-ілметокси]циклогексан-1-карбоксилату

20 Розчин трет-бутил-(2S)-2-([3-(метоксикарбоніл)циклогексил]окси)метилпіролідін-1-карбоксилату (1,02 г, 2,99 ммоль, 1,00 екв.) у хлороводні/діоксани (15 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 723 мг неочищеної зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 242,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Стадія 4: Синтез метил-3-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метоксициклогексан-1-карбоксилату

30 Розчин Проміж. спол.-А6 (1 г, 3,04 ммоль, 1,00 екв.), метил-3-[(2S)-піролідін-2-ілметокси]циклогексан-1-карбоксилату (723 мг, 3,00 ммоль, 1,00 екв.), TEA (900 мг, 8,89 ммоль, 3,00 екв.) в етанолі (15 мл) перемішували протягом 1 год. при 80 °C. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc /петролейним етером (1:4) з отриманням 1,2 г (74 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії.

PX-МС (ІЕР, m/z): 534,26 [M+H]⁺.

Стадія 5: Синтез 3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]циклогексан-1-карбонової кислоти.

Розчин метил-3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]циклогексан-1-карбоксилату (1,3 г, 2,44 ммоль, 1,00 екв.), LiOH (180 мг, 7,52 ммоль, 3,09 екв.), води (5 мл) в метанолі (25 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 1,2 г неочищеної зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 520,24 [M+H]⁺.

10 Стадія 6: Синтез 6-[4-[(3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]циклогексил]карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]циклогексан-1-карбонової кислоти (400 мг, 0,77 ммоль, 1,10 екв.), HATU (346 мг, 0,91 ммоль, 1,30 екв.), DIPEA (180 мг, 1,39 ммоль, 2,00 екв.), Проміж. спол.-A4 (132 мг, 0,70 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин погасили 40 мл води. Розчин екстрагували EtOAc (3 × 50 мл), і органічні шари об'єднували. Розчин висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 500 мг (94 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 690,34 [M+H]⁺.

Стадія 7: Синтез 6-[4-[(1S, 3S)-3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]циклогексанкарбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу, 6-[4-[(1R, 3R)-3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]циклогексанкарбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу, 6-[4-[(1S, 3R)-3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]циклогексанкарбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу і 6-[4-[(1R, 3S)-3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]циклогексанкарбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу.

Розчин 6-[4-(3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]циклогексанкарбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (500 мг, 0,72 ммоль, 1 екв.) в HCl/діоксані (15 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ (Repaired IC, 0,46*10 см; 5 мкм, (Hex:ДХМ=1:1) (0,1 % DEA):EtOH=70:30, 1,0 мл/хв) з отриманням (після довільного визначення стереохімії) зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин.

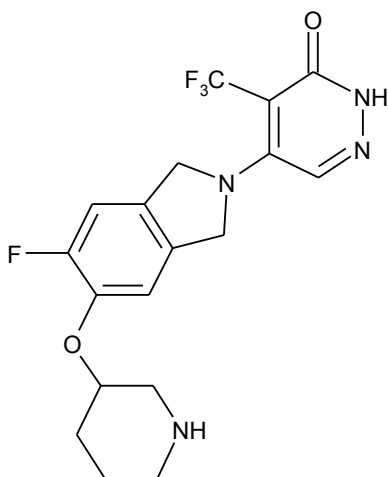
Приклад 57 Ізомер А: 28,4 мг, 7,12 %, PX-МС (ІЕР, m/z): 560,15 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,44 (дд, J=2,4, 0,7 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,78 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=9,1, 0,8 Гц, 1H), 4,59 (к, J=7,6, 3,6 Гц, 1H), 3,81 – 3,68 (м, 10H), 3,47-3,35 (м, 2H), 2,72 (т, J=11,7 Гц, 1H), 2,23 (с, 1H), 2,13 – 1,96 (м, 2H), 1,92 – 1,60 (м, 5H), 1,56 – 0,85 (м, 5H). tR=3,718 хв.

Приклад 57 Ізомер В: 31,2 мг, 7,69 %, PX-МС (ІЕР, m/z): 560,15 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,45 (дд, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,78 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,89 (дд, J=9,1, 0,8 Гц, 1H), 4,58 (к, J=7,4, 3,5 Гц, 1H), 3,84 – 3,66 (м, 10H), 3,47 (дд, J=10,0, 7,2 Гц, 1H), 3,36 (с, 1H), 2,75 (т, J=11,6 Гц, 1H), 2,27 – 2,18 (м, 1H), 2,09 – 1,92 (м, 3H), 1,88 – 1,66 (м, 4H), 1,48 – 1,24 (м, 4H), 1,08 (т, J=11,5 Гц, 1H). tR=4,396 хв.

Приклад 57 Ізомер С: 6,2 мг, 1,53 %, PX-МС (ІЕР, m/z): 560,15 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,46 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,80 (дд, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,93 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,75 (с, 1H), 3,91 – 3,78 (м, 7H), 3,77 – 3,58 (м, 3H), 3,57-3,43 (м, 3H), 2,79 (т, J=11,2 Гц, 1H), 2,28 (д, J=10,7 Гц, 1H), 2,06 – 1,59 (м, 7H), 1,58 – 1,21 (м, 4H). tR=3,555 хв.

Приклад 57 Ізомер D: 4,7 мг, 1,16 %, PX-МС (ІЕР, m/z): 560,15 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,46 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,80 (дд, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,92 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,92 (с, 1H), 3,93-3,65 (м, 9H), 3,64-3,55 (м, 2H), 3,54-3,43 (м, 2H), 2,86 (т, J=11,7 Гц, 1H), 2,27 (дд, J=11,9, 6,9 Гц, 1H), 2,09 – 1,91 (м, 2H), 1,84-1,62 (м, 7H), 1,61-1,43 (м, 2H). tR=4,035 хв.

55 Приклад 58: 5-[5-фтор-6-(піперидин-3-ілокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



Стадія 1: Синтез трет-бутил-3-(метансульфонілокси)піперидин-1-карбоксилату

Розчин трет-бутил-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (950 мг, 4,72 ммоль, 1,00 екв.), ТЕА (955 мг, 9,44 ммоль, 2,00 екв.), метансульфонілметансульфонату (1,64 г, 9,41 ммоль, 2,00 екв.) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриманий розчин розбавляли 50 мл ДХМ. Отриману суміш промивали 3 × 30 мл бікарбонату натрію/H₂O. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Це дало 826 мг (63 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. PX-MC (ІЕР, m/z): 280,10 [M+H]⁺.

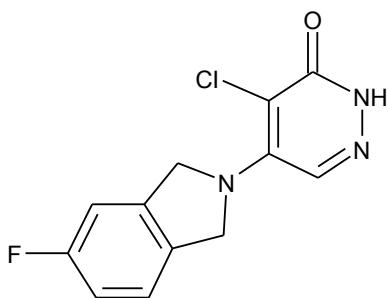
10 Стадія 2: Синтез трет-бутил-3-([6-фтор-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл)окси)піперидин-1-карбоксилату.

Розчин 5-(5-фтор-6-гідрокси-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (445 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.), Cs₂CO₃ (652 мг, 2,00 ммоль, 2,00 екв.), трет-бутил-3-(метансульфонілокси)піперидин-1-карбоксилату (840 мг, 3,01 ммоль, 3,00 екв.) в ДМФА (10 мл) перемішували протягом 2 днів при 80 °С. Реакційну суміш погасили додаванням 20 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3 × 10 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1/4). Зібрані фракції об'єднували і концентрували під вакуумом. Це призвело до отримання 208 мг (33 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної олії жовтого кольору. PX-MC (ІЕР, m/z): 629,27 [M+H]⁺.

Стадія 3: 5-[5-фтор-6-(піперидин-3-ілокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он.

25 трет-бутил-3-([6-фтор-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-
(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-
іл]окси)піперидин-1-карбоксилату (208 мг, 0,33 ммоль, 1,00 екв.) в НСІ/діоксані (4 М) (10 мл)
перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у
вакуумі. Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку
сполуки (23,1 мг, 18 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 399,20 [M+H]⁺. ¹H
30 ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,05 (с, 1H), 7,2-7,15 (м, 2H), 5,01 (с, 4H), 4,42 (с, 1H), 3,21 (д, J=12,7
Гц, 1H), 2,99-2,89 (м, 3H), 2,05~1,90 (м, 2H), 1,89-1,80 (м, 1H), 1,64-1,58 (м, 1H).

Приклад 59: 4-хлор-5-(5-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-2,3-дигідропіридазин-3-он

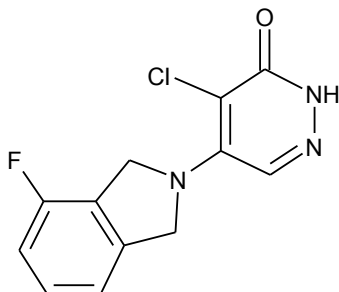


35

Розчин 4,5-дихлор-2,3-дигідропіридазин-3-ону (211 мг, 1,28 ммоль, 1,00 екв.), 5-фтор-2,3-

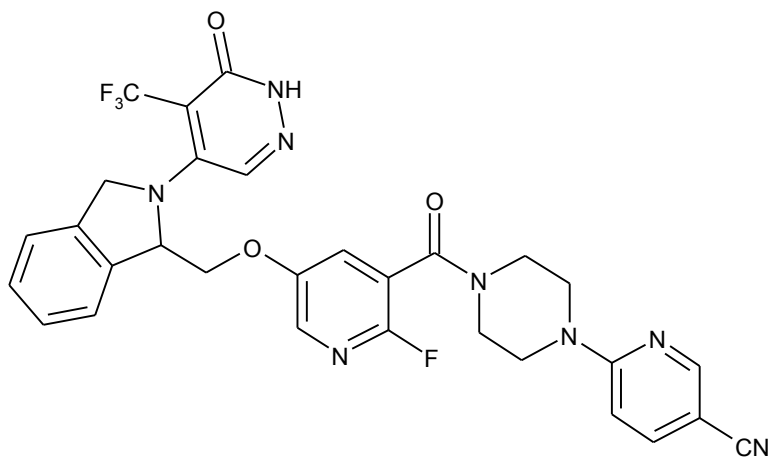
дигідро-1H-ізоіндол гідрохлориду (200 мг, 1,15 ммоль, 1,00 екв.) і ТЕА (251 мг, 2,48 ммоль, 2,00 екв.) перемішували протягом 6 годин при 80 °С. Тверді речовини збирали фільтрацією, промивали 2 × 5 мл MeOH і 2 × 5 мл H₂O з отриманням 139,9 мг (41 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: [M+H]⁺ 266,05, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,70 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,41 (дд, J=8,4, 5,1 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,21 – 7,11 (м, 1H), 5,19 (с, 2H), 5,13 (с, 2H).

Приклад 60: 4-хлор-5-(4-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-2,3-дигідропіридазин-3-он



Розчин 4,5-дихлор-2,3-дигідропіридазин-3-ону (212 мг, 1,29 ммоль, 1,00 екв.), 4-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол гідрохлориду (200 мг, 1,15 ммоль, 1,00 екв.) і ТЕА (249 мг, 2,46 ммоль, 2,00 екв.) в EtOH (4 мл) перемішували протягом 6 годин при 80 °С. Тверді речовини збирали фільтрацією, і промивали 2 × 10 мл MeOH і 2 × 10 мл H₂O з отриманням 121,3 мг (36 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: [M+H]⁺ 266,05, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,72 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,40 (тд, J=7,9, 5,2 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=9,5, 8,2 Гц, 1H), 5,23 (с, 4H).

Приклад 61: 6-(4-[[2-фтор-5-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піридин-3-іл]карбоніл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез метил-2-фтор-5-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піридин-3-карбоксилату

В атмосфері азоту розчин 5-[1-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1 г, 2,26 ммоль, 1,00 екв.), метил-5-бром-2-фторпіридин-3-карбоксилату (2 г, 8,55 ммоль, 4,00 екв.), [Pd(аліл)Cl]₂ (125 мг, 0,34 ммоль, 0,15 екв.), Rockphos (160 мг, 0,34 ммоль, 0,15 екв.), Cs₂CO₃ (1,85 г, 5,68 ммоль, 2,51 екв.) у толуені (20 мл) перемішували протягом ночі при 80 °С на масляній бані. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 300 мг (22 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (IEP, m/z): 595,19 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез 2-фтор-5-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піридин-3-карбонової кислоти

Розчин метил-2-фтор-5-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піридин-3-карбоксилату (300 мг, 0,50

ммоль, 1,00 екв.), LiOH (40 мг, 1,67 ммоль, 1,70 екв.) у воді (1 мл) і метанолі (40 мл) перемішували протягом ночі при 25 °С. Значення рН розчину доводили до 5-6 розчином хлороводню (6 М). Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 290 мг (99 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді червоної олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 581,18 [M+H]⁺

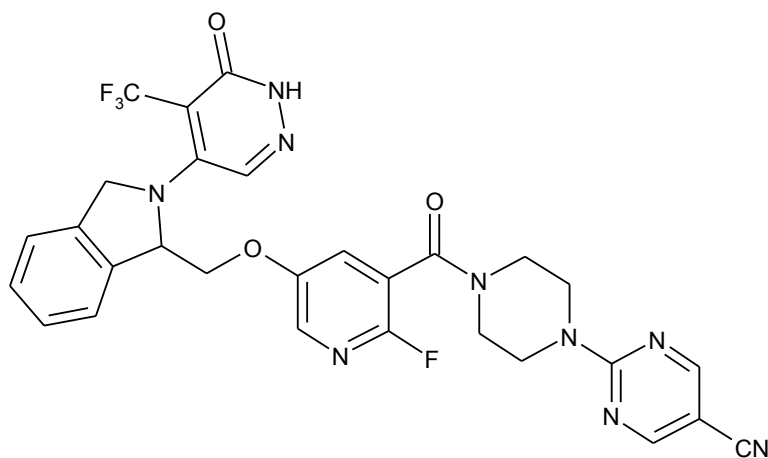
Стадія 3: Синтез 2-фтор-5-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піридин-3-карбонової кислоти

Розчин 2-фтор-5-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піридин-3-карбонової кислоти (290 мг, 0,50 ммоль, 1,00 екв.) і хлороводню/діоксану (10 мл) в діоксані (2 мл) перемішували протягом ночі при 25 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 200 мг (89 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної олії червоного кольору. РХ-МС (ІЕР, m/z): 451,10 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез 6-(4-[[2-фтор-5-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піридин-3-іл]карбоніл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу

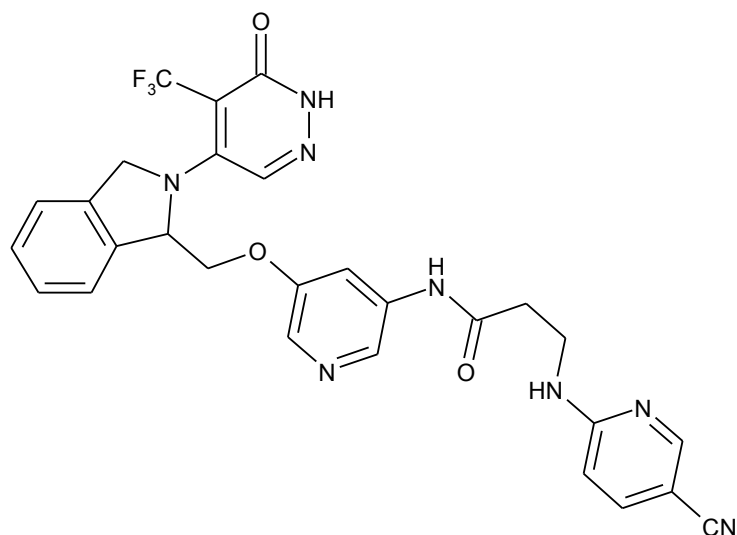
Розчин 2-фтор-5-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піридин-3-карбонової кислоти (130 мг, 0,29 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (112 мг, 0,29 ммоль, 1,02 екв.), DIPEA (112 мг, 0,87 ммоль, 3,00 екв.) і Проміж. спол.-А4 (55 мг, 0,29 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом 1 год. при 25 °С. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з виходом зазначеної в заголовку сполуки (20,4 мг 11 %) у вигляді білої твердої речовини металевого відтінку. РХ-МС (ІЕР, m/z): 621,19 [M+H]⁺, 1H ЯМР (Метанол-d₄, 400 МГц) δ: 8,45-8,44 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,93-7,91 (дд, J=3,1, 1,7 Гц, 1H), 7,79-7,77 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,57 – 7,51 (м, 2H), 7,42 – 7,37 (м, 3H), 6,92-6,89 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,21 (с, 1H), 5,34-5,30 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,69-4,67(д, J=14,6 Гц, 1H), 4,59-4,56 (дд, J=10,2, 3,6 Гц, 1H), 4,40-4,32(дд, J=10,1, 6,3 Гц, 1H), 3,87 (діастереотопн., 4H), 3,76 – 3,73 (м, 2H), 3,47-3,44 (д, J=5,6 Гц, 2H).

Приклад 62: 2-(4-[[2-фтор-5-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піридин-3-іл]карбоніл]піперазин-1-іл)піримідин-5-карбонітрил



Розчин 2-фтор-5-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піридин-3-карбонової кислоти (130 мг, 0,29 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (200 мг, 1,55 ммоль, 6,00 екв.), НАТУ (180 мг, 0,47 ммоль, 2,00 екв.) і Проміж. спол.-А1 (100 мг, 0,44 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом 1 год. при 25 °С. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, і додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (25,1 мг 14 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 622,19 [M+H]⁺, 1H ЯМР (Метанол-d₄, 400 МГц) δ: 8,65 (м, 2H), 8,37 (с, 1H), 7,90-7,89(дд, J=3,1, 1,7 Гц, 1H), 7,55 – 7,49 (м, 2H), 7,40 – 7,34 (м, 3H), 6,19 (с, 1H), 5,32-5,28 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,69 – 4,53 (м, 2H), 4,37 – 4,30 (м, 1H), 4,06-4,03(т, J=5,5 Гц, 2H), 3,95-3,92 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,83-3,81 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,48-3,41(т, J=5,2 Гц, 2H).

Приклад 63: 3-[(5-ціанопіридин-2-іл)аміно]-N-[5-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піридин-3-іл]пропанамід



Стадія 1: Синтез 5-(1-[[[5-нітропіридин-3-іл)окси]метил]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

В атмосфері азоту розчин 5-[1-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (500 мг, 1,13 ммоль, 1,00 екв.), $(\text{Pd}(\text{аліл})\text{Cl})_2$ (41 мг), Rockphos (53 мг), Cs_2CO_3 (1,1 г, 3,38 ммоль, 2,98 екв.) і 3-бром-5-нітропіридину (465 мг, 2,29 ммоль, 2,02 екв.) у толуені (10 мл) перемішували протягом 16 год. при 80 °C. Отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (2:3), з отриманням 500 мг (78 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 564,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 2: Синтез 5-(1-[[[5-амінопіридин-3-іл)окси]метил]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-(1-[[[5-нітропіридин-3-іл)окси]метил]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (500 мг, 0,89 ммоль, 1,00 екв.) і Fe (149 мг, 3,00 екв.) в оцтової кислоти (4 мл) перемішували протягом 4 год. при 60 °C. Тверду речовину збирали фільтрацією, і отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (3:1), з отриманням 415 мг (88 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 534,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 3: Синтез 3-[(5-ціанопіридин-2-іл)аміно]-N-[5-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піридин-3-іл]пропанаміду

Розчин 5-(1-[[[5-амінопіридин-3-іл)окси]метил]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (300 мг, 0,56 ммоль, 1,00 екв.), EDC.HCl (325 мг, 1,70 ммоль, 3,00 екв.), 4-диметиламінопіридину (122 мг, 3,00 екв.) і 3-[(5-ціанопіридин-2-іл)аміно]пропанової кислоти (215 мг, 1,12 ммоль, 2,00 екв.) в ДМФА (2,5 мл) перемішували протягом 5 год. при 60 °C. Отриманий розчин розбавляли 10 мл H_2O , екстрагували 3 × 15 мл EtOAc, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (2:3), з отриманням 100 мг (25 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 707,27 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

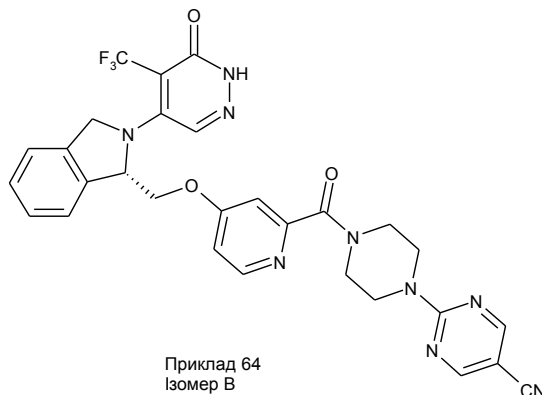
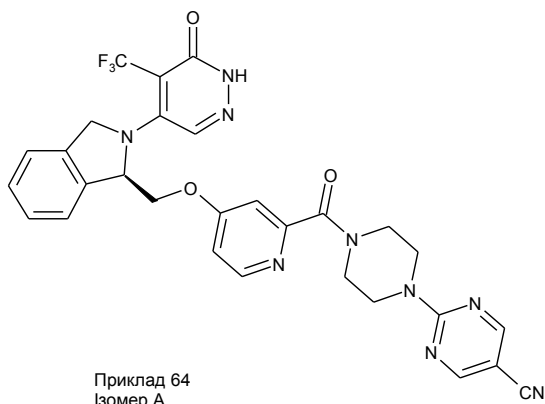
Стадія 4: Синтез 3-[(5-ціанопіридин-2-іл)аміно]-N-[5-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піридин-3-іл]пропанаміду

Розчин 3-[(5-ціанопіридин-2-іл)аміно]-N-[5-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піридин-3-іл]пропанаміду (90 мг, 0,13 ммоль, 1,00 екв.) і ТФО (0,5 мл) у ДХМ (2 мл) перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин концентрували у вакуумі, а потім залишок очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (40 мг, 54 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 577,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (Метанол- d_4 , 300 МГц) δ 8,40 (с, 1H), 8,32 (дд, J=2,1, 0,8 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,88 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=4,5, 2,4 Гц, 1H), 7,59-7,50 (м, 2H), 7,41-7,37 (м, 3H), 6,59 (д, J=8,7, 1H), 6,22 (с, 1H), 5,30 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,67 (дд, J=14,4, 3,0 Гц, 1H), 4,58 (дд, J=10,2, 3,3 Гц, 1H), 4,30

(дд, J=10,2, 6,6 Гц, 1H), 3,75 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,70 (т, J=6,3 Гц, 2H).

Приклад 64 Ізомер А: (R)-2-(4-(4-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)піколіноіл)піперазин-1-іл)піримідин-5-карбонітрил і

Приклад 64 Ізомер В: (S)-2-(4-(4-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)піколіноіл)піперазин-1-іл)піримідин-5-карбонітрил



Стадія 1: Синтез метил-4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піридин-2-карбоксилату

В атмосфері азоту розчин 5-[1-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (500 мг, 1,13 ммоль, 1,00 екв.), [Pd(аліл)Cl]₂ (42 мг, 0,10 екв.), Rockphos (53 мг, 0,10 екв.), Cs₂CO₃ (1,1 г, 3,38 ммоль, 3,00 екв.) і метил 4-бромпіридин-2-карбоксилату (488 мг, 2,26 ммоль, 2,00 екв.) у толуені (40 мл) перемішували протягом 12 год. при 80 °С. Отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (3:1), з отриманням 233 мг (36 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. PX-МС (IEP, m/z): 577,20 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез 4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піридин-2-карбонової кислоти

Розчин метил-4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піридин-2-карбоксилату (233 мг, 0,40 ммоль, 1,00 екв.) і LiOH (48 мг, 2,00 ммоль, 5,00 екв.) у воді (0,5 мл) і метанолі (1,5 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Значення рН розчину доводили до 2 за допомогою хлороводню (12 М), і тверді речовини збирали фільтрацією з отриманням 271 мг (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. PX-МС (IEP, m/z): 563,19 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез 4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піридин-2-карбонової кислоти гідрохлориду

Розчин 4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піридин-2-карбонової кислоти (271 мг, 0,48 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (5 мл, 4М) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі, і отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 198 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. PX-МС (IEP, m/z): 433,10 [M+H]⁺.

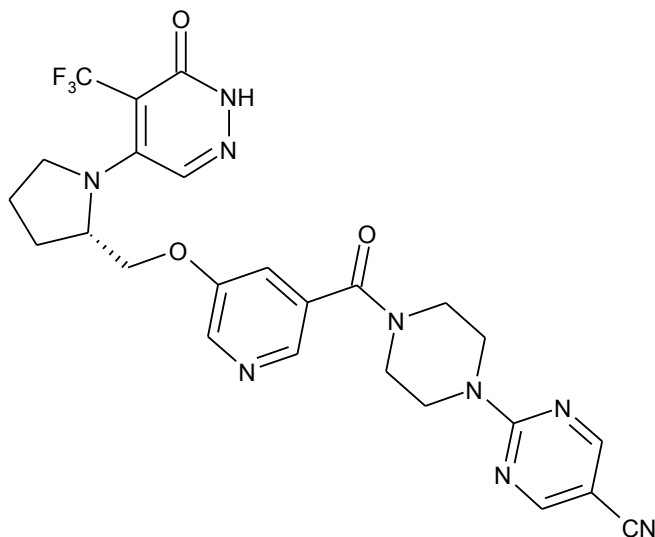
Стадія 4: Синтез (R)-2-(4-(4-((2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)піколіноіл)піперазин-1-іл)піримідин-5-карбонітрилу і (S)-2-(4-(4-((2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)піколіноіл)піперазин-1-іл)піримідин-5-карбонітрилу

Розчин 4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піридин-2-карбонової кислоти гідрохлориду (198 мг, 0,46 ммоль, 1,00 екв.), HATU (174,116 мг, 0,46 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (177,653 мг, 1,37 ммоль, 3,00 екв.) і Проміж. спол.-А1 (104,05 мг, 0,55 ммоль, 1,20 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Отриманий розчин очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, і залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ (CHIRALPAK IG-3, 0,46 * 10 см, 3 мкм, MtBE (0,1 % DEA): EtOH=70:30, 1,0 мл/хв) з виходом зазначених у заголовку сполук. Абсолютна стереохімія була визначена на основі рентгенівської кристалічної структури білка, отриманої в прикладі 18 - ізомер В, яка підтвердила (S)-абсолютну стереохімію і, як було виявлено, є більш активним енантіомером.

Приклад 64 Ізомер А: 12,8 мг, 34,0 %, РХ-МС (ІЕР, m/z): 604,45 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц) δ 8,48 (с, 2H), 2,28-8,21(м, 2H), 7,39-7,30 (м, 1H), 7,28-7,19 (м, 3H), 6,99 (д, J=2,4Гц, 1H), 6,90-6,86 (b, 1H), 6,08 (с, 1H), 2,18-5,13 (м, 2H), 5,56-4,41 (м, 2H), 4,30-4,21 (м, 1H), 3,95-6,34 (м, 6H), 3,41-3,31 (м, 2H), tR=3,145 хв.

5 Приклад 64 Ізомер В: 14,5 мг, 38 %, РХ-МС (ІЕР, m/z): 604,45 [M+H]⁺, tR=3,844 хв

Приклад 65: 2-[4-[(5-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]піридин-3-іл)карбоніл]піперазин-1-іл]піримідин-5-карбонітрил



10

Стадія 1: Синтез метил-5-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]піридин-3-карбоксилату.

15

В атмосфері азоту розчин 5-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1,97 г, 5,01 ммоль, 1,00 екв.), Cs₂CO₃ (3,25 г, 9,97 ммоль, 2,00 екв.), [Pd(аліл)Cl]₂ (183 мг, 0,10 екв.), RockPhos (704 мг, 0,30 екв.) і метил-5-бромпіридин-3-карбоксилату (2,16 г, 10,00 ммоль, 2,00 екв.) у толуені (40 мл) перемішували протягом 24 год. при 80 °С. Тверді речовини відфільтрували, отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи

20

H₂O/CH₃CN, з отриманням 1,28 г (48 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 529,20 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез метил-5-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]піридин-3-карбоксилату

25

Розчин метил-5-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]піридин-3-карбоксилату (1,28 г, 2,42 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (40 мл, 4 М) перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі, і отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 1 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної олії жовтого кольору. РХ-МС (ІЕР, m/z): 399,12 [M+H]⁺.

30

Стадія 3: Синтез 5-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]піридин-3-карбонової кислоти

35

Розчин метил-5-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]піридин-3-карбоксилату (1 г, 2,26 ммоль, 1,00 екв., 90 %) і LiOH (480 мг, 20,04 ммоль, 8,00 екв.) в метанолі (30 мл) і води (3 мл) перемішували протягом 2 год. при 25 °С. Значення рН розчину доводили до 4 розчином хлороводню (2 М). Отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 600 мг (69 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини сірого кольору. РХ-МС (ІЕР, m/z): 384,10 [M+H]⁺.

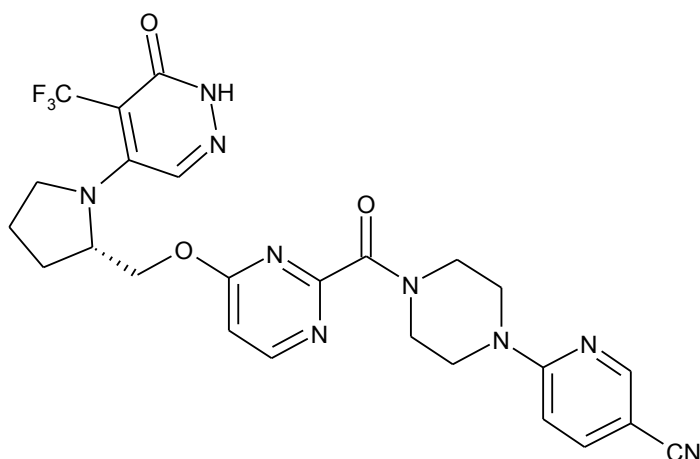
40

Стадія 4: Синтез 2-[4-[(5-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]піридин-3-іл)карбоніл]піперазин-1-іл]піримідин-5-карбонітрилу

Розчин 5-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]піридин-3-карбонової кислоти (100 мг, 0,26 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (99 мг, 0,26 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (101 мг, 0,78 ммоль, 3,00 екв.) і Проміж. спол.-А1 (49,2 мг, 0,26 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Залишок розчиняли в 10 мл H₂O, екстрагували 3 × 20 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували і промивали

20 мл сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою C18, елюючи H₂O/CH₃CN. Після концентрування залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (25,7 мг 18 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 556,05 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц,) δ 12,44 (с, 1H), 8,80 (с, 2H), 8,28 (д, J=2,8Гц, 1H), 8,24 (д, J=1,6Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,42 (т, J=2,4Гц, 1H), 4,82 (шир., 1H), 4,23-4,14 (м, 2H), 3,95-3,80 (м, 4H), 3,78-3,61 (м, 3H), 3,54-3,39 (м, 2H), 3,30-3,24 (м, 1H), 2,25-2,19 (м, 1H), 1,99-1,90 (м, 1H), 1,89-1,69 (м, 2H).

Приклад 66: 6-[4-[(4-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піримідин-2-іл)карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез метил-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піримідин-2-карбоксилату.

Розчин 5-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (786 мг, 2,00 ммоль, 1,00 екв.), метил-4-бромпіримідин-2-карбоксилату (561 мг, 2,59 ммоль, 1,30 екв.) і карбонату калію (1,1 г, 7,96 ммоль, 4,00 екв.) в ДМФА (10 мл) перемішували протягом 16 год. при 80 °С. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 600 мг (57 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 530,21 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез 4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піримідин-2-карбонової кислоти.

Розчин метил-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піримідин-2-карбоксилату (529 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.), LiOH (96 мг, 4,01 ммоль, 4,00 екв.), води (5 мл) в метанолі (10 мл) перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Значення рН розчину доводили до 6 розчином хлороводню. Розчинник концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи етил ДХМ/метанолом (5:1), з отриманням 300 мг (58 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 516,19 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез 6-[4-[(4-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піримідин-2-іл)карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу.

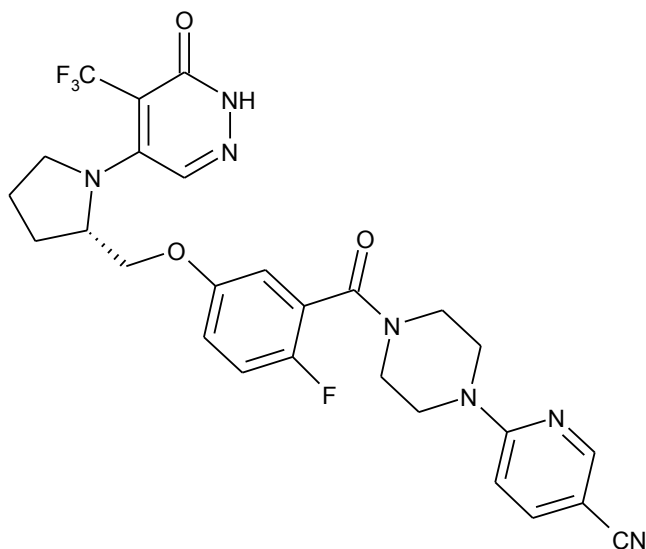
Розчин 4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піримідин-2-карбонової кислоти (260 мг, 0,50 ммоль, 1,00 екв.), Проміж. спол.-А4 (95 мг, 0,50 ммоль, 1,00 екв.), EDC.HCl (288 мг, 3,00 екв.), 4-диметиламінопіридину (244 мг, 2,00 ммоль, 4,00 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 2 год. при 60 °С. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 100 мг (29 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 686,29 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез 6-[4-[(4-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піримідин-2-іл)карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу.

Розчин 6-[4-[(4-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піримідин-2-іл)карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-

карбонітрилу (100 мг, 0,15 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (15 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, з виходом зазначеної в заголовку сполуки (14,2 мг, 18 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 556,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H ЯМР ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$, 300 МГц) δ 8,57 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,42 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,77 (дд, $J=9,1, 2,4$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=15,8$ Гц, 1H), 4,76 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 4,70 – 4,52 (м, 2H), 3,95 – 3,72 (м, 7H), 3,54 – 3,32 (м, 3H), 2,39 – 2,27 (м, 1H), 2,07 – 1,93 (м, 2H), 1,92 – 1,77 (м, 1H).

Приклад 67: 6-[4-[(2-фтор-5-[[2(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]феніл)карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез метил-2-фтор-5-[[2(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бензоату

Розчин 5-[[2(2S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (500 мг, 1,27 ммоль, 1,00 екв.), $[\text{Pd}(\text{аліл})\text{Cl}]_2$ (443 мг, 1,21 ммоль, 1,50 екв.), Rockphos (60 мг, 0,13 ммоль, 0,10 екв.), Cs_2CO_3 (830 мг, 2,55 ммоль, 2,00 екв.), метил-5-бром-2-фторбензоату (443 мг, 1,90 ммоль, 1,50 екв.) у толуені (14 мл) перемішували протягом 2 год. при 80°C на масляній бані в атмосфері азоту. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на колонку з силікагелем, елюючи EtOAc/петролейним етером (3:7) з отриманням 400 мг (58 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 546,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадія 2: Синтез метил-2-фтор-5-[[2(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бензоату

Розчин метил-2-фтор-5-[[2(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бензоату (400 мг, 0,73 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (20 мл) перемішували протягом 14 год. при кімнатній температурі. Отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 320 мг неочищеної зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної олії жовтого кольору. РХ-МС (ІЕР, m/z): 416,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 3: Синтез 2-фтор-5-[[2(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бензойної кислоти

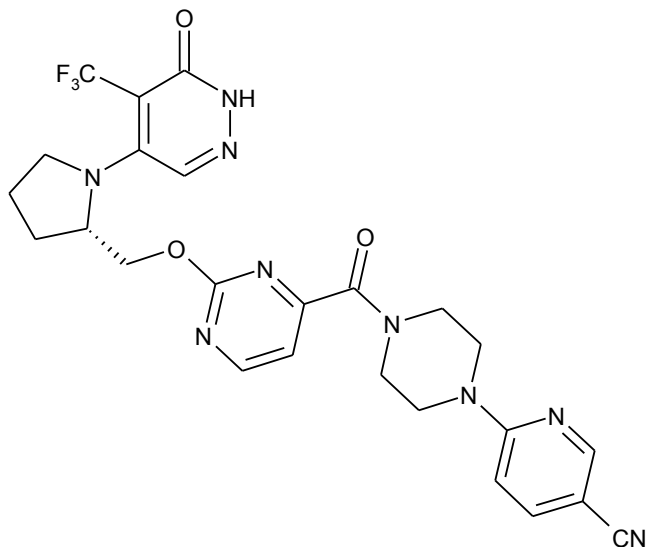
Розчин метил-2-фтор-5-[[2(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бензоату (320 мг, 0,77 ммоль, 1,00 екв.), $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (162 мг, 3,86 ммоль, 5,00 екв.) у метанолі (20 мл) і воді (5 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Значення рН розчину доводили до 6 розчином хлороводню (2 М). Тверді речовини збирали фільтрацією і сушили в печі при зниженому тиску. Це дало 240 мг (78 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 402,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 4: Синтез 6-[4-[(2-фтор-5-[[2(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]феніл)карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 2-фтор-5-[[2(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-

іл]метокси] бензойної кислоти (240 мг, 0,60 ммоль, 1,00 екв.), Проміж. спол.-А4 (161 мг, 0,86 ммоль, 1,20 екв.), DIPEA (232 мг, 1,80 ммоль, 3,00 екв.), HATU (250 мг, 0,66 ммоль, 1,10 екв.) В ДМФА (4 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Неочищений продукт очищали на колонці з оберненою фазою C18, елюючи водою АСН/вода. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (64,2 мг, 19 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 572,20 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц) δ: 8,42 (дд, J=2,4, 0,7 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,76 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,13 (т, J=9,0 Гц, 1H), 7,01 (дт, J=9,1, 3,8 Гц, 1H), 6,95 – 6,84 (м, 2H), 4,19 (дд, J=10,2, 3,7 Гц, 1H), 4,02 (дд, J=10,2, 6,8 Гц, 1H), 3,91 – 3,90 – 3,85 (м, 4H), 3,76 – 3,69 (м, 3H), 3,50 – 3,35 (м, 3H), 2,39 – 2,29 (м, 1H), 2,10 – 2,00 (м, 1H), 1,97 – 1,75 (м, 1H), 1,90 – 1,70 (м, 2H).

Приклад 68: 6-[4-[(2-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]піримідин-4-іл)карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез метил-2-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]піримідин-4-карбоксилату

Розчин метил-2-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]піримідин-4-карбоксилату (547 мг, 3,17 ммоль, 2,50 екв.) у толуені (10 мл) в атмосфері азоту перемішували протягом ночі при 85 °С. Розчинник концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (3/7), з отриманням 425 мг (63 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 530,20 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез метил-2-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]піримідин-4-карбоксилату

Розчин метил-2-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]піримідин-4-карбоксилату (425 мг, 0,80 ммоль, 1,00 екв.) в діоксані/HCl (20 мл, 4 М) перемішували протягом ночі при 25 °С. Розчинник концентрували у вакуумі з отриманням 290 мг (91 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 400,12 [M+H]⁺

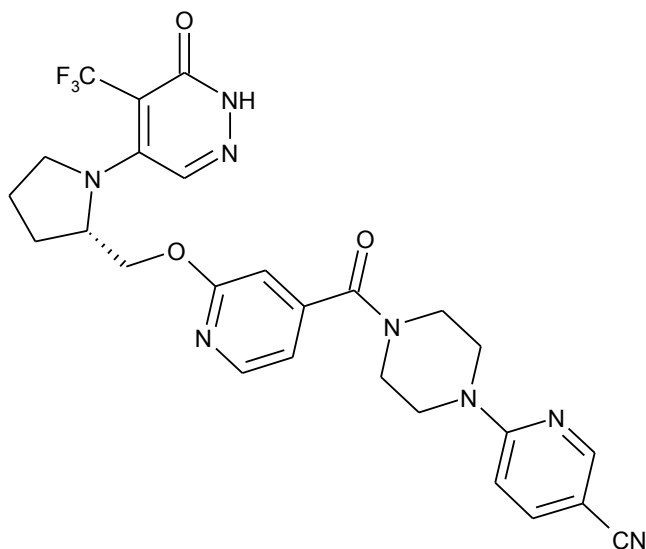
Стадія 3: Синтез 2-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]піримідин-4-карбонової кислоти

Розчин метил-2-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]піримідин-4-карбоксилату (360 мг, 0,90 ммоль, 1,00 екв.), LiOH·H₂O (285 мг, 6,79 ммоль, 10,00 екв.) у MeOH (10 мл) і воді (2 мл) перемішували протягом 2 год. при 25 °С. Отриманий розчин концентрували під вакуумом. Залишок розбавляли 3 мл води, і значення рН розчину доводили до 3 за допомогою хлороводню (2М). Залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN з отриманням 70 мг (20 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини з металевим відтінком. РХ-МС (ІЕР, m/z): 386,10 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез 6-[4-[(2-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]піримідин-4-іл)карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 2-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]піримідин-4-карбонової кислоти (60 мг, 0,16 ммоль, 1,00 екв.), HOBt (45 мг, 0,33 ммоль, 1,50 екв.), EDCI (32 мг, 0,17 ммоль, 1,50 екв.), DIPEA (60 мг, 0,46 ммоль, 3,00 екв.), Проміж. спол.-A4 (70 мг, 0,37 ммоль, 2,00 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом ночі при 25 °С. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (16,5 мг, 19 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 556,20 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ: 12,43 (с, 1H), 8,71 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,50 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,89 (дд, J=9,1, 2,3 Гц, 1H), 7,28 (д, J=4,9 Гц, 1H), 6,92 (д, J=9,3 Гц, 1H), 4,74 (с, 1H), 4,62 – 4,49 (м, 1H), 4,45 – 4,33 (м, 1H), 3,88 – 3,57 (м, 7H), 3,47 – 3,39 (м, 2H), 3,27 – 3,18 (м, 1H), 2,26 – 2,11 (м, 1H), 1,98 – 1,88 (м, 2H), 1,75 – 1,63 (м, 1H).

Приклад 69: 6-[4-[(2-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]піридин-4-іл)карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез метил-2-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]піридин-4-карбоксилату

Розчин 5-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (400 мг, 1,02 ммоль, 1,00 екв.), метил-2-бромпіридин-4-карбоксилату (328 мг, 1,52 ммоль, 1,50 екв.), [Pd(аліл)Cl]₂ (37,3 мг, 0,10 ммоль, 0,10 екв.), Rockphos (95,5 мг, 0,20 екв.) і Cs₂CO₃ (664 мг, 2,04 ммоль, 2,00 екв.) у толуені (15 мл) перемішували протягом 15 год. при 80 °С на масляній бані. Тверду речовину відфільтрували, і отриманий розчин концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (31/69), з отриманням 237 мг (44 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 529,20 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез метил-2-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]піридин-4-карбоксилату гідрохлориду

Розчин метил-2-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]піридин-4-карбоксилату (237 мг, 0,45 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (10 мл, 4М) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, і отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 195 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної твердої речовини жовтого кольору РХ-МС (ІЕР, m/z): 399,12 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез 2-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]піридин-4-карбонової кислоти

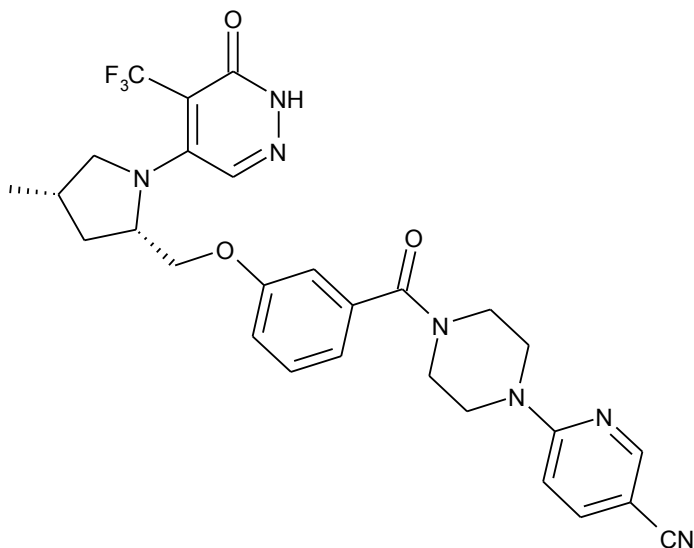
Розчин метил-2-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]піридин-4-карбоксилату (175 мг, 0,44 ммоль, 1,00 екв.) і LiOH (42,2 мг, 1,76 ммоль, 4,00 екв.) у воді (2,5 мл) і ТГФ (10 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок розбавляли 10 мл H₂O, і

значення pH розчину доводили до 4 хлороводнем (36 %). Тверді речовини збирали фільтрацією з отриманням 138 мг (82 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 385,10 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез 6-[4-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піридин-4-іл]карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу.

Розчин 2-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піридин-4-карбонової кислоти (118 мг, 0,31 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (116,7 мг, 0,31 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (118,9 мг, 0,92 ммоль, 3,00 екв.) і Проміж. спол.-А4 (58 мг, 0,31 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (4 мл) перемішували протягом 40 хв при кімнатній температурі. Отриманий розчин розчиняли 20 мл H₂O і екстрагували 3 × 20 мл EtOAc. Органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію, а потім концентрували у вакуумі, і залишок очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (18,0 мг, 11 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 555,20 [M+H]⁺, 1H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц,) δ 12,44 (с, 1H), 8,52 (д, J=2,0Гц, 1H), 8,20-8,16 (м, 2H), 7,92 (дд, J=9,2, 2,4Гц, 1H), 7,02 (дд, J=5,2, 1,2Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,8Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 4,79-4,73 (м, 1H), 4,51-4,47 (м, 1H), 4,41-4,36 (м, 1H), 3,80-3,57 (м, 7H), 3,33-3,21 (м, 3H), 2,21-2,19 (м, 1H), 1,97-1,69 (м, 3H).

Приклад 70: 6-[4-[(3-[[[(2S, 4S)-4-метил-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]феніл]карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез [(2S, 4S)-4-метилпіролідін-2-іл]метанолу гідрохлориду

Розчин трет-бутил-(2S, 4S)-2-(гідроксиметил)-4-метилпіролідін-1-карбоксилату (1 г, 4,64 ммоль, 1,00 екв.) у діоксані/HCl (8 мл) перемішували протягом 2 год. при 25 °C. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 520 мг (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного неочищеної олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 116,10 [M-Cl]⁺.

Стадія 2: Синтез 5-[(2S, 4S)-2-(гідроксиметил)-4-метилпіролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин Проміж. спол.-А6 (1 г, 3,04 ммоль, 1,00 екв.), [(2S, 4S)-4-метилпіролідін-2-іл]метанолу гідрохлориду (520 мг, 3,43 ммоль, 1,00 екв.) в етанолі (10 мл) і TEA (5 мл) перемішували протягом 60 хв при 60 °C. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1/2), з отриманням 900 мг (73 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 408,19 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез метил-3-[[[(2S, 4S)-4-метил-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бензоату

В атмосфері азоту розчин 5-[(2S, 4S)-2-(гідроксиметил)-4-метилпіролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (900 мг, 2,21 ммоль, 1,00 екв.), метил-3-бромбензоату (946 мг, 4,40 ммоль, 2,00 екв.), Pd(dba)CHCl₃ (228 мг, 0,10 екв.), Rockphos (104 мг, 0,10 екв.), Cs₂CO₃ (2,16 г, 6,63 ммоль, 3,00 екв.) у толуені (50 мл) перемішували протягом ночі при 80 °C. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (2/3), з отриманням 700 мг (59 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 542,22 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез метил-3-[[[(2S, 4S)-4-метил-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бензоату

Розчин метил-3-[[[(2S, 4S)-4-метил-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бензоату (700 мг, 1,29 ммоль, 1,00 екв.) в діоксані/HCl (10 мл) перемішували протягом 6 годин при 25 °С. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN (1/1), з отриманням 300 мг (56 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 412,14 [M+H]⁺.

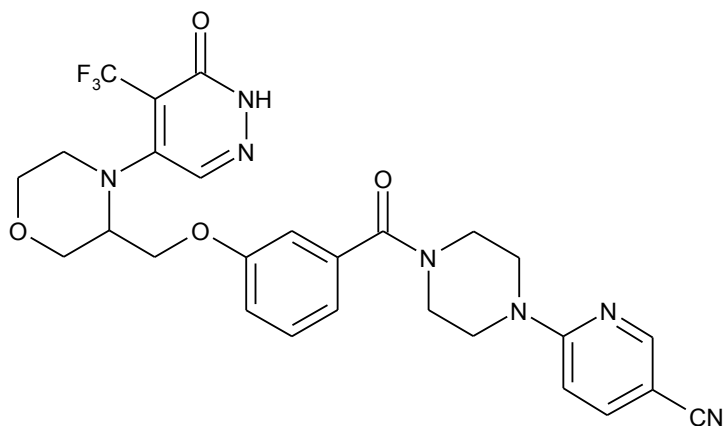
Стадія 5: Синтез 3-[[[(2S, 4S)-4-метил-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бензойної кислоти

Розчин метил-3-[[[(2S, 4S)-4-метил-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бензоату (300 мг, 0,73 ммоль, 1,00 екв.), LiOH (96 мг, 4,01 ммоль, 5,00 екв.) в ТГФ (10 мл) і воді (2 мл) перемішували протягом ночі при 25 °С. Значення рН доводили до 3 розчином хлороводню (1 М). Отриманий розчин екстрагували 2 × 50 мл ДХМ, і органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі з отриманням 100 мг (35 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 398,12 [M+H]⁺.

Стадія 6: Синтез 6-[4-[[3-[[[(2S, 4S)-4-метил-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]феніл]карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 3-[[[(2S, 4S)-4-метил-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бензойної кислоти (100 мг, 0,25 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (96 мг, 0,25 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (65 мг, 0,50 ммоль, 2,00 екв.), Проміж. спол.-А4 (47 мг, 0,25 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом ночі при 25 °С. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з виходом зазначеної в заголовку сполуки (56,1 мг 39 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 568,22 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 400 МГц) δ: 8,42 (дд, J=2,3, 0,8 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,77-7,74(дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,40-7,36 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,04 – 7,00 (м, 2H), 6,94 – 6,87 (м, 2H), 4,24-4,21 (дд, J=10,3, 3,5 Гц, 1H), 4,07-4,03 (дд, J=10,3, 6,8 Гц, 1H), 3,83(діастереотопн., 4H), 3,77-3,35 (м, 2H), 3,41-3,35 (м, 2H), 2,43-2,40 (м, 3H), 2,21-2,19 (м, 1H), 1,55-1,47(м, 1H), 1,14-1,22 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Приклад 71: 6-(4-[[3-[[4-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]морфолін-3-іл]метокси]феніл]карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез 5-[3-(гідроксиметил)морфолін-4-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-хлор-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1000 мг, 3,04 ммоль, 1 екв.), піперидин- 2-ілметанолу гідрохлориду (922,4 мг, 6,08 ммоль, 2 екв.), ТЕА (923,3 мг, 9,12 ммоль, 3 екв.) в EtOH (10 мл) перемішували протягом 4 год. при 60 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (80/20), з отриманням 442 мг (35,49 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 410,16 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез метил-3-[[4-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]морфолін-3-іл]метокси]бензоату

Розчин 5-[3-(гідроксиметил) морфолін-4-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (420 мг, 1,03 ммоль, 1 екв.), [Pd(аліл)Cl]₂ (37 мг, 0,10 ммоль, 0,099 екв.), Rockphos (48,1 мг, 0,10 ммоль, 0,1 екв.), Cs₂CO₃

(668,4 мг, 2,05 ммоль, 2 екв.), метил-3-бромбензоату (286,7 мг, 1,33 ммоль, 1,3 екв.) у толуені (5 мл) в інертному атмосфері азоту перемішували протягом 6 год. при 80 °С. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (43/57), з отриманням 427 мг (76,58 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді олії червоного кольору. РХ-МС (ІЕР, m/z): 544,20 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез метил-3-([4-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]морфолін-3-іл]метокси)бензоату гідрохлориду

Розчин метил-3-([4-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]морфолін-3-іл]метокси)бензоату (427 мг) в HCl/діоксані (5 мл) перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Це дало 353 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 414,12 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез 3-([4-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]морфолін-3-іл]метокси)бензойної кислоти

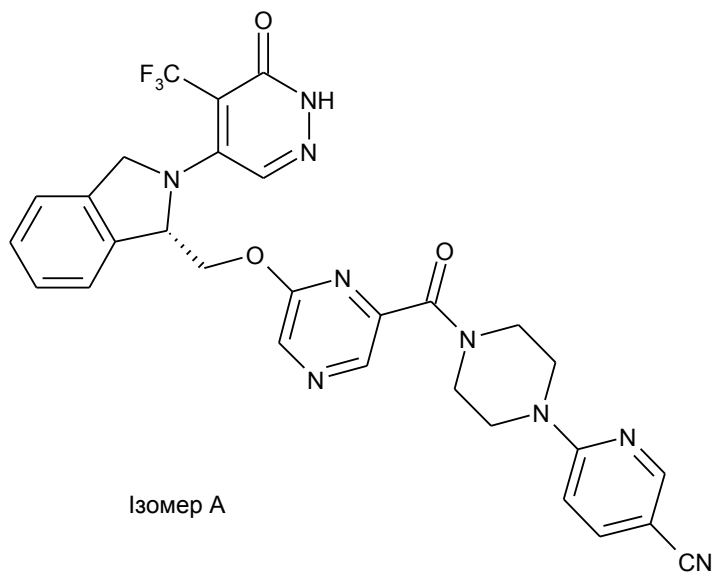
Розчин метил-3-([4-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]морфолін-3-іл]метокси)бензоату (353 мг, 0,85 ммоль, 1 екв.), LiOH·H₂O (165,0 мг, 3,93 ммоль, 4,604 екв.) в MeOH (4 мл) і H₂O (1 мл) перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин розбавляли 5 мл H₂O, і значення рН розчину доводили до 6 за допомогою HCl (40 %). Тверду речовину збирали фільтруванням. Це дало 254 мг (74,48 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. РХ-МС (ІЕР, m/z): 400,10 [M+H]⁺.

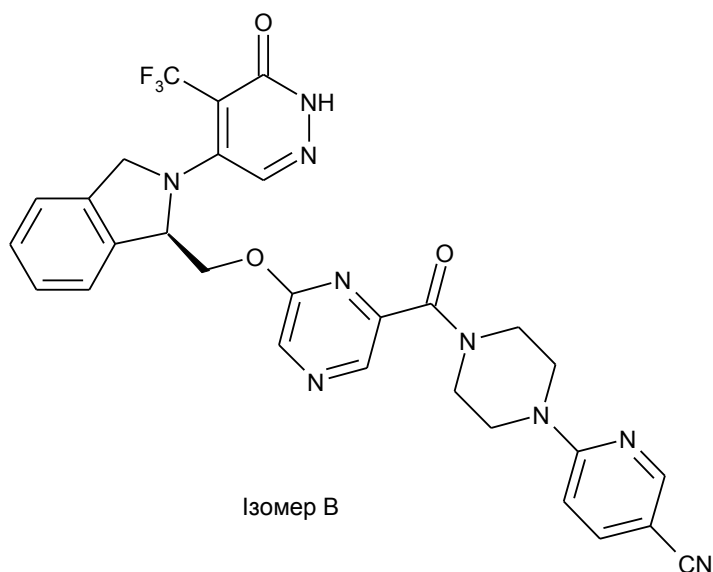
Стадія 5: Синтез 6-(4-[[3-([4-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]морфолін-3-іл]метокси)феніл]карбоніл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу

Розчин 3-([4-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]морфолін-3-іл]метокси)бензойної кислоти (244 мг, 0,61 ммоль, 1 екв.), DIPEA (236,9 мг, 1,83 ммоль, 3 екв.), НАТУ (255,6 мг, 0,67 ммоль, 1,1 екв.), Проміж. спол.-А4 (151,0 мг, 0,67 ммоль, 1,1 екв.) в ДМФА (5 мл) перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (137,2мг, 39,42 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 570,20 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,72 (с, 1H), 8,53 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,91 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,34 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,04 – 6,91 (м, 2H), 6,86 (д, J=9,6 Гц, 2H), 4,44-4,33 (т, J=9,9 Гц, 2H), 4,11 (с, 1H), 3,93 (т, J=13,4 Гц, 2H), 3,69 (д, J=11,2 Гц, 7H), 3,55 (д, J=11,2 Гц, 4H), 3,19 (д, J=12,4 Гц, 1H).

Приклад 72 Ізомер А: 6-[4-[(6-[[[1S]-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси]піразин-2-іл]карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і

Приклад 72 Ізомер В: 6-[4-[(6-[[[1R]-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси]піразин-2-іл]карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил





Стадія 1: Синтез метил-6-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піразин-2-карбоксилату

Розчин 5-[1-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (500 мг, 1,13 ммоль, 1,00 екв.), [Pd(аліл)Cl]₂ (42 мг, 0,11 ммоль, 0,10 екв.), Rockphos (53 мг, 0,11 ммоль, 0,10 екв.), метил-6-бромпіразин-2-карбоксилату (490 мг, 2,26 ммоль, 2,00 екв.), Cs₂CO₃ (740 мг, 2,27 ммоль, 2,00 екв.) у толуені (7 мл) перемішували протягом 5 год. в атмосфері азоту при 80 °C. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (4/6), з отриманням 555 мг (85 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 578,20 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез 6-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піразин-2-карбонової кислоти

Розчин 6-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піразин-2-карбоксилату (555 мг, 0,96 ммоль, 1,00 екв.), LiOH гідрату (202 мг, 4,81 ммоль, 5,00 екв.) в ТГФ (15 мл) і воді (3 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Значення рН розчину доводили до 6 за допомогою хлороводненої кислоти (1 М). Тверді речовини збирали фільтрацією з отриманням 468 мг (86 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини металевого відтінку. PX-МС (ІЕР, m/z): 564,18 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез 6-(4-[[6-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піразин-2-іл]карбоніл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу

Розчин 6-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піразин-2-карбонової кислоти (220 мг, 0,39 ммоль, 1,00 екв.), Проміж. спол.-А4 (88 мг, 0,39 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (151 мг, 1,17 ммоль, 3,00 екв.), НАТУ (223 мг, 0,59 ммоль, 1,50 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 1,5 год. при кімнатній температурі. Отриманий розчин очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи Н₂O/CH₃CN, з отриманням 133 мг (46 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 734,28 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез 6-[4-[[6-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піразин-2-іл]карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу і 6-[4-[[6-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піразин-2-іл]карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

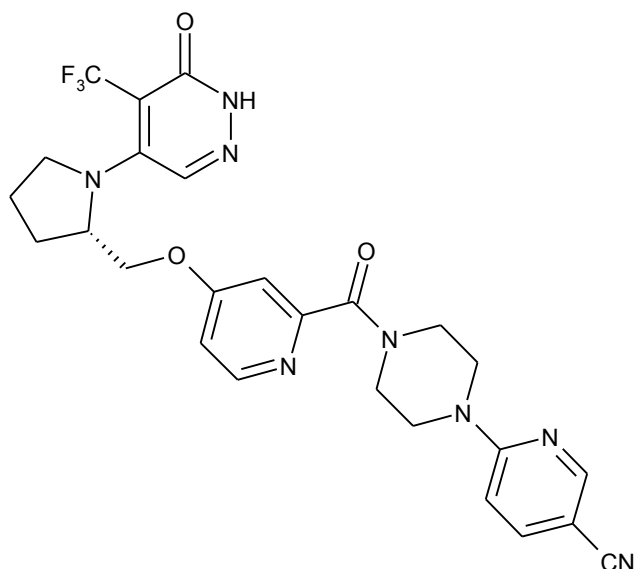
Розчин 6-(4-[[6-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)піразин-2-іл]карбоніл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу в хлороводні/діоксані (7 мл) перемішували протягом 4 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи Н₂O/CH₃CN. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ (CHIRALPAK IC-3, 0,46*5 см; 3 мкм, (Hex: ДХМ = 1:1) (0,1 % DEA): (MeOH: EtOH=1:1)=30:70, 1,0 мл/хв) з виходом зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин. Абсолютна стереохімія була визначена на основі рентгенівської

кристалічної структури білка, отриманої в прикладі 18 - ізомер В, яка підтвердила (S)-абсолютну стереохімію і, як було виявлено, є більш активним енантімером.

Приклад 72 Ізомер А: 12 мг, 34 %, РХ-МС (ІЕР, m/z): 604,55 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ: 8,48 – 8,38 (м, 3H), 8,27 (с, 1H), 7,79 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,50 (д, J=6,2 Гц, 1H), 7,44 – 7,34 (м, 3H), 6,89 (дд, J=9,1, 0,8 Гц, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,23 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,99 (дд, J=11,6, 4,6 Гц, 1H), 4,75 – 4,61 (м, 2H), 3,89 (м, 4H), 3,76 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,69 (д, J=5,3 Гц, 2H). tR=3,172 хв.

Приклад 72 Ізомер В: 11,5 мг, 33 %, РХ-МС (ІЕР, m/z): 604,55 [M+H]⁺, tR=4,791 хв.

Приклад 73: 6-[4-[(4-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піридин-2-іл)карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез метил-4-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піридин-2-карбоксилату

Розчин 5-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (360 мг, 0,91 ммоль, 1,00 екв.), [Pd(аліл)Cl]₂ (35,519 мг, 0,10 екв.), Rockphos (42,94164 мг, 0,09 ммоль, 0,10 екв.), метил-4-бромпіридин-2-карбоксилату (393,649 мг, 1,82 ммоль, 2,00 екв.) і Cs₂CO₃ (895,45 мг, 3,00 екв.) у толуені (15 мл) перемішували протягом 5 год. при 80 °С в атмосфері азоту. Отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:3), з отриманням 210 мг (43 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 529,20 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез 4-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піридин-2-карбонової кислоти

Розчин метил-4-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піридин-2-карбоксилату (189 мг, 0,36 ммоль, 1,00 екв.) і LiOH (25,7726 мг, 1,08 ммоль, 3,00 екв.) у воді (4 мл) і ТГФ (16 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Значення рН розчину доводили до 2 за допомогою хлороводню (12 М), і тверді речовини збирали фільтрацією з отриманням 160 мг (87 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 515,19 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез 4-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піридин-2-карбонової кислоти

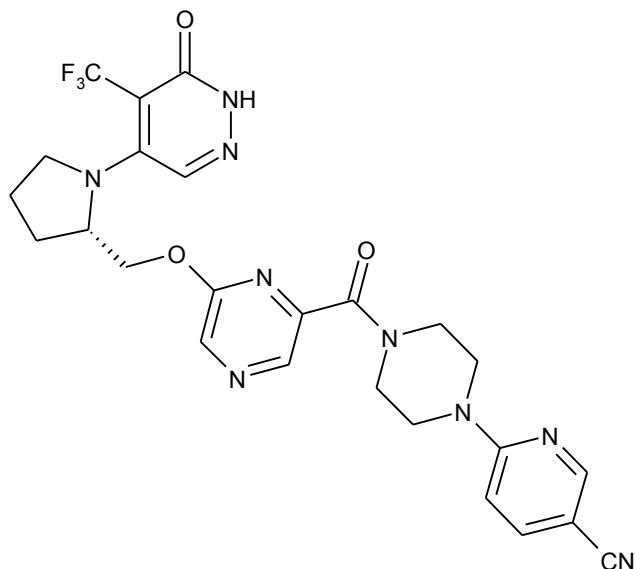
Розчин 4-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піридин-2-карбонової кислоти (160 мг, 0,31 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (5 мл, 4 М) перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі, і отриманий розчин концентрують у вакуумі з отриманням 85 мг (71 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 385,10 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез 6-[4-[(4-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піридин-2-іл)карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 4-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піридин-2-карбонової кислоти (15 мг, 0,04 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (14,82 мг, 1,00

екв.), DIPEA (15,12108 мг, 3,00 екв.) і Проміж. спол.-А4 (8,8125 мг, 0,05 ммоль, 1,20 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$. Після концентрування залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (12 мг, 3,0 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 555,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (Метанол- d_4 , 400 МГц) δ 8,44(дд, $J=8,8$, 3,2 Гц, 2H), 8,22 (с, 1H), 7,79 (дд, $J=9,2$, 2,4 Гц, 1H), 7,156(с, 1H), 7,07 (дд, $J=5,6$, 2,4 Гц, 1H), 6,91 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,95-4,91 (м, 1H), 4,37 (дд, $J=10,4$, 3,6 Гц, 1H), 4,24 (дд, $J=10,4$, 6,4 Гц, 1H), 3,92-3,84 (м, 4H), 3,76-3,74(м, 3H), 3,55 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,47-3,38 (м, 1H), 2,39 (м, 1H), 2,08 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 1,99-1,78 (м, 2H).

Приклад 74: 6-[4-[(6-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]піразин-2-іл)карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез 6-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]піразин-2-карбоксилату

Розчин 5-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (700 мг, 1,78 ммоль, 1 екв.), K_2CO_3 (740 мг, 5,35 ммоль, 3,010 екв.), метил-6-бромпіразин-2-карбоксилату (464 мг, 2,14 ммоль, 1,202 екв.) в ДМФА (15 мл) перемішували протягом 12 год. при 90 °C. Реакційну суміш погасили додаванням 5 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3 × 20 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (25/75), з отриманням 500 мг (53,07 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 530,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 2: Синтез 6-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]піразин-2-карбонової кислоти

Розчин метил-6-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]піразин-2-карбоксилату (500 мг, 0,94 ммоль, 1 екв.), $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (198 мг, 4,72 ммоль, 4,998 екв.) у MeOH (20 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин екстрагували 2 × 15 мл EtOAc. Значення pH розчину доводили до 5 за допомогою HCl (35 %). Отриманий розчин екстрагували 3 × 30 мл ДХМ, і органічні шари об'єднували і висушували над безводним сульфатом натрію. Органічні шари концентрували у вакуумі з отриманням 400 мг (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 516,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 3: Синтез 6-[4-[(6-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]піразин-2-іл)карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

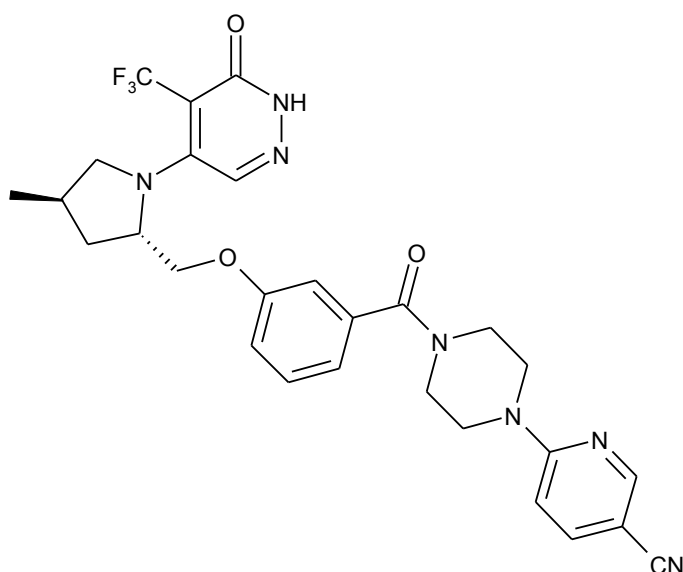
Розчин 6-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]піразин-2-карбонової кислоти (270 мг, 0,52 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-А4 (118,7 мг, 0,63 ммоль, 1,204 екв.), DIPEA (202 мг, 1,56 ммоль, 2,984 екв.), НАТУ (298 мг, 0,78 ммоль, 1,497 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною

хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, з отриманням 300 мг (83,53 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 686,28 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 4: Синтез 6-[4-[(6-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піразин-2-іл]карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 6-[4-[(6-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піразин-2-іл]карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (300 мг, 0,44 ммоль, 1 екв.) в HCl /діоксані (10 мл) перемішували протягом 12 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали C_{18} обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (48,0 мг, 19,75 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 556,51 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц) δ : 12,48 (с, 1H), 8,53 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,92 (дд, $J=9,1, 2,4$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 4,60 (дд, $J=11,4, 5,0$ Гц, 1H), 4,39 (дд, $J=11,4, 4,2$ Гц, 1H), 3,88-3,79 (м, 1H), 3,87-3,81 (м, 6H), 3,41-3,30 (м, 3H), 3,24 (т, $J=8,7$ Гц, 1H), 2,28 – 2,16 (м, 1H), 1,95 (м, 2H), 1,79-1,68 (м, 1H).

Приклад 75: 6-[4-[(3-[[[(2S, 4R)-4-метил-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]феніл]карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез трет-бутил-(2S, 4R)-2-(гідроксиметил)-4-метилпіролідін-1-карбоксилату
До перемішаного розчину (2S, 4R)-1-[(трет-бутоксикарбоніл)-4-метилпіролідін-2-карбонової кислоти (1,8 г, 7,85 ммоль, 1,00 екв.) в ТГФ (20 мл) BN_3 ТГФ (10 мл) додавали по краплях при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили додаванням 10 мл води. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc /петролейним етером (2:3). Це дало 1,4 г (83 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 216,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 2: Синтез [(2S, 4R)-4-метилпіролідін-2-іл]метанолу

Розчин трет-бутил-(2S, 4R)-2-(гідроксиметил)-4-метилпіролідін-1-карбоксилату (1,4 г, 6,50 ммоль, 1,00 екв.) у хлороводні/діоксані (10 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Це дало 1 г (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 116,11 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 3: Синтез 5-[(2S, 4R)-2-(гідроксиметил)-4-метилпіролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин [(2S, 4R)-4-метилпіролідін-2-іл]метанолу гідрохлориду (1 г, 6,59 ммоль, 1,00 екв.), Проміж. спол.-А6 (2,1 г, 6,39 ммоль, 0,97 екв.) і TEA (3 мл) в етанолі (15 мл) перемішували протягом 1 год. при 60 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc /петролейним етером (1:1). Це дало 1,5 г (56 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 408,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 4: Синтез метил-3-[[[(2S, 4R)-4-метил-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бензоату

Розчин 5-[(2S, 4R)-2-(гідроксиметил)-4-метилпіролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (850 мг, 2,09 ммоль, 1,00 екв.), метил-

3-бромбензоату (900 мг, 4,19 ммоль, 2,01 екв.), Pd₂(dba)₃CHCl₃ (217 мг), Rockphos (200 мг) і Cs₂CO₃ (2 г, 6,14 ммоль, 2,94 екв.) у толуені (10 мл) перемішували протягом ночі при 80 °С в інертній атмосфері азоту. Отриманий розчин розбавляли 200 мл EtOAc. Отриману суміш промивали 50 мл води і 50 мл сольового розчину. Органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:1). Це дало 1 г (89 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді олії. PX-MC (IEP, m/z): 542,23 [M+H]⁺.

Стадія 5: Синтез 3-[[[(2S, 4R)-4-метил-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бензойної

кислоти
До перемішуваного розчину метил-3-[[[(2S, 4R)-4-метил-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бензоату (1 г, 1,85 ммоль, 1,00 екв.) в ТГФ (15 мл) і води (5 мл) додавали LiOH (250 мг, 10,44 ммоль, 5,65 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. рН розчину доводили до 1 розчином хлороводню (1 М). Отриманий розчин розбавляли 250 мл EtOAc. Отриману суміш промивали 50 мл сольового розчину. Органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Це дало 900 мг (92 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 528,21 [M+H]⁺.

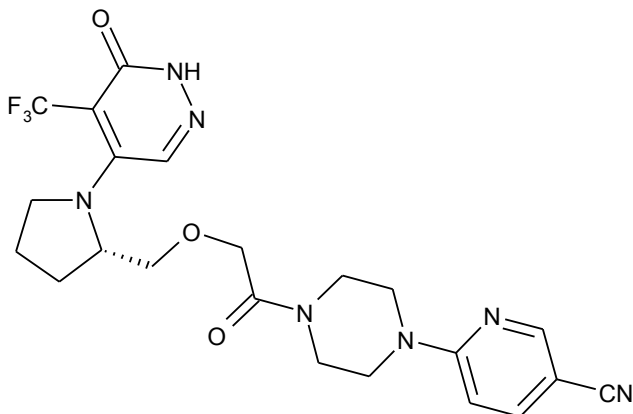
Стадія 6: Синтез 3-[[[(2S, 4R)-4-метил-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бензойної кислоти

Розчин 3-[[[(2S, 4R)-4-метил-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бензойної кислоти (350 мг, 0,66 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (10 мл) перемішували протягом 6 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Це дало 250 мг (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 398,13 [M+H]⁺.

Стадія 7: Синтез 6-[4-[[[(2S, 4R)-4-метил-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]феніл]карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

До перемішуваного розчину 3-[[[(2S, 4R)-4-метил-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бензойної кислоти (250 мг, 0,63 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (10 мл) додавали DIPEA (0,5 мл), Проміж. спол.-А4 (154 мг, 0,82 ммоль, 1,30 екв.) і НАТУ (310 мг, 0,82 ммоль, 1,30 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (48,2 мг, 13 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 568,30 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,45 (с, 1H), 8,49 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,88 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,33 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,99 – 6,86 (м, 4H), 4,96 – 4,86 (м, 1H), 4,12 (дд, J=10,2, 4,0 Гц, 1H), 3,99 (дд, J=10,3, 6,2 Гц, 1H), 3,89 – 3,52 (м, 8H), 3,41 – 3,37 (м, 1H), 2,88 (д, J=10,8 Гц, 1H), 2,45 – 2,36 (м, 1H), 1,98 – 1,89 (м, 1H), 1,88 – 1,78 (м, 1H), 0,85 (д, J=6,9 Гц, 3H).

Приклад 76: 6-[4-(2-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]ацетил]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез трет-бутил-2-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]ацетату

До розчину 5-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (10 г, 25,41 ммоль, 1,00 екв.) і Cs₂CO₃

(41 г, 125,84 ммоль, 5,00 екв.) у ДМФА (150 мл) додавали трет-бутил-2-хлорацетат (38 г, 252,32 ммоль, 10,00 екв.) і отриманий розчин перемішували протягом 20 год. при 60 °С. Тверді речовини відфільтрували, і отриманий розчин розбавляли 200 мл EtOAc, промивали 3 × 200 мл води і 2 × 200 мл хлориду натрію. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (18:82), з отриманням 4,5 г (35 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої олії. PX-MC (IEP, m/z): 508,24 [M+H]⁺.

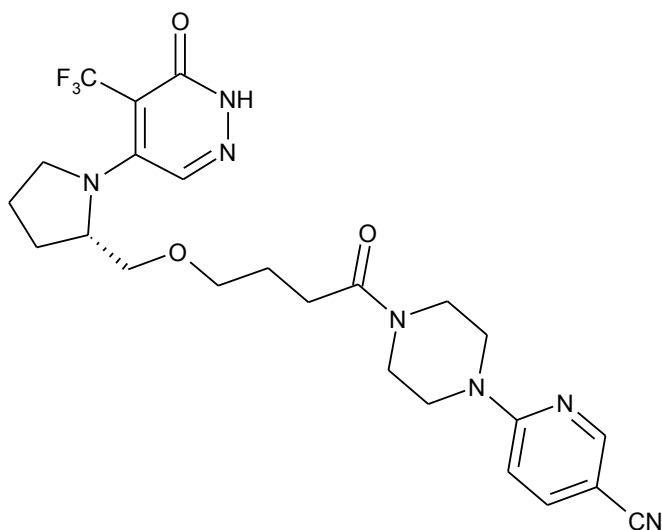
Стадія 2: Синтез 2-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]оцтової кислоти

Розчин трет-бутил-2-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]ацетату (1,5 г, 2,95 ммоль, 1,00 екв.) і ТФО (3 мл) в ДХМ (15 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок додатково очищали обернено-фазною хроматографією на C18, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 504 мг (53 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої олії. PX-MC (IEP, m/z): 322,09 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез 6-[4-(2-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]ацетил)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 2-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]оцтової кислоти (115 мг, 0,36 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (136 мг, 0,36 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (92 мг, 0,71 ммоль, 2,00 екв.) і Проміж. спол.-A4 (80 мг, 0,43 ммоль, 1,20 екв.) в ДМФА (1 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN і препаративною ВЕРХ, з виходом зазначеної в заголовку сполуки (11 мг, 6,0 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 492,15 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц) δ 8,41 (д, J=2,4, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,78 (дд, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,85 (д, J=9,3 Гц, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,27 (с, 2H), 3,77-3,64 (м, 8H), 3,62-3,50 (м, 3H), 3,40-3,36 (м, 1H), 2,28 (т, J=6,0 Гц, 1H), 1,99 (д, J=4,8 Гц, 1H), 1,80-1,68 (м, 2H).

Приклад 77: 6-[4-(4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бутаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез метил (2E)-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бут-2-еноату

Розчин 5-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (600 мг, 1,52 ммоль, 1,00 екв.), метил (2E)-4-бромбут-2-еноату (1,358 г, 7,59 ммоль, 5,00 екв.), [Pd(аліл)Cl]₂ (28 мг, 0,08 ммоль, 0,05 екв.), Rockphos (71 мг, 0,15 ммоль, 0,10 екв.) і Cs₂CO₃ (995 мг, 3,05 ммоль, 2,00 екв.) у толуені (16 мл) перемішували протягом 12 год. при 80 °С. Отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (2:3), з отриманням 400 мг (53 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 492,21 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез метил-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бутаноату

Розчин метил (2E)-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бут-2-еноату (400 мг, 0,81 ммоль, 1,00 екв.) і Pd/C (40 мг, 0,10 екв.) в метанолі (10 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі в атмосфері водню. Тверді речовини відфільтрували, і отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 380 мг (95 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-коричневої твердої речовини. PX-МС (IEP, m/z): 494,23 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез метил (S)-4-((1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метокси)бутаноату

Розчин метил-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бутаноату (370 мг, 0,75 ммоль, 1,00 екв.) і ТФО (1 мл) в ДХМ (5 мл) перемішували протягом 45 хв при кімнатній температурі, і отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 357 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної твердої речовини світло-коричневого кольору. PX-МС (IEP, m/z): 364,14 [M+H]⁺.

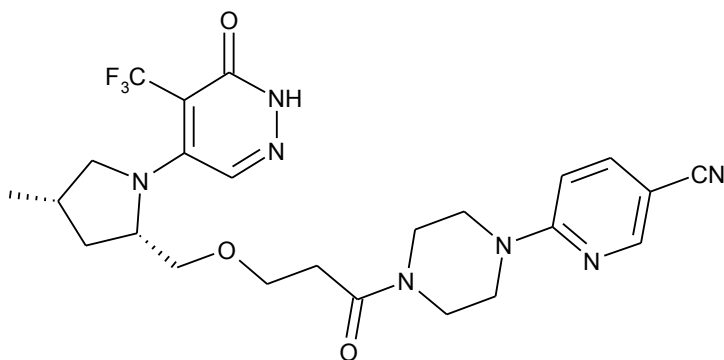
Стадія 4: Синтез (S)-4-((1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метокси)бутанової кислоти

Розчин метил-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бутаноату (350 мг, 0,96 ммоль, 1,00 екв.) і LiOH (115,70 мг, 4,83 ммоль, 5,00 екв.) у воді (2 мл) і ТГФ (8 мл) перемішували протягом 40 хв при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі. Значення pH розчину доводили до 4 за допомогою HCl (1 M). Отриманий розчин екстрагували 3 × 10 мл EtOAc, і органічний шар об'єднували і концентрували у вакуумі з отриманням 350 мг зазначеної в заголовку сполуки, неочищеної у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору. PX-МС (IEP, m/z): 350,13 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез 6-[4-(4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]етокси]бутаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бутанової кислоти (300 мг, 0,86 ммоль, 1,00 екв.), Проміж. спол.-A4 (177,24 мг, 0,94 ммоль, 1,10 екв.), HATU (325,698 мг, 0,86 ммоль, 1,00 екв.) і DIPEA (332,31 мг, 2,57 ммоль, 3,00 екв.) у ДМФА (2 мл) перемішували протягом 4 год. при 80 °C. Отриманий розчин розбавляли 20 мл води, екстрагували 3 × 20 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували, промивали 20 мл сольовим розчином і концентрували у вакуумі, і залишок очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (135 мг, 30 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (IEP, m/z): 520,10 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (CD₃OD-d₄, 300 МГц) δ 8,45 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,80 (дд, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=9,0, 0,6 Гц, 1H), 4,67 (дт, J=7,9, 4,0 Гц, 1H), 3,82-3,33 (м, 14H), 2,41 (тд, J=7,3, 2,4 Гц, 2H), 2,25 (дт, J=13,3, 6,6 Гц, 1H), 2,09-1,94 (м, 1H), 1,90-1,57 (м, 4H).

Приклад 78: 6-[4-(3-[[[(2S, 4S)-4-метил-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез етил-3-[[[(2S, 4S)-4-метил-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропаноату

Розчин 5-[[[(2S, 4S)-2-(гідроксиметил)-4-метилпіролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1,1 г, 2,70 ммоль, 1,00 екв.), гідриду натрію (108 мг, 4,50 ммоль, 1,00 екв.), етилпроп-2-еноату (2,7 г, 26,97 ммоль, 10,00 екв.) в ТГФ (25 мл) перемішували протягом 1 год. при 0 °C в бані лід/сіль. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (3:7), з отриманням 1 г (73 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС (IEP, m/z): 508,24 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез етил-3-[[[(2S, 4S)-4-метил-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропаноату

Розчин етил-3-[[[(2S, 4S)-4-метил-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропаноату (1 г, 1,97 ммоль, 1,00 екв.) і хлороводню/діоксану (20 мл) в діоксані (2 мл) перемішували протягом ночі при 25 °С. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи водою/CH₃CN (65:35), з отриманням 530 мг (71 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 378,16 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез 3-[[[(2S, 4S)-4-метил-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Розчин етил-3-[[[(2S, 4S)-4-метил-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропаноату (489 мг, 1,30 ммоль, 1,00 екв.), LiOH (93 мг, 3,88 ммоль, 3,00 екв.), води (25 мл) в метанолі (25 мл) перемішували протягом ночі при 25 °С. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи водою/CH₃CN (77:23), з отриманням 234 мг (52 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 350,12 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез 6-[4-(3-[[[(2S, 4S)-4-метил-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

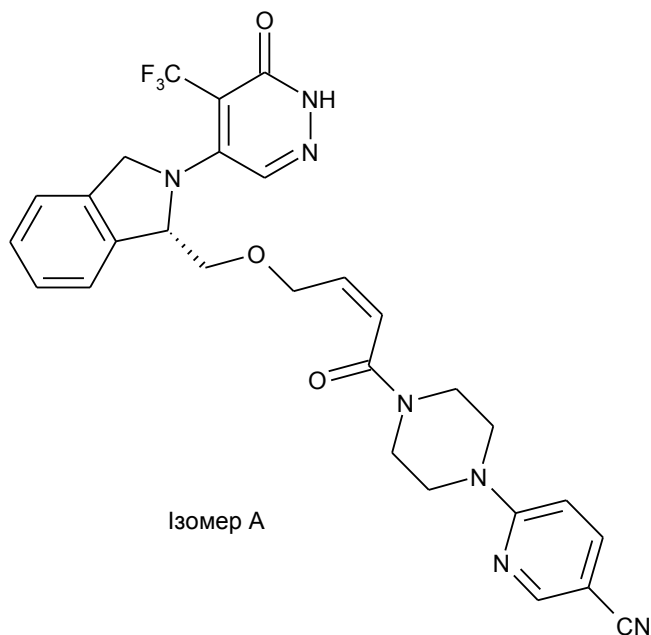
Розчин 3-[[[(2S, 4S)-4-метил-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропанової кислоти (234 мг, 0,67 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (173 мг, 1,34 ммоль, 2,00 екв.), НАТУ (254 мг, 0,67 ммоль, 1,00 екв.), Проміж. спол.-А4 (126 мг, 0,67 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом ночі при 25 °С. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи водою/CH₃CN, з виходом зазначеної в заголовку сполуки (188,8 мг 54 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 520,22 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 400 МГц) δ: 8,44 (дд, J=2,3, 0,8 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,79-7,76 (дд, J=9,0, 2,3 Гц, 1H), 6,89-6,88 (дд, J=9,1, 0,9 Гц, 1H), 4,67 – 4,60 (м, 1H), 3,83 – 3,65 (м, 11H), 3,48-3,44 (м, 1H), 3,37-3,35 (м, 1H), 3,28 (м, 1H), 2,66 – 2,62 (м, 2H), 2,32-2,29 (м, 1H), 2,20 – 2,03 (м, 1H), 1,33-1,30 (тд, J=12,1, 9,0 Гц, 1H), 1,10-1,09 (д, J=6,3 Гц, 3H).

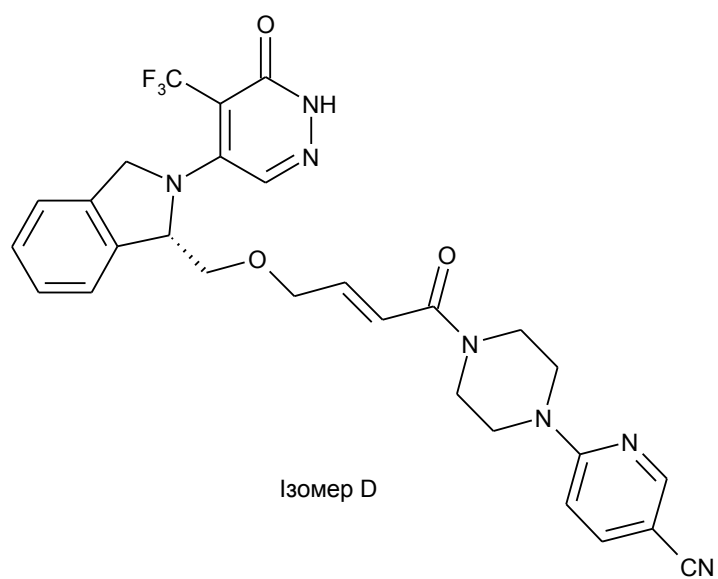
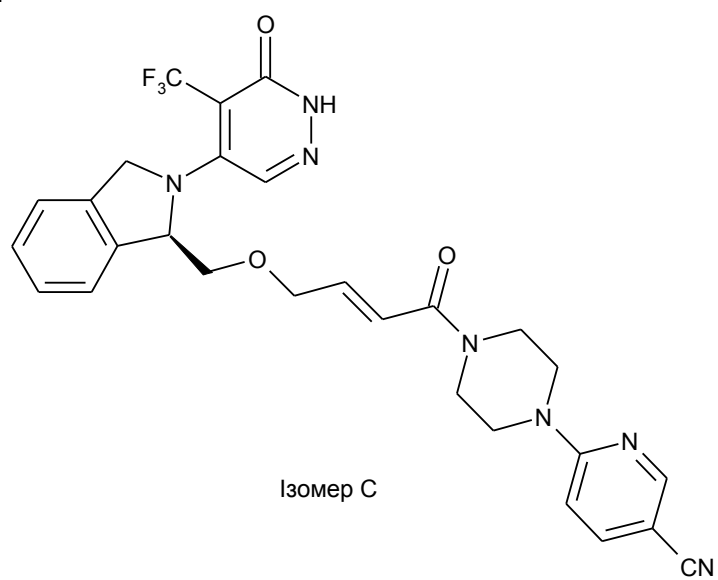
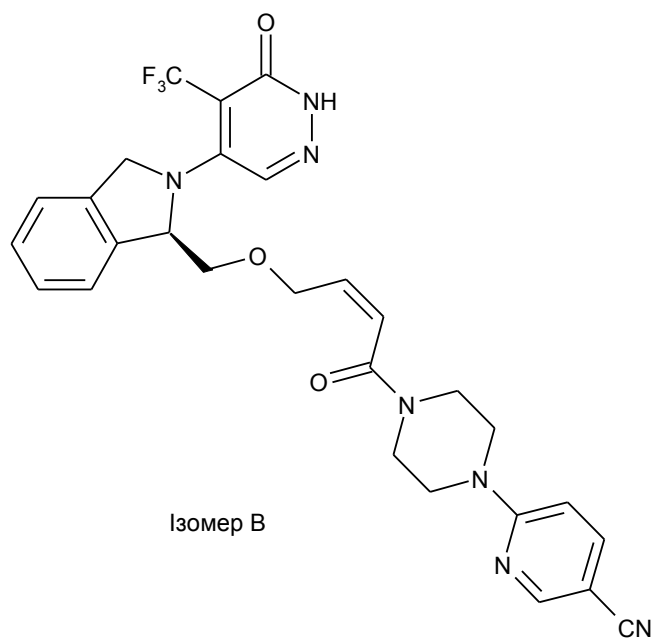
Приклад 79 Ізомер А: 6-[4-[(2Z)-4-[[[(1S)-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси]бут-3-еноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і

Приклад 79 Ізомер В: 6-[4-[(2Z)-4-[[[(1R)-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси]бут-3-еноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і

Приклад 79 Ізомер С: 6-[4-[(2E)-4-[[[(1S)-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси]бут-2-еноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і

Приклад 79 Ізомер D: 6-[4-[(2E)-4-[[[(1R)-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси]бут-2-еноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил





Стадія 1: Синтез 2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-ілметанолу гідрохлориду

Розчин трет-бутил-1-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-карбоксилату (1,05 г, 4,21 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (10 мл, 4 М) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 997 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної твердої речовини рожевого кольору... PX-МС (IEP, m/z): 150,08 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез 5-[1-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-ілметанолу гідрохлориду (997 мг, 5,37 ммоль, 1,00 екв.), TEA (1,08 г, 10,67 ммоль, 2,00 екв.) і Проміж. спол.-А6 (1,77 г, 5,38 ммоль, 1,00 екв.) в етанолі (10 мл) перемішували протягом 2 год. при 60 °С і концентрували у вакуумі з отриманням 1,3 г (55 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини рожевого кольору. PX-МС (IEP, m/z): 442,17 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез метил (2E)-4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)бут-2-еноату

В атмосфері азоту розчин 5-[1-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1,3 г, 2,94 ммоль, 1,00 екв.), метил (2E)-4-бромбут-2-еноату (2,61 г, 14,58 ммоль, 5,00 екв.), Pd₂(dba)₃ (60 мг, 0,07 ммоль, 0,05 екв.), RuPhos (55 мг, 0,12 ммоль, 0,10 екв.) і Cs₂CO₃ (1,91 г, 5,86 ммоль, 2,00 екв.) у толуені (30 мл) перемішували протягом 12 год. при 80 °С. Отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:4), з отриманням 1,02 г (64 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС (IEP, m/z): 540,21 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез (2E)-4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)бут-2-енової кислоти

Розчин метил (2E)-4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)бут-2-еноату (1,02 г, 1,89 ммоль, 1,00 екв.) і LiOH (397 мг, 16,58 ммоль, 5,00 екв.) в ТГФ (10 мл) і воді (2 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Отриманий розчин розбавляли 3 мл води, і значення рН розчину доводили до 4 за допомогою хлороводню (1 М). Отриманий розчин відфільтрували, тверду речовину збирали з отриманням 832 мг (84 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС (IEP, m/z): 525,19 [M+H]⁺.

Стадія 5: Синтез (2E)-4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)бут-2-енової кислоти

Розчин (2E)-4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)бут-2-енової кислоти (110 мг, 0,21 ммоль, 1,00 екв.) і ТФО (1 мл) в ДХМ (5 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі, і отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 100 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної олії коричневого кольору. PX-МС (IEP, m/z): 396,11 [M+H]⁺.

Стадія 6: Синтез 6-[4-[(2Z)-4-[[[(1S)-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси]бут-2-еноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу, 6-[4-[(2Z)-4-[[[(1R)-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси]бут-2-еноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу, 6-[4-[(2E)-4-[[[(1S)-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси]бут-2-еноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу і 6-[4-[(2E)-4-[[[(1R)-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси]бут-2-еноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу.

Розчин (2E)-4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)бут-2-енової кислоти (500 мг, 1,27 ммоль, 1,00 екв.), Проміж. спол.-А4 (239 мг, 1,27 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (386 мг, 1,01 ммоль, 0,8 екв.) і DIPEA (492 мг, 3,81 ммоль, 3,0 екв.) в ДМФА (5 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин очищали обернено-фазною хроматографією, елюючи водою/CH₃CN. Після концентрування залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ (Chiralpak Cellulose-SB, 0,46*15 см, 3 мкм, MtBE (0,1 % DEA): EtOH=80:20, 1,0 мл/хв) з виходом зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин. Абсолютна стереохімія була визначена на основі рентгенівської кристалічної структури білка, отриманої в прикладі 18b, яка підтвердила (S)-абсолютну стереохімію і, як було виявлено, є більш активним енантіомером (див. Таблицю А-1).

Приклад 79 Ізомер А: 4,3 мг, 0,60 %, РХ-МС (ІЕР, m/z): 566,10 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ12,59 (с, 1H), 8,53 (дд, J=2,4, 0,7 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,93 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,51-7,29 (м, 4H), 6,94 (д, J=9,1 Гц, 1H), 6,17 (д, J=6,0 Гц, 1H), 6,07 (д, J=3,6 Гц, 1H), 5,13 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,56-4,46 (м, 2H), 4,27 (дд, J=10,8, 3,0 Гц, 1H), 3,96 (дд, J=11,0, 6,7 Гц, 1H), 3,80-3,35 (м, 8H), 2,84 (дд, J=6,8, 1,7 Гц, 2H). tR=4,876 хв.

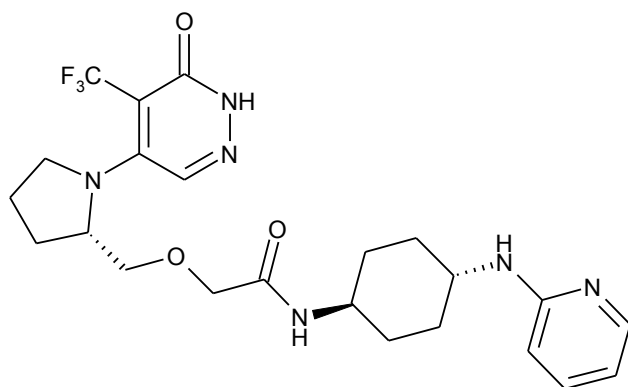
Приклад 79 Ізомер В: 3,4 мг, 0,37 %, РХ-МС (ІЕР, m/z): 566,10 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ12,58 (с, 1H), 8,53 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,92 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,56-7,27 (м, 4H), 6,94 (д, J=9,1 Гц, 1H), 6,16 (д, J=6,0 Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 5,13 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,61-4,42 (м, 2H), 4,26 (дд, J=11,0, 3,1 Гц, 1H), 3,97 (дд, J=11,0, 6,6 Гц, 1H), 3,74-3,33 (м, 8H), 2,83 (дд, J=6,8, 1,7 Гц, 2H). tR=9,413 хв.

Приклад 79 Ізомер С: 10,3 мг, 1,44 %, РХ-МС (ІЕР, m/z): 566,10 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ12,58 (с, 1H), 8,53 (дд, J=2,3, 0,7 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,94 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,50-7,25 (м, 4H), 6,98 (д, J=9,1 Гц, 1H), 6,69 (дт, J=15,1, 3,9 Гц, 1H), 6,39 (д, J=15,1 Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 5,12 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,58 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,19 (м, 2H), 3,92 (дд, J=10,0, 3,4 Гц, 1H), 3,78-3,45 (м, 9H). tR=6,804 хв.

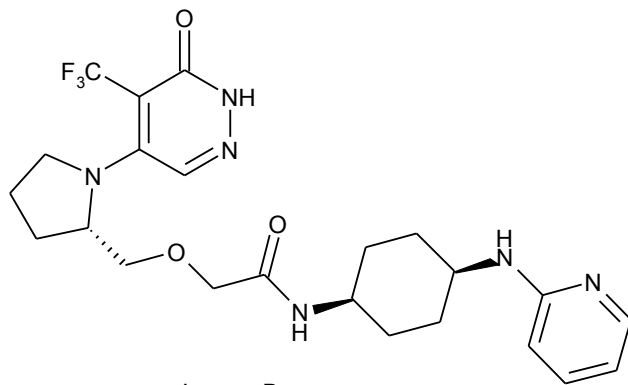
Приклад 79 Ізомер D: 6,3 мг, 0,88 %, ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ8,50-8,42 (м, 2H), 7,79 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,50-7,29 (м, 4H), 6,92 (дд, J=9,1, 0,9 Гц, 1H), 6,83 (дт, J=15,2, 3,7 Гц, 1H), 6,45 (дт, J=15,1, 2,2 Гц, 1H), 6,07 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,27 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,65 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,27 (м, 1H), 4,18 (м, 1H), 4,04 (дд, J=9,9, 3,4 Гц, 1H), 3,82-3,56 (м, 9H). tR=8,206 хв.

Приклад 80 Ізомер А: 2-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]-N-[(1r, 4r)-4-[(піридин-2-іл)аміно]циклогексил]ацетамід і

Приклад 80 Ізомер В: 2-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]-N-[(1s, 4s)-4-[(піридин-2-іл)аміно]циклогексил]ацетамід



Ізомер А



Ізомер В

Стадія 1: Синтез трет-бутил-N-[4-[(піридин-2-іл)аміно]циклогексил]карбамату

В атмосфері азоту розчин трет-бутил-N-(4-аміноциклогексил)карбамату (1 г, 4,67 ммоль, 2,50 екв.), Pd₂(dba)₃CHCl₃ (196 мг, 0,10 екв.), Хантphos, Cs₂CO₃ (2,19 г, 2,0 екв.), 2-хлорпіридину (212 мг, 1,87 ммоль, 1,00 екв.) у діоксані (10 мл) перемішували протягом 12 год. при 80 °C на масляній бані. Залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:4) з отриманням 330 мг (61 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 292,19 [M+H]⁺

Стадія 2: Синтез 1-N-(піридин-2-іл)циклогексан-1,4-діаміну гідрохлориду

Розчин трет-бутил-N-[4-[(піридин-2-іл)аміно]циклогексил]карбамату (330 мг, 1,13 ммоль, 1,00 екв.), хлороводню/діоксану (15 мл) перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Це дало 220 мг (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 192,14 [M-Cl]⁺.

5 Стадія 3: Синтез 2-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]-N-[(1r, 4r)-4-[(піридин-2-іл)аміно]циклогексил]ацетаміду і 2-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]-N-[(1s, 4s)-4-[(піридин-2-іл)аміно]циклогексил]ацетаміду

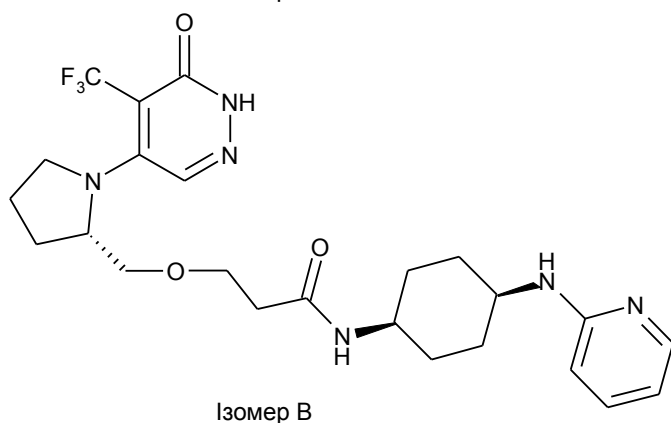
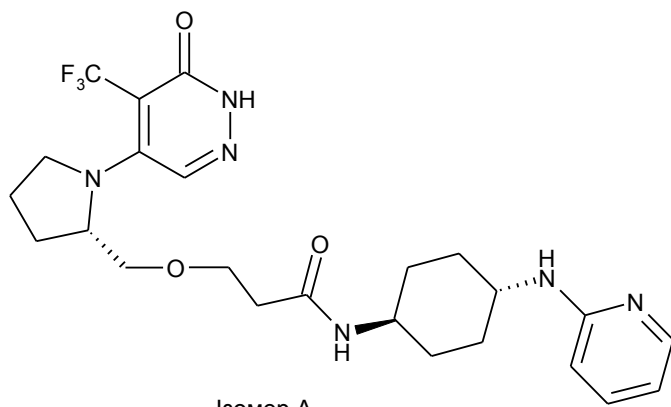
10 Розчин 1-N-(піридин-2-іл)циклогексан-1,4-діаміну гідрохлориду (124 мг, 0,54 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (178 мг, 0,47 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (243 мг, 1,88 ммоль, 4,00 екв.), ДМФА (2 мл), 2-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]оцтової кислоти (150 мг, 0,47 ммоль, 1,00 екв.) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Неочищений продукт очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи водою/CH₃CN, з виходом (після довільного визначення стереохімії) зазначених у заголовку

15 сполук у вигляді білих твердих речовин.
Приклад 80 Ізомер А: 2,5 мг, 1 %, РХ-МС (ІЕР, m/z): 495,23 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ: 12,41 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,92 (дд, J=5,1, 1,9 Гц, 1H), 7,31 (ддд, J=8,7, 7,0, 2,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,50 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,41 (ддд, J=7,1, 5,0, 1,0 Гц, 1H), 6,16 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,60 (діастереотопн., 1H), 3,86 (с, 2H), 3,79 (діастереотопн., 1H), 3,69 (діастереотопн., 1H), 3,60 – 3,50 (м, 2H), 3,28-3,10 (м, 2H), 2,10 (діастереотопн., 1H), 1,89 (діастереотопн., 1H), 1,63-1,55 (м, 10H).

20 Приклад 80 Ізомер В: 4,3 мг, 2 %, РХ-МС (ІЕР, m/z): 495,23 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ: 12,42 (с, 1H), 8,12 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=5,5, 2,0 Гц, 1H), 7,30 (ддд, J=8,7, 7,1, 2,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,45 – 6,35 (м, 2H), 6,31 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,61 (діастереотопн., 1H), 3,83 (д, J=2,7 Гц, 2H), 3,58 – 3,47 (м, 5H), 3,26-3,20 (м, 1H), 2,10 (діастереотопн., 1H), 1,97-1,91 (м, 3H), 1,89-1,73 (м, 4H), 1,30-1,22 (м, 4H).

Приклад 81 Ізомер А: 3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]-N-[(1r, 4r)-4-[(піридин-2-іл)аміно]циклогексил]пропанамід і

30 Приклад 81 Ізомер В: 3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]-N-[(1s, 4s)-4-[(піридин-2-іл)аміно]циклогексил]пропанамід



Стадія 1: Синтез 3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]-N-[(1r, 4r)-4-[(піридин-2-іл)аміно]циклогексил]пропанаміду і 3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]-N-[(1s, 4s)-4-[(піридин-2-іл)аміно]циклогексил]пропанаміду.

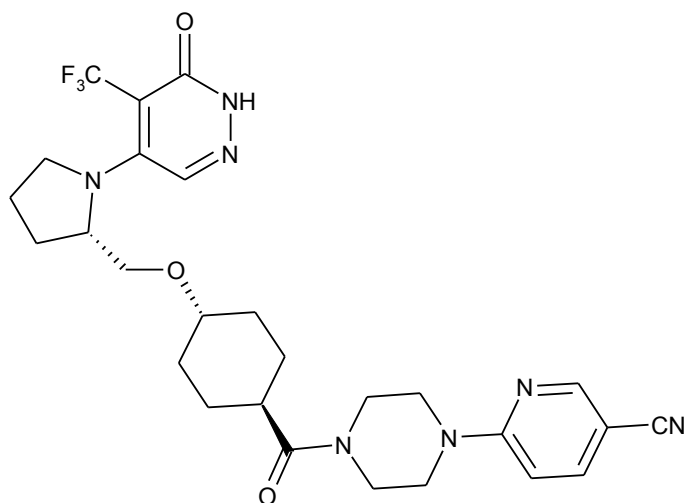
5 Розчин 3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропанової кислоти (75 мг, 0,22 ммоль, 1 екв.), DIPEA (115,6 мг, 0,89 ммоль, 4,00 екв.), НАТУ (85,1 мг, 0,22 ммоль, 1 екв.), N1-(піридин-2-іл) циклогексан-1,4-діаміну дигідрохлориду (118,2 мг, 0,45 ммоль, 2,00 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ з виходом
10 (після довільного визначення стереохімії) зазначених у заголовку сполук у вигляді твердих речовин.

Приклад 81 Ізомер А: 3,0 мг 2,42 %, РХ-МС (ІЕР, m/z): 632,22 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ: 12,35 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,95 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,35 – 7,29 (м, 1H), 6,51 – 6,39 (м, 2H), 6,25 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,50 (діастереотопн., 1H), 3,74 – 3,52 (м, 7H), 3,20 (діастереотопн., 1H), 2,30 – 2,26 (м, 2H), 2,07 – 1,91(м, 1H), 1,87 (д, J=18,5 Гц, 1H), 1,71– 1,56 (м, 10H).

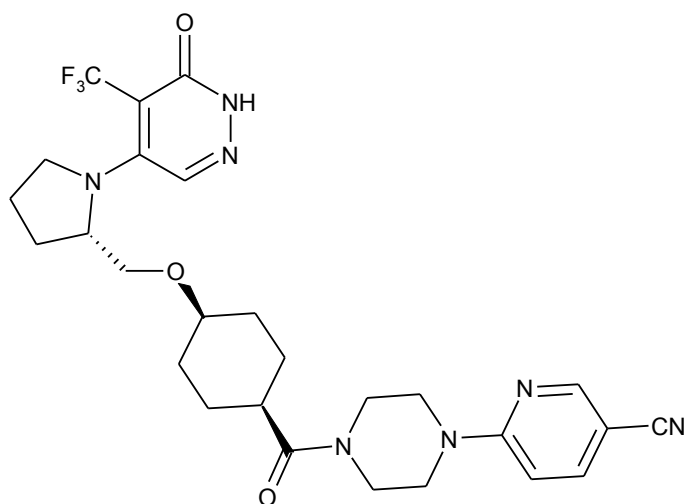
Приклад 81 Ізомер В: 4,9 мг 3,95 %, РХ-МС (ІЕР, m/z): 632,22 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ: 12,37 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,95 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,72 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,34 – 7,28 (м, 1H), 6,42 – 6,38 (м, 2H), 6,27 (д, J=6,5 Гц, 1H), 4,50 (діастереотопн., 1H), 3,61 – 3,50 (м, 7H), 3,23(діастереотопн., 1H), 2,27-2,25 (м, 2H), 2,07 – 1,95 (м, 1H), 1,87 – 1,62 (м, 7H), 1,23 – 1,16 (м, 4H).

Приклад 82 Ізомер А: 6-[4-(1S, 4r)-[4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]циклогексил]карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і

25 Приклад 82 Ізомер В: 6-[4-(1R, 4s)-[4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]циклогексил]-карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Ізомер А



Ізомер В

Стадія 1: Синтез трет-бутил (2S)-2-[4-(етоксикарбоніл)феноксиметил]піролідін-1-карбоксилату

До перемішаного розчину трет-бутил-(2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилату (1 г, 4,97 ммоль, 1,00 екв.) у ТГФ (20 мл) додавали етил-4-гідроксибензоат (1,2 г, 7,22 ммоль, 1,45 екв.) і PPh₃ (2 г, 7,63 ммоль, 1,53 екв.) при 0 °С. Після цього по краплях додавали DEAD (1,2 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 5 год. при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш погасили додаванням 20 мл води. Отриманий розчин розбавляли 250 мл EtOAc і промивали 50 мл NH₄Cl і 50 мл сольового розчину. Органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:4). Це дало 1,5 г (86 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 350,20 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез трет-бутил (2S)-2-[[4-(етоксикарбоніл)циклогексил]окси]метил]піролідін-1-карбоксилату

Розчин трет-бутил-(2S)-2-[4-(етоксикарбоніл)феноксиметил]піролідін-1-карбоксилату (1,4 г, 4,01 ммоль, 1,00 екв.) і Rh/Al₂O₃ (2 г) в етанолі (80 мл) і AcOH (4 мл) перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі в атмосфері водню. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Отриманий розчин розбавляли 250 мл EtOAc. Отриману суміш промивали 2 × 50 мл бікарбонату натрію, 50 мл NH₄Cl і 50 мл сольового розчину. Органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Це дало 1,25 г (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 356,24 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез етил-4-[(2S)-піролідін-2-ілметокси]циклогексан-1-карбоксилату гідрохлориду

Розчин трет-бутил-(2S)-2-[[4-(етоксикарбоніл)циклогексил]окси]метил]піролідін-1-карбоксилату (1,25 г, 3,52 ммоль, 1,00 екв.) у хлороводні/діоксані (15 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Це дало 900 мг (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 256,19 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез етил-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]циклогексан-1-карбоксилату

Розчин етил-4-[(2S)-піролідін-2-ілметокси]циклогексан-1-карбоксилату гідрохлориду (900 мг, 3,08 ммоль, 1,00 екв.), Проміж. спол.-А6 (1,15 г, 3,50 ммоль, 1,13 екв.) і TEA (2 мл) в етанолі (15 мл) перемішували протягом 1 год. при 60 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:3). Це дало 1,2 г (71 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 548,28 [M+H]⁺.

Стадія 5: Синтез 4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]циклогексан-1-карбонової кислоти

До перемішаного розчину етил-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]циклогексан-1-карбоксилату (550 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.) в ТГФ (12 мл) і води (4 мл) додавали LiOH-вода (200 мг, 8,35 ммоль, 8,32 екв.) при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Значення pH розчину доводили до 1 розчином хлороводню (1 М). Отриманий розчин розбавляли 250 мл EtOAc. Отриману суміш промивали 50 мл сольового розчину. Органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Це дало 550 мг (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 520,24 [M+H]⁺.

Стадія 6: Синтез 4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]циклогексан-1-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини.

Розчин 4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]циклогексан-1-карбонової кислоти (550 мг, 1,06 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (10 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи водою/CH₃CN. Це дало 170 мг (41 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 390,16 [M+H]⁺.

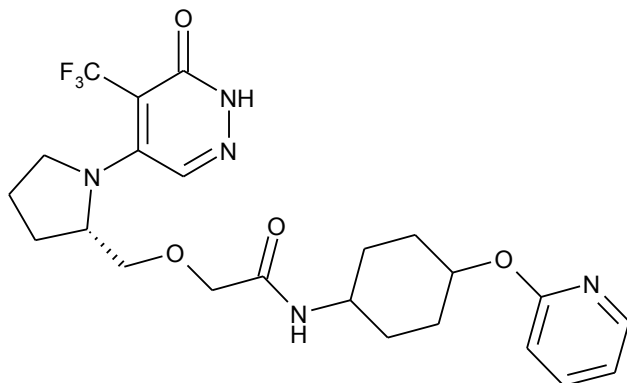
Стадія 7: Синтез 6-[4-(1S, 4r)-[(4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]циклогексил)карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу і 6-[4-(1R, 4s)-[(4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]циклогексил)карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

До перемішаного розчину 4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]циклогексан-1-карбонової кислоти (175 мг, 0,45 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (5 мл) додавали Проміж. спол.-А4 (90 мг, 0,48 ммоль, 1,06 екв.), DIPEA (0,5 мл) і НАТУ (200 мг, 0,53 ммоль, 1,17 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи водою/CH₃CN. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом (після довільного визначення стереоізомерів) зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин.

Приклад 82 Ізомер А: 70,2 мг, 28 %, PX-MC (IEP, m/z): 560,15 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,30 (с, 1H), 8,51 (дд, J=2,3, 0,6 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,88 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,98 – 6,88 (м, 1H), 4,64 – 4,53 (м, 1H), 3,77 – 3,42 (м, 11H), 3,31 – 3,17 (м, 2H), 2,67 – 2,54 (м, 1H), 2,16 – 2,09 (м, 1H), 1,96 – 1,87 (м, 1H), 1,83 – 1,73 (м, 1H), 1,72 – 1,49 (м, 5H), 1,48 – 1,31 (м, 4H).

Приклад 82 Ізомер В: 1,8 мг, 0,7 %, PX-MC (IEP, m/z): 560,30 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,32 (с, 1H), 8,51 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,88 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,93 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,61 – 4,49 (м, 1H), 3,78 – 3,45 (м, 10H), 3,28 – 3,09 (м, 3H), 2,62 – 2,53 (м, 1H), 2,17 – 2,02 (м, 1H), 1,99 – 1,79 (м, 3H), 1,73 – 1,54 (м, 4H), 1,42 – 1,25 (м, 2H), 1,21 – 1,03 (м, 2H).

Приклад 83: 2-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]-N-[4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]ацетамід



Стадія 1: Синтез трет-бутил-N-[4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]карбамату

В атмосфері азоту розчин трет-бутил-N-(4-гідроксициклогексил)карбамату (1,2 г, 5,57 ммоль, 1,00 екв.), піридин-2-олу (795 мг, 8,36 ммоль, 1,50 екв.), PPh₃ (2,19 г, 8,35 ммоль, 1,50 екв.) і DIAD (1,69 г, 8,36 ммоль, 1,50 екв.) у ТГФ (10 мл) перемішували протягом 3 год. при 25 °С. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним

етером (15:85), з отриманням 650 мг (40 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 293,18 $[M+H]^+$.

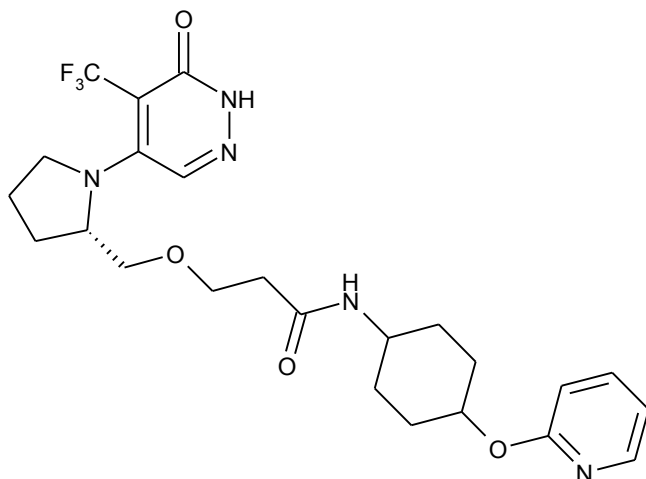
Стадія 2: Синтез 4-(піридин-2-ілокси)циклогексан-1-аміну

Розчин трет-бутил-N-[4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]карбамату (650 мг, 2,22 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (20 мл) перемішували протягом 0,5 год. при 25 °С. Після концентрування реакційну суміш доводили до рН 7–8 за допомогою водного NaHCO_3 . Отриманий розчин екстрагували ДХМ (5 × 40 мл), і органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з отриманням 300 мг (59 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 193,13 $[M+H]^+$.

Стадія 3: Синтез 2-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]-N-[4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]ацетаміду

Розчин 2-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]оцтової кислоти (200 мг, 0,62 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (161 мг, 1,25 ммоль, 2,00 екв.), НАТУ (237 мг, 0,62 ммоль, 1,00 екв.), 4-(піридин-2-ілокси)циклогексан-1-аміну (142 мг, 0,62 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом 1 год. при 25 °С. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи водою/ CH_3CN , з виходом зазначеної в заголовку сполуки (88,5 мг 29 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 496,21 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (Метанол- d_4 , 400 МГц) δ : 8,26 (с, 1H), 8,12 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,71–7,67 (м, 1H), 6,95–6,92 (м, 1H), 6,87–6,85 (м, 1H), 5,14 (с, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,01 – 3,92 (м, 2H), 3,85–3,74 (діастереотопн., 1H), 3,70–3,72 (м, 2H), 3,54–3,50 (м, 1H), 3,41 (м, 1H), 2,28 (с, 1H), 2,05–2,01 (м, 3H), 1,76 – 1,67 (м, 8H).

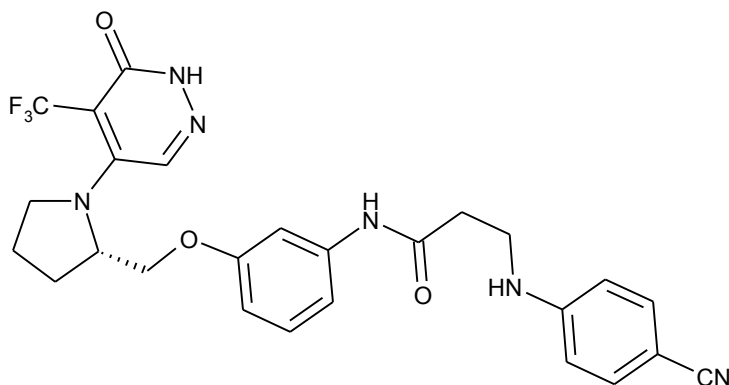
Приклад 84: 3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]-N-[4-(піридин-2-ілокси)циклогексил]пропанамід



Стадія 1: Синтез 3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]-N-[4-(піридин-2-ілокси) циклогексил]пропанаміду

Розчин 3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропанової кислоти (140 мг, 0,42 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (108 мг, 0,84 ммоль, 2,00 екв.), НАТУ (159 мг, 0,42 ммоль, 1,00 екв.) і 4-(піридин-2-ілокси)циклогексан-1-аміну гідрохлориду (95 мг, 0,42 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом 40 хв при 25 °С. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи водою/ CH_3CN , і очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (46,3 мг 22 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 510,22 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (Метанол- d_4 , 400 МГц) δ : 8,12 – 8,10 (м, 2H), 7,70 – 7,66 (м, 1H), 6,95 – 6,88 (м, 1H), 6,80 (дт, $J=8,5$, 0,9 Гц, 1H), 5,13 (с, 1H), 4,50 (м, 1H), 3,77 – 3,60 (м, 5H), 3,48–3,44 (м, 1H), 3,35–3,40 (м, 1H), 2,39 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,23 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,02 (діастереотопн., 3H), 1,72 (м, 8H).

Приклад 85: 3-[[[(5-ціанопіридин-2-іл)аміно]-N-(3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]феніл]пропанамід



Стадія 1: Синтез 5-[(2S)-2-(3-нітрофеноксиметил)піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

5 Розчин 5-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (500 мг, 1,27 ммоль, 1,00 екв.), [Pd(аліл)Cl]₂ (50 мг, 0,14 ммоль, 0,10 екв.), Rockphos (120 мг, 0,26 ммоль, 0,20 екв.), 1-бром-3-нітробензолу (310 мг, 1,53 ммоль, 1,20 екв.) і Cs₂CO₃ (830 мг, 2,55 ммоль, 2,00 екв.) у толуені (10 мл) перемішували протягом 16 год. при 80 °C. Тверду речовину відфільтрували, і отриманий розчин концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 364 мг (56 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-коричневої олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 515,19 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез 5-[(2S)-2-(3-амінофеноксиметил)піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

15 В атмосфері водню розчин 5-[(2S)-2-(3-амінофеноксиметил)піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (255 мг, 0,53 ммоль, 1,00 екв.) і Pd/C (25 мг) в MeOH (10 мл) перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували, і отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 45 мг (24 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 485,22 [M+H]⁺.

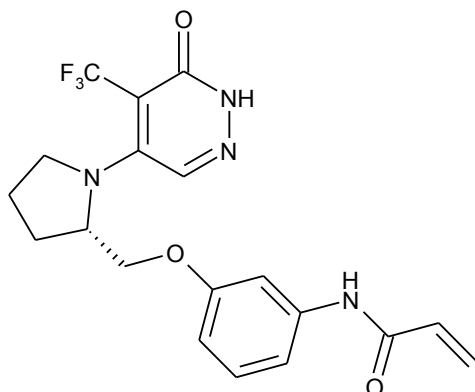
Стадія 3: Синтез 3-[(5-ціанопіридин-2-іл)аміно]-N-[3-[[1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]феніл]пропанаміду

25 Розчин 3-[(5-ціанопіридин-2-іл)аміно]пропанової кислоти (62 мг, 0,32 ммоль, 1,20 екв.), EDCI·HCl (104 мг, 0,67 ммоль, 2,00 екв.), DMAP (66 мг, 0,54 ммоль, 2,00 екв.) і 5-[(2S)-2-(3-амінофеноксиметил)піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (131 мг, 0,27 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (5 мл) перемішували протягом 8 год. при кімнатній температурі. Отриманий розчин розбавляли 20 мл води, екстрагували 3 × 50 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували, промивали 50 мл сольового розчину і концентрували у вакуумі. Залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи водою/CH₃CN, з отриманням 60 мг (34 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 658,27 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез 3-[(5-ціанопіридин-2-іл)аміно]-N-(3-[[2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]феніл]пропанаміду

35 Розчин 3-[(5-ціанопіридин-2-іл)аміно]-N-(3-[[2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]феніл]пропанаміду (300 мг, 0,46 ммоль, 1,00 екв.) і ТФО (2 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи водою/CH₃CN. Після концентрування залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (28,5мг, 12,00 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 528,15[M+H]⁺, ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 8,33 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,60 (дд, J=9,0, 2,1 Гц, 1H), 7,28 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,04 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,64-6,56(м, 2H), 4,89-4,82 (м, 1H), 4,19 (дд, J=10,2, 3,9 Гц, 1H), 4,01 (дд, J=10,2, 6,9 Гц, 1H), 3,76 (т, J=6,3 Гц, 3H), 3,45-3,39 (м, 1H), 2,67 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,36 (д, J=10,8 Гц, 1H), 2,06 (дд, J=10,2, 5,9 Гц, 1H), 1,92-1,79 (м, 2H).

Приклад 86: N-(3-[[2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]феніл]проп-2-енамід



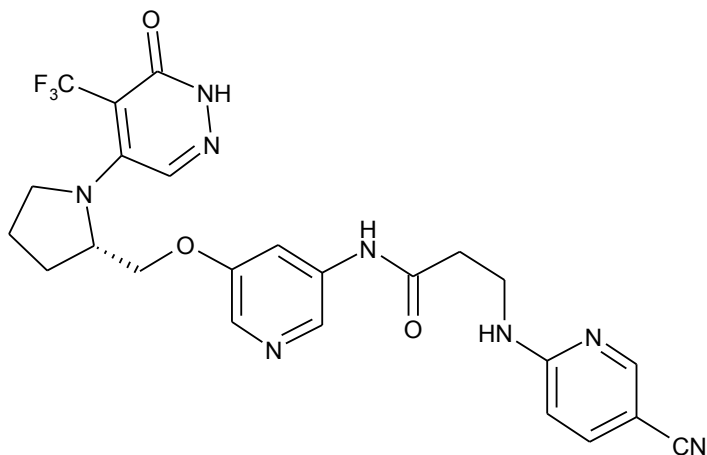
Стадія 1: Синтез N-(3-((2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси)феніл)проп-2-енаміду

До розчину 5-[(2S)-2-(3-амінофеноксиметил)піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (150 мг, 0,31 ммоль, 1,00 екв.) і ТЕА (93 мг, 0,92 ммоль, 2,00 екв.) в ДХМ (2,5 мл) додавали проп-2-еноїлхлорид (31 мг, 0,34 ммоль, 1,10 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі, погасили 10 мл води і екстрагували 3 × 15 мл EtOAc. Органічні шари об'єднували, промивали 10 мл сольовим розчином та концентрували в вакуумі. Залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи водою/CH₃CN, з отриманням 21 мг (13 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 539,23 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез N-(3-((2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси)феніл)проп-2-енаміду

Розчин N-(3-((2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси)феніл)проп-2-енаміду (279 мг, 0,52 ммоль, 1,00 екв.) і ТФО (1 мл) в ДХМ (5 мл) перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи водою/CH₃CN. Після концентрування залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки 11,1 мг (5,01 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 409,15 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСO-d₆, 300 МГц) δ 12,35 (с, 1H), 10,14 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,21 (д, J=5,1 Гц, 2H), 6,63 (тд, J=4,5, 2,5 Гц, 1H), 6,45 (дд, J=17,0, 10,0 Гц, 1H), 6,27 (дд, J=17,0, 2,1 Гц, 1H), 5,77 (дд, J=9,9, 2,1 Гц, 1H), 4,83 (с, 1H), 4,07 (дд, J=10,2, 4,2 Гц, 1H), 3,94 (дд, J=10,2, 6,3 Гц, 1H), 3,62 (с, 1H), 3,28-3,20 (м, 1H), 2,23 (дд, J=13,0, 6,9 Гц, 1H), 1,98-1,90 (м, 1H), 1,86-1,67 (м, 2H).

Приклад 87: 3-[(5-ціанопіридин-2-іл)аміно]-N-(5-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси)піридин-3-іл)пропанамід



Стадія 1: Синтез 5-[(2S)-2-[[5-нітропіридин-3-іл]окси]метил]піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону.

Розчин 5-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1 г, 2,54 ммоль, 1,00 екв.), [Pd(аліл)Cl]₂ (92,96 мг, 0,10 екв.), Rockphos (119,03 мг, 0,10 екв.), Cs₂CO₃ (2,48 г, 7,61 ммоль, 3,00 екв.), 3-бром-5-нітропіридину (1,026 г, 5,05 ммоль, 2,00 екв.) у толуені (20 мл) перемішували протягом 5 год. при 80 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 600 мг (46 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 516,19 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез 5-[(2S)-2-[[5-амінопіридин-3-іл)окси]метил]піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-[(2S)-2-[[5-нітропіридин-3-іл)окси]метил]піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (467 мг, 0,91 ммоль, 1,00 екв.), Fe (253,9 мг, 5,00 екв.) в оцтовій кислоті (5 мл) перемішували протягом 15 год. при 70 °С. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи водою/CH₃CN, з отриманням 400 мг (91 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 486,22 [M+H]⁺.

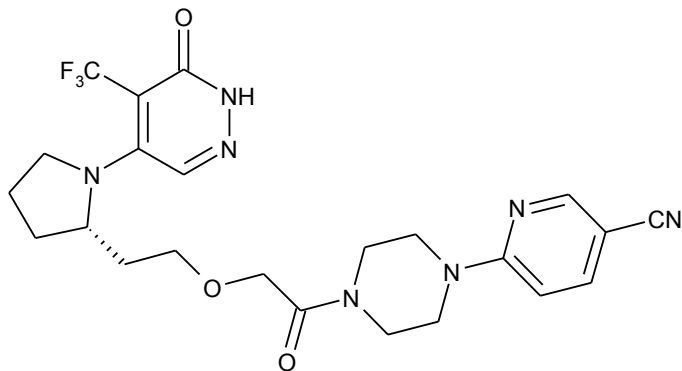
Стадія 3: Синтез 3-[(5-ціанопіридин-2-іл)аміно]-N-(5-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси)піридин-3-іл)пропанаміду

Розчин 5-[(2S)-2-[[5-амінопіридин-3-іл)окси]метил]піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (364 мг, 0,75 ммоль, 1,00 екв.), EDC.HCl (360,5 мг, 1,88 ммоль, 2,50 екв.), 4-диметиламінопіридину (274,87 мг, 2,25 ммоль, 3,00 екв.), 3-[(5-ціанопіридин-2-іл)аміно]пропанової кислоти (172 мг, 0,90 ммоль, 1,20 екв.) в ДМФА (4 мл) перемішували протягом 3 год. при 60 °С. Отриманий розчин погасили 40 мл води, і екстрагували 4 × 50 мл EtOAc. Органічні шари об'єднували. Після того як отриману суміш концентрували у вакуумі, залишок наносили на силікагелеву колонку з MeOH/CH₂Cl₂ (1:10) з отриманням 350 мг (71 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 659,28 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез 3-[(5-ціанопіридин-2-іл)аміно]-N-(5-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси)піридин-3-іл)пропанаміду

Розчин 3-[(5-ціанопіридин-2-іл)аміно]-N-(5-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси)піридин-3-іл)пропанаміду (134 мг, 0,20 ммоль, 1,00 екв.), трифтороцтової кислоти (1 мл) в ДХМ (5 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (39,1 мг, 36 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 529,25 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,33 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (дд, J=2,3, 1,8 Гц, 2H), 7,93 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,85 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=8,9, 2,3 Гц, 1H), 6,59 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,30 (д, J=10,3 Гц, 1H), 4,11 (д, J=10,3 Гц, 1H), 3,77 (дд, J=6,6, 7,5 Гц, 3H), 3,55 – 3,36 (м, 1H), 2,87 – 2,58 (м, 2H), 2,39 – 2,31 (м, 1H), 2,11-2,04 (м, 1H), 2,04 – 1,67 (м, 2H).

Приклад 88: (S)-6-(4-(2-(2-(1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідін-2-іл)етокси)ацетил)піперазин-1-іл)нікотинонітрил



Стадія 1: Синтез (S)-трет-бутил-2-(2-гідроксиетил)піролідін-1-карбоксилату

Розчин 2-[(2S)-1-[(трет-бутоксикарбоніл]піролідін-2-іл)оцтової кислоти (460 мг, 2,01 ммоль, 1,00 екв.), ВН₃/Me₂S (2 мл) в ТГФ (8 мл) перемішували протягом 2 год. при 80 °С. Отриманий розчин погасили MeOH. Після концентрування у вакуумі залишок наносили на силікагелеву

колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 210 мг (49 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 216,15 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез (S)-2-(піролідин-2-іл)етанолу гідрохлориду

Розчин (S)-трет-бутил-2-(2-гідроксиетил)піролідин-1-карбоксилату (210 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (5 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували в вакуумі з отриманням 150 мг неочищеної зазначеної в заголовку сполуки. PX-МС (ІЕР, m/z): 116,10 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез (S)-5-(2-(2-гідроксиетил)піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піридазин-3(2H)-ону.

Розчин Проміж. спол.-А6 (360 мг, 1,09 ммоль, 1,10 екв.), (S)-2-(піролідин-2-іл)етанолу гідрохлориду (150 мг, 0,99 ммоль, 1,00 екв.), TEA (1 мл) в етанолі (10 мл) перемішували протягом 1 год. при 60 °С. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 250 мг (62 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 408,20 [M+H]⁺.

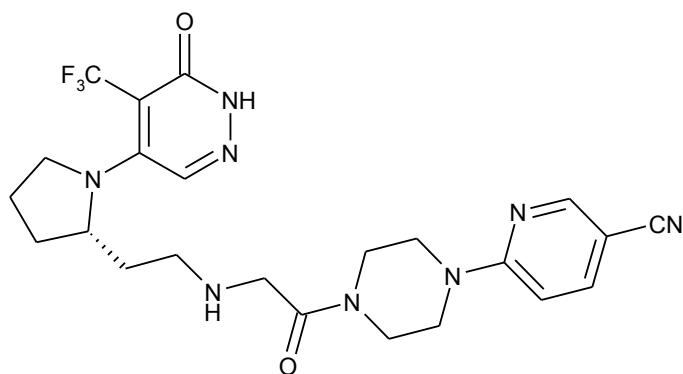
Стадія 4: Синтез (S)-6-(4-(2-(2-(1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)етокси)ацетил)піперазин-1-іл)нікотинонітрилу.

Розчин (S)-5-(2-(2-гідроксиетил)піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піридазин-3(2H)-ону (200 мг, 0,49 ммоль, 1,00 екв.), 6-[4-(2-хлорацетил)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (132 мг, 0,50 ммоль, 1,00 екв.), гідриду натрію (30 мг, 1,25 ммоль, 1,50 екв.) в ДМФА (5 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин погасили водою і екстрагували EtOAc (3 × 50 мл), і органічні шари об'єднували. Розчин висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:10), з отриманням 80 мг (26 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 636,29 [M+H]⁺.

Стадія 5: Синтез (S)-6-(4-(2-(2-(1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)етокси)ацетил)піперазин-1-іл)нікотинонітрилу

Розчин (S)-6-(4-(2-(2-(1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)етокси)ацетил)піперазин-1-іл)нікотинонітрилу (80 мг, 0,13 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (10 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи водою/CH₃CN, з виходом зазначеної в заголовку сполуки (12,6 мг, 20 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 506,15 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц) δ: 8,45 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,78 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=9,1, 0,8 Гц, 1H), 4,55–4,48 (м, 1H), 4,30 (с, 2H), 3,85–3,63 (м, 11H), 3,41–3,32 (м, 1H), 2,39 (т, J=5,4 Гц, 1H), 2,24–2,07 (м, 1H), 2,03–1,95 (м, 1H), 1,87–1,73 (м, 3H).

Приклад 89: 6-[4-[2-((2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл)етил]аміно]ацетил]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез 5-[(2S)-2-(2-азидоетил)піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону.

Розчин 5-[(2S)-2-(2-гідроксиетил)піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1,2 г, 2,94 ммоль, 1,00 екв.), DPPA (1,32 г, 4,80 ммоль, 1,60 екв.), DBU (730 мг, 4,80 ммоль, 1,60 екв.) в толуені (10 мл) перемішували протягом 3 год. при 60 °С. Розчинник концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 1 г

(79 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 433,20 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез 5-[(2S)-2-(2-аміноетил)піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону.

Розчин 5-[(2S)-2-(2-азидоетил)піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (864 мг, 2,00 ммоль, 1,00 екв.) і Pd/C (100 мг) в метанолі (10 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі в атмосфері Н₂. Після того як тверді речовини відфільтрували, отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 700 мг неочищеної зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 407,21 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез трет-бутил-N-[2-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]етил]карбамату

Розчин 5-[(2S)-2-(2-аміноетил)піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (406 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.), (Вос)₂O (218 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.) в етанолі (5 мл) перемішували протягом 2 год. при 100 °С. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 380 мг (75 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 507,26 [M+H]⁺.

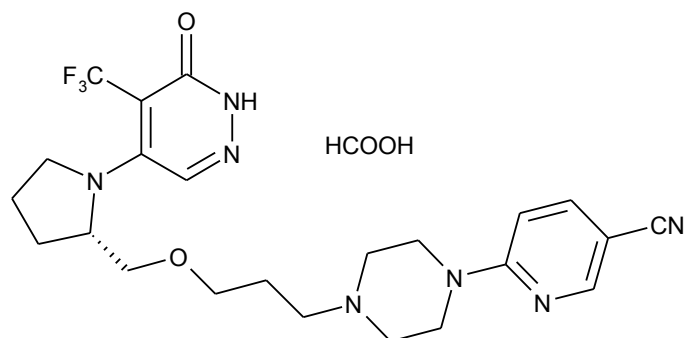
Стадія 4: Синтез трет-бутил-N-[2-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]-N-[2-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]етил]карбамату

Розчин 6-[4-(2-хлорацетил)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (158 мг, 0,6 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил-N-[2-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]етил]карбамату (300 мг, 0,6 ммоль, 1,00 екв.) і гідриду натрію (72 мг, 1,8 ммоль, 3,00 екв.) в ТГФ (10 мл) перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 100 мг неочищеної зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 5: Синтез 6-[4-[(4-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піримідин-2-іл]карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу.

Розчин трет-бутил-N-[2-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]-N-[2-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]етил]карбамату (80 мг, 0,11 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (10 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи водою/CH₃CN, з виходом зазначеної в заголовку сполуки (20,9 мг, 38 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 505,23 [M+H]⁺, ¹H ЯМР(300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,45 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,78 (дд, J=9,0, 2,3 Гц, 1H), 6,88 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,48 – 4,30(м, 1H), 3,87 – 3,63 (м, 9H), 3,56 (с, 2H), 3,48 – 3,41 (м, 1H), 2,78 – 2,63 (м, 2H), 2,39 – 2,28 (м, 1H), 2,10 – 1,98 (м, 2H), 1,89 – 1,76 (м, 3H).

Приклад 90: (S)-[6-[4-(3-[[1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропіл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил; мурашина кислота



Стадія 1: Синтез 6-[4-(3-гідроксипропіл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 3-(піперазин-1-іл)пропан-1-олу (1,44 г, 9,98 ммоль, 1,00 екв.), 6-хлорпіридин-3-карбонітрилу (1,38 г, 9,96 ммоль, 1,00 екв.) і карбонату калію (2 г, 14,47 ммоль, 1,50 екв.) в ДМФА (20 мл) перемішували протягом 1 год. при 80 °С. Тверді речовини відфільтрували. Фільтрат концентрували в вакуумі з отриманням 2,2 г (89 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 247,16 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез трет-бутил-(S)-2-([3-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]пропокси]метил)піролідин-1-карбоксилату

До розчину (2S)-2-[(метансульфонілокси)метил]піролідин-1-карбоксилату (3 г, 10,74 ммоль, 1,00 екв.) і 6-[4-(3-гідроксипропіл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (5,1 г, 20,71 ммоль, 1,50 екв.) в ДМФА (150 мл) додавали гідрид натрію (1 г, 41,67 ммоль, 2,00 екв.) декількома порціями, і отриманий розчин перемішували протягом 6 год. при 70 °С. Суміш екстрагували 2 × 100 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували. Залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером з отриманням 1 г (22 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 430,27 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез (S)-6-[4-(3-[[піролідин-2-іл]метокси]пропіл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин трет-бутил-(S)-2-([3-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]пропокси]метил)піролідин-1-карбоксилату (1 г, 2,33 ммоль, 1,00 екв.) в діоксані/HCl (20 мл) перемішували протягом 1 год. при 25 °С. Залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи водою/CH₃CN. Зібрані фракції об'єднували і концентрували у вакуумі з отриманням 600 мг (78 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 330,22 [M+H]⁺.

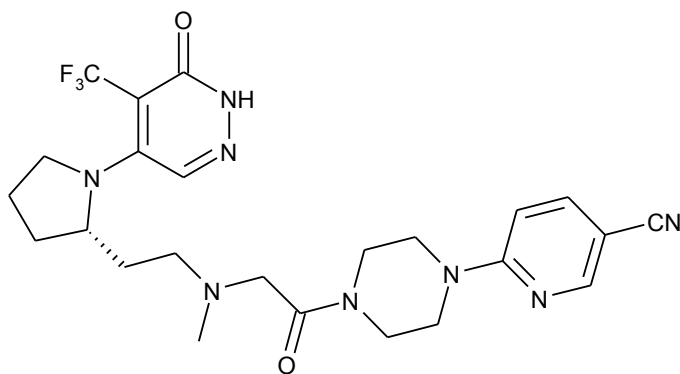
Стадія 4: Синтез (S)-6-[4-(3-[[1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропіл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин Проміж. спол.-А6 (600 мг, 1,82 ммоль, 1,00 екв.), (S)-6-[4-(3-[[піролідин-2-іл]метокси]пропіл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (600 мг, 1,82 ммоль, 1,00 екв.) і ТЕА (5 мл) в етанолі (20 мл) перемішували протягом 1 год. при 50 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи водою/CH₃CN, з отриманням 600 мг (53 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 622,31 [M+H]⁺.

Стадія 5: Синтез солі мурашиної кислоти (S)-(6-[4-(3-[[1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропіл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 6-[4-(3-[[2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропіл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (600 мг, 0,96 ммоль, 1,00 екв.) і TBAF (2,2 г, 8,41 ммоль, 10,00 екв.) в діоксані (20 мл) перемішували протягом 3 днів при 70 °С. Після концентрування залишок очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки у вигляді форміатної солі (21,8 мг, 4 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 492,20 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ: δ: 12,35 (с, 1 Н), 8,47 (д, J=4,0 Гц, 1 Н), 8,14 (с, 1 Н), 8,05 (с, 1 Н), 7,85 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 6,90 (д, J=12,0 Гц, 1 Н), 4,60-4,57 (с, 1 Н), 3,62-3,19 (м, 10 Н), 2,34 (т, 4 Н), 2,24 (т, 2 Н), 2,10-2,07 (м, 1 Н), 1,87-1,91 (м, 1 Н), 1,55-1,67 (м, 4 Н).

Приклад 91: 6-(4-[2-[метил([2-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]етил)]аміно]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез 6-[4-[2-([2-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]етил)]аміно]ацетил]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 5-[(2S)-2-(2-аміноетил)піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (260 мг, 0,64 ммоль, 1,00 екв.), Cs₂CO₃ (416 мг, 1,28 ммоль, 2,00 екв.) і 6-[4-(2-бромацетил)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (196 мг, 0,63 ммоль, 1,00 екв.) в MeCN (13 мл) перемішували протягом 4 год. при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували, отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи водою/CH₃CN, з

отриманням 90 мг (22 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 635,31 [M+H]⁺.

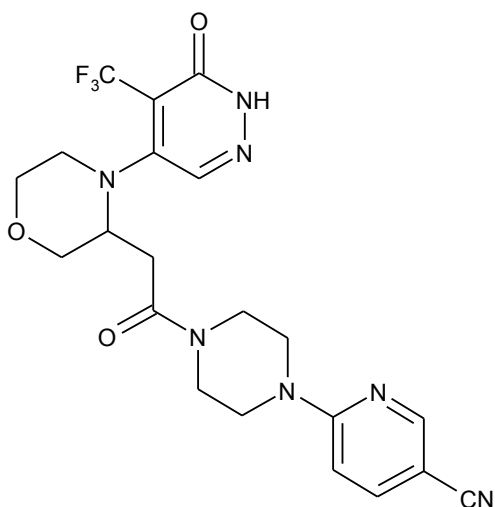
Стадія 2: Синтез 6-(4-[2-[метил ([2-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]етил]аміно]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу

Розчин 6-(4-[2-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]етил]аміно]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу (90 мг, 0,14 ммоль, 1,00 екв.), параформальдегіду (19 мг, 0,21 ммоль, 1,50 екв.), гідроксиду калію (16 мг, 0,29 ммоль, 2,00 екв.) і АсОН (0,1 мл) у метанолі (5 мл) перемішували протягом 1,5 год. при кімнатній температурі. Розчин перемішували протягом додаткових 3 год. при 60 °С додавали NaBH₄ (10,7 мг, 0,28 ммоль, 2,00 екв.), і отриманий розчин перемішували протягом додаткових 30 хв при кімнатній температурі. Отриманий розчин погасили 10 мл води і екстрагували 3 × 10 мл EtOAc. Органічні шари об'єднували, промивали 1 × 10 мл сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з отриманням 90 мг (98 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 649,32 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез 6-(4-[2-[метил ([2-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]етил]аміно]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу

Розчин 6-(4-[2-[метил ([2-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]етил]аміно]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу (80 мг, 0,12 ммоль, 1 екв.) і ТФО (1 мл) в ДХМ (5 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (11,4 мг, 17,83 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 519,10 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (CD₃OD-d₄, 300 МГц,) δ 8,44 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,79 (дд, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,89 (д, J=9,3 Гц, 1H), 4,36 (с, 1H), 3,77-3,61 (м, 10H), 3,43-3,35 (м, 2H), 2,65-2,43 (м, 2H), 2,41-2,29 (м, 4H), 2,12-1,95 (м, 2H), 1,84-1,71 (м, 3H).

Приклад 92: 6-(4-[2-[(2E)-4-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)бут-2-еноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез 5-[(2-гідроксиетил)аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин Проміж. спол.-А6 (5 г, 15,21 ммоль, 1 екв.), ТЕА (4,6 г, 45,46 ммоль, 2,989 екв.) і 2-аміноетан-1-олу (1,04 г, 17,03 ммоль, 1,120 екв.) в EtOH (50 мл) перемішували протягом 5 год. при 50 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (70/30), з отриманням 3,7 г (68,84 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 354,14 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез метил (2E)-4-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)бут-2-еноату

Розчин 5-[(2-гідроксиетил)аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (2 г, 5,66 ммоль, 1 екв.), метил (2E)-4-бромбут-2-еноату (1,106 г, 6,18 ммоль, 1,092 екв.), Pd₂(dba)₃ (0,52 г, 0,57 ммоль, 0,100 екв.), Ruphos (0,53 г, 1,14 ммоль, 0,201 екв.) і Cs₂CO₃ (3,7 г, 11,36 ммоль, 2,007 екв.) у толуені (20 мл) перемішували протягом 4 год. при 80 °С в атмосфері азоту. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на

силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (40/60), з отриманням 130 мг (5,09 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 452,18 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез (2E)-4-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)бут-2-енової кислоти

Розчин метил (2E)-4-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)бут-2-еноату (1,6 г, 3,54 ммоль, 1 екв.) і LiOH-води (0,743 г, 17,71 ммоль, 5,00 екв.) в MeOH (30 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин екстрагували 3 × 30 мл EtOAc. Значення рН розчину доводили до 6 за допомогою HCl (35 %). Тверді речовини збирали фільтрацією з отриманням 300 мг (19,35 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 438,16 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез 6-[4-[(2E)-4-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)бут-2-еноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

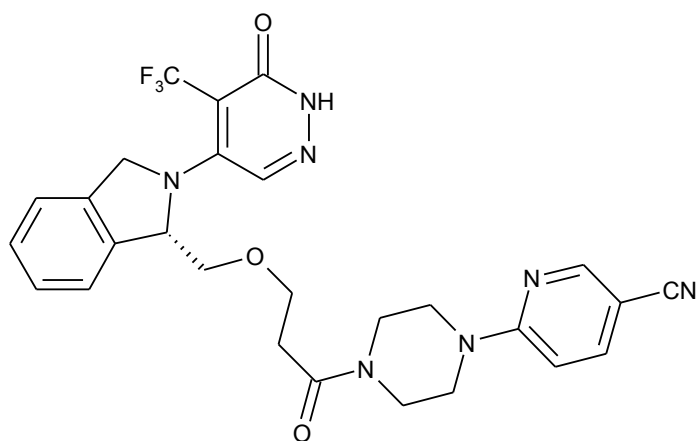
Розчин (2E)-4-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)бут-2-енової кислоти (300 мг, 0,69 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-A4 (168,3 мг, 0,89 ммоль, 1,30 екв.), HATU (138,7 мг, 1,03 ммоль, 1,50 екв.) і DIPEA (178 мг, 1,38 ммоль, 2,01 екв.) в ДМФА (4 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи водою/CH₃CN, з отриманням 140 мг (33,60 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 608,26 [M+H]⁺.

Стадія 5: Синтез 6-(4-(2-(4-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)морфолін-3-іл)ацетил)піперазин-1-іл)нікотинонітрилу

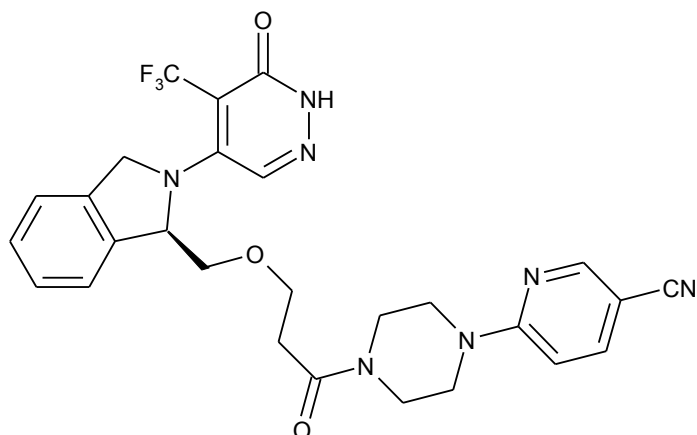
Розчин 6-[4-[(2E)-4-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)бут-2-еноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (150 мг, 0,25 ммоль, 1 екв.) в ДХМ (8 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи водою/CH₃CN. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (9,5 мг, 8,06 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 478,44 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,53 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,90 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 6,96 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,36 (с, 1H), 3,84 – 3,62 (м, 13H), 3,13 – 2,94 (м, 2H), 2,84 (д, J=6,0 Гц, 1H).

Приклад 93 Ізомер А: 6-[4-(3-[[(1S)-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і

Приклад 93 Ізомер В: 6-[4-(3-[[(1R)-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Ізомер А



Ізомер В

Стадія 1: Синтез трет-бутил-1-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-карбоксилату

До перемішаного розчину 2-[(трет-бутоксикарбоніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-карбоної
кислоти (100 г, 379,81 ммоль, 1,00 екв.) в ТГФ (500 мл) при 0 °С по краплях додавали NH_3 -ТГФ
(1М, 800 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі.
Реакцію погасили насиченим водн. NaHCO_3 при 0 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі і
екстрагували 2 л EtOAc . Отриману суміш промивали 5 × 500 мл води і 2 × 500 мл сольового
розчину. Органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під
вакуумом. Це дало 95 г (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 250,14 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 2: Синтез (2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл)метанолу гідрохлориду

Розчин трет-бутил-1-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-карбоксилату (95 г, 381,05
ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (800 мл) перемішували протягом 2 год. при кімнатній
температурі. Тверду речовину збирали фільтруванням. Це дало 63 г (89 %) зазначеної в
заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. РХ-МС (ІЕР, m/z): 150,09 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадія 3: Синтез 5-[1-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин (2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл)метанолу гідрохлориду (63 г, 339,35 ммоль, 1,00 екв.),
Проміж. спол.-А6 (147 г, 80 %) і ТЕА (104 мл) в етанолі (500 мл) перемішували протягом 2 год.
при 60 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Отриманий розчин розбавляли 2 л EtOAc .
Отриману суміш промивали 2 × 500 мл NH_4Cl і 2 × 500 мл сольового розчину. Органічний шар
висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок
розчиняли в 500 мл EtOAc і по краплях додавали в 2,5 л гексану при 0 °С. Тверду речовину
збирали фільтруванням. Тверду речовину збирали фільтруванням. Це дало 115 г (неочищеної)
зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 442,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 4: Синтез трет-бутил-3-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)пропаноату

До перемішаного розчину 5-[1-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (115 г, 260,46
ммоль, 1,00 екв.) в MeCN (1,2 л) додавали Cs_2CO_3 (127 г, 389,79 ммоль, 1,50 екв.) і трет-
бутилпроп-2-еноату (67 г, 522,74 ммоль, 2,01 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом
24 год. при 35 °С і концентрували в вакуумі. Залишок розбавляли 2 л EtOAc і промивали 2 × 500
мл води і 500 мл сольового розчину. Органічний шар висушували над безводним сульфатом
натрію і концентрували під вакуумом. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з
 EtOAc /петролейним етером (1:3). Це дало 77 г (52 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді
твердої речовини білого кольору. РХ-МС (ІЕР, m/z): 570,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 5: Синтез 3-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)пропаної кислоти

Розчин трет-бутил-3-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси)пропаноату (76 г, 133,40 ммоль, 1,00
екв.) в хлороводні/діоксані (1 л) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі.
Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в 400 мл NH_3/MeOH і
перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Отриману суміш концентрували у

вакуумі. Це дало 50 г (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 384,12 [M+H]⁺.

Стадія 6: Синтез 6-[4-(3-[[[(1S)-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси]пропаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу і 6-[4-(3-[[[(1R)-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси]пропаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

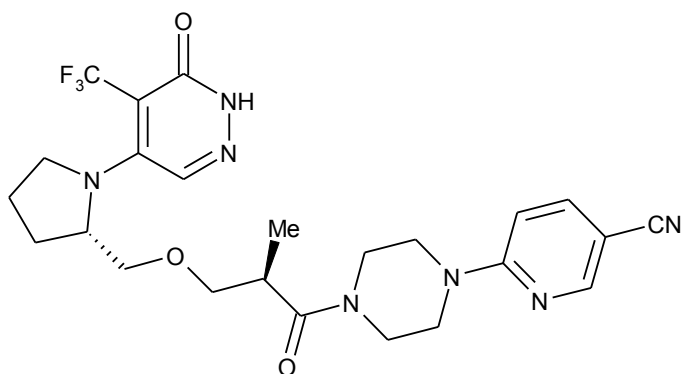
До перемішаного розчину 3-[[2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси]пропаноїл (50 г, 130,44 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (1 л) додавали Проміж. спол.-A4 (45 г, 172,31 ммоль, 1,32 екв.), DIPEA (116 мл) і ТЗР (125 мл, 50 % в EtOAc). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 30 °С. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи водою/CH₃CN. Залишок додатково очищали хіральною препаративною ВЕРХ (CHIRALPAK IF-3, 0,46*5 см; 3 мкм, (Hex: ДХМ=5:1) (0,1 % DEA): EtOH=50:50, 1,0 мл/хв) з виходом зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин із металевим відтінком. Абсолютна стереохімія була визначена на основі рентгенівської кристалічної структури білка, отриманої в прикладі 18 - ізомер В, яка підтвердила (S)-абсолютну стереохімію і, як було виявлено, є більш активним енантіомером.

Приклад 93 Ізомер А: 20,5913 г, 85 %, PX-MC (IEP, m/z): 554,30 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,44 (дд, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,78 (дд, J=9,1, 2,3 Гц, 1H), 7,43 – 7,37 (м, 1H), 7,33 (дд, J=4,8, 3,2 Гц, 3H), 6,86 (д, J=9,2 Гц, 1H), 5,94 – 5,87 (м, 1H), 5,21 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,59 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,93 (дд, J=10,2, 3,5 Гц, 1H), 3,82 (дт, J=9,3, 5,9 Гц, 1H), 3,77 – 3,60 (м, 8H), 3,61 – 3,51 (м, 2H), 2,67 – 2,58 (м, 2H). Rt=2,690 хв.

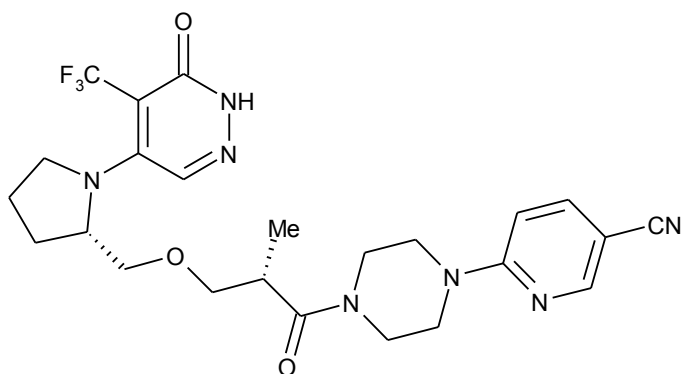
Приклад 93 Ізомер В: 20,7982 г, 86 %, PX-MC (IEP, m/z): 554,30 [M+H]⁺. Rt=3,263 хв.

Приклад 94 Ізомер А: 6-[4-[(2R)-2-метил-3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і

Приклад 94 Ізомер В: 6-[4-[(2S)-2-метил-3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Ізомер А



Ізомер В

Стадія 1: Синтез метил-2-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]метил]проп-2-еноату

До розчину 5-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (500 мг, 1,27 ммоль, 1,00 екв.) і NBu₄I

(93 мг, 0,25 ммоль, 0,20 екв.) у толуені (16 мл) додавали гідрид натрію (91 мг, 3,79 ммоль, 3,00 екв.). Через 30 хв при кімнатній температурі по краплях додавали метил-2-(бромметил)проп-2-еноат (2,24 г, 12,51 ммоль, 10,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 1,5 год. при 80 °С. Реакційну суміш погасили 50 мл води, екстрагували 2 × 50 мл EtOAc, органічні шари об'єднували, промивали 50 мл сольового розчину, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (28/72), з отриманням 549 мг (88 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 492,21 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез метил 2-метил-3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропаноату В атмосфері водню розчин метил-2-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]метил]проп-2-еноату (549 мг, 1,12 ммоль, 1,00 екв.) і Pd/C (50 мг) в метанолі (20 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували, і отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 300 мг (54 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 494,22 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез 2-метил-3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Розчин метил 2-метил-3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропаноату (200 мг, 0,41 ммоль, 1,00 екв.) і LiOH (58 мг, 2,42 ммоль, 4,00 екв.) в ТГФ (4 мл) і воді (1 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин розбавляли 5 мл води, екстрагували 3 × 10 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували. Значення рН отриманого розчину доводили до 4 хлороводнем, а потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи водою/CH₃CN, з отриманням 236 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної твердої речовини жовтого кольору. PX-МС (ІЕР, m/z): 480,21 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез 2-метил-3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Розчин 2-метил-3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропанової кислоти (236 мг, 0,49 ммоль, 1,00 екв.) і ТФО (2 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш розбавляли 30 мл EtOAc, екстрагували 5 мл води, і водний шар концентрували у вакуумі з отриманням 200 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 350,12 [M+H]⁺.

Стадія 5: 6-[4-[(2R)-2-метил-3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і 6-[4-[(2S)-2-метил-3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

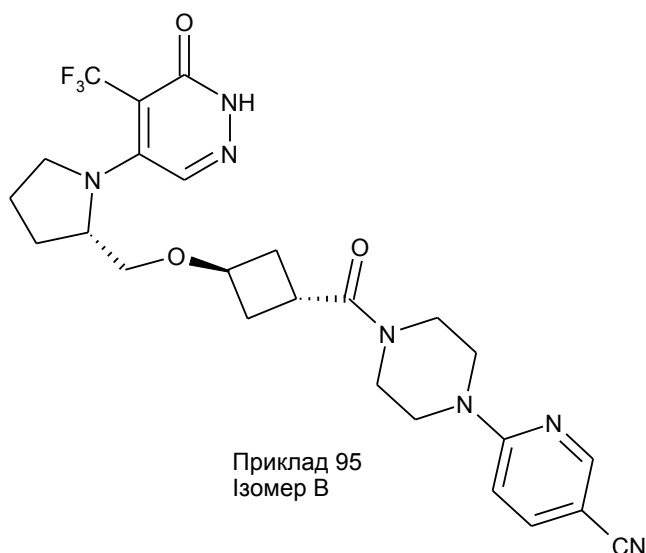
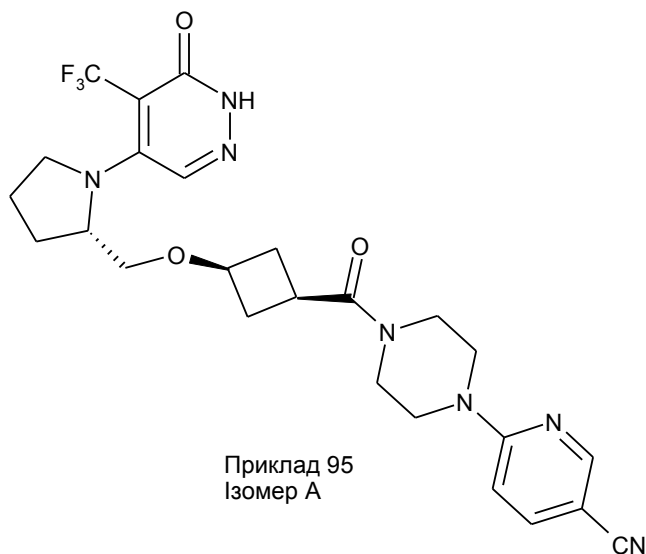
Розчин 2-метил-3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропанової кислоти (280 мг, 0,8 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (305 мг, 0,8 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (310 мг, 2,4 ммоль, 3,00 екв.) і Проміж. спол.-А4 (151 мг, 0,8 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (10 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин розбавляли 10 мл води, екстрагували 3 × 10 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували, промивали 10 мл сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи водою/CH₃CN. Після концентрування залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною ВЕРХ з отриманням (після довільного визначення стереохімії) зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин.

Приклад 94 Ізомер А: 11,6 мг, 18,4 %, PX-МС (ІЕР, m/z): 520,30 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц,) δ 12,35 (с, 1H), 8,51 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,90 (дд, J=9,2, 2,4 Гц, 1H), 6,93 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,52 (д, J=7,4 Гц, 1H), 3,70-3,46 (м, 11H) 3,40-3,34 (м, 2H), 3,32 (д, J=5,5 Гц, 1H), 3,00 (дт, J=13,6, 6,8 Гц, 1H), 2,11-2,02 (м, 1H), 1,86 (д, J=6,4 Гц, 1H), 1,68-1,52 (м, 2H), 0,93 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Приклад 94 Ізомер В: 18 мг, 28,5 %, PX-МС (ІЕР, m/z): 520,25[M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц,) δ 12,34 (с, 1H), 8,51 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,89 (дд, J=9,2, 2,4 Гц, 1H), 6,92 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,53 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,69-3,48 (м, 11H), 3,34-3,15 (м, 2H), 2,99 (д, J=6,8 Гц, 1H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,87 (д, J=6,5 Гц, 1H), 1,71-1,54 (м, 2H), 0,91 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Приклад 95: 6-(4-((1R, 3S)-3-(((S)-1-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метокси)циклобутан-1-карбоніл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил і 6-(4-((1S, 3R)-3-(((S)-1-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метокси)циклобутан-1-карбоніл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил

5



Стадія 1: Трет-бутил-(2S)-2-(((4-метилбензол)сульфоніл)окси)метил)піролідин-1-карбоксилат

Розчин трет-бутил-(2S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-карбоксилату (2 г, 9,94 ммоль, 1,00 екв.), TEA (2 г, 19,76 ммоль, 2,00 екв.), DMAP (121 мг, 0,99 ммоль, 0,10 екв.), TsCl (2,83 г, 14,8 ммоль, 1,50 екв.) в ДХМ (20 мл) перемішували протягом ночі при 25 °С. До отриманого розчину додавали 20 мл насиченого розчину бікарбонату натрію, і отриманий розчин екстрагували 3 × 20 мл ДХМ та органічні шари об'єднували. Отриманий розчин промивали 3 × 20 мл насиченого NH₄Cl, органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з отриманням 2,9 г (82 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 356,15.

Стадія 2: Трет-бутил-(2S)-2-[[3-(метоксикарбоніл)циклобутокси]метил]піролідин-1-карбоксилат

Розчин метил-3-гідроксициклобутан-1-карбоксилату (800 мг, 6,15 ммоль, 1,00 екв.), NaH (492 мг, 20,50 ммоль, 2,00 екв.), трет-бутил-(2S)-2-(((4-метилбензол)сульфоніл)окси)метил)піролідин-1-карбоксилату (2,2 г, 6,19 ммоль, 1,00 екв.) в ТГФ (20 мл) перемішували протягом ночі при 70 °С. Залишок погасили 20 мл води, екстрагували 3 × 20 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували. Отриманий розчин промивали 3 × 20 мл насиченого NH₄Cl, органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію і

концентрували у вакуумі. Залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, з отриманням 250 мг (13 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 314,19.

5 Стадія 3: Метил-3-[(2S)-піролідин-2-ілметокси]циклобутан-1-карбоксилат гідрохлорид
Розчин трет-бутил-(2S)-2-[[3-(метоксикарбоніл)циклобутокс]метил]піролідин-1-карбоксилату (250 мг, 0,80 ммоль, 1,00 екв.) в діоксані/HCl (15 мл, 4М) перемішували протягом 1 год. при 25 °С. Отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 250 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної олії жовтого кольору. PX-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 250,11.

10 Стадія 4: Метил-3-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]циклобутан-1-карбоксилат

Розчин Проміж. спол.-А6 (262 мг, 0,80 ммоль, 1,00 екв.), TEA (242 мг, 2,39 ммоль, 3,00 екв.), метил-3-[(2S)-піролідин-2-ілметокси]циклобутан-1-карбоксилату гідрохлориду (250 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.) в EtOH (15 мл) перемішували протягом 2 год. при 60 °С. Отриманий розчин концентрували, і залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1/4) з отриманням 320 мг (79 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 506,22.

Стадія 5: Метил-3-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]циклобутан-1-карбоксилат

20 Розчин метил-3-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]циклобутан-1-карбоксилату (320 мг, 0,63 ммоль, 1,00 екв.), ТФО (2 мл) в ДХМ (20 мл) перемішували протягом 2 год. при 25 °С. Значення рН розчину доводили до 8 за допомогою етаноламіну. Отриманий розчин екстрагували 3 × 20 мл ДХМ, і органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з отриманням 260 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 376,16.

25 Стадія 6: 3-[(2S)-1-[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]циклобутан-1-карбонова кислота

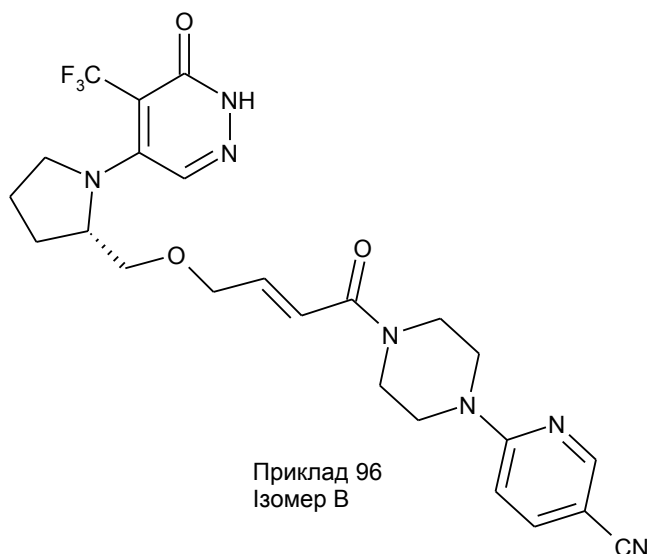
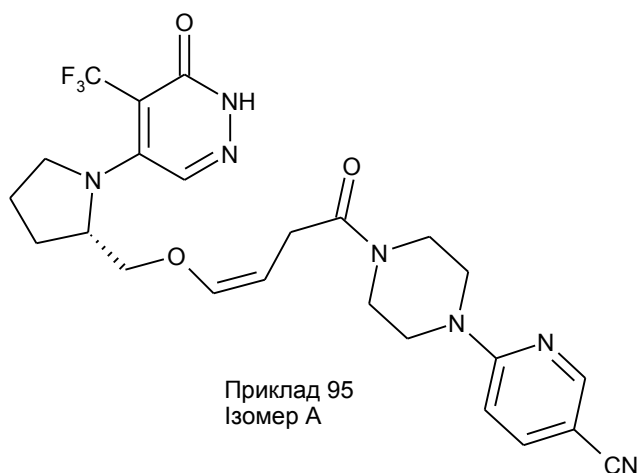
30 Розчин метил-3-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]циклобутан-1-карбоксилату (260 мг, 0,69 ммоль, 1,00 екв.), LiOH·H₂O (200 мг, 4,77 ммоль, 5,00 екв.) в MeOH (20 мл) і воді (4 мл) перемішували протягом 2 год. при 25 °С. Значення рН розчину доводили до 4 за допомогою HCl (2 М). Отриманий розчин відфільтрували, тверду речовину збирали з отриманням 115 мг (46 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 362,12.

35 Стадія 7: 6-(4-((1R, 3S)-3-(((S)-1-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метокси]циклобутан-1-карбоніл)піперазин-1-іл)нікотинітрил і 6-(4-((1S, 3R)-3-(((S)-1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метокси]циклобутан-1-карбоніл)піперазин-1-іл)нікотинітрил

40 Розчин 3-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]циклобутан-1-карбонової кислоти (100 мг, 0,28 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (107 мг, 0,83 ммоль, 3,00 екв.), Проміж. спол.-А4 (68 мг, 0,36 ммоль, 1,10 екв.), NATU (116 мг, 0,31 ммоль, 1,10 екв.) в ДМФА (8 мл) перемішували протягом 1 год. при 25 °С. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ (CHIRALPAK IG-3, колонка 3 мкм, 0,46 × 10 см, елюючи градієнтом MtBE (0,1 % DEA): EtOH (50:50), при швидкості потоку 1 мл/хв) з виходом (після довільного визначення стереохімії) зазначених у заголовку сполук, відповідно, у вигляді білих твердих речовин, ізомеру А PX-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 532,22; ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ: 8,43 (дд, J=2,3, 0,7 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,77 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=9,1, 0,8 Гц, 1H), 4,89 – 4,33 (м, 1H), 4,04 (п, J=6,0 Гц, 1H), 3,79 – 3,63 (м, 7H), 3,57 (дд, J=10,0, 3,5 Гц, 1H), 3,49 (дд, J=6,6, 4,1 Гц, 2H), 3,44 – 3,37 (м, 1H), 3,35 (с, 1H), 3,33 – 3,18 (м, 1H), 2,62 – 2,39 (м, 2H), 2,24 (д, J=6,9 Гц, 1H), 2,19 – 1,89 (м, 3H), 1,74 (тт, J=17,3, 6,0 Гц, 2H). tR=3,607 хв та ізомеру В PX-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 532,22; ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ: 8,43 (дд, J=2,3, 0,8 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,77 (дд, J=9,1, 2,3 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=9,1, 0,9 Гц, 1H), 4,84 – 4,31 (м, 1H), 4,05 – 3,88 (м, 1H), 3,88 – 3,61 (м, 7H), 3,56 (дт, J=10,7, 4,0 Гц, 3H), 3,46 – 3,34 (м, 2H), 3,06 – 2,85 (м, 1H), 2,70 – 2,43 (м, 2H), 2,25 (д, J=6,9 Гц, 1H), 2,18 – 1,80 (м, 3H), 1,74 (тд, J=11,3, 7,1 Гц, 2H). tR=5,473 =хв.

55 Приклад 96: 6-[4-[(3Z)-4-[(2S)-1-[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бут-3-еноіл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і 6-[4-[(2E)-4-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бут-2-еноіл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

60



5 Стадія 1: Метил-(2E)-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бут-2-еноат

Розчин 5-[[2S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (600 мг, 1,52 ммоль, 1,00 екв.), Cs₂CO₃ (995 мг, 3,05 ммоль, 2,00 екв.), [Pd(аліл)Cl]₂ (28 мг, 0,05 екв.), Rockphos (71 мг, 0,10 екв.), метил (2E)-4-бромбут-2-еноату (1,36 г, 7,60 ммоль, 5,00 екв.) у толуені (16 мл) перемішували протягом 2 год. при 80 ° С. Після концентрування при зниженому тиску залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc/петролейним етером, з отриманням 370 мг (49 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС:[M+H]⁺ 492,21.

15 Стадія 2: (2E)-4-[[[(2S)-1-[6-Оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бут-2-енова кислота

Розчин метил (2E)-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бут-2-еноату (350 мг, 0,71 ммоль, 1,00 екв.), LiOH (30 мг, 1,25 ммоль, 1,00 екв.) в MeOH (1,5 мл) і воді (1,5 мл) перемішували протягом 12 год. при кімн. темп. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням 200 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС:[M+H]⁺ 478,19.

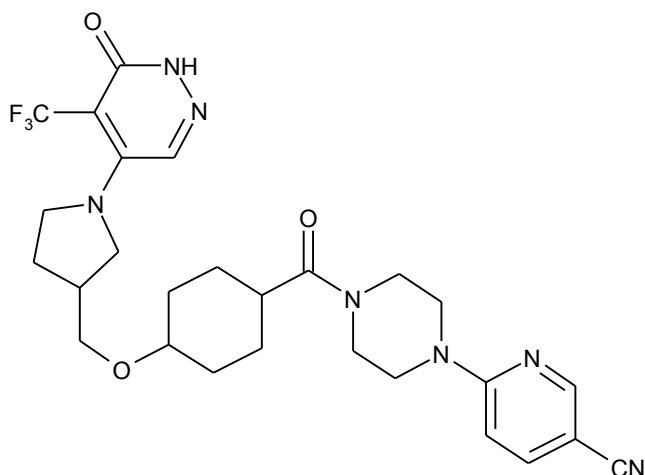
20 Стадія 3: (2E)-4-[[[(2S)-1-[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бут-2-енова кислота

Розчин (2E)-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бут-2-енової кислоти (200 мг, 0,42 ммоль, 1,00 екв.) в ТФО (2 мл) і ДХМ (10 мл) перемішували протягом 2 год. при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи Н₂О/СН₃CN, з отриманням 90 мг (62 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС:[M+H]⁺ 348,11.

Стадія 4: 6-[4-[(3Z)-4-[[[(2S)-1-[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бут-3-еноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і 6-[4-[(3E)-4-[[[(2S)-1-[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бут-2-еноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

5 Розчин (2E)-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бут-2-енової кислоти (80 мг, 0,23 ммоль, 1 екв.), DIPEA (119,1 мг, 0,92 ммоль, 4 екв.), НАТУ (87,6 мг, 0,23 ммоль, 1,00 екв.), Проміж. спол.-А4 (43,4 мг, 0,23 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом 2 год. при кімн. темп. Неочищений продукт очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, з виходом зазначених у заголовку сполук, відповідно, у вигляді білих твердих речовин, ізомеру А (4,2 мг, 3,5 %). РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 518,20; ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ : 8,45 (дд, $J=2,4$, 0,8 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,79 (дд, $J=9,1$, 2,4 Гц, 1H), 6,89 (дд, $J=9,2$, 0,8 Гц, 1H), 6,18 (д, $J=6,1$, 1,6 Гц, 1H), 4,81 – 4,72 (м, 1H), 4,57 (к, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,04 (дд, $J=10,8$, 3,4 Гц, 1H), 3,84 – 3,62 (м, 8H), 3,57 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,41 (д, $J=11,1$ Гц, 1H), 3,10 (дд, $J=7,2,0,6$ Гц, 2H), 2,33 – 2,22 (м, 1H), 2,10-1,98 (м, 1H), 1,87 – 1,60 (м, 2H), 1,40-1,28 (м, 1H) та ізомеру В (604 мг, 5,4 %), РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 518,20; ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ : 8,46 (дд, $J=2,4$, 0,8 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,80 (дд, $J=9,1$, 2,4 Гц, 1H), 6,93 (дд, $J=9,1$, 0,8 Гц, 1H), 6,83 (дт, $J=15,2$, 3,6 Гц, 1H), 6,47 (дт, $J=15,2$, 2,1 Гц, 1H), 4,82-4,68 (м, 1H), 4,33 – 4,10 (м, 2H), 3,90-3,60 (м, 10H), 3,50 – 3,38 (м, 2H), 2,45-2,20 (м, 1H), 2,10-1,95 (м, 1H), 1,86 – 1,59 (м, 2H), 1,40-1,30 (м, 1H).

20 Приклад 97: 6-[4-[4-([1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-3-іл]метокси)циклогексанкарбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



25 Стадія 1: Метил-4-([1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-3-іл]метокси)бензоат

В атмосфері азоту розчин 5-[3-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (300 мг, 0,76 ммоль, 1,00 екв.), метил-4-бромбензоату (242 мг, 1,13 ммоль, 1,50 екв.), $[\text{Pd}(\text{аліл})\text{Cl}_2]_2$ (30 мг, 0,10 екв.), Rockphos (60 мг, 0,20 екв.) і Cs_2CO_3 (480 мг, 2,00 екв.) у толуені (3 мл) перемішували протягом 1 год. при 80 °C, а потім отриманий розчин розбавляли 50 мл EtOAc і промивали 3 × 40 мл H_2O , а потім органічні шари концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc/петролейним етером (46/54, об./об.), з отриманням 330 мг (82 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 528,21.

35 Стадія 2: Метил-4-([1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-3-іл]метокси)циклогексан-1-карбоксилат

В атмосфері водню розчин метил-4-([1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-3-іл]метокси)бензоату (295 мг, 0,56 ммоль, 1,00 екв.) і $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (600 мг, 2,00 екв.) у MeOH (10 мл) перемішували протягом 16 год. при кімн. темп., а потім тверді речовини відфільтрували, і отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 310 мг неочищеної зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовто-зеленої олії. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 534,25.

Стадія 3: 4-([1-[6-Оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-3-іл]метокси)циклогексан-1-карбонова кислота

45 Розчин метил-4-([1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-3-іл]метокси)циклогексан-1-карбоксилату (290 мг, 0,54 ммоль,

1,00 екв.) і LiOH (136 мг) у воді (0,5 мл) і ТГФ (2,5 мл) перемішували протягом 16 год. при 40 °С, а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 145 мг (51 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 520,24.

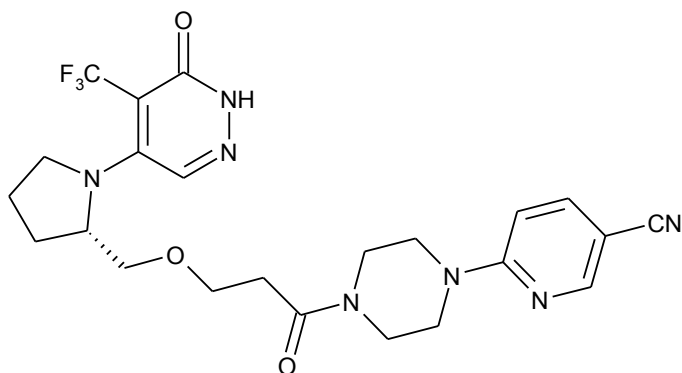
5 Стадія 4: 4-([1-[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-3-іл]метокси)циклогексан-1-карбонова кислота

Розчин 4-([1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-3-іл]метокси)циклогексан-1-карбонової кислоти (145 мг, 0,28 ммоль, 1,00 екв.) і ТФО (0,5 мл) у ДХМ (2,5 мл) перемішували протягом 2 год. при кімн. темп., а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 120 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 390,16.

10 Стадія 5: 6-[4-[4-([1-[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-3-іл]метокси)циклогексанкарбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин 4-([1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-3-іл]метокси)циклогексан-1-карбонової кислоти (120 мг, 0,31 ммоль, 1,00 екв.), Проміж. спол.-А4 (62 мг, 0,33 ммоль, 1,10 екв.), НАТУ (114 мг, 0,30 ммоль, 1,00 екв.) і DIPEA (77 мг, 0,60 ммоль, 2,00 екв.) в ДМФА (5 мл) перемішували протягом 1 год. при кімн. темп. а потім отриманий розчин очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Після концентрування при зниженому тиску залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (13,8 мг, 8 %). РХ-МС: [M+H]⁺ 560,30. ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц) δ 8,44 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,79 (дд, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,7 Гц, 1H), 3,86-3,69 (м, 11H), 3,59-3,43 (м, 4H), 2,79-2,71 (м, 1H), 2,63-2,54 (м, 1H), 2,20-2,10 (м, 1H), 2,03-1,78 (м, 5H), 1,55 (т, J=12,9 Гц, 4H).

20 Приклад 98: 6-[4-(3-[[[(2S)-1-[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



30 Стадія 1: Метил-3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропаноат

Розчин 5-[[[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (Приклад 31, стадія 1; 1,97 г, 5,01 ммоль, 1,00 екв.), NaH (2 г, 83,3 ммоль, 10,0 екв.), метилпропіл-2-еноату (1,72 г, 20,0 ммоль, 4,00 екв.) в ТГФ (100 мл) перемішували протягом ночі при кімн. темп. Потім реакційну суміш погасили додаванням 200 мл води Отриманий розчин екстрагували 3 × 150 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували і концентрували під вакуумом. Залишок очищали силікагелевою хроматографією, використовуючи EtOAc/петролейний етер (3/1, об./об.) з отриманням 700 мг (29 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС: [M+H]⁺ 480,21.

40 Стадія 2: Метил-3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропаноат

Розчин метил-3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропаноату (700 мг, 1,46 ммоль, 1,00 екв.) в HCl/діоксані (30 мл) перемішували протягом ночі при кімн. темп. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 500 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС: [M+H]⁺ 350,12.

45 Стадія 3: 3-[[[(2S)-1-[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропанова кислота

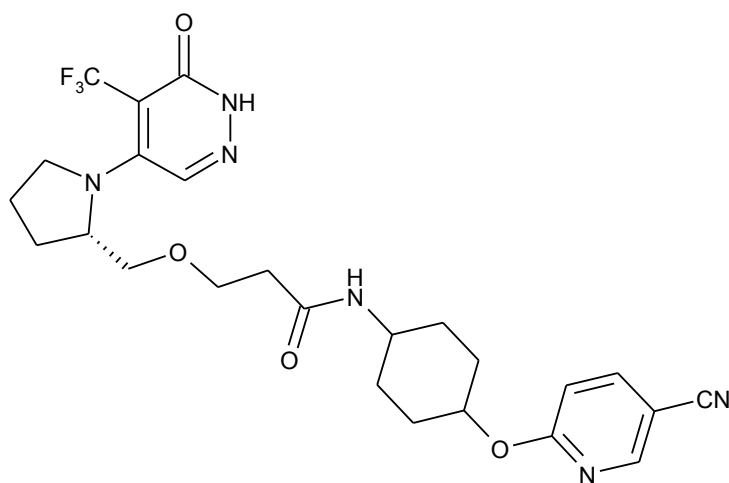
Розчин метил-3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропаноату (500 мг, 1,43 ммоль, 1,00 екв.), LiOH (171 мг, 7,41 ммоль, 5,00 екв.) в

MeOH (20 мл) і воді (5 мл) перемішували протягом 2 год. при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, з отриманням 120 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 336,11.

Стадія 4: 6-[4-(3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин 3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропанової кислоти (110 мг, 0,33 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (125 мг, 0,33 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (170 мг, 1,32 ммоль, 4,00 екв.), Проміж. спол.-А (62 мг, 0,33 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом 30 хв при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (77,7 мг 47 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 506,20, ^1H ЯМР (Метанол- d_4 , 300 МГц) δ : 8,42-8,41 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,77-7,73 (дд, $J=9,1$, 2,3 Гц, 1H), 6,86-6,84 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,59-4,55 (дд, $J=7,8$, 3,8 Гц, 1H), 3,82 – 3,61 (м, 12H), 3,45 – 3,30 (м, 2H), 2,64-2,59 (тд, $J=5,9$, 2,0 Гц, 2H), 2,22 – 2,18 (діастереотопн., 1H), 1,98-1,93 (п, $J=5,4$, 4,7 Гц, 1H), 1,69 – 1,63 (шир. с., 2H).

Приклад 99: N-[4-[(5-ціанопіридин-2-іл)окси]циклогексил]-3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропанамід.



Стадія 1: Синтез трет-бутил-N-[4-[(5-ціанопіридин-2-іл)окси]циклогексил]карбамату.

Розчин трет-бутил-N-(4-гідроксициклогексил)карбамату (2,26 г, 10,50 ммоль, 1,05 екв.), гідриду натрію (440 мг, 18,3 ммоль, 1,10 екв.), 6-хлорпіридин-3-карбонітрилу (1,38 г, 9,96 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (45 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин погасили 30 мл води, екстрагували EtOAc (3 × 30 мл), і органічні шари об'єднували. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:4) з отриманням 2 г (63 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (IEP, m/z): 318,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадія 2: Синтез 6-(4-аміноциклогексилокси)нікотинонітрилу гідрогенхлориду

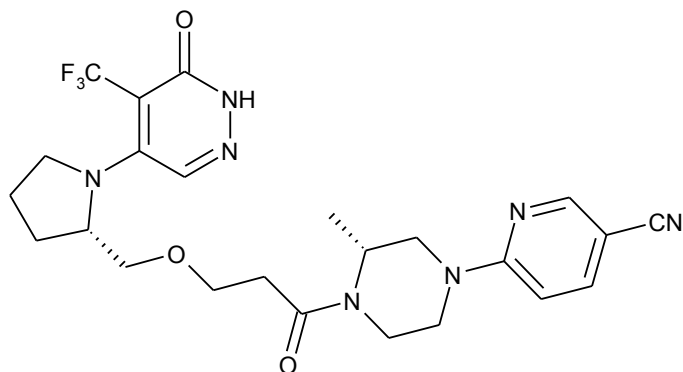
Розчин трет-бутил-N-[4-[(5-ціанопіридин-2-іл)окси]циклогексил]карбамату (146 мг, 0,46 ммоль, 1,00 екв.) у хлороводні/діоксані (3 мл) перемішували протягом 6 хв при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 1,2 г неочищеної зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (IEP, m/z): 218,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадія 3: Синтез N-[4-[(5-ціанопіридин-2-іл)окси]циклогексил]-3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропанаміду

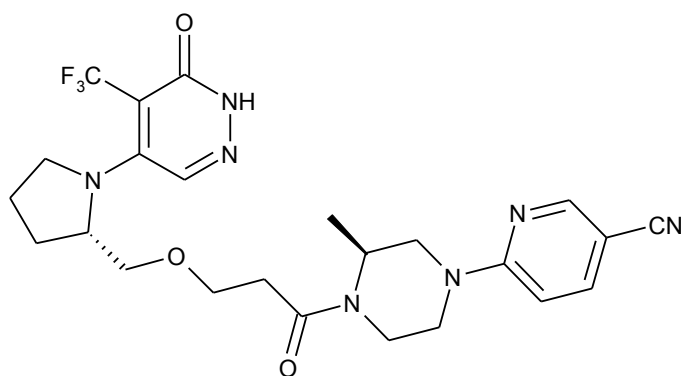
Розчин 6-(4-аміноциклогексилокси)нікотинонітрилу гідрогенхлориду (52 мг, 0,24 ммоль, 1,20 екв.), 3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропанової кислоти (70 мг, 0,21 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (100 мг, 0,26 ммоль, 1,50 екв.), DIPEA (62 мг, 0,48 ммоль, 2,00 екв.) в ДМФА (40 мл) перемішували 2 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (46,3 мг 41 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (IEP, m/z): 535,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H ЯМР (300 МГц, Хлорформ- d) δ 8,53 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,95 (дд, $J=8,7$, 2,4 Гц, 1H), 6,87 (дд, $J=8,7$, 0,8 Гц, 1H), 5,09 – 4,91 (м, 1H), 4,69-4,68 (м, 1H), 3,75 – 3,60 (м, 5H),

3,49 – 3,34(м, 2H), 2,40 – 2,36 (м, 2H), 2,21 – 2,15 (м, 3H), 2,06 – 1,97(м, 3H), 1,74 – 1,57(м, 4H), 1,44 – 1,39 (м, 2H).

Приклад 100: 6-[(3R)-3-метил-4-(3-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і 6-[(3S)-3-метил-4-(3-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Приклад 100 Ізомер А



Приклад 100 Ізомер В

Стадія 1: Синтез трет-бутил-4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-карбоксилату

Розчин трет-бутил піперазин-1-карбоксилату (1 г, 5,37 ммоль, 1,00 екв.), 6-хлорпіридин-3-карбонітрилу (690 мг, 4,98 ммоль, 1,00 екв.), карбонату калію (1,4 г, 10,13 ммоль, 2,00 екв.), NMP (20 мл) перемішували протягом 1 год. при 80 °С. Отриманий розчин погасили 100 мл води і екстрагували 2 × 100 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі з отриманням 1,2 г (78 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-MC (IEP, m/z): 303,15 [M+H]⁺

Стадія 2: Синтез 6-(піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу гідрохлориду

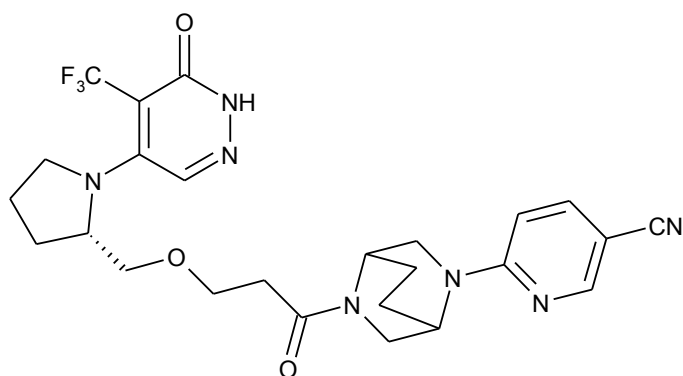
Розчин трет-бутил-4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-карбоксилату (1,2 г, 4,16 ммоль, 1,00 екв.), діоксану/HCl (10 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 30 год. при 25 °С. Тверді речовини збирали фільтрацією з отриманням 800 мг (86 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 203,22 [M+H]⁺

Стадія 3: Синтез 6-[(3R)-3-метил-4-(3-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу і 6-[(3S)-3-метил-4-(3-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 3-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метоксипропаноїлової кислоти (100 мг, 0,30 ммоль, 1,00 екв.), 6 (3-метилпіперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу гідрохлориду (60 мг, 0,25 ммоль, 1,00 екв.), HATU (110 мг, 0,29 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (1 мл), ДМФА (2 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 год. при 25 °С. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ з виходом (після довільного визначення стереохімії) зазначених у

заголовку сполук, відповідно, у вигляді білих твердих речовин, ізомеру А (6,0 мг, 15 %). РХ-МС (ІЕР, m/z): 520,30 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ: 12,07(с, 1 H), 8,42(д, J=2,4 Гц, 1 H), 7,93(с, 1 H), 7,81(д, J=4,0 Гц, 1 H), 6,86 (д, J=11,6 Гц, 1 H), 4,60-4,30 (м, 2 H), 4,25-4,18(м, 2 H), 4,01-3,80 (шир., 1 H), 3,72-3,58(м, 2 H), 3,50-3,10(м, 7H), 2,62-3,32(м, 2 H), 2,15-2,01 (шир., 1 H), 1,98-1,82 (шир., 1 H), 1,68-1,73(м, 2 H), 1,12-1,23(д, J=8,8 Гц, 3 H). tR=1,238 хв (CHIRALPAK IG, 20*250 мм, 5 мкм, Hex (0,1 %DEA):EtOH=80:20, 1,0 мл/хв) та ізомеру В (4,7 мг, 12 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 520,30 [M+H]⁺, tR=1,233 хв (CHIRAL Cellulose-SB, 0,46*15 см; 5 мкм, Hex(0,1 %DEA):EtOH=80:20, 1,0 мл/хв). ¹HТМЕ-ЯМР (ДМСО-d₆, 353k, 400 МГц) δ: 12,07(с, 1 H), 8,42(д, J=2,4 Гц, 1 H), 7,93(с, 1 H), 7,81(д, J=4,0 Гц, 1 H), 6,86 (д, J=11,6 Гц, 1 H), 4,60-4,30 (м, 2 H), 4,25-4,18(м, 2 H), 4,01-3,80 (шир., 1 H), 3,72-3,58(м, 2 H), 3,50-3,10(м, 7H), 2,62-3,32(м, 2 H), 2,15-2,01 (шир., 1 H), 1,98-1,82 (шир., 1 H), 1,68-1,73(м, 2 H), 1,12-1,23(д, J=8,8 Гц, 3 H).

Приклад 101: 6-[5-(3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропаноїл)-2,5-діазабіцикло[2.2.2]октан-2-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез трет-бутил-5-(5-ціанопіридин-2-іл)-2,5-діазабіцикло[2.2.2]октан-2-карбоксилату

Розчин трет-бутил-2,5-діазабіцикло[2.2.2]октан-2-карбоксилату (1 г, 4,71 ммоль, 1,00 екв.), карбонату калію (1,3 г, 9,41 ммоль, 2,00 екв.), 6-хлорпіридин-3-карбонітрилу (651 мг, 4,70 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (10 мл) перемішували протягом 2 год. при 80 °С на масляній бані. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:3), з отриманням 940 мг (63 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 315,17 [M+H]⁺

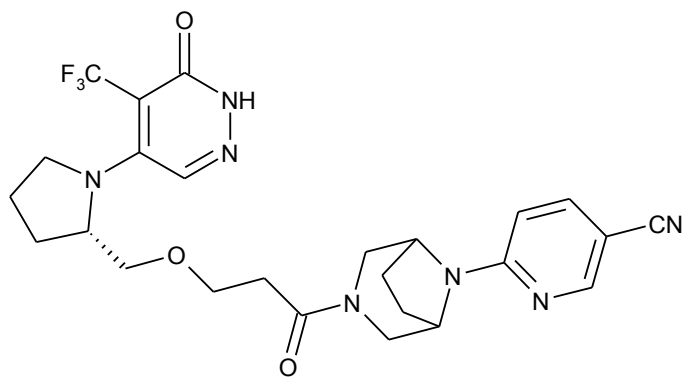
Стадія 2: Синтез 6-[2,5-діазабіцикло[2.2.2]октан-2-іл]піридин-3-карбонітрилу гідрохлориду

Розчин трет-бутил-5-(5-ціанопіридин-2-іл)-2,5-діазабіцикло[2.2.2]октан-2-карбоксилату (300 мг, 0,95 ммоль, 1,00 екв.) у хлороводні/діоксані (5 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Після фільтрації фільтрат концентрували при зниженому тиску з отриманням 180 мг (75 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 215,12 [M-Cl]⁺

Стадія 3: Синтез 6-[5-(3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропаноїл)-2,5-діазабіцикло[2.2.2]октан-2-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропаноїл]пропаноїлної кислоти (100 мг, 0,30 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (114 мг, 0,30 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (155 мг, 1,20 ммоль, 4,00 екв.), 6-2,5-діазабіцикло[2.2.2]октан-2-ілпіридин-3-карбонітрилу гідрохлориду (86 мг, 0,30 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, і очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (42,7 мг 27 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 532,22 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 400 МГц) δ: 8,39 – 8,38 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,11 – 8,07 (м, 1H), 7,75 – 7,71 (дт, J=9,0, 2,1 Гц, 1H), 6,55-6,65 (діастереотопн., 1H), 5,05 (діастереотопн., 1H), 4,56 – 4,49 (діастереотопн., 2H), 3,79 – 3,36 (м, 10H), 2,64 – 2,56 (м, 1H), 2,51 – 2,47 (м, 1H), 2,17 (діастереотопн., 1H), 2,03 – 1,88 (м, 5H), 1,69 – 1,67 (д, J=5,9 Гц, 2H).

Приклад 102: 6-[3-(3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропаноїл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез трет-бутил-8-(5-ціанопіридин-2-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксилату

Розчин трет-бутил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксилату (1 г, 4,71 ммоль, 1,00 екв.), карбонату калію (1,3 г, 9,41 ммоль, 2,00 екв.), 5-хлорпіридин-2-карбонітрилу (651 мг, 4,67 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (10 мл) перемішували протягом 2 год. при 80 °С на масляній бані. Тверді речовини відфільтрували. Отриманий розчин екстрагували 3 × 20 мл етеру, і органічні шари об'єднували. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:2), з отриманням 1 г (68 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 315,17 [M+H]⁺

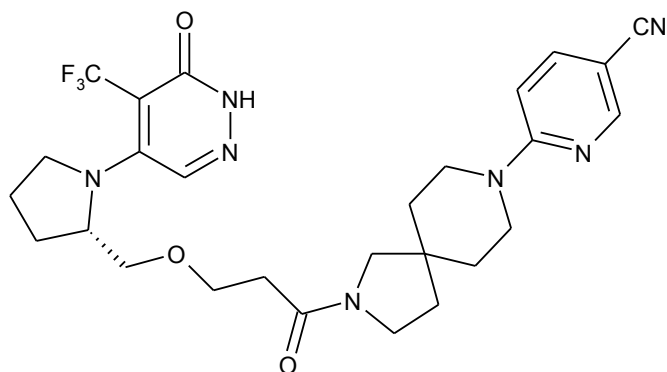
Стадія 2: Синтез 6-[3-(3-[[2S]-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси)пропанойл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-ілпіридин-3-карбонітрилу

Розчин трет-бутил-8-(5-ціанопіридин-2-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксилату (300 мг, 0,95 ммоль, 1,00 екв.) у діоксані/HCl (10 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Тверді речовини збирали фільтрацією з отриманням 170 мг (83 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 215,12 [M-Cl]⁺

Стадія 3: Синтез 6-[3-(3-[[2S]-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси)пропанойл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-ілпіридин-3-карбонітрилу

Розчин 3-[[2S]-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропанової кислоти (100 мг, 0,30 ммоль, 1,00 екв.), HATU (114 мг, 0,30 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (155 мг, 1,20 ммоль, 4,00 екв.), 6-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-ілпіридин-3-карбонітрилу гідрохлориду (86 мг, 0,30 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, і очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (85,4 мг 54 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 532,22 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 400 МГц) δ: 8,42 (дд, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 8,09 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=9,0, 2,3 Гц, 1H), 6,84 (дд, J=9,0, 0,8 Гц, 1H), 4,85 (м, 1H), 4,71 (діастереотопн., 2H), 4,55 (діастереотопн., 1H), 4,27-4,23 (д, J=13,1 Гц, 1H), 3,75 – 3,69 (м, 5H), 3,44 – 3,41 (м, 2H), 2,91-2,86 (д, J=13,3 Гц, 1H), 2,60 – 2,55 (м, 2H), 2,03-2,01 (діастереотопн., 1H), 1,96 – 1,82 (м, 3H), 1,75 – 1,68 (м, 4H).

Приклад 103: 6-[2-(3-[[2S]-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси)пропанойл]-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-ілпіридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез трет-бутил-8-(5-ціанопіридин-2-іл)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-2-карбоксилату

Розчин трет-бутил-2,8-діазаспіро[4.5]декан-2-карбоксилату (300 мг, 1,25 ммоль, 1,00 екв.), 6-хлорпіридин-3-карбонітрилу (345 мг, 2,49 ммоль, 2,00 екв.) і карбонату калію (345 мг, 2,50 ммоль, 2,00 екв.) в NMP (10 мл) перемішували протягом 1 год. при 80 °С, а потім отриманий розчин розбавляли 45 мл води, екстрагували 2 × 20 мл EtOAc, а потім органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі з отриманням 650 мг (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 343,21 [M+H]⁺

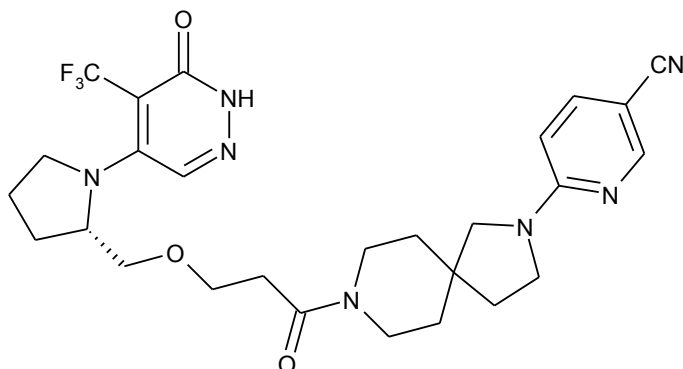
Стадія 2: Синтез 6-[2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин трет-бутил-8-(5-ціанопіридин-2-іл)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-2-карбоксилату (640 мг, 1,87 ммоль, 1,00 екв.) і ТФО (1 мл) в ДХМ (5 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 1 г (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 243,16 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез 6-[2-(3-[[2(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропаноїл)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 6-[2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-іл]піридин-3-карбонітрилу (109 мг, 0,45 ммоль, 1,50 екв.), 3-[[2(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропаноїлної кислоти (100 мг, 0,30 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (114 мг, 0,30 ммоль, 1,00 екв.) і DIPEA (77 мг, 0,60 ммоль, 2,00 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Після концентрування залишок потім додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (97 мг, 58 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 560,30 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц) δ 8,44 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,79 (дд, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,7 Гц, 1H), 3,86-3,69 (м, 11H), 3,59-3,43 (м, 4H), 2,79-2,71 (м, 1H), 2,63-2,54 (м, 1H), 2,20-2,10 (м, 1H), 2,03-1,78 (м, 5H), 1,55 (т, J=12,9 Гц, 4H).

Приклад 104: 6-[8-(3-[[2(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропаноїл)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-2-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез трет-бутил-2-(5-ціанопіридин-2-іл)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату

Розчин трет-бутил-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату (300 мг, 1,25 ммоль, 1,00 екв.), K₂CO₃ (345 мг, 2,50 ммоль, 2,00 екв.) і 6-бромпіридин-3-карбонітрилу (465 мг, 2,54 ммоль, 2,00 екв.) у NMP (20 мл) перемішували протягом 2 год. при 80 °С на масляній бані, а потім отриманий розчин розбавляли 200 мл H₂O, екстрагували 3 × 50 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували, промивали 1 × 50 мл сольового розчину, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з отриманням 220 мг (51 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 343,21 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез 6-[2,8-діазаспіро[4.5]декан-2-іл]піридин-3-карбонітрилу

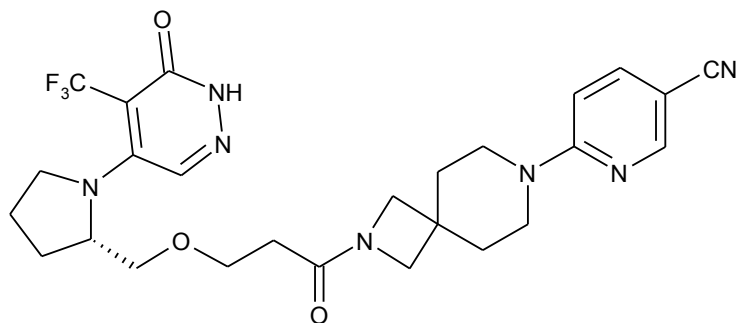
Розчин трет-бутил-2-(5-ціанопіридин-2-іл)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату (200 мг, 0,58 ммоль, 1,00 екв.) і ТФО (1,5 мл) в ДХМ (7 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 155 мг (57,5 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 243,16 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез 6-[8-(3-[[2(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропаноїл)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-2-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 3-[[2(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропаноїлної кислоти (100 мг, 0,30 ммоль, 1,20 екв.), НАТУ (100 мг, 0,26 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (67 мг, 0,52 ммоль, 2,00 екв.) і 6-[2,8-діазаспіро[4.5]декан-2-іл]піридин-3-карбонітрилу (51 мг, 0,21 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (15 мл) перемішували протягом 40 хв при

кімнатній температурі, а потім отриманий розчин розбавляли 50 мл H₂O, екстрагували 3 × 50 мл EtOAc і органічні шари об'єднували, промивали 1 × 50 мл сольовим розчином і концентрували у вакуумі, а потім залишок очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (45,6 мг, 45,6 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 560,15 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 8,38 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,74 (дд, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,61 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,61 (с, 1H), 3,82-3,36 (м, 14H), 2,61(д, J=4,8Гц, 2H), 2,25-2,21 (м, 1H), 2,05-1,97 (м, 3H), 1,76-1,57 (м, 6H).

Приклад 105: 6-[2-(3-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропаноїл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-іл]піридин-3-карбонітрил



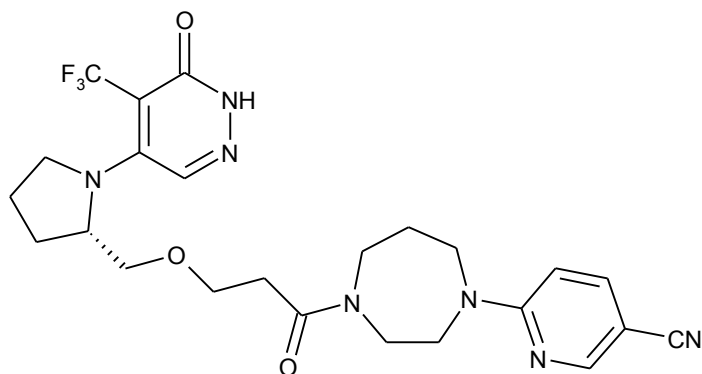
Стадія 1: Синтез трет-бутил-7-(5-ціанопіридин-2-іл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-карбоксилату
Розчин трет-бутил-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-карбоксилату (300 мг, 1,33 ммоль, 1,00 екв.), 6-хлорпіридин-3-карбонітрилу (495 мг, 3,57 ммоль, 2,00 екв.) і K₂CO₃ (375 мг, 2,71 ммоль, 2,00 екв.) у NMP (20 мл) перемішували протягом 2 год. при 80 °С, а потім отриманий розчин розбавляли 200 мл H₂O, екстрагували 3 × 50 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували, промивали 1 × 50 мл сольового розчину, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з отриманням 336 мг (77 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 329,19 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез 6-[2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-іл]піридин-3-карбонітрилу
Розчин трет-бутил-7-(5-ціанопіридин-2-іл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-карбоксилату (316 мг, 0,96 ммоль, 1 екв.) і ТФО (1,5 мл) у ДХМ (7 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин концентрували з отриманням 198 мг (90,14 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-коричневої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 229,14 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез 6-[2-(3-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропаноїл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 3-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метоксипропанової кислоти (100 мг, 0,30 ммоль, 1,20 екв.), НАТУ (100 мг, 0,26 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (66 мг, 0,51 ммоль, 2,00 екв.) і 6-[2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-іл]піридин-3-карбонітрилу (58 мг, 0,25 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (15 мл) перемішували протягом 40 хв при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин розбавляли 20 мл H₂O, екстрагували 3 × 20 мл EtOAc, і органічний шар об'єднували, промивали 1 × 20 мл сольового розчину і концентрували у вакуумі, а потім залишок очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (73,5 мг, 53,0 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 546,15 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 8,40 (д, J=2,4, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,74 (дд, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,61 (с, 1H), 3,92(с, 2H), 3,80-3,61 (м, 10H), 3,43 (дд, J=10,1, 7,7 Гц, 2H), 2,34 (т, J=6,0Гц, 2H), 2,23 (т, J=5,4Гц, 1H), 2,05-1,97 (м, 1H), 1,87-1,65 (м, 6H).

Приклад 106: (S)-6-(4-(3-((1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метокси]пропаноїл)-1,4-діазепан-1-іл)нікотинонітрил



Стадія 1: Синтез трет-бутил-4-(5-ціанопіридин-2-іл)-1,4-діазепан-1-карбоксилату.

Розчин трет-бутил-1,4-діазепан-1-карбоксилату (1,5 г, 7,49 ммоль, 1,00 екв.), 6-хлорпіридин-3-карбонітрилу (1,174 г, 8,47 ммоль, 1,05 екв.), карбонату калію (3,353 г, 24,26 ммоль, 3,00 екв.) в NMP (20 мл) перемішували протягом 1,5 год. при 80 °С. Отриманий розчин погасили 30 мл H₂O, екстрагували EtOAc (3 × 30 мл), і органічні шари об'єднували. Розчин висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 2 г (88 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 303,17 [M+H]⁺

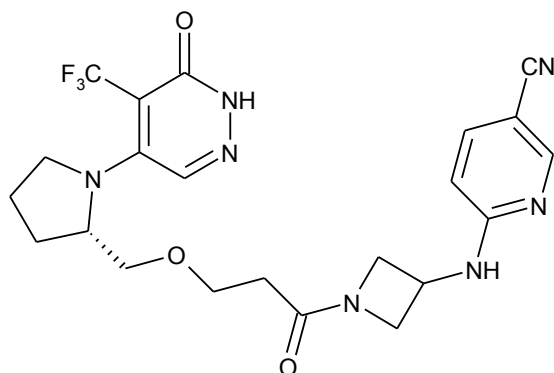
Стадія 2: Синтез 6-(1,4-діазепан-1-іл)піридин-3-карбонітрилу.

Розчин трет-бутил-4-(5-ціанопіридин-2-іл)-1,4-діазепан-1-карбоксилату (1 г, 3,31 ммоль, 1,00 екв.) у хлороводні/діоксані (20 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 225 мг (34 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 203,12 [M+H]⁺

Стадія 3: Синтез (S)-6-(4-(3-((1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідін-2-іл)метокси)пропаноїл)-1,4-діазепан-1-іл)нікотинонітрилу

Розчин 3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропанової кислоти (100 мг, 0,30 ммоль, 1,00 екв.), 6-(1,4-діазепан-1-іл)піридин-3-карбонітрилу (72,72 мг, 0,36 ммоль, 1,20 екв.), НАТУ (171 мг, 0,45 ммоль, 1,50 екв.), DIPEA (116,1 мг, 0,90 ммоль, 3,00 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали препаративною ВЕРХ, елюючи H₂O/CH₃CN, з виходом зазначеної в заголовку сполуки (139 мг, 90 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 520,15 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц) δ: 8,41 (т, J=3,2 Гц, 1H), 8,11 (дд, J=7,1 Гц, 5,9 Гц, 1H), 7,74 – 7,71 (м, 1H), 6,79 (дд, J=2,4 Гц, 2,7 Гц, 1H), 4,87 (с, 1H), 3,95 (т, J=5,8 Гц, 1H), 3,89 – 3,63 (м, 9H), 3,62 – 3,50 (м, 2H), 3,49 – 3,37 (м, 2H), 2,55 – 2,54 (м, 2H), 2,05 (с, 1H), 1,94-1,91 (м, 3H), 1,89-1,68 (м, 2H).

Приклад 107: 6-[[1-(3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропаноїл)азетидин-3-іл]аміно]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез трет-бутил-3-[(5-ціанопіридин-2-іл)аміно]азетидин-1-карбоксилату

Розчин трет-бутил-3-аміноазетидин-1-карбоксилату (1 г, 5,81 ммоль, 1,00 екв.), карбонату калію (1,6 г, 11,58 ммоль, 2,00 екв.) і 5-хлорпіридин-2-карбонітрилу (801 мг, 5,74 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (10 мл) перемішували протягом 2 год. при 80 °С. Отриману суміш концентрували у

вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1/1), з отриманням 300 мг (19 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 275,32 [M+H]⁺

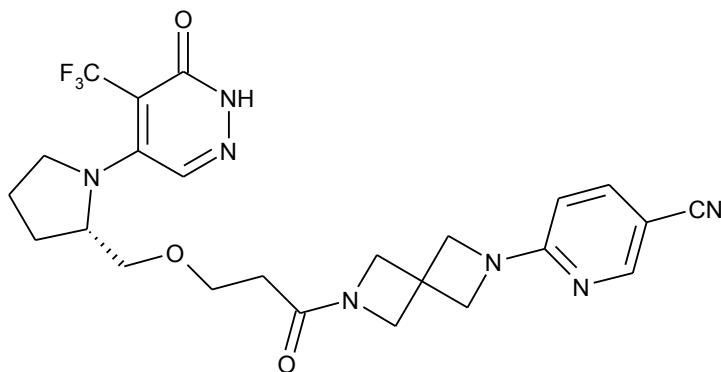
Стадія 2: Синтез 6-[(азетидин-3-іл)аміно]піридин-3-карбонітрилу гідрохлориду

Розчин трет-бутил-3-[(5-ціанопіридин-2-іл)аміно]азетидин-1-карбоксилату (264 мг, 0,96 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (10 мл) перемішували протягом 2 год. при 25 °С. Тверді речовини збирали фільтрацією з отриманням 170 мг (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердих речовини жовтого кольору. РХ-МС (ІЕР, m/z): 175,20 [M+H]⁺

Стадія 3: Синтез 6-[[1-(3-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропаноїл)азетидин-3-іл]аміно]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропанової кислоти (100 мг, 0,30 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (114 мг, 0,30 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (155 мг, 1,20 ммоль, 4,00 екв.) і 6-[(азетидин-3-іл)аміно]піридин-3-карбонітрилу гідрохлориду (74 мг, 0,30 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом 1 год. при 25 °С. Неочищений продукт очищали препаративною флеш-хроматографією з виходом зазначеної в заголовку сполуки (94,7 мг, 65 %) у вигляді білих твердих речовин. РХ-МС (ІЕР, m/z): 492,20 [M+H]⁺, ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ: 8,36 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,14 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=8,8, 2,3 Гц, 1H), 6,60 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,66 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,58 (с, 1H), 4,47 (дт, J=16,5, 8,5 Гц, 1H), 4,29 (дт, J=17,8, 8,5 Гц, 1H), 4,00 (д, J=5,0 Гц, 1H), 3,83 (дд, J=10,2, 5,1 Гц, 1H), 3,76 – 3,55 (м, 2H), 3,48 – 3,33 (м, 1H), 2,33 (дд, J=14,9, 8,1 Гц, 1H), 2,45 – 2,20 (м, 3H), 2,00 – 1,91 (м, 1H), 1,81 – 1,68 (м, 2H).

Приклад 108: 6-[6-(3-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропаноїл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез трет-бутил-6-(5-ціанопіридин-2-іл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату
Розчин трет-бутил-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату (500 мг, 2,52 ммоль, 1,00 екв.), карбонату калію (1,05 мг, 0,01 ммоль, 3,00 екв.), 6-хлорпіридин-3-карбонітрилу (383,3 мг, 2,77 ммоль, 1,10 екв.) в ДМФА (10 мл) перемішували протягом 2 год. при 100 °С. Отриманий розчин погасили 50 мл води. Потім розчин екстрагували (3 × 50 мл) EtOAc, і органічні шари об'єднували. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/гексаном (50:50), з отриманням 360 мг (48 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 301,17 [M+H]⁺

Стадія 2: Синтез 6-[2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл]піридин-3-карбонітрилу

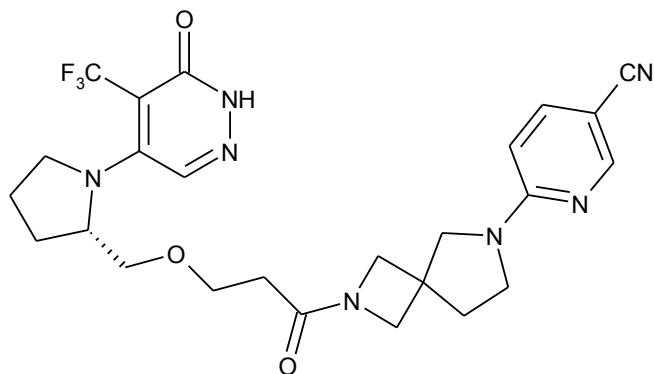
Розчин трет-бутил-6-(5-ціанопіридин-2-іл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату (300 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.), ТФО (2 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 180 мг неочищеного зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 201,12 [M+H]⁺

Стадія 3: Синтез 6-[6-(3-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропаноїл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 6-[2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл]піридин-3-карбонітрилу (100 мг, 0,50 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (136 мг, 0,36 ммоль, 1,20 екв.), DIPEA (115 мг, 0,89 ммоль, 3,00 екв.), 3-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метоксипропанової кислоти (72 мг, 0,21 ммоль, 1,20 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (42,7 мг, 17 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР,

m/z): 518,10 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,37 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,74 (дд, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 6,48 (дд, J=8,9, 0,8 Гц, 1H), 4,61 (к, J=7,8, 3,3 Гц, 1H), 4,41 – 4,21 (м, 6H), 4,17 (с, 2H), 3,86 – 3,54 (м, 4H), 3,49 – 3,33 (м, 1H), 3,33 – 3,31 (м, 1H), 2,33 – 2,22 (м, 3H), 2,02 – 1,98 (м, 1H), 1,77-1,65 (м, 2H).

5 Приклад 109: 6-[2-(3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропаноїл)-2,6-діазаспіро[3,4]октан-6-іл]піридин-3-карбонітрил

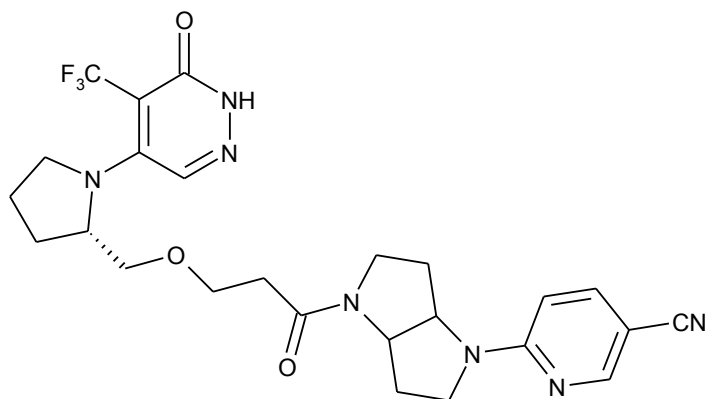


10 Стадія 1: Синтез трет-бутил-6-(5-ціанопіридин-2-іл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-2-карбоксилату
Розчин трет-бутил-2,6-діазаспіро[3.4]октан-2-карбоксилату (300 мг, 1,41 ммоль, 1,00 екв.), 6-хлорпіридин-3-карбонітрилу (390 мг, 2,81 ммоль, 2,00 екв.) і K₂CO₃ (390 мг, 2,82 ммоль, 2,00 екв.) у NMP (10 мл) перемішували протягом 4 год. при 80 °С, а потім отриманий розчин розбавляли 200 мл H₂O, екстрагували 3 × 50 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували, промивали 1 × 50 мл сольового розчину, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, а потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (40/60), з отриманням 380 мг (86 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 315,17 [M+H]⁺.

15 Стадія 2: Синтез 6-[2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-іл]піридин-3-карбонітрилу
20 Розчин трет-бутил-6-(5-ціанопіридин-2-іл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-2-карбоксилату (360 мг, 1,15 ммоль, 1,00 екв.) і ТФО (4 мл) в ДХМ (20 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 730 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 215,12 [M+H]⁺.

25 Стадія 3: Синтез 6-[2-(3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропаноїл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-іл]піридин-3-карбонітрилу
Розчин 3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропаноїл)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-іл]піридин-3-карбонітрилу (100 мг, 0,30 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (113 мг, 0,30 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (116 мг, 0,90 ммоль, 3,00 екв.) і 6-2,6-діазаспіро[3.4]октан-6-ілпіридин-3-карбонітрилу (96 мг, 0,45 ммоль, 1,50 екв.) в ДМФА (8 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин розбавляли 30 мл H₂O, екстрагували 3 × 30 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували, промивали 2 × 30 мл сольового розчину, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, а потім залишок очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (22,6 мг, 14 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 532,10 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 12,36 (с, 1H), 8,47 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,84 (дд, J=9,0, 2,3 Гц, 1H), 6,56 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,53 (с, 1H), 4,06 (дд, J=8,4, 3,8 Гц, 1H), 3,99 (д, J=9,3 Гц, 1H), 3,82-3,77 (м, 2H), 3,68-3,49 (м, 8H), 3,38-3,36(м, 1H), 3,24-3,19 (м, 1H), 2,27-2,07 (м, 5H), 1,89 (д, J=5,2 Гц, 1H), 1,65 (дд, J=17,2, 5,9 Гц, 2H).

40 Приклад 110: 6-[4-(3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропаноїл)-октагідропіроло[3,2-b]пірол-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез трет-бутил-4-(5-ціанопіридин-2-іл)-октагідропіроло[3,2-б]пірол-1-карбоксилату

Розчин трет-бутилоктагідропіроло[3,2-б]пірол-1-карбоксилату (200 мг, 0,94 ммоль, 1,00 екв.), 6-хлорпіридин-3-карбонітрилу (260 мг, 1,88 ммоль, 2,00 екв.) і K_2CO_3 (260 мг, 1,88 ммоль, 2,00 екв.) у NMP (10 мл) перемішували протягом 2 год. при 80 °C, а потім отриманий розчин розбавляли 200 мл H_2O , екстрагували 3 × 50 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували, промивали 1 × 50 мл сольового розчину, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, а потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (2:3), з отриманням 284 мг (96 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 315,18 $[M+H]^+$.

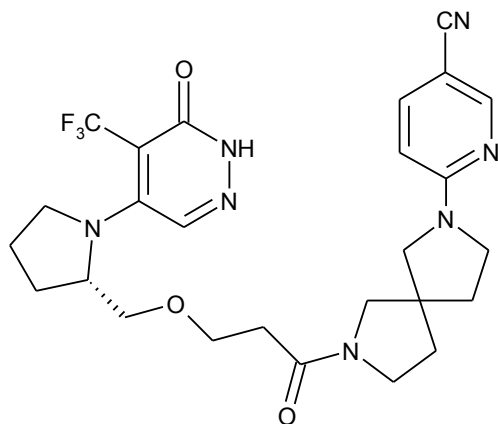
Стадія 2: Синтез 6-[октагідропіроло[3,2-б]пірол-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин трет-бутил-4-(5-ціанопіридин-2-іл)-октагідропіроло[3,2-б]пірол-1-карбоксилату (238 мг, 0,76 ммоль, 1,00 екв.) і ТФО (1 мл) в ДХМ (5 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин концентрують у вакуумі з отриманням 150 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної олії жовтого кольору. РХ-МС (ІЕР, m/z): 215,13 $[M+H]^+$.

Стадія 3: Синтез 6-[4-(3-[[2S]-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси)пропаноїл]-октагідропіроло[3,2-б]пірол-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 3-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метоксипропанової кислоти (100 мг, 0,30 ммоль, 1,50 екв.), НАТУ (113 мг, 0,30 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (77 мг, 0,60 ммоль, 2,00 екв.) і 6-[октагідропіроло[3,2-б]пірол-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (100 мг, 0,47 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (10 мл) перемішували протягом 40 хв при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин розбавляли 20 мл H_2O , екстрагували 3 × 20 мл EtOAc, і органічний шар об'єднували, промивали 1 × 20 мл сольовим розчином і концентрували у вакуумі, а потім залишок очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (46,7 мг, 19,0 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 532,10 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,43 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,15 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,78 (дт, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 6,67 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,70-4,62 (м, 3H), 3,78-3,36 (м, 10H), 2,59 (т, J=2,1 Гц, 2H), 2,40-1,97 (м, 6H), 1,82-1,69 (м, 2H).

Приклад 111: 6-[7-(3-[[2S]-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси)пропаноїл]-2,7-діазаспіро[4.4]нонан-2-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез трет-бутил-7-(5-ціанопіридин-2-іл)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан-2-карбоксилату

Розчин 6-хлорпіридин-3-карбонітрилу (610 мг, 4,40 ммоль, 1,00 екв.), карбонату калію (1,2 г, 8,68 ммоль, 3,00 екв.), трет-бутил-2,7-діазаспіро[4.4]нонан-2-карбоксилату (1 г, 4,42 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (30 мл) перемішували протягом 2 год. при 80 °С. Отриманий розчин погасили 30 мл води. Потім розчин екстрагували EtOAc (3 × 30 мл), і органічні шари об'єднували. Залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:4) з отриманням 1,2 г (83,1 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 329,20 [M+H]⁺

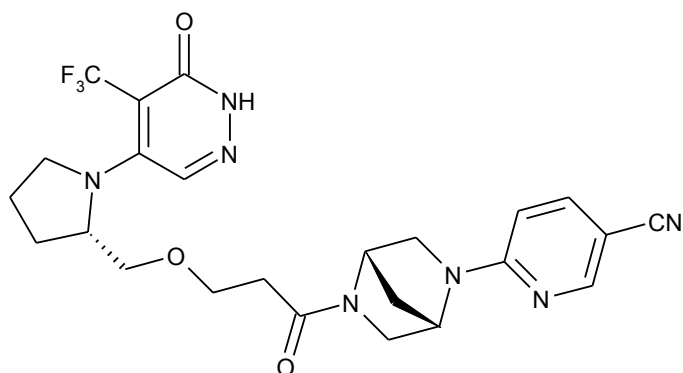
Стадія 2: Синтез 6-[2,7-діазаспіро[4.4]нонан-2-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин трет-бутил-7-(5-ціанопіридин-2-іл)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан-2-карбоксилату (118 мг, 0,36 ммоль, 1,00 екв.) у хлороводні/діоксані (5 мл) перемішували протягом 20 хв при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 100 мг неочищеного зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 229,14 [M+H]⁺

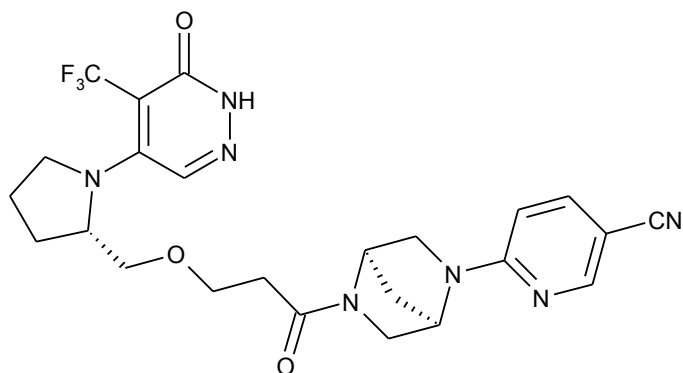
Стадія 3: Синтез 6-[7-(3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропаноїл)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан-2-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропаноїл) (100 мг, 0,30 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (148 мг, 0,39 ммоль, 1,30 екв.), DIEA (77,4 мг, 0,60 ммоль, 2,00 екв.), 6-[2,7-діазаспіро[4.4]нонан-2-іл]піридин-3-карбонітрилу (82 мг, 0,36 ммоль, 1,20 екв.) в ДМФА (5 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з виходом зазначеної в заголовку сполуки (75,1 мг, 46 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 546,20 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, Хлорформ-d) δ 8,39 (с, 1H), 8,13 (дд, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 7,73 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,59 (дд, J=8,7, 0,8 Гц, 1H), 4,71 – 4,45(м, 1H), 3,93 – 3,74 (м, 1H), 3,74 – 3,61(м, 6H), 3,57 – 3,49(м, 4H), 3,48 – 3,39(м, 3H), 2,53 – 2,50(м, 2H), 2,26 – 2,14 (м, 1H), 2,11 – 1,92(м, 5H), 1,83 – 1,53(м, 2H).

Приклад 112: 6-((1S, 4S)-5-(3-(((S)-1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідін-2-іл)метокси)пропаноїл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)нікотинонітрил і 6-((1R, 4R)-5-(3-(((S)-1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідін-2-іл)метокси)пропаноїл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)нікотинонітрил



Приклад 112
Ізомер А



Приклад 112
Ізомер В

Стадія 1: Синтез трет-бутил-5-(5-ціанопіридин-2-іл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату

Розчин трет-бутил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (600 мг, 3,03 ммоль, 1,00 екв.), 6-хлорпіридин-3-карбонітрилу (460 мг, 3,32 ммоль, 1,10 екв.), карбонату калію (1,254 г, 17,16 ммоль, 3,00 екв.) в ДМФА (10 мл) перемішували протягом 1,5 год. при 80 °С. Отриманий розчин погасили 40 мл води. Розчин екстрагували EtOAc (3 × 40 мл), і органічні шари об'єднували розчин висушували над. безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/гексаном (1:1), з отриманням 770 мг (85 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 301,16 [M+H]⁺

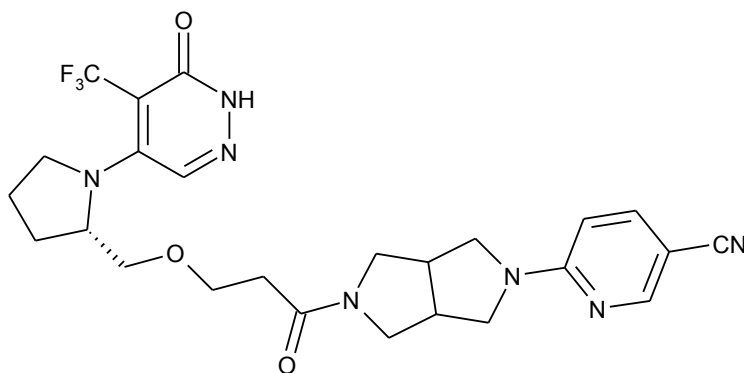
Стадія 2: Синтез 6-[2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин трет-бутил-5-(5-ціанопіридин-2-іл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (740 мг, 2,46 ммоль, 1,00 екв.) у хлороводні/діоксані (15 мл) перемішували протягом 0,5 год. при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували в вакуумі з отриманням 480 г неочищеної зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 201,11 [M+H]⁺

Стадія 3: Синтез 6-((1S, 4S)-5-(3-(((S)-1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідін-2-іл)метокси)пропаноїл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)нікотинонітрилу і 6-((1R, 4R)-5-(3-(((S)-1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідін-2-іл)метокси)пропаноїл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)нікотинонітрилу

Розчин 3-[[2(S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропанової кислоти (100 мг, 0,30 ммоль, 1,00 екв.), 6-[2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]піридин-3-карбонітрилу (72 мг, 0,36 ммоль, 1,20 екв.), HATU (171 мг, 0,45 ммоль, 1,50 екв.), DIEA (116,1 мг, 0,90 ммоль, 3,00 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 1,5 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ з виходом (після довільного визначення стереохімії) зазначених у заголовку сполук, відповідно, у вигляді білих твердих речовин, ізомери А (11,4 мг, 20 %) PX-МС (ІЕР, m/z): 518,15 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц) δ: 8,39 (с, 1H), 8,07 (д, J=14,4 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,07 – 4,95 (м, 2H), 4,80 (с, 1H), 4,69-4,42 (м, 1H), 3,95 – 3,30 (м, 9H), 2,69 (д, J=15 Гц, 1H), 2,41 (с, 1H), 2,33 – 2,06 (м, 4H), 1,97 (д, J=10,0 Гц, 2H). tR=5,199 хв (CHIRAL Cellulose-SB, 0,46*10 см; 3 мкм, Hex(20 mM NH₃):EtOH=60:40, 1,0 мл/хв) та ізомеру В (19 мг, 20 %) PX-МС (ІЕР, m/z): 518,15 [M+H]⁺, tR=6,858 хв ((CHIRAL Cellulose-SB, 0,46*10 см; 3 мкм, Hex(20 mM NH₃):EtOH=60:40, 1,0 мл/хв)

Приклад 113: (S)-6-[5-(3-[[1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропаноїл)-октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез трет-бутил-5-(5-ціанопіридин-2-іл)-октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоксилату

Розчин трет-бутилоктагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоксилату (1 г, 4,71 ммоль, 1,00 екв.), 6-хлорпіридин-3-карбонітрилу (650 мг, 4,69 ммоль, 1,00 екв.), карбонату калію (1,3 г, 9,41 ммоль, 2,00 екв.), NMP (20 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при 80 °С. Отриманий розчин екстрагували 100 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі з отриманням 1,1 г (74 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 315,25 [M+H]⁺

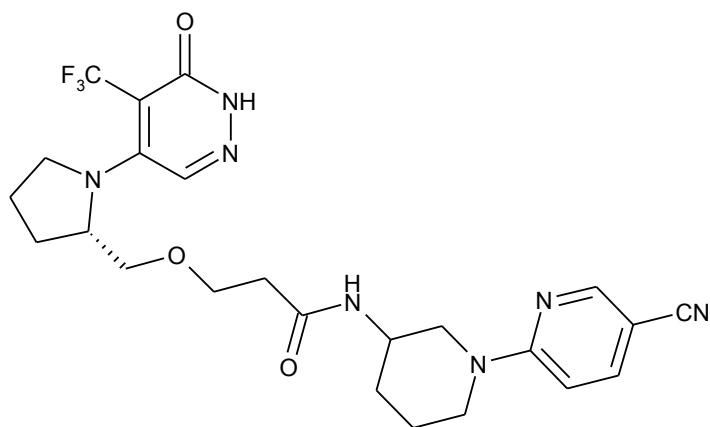
Стадія 2: Синтез 6-[октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]піридин-3-карбонітрилу гідрогенхлориду

Розчин трет-бутил-5-(5-ціанопіридин-2-іл)-октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоксилату (860 мг, 2,74 ммоль, 1,00 екв.), діоксану/HCl (10 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при 25 °С. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 500 мг (85 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 215,22 [M+H]⁺

Стадія 3: Синтез (S)-6-[5-(3-[[1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропанойл)-октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин (S)-3-[[1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропанової кислоти (170 мг, 0,51 ммоль, 1,00 екв.), 6-[октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]піридин-3-карбонітрилу гідрогенхлориду (200 мг, 0,93 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (190 мг, 0,50 ммоль, 1,00 екв.), DIEA (1 мл), ДМФА (4 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при 25 °С. Неочищений продукт очищали препаративною флеш-ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (49,3 мг, 18 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 510,15 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ: 12,35(с, 1 H), 8,47(с, 1 H), 8,00(д, J=4,0 Гц, 1 H), 7,82(д, J=8,8 Гц, 1 H), 6,54(д, J=5,2 Гц, 1 H), 4,49-4,51(м, 1 H), 4,01-3,46(м, 12 H), 3,26-3,20(м, 2 H), 3,11-2,90(м, 2 H), 2,46-2,38(м, 2 H), 2,10-2,03(м, 1 H), 1,92-1,88(м, 1 H), 1,65-1,78(м, 2 H). tR=2,648 хв (XBridge Prep OBD C18 колонка 30*150 мм 5 мкм вода (NH₄HCO₃):CH₃CN=70:30, 1,0 мл/хв)

Приклад 114: N-[1-(5-ціанопіридин-2-іл)піперидин-3-іл]-3-[[2(S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропанаміду



Стадія 1: Синтез трет-бутил-N-[1-(5-ціанопіридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамату

Розчин 6-хлорпіридин-3-карбонітрилу (690 мг, 4,98 ммоль, 1,00 екв.), карбонату калію (1,38 г, 9,98 ммоль, 2,00 екв.), трет-бутил-N-(піперидин-4-іл)карбамату (1 г, 4,99 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (20 мл) перемішували протягом 1 год. при 80 °С. Отриманий розчин погасили 30 мл води. Потім розчин екстрагували EtOAc (3 × 30 мл), і органічні шари об'єднували. Залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (2:3) з отриманням 1,5 г (99 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 303,18 [M+H]⁺

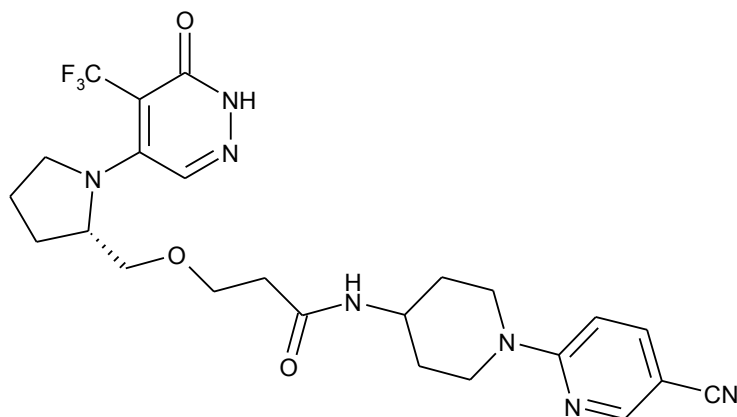
Стадія 2: Синтез 6-(3-амінопіперидин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу

Розчин трет-бутил-N-[1-(5-ціанопіридин-2-іл)піперидин-3-іл]карбамат (118 мг, 0,39 ммоль, 1,00 екв.) у хлороводні/діоксані (10 мл) перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 79 мг неочищеного зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 203,13 [M+H]⁺

Стадія 3: Синтез N-[1-(5-ціанопіридин-2-іл)піперидин-3-іл]-3-[[2(S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропанаміду

Розчин 3-[[2(S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропанової кислоти (100 мг, 0,30 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (147 мг, 0,39 ммоль, 1,30 екв.), DIEA (155 мг, 1,20 ммоль, 4,00 екв.), 6-(3-амінопіперидин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу (79 мг, 0,39 ммоль, 1,30 екв.) в ДМФА (10 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (72,2 мг, 47 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 520,15 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,36 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,69 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,86 – 6,83 (м, 1H), 4,61 – 4,48(м, 1H), 4,23 – 4,05 (м, 2H), 3,85 – 3,57 (м, 5H), 3,46 – 3,39 (м, 2H), 3,29 – 3,12 (м, 1H), 3,11 – 3,02(м, 1H), 2,37 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,29 – 2,10(м, 1H), 2,05 – 1,92 (м, 2H), 1,90 – 1,85(м, 1H), 1,78 – 1,68 (м, 2H), 1,62 – 1,56(м, 2H).

Приклад 115: N-[1-(5-ціанопіридин-2-іл)піперидин-4-іл]-3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропанамід



5

Стадія 1: Синтез трет-бутил-N-[1-(5-ціанопіридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамату

Розчин 6-хлорпіридин-3-карбонітрилу (1 г, 7,22 ммоль, 1,00 екв.), карбонату калію (2 г, 14,47 ммоль, 2,00 екв.), трет-бутил-N-(піперидин-4-іл) карбамату (1,45 г, 7,24 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (20 мл) перемішували протягом 1,5 год. при 80 °С. Отриманий розчин погасили 30 мл води. Розчин екстрагували EtOAc (3 × 30 мл), і органічні шари об'єднували розчин висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (2:3) з отриманням 1,7 г (78 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 303,18 [M+H]⁺

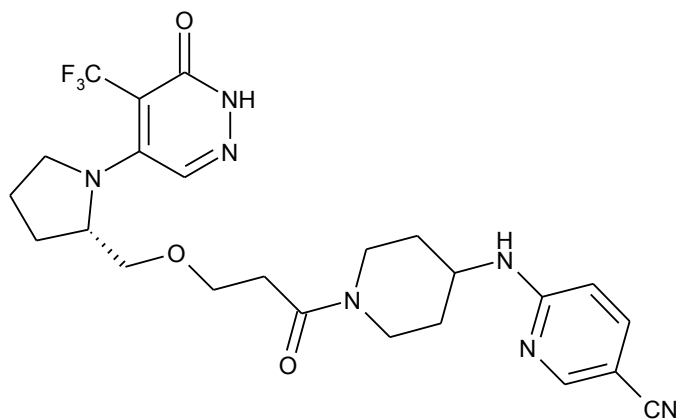
Стадія 2: Синтез 6-(4-амінопіперидин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу

Розчин трет-бутил-N-[1-(5-ціанопіридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат (118 мг, 0,39 ммоль, 1,00 екв.) у хлороводні/діоксані (10 мл) перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 79 мг неочищеного зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 203,13 [M+H]⁺

Стадія 3: Синтез N-[1-(5-ціанопіридин-2-іл)піперидин-4-іл]-3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропанаміду

Розчин 6-(4-амінопіперидин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу (79 мг, 0,39 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (148 мг, 0,39 ммоль, 1,30 екв.), DIEA (155 мг, 1,20 ммоль, 2,00 екв.), 3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропанової кислоти (100 мг, 0,30 ммоль, 1,30 екв.) в ДМФА (10 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи Н₂О/СН₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (74,2 мг, 37 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 520,30 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,39 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,72 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=9,2, 0,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,50 (м, 1H), 4,45 – 4,35 (м, 2H), 4,01 – 3,88 (м, 1H), 3,75 – 3,60 (м, 4H), 3,47 – 3,34 (м, 2H), 3,12 (т, J=11,7 Гц, 2H), 2,38 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,26 – 2,15 (м, 1H), 2,05 – 1,92 (м, 3H), 1,80 – 1,60 (м, 2H), 1,46 – 1,30 (м, 2H).

Приклад 116: 6-[[1-(3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропанойл)піперидин-4-іл]аміно]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез трет-бутил-4-[(5-ціанопіридин-2-іл)аміно]піперидин-1-карбоксилату

Розчин 6-хлорпіридин-3-карбонітрилу (760 мг, 5,49 ммоль, 1,00 екв.), карбонату калію (1,52 г, 11,0 ммоль, 2,00 екв.), трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилату (1,1 г, 5,49 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (20 мл) перемішували протягом 1,5 год. при 80 °С. Отриманий розчин погасили 50 мл води. Розчин екстрагували EtOAc (3 × 50 мл), і органічні шари об'єднували розчин висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (2:3) з отриманням 460 мг (28 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 303,18 [M+H]⁺

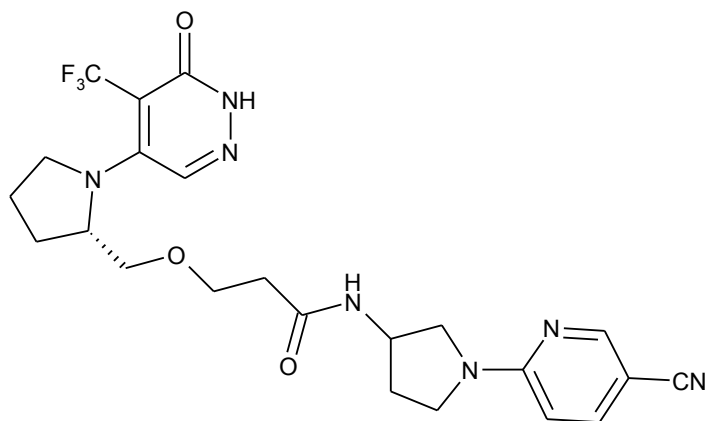
Стадія 2: Синтез 6-[(піперидин-4-іл)аміно]піридин-3-карбонітрилу

Розчин трет-бутил-4-[(5-ціанопіридин-2-іл)аміно]піперидин-1-карбоксилату (118 мг, 0,39 ммоль, 1,00 екв.) у хлороводні/діоксані (10 мл) перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 79 мг неочищеного зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 203,13 [M+H]⁺

Стадія 3: Синтез 6-[[1-(3-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропаноїл]піперидин-4-іл)аміно]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 6-[(піперидин-4-іл)аміно]піридин-3-карбонітрилу (79 мг, 0,39 ммоль, 1,30 екв.), НАТУ (148 мг, 0,39 ммоль, 1,30 екв.), DIEA (155 мг, 1,20 ммоль, 2,00 екв.), 3-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метоксипропанової кислоти (100 мг, 0,30 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (43,9 мг, 28 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 520,15 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,33 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,60 (дд, J=8,9, 2,3 Гц, 1H), 6,56 (дд, J=8,9, 0,8 Гц, 1H), 4,63 – 4,52 (м, 1H), 4,42 (д, J=13,5 Гц, 1H), 4,18 – 4,02 (м, 1H), 3,98 – 3,86 (м, 1H), 3,81 – 3,60 (м, 4H), 3,49 – 3,38 (м, 2H), 3,22 (т, J=12,3 Гц, 1H), 2,88 (к, J=12,1, 11,6 Гц, 1H), 2,72 – 2,48 (м, 2H), 2,24 – 2,12 (м, 1H), 2,10 – 2,03 (м, 1H), 2,02 – 1,98 (м, 2H), 1,82 – 1,64 (м, 2H), 1,50 – 1,42 (м, 2H).

Приклад 117: N-[1-(5-ціанопіридин-2-іл) піролідин-3-іл]-3-[[1-(3-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]пропан амід



Стадія 1: Синтез трет-бутил-N-[1-(5-ціанопіридин-2-іл)піролідін-3-іл]карбамату

Розчин трет-бутил-N-(піролідін-3-іл) карбамату (1 г, 5,37 ммоль, 1,00 екв.), карбонату калію (1,5 г, 10,85 ммоль, 2,00 екв.), 6-хлорпіридин-3-карбонітрилу (742 мг, 5,36 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (10 мл) перемішували протягом 1 год. при 80 °С. Отриманий розчин погасили 40 мл води. Розчин екстрагували EtOAc (3 × 40 мл), і органічні шари об'єднували розчин висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/гексаном (4:1), з отриманням 1,37 г (88 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 289,17 [M+H]⁺

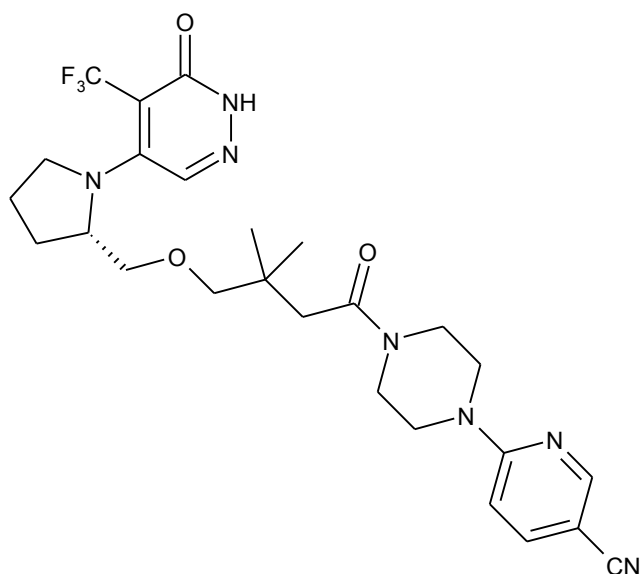
Стадія 2: Синтез 6-(3-амінопіролідін-1-іл)піридин-3-карбонітрилу

Розчин трет-бутил-N-[[1-(5-ціанопіридин-2-іл)піролідін-3-іл]метил]карбамату (112 мг, 0,37 ммоль, 1 екв.) у HCl/діоксані (10 мл) перемішували протягом 40 хв при кімнатній температурі. Розчинник концентрують у вакуумі з отриманням 73 мг неочищеного зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 189,11 [M+H]⁺

Стадія 3: Синтез N-[1-(5-ціанопіридин-2-іл) піролідін-3-іл]-3-[[2S]-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропанаміду

Розчин 3-[[2S]-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метоксипропанової кислоти (100 мг, 0,30 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (148 мг, 0,39 ммоль, 1,30 екв.), DIEA (155 мг, 1,20 ммоль, 4,00 екв.), 6 (3-амінопіролідін-1-іл)піридин-3-карбонітрилу (73 мг, 0,39 ммоль, 1,30 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з виходом зазначеної в заголовку сполуки (59,6 мг, 40 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 506,15 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,39 (с, 1H), 8,12(с, 1H), 7,73 (дд, J=8,9, 2,3 Гц, 1H), 6,58 (дд, J=8,9, 0,8 Гц, 1H), 4,59-4,42 (м, 2H), 3,92 – 3,59 (м, 7H), 3,6 – 3,32 (м, 3H), 2,39 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,27 – 2,12 (м, 2H), 2,10 – 1,92 (м, 2H), 1,72 – 1,58 (м, 2H).

Приклад 118: 6-[4-(3,3-диметил-4-[[2S]-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез 6-[4-(4-гідрокси-3,3-диметилбутаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу
 Розчин Проміж. спол.-А4 (1,56 г, 5,97 ммоль, 1,00 екв.), 4,4-диметилноксолан-2-ону (2,05 г,
 18,0 ммоль, 3,00 екв.) і Al (CH₃)₃ (12 мл, 2,00 екв.) в толуені (5 мл) перемішували протягом ночі
 при 70 °С. Реакційну суміш розбавляли ДХМ (50 мл). Отриману суміш промивали 2 × 15 мл
 насиченого водного розчину хлориду натрію. Отриману суміш концентрували у вакуумі.
 Залишок наносили на силікагелеву колонку з ДХМ/метанол (1/1) з отриманням 1,17 г (65 %)
 10 зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 303,37 [M+H]⁺

Стадія 2: Синтез трет-бутил (2S)-2-([4-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-2,2-диметил-4-оксобоутокс]метил)піролідін-1-карбоксилату

Розчин 6-[4-(4-гідрокси-3,3-диметилбутаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (970 мг,
 3,21 ммоль, 1,00 екв.), гідриду натрію (140 мг, 5,83 ммоль, 1,10 екв.) і трет-бутил(2S)-2-
 15 [(метансульфонілокси)метил]піролідін-1-карбоксилату (896 мг, 3,21 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА
 (15 мл) перемішували протягом 3 днів 50 °С. Реакційну суміш розводили Н₂О (200 мл).
 Отриманий розчин екстрагували 3 × 150 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували і концентрували
 у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (4/6) з
 отриманням 125 мг (8 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої олії. РХ-МС (ІЕР,
 20 m/z): 486,62 [M+H]⁺

Стадія 3: Синтез 6-[4-(3,3-диметил-4-[(2S)-піролідін-2-іл]метокси]бутаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин трет-бутил(2S)-2-([4-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-2,2-диметил-4-оксобоутокс]метил)піролідін-1 карбоксилату (125 мг, 0,26 ммоль, 1,00 екв.) і розчин
 25 хлороводню/діоксану (5 мл) в діоксані (5 мл) перемішували протягом 0,5 год. при 25 °С.
 Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 99 мг (100 %) зазначеної в заголовку
 сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 386,50 [M+H]⁺

Стадія 4: Синтез 6-[4-(3,3-диметил-4-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бутаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

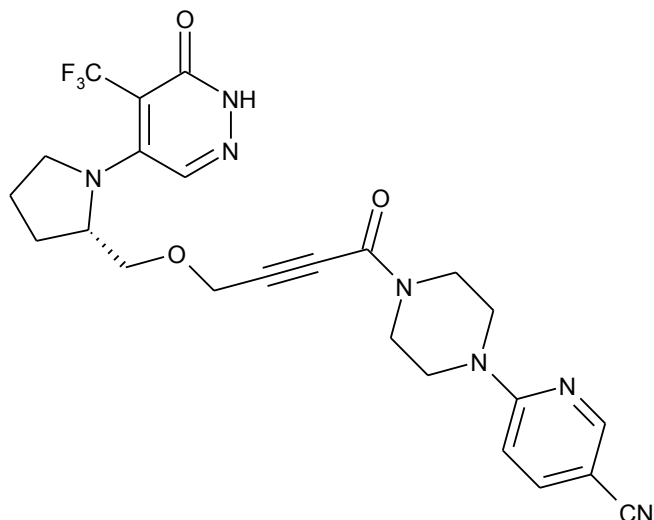
Розчин 6-[4-(3,3-диметил-4-[(2S)-піролідін-2-іл]метокси]бутаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (99 мг, 0,26 ммоль, 1,00 екв.), Проміж. спол.-А6 (85 мг, 0,26 ммоль, 1,00 екв.) і ТЕА (78 мг, 0,77 ммоль, 3,00 екв.) в EtOH (2 мл) перемішували протягом 1 год. при 60 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку з петролейним етером/EtOAc (1/19) з отриманням 118 мг (68 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 678,83 [M+H]⁺

Стадія 5: Синтез 6-[4-(3,3-диметил-4-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бутаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 6-[4-(3,3-диметил-4-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бутаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (118 мг, 0,17 ммоль, 1,00 екв.) в ТФО/ДХМ (12 мл) перемішували протягом 1 год. при 25 °С. Значення рН розчину доводили до

8–9 за допомогою $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. Отриману суміш промивали 2×100 мл H_2O . Суміш висушували над безводним сульфатом натрію. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, з виходом зазначеної в заголовку сполуки 60,3 мг (63 %) у вигляді білих твердих речовин. РХ-МС (ІЕР, m/z): 548,57 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ : 8,45 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,79-7,77 (м, 1H), 6,90-6,88 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,71-4,69 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,75-3,62 (м, 10H), 3,43 – 3,33 (м, 3H), 3,23-3,21 (м, 1H), 2,34 (с, 2H), 2,29 – 2,20 (м, 1H), 2,15-2,03 (м, 1H), 1,81 – 1,73 (м, 2H), 0,97 (д, $J=17,2$ Гц, 6H).

Приклад 119: 6-[4-(4-[[2S]-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бут-2-іноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез трет-бутил (2S)-2-[(проп-2-ін-1-ілокси)метил]піролідін-1-карбоксилату

До розчину трет-бутил (2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилату (5 г, 24,84 ммоль, 1,00 екв.) у ТГФ (100 мл) декількома порціями додавали гідрид натрію (2 г, 83,33 ммоль, 2,00 екв.) при 0°C більше 15 хв. до нього по краплях додавали 3-бромпроп-1-ін (8,8 г, 73,97 ммоль, 3,00 екв.) при перемішуванні при 0°C . Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш погасили додаванням 50 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3×100 мл EtOAc , і органічні шари об'єднували і висушували над безводним сульфатом натрію. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc /петролейним етером (1:15), з отриманням 5,3 г (89 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 240,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадія 2: Синтез 2-[(проп-2-ін-1-ілокси)метил]піролідину

Розчин трет-бутил-2-[(проп-2-ін-1-ілокси)метил]піролідін-1-карбоксилату (2,5 г, 10,45 ммоль, 1,00 екв.) у хлороводні/діоксані (30 мл) перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 2 г неочищеної зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 140,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадія 3: Синтез 5-[(2S)-2-[(проп-2-ін-1-ілокси)метил]піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин (2S)-2-[(проп-2-ін-1-ілокси)метил]піролідину гідрохлориду (2 г, 11,39 ммоль, 1,00 екв.), TEA (3,4 г, 33,60 ммоль, 3,00 екв.), Проміж. спол.-А6 (4,48 г, 13,63 ммоль, 1,20 екв.) в етанолі (40 мл) перемішували протягом 1 год. при 60°C на масляній бані. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc /петролейним етером (5:95), з отриманням 3 г (61 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді червоної олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 432,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадія 4: Синтез 4-[[2S]-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бут-2-інової кислоти

До розчину 5-[(2S)-2-[(проп-2-ін-1-ілокси)метил]піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (2 г, 4,63 ммоль, 1,00 екв.) в ТГФ (100 мл) по краплях додавали $n\text{-BuLi}$ (2,24 мл, 1,20 екв.) при перемішуванні при -70°C . Суміш перемішували протягом 20 хв при -70°C . До неї кількома порціями додавали CO_2 (2 г, 10,00 екв.) при -70°C . Отриманий розчин перемішували протягом 20 хв при кімнатній температурі. Значення рН розчину доводили до 6 розчином хлороводню (2 М). Отриманий розчин екстрагували 3×100 мл ДХМ, і органічні шари об'єднали і сушили над безводним

сульфатом натрію, і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали на колонці з оберненою фазою C18, елюючи сумішшю ACN/води, з отриманням 1,4 г (64 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини металевого відтінку. PX-MC (IEP, m/z): 476,18 [M+H]⁺

5 Стадія 5: Синтез 6-[4-(4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бут-2-іноіл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

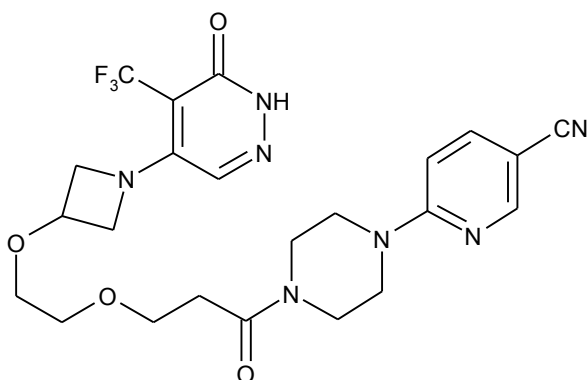
Розчин Проміж. спол.-A4 (600 мг, 2,67 ммоль, 1,00 екв.), 4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бут-2-інової
10 кислоти (340 мг, 0,71 ммоль, 1,20 екв.), DIEA (488 мг, 3,78 ммоль, 3,00 екв.), HATU (720 мг, 1,89 ммоль, 1,50 екв.) в ДМФА (5 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Неочищений продукт очищали на колонці з оберненою фазою C18, елюючи сумішшю ACN/H₂O, з отриманням 750 мг (43 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини металевого відтінку. PX-MC (IEP, m/z): 646,27 [M+H]⁺

15 Стадія 6: Синтез 6-[4-(4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бут-2-іноіл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 6-[4-(4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бут-2-іноіл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу
20 (200 мг, 0,31 ммоль, 1,00 екв.), ТФО (2 мл) в ДХМ (20 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Значення pH розчину доводили до 8 за допомогою етаноламіну. Отриманий розчин екстрагували 3 × 100 мл ДХМ, і органічні шари об'єднували і висушували над безводним сульфатом натрію. Після концентрування залишок очищали на колонці з оберненою фазою C18, елюючи сумішшю ACN/вода, з виходом зазначеної в заголовку сполуки (73,1 мг, 46 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 516,19 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ: 12,41 (с, 1H), 8,56 – 8,51 (м, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,92 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,96 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,80 – 3,65 (м, 6H), 3,70-3,48 (м, 5H), 3,31 – 3,23(м, 1H), 2,18 – 2,11 (м, 1H), 1,98 – 1,91 (м, 1H), 1,82 – 1,64 (м, 2H).

25 Приклад 120: 6-[4-[3-(3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси)пропаноіл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

30



35 Стадія 1: Синтез 5-[3-[2-(бензилокси)етокси]азетидин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

До розчину 5-(3-гідроксиазетидин-1-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (300 мг, 0,82 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (20 мл), гідриду натрію (20 мг, 0,83 ммоль, 2,00 екв.) додавали при 0 °С, а потім отриманий розчин перемішували протягом 5 хв, а потім по краплях додавали [(брометокси)метил]бензол (331 мг, 1,65 ммоль, 2,00 екв.), а потім отриманий розчин перемішували протягом додаткових 3 год. при 0 °С, а потім отриманий розчин погасили 50 мл H₂O, екстрагували 3 × 50 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували, промивали 1 × 50 мл сольового розчину і концентрували у вакуумі, а потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (3:7), з отриманням 295 мг (72 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої олії. PX-MC (IEP, m/z): 500,21 [M+H]⁺.

45 Стадія 2: Синтез 5-[3-(2-гідроксиетокси)азетидин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

В атмосфері водню розчин 5-[3-[2-(бензилокси)етил]азетидин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридин-3-ону (265 мг, 0,55 ммоль, 1,00 екв.) і паладію на вугіллі (13,5 мг, 0,05 екв.) в метанолі (20 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній

температурі, а потім тверді речовини відфільтрували, і отриманий розчин концентрують у вакуумі з отриманням 221 мг (98 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 410,17[M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез трет-бутил-3-[2-([1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]азетидин-3-іл)окси]етокси]пропаноату

До розчину 5-[3-(2-гідроксиетокси) циклобутил]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону (180 мг, 0,65 ммоль, 1,00 екв.) в ТГФ (6 мл) додавали гідрид натрію (21 мг, 0,88 ммоль, 2,00 екв.), отриманий розчин перемішували протягом 20 хв при кімнатній температурі, а потім по краплях додавали трет-бутилпроп-2-еноат (112 мг, 0,87 ммоль, 2,00 екв.), а потім отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин погасили 15 мл води, екстрагували 15 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували, промивали 1 × 15 мл сольового розчину, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, а потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:3), з отриманням 80 мг (23 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-коричневої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 538,25 [M+H]⁺.

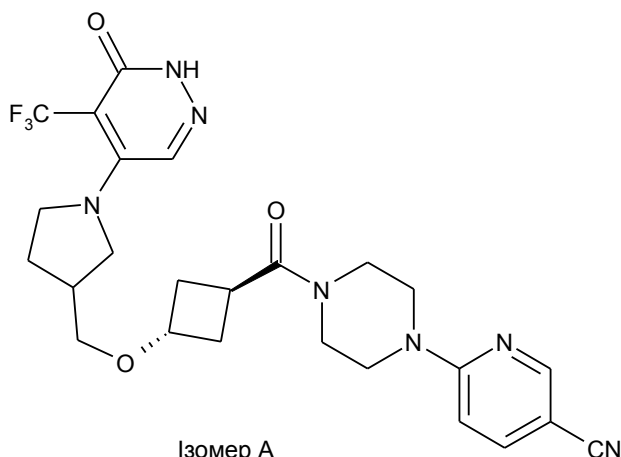
Стадія 4: Синтез 3-(2-(1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)азетидин-3-ілокси)етокси)пропанової кислоти

Розчин трет-бутил-3-[2-([1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]азетидин-3-іл)окси]етокси]пропаноату (180 мг, 0,34 ммоль, 1,00 екв.) і ТФО (2 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 40 хв при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 50 мг (28 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 352,11 [M+H]⁺.

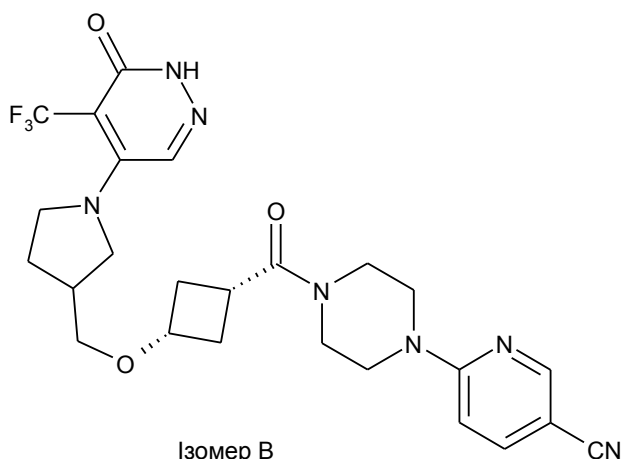
Стадія 5: Синтез 6-(4-[3-[2-([1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-3-іл)окси]етокси]пропаноїл)піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу

Розчин 3-[2-([1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-3-іл)окси]етокси]пропанової кислоти (50 мг, 0,14 ммоль, 1 екв.), DIEA (35,4 мг, 0,27 ммоль, 2,00 екв.), НАТУ (52,0 мг, 0,14 ммоль, 1,00 екв.) і Проміж. спол.-А4 (30,9 мг, 0,16 ммоль, 1,20 екв.) в ДМФА (20 мл) перемішували протягом 40 хв при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин розбавляли 20 мл H₂O, екстрагували 3 × 20 мл EtOAc, і органічний шар об'єднували, промивали 1 × 20 мл сольового розчину і концентрували у вакуумі, і залишок очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (37,0 мг, 50,48 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 522,05 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 8,41 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 6,87 (дд, J=9,0, 0,9 Гц, 1H), 4,57-4,40 (м, 3H), 4,21-4,17 (м, 2H), 3,90-3,73 (м, 10H), 3,64 (с, 4H), 2,75 (т, J=6,1 Гц, 2H)

Приклад 121: 6-(4-((1R, 3R)-3-((1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-3-іл)метокси)циклобутанкарбоніл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил і 6-(4-((1S, 3S)-3-((1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-3-іл)метокси)циклобутанкарбоніл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил



транс рацемат



Ізомер В

цис рацемат

Стадія 1: Синтез (піролідин-3-іл)метанолу гідрохлориду

Розчин трет-бутил-3-(гідроксиметил)піролідин-1-карбоксилату (2,10 г, 10,44 ммоль, 1,00 екв.) у хлороводні/діоксані (10 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Розчинник концентрували у вакуумі з отриманням 1,3 г неочищеної зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 102,09 [M+H]⁺

Стадія 2: Синтез 5-[3-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону.

Розчин (піролідин-3-іл)метанолу гідрохлориду (900 мг, 6,54 ммоль, 1,00 екв.), Проміж. спол.-А6 (1,64 г, 4,99 ммоль, 1,00 екв.), TEA (2 г, 19,76 ммоль, 5,00 екв.) в етанолі (20 мл) перемішували протягом 4 год. при 80 °С. Розчинник концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 1,1 г (43 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 394,18 [M+H]⁺

Стадія 3: Синтез [1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-3-іл]метил-4-метилбензол-1-сульфонату.

Розчин 5-[3-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (780 мг, 1,98 ммоль, 1,00 екв.), 4-метилбензол-1-сульфонілхлориду (570 мг, 2,99 ммоль, 1,50 екв.), TEA (606 мг, 5,99 ммоль, 3,00 екв.), 4-диметиламінопіридину (50 мг, 0,41 ммоль, 0,20 екв.) в ДХМ (15 мл) перемішували протягом 8 год. при кімнатній температурі. Розчинник концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 500 мг (46 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 548,19 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез метил-3-([1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-3-іл]метокси)циклобутан-1-карбоксилату.

Розчин [1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-3-іл]метил-4-метилбензол-1-сульфонату (1,09 г, 1,99 ммоль, 1,00 екв.), метил-3-гідроксициклобутан-1-карбоксилату (390 мг, 3,00 ммоль, 1,50 екв.), гідриду натрію (160 мг, 6,67 ммоль, 2,00 екв.) в ДМФА (10 мл) перемішували протягом 6 годин при 80 °С. Отриманий розчин погасили 60 мл H₂O, потім розчин екстрагували EtOAc (3 × 60 мл), і органічні шари об'єднували. Розчин висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:2), з отриманням 200 мг (20 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 506,23 [M+H]⁺

Стадія 5: Синтез 3-([1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-3-іл]метокси)циклобутан-1-карбонової кислоти.

Розчин метил-3-([1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-3-іл]метокси)циклобутан-1-карбоксилату (200 мг, 0,40 ммоль, 1,00 екв.), LiOH (48 мг, 2,00 ммоль, 5,00 екв.), води (1 мл) в MeOH (5 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Значення рН розчину доводили до 5 розчином хлороводню. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (2:1), з отриманням 130 мг (67 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 492,22 [M+H]⁺.

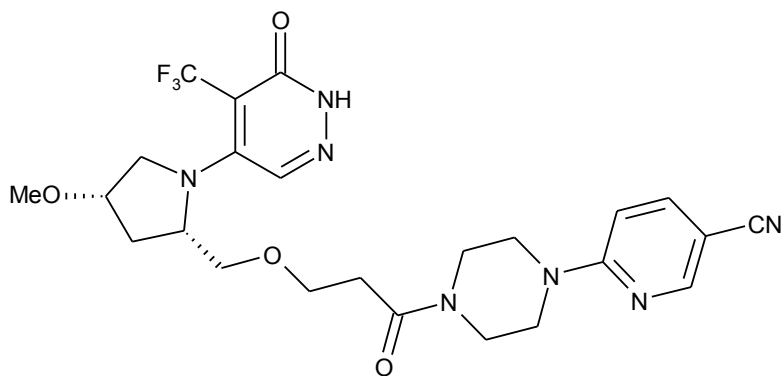
Стадія 6: Синтез 6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-2-фенілетокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу і 6-(4-[3-[(2S)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-2-фенілетокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу.

Розчин 3-([1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-3-іл]метокси)циклобутан-1-карбонової кислоти (117 мг, 0,24 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (117 мг, 0,31 ммоль, 1,30 екв.), DIEA (61,5 мг, 0,48 ммоль, 2,00 екв.), Проміж. спол.-А4 (5 мл, 1,00 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, з отриманням 100 мг (63 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 662,31 [M+H]⁺.

Стадія 7: Синтез 6-(4-((1r, 3r)-3-((1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідін-3-іл)метокси)циклобутанкарбоніл)піперазин-1-іл)нікотинонітрилу і 6-(4-((1s, 3s)-3-((1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідін-3-іл)метокси)циклобутанкарбоніл)піперазин-1-іл)нікотинонітрилу.

Розчин 6-[4-[3-([1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-3-іл]метокси)циклобутанкарбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (100 мг, 0,15 ммоль, 1,00 екв.), ТФО (1 мл) в ДХМ (5 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з отриманням (після довільного визначення стереохімії) зазначених у заголовку сполук, відповідно, ізомеру А (12,9 мг, 16 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 532,30 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,44 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,78 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,89 (дд, J=9,1, 0,8 Гц, 1H), 4,01-3,97 (м, 1H), 3,80 – 3,69 (м, 9H), 3,68 – 3,60 (м, 2H), 3,59 – 3,40 (м, 3H), 3,09 – 2,92 (м, 1H), 2,54 (к, J=8,4, 7,6 Гц, 3H), 2,23 – 2,02 (м, 3H), 1,84 – 1,79 (м, 1H) та ізомеру В (4,1 мг, 5 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 532,30 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,44 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,78 (дд, J=9,1, 2,3 Гц, 1H), 6,89 (дд, J=9,1, 0,9 Гц, 1H), 4,15 – 3,93 (м, 1H), 3,82 – 3,67 (м, 9H), 3,66 – 3,60 (м, 2H), 3,59 – 3,40 (м, 2H), 3,39 – 3,31 (м, 2H), 2,55 – 2,50 (м, 3H), 2,26 – 2,11 (м, 3H), 1,92 – 1,75 (м, 1H).

Приклад 122: 6-[4-(3-[(2S, 4S)-4-метокси-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез 1-трет-бутил-2-метил(2S, 4S)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбоксилату

Розчин 1-трет-бутил-2-метил-(2S, 4S)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксилату (5 г, 20,39 ммоль, 1,00 екв.), гідриду натрію (1,63 г, 40,75 ммоль, 2,00 екв.), йодметану (5,7 г, 40,16 ммоль, 2,00 екв.) в ТГФ (50 мл) перемішували протягом 12 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш погасили додаванням 50 мл насиченого водного розчину хлориду амонію. Отриманий розчин екстрагували 3 × 70 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (3/7), з отриманням 2,48 мг (47 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 246,13 [M+H]⁺

Стадія 2: Синтез трет-бутил (2S, 4S)-2-(гідроксиметил)-4-метоксипіролідін-1-карбоксилату

Розчин (2S, 4S)-1-[(трет-бутоксикарбоніл)-4-метоксипіролідін-2-карбонової кислоти (1,1 г, 4,48 ммоль, 1,00 екв.), $\text{B}_2\text{H}_6/\text{ТГФ}$ (10 мл) в ТГФ (20 мл) перемішували протягом 48 год. при кімнатній температурі. Отриманий розчин розбавляли 20 мл води і екстрагували 3 × 30 мл EtOAc. Органічні шари об'єднали і сушили над Na_2SO_4 . Отриману суміш концентрували у

вакуумі з отриманням 1,1 г (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 232,15 [M+H]

Стадія 3: Синтез [(2S, 4S)-4-метоксипіролідін-2-іл]метанола гідрохлориду

Розчин трет-бутил (2S, 4S)-2-(гідроксиметил)-4-метоксипіролідін-1-карбоксилату (1,1 г, 4,76 ммоль, 1,00 екв.) у хлороводні/діоксані (10 мл) перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 818 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 132,09 [M+H]

Стадія 4: Синтез 5-[(2S, 4S)-2-(гідроксиметил)-4-метоксипіролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин [(2S, 4S)-4-метоксипіролідін-2-іл]метанола гідрохлориду (818 мг, 4,88 ммоль, 1,00 екв.), Проміж. спол.-А6 (805 мг, 2,45 ммоль, 0,50 екв.), ТЕА (959 мг, 9,48 ммоль, 2,00 екв.) в EtOH (10 мл) перемішували протягом 1 год. при 80 °С. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1/1), з отриманням 460 мг (18 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 424,18 [M+H]⁺

Стадія 5: Синтез метил-3-[(2S, 4S)-4-метокси-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропаноату

Розчин 5-[(2S, 4S)-2-(гідроксиметил)-4-метоксипіролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (440 мг, 1,04 ммоль, 1,00 екв.), гідриду натрію (42 мг, 1,05 ммоль, 1,00 екв.), метилпропіл-2-еноату (895 мг, 10,40 ммоль, 10,00 екв.) в ТГФ (10 мл) перемішували протягом 12 год. при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш погасили додаванням води. Отриманий розчин екстрагували 3 × 30 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (4/6), з отриманням 80 мг (15 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 510,22 [M+H]⁺

Стадія 6: Синтез 3-[(2S, 4S)-4-метокси-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Розчин метил-3-[(2S, 4S)-4-метокси-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропаноату (80 мг, 0,16 ммоль, 1,00 екв.), LiOH·H₂O (33 мг, 0,79 ммоль, 5,00 екв.) в метанолі (3 мл) і воді (1 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Значення рН розчину доводили до 6 за допомогою хлороводню (1 М), і тверді речовини збирали фільтрацією з отриманням 70 мг (90 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 496,20 [M+H]⁺

Стадія 7: Синтез 6-[4-(3-[(2S, 4S)-4-метокси-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

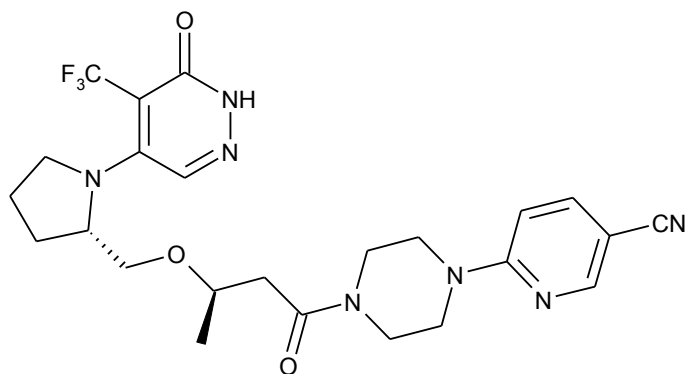
Розчин 3-[(2S, 4S)-4-метокси-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропанової кислоти (70 мг, 0,14 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (80,6 мг, 0,21 ммоль, 1,50 екв.), DIEA (54,7 мг, 0,42 ммоль, 3,00 екв.), Проміж. спол.-А4 (31,7 мг, 0,14 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 45 мг (48 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 666,30 [M+H]⁺

Стадія 8: Синтез 6-[4-(3-[(2S, 4S)-4-метокси-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу.

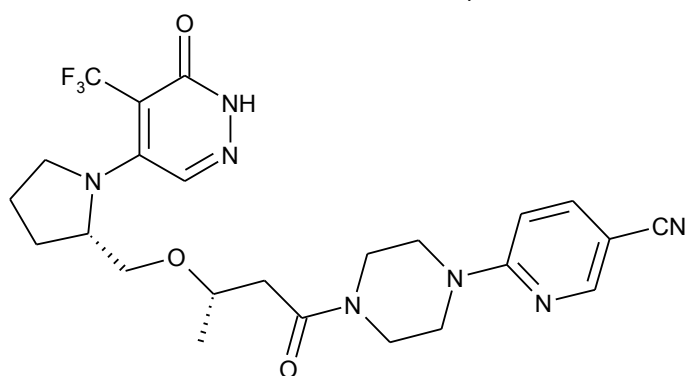
Розчин 6-[4-(3-[(2S, 4S)-4-метокси-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (40 мг, 0,06 ммоль, 1,00 екв.) в ДХМ (3 мл) і ТФО (0,3 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (15,6 мг, 48 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 536,52 [M+H]⁺, 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,40 (с, 1H), 8,51 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,89 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,93 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,60 (с, 1H), 3,90 (п, J=7,3 Гц, 1H), 3,90-3,63 (м, 6H), 3,61 – 3,51 (м, 5H), 3,51 – 3,43 (м, 3H), 3,47 – 3,34 (м, 3H), 2,55 (д, J=6,2 Гц, 2H), 2,31 (дт, J=12,4, 7,4 Гц, 1H), 1,62 (дт, J=12,5, 7,5 Гц, 1H).

Приклад 123: 6-[4-[(3R)-3-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і 6-[4-[(3S)-3-[(2S)-1-[6-

оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Ізомер А



Ізомер В

5

Стадія 1: Синтез метил-3-(метансульфонілокси)бутаноату

Розчин метил-3-гідроксибутаноату (980 мг, 8,30 ммоль, 1,00 екв.), TEA (1,68 г, 16,60 ммоль, 2,00 екв.), метансульфонілметансульфонату (2,17 г, 12,46 ммоль, 1,50 екв.) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин екстрагували 3 × 30 мл ДХМ, і органічні шари об'єднували, потім отриману суміш промивали 3 × 20 мл насиченого водного розчину хлориду амонію і сушили над Na₂SO₄. Реакційну суміш концентрували в вакуумі з отриманням 1,51 г (93 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-MC (IEP, m/z): 197,04 [M+H]⁺

Стадія 2: Синтез 3-[[[(2S)-1-[(трет-бутоксикарбоніл]піролідин-2-іл]метокси]бутанової кислоти

Розчин метил-3-(метансульфонілокси)бутаноату (1,51 г, 7,70 ммоль, 1,00 екв.), гідриду натрію (616 мг, 15,40 ммоль, 2,00 екв.), трет-бутил(2S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-карбоксилату (1,54 г, 7,65 ммоль, 1,00 екв.) в ТГФ (15 мл) перемішували протягом 12 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш погасили додаванням 20 мл води. Отриманий розчин екстрагували 4 × 30 мл EtOAc, і водні шари об'єднали. Значення pH водних шарів доводили до 6 розчином хлороводню (1 M). Отриманий розчин екстрагували 5 × 20 мл ДХМ, і органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі з отриманням 220 мг (9 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-MC (IEP, m/z): 288,17 [M+H]⁺

Стадія 3: Синтез метил-3-[[[(2S)-піролідин-2-іл]метокси]бутаноату гідрохлориду

Розчин 3-[[[(2S)-1-[(трет-бутоксикарбоніл]піролідин-2-іл]метокси]бутанової кислоти (220 мг, 0,73 ммоль, 1,00 екв.) у хлороводні/діоксані (10 мл) перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 200 мг (неочищеного) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-MC (IEP, m/z): 188,17 [M+H]⁺

Стадія 4: Синтез 3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бутанової кислоти

Розчин 3-[[[(2S)-піролідин-2-іл]метокси]бутанової кислоти гідрохлориду (200 мг, 0,89 ммоль, 1,00 екв.), Проміж. спол.-А6 (147 мг, 0,45 ммоль, 0,50 екв.), TEA (181 мг, 1,79 ммоль, 2,00 екв.) в EtOH (10 мл) перемішували протягом 2 год. при 80 °C. Реакційну суміш концентрують у вакуумі,

і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи ДХМ/метанолом (9/1), з отриманням 190 мг (44 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 480,21 [M+H]⁺

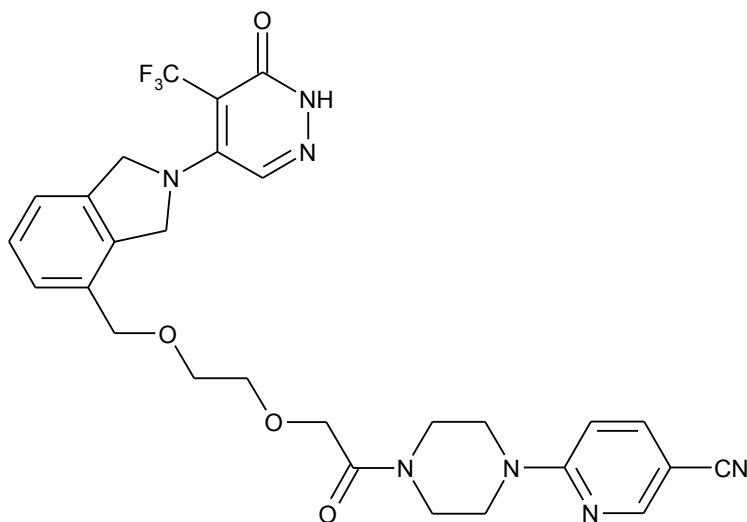
Стадія 5: Синтез 3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бутанової кислоти

5 Розчин 3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бутанової кислоти в ДХМ (3 мл) і ТФО (0,3 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи Н₂О/СН₃CN, з отриманням 45 мг (88 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 350,12 [M+H]⁺

10 Стадія 6: Синтез 6-[4-[(3R)-3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу і 6-[4-[(3S)-3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

15 Розчин 3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бутанової кислоти (45 мг, 0,13 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (73,5 мг, 0,19 ммоль, 1,50 екв.), DIEA (50 мг, 0,39 ммоль, 3,00 екв.), Проміж. спол.-А4 (28,8 мг, 0,13 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Отриманий розчин очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи Н₂О/СН₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з отриманням (після довільного визначення стереохімії) зазначених у заголовку сполук, відповідно, ізомери А (14,4 мг, 22 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 520,52 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,34 (с, 1H), 8,51 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,93 – 7,82 (м, 1H), 6,93 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,47 (м, 1H), 3,82 (к, J=6,1 Гц, 1H), 3,69-3,51 (м, 10H), 3,59-3,48 (м, 1H), 3,21 – 3,16 (м, 1H), 2,59 (дд, J=15,5, 6,7 Гц, 1H), 2,29 (дд, J=15,5, 5,7 Гц, 1H), 2,07 (м, 1H), 1,87(с, 1H), 1,64 (м, 2H), 1,09 (д, J=6,1 Гц, 3H) та ізомеру В (9 мг, 13 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 520,55[M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,34 (с, 1H), 8,51 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,93 – 7,82 (м, 1H), 6,93 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,47 (м, 1H), 3,82 (к, J=6,1 Гц, 1H), 3,69-3,51 (м, 10H), 3,59-3,48 (м, 1H), 3,21 – 3,16 (м, 1H), 2,59 (дд, J=15,5, 6,7 Гц, 1H), 2,29 (дд, J=15,5, 5,7 Гц, 1H), 2,07 (м, 1H), 1,87(с, 1H), 1,64 (м, 2H), 1,09 (д, J=6,1 Гц, 3H).

30 Приклад 124: 6-[4-[2-[2-[(2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іл]метокси)етокси]ацетил]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



35 Стадія 1: Синтез 6-[4-(2-[2-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]етокси]ацетил]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

40 Розчин 2-[(трет-бутилдиметилсиліл)окс]етан-1-олу (1111 мг, 6,30 ммоль, 1 екв.) в ДМФА (10 мл) додавали NaH (302,4 мг, 12,60 ммоль, 2екв...) декількома порціями при 0 градусів. Отриманий розчин перемішували протягом 15 хв при 0 °С. Потім додавали 6-[4-(2-хлорацетил)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил (2001 мг, 7,56 ммоль, 1,2 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом додаткових 4 год. при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш погасили додаванням 10 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3 × 30 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували. Отриманий розчин промивали 3 × 30 мл NaCl (водн.), і органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку,

елюючи EtOAc/петролейним етером (95/5), з отриманням 751 мг (29,5 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 405,22 [M+H]⁺

Стадія 2: Синтез 6-[4-[2-(2-гідроксиетокси)ацетил]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 6-[4-[2-[2-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]етокси]ацетил]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (650 мг, 1,61 ммоль, 1 екв.), TBAF (504,1 мг, 1,93 ммоль, 1,2 екв.) в ТГФ (10 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш погасили додаванням 10 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3 × 30 мл ДХМ, і органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи ДХМ/метанолом (95/5), з отриманням 222 мг (47,6 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 291,14 [M+H]⁺

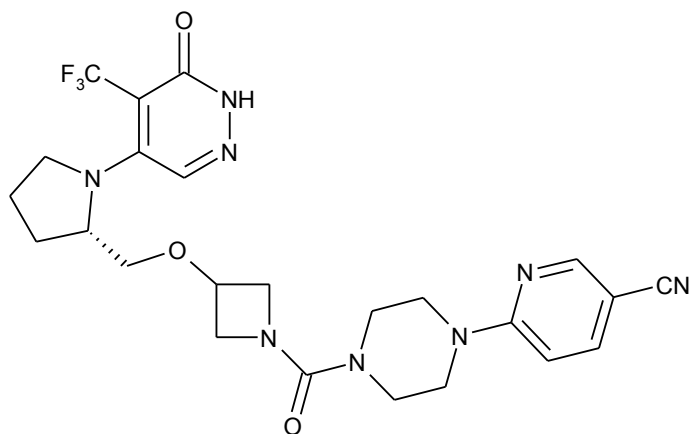
Стадія 3: Синтез 6-(4-[2-[2-[(2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-іл]метокси)етокси]ацетил]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 6-[4-[2-(2-гідроксиетокси)ацетил]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (100,6 мг, 0,35 ммоль, 1,2 екв.) у ТГФ (5 мл) додавали NaH (13,9 мг, 0,58 ммоль, 2 екв.) при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 15 хв при 0 °С. Потім додавали [2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-іл]метилметансульфонат (150 мг, 0,29 ммоль, 1 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом додаткових 2 год. при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш погасили додаванням 10 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3 × 30 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували і висушували над безводним сульфатом натрію. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи ДХМ/метанолом (99/1), з отриманням 33 мг (16 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 714,30 [M+H]⁺

Стадія 4: Синтез 6-(4-[2-[2-[(2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-іл]метокси)етокси]ацетил]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 6-(4-[2-[2-[(2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-4-іл]метокси)етокси]ацетил]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (33 мг, 0,05 ммоль, 1 екв.) в ДХМ (5 мл) і ТФО (0,5 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи Н₂О/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (5,1 мг, 18,9 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 584,22 [M+H]⁺, ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,49 (с, 1Н), 8,47 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,85 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1Н), 7,27 (к, J=4,7 Гц, 3Н), 6,85 (д, J=9,1 Гц, 1Н), 4,99 (с, 2Н), 4,93 (с, 2Н), 4,53 (с, 2Н), 4,19 (с, 2Н), 3,61 (д, J=4,2 Гц, 8Н), 3,49 (м, 4Н).

Приклад 125: 6-[4-(3-[[2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]азетидин-1-карбоніл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез 4-нітрофеніл-4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-карбоксилату

Розчин Проміж. спол.-А4 (1 г, 5,31 ммоль, 1 екв.), DIEA (1,38 г, 10,68 ммоль, 2,01 екв.), 4-нітрофенілкарбонохлоридату (1,07 г, 5,31 ммоль, 1,00 екв.) в ДХМ (20 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (70/30), з отриманням 1,7 г (90 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 354,33 [M+H]⁺

Стадія 2: Синтез 6-[4-(3-гідроксизетидин-1-карбоніл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу
 Розчин 4-нітрофеніл-4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-карбоксилату (1,7 г, 4,81 ммоль, 1 екв.), DIEA (1,25 г, 9,67 ммоль, 2,01 екв.), азетидин-3-олу гідрохлориду (1,05 г, 9,58 ммоль, 1,99 екв.) в бутан-1-олі (20 мл) перемішували протягом 16 год. при 120 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчинили в 30 мл ДХМ. Органічний шар промивали 20 мл насиченого водного розчину хлориду натрію. Органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували під вакуумом. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи ДХМ/метанолом (5/95), з отриманням 600 мг (43 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 288,32 [M+H]⁺

Стадія 3: Синтез трет-бутил-(2S)-2-[[1-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-карбоніл]азетидин-3-іл]окси)метил]піролідін-1-карбоксилату

Розчин 6-[4-(3-гідроксизетидин-1-карбоніл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил (600 мг, 2,09 ммоль, 1,00 екв.), NaN (250 мг, 10,42 ммоль, 4,99 екв.), трет-бутил (2S)-2-[[метансульфонілокси]метил]піролідін-1-карбоксилату (583 мг, 2,09 ммоль, 1 екв.) в ТГФ (30 мл) перемішували протягом 3 днів при 80 °С. Потім реакційну суміш погасили додаванням 30 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3 × 30 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували і висушували над безводним сульфатом натрію. Органічний шар концентрували в вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (90/10), з отриманням 250 мг (25 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 471,56 [M+H]⁺

Стадія 4: Синтез 6-[4-(3-[[1-(2S)-піролідін-2-іл]метокси]азетидин-1-карбоніл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин трет-бутил-(2S)-2-[[1-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-карбоніл]азетидин-3-іл]окси)етил]піролідін-1-карбоксилату (150 мг, 0,32 ммоль, 1 екв.), ТФО (0,3 мл) у ДХМ (5 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 130 мг (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 371,45 [M+H]⁺

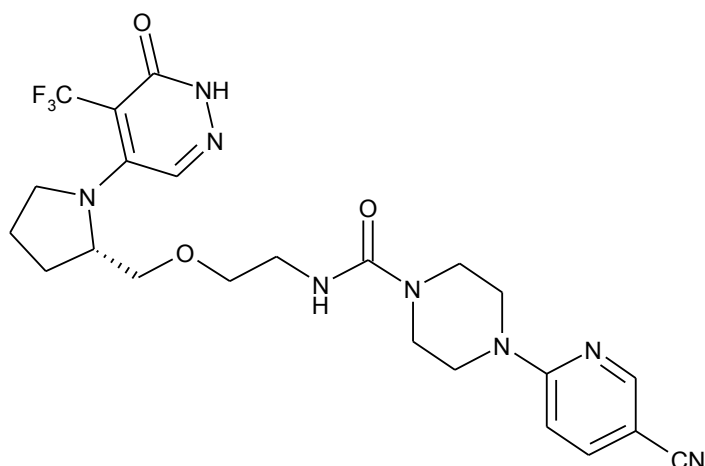
Стадія 5: Синтез 6-[4-(3-[[1-(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]азетидин-1-карбоніл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 6-[4-(3-[[1-(2S)-піролідін-2-іл]метокси]азетидин-1-карбоніл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (120 мг, 0,32 ммоль, 1 екв.), ТЕА (98 мг, 0,97 ммоль, 2,99 екв.), Проміж. спол.-А6 (127,3 мг, 0,39 ммоль, 1,20 екв.) в EtOH (20 мл) перемішували протягом 16 год. при 70 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc, з отриманням 120 мг (56 %) зазначеної в заголовку сполуки в вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 663,78 [M+H]⁺

Стадія 6: Синтез 6-[4-(3-[[1-(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]азетидин-1-карбоніл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 6-[4-(3-[[1-(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]азетидин-1-карбоніл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (120 мг, 0,18 ммоль, 1 екв.), ТФО (0,8 мл) у ДХМ (8 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи Н₂О/СН₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (35,0 мг, 36,3 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 532,52 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,36 (с, 1H), 8,50 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,92 – 7,82 (м, 1H), 6,91 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,58 (с, 1H), 4,25 (с, 1H), 4,05 (д, J=8,2 Гц, 2H), 3,64-3,44 (м, 10H), 3,32-3,15 (м, 4H), 2,36-2,11 (м, 1H), 1,91 (с, 1H), 1,67 (м, 2H).

Приклад 126: 4-(5-ціанопіридин-2-іл)-N-(2-[[1-(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]етил)піперазин-1-карбоксамід



Стадія 1: Синтез 5-[(2S)-2-[(2-гидроксиетокси)метил]піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин [(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метилметансульфонату (900 мг, 1,91 ммоль, 1,00 екв.) і Cs_2CO_3 (1,868 г, 5,73 ммоль, 3,00 екв.) в етан-1,2-діолі (20 мл) перемішували протягом 6 годин при 80 °С. Реакційну суміш погасили додаванням 150 мл води і екстрагували 300 мл EtOAc, органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1/1) з отриманням 400 мг (48 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-MC (IEP, m/z): 438,53 [M+H]⁺

Стадія 2: Синтез 5-[(2S)-2-[(2-азидоетокси)метил]піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-[(2S)-2-[(2-гидроксиетокси)метил]піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (400 мг, 0,91 ммоль, 1,00 екв.), DBU (278 мг, 1,83 ммоль, 3,00 екв.) і DPPA (502 мг, 1,82 ммоль, 2,00 екв.) в толуені (5 мл) перемішували протягом 5 год. при 80 °С. Після додавання EtOAc 300 мл до отриманого розчину отриману суміш промивали 2 × 100 мл карбонату натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (3/7) з отриманням 320 мг (76 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-MC (IEP, m/z): 463,54 [M+H]⁺

Стадія 3: Синтез 5-[(2S)-2-[(2-аміноетокси)метил]піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-[(2S)-2-[(2-азидоетокси)метил]піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (320 мг, 0,69 ммоль, 1,00 екв.) і паладію на вугіллі (80 мг) в метанолі (20 мл) перемішували 5 год. при 60 °С в атмосфері водню. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 260 мг (86 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердих речовин зеленого кольору. PX-MC (IEP, m/z): 437,54 [M+H]⁺

Стадія 4: Синтез 4-нітрофеніл-4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-карбоксилату

Розчин Проміж. спол.-A4 (1 г, 3,83 ммоль, 1,00 екв.), TEA (1,36 г, 13,44 ммоль, 3,50 екв.) і 4-нітрофенілкарбонохлоридату (773 мг, 3,84 ммоль, 1,00 екв.) в ДХМ (50 мл) перемішували 1 год. при 25 °С. Потім додавали 5 мл EA. Тверді речовини збирали фільтрацією з отриманням 1 г (74 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердих речовин світло-жовтого кольору. PX-MC (IEP, m/z): 354,33 [M+H]⁺

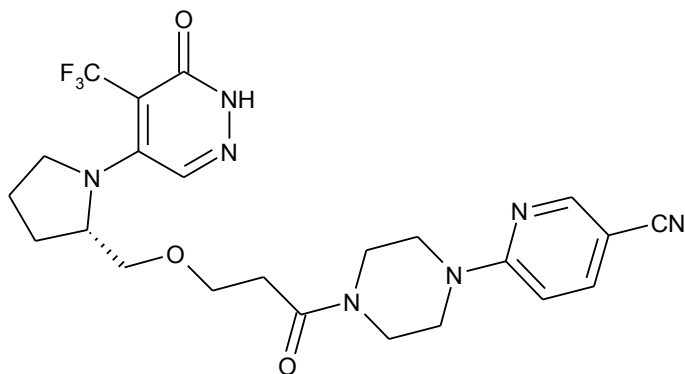
Стадія 5: Синтез 4-(5-ціанопіридин-2-іл)-N-(2-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]етил)піперазин-1-карбоксаміду

Розчин 5-[(2S)-2-[(2-аміноетокси)метил]піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (250 мг, 0,57 ммоль, 1,00 екв.), карбонату калію (237 мг, 1,71 ммоль, 3,00 екв.) і 4-нітрофеніл-4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-карбоксилату (364 мг, 1,03 ммоль, 1,80 екв.) в ДМФА (4 мл) перемішували 5 год. при 80 °С. Реакційну суміш розводили H_2O (200 мл). Отриманий розчин екстрагували EtOAc 3 × 150 мл, потім органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc з отриманням 322 мг (86 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії. PX-MC (IEP, m/z): 651,77 [M+H]⁺

Стадія 6: Синтез 4-(5-ціанопіридин-2-іл)-N-(2-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]етил)піперазин-1-карбоксаміду

Розчин 4-(5-ціанопіридин-2-іл)-N-(2-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]етил)піперазин-1-карбоксаміду (300 мг, 0,46 ммоль, 1,00 екв.) і ТФО/ДХМ (12 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували 1 год. при 25 °С. Значення рН розчину доводили до 8 за допомогою NH₃/CH₃ОН. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з виходом зазначеної в заголовку сполуки 88,2 мг (37 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 521,2 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,43-8,42 (д, J=1,6, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,79-7,75 (м, 1H), 7,21-6,86 (м, 1H), 4,62-4,59(д, 1H), 3,79 – 3,71 (м, 4H), 3,66-3,64 (м, 2H), 3,60 – 3,42 (м, 8H), 3,43 – 3,26 (м, 2H), 2,26-2,23 (т, J=6,4 Гц, 1H), 2,01-1,99 (т, J=5,4 Гц, 1H), 1,74-1,70 (м, 2H).

Приклад 127: 4-(5-ціанопіридин-2-іл)-N-(2-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]етил)піперазин-1-карбоксамід



Стадія 1: Синтез 4-бром-5-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин Проміж. спол.-А8 (5,6 г, 14,58 ммоль, 1,00 екв.), ТЕА (2,95 г, 29,15 ммоль, 2,00 екв.) і [(2S)-піролідін-2-іл] метанолу (1,47 г, 14,53 ммоль, 1,00 екв.) в етанолі (200 мл) перемішували протягом 1 год. при 80 °С. Отриманий розчин екстрагували EtOAc 3 × 50 мл. Потім органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі з отриманням 5 г (85 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХ-МС (ІЕР, m/z): 405,37 [M+H]⁺

Стадія 2: Синтез 5-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]-3-оксо-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-4-карбонітрилу

Розчин 4-бром-5-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (2 г, 4,95 ммоль, 1,00 екв.) і CuCN (1,3 г, 3,00 екв.) в NMP (10 мл) перемішували протягом 2 год. при 120 °С. Отриманий розчин екстрагували 3 × 30 мл етеру, і органічні шари об'єднували. Залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1/0) з отриманням 680 мг (39 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 351,49 [M+H]⁺

Стадія 3: Синтез 3-[[2-(5-ціано-6-оксо-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метокси]пропаноату

Розчин 5-[1-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-3-оксо-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-4-карбонітрилу (360 мг, 0,90 ммоль, 1,00 екв.), Cs₂CO₃ (368 мг, 1,13 ммоль, 1,10 екв.) і трет-бутил-проп-2-еноату (659 мг, 5,14 ммоль, 5,00 екв.) у CH₃CN (20 мл) перемішували 2 днів при 40 °С. Залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1/2) з отриманням 130 мг (27 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білих твердих речовин. РХ-МС (ІЕР, m/z): 479,66 [M+H]⁺

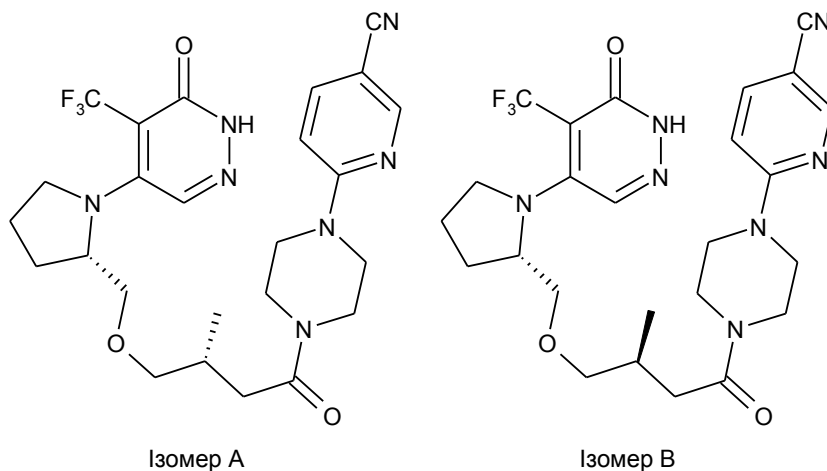
Стадія 4: Синтез 3-[[2-(5-ціано-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідін-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Розчин трет-бутил-3-[[2-(5-ціано-6-оксо-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідін-2-іл]метокси]пропаноату (130 мг, 0,27 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (20 мл) перемішували протягом 1 год. при 25 °С. Сирий продукт очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN (1/1), з отриманням 70 мг (88 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білих твердих речовин. РХ-МС (ІЕР, m/z): 293,29 [M+H]⁺.

Стадія 5: Синтез 5-[(2S)-2-[(3-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]метил)піролідин-1-іл]-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-карбонітрилу

Розчин 3-[[[(2S)-1-(5-ціано-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл]метокси]пропанової кислоти (60 мг, 0,21 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (80 мг, 0,21 ммоль, 1,00 екв.), DIEA (108 мг, 0,84 ммоль, 4,00 екв.) і Проміж. спол.-А4 (55 мг, 0,21 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом 1 год. при 25 °С. Сирий продукт очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з виходом зазначеної в заголовку сполуки 18,7 мг (20 %) у вигляді білих твердих речовин. РХ-МС (ІЕР, m/z): 463,19 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 400 МГц) δ: 8,42 (дд, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,76 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=9,1, 0,8 Гц, 1H), 4,70 (діастереотопн., 1H), 4,03 (діастереотопн., 1H), 3,78-3,58 (дд, J=6,3, 4,9 Гц, 13H), 2,67-2,63 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,17 – 1,95 (м, 4H).

Приклад 128: 6-[4-[(3R)метил-4-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і 6-[4-[(3S)метил-4-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез метил-(2E)-4-бром-3-метилбут-2-еноат

Розчин метил-3-метилбут-2-еноату (5 г, 43,80 ммоль, 1,00 екв.), NBS (8,5 г, 47,76 ммоль, 1,09 екв.) і ВРО (1,1 г, 4,29 ммоль, 0,10 екв.) в CCl₄ (200 мл) перемішували протягом ночі при 80 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:10). Це дало 6 г (71 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді масла. РХ-МС (m/z): 190.

Стадія 2: Синтез (2E)-3-метил-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бут-2-еноату

Розчин 5-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1,6 г, 4,07 ммоль, 1,00 екв.), метил-(2E)-4-бром-3-метилбут-2-еноату (870 мг, 4,51 ммоль, 1,11 екв.), Rockphos (574 мг), Cs₂CO₃ (2,7 г, 8,29 ммоль, 2,04 екв.) і Pd₂(dba)₃CHCl₃ (870 мг) в діоксані (30 мл) перемішували протягом 20 год. при 100 °С в інертній атмосфері азоту. Отриманий розчин розбавляли 200 мл EtOAc. Отриману суміш промивали 2 × 50 мл води і 1 × 50 мл сольового розчину. Органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:2). Це дало 1,3 г (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 506,23 [M+H]⁺

Стадія 3: Синтез 3-метил-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бутаноату

Розчин метил (2E)-3-метил-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бут-2-еноату (1,3 г, 2,57 ммоль, 1,00 екв.) і паладію на вугіллі (200 мг) в ДХМ (30 мл) і метанолі (30 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі в атмосфері інертного водню. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:2). Це дало 1 г (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 508,24 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез 3-метил-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бутанової кислоти

До перемішаного розчину метил-3-метил-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бутаноату (330 мг, 0,65 ммоль, 1,00 екв.) в ТГФ (6 мл) і воді (2 мл) додавали LiOH·H₂O (100 мг, 2,38 ммоль, 3,67 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 5 год. при кімнатній температурі. Значення pH розчину доводили до 1 розчином хлороводню (1 М). Отриманий розчин розбавляли 200 мл EtOAc. Отриману суміш промивали 2 × 50 мл сольового розчину. Органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Це дало 300 мг (неочищеного) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді олії. PX-МС (IEP, m/z): 494,23 [M+H]⁺.

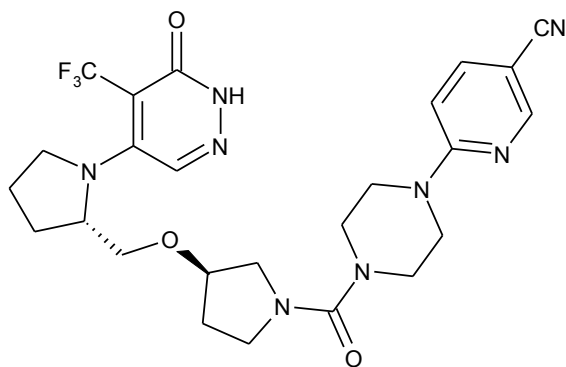
Стадія 5: Синтез 3-метил-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бутанової кислоти

Розчин 3-метил-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бутанової кислоти (300 мг, 0,61 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (10 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Це дало 200 мг (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. PX-МС (IEP, m/z): 364,15 [M+H]⁺.

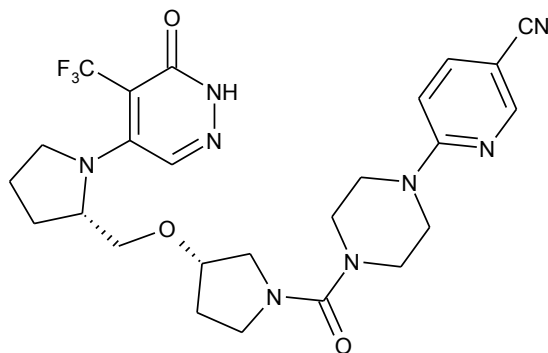
Стадія 6: Синтез 6-[4-[(3R)-метил-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу і 6-[4-[(3S)-метил-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

До перемішаного розчину 3-метил-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бутанової кислоти (200 мг, 0,55 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (10 мл) додавали Проміж. спол.-А4 (125 мг, 0,66 ммоль, 1,21 екв.), DIPEA (0,5 мл) і HATU (280 мг, 0,74 ммоль, 1,34 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ з виходом (після довільного визначення стереохімії) зазначених у заголовку сполук, відповідно, ізомери А (47,7 мг, 73 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (IEP, m/z): 534,35 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,45 (дд, J=2,3, 0,8 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,78 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=9,1, 0,8 Гц, 1H), 4,73 – 4,63 (м, 1H), 3,78 – 3,62 (м, 8H), 3,59 – 3,53 (м, 2H), 3,43 – 3,35 (м, 4H), 2,45 (к, J=8,8 Гц, 1H), 2,29 – 2,13 (м, 3H), 2,07 – 1,97 (м, 1H), 1,83 – 1,61 (м, 2H), 0,95 (д, J=6,4 Гц, 3H). Rt=4,919 хв (CHIRALPAK IG-3, 0,46*10 см, 3 мкм, MtBE (0,1 % DEA): MeOH=90:10, 1,0 мл/хв) і ізомеру В (41,3 мг, 64 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (IEP, m/z): 534,15 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,45 (дд, J=2,3, 0,8 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,78 (дд, J=9,1, 2,3 Гц, 1H), 6,89 (дд, J=9,1, 0,8 Гц, 1H), 4,68 (кд, J=7,9, 2,7 Гц, 1H), 3,79 – 3,65 (м, 8H), 3,64 – 3,57 (м, 2H), 3,46 (дд, J=9,1, 4,2 Гц, 1H), 3,43 – 3,34 (м, 2H), 3,25 (дд, J=9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,47 (к, J=9,0 Гц, 1H), 2,29 – 2,14 (м, 3H), 2,06 – 1,98 (м, 1H), 1,83 – 1,62 (м, 2H), 0,90 (д, J=6,3 Гц, 3H). Rt=6,472 хв (CHIRALPAK IG-3, 0,46*10 см, 3 мкм, MtBE (0,1 % DEA):MeOH=90:10, 1,0 мл/хв).

Приклад 129: 6-[4-[(3R)-3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]піролідин-1-карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і 6-[4-[(3S)-3-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]піролідин-1-карбоніл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Ізомер А



Ізомер В

Стадія 1: Синтез 4-нітрофеніл-4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-карбоксилату

Розчин Проміж. спол.-А4 (500 мг, 2,23 ммоль, 1,00 екв.) і TEA (676 мг, 6,68 ммоль, 3,00 екв.) в ДХМ (10 мл), потім додавали 4-нітрофенілкарбонохлоридат (450 мг, 2,23 ммоль, 1,00 екв.), потім отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин розбавляли 10 мл води, екстрагували 2 × 10 мл ДХМ, і органічні шари об'єднували, промивали 1 × 10 мл сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, а потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером, з отриманням 520 мг (66 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 354,11 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез 6-[4-(3-гідроксипіролідін-1-карбоніл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин піролідін-3-ол гідрохлориду (175 мг, 1,42 ммоль, 1,00 екв.), 4-нітрофеніл-4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-карбоксилату (500 мг, 1,42 ммоль, 1,00 екв.) і карбонату калію (390 мг, 2,82 ммоль, 2,00 екв.) в ДМФА (5 мл) перемішували протягом 2 год. при 80 °С, а потім отриманий розчин розбавляли 15 мл води, екстрагували 3 × 15 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували, промивали 1 × 15 мл сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, а потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером, з отриманням 280 мг (66 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 302,15 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез трет-бутил-(2S)-2-[[1-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-карбоніл]піролідін-3-іл]окси]метилпіролідін-1-карбоксилату

Розчин 6-[4-(3-гідроксипіролідін-1-карбоніл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (400 мг, 1,33 ммоль, 1,00 екв.) у ДМФА (8 мл), а потім додавали гідрид натрію (159 мг, 6,62 ммоль, 3,00 екв.), потім отриманий розчин перемішували протягом 15 хв при кімнатній температурі, а потім додавали трет-бутил-(2S)-2-[(метансульфонілокси)метил]піролідін-1-карбоксилат (556 мг, 1,99 ммоль, 1,50 екв.), отриманий розчин перемішували протягом 12 год. при 80 °С на масляній бані, потім отриманий розчин погасили додаванням 15 мл води, екстрагували 3 × 15 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували, промивали 1 × 15 мл сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію, і концентрували у вакуумі, а потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc, з отриманням 85 мг (13 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 485,28 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез 6-[4-(3-[[2S]-піролідін-2-іл]метокси]піролідін-1-карбоніл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин трет-бутил (2S)-2-[[1-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-карбоніл]піролідін-3-іл]окси]метилпіролідін-1-карбоксилату (85 мг, 0,18 ммоль, 1,00 екв.) і ТФО (0,2 мл) у ДХМ (1,0 мл) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 56 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної олії жовтого кольору. PX-МС (ІЕР, m/z): 385,23 [M+H]⁺.

Стадія 5: Синтез 6-[4-(3-[[2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піролідін-1-карбоніл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

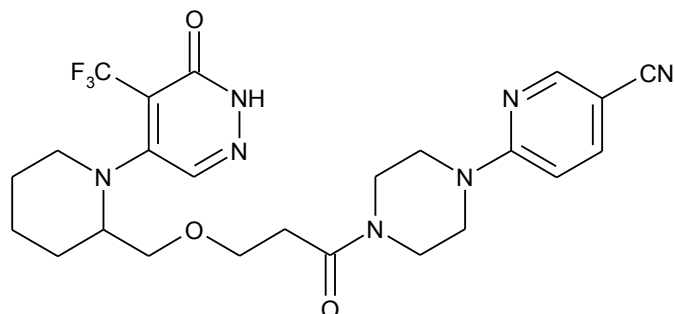
Розчин Проміж. спол.-А6 (47,7 мг, 0,15 ммоль, 1,00 екв.), 6-[4-(3-[[2S)-піролідін-2-іл]метокси]піролідін-1-карбоніл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (50 мг, 0,13 ммоль, 1,00 екв.) і TEA (51,7 мг, 0,51 ммоль, 3,00 екв.) в етанолі (5 мл) перемішували протягом 1 год. при 60 °С, а потім отриманий розчин концентрують у вакуумі, а потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи ДХМ/метанолом (15:1), з отриманням 89 мг (91 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 677,31 [M+H]⁺.

Стадія 6: Синтез 6-[4-[(3R)-3-[[2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піролідін-1-карбоніл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу і 6-[4-[(3S)-3-[[2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піролідін-1-карбоніл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 6-[4-(3-[[2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]піролідін-1-карбоніл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (85 мг, 0,13 ммоль, 1 екв.) і ТФО (1 мл) в ДХМ (5 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі, а потім залишок очищали препаративною ВЕРХ з виходом (після довільного визначення стереохімії) зазначених у заголовку сполуки, відповідно, ізомери А (14,1 мг, 20,5%) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 547,15 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц): δ 8,43 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,78 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,67- 4,61 (м, 1H), 4,07 (с, 1H), 3,80-3,65 (м, 6H), 3,57-3,35 (м, 7H), 3,33-3,26 (м, 3H), 2,27 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 2,03-1,82 (м, 3H), 1,81-1,56 (м, 2H); tR = 3,580 хв (CHIRALPAK AS-3, 0,46*100 мм; 3 мкм, EtOH(0,1%DEA), 4,0

мл/хв) та ізомеру В (9,7 мг, 14,1%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 547,15 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц): δ 8,43 (д, J = 2,4, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,78 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 4,65-4,61 (м, 1H), 4,09 (с, 1H), 3,81-3,66 (м, 6H), 3,57 (дд, J = 12,0, 4,2 Гц, 1H), 3,47- 3,34 (м, 6H), 3,31-3,24 (м, 3H), 2,26 (дт, J = 13,8, 6,7 Гц, 1H), 2,06-1,97 (м, 2H), 1,93-1,55 (м, 3H). tR = 2,821 хв (CHIRALPAK IA, 0,46*55 см; 5 мкм, EtOH (0,1%DEA), 4,0 мл/хв).

Приклад 130: 6-[4-[3-([1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піперидин-2-іл]метокси)пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил.



Стадія 1: Синтез 4-бром-5-[2-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону.

Розчин (піперидин-2-іл)метанолу (2 г, 17,3 ммоль, 1,00 екв.), DIEA (9 г, 69,6 ммоль, 4,00 екв.), Проміж. спол.-А8 (6,6 г, 17,2 ммоль, 1,00 екв.) в ІПС (30 мл) перемішували протягом 12 год при 100 °С. Розчинник концентрують у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:2), з отриманням 4,17 г (58%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 418,12 [M+H]⁺

Стадія 2: Синтез метил-3-[[1-(5-бром-6-оксо-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піперидин-2-іл]метокси]пропаноату

Розчин 4-бром-5-[2-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (830 мг, 2,00 ммоль, 1,00 екв.), Cs₂CO₃ (1300 мг, 4 ммоль, 2,00 екв.), метилпропіл-2-еноату (720 мг, 8,00 ммоль, 4,00 екв.) у ДМФА (15 мл) перемішували протягом 16 год при кімнатній температурі. Отриманий розчин погасили 60 мл H₂O, потім розчин екстрагували EtOAc (3 x 60 мл), і органічні шари об'єднували. Розчин висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (20:80), з отриманням 800 мг (95%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 504,16 [M+H]⁺

Стадія 3: Синтез метил-3-([1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піперидин-2-іл]метокси)пропаноату.

Розчин метил-3-[[1-(5-бром-6-оксо-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піперидин-2-іл]метокси]пропаноату (750 мг, 1,49 ммоль, 1,00 екв.), CuI (30 мг, 0,16 ммоль, 0,10 екв.), етил-2,2-дифтор-2-сульфоацетату (1,5 г, 7,28 ммоль, 5,00 екв.) в ДМФА (10 мл) перемішували протягом 5 год при 80 °С. Отриманий розчин погасили 30 мл H₂O, потім розчин екстрагували EtOAc (3 x 30 мл), і органічні шари об'єднували. Розчин висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (30:70), з отриманням 750 мг (80%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 494,23 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез 3-([1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піперидин-2-іл]метокси)пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин метил-3-([1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піперидин-2-іл]метокси)пропаноату (750 мг, 1,52 ммоль, 1,00 екв.), води (2 мл), LiOH (180 мг, 7,52 ммоль, 5,00 екв.) в ТГФ (10 мл) перемішували протягом 2 год при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 500 мг (66%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 480,23 [M+H]⁺

Стадія 5: Синтез 6-[4-[3-([1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піперидин-2-іл]метокси)пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу.

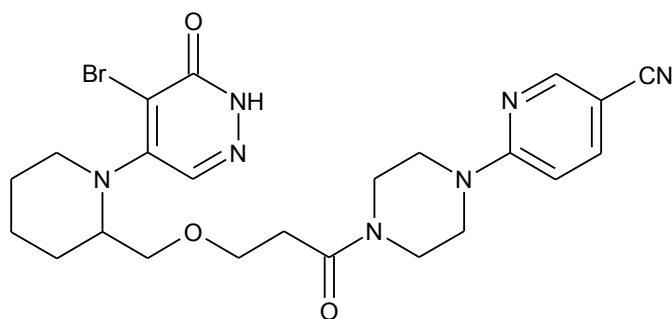
Розчин 3-([1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піперидин-2-іл]метокси)пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (500 мг, 1,04 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (520 мг, 1,37 ммоль, 1,30 екв.), DIEA (270 мг, 2,09 ммоль, 2,00 екв.), Проміж. спол.-А4 (200 мг, 1,06 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 1 год при кімнатній

температурі. Отриманий розчин погасили 20 мл H₂O, потім розчин екстрагували EtOAc (3 x 30 мл), і органічні шари об'єднували. Розчин висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 550 мг (81%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини РХ-МС (ІЕР, m/z): 650,31 [M+H]⁺

Стадія 6: Синтез 6-[4-[3-([1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піперидин-2-іл)метокси]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу.

Розчин 6-[4-[3-([1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піперидин-2-іл)метокси]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (550 мг, 0,85 ммоль, 1,00 екв.), ТФО (2 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (57,0 мг, 13,1%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 520,30 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ: 12,53 (с, 1H), 8,51 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,92 – 7,87 (м, 2H), 6,93 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 3,96 (с, 1H), 3,79 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 3,66 – 3,42 (м, 12H), 3,24 – 3,20 (м, 1H), 2,49 – 2,43 (м, 2H), 1,84 – 1,73 (м, 3H), 1,71 – 1,52 (м, 3H).

Приклад 131: 6-(4-(3-((1-(5-бром-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піперидин-2-іл)метокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил.



Стадія 1: 3-((1-(5-бром-6-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піперидин-2-іл)метокси)пропанова кислота.

Розчин метил-3-((1-(5-бром-6-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піперидин-2-іл)метокси)пропаноату (503 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.), води (2 мл), LiOH (120 мг, 5,00 ммоль, 5,00 екв.) в ТГФ (10 мл) перемішували протягом 2 год при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 395 мг (81%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 490,14 [M+H]⁺.

Стадія 2: 6-(4-(3-((1-(5-бром-6-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піперидин-2-іл)метокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил.

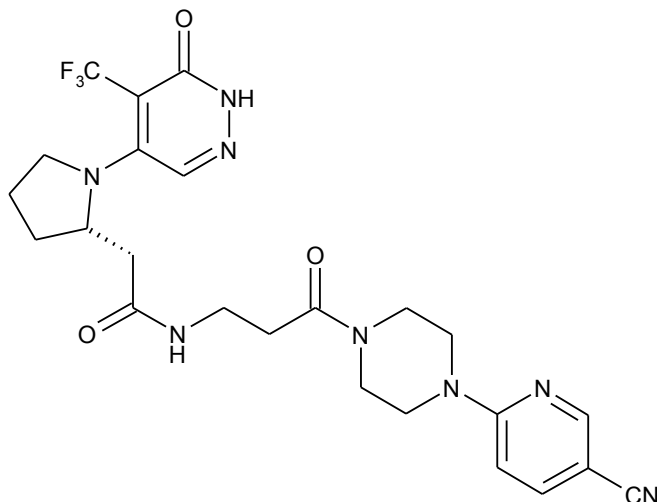
Розчин 3-((1-(5-бром-6-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піперидин-2-іл)метокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрилу (395 мг, 0,80 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (365 мг, 0,96 ммоль, 1,20 екв.), DIEA (230 мг, 1,60 ммоль, 2,00 екв.), Проміж. спол.-А4 (150 мг, 0,80 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Отриманий розчин погасили 20 мл H₂O, потім розчин екстрагували EtOAc (3 x 30 мл), і органічні шари об'єднували. Розчин висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 417 мг (79%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини РХ-МС (ІЕР, m/z): 660,24 [M+H]⁺.

Стадія 3: 6-(4-(3-((1-(5-бром-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піперидин-2-іл)метокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил.

Розчин 6-(4-(3-((1-(5-бром-6-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піперидин-2-іл)метокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрилу (417 мг, 0,63 ммоль, 1,00 екв.), ТФО (2 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (32,5 мг, 30,1%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 532,25 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ: 12,68 (с, 1H), 8,51 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,89 (дд, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 6,93 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,83 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 3,68 – 3,66 (м,

4H), 3,65 – 3,40 (м, 8H), 3,26 – 3,20 (м, 1H), 2,49 – 2,43 (м, 2H), 1,84 – 1,52 (м, 6H).

Приклад 132: N-[3-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропіл]-2-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]ацетамід



5

Стадія 1: Синтез трет-бутил-N-[3-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропіл]карбамату

Розчин Проміж. спол.-A4 (500 мг, 2,23 ммоль, 1,00 екв.), DIEA (863 мг, 6,68 ммоль, 3,00 екв.), НАТУ (1,27 г, 3,34 ммоль, 1,50 екв.), 3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]пропанової кислоти (422 мг, 2,23 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (5 мл) перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Отриманий розчин очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, з отриманням 620 мг (78%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 360,20 [M+H]⁺

Стадія 2: Синтез 6-[4-(3-амінопропаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу гідрохлориду
Розчин трет-бутил-N-[3-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропіл] карбамат (610 мг, 1,70 ммоль, 1,00 екв.) у хлороводні/діоксані (5 мл, 1,00 екв.) перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі. Отриманий розчин концентрували в вакуумі з отриманням 260 мг (52%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 260,14 [M+H]⁺

Стадія 3: Синтез 2-[(2S)-піролідин-2-іл]оцтової кислоти гідрохлориду
Розчин 2-[(2S)-1-[(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл]оцтової кислоти (200 мг, 0,87 ммоль, 1,00 екв.) у хлороводні/діоксані (5 мл) перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 160 мг (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 130,08 [M+H]⁺

Стадія 4: Синтез 2-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]оцтової кислоти

Розчин 2-(піролідин-2-іл)оцтової кислоти гідрохлориду (160 мг, 0,97 ммоль, 1,00 екв.), Проміж. спол.-A6 (319 мг, 0,97 ммоль, 1,00 екв.), TEA (195 мг, 1,93 ммоль, 2,00 екв.) в етанолі (5 мл) перемішували протягом 2 год при 80 °C. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи ДХМ/метанолом (9/1), з отриманням 320 мг (79%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 422,16 [M+H]⁺

Стадія 5: Синтез 2-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]оцтової кислоти

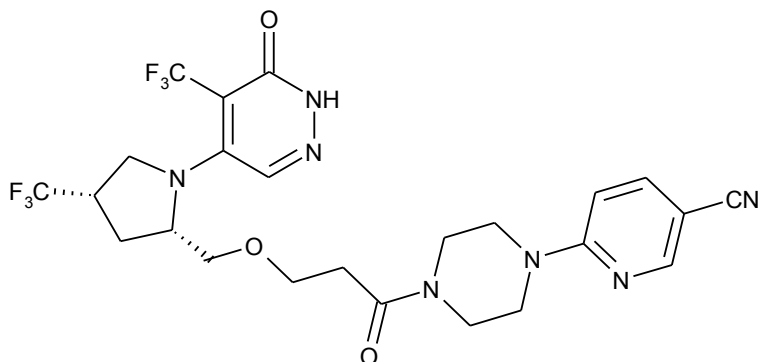
Розчин 2-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]оцтової кислоти (310 мг, 0,74 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (5 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, з отриманням 80 мг (37%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 292,08 [M+H]⁺

Стадія 6: Синтез N-[3-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропіл]-2-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]ацетаміду

Розчин 2-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]оцтової кислоти (60 мг, 0,21 ммоль, 1,00 екв.), DIEA (80 мг, 0,62 ммоль, 3,00 екв.), НОВТ (42 мг, 0,31 ммоль, 1,50 екв.), EDCI (59,4 мг, 0,31 ммоль, 1,50 екв.), 6-[4-(3-амінопропаноїл)піперазин-1-

іл]піридин-3-карбонітрилу гідрохлориду (122 мг, 0,41 ммоль, 2,00 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом 12 год при кімнатній температурі. Отриманий розчин очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки аміду (30,2 мг, 28%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 533,52 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12,45 (с, 1H), 8,51 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,07 (т, $J = 5,8$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,89 (дд, $J = 9,1, 2,3$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 4,52 (т, $J = 6,7$ Гц, 1H), 3,72-3,66 (м, 4H), 3,58 – 3,49 (м, 5H), 3,27 -3,20 (м, 3H), 2,51 – 2,41 (м, 3H), 2,26 (дд, $J = 13,9, 7,9$ Гц, 1H), 2,17 – 2,09 (м, 1H), 1,89 (с, 1H), 1,79 – 1,65 (м, 2H).

Приклад 133: 6-[4-(3-[[2S,4S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-4-(трифторметил)піролідін-2-іл]метокси]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез трет-бутил-(2S,4S)-2-(гідроксиметил)-4-(трифторметил)піролідін-1-карбоксилату

В атмосфері азоту розчину (2S, 4S)-1-[(трет-бутоксикарбоніл]-4-(трифторметил)піролідін-2-карбонової кислоти (1,5 г, 5,30 ммоль, 1,00 екв.) і ВНЗТГФ (7 мл, 4,00 екв., 1М) в ТГФ (20 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, а потім реакційну суміш погасили додаванням 20 мл води, екстрагували 4x20 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували, промивали 1x20 мл сольового розчину, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з отриманням 1,35 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної олії жовтого кольору. РХ-МС (ІЕР, m/z): 270,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 2: Синтез [(2S,4S)-4-(трифторметил)піролідін-2-іл]метанолу гідрохлориду

Розчин трет-бутил (2S,4S)-2-(гідроксиметил)-4-(трифторметил)піролідін-1-карбоксилату (1,35 г, 5,01 ммоль, 1,00 екв.) у хлороводні/діоксані (15 мл, 4М) перемішували протягом 1,5 год при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин концентрують у вакуумі з отриманням 1,2 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 170,07 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 3: Синтез 5-[(2S,4S)-2-(гідроксиметил)-4-(трифторметил)піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин [(2S,4S)-4-(трифторметил)піролідін-2-іл]метанолу гідрохлориду (1,1 г, 5,35 ммоль, 1,00 екв.), TEA (1,08 г, 10,67 ммоль, 2,00 екв.) і Проміж. спол.-А6 (1,76 г, 5,35 ммоль, 1,00 екв.) в етанолі (15 мл) перемішували протягом 1 год при 60 °C, а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі, а потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:3), з отриманням 1,3 г (53%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-коричневої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 462,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 4: Синтез метил-3-[[2-(2S,4S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-4-(трифторметил)піролідін-2-іл]метокси]пропаноату

Розчин 5-[(2S,4S)-2-(гідроксиметил)-4-(трифторметил)піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (600 мг, 1,30 ммоль, 1,00 екв.), Cs_2CO_3 (1,27 г, 3,90 ммоль, 3,00 екв.) і метилпропіл-2-еноату (559 мг, 6,49 ммоль, 5,00 екв.) в MeCN (15 мл) перемішували протягом 3 год при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі, а потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:3), з отриманням 374 мг (53%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 548,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 5: Синтез метил-3-[[2-(2S,4S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-4-(трифторметил)піролідін-2-іл] метокси]пропаноату

Розчин метил-3-[[2-(2S,4S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-

дигідропіридазин-4-іл]-4-(трифторметил)піролідин-2-іл]метокси]пропаноату (374 мг, 0,68 ммоль, 1,00 екв.) і ТФО (1 мл) в ДХМ (5 мл) перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 250 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної олії світло-жовтого кольору. РХ-МС (ІЕР, m/z): 418,11 [M+H]⁺.

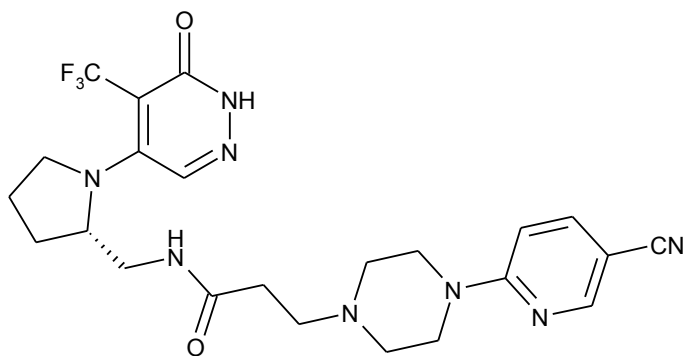
5 Стадія 6: Синтез 3-[[[(2S,4S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-4-(трифторметил)піролідин-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Розчин метил-3-[[[(2S,4S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-4-(трифторметил)піролідин-2-іл]метокси]пропаноату (250 мг, 0,60 ммоль, 1,00 екв.) і LiOH (76 мг, 3,17 ммоль, 3,00 екв.) в ТГФ (10 мл) і води (2 мл) перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин розбавляли 3 мл води, екстрагували 2х5 мл EtOAc, і водні шари об'єднували, і значення рН водних шарів доводили до 4 за допомогою розчину хлороводню (1 М), а потім отриманий водний розчин екстрагували 2х5 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з отриманням 180 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтого неочищеної олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 404,10 [M+H]⁺.

15 Стадія 7: Синтез 6-[4-(3-[[[(2S,4S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-4-(трифторметил)піролідин-2-іл]метокси]пропаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 3-[[[(2S,4S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-4-(трифторметил)піролідин-2-іл]метокси]пропанової кислоти (170 мг, 0,42 ммоль, 1 екв.), DIEA (163,4 мг, 1,26 ммоль, 3,00 екв.), НАТУ (160,3 мг, 0,42 ммоль, 1,00 екв.) і Проміж. спол.-А4 (87,3 мг, 0,46 ммоль, 1,10 екв.) в ДМФА (10 мл) перемішували протягом 40 хв при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин екстрагували 3х50 мл EtOAc, промивали 3х50 мл сольового розчину, і органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, а потім залишок очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (25,1 мг, 10,38%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 574,05 [M+H]⁺. ¹H ЯМР: (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,42 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,77 (дд, J = 9,2, 2,4 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,74 (дт, J = 11,0, 5,5 Гц, 1H), 3,79-3,61 (м, 12H), 3,53-3,47 (м, 2H), 3,08 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 2,64 (дд, J = 11,6, 5,2 Гц, 2H), 2,43-2,40 (м, 1H), 1,92 (тд, J = 12,2, 8,3 Гц, 1H).

30 Приклад 134: (S)-3-(4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл)-N-((1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метил)пропанамід



35 Стадія 1: Синтез етил-3-(4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл)пропаноату

Розчин етилпроп-2-еноату (600 мг, 5,99 ммоль, 1,20 екв.), Проміж. спол.-А4 (940 мг, 4,99 ммоль, 1,00 екв.) в етанолі (10 мл) перемішували протягом 5,5 год при 80 °С. Отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 1,29 г неочищеної зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 289,16 [M+H]⁺.

40 Стадія 2: Синтез 3-(4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл)пропанової кислоти

Розчин етил-3-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]пропаноату (1,56 г, 5,41 ммоль, 1,00 екв.), LiOH (648 мг, 27,06 ммоль, 5,00 екв.), води (3 мл) в метанолі (15 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Значення рН розчину доводили до 5 розчином хлороводню. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи ДХМ/метанолом (10:1), з отриманням 687 мг (49%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини РХ-МС (ІЕР, m/z): 261,13 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез 5-[(2S)-2-(азидометил)піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1 г, 2,54 ммоль, 1,00 екв.), DPPA (1,4

г, 5,09 ммоль, 2,00 екв.), DBU (772,6 мг, 5,07 ммоль, 2,00 екв.) в толуені (15 мл) перемішували протягом 6 годин при 100 °С. Після концентрування у вакуумі залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 1 г (94%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 419,18 [M+H]⁺

5 Стадія 4: Синтез 5-[(2S)-2-(амінометил)піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-[(2S)-2-(азидометил)піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1 г, 2,39 ммоль, 1,00 екв.), паладію на вугіллі (200 мг) в метанолі (15 мл) перемішували протягом 0,5 год при кімнатній температурі в атмосфері Н₂. Тверді речовини відфільтрували. Отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 864 мг неочищеної зазначеної в заголовку сполуки у вигляді чорної олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 393,19 [M+H]⁺

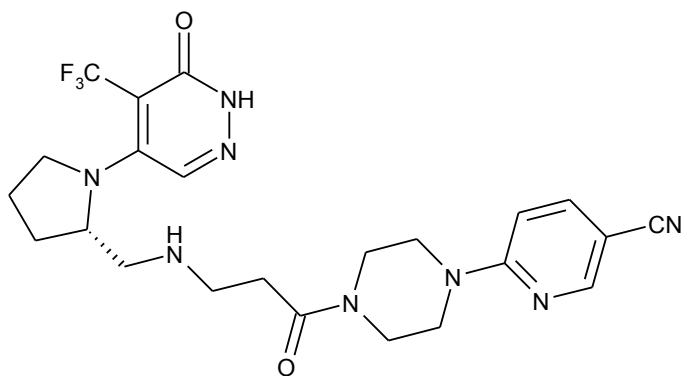
15 Стадія 5: Синтез (S)-3-(4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл)-N-((1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідін-2-іл)метил)пропанаміду

Розчин 3-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]пропанової кислоти (220,22 мг, 0,85 ммоль, 1,10 екв.), 5-[(2S)-2-(амінометил)піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (300 мг, 0,76 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (441 мг, 1,16 ммоль, 1,50 екв.), DIEA (298 мг, 2,31 ммоль, 3,00 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 2 год при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи Н₂О/СН₃CN, з отриманням 224 мг (46%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 635,30 [M+H]⁺

20 Стадія 6: Синтез (S)-3-(4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл)-N-((1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідін-2-іл)метил)пропанаміду

25 Розчин 3-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-N-[[2-(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метил]пропанаміду (202 мг, 0,32 ммоль, 1,00 екв.), ТФО (2 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали препаративною ВЕРХ, елюючи Н₂О/СН₃CN, з виходом зазначеної в заголовку сполуки (105 мг, 65%) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 505,10 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц) δ: 8,41 (дд, J = 2,4, 0,7 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,74 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,87 (дд, J = 9,2, 0,9 Гц, 1H), 4,46 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 3,73 (т, J = 5,2 Гц, 5H), 3,48 (дд, J = 13,8, 4,7 Гц, 1H), 3,38 (д, J = 9,2 Гц, 2H), 2,69 – 2,67 (м, 2H), 2,58 (т, J = 5,2 Гц, 4H), 2,44 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 2,35 – 2,26 (м, 1H), 2,02 (с, 1H), 1,89 – 1,69 (м, 2H).

35 Приклад 135: 6-[4-[3-(((2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл)метил)аміно)пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



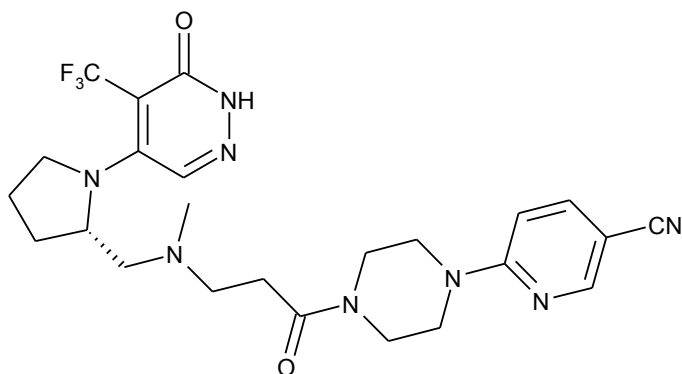
40 Стадія 1: Синтез 6-[4-[3-(((2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл)метил]аміно)пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

45 Розчин 5-[(2S)-2-(амінометил)піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (470 мг, 1,20 ммоль, 1,00 екв.), DIEA (14,45 мг, 0,11 ммоль, 0,10 екв.), 6-[4-(проп-2-еноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (257,5 мг, 1,06 ммоль, 0,95 екв.) в ізопропанолі (10 мл) перемішували протягом 20 год при 100 °С. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 410 мг (54%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 635,31 [M+H]⁺

Стадія 2: Синтез 6-[4-[3-(((2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл)метил)аміно)пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 6-[4-[3-(((2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл)метил)аміно)пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (400 мг, 0,63 ммоль, 1,00 екв.), ТФО (3 мл) в ДХМ (15 мл) перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, з виходом зазначеної в заголовку сполуки (46 мг, 14%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 505,10 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,36 (с, 1H), 8,52 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,89 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 4,34 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 3,86 – 3,60 (м, 4H), 3,56 – 3,50 (м, 5H), 3,20 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 2,88 – 2,53 (м, 4H), 2,49 – 2,43 (м, 2H), 2,13 (с, 1H), 1,90 (с, 1H), 1,67–1,60 (м, 2H).

Приклад 136: (S)-6-(4-(3-(метил((1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метил)аміно)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил.



Стадія 1: Синтез (S) по-третє-бутил-2-(((3-(4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропіламіно)метил)піролідин-1-карбоксилату

Розчин 6-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)нікотинонітрилу (500 мг, 2,07 ммоль, 1,00 екв.), DIEA (26,7 мг, 0,21 ммоль, 0,10 екв.), (S)-трет-бутил-2-(амінометил)піролідин-1-карбоксилату (454,5 мг, 2,27 ммоль, 1,10 екв.) в i-PrOH (10 мл) перемішували протягом 15 год при 100 °C. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 700 мг (76,7%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 443,28 [M+H]⁺

Стадія 2: Синтез (S)-трет-бутил-2-(((3-(4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропіл)(метил)аміно)метил)піролідин-1-карбоксилату.

Розчин (S)-трет-бутил-2-(((3-(4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропіл)(метил)аміно)метил)піролідин-1-карбоксилату (511 мг, 1,15 ммоль, 1,00 екв.), (HCHO)n (312 мг, 3,00 екв.), оцтової кислоти (0,5 мл), NaBH_3CN (218,6 мг, 3,48 ммоль, 3,00 екв.) в метанолі (20 мл) перемішували протягом 20 год при кімнатній температурі. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (40:60), з отриманням 500 мг (95%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 457,29 [M+H]⁺

Стадія 3: Синтез (S)-6-(4-(3-(метил(піролідин-2-ілметил)аміно)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрилу.

Розчин (S)-трет-бутил-2-(((3-(4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропіл)(метил)аміно)метил)піролідин-1-карбоксилату (500 мг, 1,10 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні-діоксані (20 мл) перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували в вакуумі з отриманням 400 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 357,24 [M+H]⁺

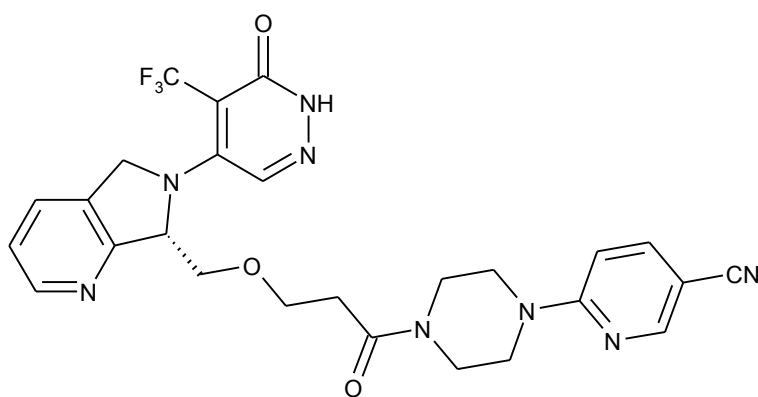
Стадія 4: Синтез (S)-6-(4-(3-(метил((1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метил)аміно)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрилу.

Розчин (S)-6-(4-(3-(метил(піролідин-2-ілметил)аміно)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрилу (400 мг, 1,12 ммоль, 1,00 екв.), ТЕА (339,4 мг, 3,35 ммоль, 3,00 екв.), Проміж. спол.-А6 (479 мг, 1,46 ммоль, 1,30 екв.) в етанолі (20 мл) перемішували протягом 3 год при 70 °C. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (80:20), з отриманням 980 мг неочищеного зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХ-МС (ІЕР, m/z): 649,33 [M+H]⁺

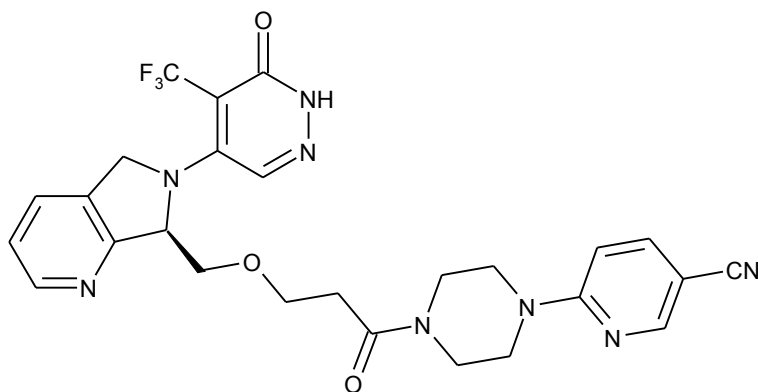
Стадія 5: Синтез (S)-6-(4-(3-(метил((1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метил)аміно)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрилу

Розчин (S)-6-(4-(3-(метил((1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метил)аміно)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрилу (900 мг, 1,39 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (20 мл) перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (38 мг, 5%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 519,10 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, Хлорформ-d) δ 10,81 (с, 1H), 8,44 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,67 (дд, J = 9,0, 2,3 Гц, 1H), 6,64 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 4,33 (к, J = 7,5 Гц, 1H), 3,75 (д, J = 10,3 Гц, 4H), 3,69 (д, J = 5,5 Гц, 3H), 3,58 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 3,47 – 3,26 (м, 1H), 2,88 – 2,83 (м, 1H), 2,77 – 2,70 (м, 1H), 2,62 – 2,38 (м, 4H), 2,31 (с, 4H), 2,15 – 1,87 (м, 1H), 1,76 – 1,67 (м, 1H), 1,66 – 1,61 (м, 1H).

Приклад 137: 6-[4-(3-[[[(7S)-6-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-5H,6H,7H-піроло[3,4-b]піридин-7-іл]метокси]пропаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і 6-[4-(3-[[[(7R)-6-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-5H,6H,7H-піроло[3,4-b]піридин-7-іл]метокси]пропаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Ізомер А



Ізомер В

Стадія 1: Синтез метил-2-[[[(2-хлорпіридин-3-іл)метил]аміно]ацетату

Розчин метил-2-аміноацетату гідрохлориду (39,89 г, 317,71 ммоль, 1,50 екв.), 2-хлорпіридин-3-карбальдегіду (30 г, 211,93 ммоль, 1,00 екв.) і ТЕА (42,9 г, 423,95 ммоль, 2,00 екв.) в метанолі (200 мл) перемішували протягом 12 год при кімнатній температурі, в потім додавали NaBH₄ (16,17 г, 427,44 ммоль, 2,00 екв.), а потім отриманий розчин перемішували протягом додаткових 40 хв при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин погасили додаванням 250 мл води, екстрагували 2x300 мл EtOAc. і органічні шари об'єднували, промивали 1x300 мл сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, а потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (3:2), з отриманням 26,1 г (57%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 215,05 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез метил-2-[[[(трет-бутоксикарбоніл)][(2-хлорпіридин-3-іл)метил]аміно]ацетату

Розчин метил-2-[[2-хлорпіридин-3-іл)метил]аміно]ацетату (26,6 г, 123,9 ммоль, 1,00 екв.) і TEA (37,6 г, 371,6 ммоль, 3,00 екв.) в ДХМ (200 мл) перемішували протягом 10 хв при кімнатній температурі, а потім додавали (Вос) 2О (40,6 г, 186 ммоль, 1,50 екв.), а потім отриманий розчин перемішували протягом додаткових 1,5 год при кімнатній температурі, отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:6), з отриманням 26,8 г (69%) зазначеної в заголовку сполуки в вигляді жовтої олії. PX-MC (IEP, m/z): 315,05 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез 6-трет-бутил-7-метил-5Н,6Н,7Н-піроло[3,4-б]піридин-6,7-дикарбоксилату
В атмосфері азоту розчин метил-2-[[трет-бутоксикарбоніл]2-хлорпіридин-3-іл)метил]аміно]ацетату (4 г, 12,71 ммоль, 1,00 екв.), Pd(PPh₃)₄ (1,47 г, 1,27 ммоль, 0,10 екв.), K₃PO₄ (8,1 г, 3,00 екв.) і PhOH (358 мг, 0,30 екв.) в ДМФА (75 мл) перемішували протягом 2,5 год при 90 °С, а потім отриманий розчин розбавляли 100 мл EA, промивали 3x80 мл H₂O, сушили над безводним сульфатом натрію, концентрували у вакуумі, а потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:3), з отриманням 620 мг (18%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої олії. PX-MC (IEP, m/z): 279,13 [M+H]⁺.

Стадія 4: Синтез трет-бутил-7-(гідроксиметил)-5Н,6Н,7Н-піроло[3,4-б]піридин-6-карбоксилату

Розчин 6-трет-бутил-7-метил-5Н, 6Н, 7Н-піроло[3,4-б]піридин-6,7-дикарбоксилату (1,46 г, 5,25 ммоль, 1,00 екв.) і LАN (597 мг, 17,6 ммоль, 3,00 екв.) в ТГФ (60 мл) перемішували протягом 0,5 год при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин погасили додатком 2 мл води і 2 мл 20% водного NaOH, а потім суміш сушили над безводним сульфатом натрію, а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі, а потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (7:3), з отриманням 210 мг (16%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді помаранчевої твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 251,13 [M+H]⁺.

Стадія 5: Синтез [5Н,6Н,7Н-піроло[3,4-б]піридин-7-іл]метанолу гідрохлориду

Розчин трет-бутил-7-(гідроксиметил)-5Н,6Н,7Н-піроло[3,4-б]піридин-6-карбоксилату (210 мг, 0,84 ммоль, 1,00 екв.) у хлороводні/діоксані (10 мл, 4М) перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 156 мг (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 151,08 [M+H]⁺.

Стадія 6: Синтез 5-[7-(гідроксиметил)-5Н,6Н,7Н-піроло[3,4-б]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин [5Н,6Н,7Н-піроло[3,4-б]піридин-7-іл]метанолу гідрохлориду (500 мг, 3,33 ммоль, 1,00 екв.), Проміж. спол.-А6 (1,08 г, 3,28 ммоль, 1,00 екв.) і TEA (1 г, 9,88 ммоль, 3,00 екв.) в етанолі (25 мл) перемішували протягом 1 год при 60 °С, а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі, а потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (8:2), з отриманням 464 мг (31%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 443,16 [M+H]⁺.

Стадія 7: Синтез метил-3-([6-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-5Н,6Н,7Н-піроло[3,4-б]піридин-7-іл]метокси)пропаноату

Розчин 5-[7-(гідроксиметил)-5Н,6Н,7Н-піроло[3,4-б]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (270 мг, 0,61 ммоль, 1,00 екв.), Cs₂CO₃ (595 мг, 1,83 ммоль, 3,00 екв.) і метилпропіл-2-еноату (157 мг, 1,82 ммоль, 3,00 екв.) у MeCN (12 мл) перемішували протягом 18 год при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин розбавляли 20 мл EtOAc, промивали 3x15 мл H₂O, і органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, а потім залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (67:33), з отриманням 114 мг (35%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 529,20 [M+H]⁺.

Стадія 8: Синтез 3-([6-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-5Н,6Н,7Н-піроло[3,4-б]піридин-7-іл]метокси)пропанової кислоти

Розчин метил-3-([6-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-5Н,6Н,7Н-піроло[3,4-б]піридин-7-іл]метокси)пропаноату (540 мг, 1,02 ммоль, 1,00 екв.) і LiOH·H₂O (214 мг, 5,10 ммоль, 5,00 екв.) у метанолі (5 мл) і воді (1 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, а потім значення рН розчину доводять до 5 хлороводнем (12 М), а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 420 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної речовини коричневого кольору. PX-MC (IEP, m/z): 515,19 [M+H]⁺.

Стадія 9: Синтез 3-([6-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-5Н,6Н,7Н-піроло[3,4-б]піридин-7-іл]метокси)пропанової кислоти

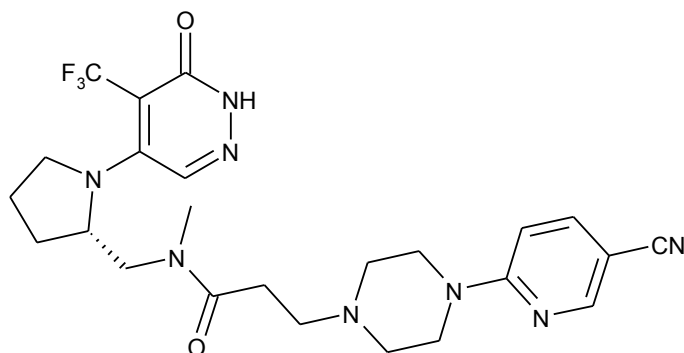
Розчин 3-([6-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-5Н,6Н,7Н-піроло[3,4-б]піридин-7-іл]метокси)пропанової кислоти (460 мг, 0,89 ммоль, 1,00 екв.) і ТФО (5 мл) в ДХМ (20 мл) перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 344 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної олії коричневого кольору. РХ-МС (ІЕР, m/z): 385,10 [M+H]⁺.

Стадія 10: Синтез 6-[4-(3-[[[(7S)-6-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-5Н,6Н,7Н-піроло[3,4-б]піридин-7-іл]метокси]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу і 6-[4-(3-[[[(7R)-6-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-5Н,6Н,7Н-піроло[3,4-б]піридин-7-іл]метокси]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 3-([6-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-5Н,6Н,7Н-піроло[3,4-б]піридин-7-іл]метокси)пропанової кислоти (344 мг, 0,90 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (339 мг, 0,89 ммоль, 1,00 екв.), DIEA (576 мг, 4,46 ммоль, 5,00 екв.) і Проміж. спол.-А4 (232 мг, 0,89 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (4 мл) перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі, а потім залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, після концентрування, а потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ з виходом зазначених у заголовку сполук. Абсолютна стереохімія була визначена на основі рентгенівської кристалічної структури білка, отриманої в прикладі 18 - ізомер В, яка підтвердила (S)-абсолютну стереохімію і, як було виявлено, є більш активним енантіомером.

Ізомер А (39,8 мг, 30%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 555,10 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц) δ 8,50 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,82-7,76 (м, 2H), 7,38 (дд, J = 8,4, 5,1 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 5,78 (т, J = 3,0 Гц, 1H), 5,28 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,70 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,10 (дд, J = 10,2, 2,7 Гц, 1H), 3,87-3,54 (м, 11H), 2,61 (дд, J = 10,5, 5,4 Гц, 2H). tR = 4,838 хв (CHIRALPAK IC-3, 0,46*10 см; 3 мкм, MtBE(0,1%DEA):EtOH=70:30, 1,0 мл/хв) і ізомер В (38,1 мг, 29%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 555,10 [M+H]⁺. tR = 5,930 хв (CHIRALPAK IC-3, 0,46*10 см; 3 мкм, MtBE (0,1%DEA):EtOH= 70:30, 1,0 мл/хв).

Приклад 138: 3-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-N-метил-N-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метил]пропанамід



Стадія 1: Синтез 5-[(2S)-2-[(метиламіно)метил]піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-[(2S)-2-(амінометил)піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (570 мг, 1,45 ммоль, 1,00 екв.), гідроксиду калію (15 мг, 0,27 ммоль, 0,20 екв.), CH₂O (47 мг, 1,57 ммоль, 1,20 екв.), NaBH₄ (100 мг, 2,64 ммоль, 2,00 екв.) у метанолі (20 мл) перемішували протягом 4 год при 50 °C на масляній бані. Отриманий розчин екстрагували 2x200 мл ДХМ, і органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи ДХМ/метанолом (96:4), з отриманням 380 мг (64%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 407,20 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез 3-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-N-метил-N-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метил]пропанаміду.

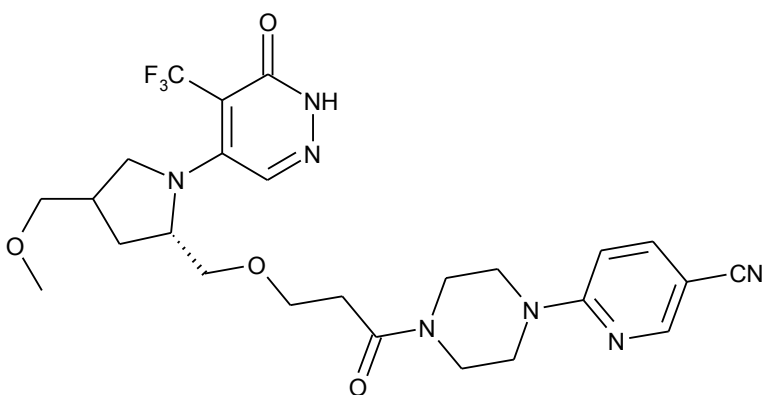
Розчин 3-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]пропанової кислоти (248 мг, 0,95 ммоль, 1,00 екв.), DIEA (368 мг, 2,85 ммоль, 3,00 екв.), НАТУ (365 мг, 0,96 ммоль, 1,02 екв.), 5-[(2S)-2-[(метиламіно)метил]піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (386 мг, 0,95 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 1

год при 25 °С. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (15:85), з отриманням 300 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 649,32 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадія 3: Синтез 3-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-N-метил-N-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-

(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метил]пропанаміду
Розчин 3-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-N-метил-N-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метил]пропанаміду (300 мг, 0,46 ммоль, 1,00 екв.), розчин ТФО/ДХМ (12 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 1 год при 25 °С. Значення рН розчину доводили до 8 за допомогою $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. Неочищений продукт (150 мг) очищали препаративною флеш-ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (97,9 мг 41%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 519,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H ЯМР (Метанол- d_4 , 400 МГц) δ : 8,41 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,75-7,73 (м, 1H), 6,87-6,85 (м, 1H), 4,63-4,60 (м, 1H), 3,74-3,72 (м, 6H), 3,40-3,37 (м, 1H), 3,31-3,29 (м, 1H), 3,14 (с, 3H), 2,74-2,70 (м, 2H), 2,68 – 2,53 (м, 6H), 2,32-2,27 (м, 1H), 2,06-2,05 (м, 1H), 1,85-1,76 (м, 2H)

Приклад 139: 6-[4-(3-[[[(2S)-4-(метоксиметил)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Синтез 1-трет-бутил-2-метил-(2S)-4-(гідроксиметил)піролідін-1,2-дикарбоксилату
Розчин 1-трет-бутил-2-метил-(2S)-4-метиліденпіролідін-1,2-дикарбоксилату (5 г, 20,72 ммоль, 1,00 екв.), BH_3SMe_2 (3,47 г, 2,20 екв.), гідроксиду натрію (1,05 г, 26,25 ммоль, 1,25 екв.), води (20 мл), H_2O_2 (2,14 г, 3,00 екв.) у ТГФ (100 мл) перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин погасили H_2O . Отриманий розчин екстрагували 5x20 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 2,5 г (47%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді червоної твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 260,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадія 2: Синтез (2S)-1-[(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксиметил)піролідін-2-карбонової кислоти

Розчин 1-трет-бутил-2-метил-(2S)-4-(гідроксиметил)піролідін-1,2-дикарбоксилату (1,5 г, 5,78 ммоль, 1,00 екв.), гідриду натрію (461,6 г, 19,23 моль, 2,00 екв.), MeI (4,1 г, 5,00 екв.) в ТГФ (25 мл) перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин погасили H_2O , і отриманий розчин екстрагували 5x20 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи ДХМ/метанолом (15:85), з отриманням 1,1 г (73%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 260,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадія 3: Синтез трет-бутил-(2S)-2-(гідроксиметил)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату

Розчин диборану (1,37 г, 15,94 ммоль, 1,00 екв.), (2S)-1-[(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксиметил)піролідін-2-карбонової кислоти (15 мл) перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин погасили H_2O . Отриманий розчин екстрагували 3x20 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 1,3 г (33%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 246,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадія 4: Синтез [(2S)-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл]метанолу

Розчин трет-бутил-(2S)-2-(гідроксиметил)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату (1,3 г, 5,30 ммоль, 1,00 екв.) у хлороводні-1,4-діоксані (15 мл) перемішували протягом 1 год при

кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 1 г (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої олії. PX-MC (IEP, m/z): 146,12 [M+H]⁺

Стадія 5: Синтез 5-[(2S)-2-(гідроксиметил)-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин [(2S)-4-(метоксиметил)піролідін-2-іл]метанолу (760 мг, 5,23 ммоль, 1,00 екв.), ТЕА (1,69 г, 16,70 ммоль, 3,00 екв.), Проміж. спол.-А6 (1,72 г, 5,23 ммоль, 1,00 екв.) в етанолі (15 мл) перемішували протягом 2 год при 60°C. Отриманий розчин погасили H₂O. Розчин екстрагували EtOAc (3 x 50 мл), і органічні шари об'єднували розчин висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 375 мг (16%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 438,21 [M+H]⁺

Стадія 6: Синтез трет-бутил-3-[[[(2S)-4-(метоксиметил)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропаноату

Розчин Cs₂CO₃ (312,5 мг, 0,96 ммоль, 1,50 екв.), 5-[(2S)-2-(гідроксиметил)-4-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (280 мг, 0,64 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил-проп-2-еноату (410 мг, 3,20 ммоль, 5,00 екв.) в MeCN (15 мл) в перемішували протягом 20 год при 40 °C. Отриману суміш концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 152 мг (42%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої олії. PX-MC (IEP, m/z): 566,29 [M+H]⁺

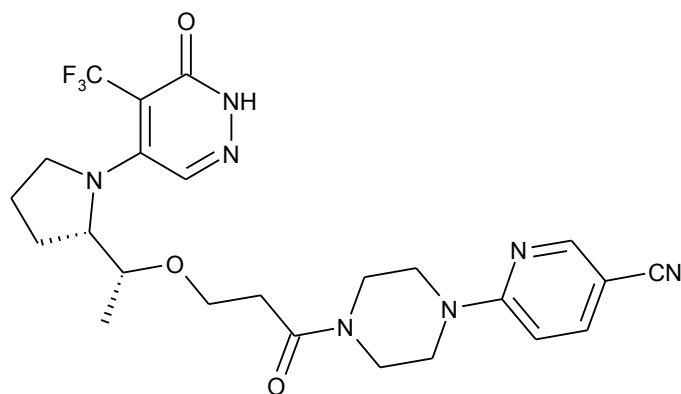
Стадія 7: Синтез 3-[[[(2S)-4-(метоксиметил)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропаної кислоти

Розчин трет-бутил-3-[[[(2S)-4-(метоксиметил)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропаноату (140 мг, 0,25 ммоль, 1,00 екв.), ТФО (2 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи ДХМ/метанолом (10:1), з отриманням 90 мг (96%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої олії. PX-MC (IEP, m/z): 380,15 [M+H]⁺

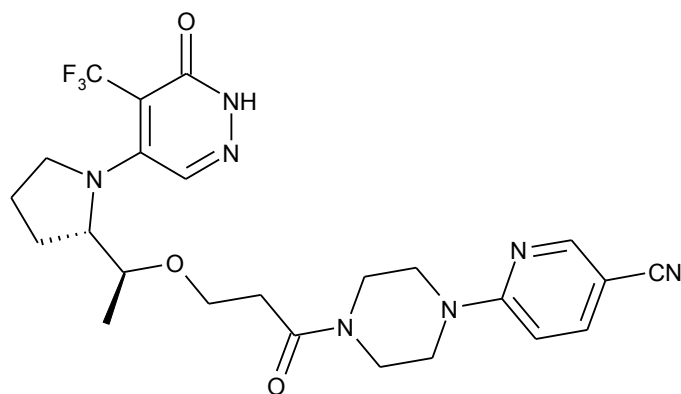
Стадія 8: Синтез 6-[4-(3-[[[(2S)-4-(метоксиметил)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу

Розчин 3-[[[(2S)-4-(метоксиметил)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]пропаної кислоти (78 мг, 0,21 ммоль, 1,00 екв.), EDC/HCl (99 мг, 2,50 екв.), 4-диметиламінопіридину (50,3 мг, 0,41 ммоль, 2,00 екв.), Проміжн. спол.-А4 (46,4 мг, 0,25 ммоль, 1,20 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 2 год при 60 °C. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (6,1 мг, 5%) у вигляді білої твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 550,20 [M+H]⁺, 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,45 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 4,66 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 3,87 – 3,60 (м, 11H), 3,54 – 3,40 (м, 3H), 3,36 (с, 3H), 3,27 (с, 1H), 3,25 – 3,08 (м, 1H), 2,64-2,62 (м, 2H), 2,58 – 1,39 (м, 3H)

Приклад 140: Синтез 6-(4-[3-[(1R)-1-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]етокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу і 6-(4-[3-[(1S)-1-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]етокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу.



Ізомер А



Ізомер В

Стадія 1: Синтез (2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-карбонової кислоти

Розчин Проміж. спол.-А6 (3,28 г, 9,98 ммоль, 1 екв.), (2S)-піролідін-2-карбонової кислоти (1,15 г, 9,99 ммоль, 1,00 екв.), TEA (2,02 г, 19,96 ммоль, 2,00 екв.) в MeCN (20 мл) перемішували протягом 3 год при 60 °C. Тверді речовини відфільтрували, потім отриманий розчин охолоджували до кімнатної температури. Отриману в результаті суміш концентрували. Це дало 3,91 г (96,19%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-MC (IEP, m/z): 408,15 [M+H]⁺

Стадія 2: Синтез (2S)-N-метокси-N-метил-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-карбоксаміду

Розчин (2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-карбонової кислоти (3,91 г, 9,60 ммоль, 1 екв.), SOCl₂ (1,4 мл, 11,70 ммоль, 2 екв.) в ДХМ (20 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім отриманий розчин концентрували і розчиняли в ДХМ (30 мл), потім додавали метокси(метил)аміну гідрохлорид (1,9 г, 19,19 ммоль, 2 екв.) і TEA (2,9 г, 28,79 ммоль, 3 екв.). Отриманий розчин залишали на проходження реакції при перемішуванні протягом додаткового 1 год при кімнатній температурі. Отриману суміш промивали 2x10 H₂O. Потім органічні фази об'єднували і концентрували. Залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1/2). Це дало 2,02 г (46,7%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-MC (IEP, m/z): 451,19 [M+H]⁺

Стадія 3: Синтез 5-[(2S)-2-ацетилпіролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин (2S)-N-метокси-N-метил-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-карбоксаміду (2,02 г, 4,48 ммоль, 1 екв.) в ТГФ (30 мл) тримали в інертному атмосфері азоту. Після цього додавали розчин бром(метил)магнію (4,5 мл, 37,60 ммоль, 3,00 екв.) у ТГФ (мл). Отриманий розчин перемішували протягом 4 год. при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш погасили додаванням 50 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3x50 мл EtOAc, і органічні шари концентрували. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1/2). Це дало 1,434 г (78,88%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-MC (IEP, m/z): 406,17 [M+H]⁺

Стадія 4: Синтез 5-[(2S)-2-(1-гідроксиетил)піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-[(2S)-2-ацетилпіролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1,434 г, 3,54 ммоль, 1 екв.), CaCl₂ (784 мг, 7,06 ммоль, 2,00 екв.), NaBH₄ (268 мг, 7,08 ммоль, 2,00 екв.) в ТГФ (20 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Отриману в результаті суміш концентрували. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (2/3). Це дало 1,02 г (70,8%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-MC (IEP, m/z): 408,19 [M+H]⁺

Стадія 5: Синтез трет-бутил-3-[1-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]етокси]пропаноату

Розчин 5-[(2S)-2-(1-гідроксиетил)піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (600 мг, 1,47 ммоль, 1 екв.), трет-бутилпроп-2-еноату (941,7 мг, 7,35 ммоль, 4,99 екв.), Cs₂CO₃ (479,7 мг, 1,47 ммоль, 1,00 екв.) у

MeCN (10 мл) перемішували протягом 5 год при 80 °С. Тверді речовини відфільтрували. Отриману в результаті суміш концентрували. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1/4). Це дало 190 мг (24,1%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 536,27 [M+H]⁺

5 Стадія 6: Синтез 3-[1-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]етокси]пропанової кислоти.

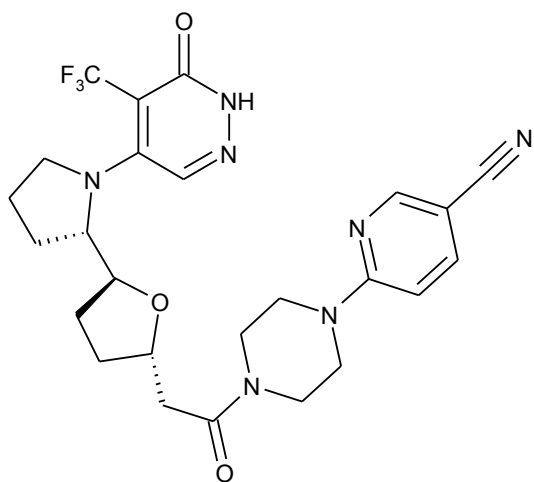
Розчин трет-бутил-3-[1-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]етокси]пропаноату (180 мг, 0,34 ммоль, 1 екв.) в ДХМ (3 мл) і ТФО (0,5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 3 год. при кімнатній температурі. 10 Отриману в результаті суміш концентрували. Отриманий розчин розчиняли в 5 мл NH₃ (г) в MeOH і залишили вступати в реакцію при перемішуванні протягом додаткового 1 год при кімнатній температурі. Отриману суміш знову концентрували. Це дало 117 мг (99,7%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 350,12 [M+H]⁺

15 Стадія 7: Синтез 6-(4-[3-[(1R)-1-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]етокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу і 6-(4-[3-[(1S)-1-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]етокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу.

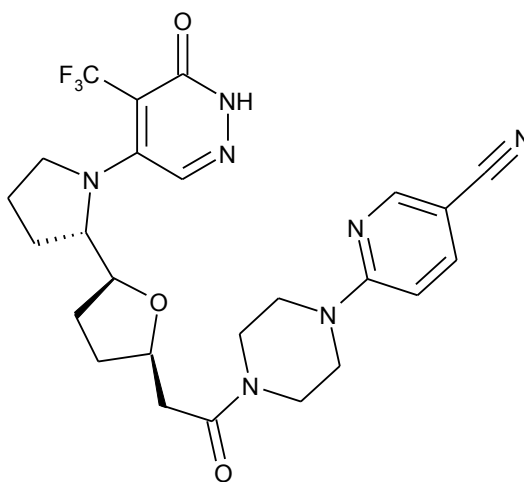
Розчин 3-[1-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]етокси]пропанової кислоти (117 мг, 0,33 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-А4 (66,2 мг, 0,35 ммоль, 1,05 екв.), НАТУ (127,4 мг, 0,33 ммоль, 1 екв.), DIEA (129,9 мг, 1,01 ммоль, 3,00 екв.) в ДМФА (10 мл) перемішували протягом 1 протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш погасили додаванням 10 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3x10 мл EtOAc, концентрували. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1/2). 25 Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ з виходом (після довільного визначення стереохімії) зазначених у заголовку сполук, відповідно, ізомеру А (15,3 мг, 8,79%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 520,10 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц) δ 8,44 (дд, J = 2,3, 0,8 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,78 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,88 (дд, J = 9,1, 0,8 Гц, 1H), 4,36 (к, J = 7,9 Гц, 1H), 3,90 (дт, J = 9,1, 6,1 Гц, 1H), 3,78~3,63 (м, 7H), 3,67 – 3,48 (м, 3H), 3,37 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 2,49 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 2,21 (дт, J = 13,3, 6,6 Гц, 1H), 1,98 (к, J = 5,1, 4,7 Гц, 1H), 1,81 – 1,52 (м, 2H), 1,20 (д, J = 6,1 Гц, 3H). tR = 3,117 хв (CHIRALPAK ID-3, 0,46*10 см; 3 мкм, MtBE(0,1%DEA):EtOH=70:30, 1,0 мл/хв) та ізомеру В (4,6 мг, 2,64%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 520,10 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,44 (дд, J = 2,4, 0,8 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,78 (дд, J = 9,1, 2,3 Гц, 1H), 6,88 (дд, J = 9,1, 0,9 Гц, 1H), 4,52 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 3,91 – 3,60 (м, 12H), 3,42 (с, 2H), 2,65 (тд, J = 6,0, 2,4 Гц, 2H), 2,23 – 2,07 (м, 1H), 2,09 – 1,82 (м, 2H), 1,70 (дт, J = 14,3, 7,4 Гц, 1H), 1,16 (д, J = 6,3 Гц, 3H). tR = 3,770 хв (CHIRALPAK ID-3, 0,46*10 см; 3 мкм, MtBE(0,1%DEA):EtOH=70:30, 1,0 мл/хв).

Приклад 141: 6-(4-[2-[(2S,5S)-5-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил, 6-(4-[2-[(2R,5S)-5-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил, 6-(4-[2-[(2S,5R)-5-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил і 6-(4-[2-[(2R,5R)-5-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил

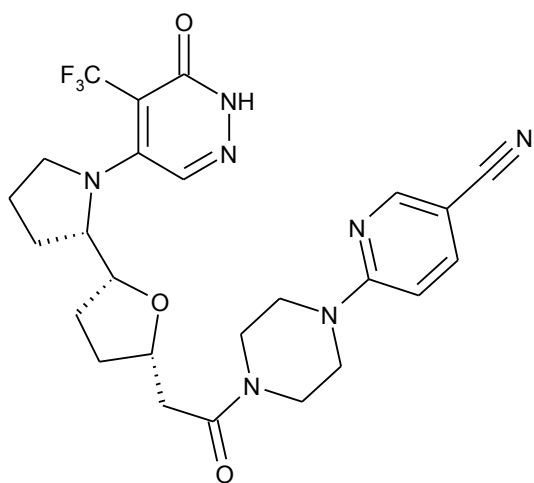
45



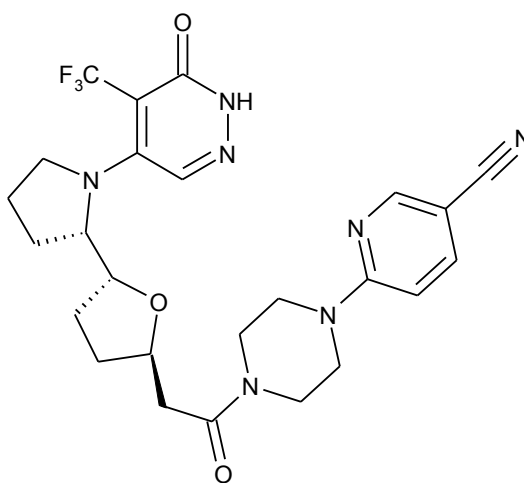
Ізомер А



Ізомер В



Ізомер С



Ізомер D

Стадія 1: Синтез трет-бутил (2S)-2-(1-гідроксипент-4-ен-1-іл)піролідін-1-карбоксилату

В інертному атмосфері азоту зберігали розчин трет-бутил-(2S)-2-формілпіролідін-1-карбоксилату (10 г, 50,19 ммоль, 1,00 екв.) у ТГФ (50 мл), потім бром(бут-3-ен-1-іл)магній в ТГФ (120 мл) (1М, 1,20 екв.) додавали до отриманого розчину при -10 °С, потім отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи ДХМ, з отриманням 7 г (55%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 256,18 [M+H]⁺

Стадія 2: Синтез трет-бутил-(2S)-2-[(4E)-1-гідрокси-6-оксогекс-4-ен-1-іл]піролідін-1-карбоксилату

Розчин трет-бутил-(2S)-2-(1-гідроксипент-4-ен-1-іл)піролідін-1-карбоксилату (5,1 г, 19,97 ммоль, 1,00 екв.), каталізатора Граббса 2-го покоління (0,85 г, 0,05 екв.), (2E)-бут-2-еналю (7 г, 99,87 ммоль, 5,00 екв.) в ДХМ (30 мл) перемішували протягом ночі при 50 °С на масляній бані. Отриману суміш концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи ДХМ. Це дало 2,85 г (50%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 284,18 [M+H]⁺

Стадія 3: Синтез трет-бутил (2S)-2-[5-(2-оксоетил)оксолан-2-іл]піролідін-1-карбоксилату

Розчин трет-бутил (2S)-2-[(4E)-1-гідрокси-6-оксогекс-4-ен-1-іл]піролідін-1-карбоксилату (2,83 г, 9,99 ммоль, 1,00 екв.), гідриду натрію (40 мг, 1,67 ммоль, 0,10 екв.) в ТГФ (30 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 2,83 г (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 284,18 [M+H]⁺

Стадія 4: Синтез 2-[5-[(2S)-1-[(трет-бутоксикарбоніл]піролідін-2-іл]оксолан-2-іл]оцтової кислоти

Розчин трет-бутил-(2S)-2-[5-(2-оксоетил)оксолан-2-іл]піролідін-1-карбоксилату (2,83 г, 9,99 ммоль, 1,00 екв.), AgNO₃ (7,2 г, 4,00 екв.), гідроксиду натрію (1,6 г, 40,00 ммоль, 4,00 екв.) в метанолі (20 мл) і воді (40 мл) перемішували протягом 2 днів при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Значення pH розчину доводили до 4 водним розчином хлороводню (2М). Отриману суміш концентрували у вакуумі. Отриману суміш екстрагували 100 млх3 ДХМ та органічні шари об'єднали. Це дало 0,75 г (25 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. PX-МС (IEP, m/z): 300,17 [M+H]⁺

Стадія 5: Синтез трет-бутил (2S)-2-(5-[2-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл)піролідін-1-карбоксилату

Розчин 2-[5-[(2S)-1-[(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-2-іл]оксолан-2-іл]оцтової кислоти (300 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.), DIEA (645 мг, 4,99 ммоль, 5,00 екв.), HATU (260 мг, 0,68 ммоль, 2,00 екв.), Проміж. спол.-A4 (450 мг, 2,00 ммоль, 2,00 екв.) в ДМФА (10 мл), перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш погасили додаванням 100 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3х50 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи ДХМ, з отриманням 200 мг (43%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої олії. PX-МС (IEP, m/z): 470,27 [M+H]⁺

Стадія 6: Синтез 6-[4-(2-[5-[(2S)-піролідін-2-іл]оксолан-2-іл]ацетил)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу гідрохлориду

Розчин трет-бутил (2S)-2-(5-[2-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл)піролідін-1-карбоксилату (1,1 г, 2,34 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (20 мл) перемішували протягом ночі при 25 °C. Отриману суміш концентрували в вакуумі з отриманням 0,9 г (95%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС (IEP, m/z): 370,22 [M-Cl]⁺

Стадія 7: Синтез 6-[4-(2-[5-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]оксолан-2-іл]ацетил)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 6-[4-(2-[5-[(2S)-піролідін-2-іл]оксолан-2-іл]ацетил)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу гідрохлориду (900 мг, 2,22 ммоль, 1,00 екв.), TEA (670 мг, 6,62 ммоль, 3,00 екв.), Проміж. спол.-A6 (880 мг, 2,68 ммоль, 1,20 екв.) в етанолі (20 мл) перемішували протягом 2 год при 80 °C на масляній бані. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи з ДХМ, з отриманням 650 мг (44%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС (IEP, m/z): 662,30 [M+H]⁺

Стадія 8: Синтез 6-(4-[2-[(2S,5S)-5-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]оксолан-2-іл]ацетил)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу, 6-(4-[2-[(2R,5S)-5-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]оксолан-2-іл]ацетил)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу, 6-(4-[2-[(2S,5R)-5-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]оксолан-2-іл]ацетил)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу і 6-(4-[2-[(2R,5R)-5-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]оксолан-2-іл]ацетил)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

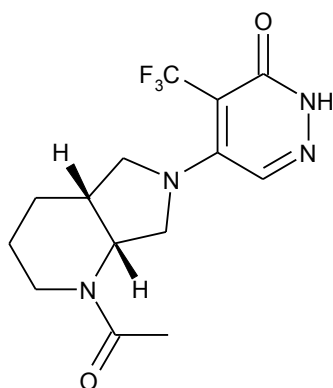
Розчин 6-[4-(2-[5-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]оксолан-2-іл]ацетил)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (650 мг, 0,98 ммоль, 1,00 екв.) в ДХМ (5 мл) і ТФО (5 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ з виходом зазначених у заголовку сполук. Абсолютна стереохімія ізомеру В була визначена на основі рентгенівської кристалічної структури білка, отриманої в прикладі 141 - ізомер В, яка підтвердила абсолютну стереохімію більш активного енантіомера. Абсолютна стереохімія інших діастереоізомерів А, С і D визначена довільно.

Ізомер А (29,2 мг, 19%) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (IEP, m/z): 532,30 [M+H]⁺, Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,24 (с, 1H), 8,49 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,87 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 4,46 (к, J = 7,8 Гц, 1H), 4,35 – 4,23 (м, 1H), 3,82 (к, J = 7,4 Гц, 1H), 3,70 – 3,62 (м, 3H), 3,52 (д, J = 10,2 Гц, 4H), 3,23 – 3,14 (м, 1H), 2,66 (дд, J = 14,8, 6,5 Гц, 1H), 2,40 (дд, J = 14,8, 6,2 Гц, 1H), 2,19 – 2,01 (м, 1H), 2,02 (м, 2H), 1,90 – 1,81 (м, 1H), 1,71 – 1,40 (м, 4H). tR = 6,92 хв CHIRALPAK ID-3, 0,46*10 см; 3 мкм, MtBE(0,1%DEA):EtOH=80:20, 1,0 мл/хв)

Ізомер В (26,9 мг, 18%) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (IEP, m/z): 532,30 [M+H]⁺, Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,29 (с, 1H), 8,51 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,89 (дд, J = 9,1, 2,3 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 4,48 (к, J = 7,6 Гц, 1H), 4,19 (п, J = 6,3 Гц, 1H), 3,72 (дд, J = 13,0, 6,0 Гц, 5H), 3,54 (д, J = 6,3 Гц, 7H), 3,25 – 3,15 (м, 1H), 2,70 (дд, J = 15,4, 6,1 Гц, 1H), 2,51 – 2,43 (м, 1H), 2,13 – 1,95 (м, 2H), 1,90 (тт, J = 9,4, 4,6 Гц, 2H), 1,71 – 1,47 (м, 4H). tR = 3,95 хв CHIRALPAK ID-3, 0,46*10 см; 3 мкм, MtBE(0,1%DEA):EtOH=80:20, 1,0 мл/хв), ізомер С (0,6 мг) у

вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 532,30 [M+H]⁺, Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ12,29 (с, 1H), 8,51 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,89 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 4,48 (к, J = 7,5 Гц, 1H), 4,19 (т, J = 6,3 Гц, 1H), 3,72 (д, J = 9,6 Гц, 3H), 3,65 (с, 2H), 3,54 (с, 5H), 3,19 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 2,75 – 2,67 (м, 1H), 2,55 (м, 1H), 2,08 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 2,01 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 1,89 (дд, J = 13,1, 5,4 Гц, 2H), 1,64 (с, 3H), 1,64 – 1,50 (м, 1H). tR = 8,23 хв CHIRALPAK ID-3, 0,46*10 см; 3 мкм, MtBE(0,1%DEA):EtOH=80:20, 1,0 мл/хв) та ізомер D (1,6 мг) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 532,30 [M+H]⁺, Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ12,37 (с, 1H), 8,52 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,89 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 4,71 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,20 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 4,01 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 3,64 -3,46 (м, 9H), 3,24 (с, 1H), 2,42 (дд, J = 15,5, 6,7 Гц, 1H), 2,26 (дд, J = 15,5, 6,1 Гц, 1H), 2,06 – 1,86 (м, 4H), 1,63-1,44 (м, 4H). tR = 4,27 хв CHIRALPAK ID-3, 0,46*10 см; 3 мкм, MtBE(0,1%DEA):EtOH=80:20, 1,0 мл/хв)

Приклад 142: 5-[(4aR,7aR)-1-ацетил-октагідро-1H-піроло[3,4-b]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



Стадія 1: Синтез трет-бутил-(4aR,7aR)-6-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-октагідро-1H-піроло[3,4-b]піридин-1-карбоксилату

Розчин трет-бутил-(4aR,7aR)-октагідро-1H-піроло[3,4-b]піридин-1-карбоксилату (500 мг, 2,21 ммоль, 1 екв.), Cs₂CO₃ (1439,6 мг, 4,42 ммоль, 2,0 екв.) і Проміж. спол.-A6 (1086,3 мг, 3,31 ммоль, 1,50 екв.) в MeCN (30 мл) перемішували протягом 2 год при 60 °C, а потім отриманий розчин розбавляли 50 мл H₂O, екстрагували 3x50 мл EtOAc, органічний шар промивали 1x50 мл сольового розчину, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. У вакуумі, а потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (16/84), з отриманням (85,96%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 518,25 [M+H]⁺.

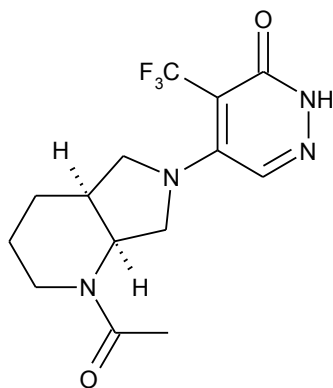
Стадія 2: Синтез 5-[(4aR,7aR)-октагідро-1H-піроло[3,4-b]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин трет-бутил (4aR,7aR)-6-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-октагідро-1H-піроло[3,4-b]піридин-1-карбоксилату (500 мг, 0,96 ммоль, 1,00 екв.) і ТФО (2 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 200 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 289,12 [M+H]⁺.

Стадія 3: Синтез 5-[(4aR,7aR)-1-ацетил-октагідро-1H-піроло[3,4-b]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-[(4aR,7aR)-октагідро-1H-піроло[3,4-b]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону (190 мг, 0,66 ммоль, 1 екв.), Ac₂O (134,6 мг, 1,32 ммоль, 2,00 екв.) і ТЕА (200,1 мг, 1,98 ммоль, 3,0 екв.) в ДХМ (30 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин розбавляли 30 мл ДХМ, промивали 3 x30 мл H₂O, органічний шар об'єднували і промивали 1x30 мл сольового розчину, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, а потім залишок очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (86,4 мг, 39,69%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 331,20 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц, δ) 7,87 (с, 1H), 4,84-4,71 (м, 1H), 3,84 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 3,64 (д, J = 9,9 Гц, 2H), 3,53-3,20 (м, 2H), 2,28-2,19 (м, 1H), 2,03 (с, 3H), 1,78 - 1,35 (м, 4H).

Приклад 143: 5-[(4aS,7aS)-1-ацетилоктагідро-1H-піроло[3,4-b]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



5

Стадія 1: Синтез трет-бутил-(4aS,7aS)-6-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-октагідро-1H-піроло[3,4-b]піридин-1-карбоксилату

Розчин трет-бутил (4aS,7aS)-октагідро-1H-піроло[3,4-b]піридин-1-карбоксилату (500 мг, 2,21 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-A6 (726,4 мг, 2,21 ммоль, 1,00 екв.) і TEA (670,7 мг, 6,63 ммоль, 3,00 екв.) в EtOH (10 мл) перемішували протягом 2 год при 60 °C, а потім отриманий розчин концентрують у вакуумі, а потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:5), з отриманням 678 мг (59,17%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-MC (IEP, m/z): 519,26 [M+H]⁺.

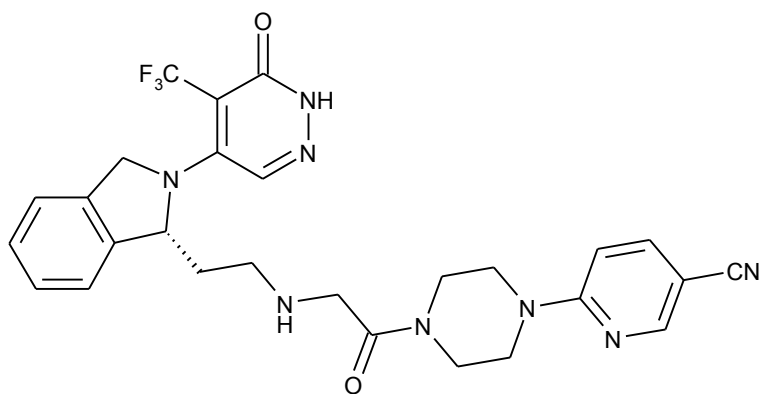
Стадія 2: Синтез 5-[(4aS,7aS)-октагідро-1H-піроло[3,4-b]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин трет-бутил (4aS, 7aS)-6-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-октагідро-1H-піроло[3,4-b]піридин-1-карбоксилату (300 мг, 0,58 ммоль, 1 екв.) в HCl/діоксані (9 мл, 4M) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 190 мг (63,33%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-MC (IEP, m/z): 289,12 [M+H]⁺.

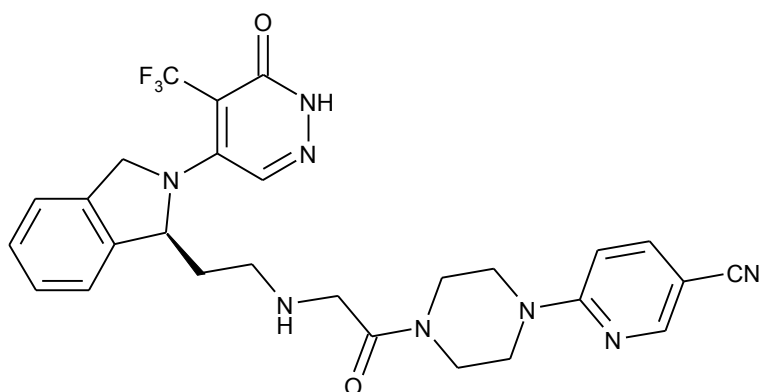
Стадія 3: Синтез 5-[(4aS,7aS)-1-ацетил-октагідро-1H-піроло[3,4-b]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-[(4aS,7aS)-октагідро-1H-піроло[3,4-b]піридин-6-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону (729 мг, 2,53 ммоль, 1 екв.), Ac₂O (516,3 мг, 5,06 ммоль, 2,0 екв.) і TEA (767,7 мг, 7,59 ммоль, 3,00 екв.) в ДХМ (10 мл, 0,12 ммоль) перемішували протягом 1,5 год при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі, а потім залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, після концентрування, залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (41,9 мг, 5,02%) у вигляді білої твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 331,15 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 7,80 (с, 1H), 4,84-4,71 (м, 1H), 3,82 -3,20 (м, 6H), 2,32-2,19 (м, 1H), 2,03 (с, 3H), 1,76 -1,27 (м, 4H).

Приклад 144: 6-[4-[2-((1R)-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл)етил]аміно)ацетил]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і 6-[4-[2-((1S)-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл)етил]аміно)ацетил]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Ізомер А



Ізомер В

Стадія 1: Синтез 5-[1-(2-аміноетил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-

5 (триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону
Розчин 5-[1-(2-азидоетил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (370 мг, 0,77 ммоль, 1 екв.), PPh_3 (242,3 мг, 0,92 ммоль, 1,2 екв.) у ТГФ (15 мл) і H_2O (5 мл) перемішували протягом 1 год при 60 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи ДХМ/метанолом (94/6), з отриманням 217 мг (62,00%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 455,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадія 2: Синтез 6-[4-(2-хлорацетил)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

До розчину Проміж. спол.-А4 (1100 мг, 4,90 ммоль, 1 екв.), TEA (1486,2 мг, 14,69 ммоль, 3 екв.) в ДХМ (10 мл), 2-хлорацетилхлориду (663,5 мг, 5,87 ммоль, 1,2 екв.) додавали при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 1 год при 0° С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (56/44), з отриманням 752 мг (58,03%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 265,08 $[\text{M}+\text{H}]^+$

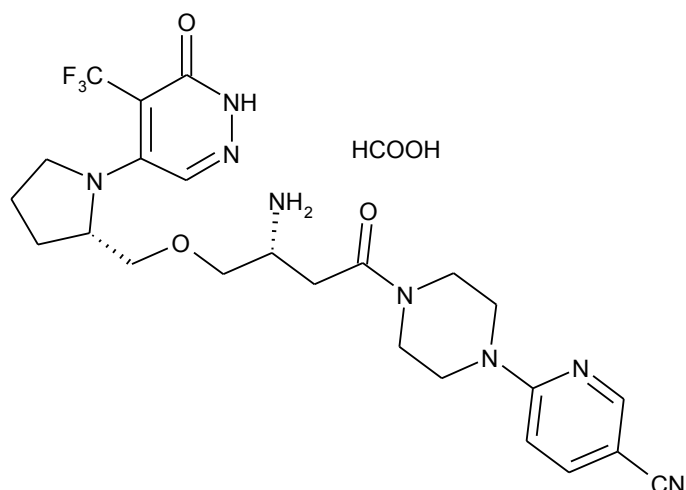
Стадія 3: Синтез 6-[4-[2-[[2-[2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]етил]аміно]ацетил]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 5-[1-(2-аміноетил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (200 мг, 0,44 ммоль, 1 екв.), TEA (89,0 мг, 0,88 ммоль, 2 екв.), 6-[4-(2-хлорацетил)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (116,5 мг, 0,44 ммоль, 1 екв.) в EtOH (10 мл) перемішували протягом 25 год при 80 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку, елюючи ДХМ/метанолом (97:3). Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, з отриманням 96 мг (31,95%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 683,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$

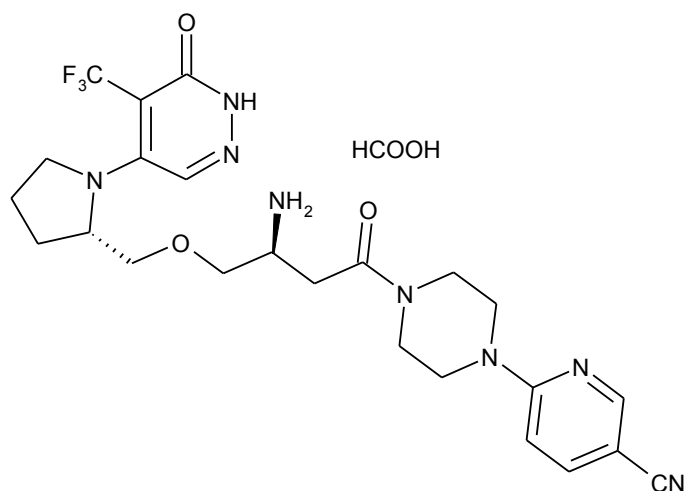
Стадія 4: Синтез 6-[4-[2-[[2-[(1S)-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]етил]аміно]ацетил]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу і 6-[4-[2-[[2-[(1R)-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]етил]аміно]ацетил]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин 6-(4-[2-[(2-[2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]етил)аміно]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу (80 мг, 0,12 ммоль, 1 екв.) в ДХМ (1 мл) і ТФО (0,05 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім погасили додатком 5 мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Отриманий розчин екстрагували 3 x 30 мл ДХМ, і органічні шари об'єднали. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H_2O/CH_3CN . Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ з виходом (після довільного визначення стереохімії) зазначених у заголовку сполук, відповідно, ізомеру А: (10,2 мг, 15,76%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 553,22 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 8,52 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,89 (дд, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,45 – 7,27 (м, 4H), 6,94 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 5,88 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 5,06 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 4,51 (д, J = 15,0 Гц, 1H), 3,73 – 3,62 (м, 8H), 3,53 (д, J = 15,1 Гц, 2H), 2,47 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 1,99 (д, J = 14,4 Гц, 2H). tR = 3,565 хв (Chiralpak IG-3, 2*25 см, 5 мкм, MtBE(0,1%TEA):MeOH=70:30, 1,0 мл/хв) та ізомеру В: (10,0 г, 15,45%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 553,22 $[M+H]^+$, tR = 4,753 хв (Chiralpak IG-3, 2*25 см, 5 мкм, MtBE(0,1%TEA):MeOH=70:30, 1,0 мл/хв)

Приклад 145: 6-[4-[(3R)-3-аміно-4-[[2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил; мурашина кислота і 6-[4-[(3S)-3-аміно-4-[[2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил; мурашина кислота



Ізомер А



Ізомер В

Стадія 1: Синтез метил (2E)-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]метокси]бут-2-еноату

В атмосфері N_2 (г) розчин 5-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (2,0 г, 5,08 ммоль, 1,00 екв.), $[Pd(аліл)Cl]_2$ (93,0 мг, 0,25 ммоль, 0,05 екв.), Rockphos (239 мг, 0,51 ммоль, 0,10 екв.), Cs_2CO_3 (2,0 г, 6,14 ммоль, 1,30 екв.), метил (2E)-4-бромбут-2-еноату (4,6 мг, 0,03 ммоль, 5,00 екв.) у толуені (5 мл) перемішували протягом ночі при 80 °C на масляній бані. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (27:73), з отриманням 800 мг (32%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 492,21 $[M+H]^+$

Стадія 2: Синтез метил-3-(бензиламіно)-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бутаноату

Розчин метил (2E)-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бут-2-еноату (650 мг, 1,32 ммоль, 1,00 екв.), 1-фенілметанаміну (700 мг, 6,53 ммоль, 5,00 екв.) в n-BuOH (15 мл) перемішували протягом 3 год при 100 °C на масляній бані. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (61:39), з отриманням 630 мг (80%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 599,28 $[M+H]^+$

Стадія 3: Синтез метил-3-[[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бутаноату

В атмосфері H_2 розчин метил-3-(бензиламінів)-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бутаноату (600 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.), паладію на вугіллі (200 мг), $(\text{Вос})_2\text{O}$ (700 мг, 3,21 ммоль, 3,00 екв.) у метанолі (30 мл) перемішували протягом ночі при 25 °C. Тверді речовини відфільтрували. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (30:70), з отриманням 200 мг (33%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 609,29 $[M+H]^+$

Стадія 4: Синтез 3-[[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бутаної кислоти

Розчин метил-3-[[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бутаноату (190 мг, 0,31 ммоль, 1,00 екв.), $LiOH \cdot H_2O$ (26 мг, 0,62 ммоль, 2,00 екв.) у метанолі (1 мл) і воді (1 мл) перемішували протягом 6 годин при 25 °C. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 180 мг (97%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 595,27 $[M+H]^+$

Стадія 5: Синтез трет-бутил-N-[4-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-4-оксо-1-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бутан-2-іл]карбамату

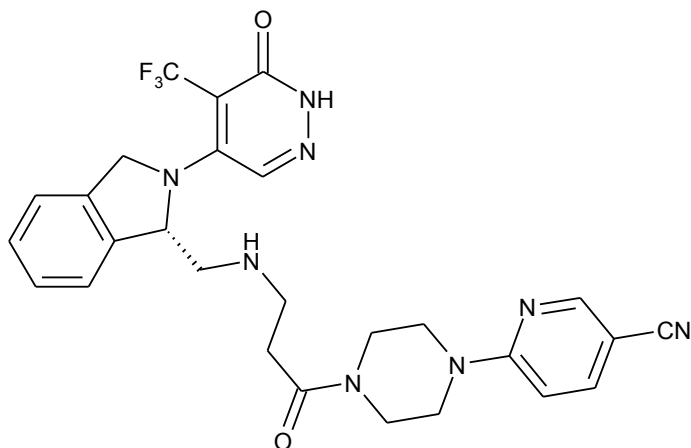
Розчин 3-[[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бутаної кислоти (180 мг, 0,30 ммоль, 1,00 екв.), DIEA (40 мг, 0,31 ммоль, 1,00 екв.), HATU (115 мг, 0,30 ммоль, 1,00 екв.), Проміж. спол.-А4 (59 мг, 0,31 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (4 мл) перемішували протягом 1 протягом ночі при 25 °C. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (98:2), з отриманням 200 мг (86%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 766,37 $[M+H]^+$

Стадія 6: Синтез 6-[4-[(3R)-3-аміно-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу; мурашина кислота і 6-[4-[(3S)-3-аміно-4-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу; мурашина кислота

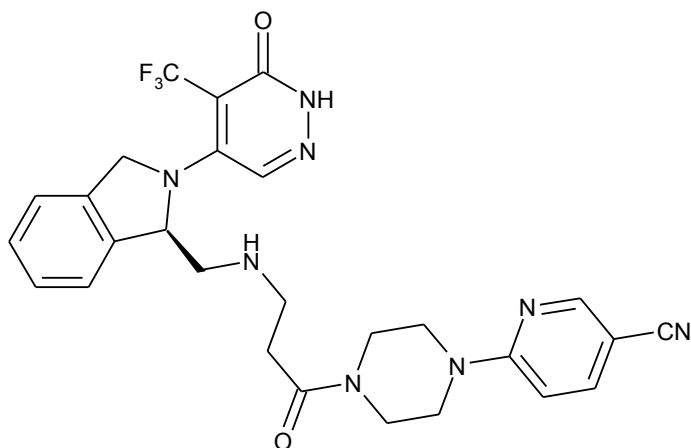
Розчин трет-бутил-N-[4-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-4-оксо-1-[[[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]метокси]бутан-2-іл]карбамату (200 мг, 0,26 ммоль, 1,00 екв.), розчин ТФО/ДХМ (12 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 1 год при 25 °C. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Потім його рН доводили до 8 за допомогою $NH_2CH_2CH_2OH$. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H_2O/CH_3CN і хіральною препаративною ВЕРХ з виходом (після довільного визначення стереохімії) зазначених у заголовку сполук, відповідно, ізомеру А (10,5 мг 16%) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 535,35 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (Метанол- d_4 , 300 МГц) δ : 8,55 (с, 1H), 8,47 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,81 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 4,70 (діастереотопн., 1H), 3,81-3,74 (м, 10H), 3,69 – 3,61 (м, 1H), 3,59 – 3,40 (м, 4H), 2,68-2,67 (м, 1H), 2,58-2,55 (м, 1H), 2,30-

2,28 (м, 1H), 2,04-2,02(м, 1H), 1,84-1,72 (м, 2H). tR = 4,088 хв (CHIRALPAK ID-3, 0,46*10 см; 3 мкм, MtBE(0,1%DEA):EtOH=70:30, 1,0 мл/хв) та ізомеру В (20,9 мг 32%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 535,30 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц) δ 8,53(с, 1H), 8,46(д, J=1,8 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,82-7,78 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,93-6,90 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 4,66 (діастереотопн., 1H), 3,84 – 3,60 (м, 11H), 3,58-3,40(м, 3H), 3,45-3,38(м, 1H), 2,85-2,79 (м, 1H), 2,69-2,61 (м, 1H), 2,30-2,28 (м, 1H), 2,04-2,02 (м, 1H), 1,84-1,72 (м, 2H). tR = 6,124 хв (CHIRALPAK ID-3, 0,46*10 см; 3 мкм, MtBE(0,1%DEA):EtOH=70:30, 1,0 мл/хв)

Приклад 146: 6-[4-[3-(((1S)-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл)метил)аміно)пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і 6-[4-[3-(((1R)-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл)метил)аміно)пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Ізомер А



Ізомер В

Стадія 1: Синтез 5-[1-(азидометил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

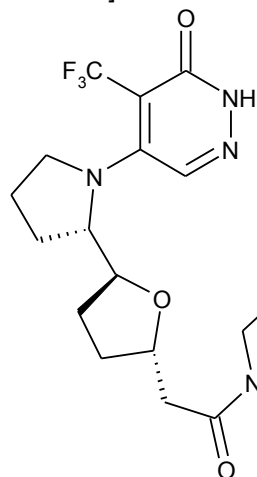
До перемішаного розчину 5-[1-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (900 мг, 2,04 ммоль, 1,00 екв.) в толуені (15 мл) додавали DBU (0,8 мл) і DPPA (1 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 10 год при 80 °С. Отриманий розчин розбавляли 200 мл EtOAc. Отриману суміш промивали 1x50 мл NH₄Cl і 1x50 мл NaHCO₃. Отриману суміш промивали 1x50 мл сольового розчину. Органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:4). Це дало 700 мг (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 467,18 [M+H]⁺.

Стадія 2: Синтез 5-[1-(амінометил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

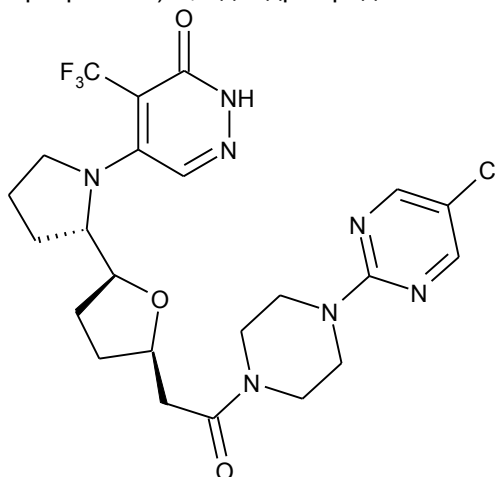
- Розчин 5-[1-(азидометил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (700 мг, 1,50 ммоль, 1,00 екв.) і паладію на вугіллі (100 мг) в EtOAc (50 мл) перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі в атмосфері водню. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Це дало 500 мг (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 441,19 [M+H]⁺
- Стадія 3: Синтез трет-бутил-3-[[2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метил)аміно]пропаноату
- Розчин 5-[1-(амінометил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (500 мг, 1,13 ммоль, 1,00 екв.) і трет-бутилпроп-2-еноату (0,5 мл) в етанолі (10 мл) перемішували протягом ночі при 100 °C. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:1). Це дало 200 мг (31%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-MC (IEP, m/z): 569,28 [M+H]⁺
- Стадія 4: Синтез 3-[[2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метил)аміно]пропанової кислоти
- Розчин трет-бутил-3-[[2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метил)аміно]пропаноату (110 мг, 0,19 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (10 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Це дало 90 мг (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 383,13 [M+H]⁺
- Стадія 5: Синтез 3-[[2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метил)аміно]пропанової кислоти
- До перемішуваного розчину 3-[[2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метил)аміно]пропанової кислоти (90 мг, 0,24 ммоль, 1,00 екв.) в ТГФ (5 мл) і води (5 мл) додавали гідрокарбонат натрію (50 мг, 0,60 ммоль, 2,53 екв.) і Вос₂O (50 мг, 0,23 ммоль, 0,97 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Значення рН розчину доводили до 2 розчином хлороводню (1 М). Отриманий розчин розбавляли 100 мл EtOAc. Отриману суміш промивали 1x20 мл води і 1x20 мл сольового розчину. Органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Це дало 100 мг (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 483,18 [M+H]⁺
- Стадія 6: Синтез трет-бутил-N-[3-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропіл]-N-[[2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метил)карбамату
- До перемішуваного розчину 3-[[2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метил)аміно]пропанової кислоти (100 мг, 0,21 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (5 мл) додавали Проміж. спол.-A4 (39 мг, 0,21 ммоль, 1,0 екв.), DIPEA (0,3 мл) і НАТУ (79 мг, 0,21 ммоль, 1,0 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи Н₂O/CH₃CN. Це дало 70 мг (52%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. PX-MC (IEP, m/z): 653,28 [M+H]⁺
- Стадія 7: Синтез 6-[4-[3-[[2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метил)аміно]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу і 6-[4-[3-[[2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метил)аміно]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу
- До перемішуваного розчину трет-бутил-N-[3-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропіл]-N-[[2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]метил)карбамату (70 мг, 0,11 ммоль, 1,00 екв.) в ДХМ (5 мл) додавали ТФО (1,5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи Н₂O/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ з виходом (після довільного визначення стереохімії) зазначених у заголовку сполук, відповідно, ізомеру А (3,1 мг, 25%) у вигляді білої твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 553,30 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 400 МГц) δ 8,44 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,77 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 6,3, 3,4 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 3,0 Гц, 3H), 6,87 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 5,79 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 5,23 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,60 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 3,80 – 3,57 (м, 8H), 3,15 (дд, J = 13,0, 4,8 Гц, 1H), 2,99 (дд, J = 13,0, 5,8 Гц, 1H), 2,94 – 2,83 (м, 2H), 2,55 (т, J = 6,4 Гц, 2H). Rt = 2,778 хв (CHIRELPAK IF-3, 0,46*10 см, 3 мкм, MtBE (0,1% DEA):EtOH = 70:30,

1,0 мл/хв) і ізомеру В (4,1 мг, 33%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 553,30 [M+H]⁺. Rt = 3,698 хв (CHIRELPAK IF-3, 0,46*10 см; 3 мкм, MtBE(0,1%DEA):EtOH=70:30, 1,0 мл/хв).

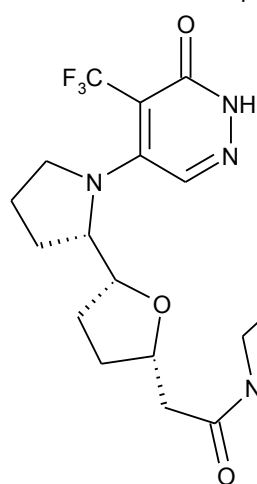
Приклад 147: 5-[(2S)-2-[(2S,5S)-5-[2-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл]піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он, 5-[(2S)-2-[(2S,5R)-5-[2-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл]піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он, 5-[(2S)-2-[(2R,5S)-5-[2-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл]піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он і 5-[(2S)-2-[(2R,5R)-5-[2-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл]піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



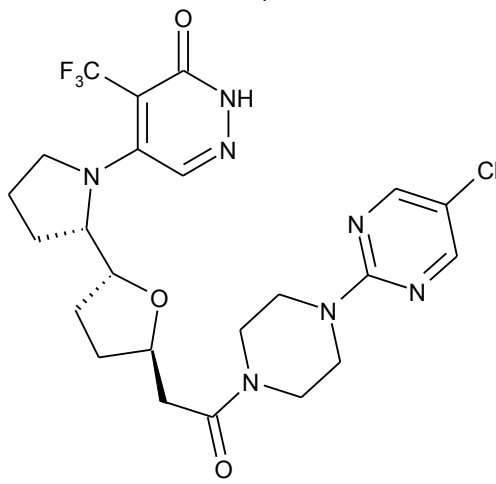
Измер А



Измер В



Измер C



Измер D

15 Стадія 1: Синтез 5-[(2S)-2-(5-[2-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл)піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 2-[5-[[2-(S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідін-2-іл]оксолан-2-іл]оцтової кислоти (400 мг, 0,81 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-А3 (161 мг, 0,81 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (370,7 мг, 0,97 ммоль, 1,20 екв.), DIEA (211,4 мг, 1,64 ммоль, 2,01 екв.) в ДМФА (4 мл) перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 450 мг (82,27%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 672.26 [M+H]⁺

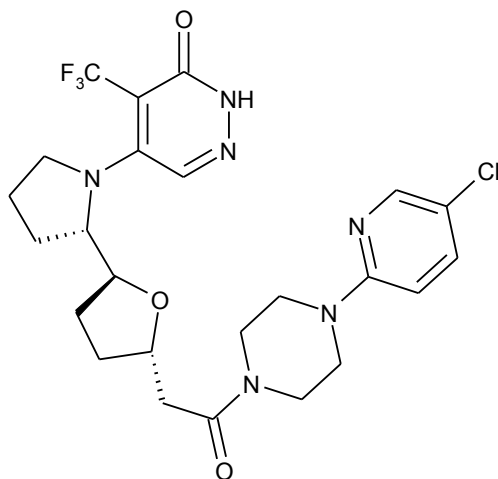
25 Стадія 2: Синтез 5-[(2S)-2-[(2S,5S)-5-[2-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл]піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону, 5-[(2S)-2-[(2S,5R)-5-[2-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл]піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону, 5-[(2S)-2-[(2R,5S)-5-[2-[4-(5-хлорпіримідин-2-

іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл]піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону і 5-[(2S)-2-[(2R,5R)-5-[2-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл]піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

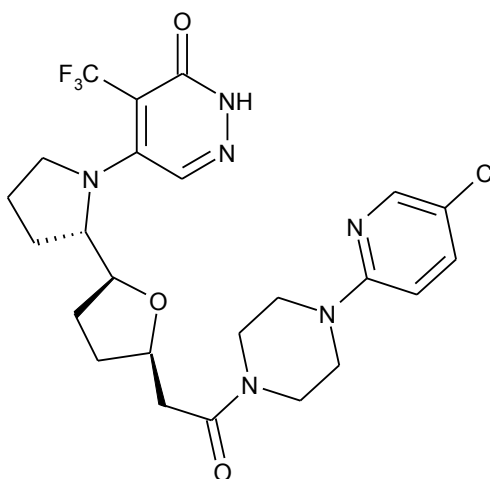
Розчин 5-[(2S)-2-(5-[2-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл)піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-

ону (450 мг, 0,67 ммоль, 1 екв.), ТФО (1 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 4 год при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ з виходом (після довільного визначення стереохімії) зазначених у заголовку сполук, відповідно, ізомеру А (14,4 мг, 3,97%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 542,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 12,23 (с, 1H), 8,46 (с, 2H), 8,13 – 8,03 (м, 1H), 4,66 (с, 1H), 4,32 – 3,91 (м, 2H), 3,78 – 3,35 (м, 9H), 3,28 – 3,18 (м, 1H), 2,72 – 2,60 (м, 1H), 2,41 – 2,38 (м, 1H), 2,16 – 1,85 (м, 4H), 1,72 – 1,37 (м, 4H). tR = 3,467 хв (CHIRALPAK IG-3, 0,46*10 см; 3 мкм, MtBE(0,1%DEA):MeOH=80:20, 1,0 мл/хв), ізомеру В (71,1 мг, 19,60%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 542,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 12,23 (с, 1H), 8,44 (с, 2H), 8,05 (с, 1H), 4,50 – 4,39 (м, 1H), 4,35 – 4,25 (м, 1H), 3,83 (к, J = 7,5 Гц, 1H), 3,78 – 3,66 (м, 2H), 3,63 – 3,40 (м, 7H), 3,20 (м, 1H), 2,67 (дд, J = 14,7, 6,6 Гц, 1H), 2,40 (дд, J = 14,7, 6,1 Гц, 1H), 2,22 – 1,97 (м, 3H), 1,93 – 1,80 (м, 1H), 1,72 – 1,44 (м, 4H). tR = 4,847 хв (CHIRALPAK IG-3, 0,46*10 см; 3 мкм, MtBE(0,1%DEA):MeOH=80:20, 1,0 мл/хв), ізомеру С (6,8 мг, 1,87%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 542,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 12,23 (с, 1H), 8,44 (с, 2H), 8,05 (с, 1H), 4,46 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,30 (с, 1H), 3,88 – 3,63 (м, 3H), 3,62 – 3,41 (м, 7H), 3,24 – 3,13 (м, 1H), 2,67 (дд, J = 14,7, 6,6 Гц, 1H), 2,40 (дд, J = 14,7, 6,3 Гц, 1H), 2,23 – 1,97 (м, 3H), 1,93 – 1,80 (м, 1H), 1,71 – 1,47 (м, 4H). tR = 5,783 хв (CHIRALPAK IG-3, 0,46*10 см; 3 мкм, MtBE(0,1%DEA):MeOH=80:20, 1,0 мл/хв) та ізомеру D (23,5 мг, 6,48%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 542,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 12,28 (с, 1H), 8,46 (с, 2H), 8,16 (с, 1H), 4,48 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 4,20 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 3,77 – 3,66 (м, 5H), 3,61 – 3,45 (м, 5H), 3,26 – 3,14 (м, 1H), 2,71 (дд, J = 15,4, 6,1 Гц, 1H), 2,49 – 2,43 (м, 1H), 2,13 – 1,96 (м, 2H), 1,93 – 1,80 (м, 2H), 1,72 – 1,50 (м, 4H). tR = 6,854 хв (CHIRALPAK IG-3, 0,46*10 см; 3 мкм, MtBE(0,1%DEA):MeOH=80:20, 1,0 мл/хв)

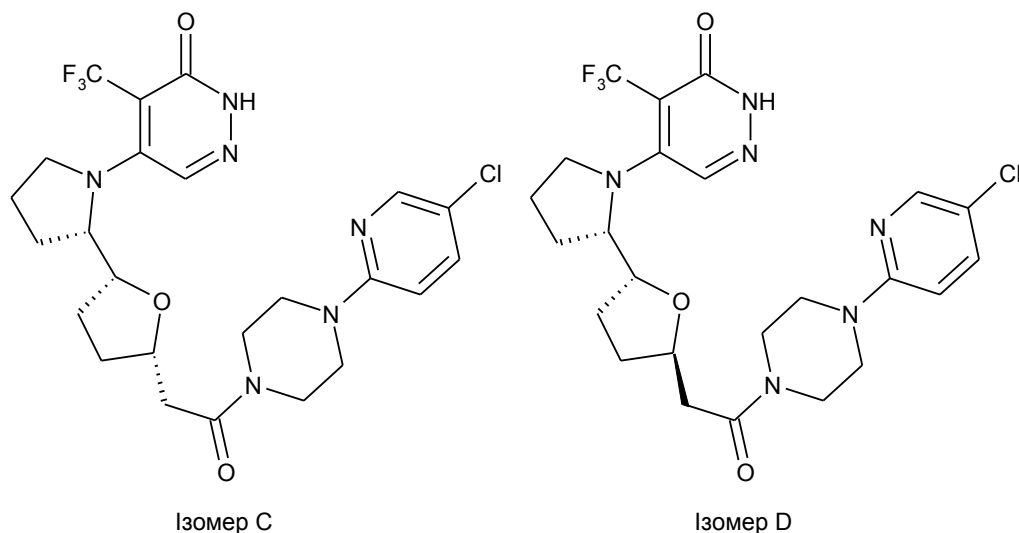
Приклад 148: 5-[(2S)-2-[(2S,5S)-5-[2-[4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл]піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он, 5-[(2S)-2-[(2R,5S)-5-[2-[4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл]піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он, 5-[(2S)-2-[(2R,5R)-5-[2-[4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл]піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он і 5-[(2S)-2-[(2S,5R)-5-[2-[4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл]піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



Ізомер А



Ізомер В



Стадія 1: Синтез 2-[5-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]оксолан-2-іл]оцтової кислоти

Розчин 2-[5-[(2S)-піролідин-2-іл]оксолан-2-іл]оцтової кислоти (980 мг, 4,92 ммоль, 1,00 екв.), TEA (900 мг, 8,89 ммоль, 3,00 екв.) і Проміж. спол.-А6 (600 мг, 1,82 ммоль, 1,00 екв.) в метанолі (20 мл) перемішували протягом 3 год при 60°C, а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі, а потім залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 1,0 г (41%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 492,21 [M+H]⁺

Стадія 2: Синтез 5-[(2S)-2-(5-[2-[4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл)піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

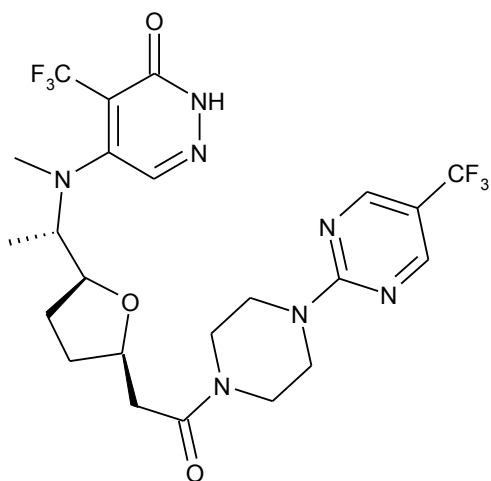
розчин 2-[5-[(2S)-1-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]піролідин-2-іл]оксолан-2-іл]оцтової кислоти (400 мг, 0,81 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (310 мг, 0,82 ммоль, 1,00 екв.), DIEA (421 мг, 3,26 ммоль, 4,00 екв.) і Проміж. спол.-А5 (219 мг, 0,81 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (6 мл) перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин розбавляли 10 мл EtOAc, промивали 3x8 мл H₂O, органічний шар об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, а потім залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 450 мг (82%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-коричневої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 671,27 [M+H]⁺

Стадія 3: Синтез 5-[(2S)-2-[(2S,5S)-5-[2-[4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл]піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону і 5-[(2S)-2-[(2R,5S)-5-[2-[4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл]піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону і 5-[(2S)-2-[(2R,5R)-5-[2-[4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл]піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону і 5-[(2S)-2-[(2S,5R)-5-[2-[4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл]піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

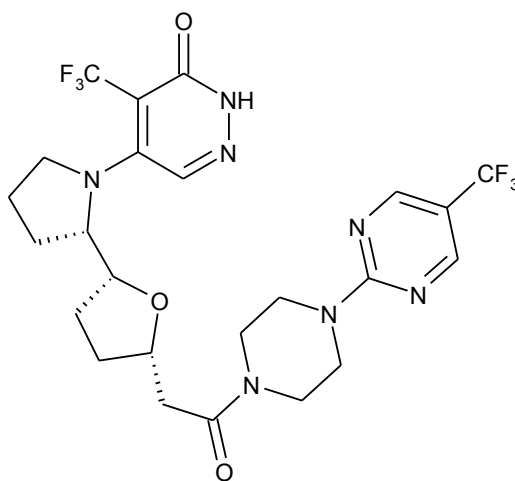
Розчин 5-[(2S)-2-(5-[2-[4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл)піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (450 мг, 0,67 ммоль, 1,00 екв.) і ТФО (1 мл) в ДХМ (5 мл) перемішували протягом 1,5 год при кімнатній температурі, а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі, а потім залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, після концентрування, залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ з отриманням (після довільного визначення стереохімії) зазначених у заголовку сполук, відповідно, ізомеру А (7,7 мг 2,10%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 541,10 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 400 МГц) δ 8,21 (с, 1H), 8,08 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 10,4, 2,8 Гц, 1H), 6,83 (дд, J = 8,8, 0,8 Гц, 1H), 4,73 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 4,34-4,31 (м, 1H), 4,12 (дд, J = 8,6, 4,5 Гц, 1H), 3,81-3,52 (м, 9H), 3,39 (дд, J = 11,0, 5,9 Гц, 1H), 2,73 (дд, J = 14,2, 7,9 Гц, 1H), 2,57 (дд, J = 14,2, 4,4 Гц, 1H), 2,26-2,13 (м, 3H), 2,05-1,94 (м, 1H), 1,82-1,64 (м, 4H). tR = 4,786 хв (CHIRALPAK IG-3, 0,46*10 см; 3 мкм, MtBE(0,3% ізопропіламіну): EtOH = 80:20, 1,0 мл/хв), ізомеру В (4,8 мг 1,32%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 541,10 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 400 МГц) δ 8,20 (с, 1H), 8,06 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 9,2, 2,8 Гц, 1H),

6,82 (дд, J = 9,2, 0,7 Гц, 1H), 4,78 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 4,34-4,31 (м, 1H), 4,12 (дд, J = 8,6, 4,5 Гц, 1H), 3,81-3,36 (м, 10H), 2,48 (дд, J = 15,6, 7,6 Гц, 1H), 2,39 (дд, J = 15,2, 4,8 Гц, 1H), 2,27-2,20 (м, 1H), 2,10-2,03 (м, 1H), 2,00-1,91 (м, 2H), 1,81-1,63 (м, 3H), 1,59-1,46 (м, 1H). tR = 5,588 хв (CHIRALPAK IG-3, 0,46*10 см; 3 мкм, MtBE(0,1%DEA): EtOH = 80:20, 1,0 мл/хв), ізомеру С (67,1 мг 18,5%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 541,10 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 400 МГц) δ 8,13 (с, 1H), 8,06(д, J = 2,4Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 9,2, 2,8 Гц, 1H), 6,79 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 4,44-4,33 (м, 2H), 4,00-3,92 (м, 1H), 3,71-3,35(м, 10H), 2,81 (дд, J = 14,0, 8,0 Гц, 1H), 2,53 (дд, J = 14,0, 4,4 Гц, 1H), 2,25-2,16 (м, 3H), 1,98-1,91 (м, 1H), 1,82-1,58 (м, 4H). tR = 2,182 хв (Repaired ІА-3, 0,46*10 см; 5 мкм, (Hex:ДХМ=3:1)(10 ммоль NH₃): MeOH=70:30, 1,0 мл/хв) і ізомеру D (25,1 мг 6,90%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 541,10 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 400 МГц) δ 8,27 (с, 1H), 8,09 (д, J = 2,4,1H), 7,57 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 8,8, 1H), 4,51-4,44 (м, 1H), 4,36-4,25 (м, 1H), 3,82-3,32 (м, 11H), 2,88 (дд, J = 14,8, 7,2 Гц, 1H), 2,59 (дд, J = 14,8, 5,2 Гц, 1H), 2,28-1,94 (м, 4H), 1,82-1,59 (м, 4H). tR = 2,755 хв (Repaired ІА-3, 0,46*10 см; 5 мкм, (Hex:ДХМ=3:1)(10 ммоль NH₃): MeOH= 70:30, 1,0 мл/хв).

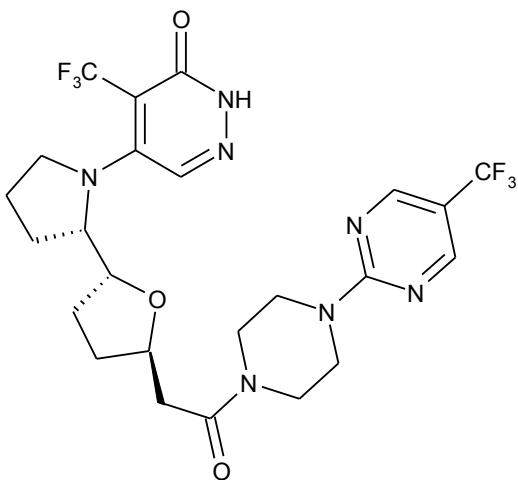
Приклад 149: 5-[(2S)-2-[(2S,5S)-5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл)етил)оксолан-2-іл]піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он, 5-[(2S)-2-[(2S,5R)-5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл)етил)оксолан-2-іл]піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он, 5-[(2S)-2-[(2R,5S)-5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл)етил)оксолан-2-іл]піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он і 5-[(2S)-2-[(2R,5R)-5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл)етил)оксолан-2-іл]піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



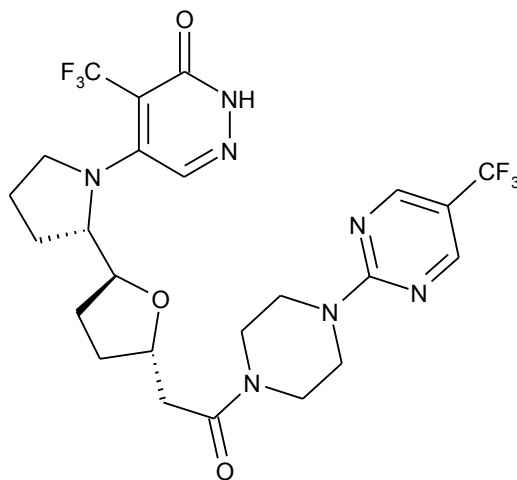
Ізомер А



Ізомер В



Ізомер С



Ізомер D

Стадія 1: Синтез трет-бутил-(2S)-2-[5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]етил)оксолан-2-іл]піролідин-1-карбоксилату

Розчин 2-[5-[(2S)-1-[(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл]оксолан-2-іл]оцтової кислоти (1,1 г, 3,67 ммоль, 1,00 екв.), DEIA (1,42 г, 3,00 екв.), Проміж. спол.-A2 (1,12 г, 3,67 ммоль, 1,10 екв.), НАТУ (1,54 г, 4,05 ммоль, 1,10 екв.) в ДМФА (15 мл) перемішували протягом 1 год при 25 °С. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 1,08 г (57%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 514,26 [M+H]⁺

Стадія 2: Синтез 2-[5-[(2S)-піролідин-2-іл]оксолан-2-іл]-1-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]етан-1-ону гідрохлориду

Розчин трет-бутил (2S)-2-[5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]етил)оксолан-2-іл]піролідин-1-карбоксилату (1,08 г, 2,10 ммоль, 1,00 екв.) в діоксані/HCl (50 мл, 4 М) перемішували протягом 2 год при 25 °С. Отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 900 мг (95%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 414,20 [M+H]⁺

Стадія 3: Синтез 5-[(2S)-2-[5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]етил)оксолан-2-іл]піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 2-[5-[(2S)-піролідин-2-іл]оксолан-2-іл]-1-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]етан-1-ону гідрохлориду (870 мг, 1,93 ммоль, 1,00 екв.), ТЕА (637 мг, 6,30 ммоль, 3,00 екв.), Проміж. спол.-A6 (920 мг, 2,80 ммоль, 1,00 екв.) в EtOH (20 мл) перемішували протягом 2 год при 60 °С. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (3/2) з отриманням 1,23 г (90%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 706,29 [M+H]⁺

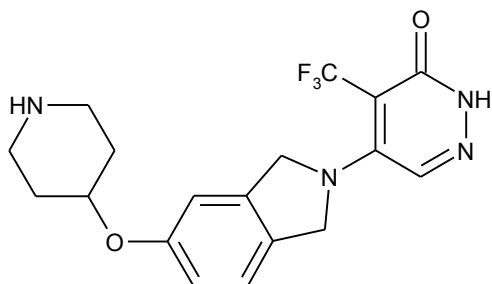
Стадія 4: Синтез 5-[(2S)-2-[(2S,5S)-5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]етил)оксолан-2-іл]піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону, 5-[(2S)-2-[(2S,5R)-5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]етил)оксолан-2-іл]піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону, 5-[(2S)-2-[(2R,5S)-5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]етил)оксолан-2-іл]піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону і 5-[(2S)-2-[(2R,5R)-5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]етил)оксолан-2-іл]піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Розчин 5-[(2S)-2-[5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]етил)оксолан-2-іл]піролідин-1-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1 г, 1,42 ммоль, 1,00 екв.), ТФО (4 мл) в ДХМ (20 мл) перемішували протягом 2 год при 25 °С. Значення рН розчину доводили до 8 за допомогою етаноламіну. Розчинник концентрували у вакуумі, і залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали хіральною препаративною ВЕРХ з виходом (після довільного визначення стереохімії) зазначених у заголовку сполук, відповідно, ізомери А (381,1 мг, 46,70%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 576,21 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ: 10,80 (с, 1H), 8,71 (с, 2H), 8,05 (с, 1H), 4,45 (к, J = 8,0 Гц, 1H), 4,30 (п, J = 6,4 Гц, 1H), 3,95 – 3,77 (м, 3H), 3,72 – 3,43 (м, 7H), 3,22 – 3,13 (м, 1H), 2,68 (дд, J = 14,7, 6,8 Гц, 1H), 2,40 (дд, J = 14,7, 6,0 Гц, 1H), 2,20 – 2,11 (м, 1H), 2,04 (т, J = 10,2 Гц, 2H), 1,86 (д, J = 11,3 Гц, 1H), 1,71 – 1,62 (м, 4H). tR = 4,347 хв (CHIRALPAK ID-3, 0,46*10 см; 3 мкм, МtBE (0,1%DEA):EtOH=80:20, 1,0 мл/хв, ізомеру В (9,5 мг, 1,16%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 576,21 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ: 12,34 (с, 1H), 8,73 (д, J = 0,9 Гц, 2H), 8,10 (с, 1H), 4,65 (с, 1H), 4,17 (с, 1H), 4,09 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 3,90 – 3,71 (м, 4H), 3,52 (д, J = 31,6 Гц, 5H), 3,23 (с, 1H), 2,66 (дд, J = 15,0, 6,8 Гц, 1H), 2,43 (дд, J = 14,9, 5,8 Гц, 1H), 2,04 (д, J = 14,8 Гц, 3H), 1,89 (с, 1H), 1,63 – 1,54 (м, 4H). tR = 3,343 хв (CHIRALPAK ID-3, 0,46*10 см; 3 мкм, МtBE (0,1%DEA):EtOH=80:20, 1,0 мл/хв, ізомеру С (75,2 мг, 9,21%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 576,21 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 12,30 (с, 1H), 8,74 (д, J = 0,9 Гц, 2H), 8,16 (с, 1H), 4,48 (к, J = 7,6 Гц, 1H), 4,20 (п, J = 6,3 Гц, 1H), 3,86 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,80 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 3,72 (к, J = 7,1 Гц, 1H), 3,54 (к, J = 6,1, 5,7 Гц, 5H), 3,20 (дд, J = 10,5, 6,6 Гц, 1H), 2,72 (дд, J = 15,4, 6,2 Гц, 1H), 2,50 – 2,42 (м, 1H), 2,11 – 1,97 (м, 2H), 1,90 (ддт, J = 17,2, 10,5, 4,7 Гц, 2H), 1,63 – 1,54 (м, 4H). 1,60 (ддт, J = 34,2, 13,3, 6,5 Гц, 4H). tR = 8,697 хв (CHIRALPAK ID-3, 0,46*10 см; 3 мкм, МtBE (0,1%DEA):EtOH=80:20, 1,0 мл/хв та ізомеру D (11,2 мг, 1,37%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 576,21 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ: 12,25 (с, 1H), 8,71 (д, J = 0,9 Гц, 2H), 8,05 (с, 1H), 4,46 (к, J = 8,0 Гц, 1H), 4,30 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 3,91 – 3,77 (м, 3H), 3,70 – 3,39 (м, 7H), 3,18 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 2,68 (дд, J = 14,7, 6,8 Гц, 1H), 2,40 (дд, J = 14,6, 6,0 Гц, 1H), 2,15 (д, J = 10,1 Гц, 1H), 2,04 (дд, J = 12,4, 7,7 Гц, 2H), 1,86

(д, J = 10,7 Гц, 1H), 1,71 – 1,62 (м, 4H). tR = 5,195 хв (CHIRALPAK ID-3, 0,46*10 см; 3 мкм, MtBE (0,1%DEA):EtOH=80:20, 1,0 мл/хв).

Приклад 150: 5-[5-(Піперидин-4-ілокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он

5



Стадія 1: 5-(5-гідрокси-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

10 Розчин Проміж. спол.-А6 (2,8 г, 8,52 ммоль, 1,00 екв.), 2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-олу гідроброміду (4,27 г, 19,76 ммоль, 1,00 екв.) і ТЕА (10 мл) в етанолі (40 мл) перемішували протягом 1 год при 60 °С. Отриманий розчин екстрагували 2 x 100 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували і концентрували при зниженому тиску з отриманням 4,5 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС :[M+H]⁺ 428,23.

15 Стадія 2: трет-бутил-4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл]окси)піперидин-1-карбоксилату

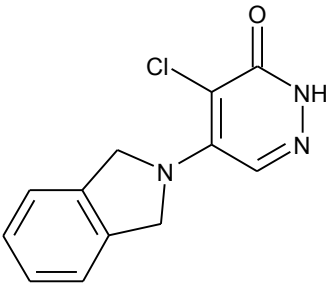
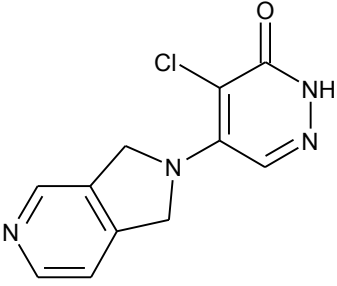
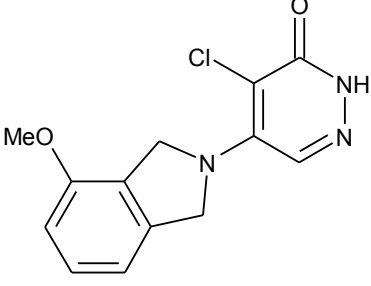
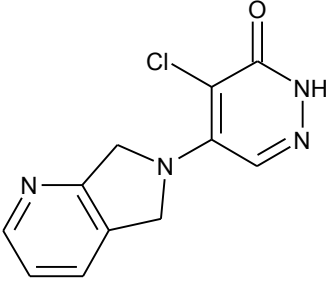
20 Розчин 5-(5-гідрокси-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (4,5 г, 10,53 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил-4-йодпіперидин-1-карбоксилату (20 г, 64,28 ммоль, 8,00 екв.), карбонату калію (15 г, 108,53 ммоль, 10,00 екв.) і ДМФА (50 мл) перемішували протягом 2 днів при 80 °С. Отриманий розчин екстрагували 2 x 200 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували і концентрували при зниженому тиску. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (2 г, 31%) у вигляді жовтої олії. РХ-МС :[M+H]⁺ 611,15.

25 Стадія 3: 5-[5-(Піперидин-4-ілокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он

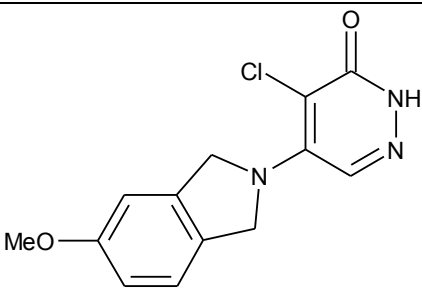
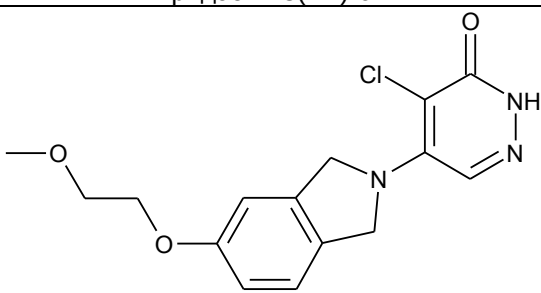
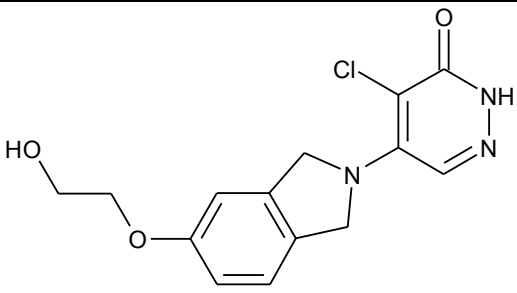
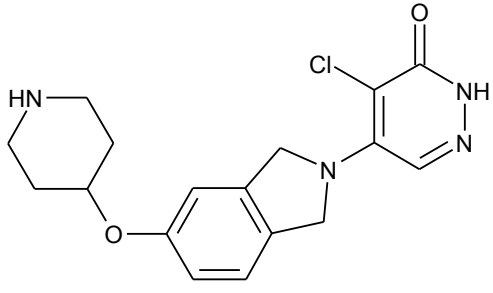
30 Розчин трет-бутил-4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл]окси)піперидин-1-карбоксилату (150 мг, 0,25 ммоль, 1,00 екв.) в HCl/діоксані (5 мл) перемішували протягом ночі при 45 °С. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску і неочищений продукт очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини РХ-МС: [M+H]⁺ 381,28. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,05 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,02 – 6,91 (м, 2H), 5,00 (д, J = 10,6 Гц, 4H), 4,61 - 4,48 (м, 1H), 3,21 - 3,10 (м, 2H), 2,89 - 2,78 (м, 2H), 2,11 - 2,08 (м, 2H), 1,82 - 1,69 (м, 2H).

35 Додаткові приклади сполук за цим винаходом, отриманих описаними в цьому документі способами, представлені в Таблиці Е1.

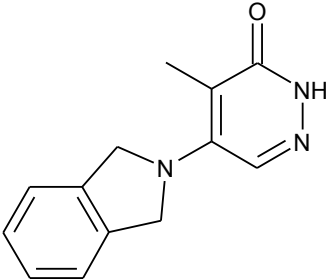
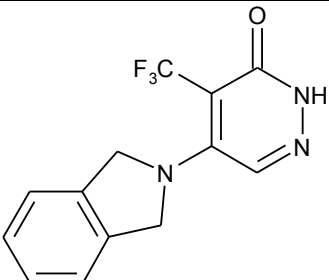
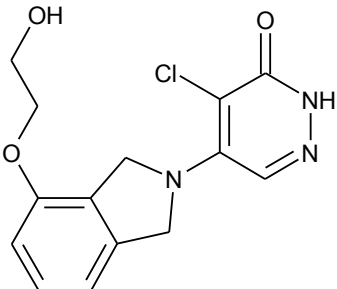
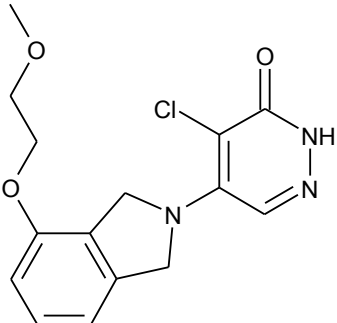
Таблиця Е1

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
151	 4-хлор-5-(ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2Н)-он	247,90
152	 4-хлор-5-(1,3-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піридин-2-іл)піридазин-3(2Н)-он	249,05
153	 4-хлор-5-(4-метоксиізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2Н)-он	277,65
154	 4-хлор-5-(5,7-дигідро-6Н-піроло[3,4-в]піридин-6-іл)піридазин-3(2Н)-он	249,10

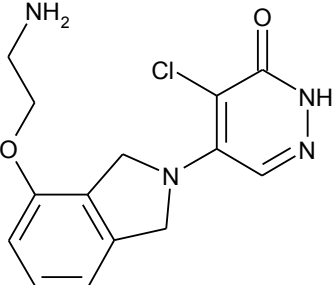
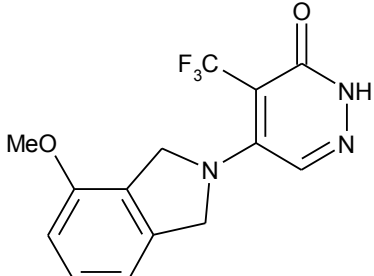
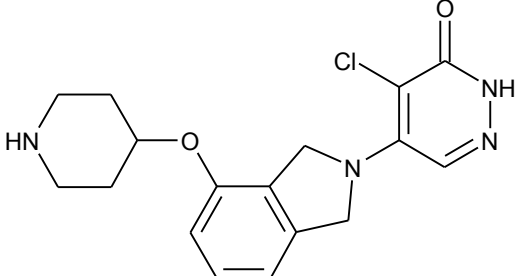
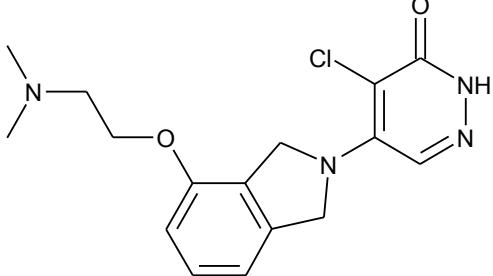
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
155	 4-хлор-5-(5-метоксиізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	278,05
156	 4-хлор-5-(5-(2-метоксиетокси)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	322,35
157	 4-хлор-5-(5-(2-гідроксиетокси)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	308,30
158	 4-хлор-5-(5-(піперидин-4-ілокси)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	347,35

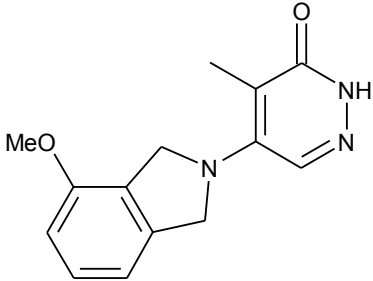
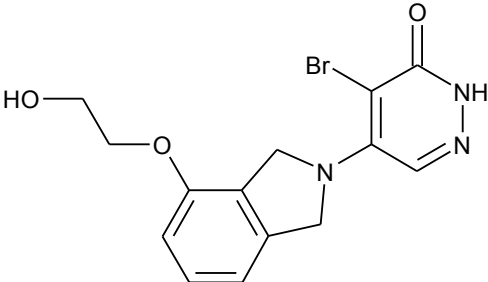
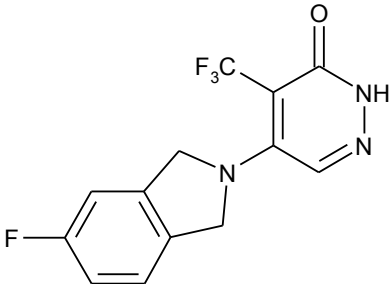
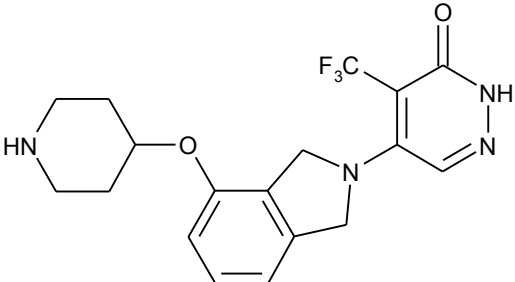
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
159	 5-(Ізоіндолін-2-іл)-4-метилпіридазин-3(2Н)-он	228,20
160	 5-(Ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	282,05
161	 4-хлор-5-(4-(2-гідроксиетокси)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2Н)-он	308,00
162	 4-хлор-5-(4-(2-метоксиетокси)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2Н)-он	322,20

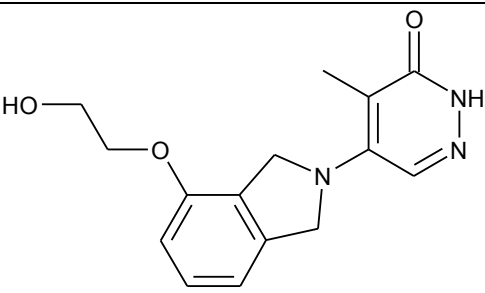
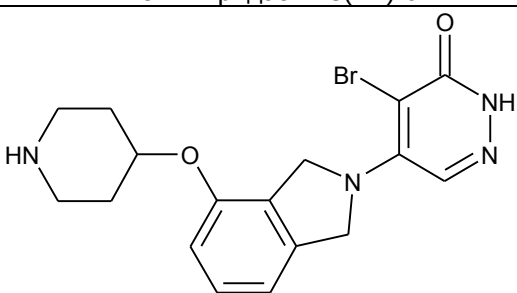
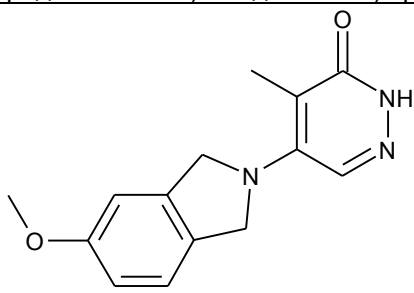
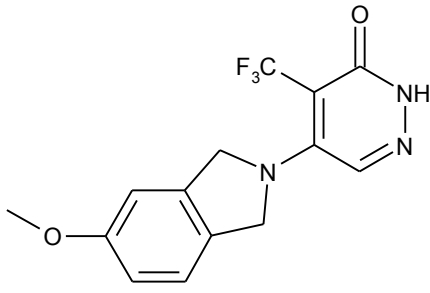
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикла ду	Структура	МС (M+H) ⁺
163	 5-(4-(2-Аміноетокси)ізоіндолін-2-іл) -4-хлорпіридазин-3(2H)-он	307,20
164	 5-(4-Метоксиізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	312,10
165	 4-хлор-5-(4-(піперидин-4-ілокси)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	347,40
166	 4-хлор-5-(4-(2-(диметиламіно)етокси)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	335,35

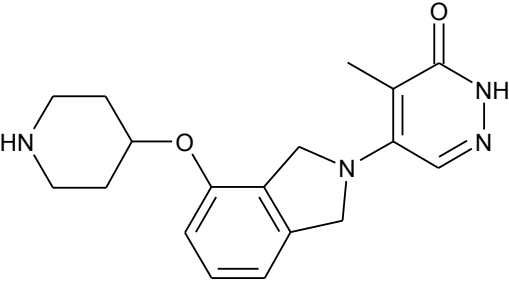
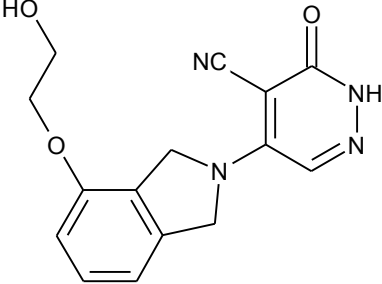
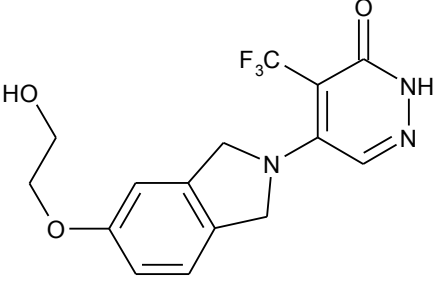
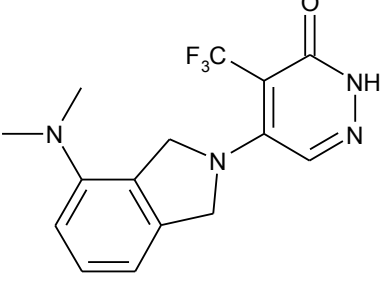
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
167	 5-(4-Метоксиізоіндолін-2-іл)-4-метилпіридазин-3(2Н)-он	258,20
168	 4-Бром-5-(4-(2-гідроксиетокси)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2Н)-он	354,00
169	 5-(5-Фторізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	300,1
170	 5-(4-(Піперидин-4-ілокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	381,15

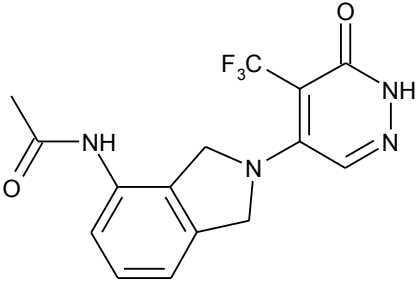
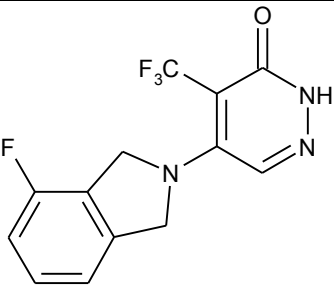
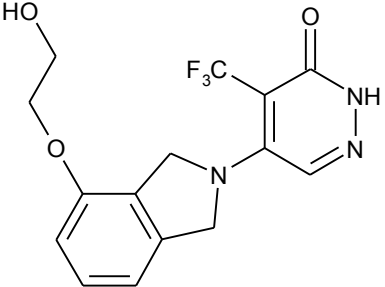
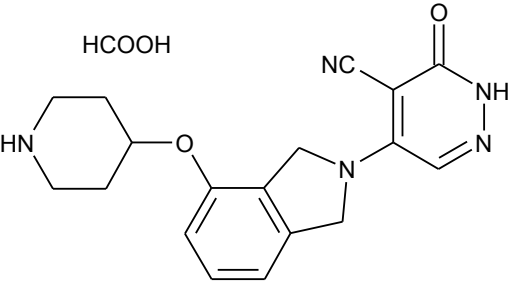
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
171	 5-(4-(2-гідроксиетокси)ізоіндолін-2-іл)-4-метилпіридазин-3(2H)-он	288,20
172	 4-Бром-5-(4-(піперидин-4-ілокси)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	391,00
173	 5-(5-Метоксиізоіндолін-2-іл)-4-метилпіридазин-3(2H)-он	258,20
174	 5-(5-Метоксиізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	312,05

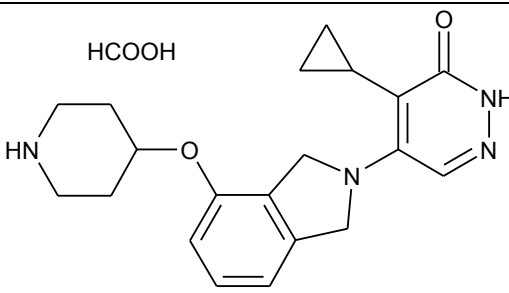
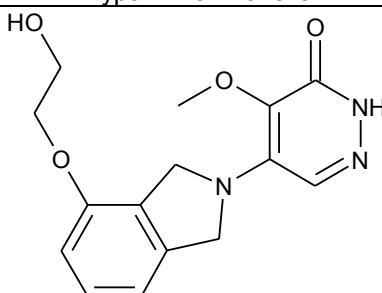
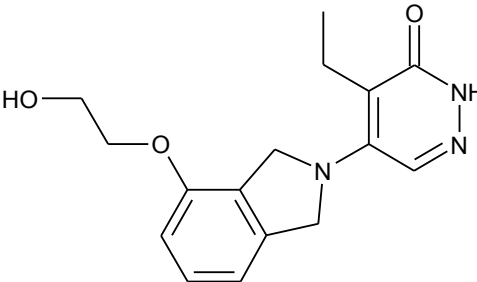
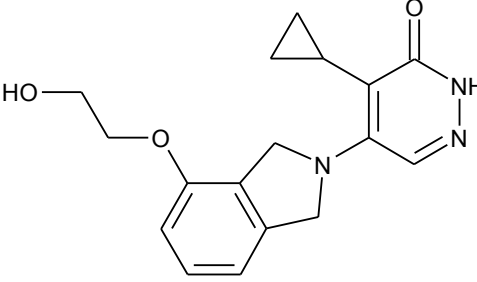
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикла ду	Структура	МС (M+H) ⁺
175	 4-метил-5-(4-(піперидин-4-ілокси)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	327,25
176	 5-(4-(2-гідроксиетокси)ізоіндолін-2-іл)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-карбонітрил	299,20
177	 5-(5-(2-гідроксиетокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	342,20
178	 5-(4-(диметиламіно)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	325,25

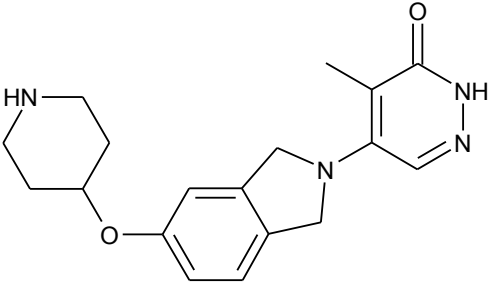
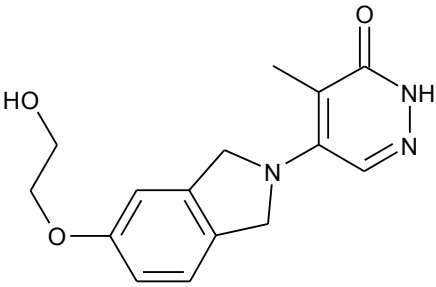
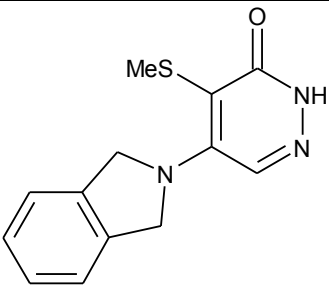
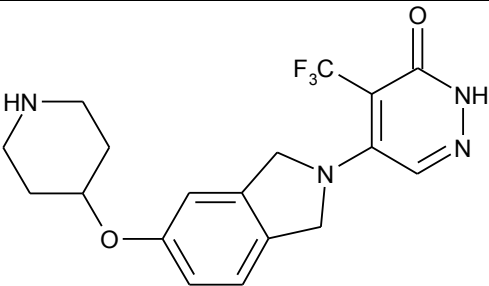
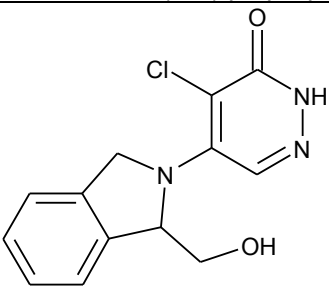
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
179	 N-(2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-4-іл)ацетамід	339,00
180	 5-(4-Фторізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	300,0
181	 5-(4-(2-гідроксиетокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	342,00
182	 3-Оксо-5-(4-(піперидин-4-ілокси)ізоіндолін-2-іл)-2,3-дигідропіридазин-4-карбонітрил мурашина кислота	338,40

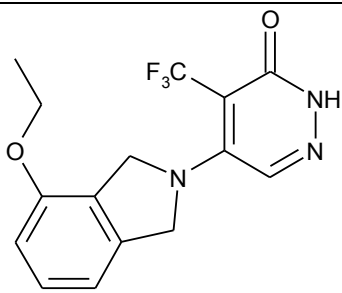
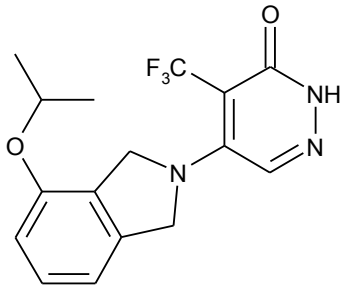
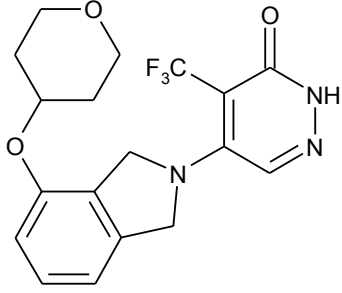
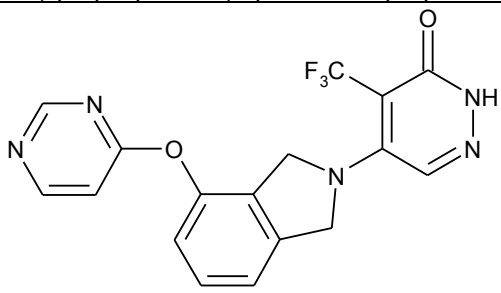
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
183	 4-циклопропіл-5-(4-(піперидин-4-ілокси)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он мурашина кислота	353,40
184	 5-(4-(2-гідроксиетокси)ізоіндолін-2-іл)-4-метоксипіридазин-3(2H)-он	304,20
185	 4-етил-5-(4-(2-гідроксиетокси)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	302,05
186	 4-циклопропіл-5-(4-(2-гідроксиетокси)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	314,40

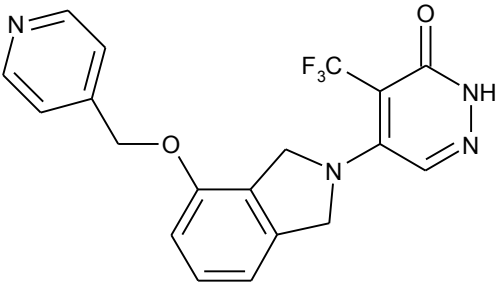
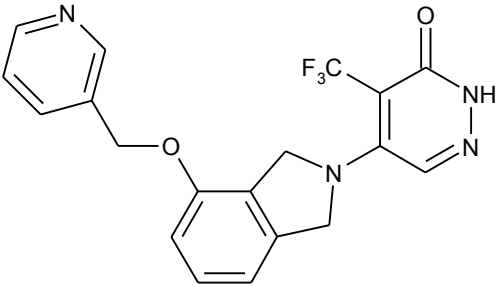
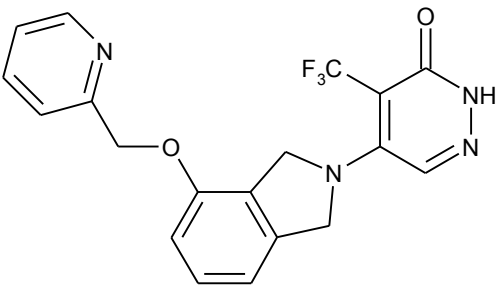
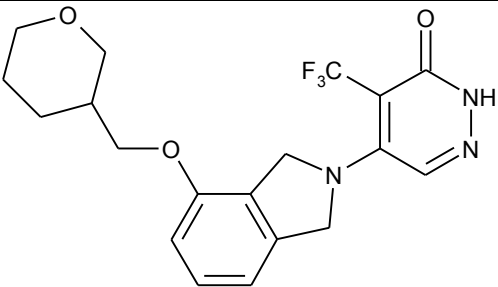
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
187	 4-метил-5-(5-(піперидин-4-ілокси)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	327,40
188	 5-(5-(2-гідроксиетокси)ізоіндолін-2-іл)-4-метилпіридазин-3(2H)-он	288,20
189	 5-(Ізоіндолін-2-іл)-4-(метилтіо)піридазин-3(2H)-он	260,10
190	 5-(5-(Піперидин-4-ілокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	381,40
191	 4-хлор-5-(1-(гідроксиметил)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	278,15

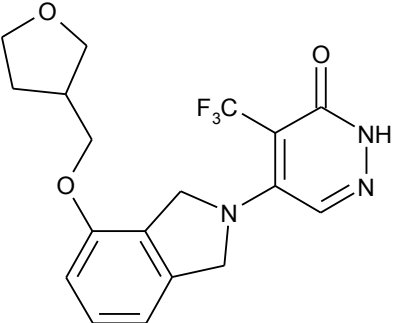
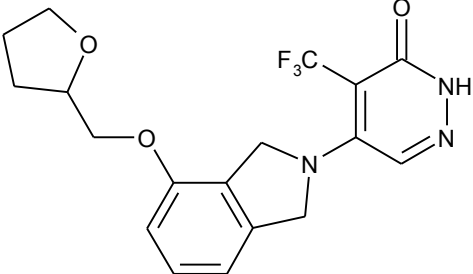
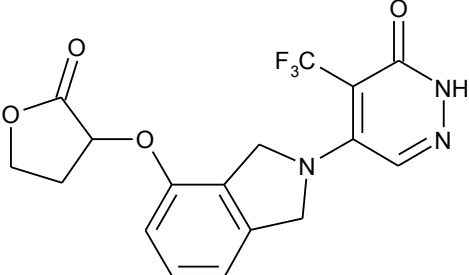
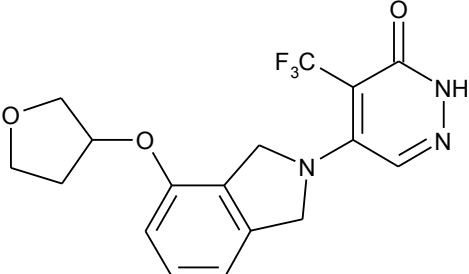
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
192	 5-(4-Етоксіізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	326,20
193	 5-(4-Ізопропоксиізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	340,20
194	 5-(4-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)окси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	382,20
195	 5-(4-(Піримідин-4-ілокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	376,15

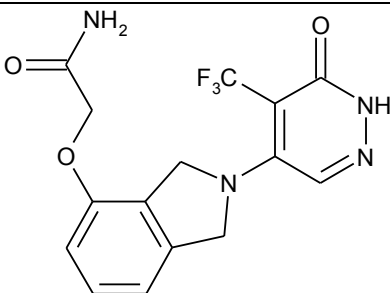
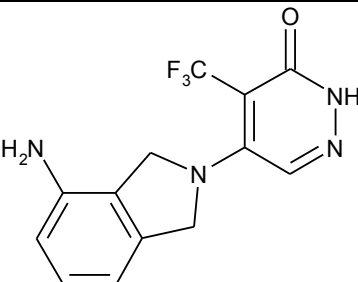
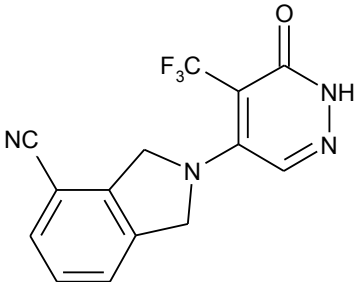
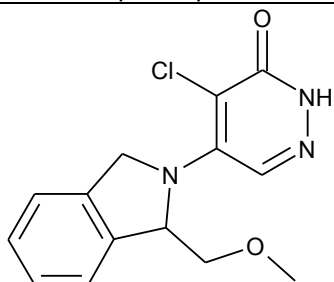
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
196	 5-(4-(Піридин-4-ілметокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	389,15
197	 5-(4-(Піридин-3-ілметокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	389,20
198	 5-(4-(Піридин-2-ілметокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	389,15
199	 5-(4-((тетрагідро-2Н-піран-3-іл)метокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	396,20

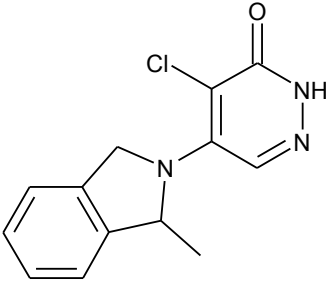
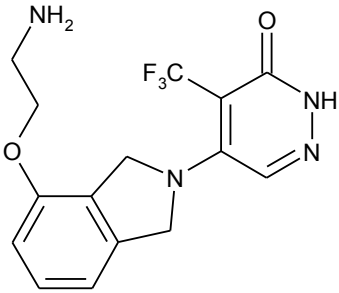
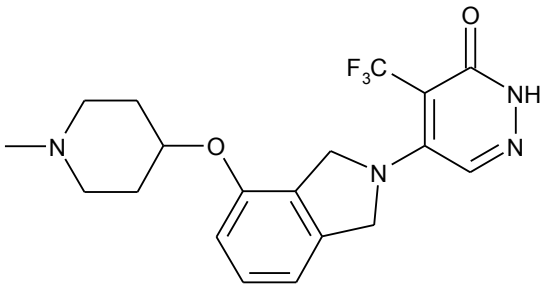
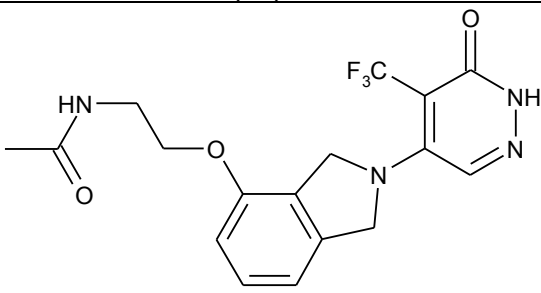
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
200	 5-(4-((Тетрагідрофуран-3-іл)метокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	382,10
201	 5-(4-((Тетрагідрофуран-2-іл)метокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	382,05
202	 5-(4-((2-Оксотетрагідрофуран-3-іл)окси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	382,15
203	 5-(4-((Тетрагідрофуран-3-іл)окси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	367,95

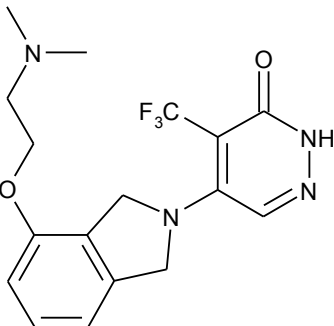
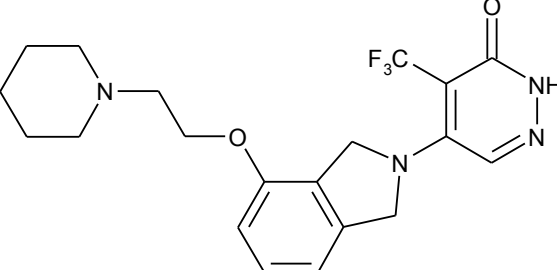
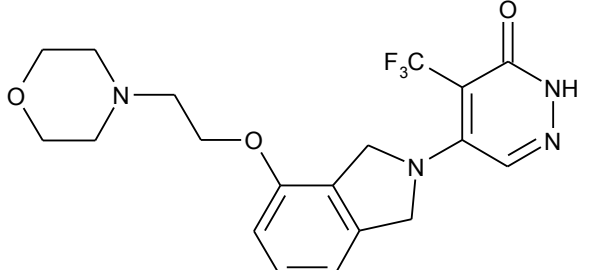
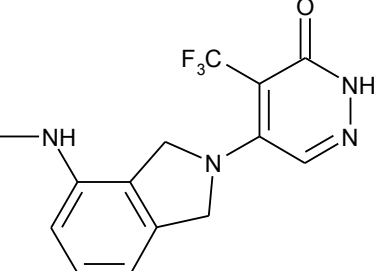
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
204	 2-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-4-іл)окси)ацетамід	355,10
205	 5-(4-Аміноізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	297,10
206	 2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-4-карбонітрил	307,10
207	 4-хлор-5-(1-(метоксиметил)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2Н)-он	292,05

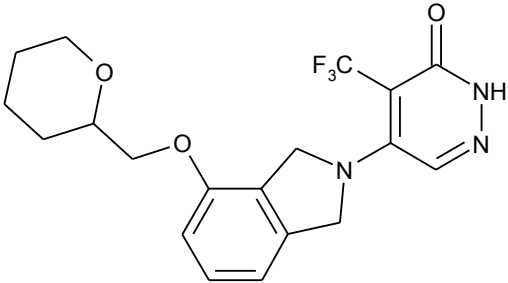
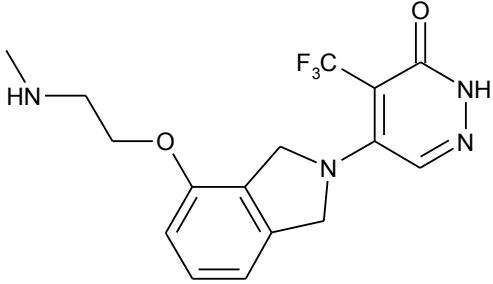
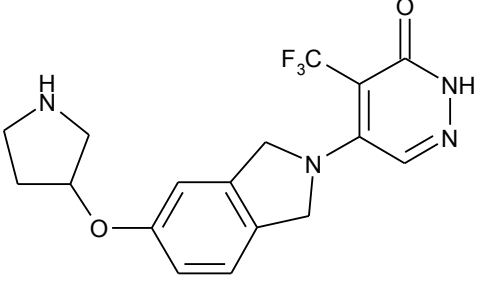
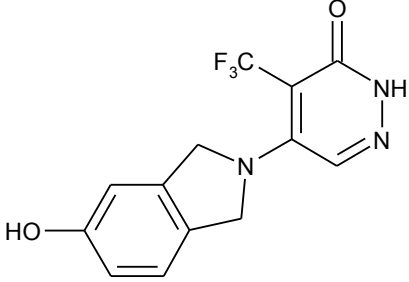
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
208	 4-хлор-5-(1-метилізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	262,00
209	 5-(4-(2-Аміноетокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	341,15
210	 5-(4-((1-метилпіперидин-4-іл)окси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	395,15
211	 N-(2-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-4-іл)окси)етил)ацетамід	383,15

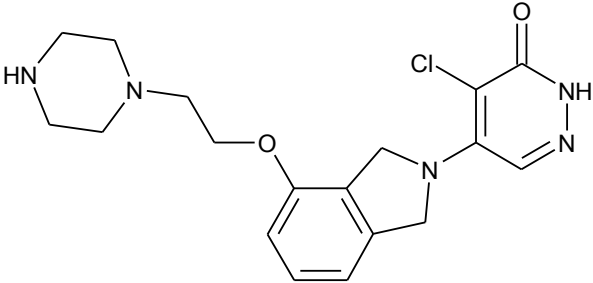
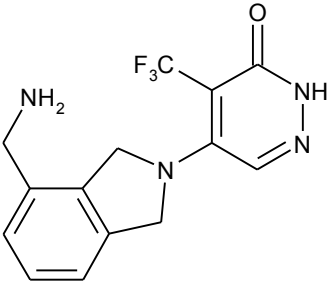
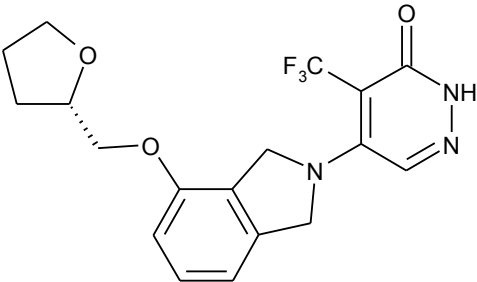
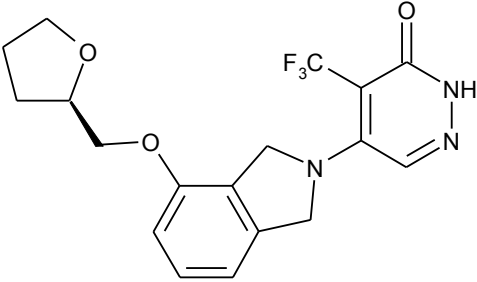
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
212	 5-(4-(2-(диметиламіно)етокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	369,20
213	 5-(4-(2-(Піперидин-1-іл)етокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	409,15
214	 5-(4-(2-Морфоліноетокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	411,45
215	 5-(4-(метиламіно)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	311,15

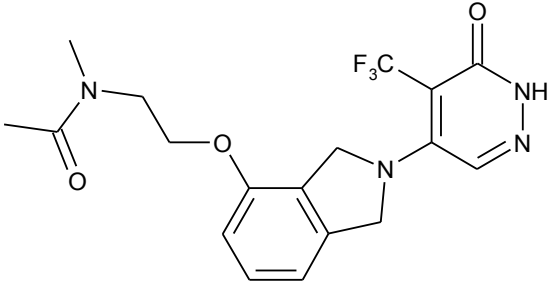
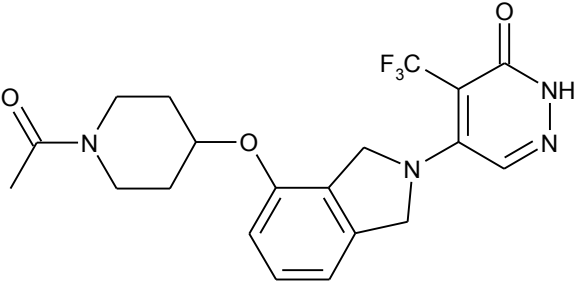
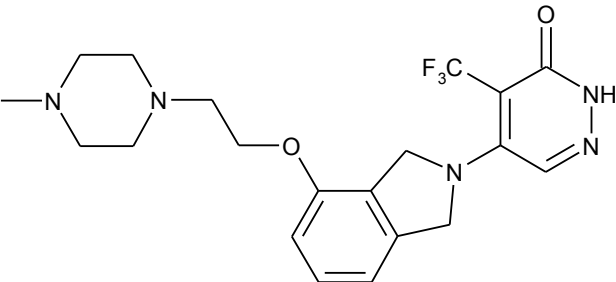
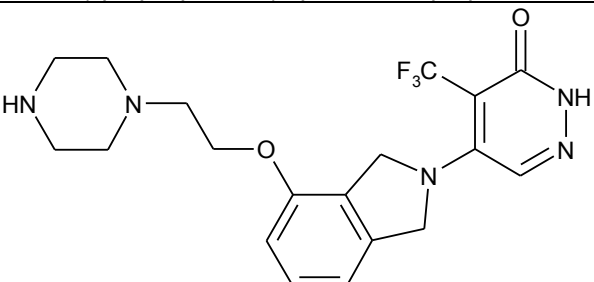
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
216	 5-(4-((тетрагідро-2Н-піран-2-іл)метокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	396,20
217	 5-(4-(2-(метиламіно)етокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	355,15
218	 5-(5-(Піролідін-3-ілокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	367,15
219	 5-(5-Гідроксиізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	298,15

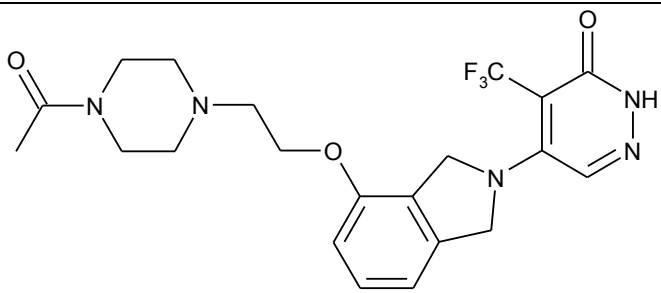
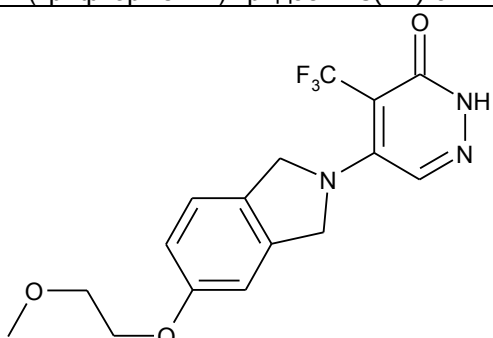
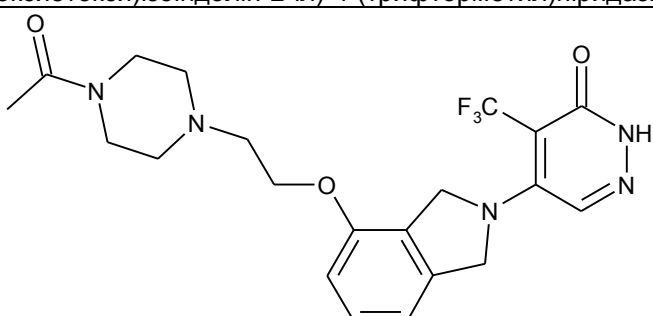
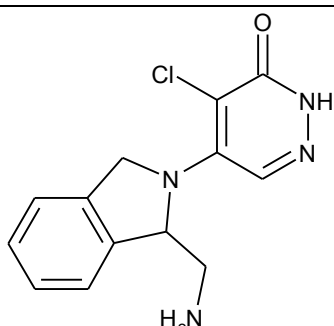
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
220	 4-хлор-5-(4-(2-(піперазин-1-іл)етокси)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	376,2
221	 5-(4-(амінометил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	311,15
222 [#]	 (S)-5-(4-((Тетрагідрофуран-2-іл)метокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	382,10
223 [#]	 (R)-5-(4-((Тетрагідрофуран-2-іл)метокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	382,10

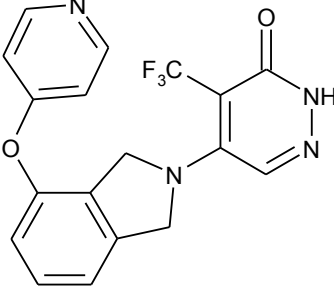
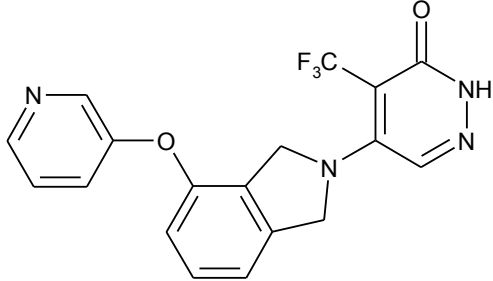
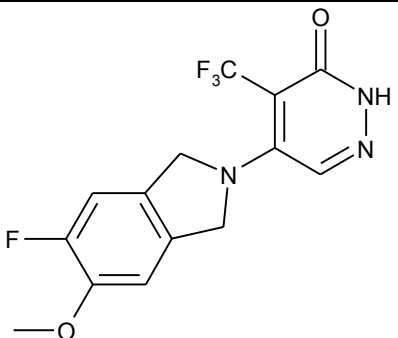
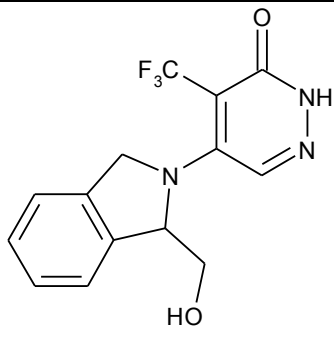
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
224	 N-метил-N-(2-((2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-4-іл)окси)етил)ацетамід	397,15
225	 5-(4-((1-Ацетилпіперидин-4-іл)окси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	422,95
226	 5-(4-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	424,15
227	 5-(4-(2-(Піперазин-1-іл)етокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	410,40

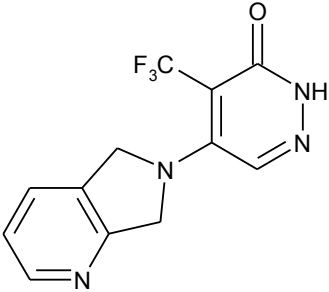
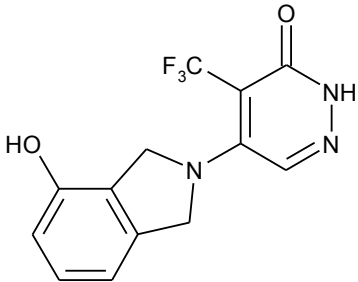
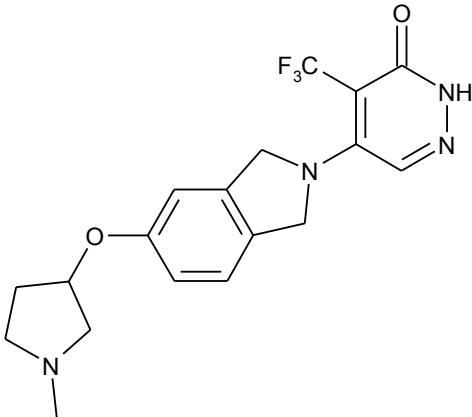
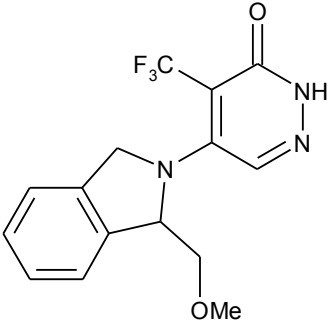
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
228	 5-(4-(2-(4-Ацетилпіперазин-1-іл)етокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	452,15
229	 5-(5-(2-Метоксиетокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	356,1
230	 5-(4-(2-(4-Ацетилпіперазин-1-іл)етокси)ізоіндолін-2-іл)-4-хлорпіридазин-3(2Н)-он	418,2
231	 5-(1-(амінометил)ізоіндолін-2-іл)-4-хлорпіридазин-3(2Н)-он	277,10

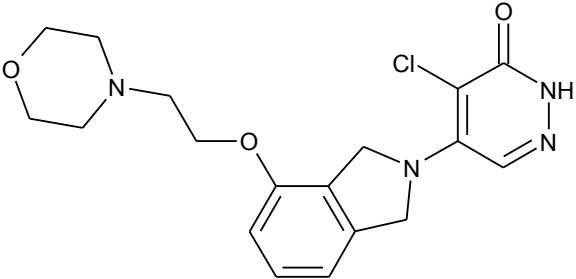
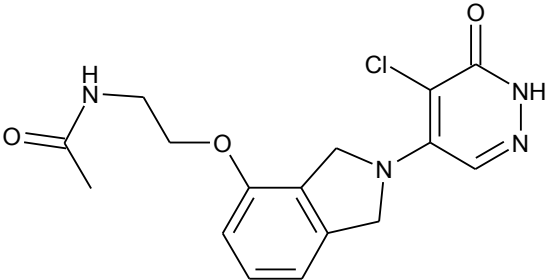
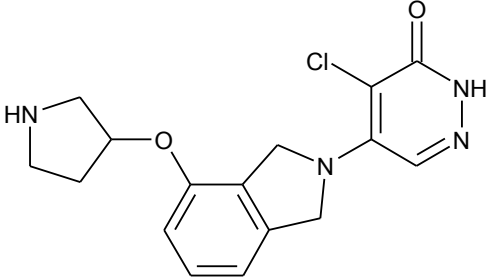
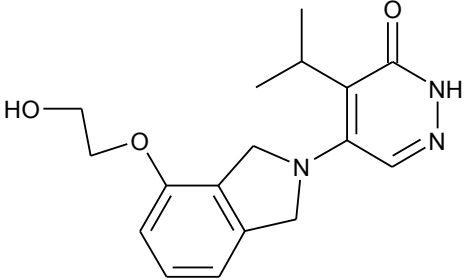
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
232	CF₃COOH  5-(4-(піридин-4-ілокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он трифтороцтова кислота	375,20
233	 5-(4-(Піридин-3-ілокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	375,20
234	 5-(5-Фтор-6-метоксиізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	330,05
235	 5-(1-(гідроксиметил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	311,95

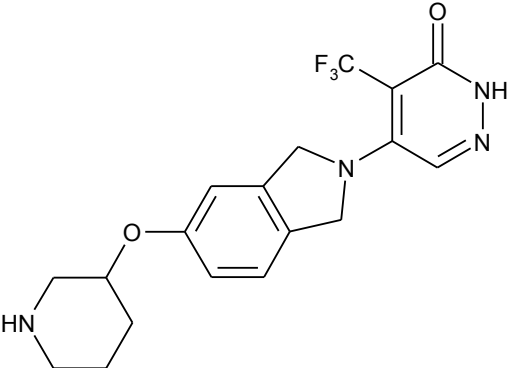
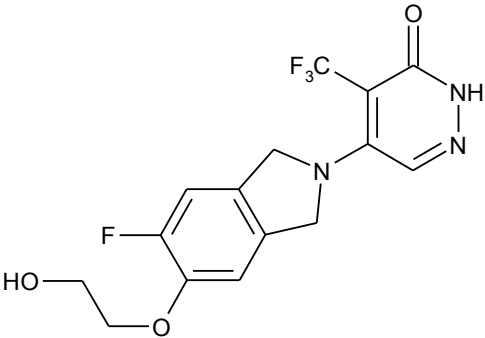
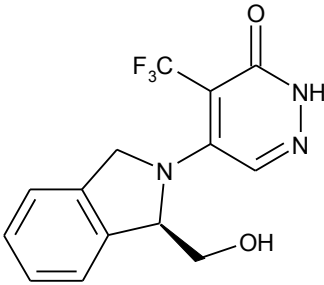
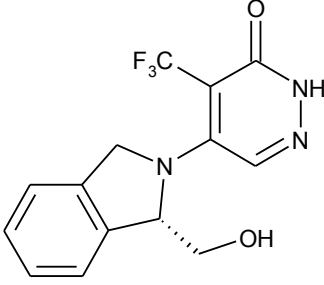
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
236	 5-(5,7-дигідро-6Н-піроло[3,4-в]піридин-6-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	282,9
237	 5-(4-Гідроксиізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	297,25
238	 5-(5-((1-метилпіролідін-3-іл)окси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	381,40
239	 5-(1-(метоксиметил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	326,10

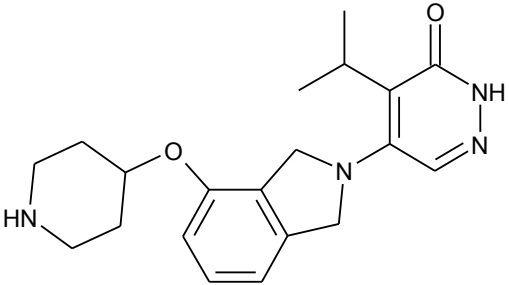
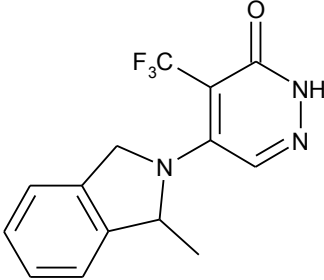
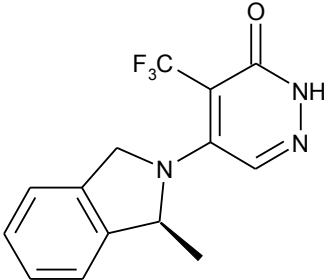
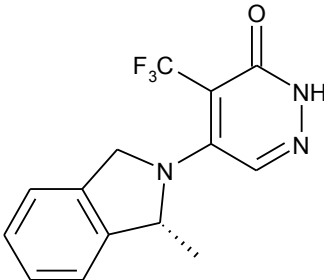
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикла ду	Структура	МС (M+H) ⁺
240	 4-хлор-5-(4-(2-морфоліноетокси)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	377,2
241	 N-(2-((2-(5-хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-4-іл)окси)етил)ацетамід	349,1
242	 4-хлор-5-(4-(піролідін-3-ілокси)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	333,1
243	 5-(4-(2-гідроксиетокси)ізоіндолін-2-іл)-4-ізопропілпіридазин-3(2H)-он	316,15

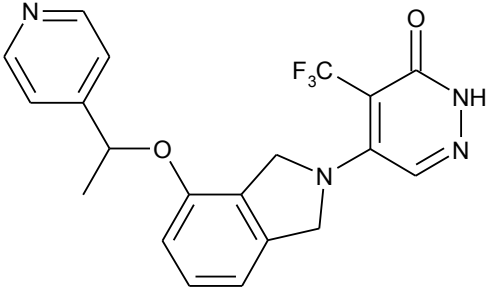
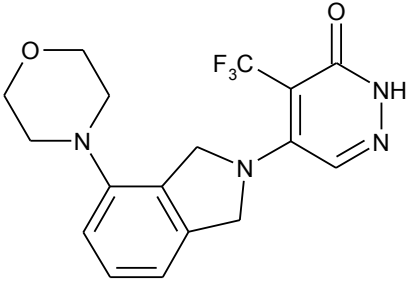
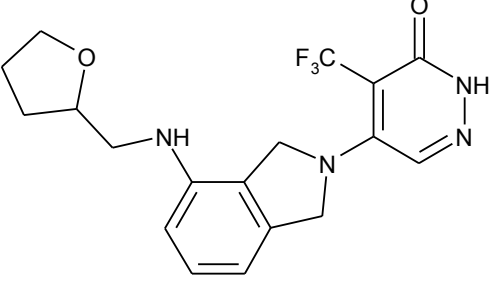
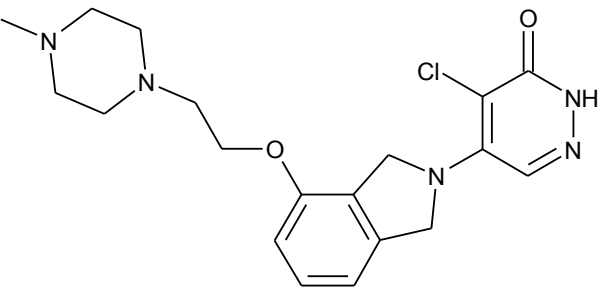
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
244	 5-(5-(Піперидин-3-ілокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	381,15
245	 5-(5-Фтор-6-(2-гідроксиетокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	360,05
246 [#]	 (R)-5-(1-(гідроксиметил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	312,05
247 [#]	 (S)-5-(1-(гідроксиметил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	312,05

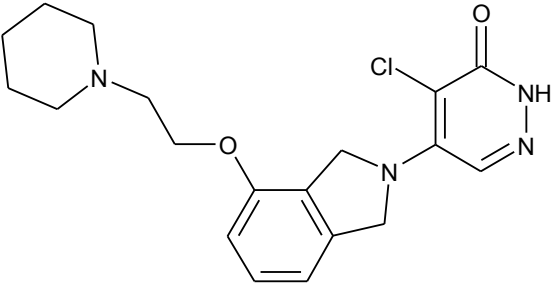
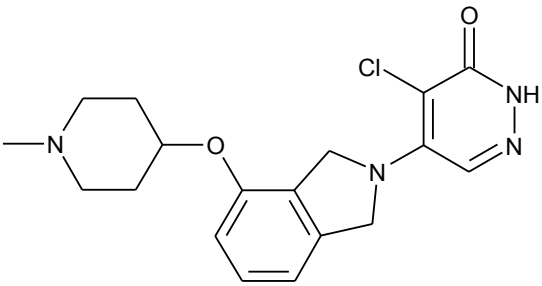
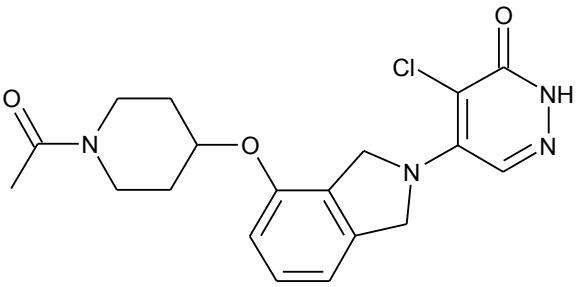
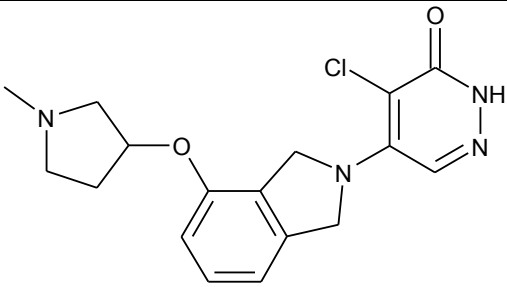
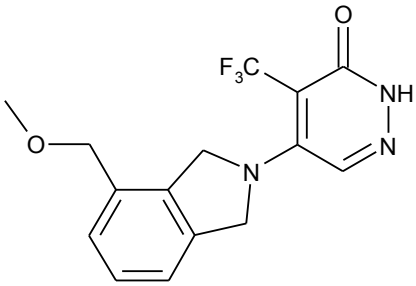
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
248	 4-ізопропіл-5-(4-(піперидин-4-ілокси)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2Н)-он	355,20
249	 5-(1-метилізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	296,05
250 [#]	 (S)-5-(1-метилізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	296,05
251 [#]	 (R)-5-(1-метилізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	296,05

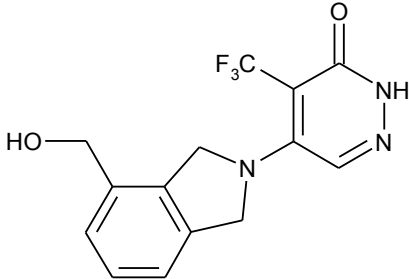
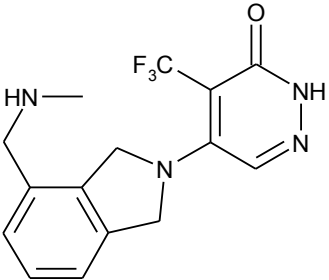
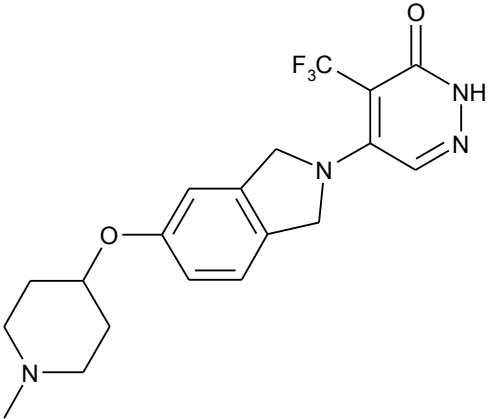
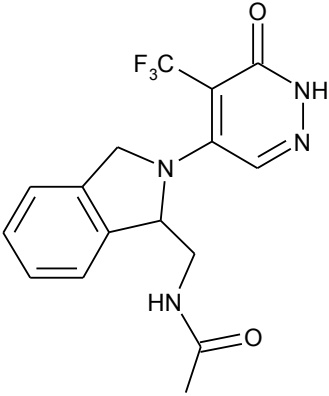
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
252	 5-(4-(1-(Піридин-4-іл)етокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	403,10
253	 5-(4-Морфоліноізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	367,15
254	 5-(4-(((Тетрагідрофуран-2-іл)метил)аміно)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	381,13
255	 4-хлор-5-(4-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	390,2

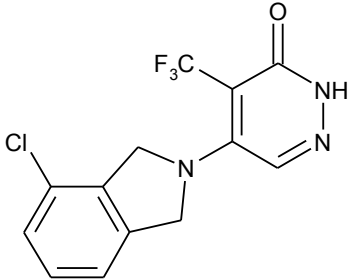
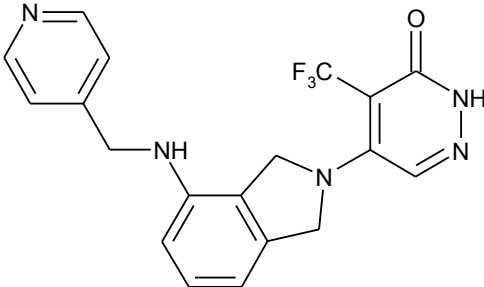
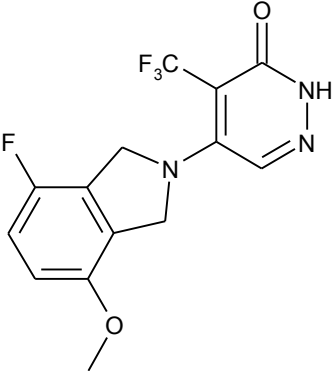
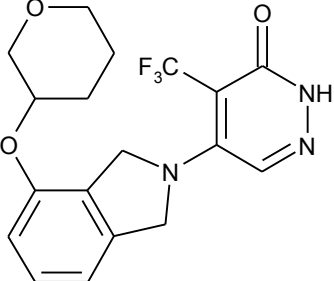
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
256	 4-хлор-5-(4-(2-(піперидин-1-іл)етокси)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	375,1
257	 4-хлор-5-(4-((1-метилпіперидин-4-іл)окси)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	361,1
258	 5-(4-((1-Ацетилпіперидин-4-іл)окси)ізоіндолін-2-іл)-4-хлорпіридазин-3(2H)-он	389,1
259	 4-хлор-5-(4-((1-метилпіролідин-3-іл)окси)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	347,1
260	 5-(4-(метоксиметил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	326,25

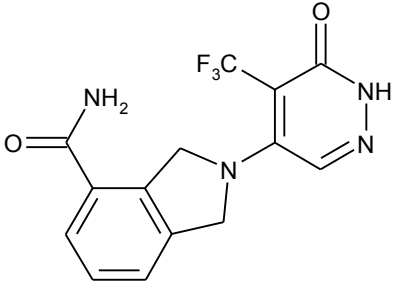
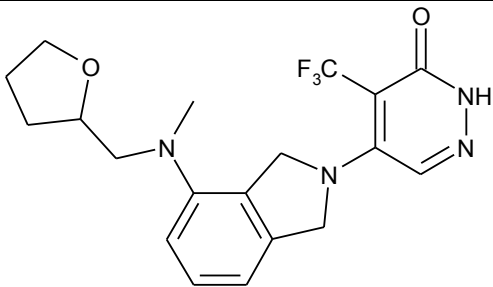
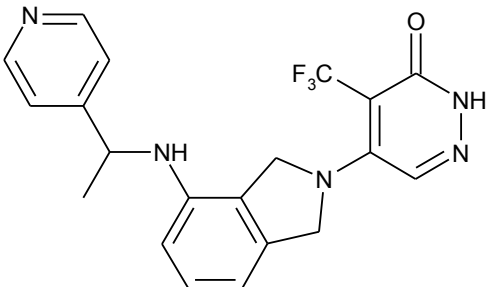
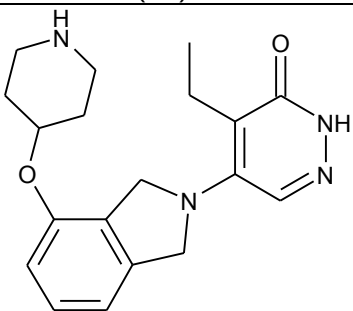
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
261	 5-(4-(гідроксиметил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	312,05
262	 5-(4-((метиламіно)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	325,10
263	 5-(5-((1-метилпіперидин-4-іл)окси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	395,10
264	 N-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метил)ацетамід	353,15

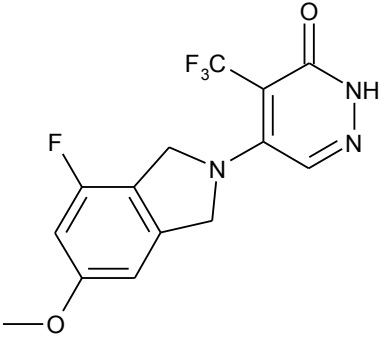
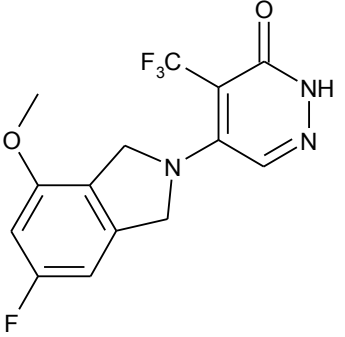
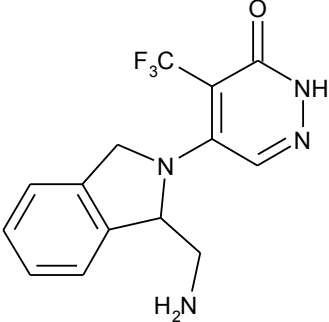
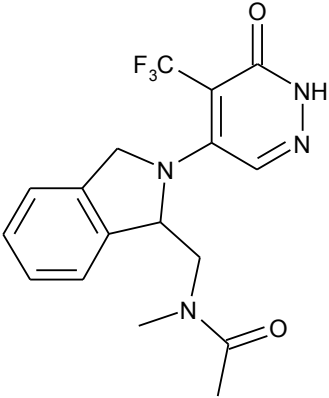
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикла ду	Структура	МС (M+H) ⁺
265	 5-(4-Хлорізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	315,85
266	 5-(4-((Піридин-4-ілметил)аміно)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	388,15
267	 5-(4-Фтор-7-метоксиізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	330,05
268	 5-(4-((тетрагідро-2H-піран-3-іл)окси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	382,20

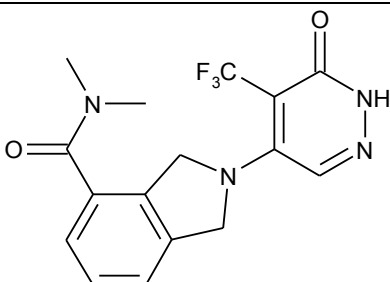
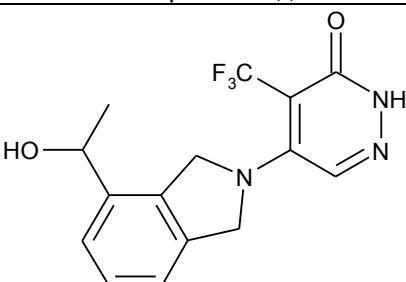
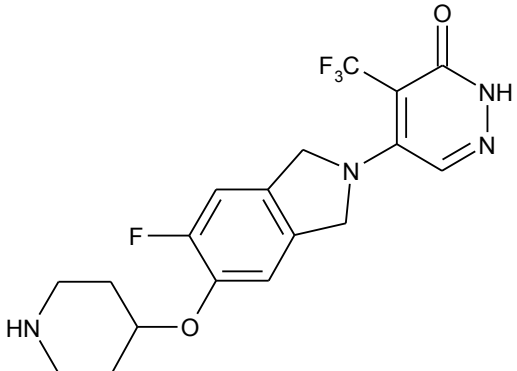
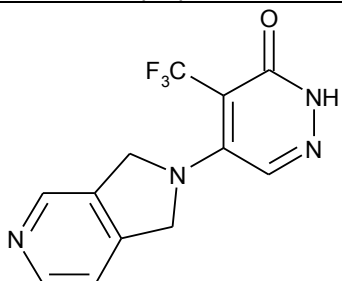
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
269	 2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-4-карбоксамід	325,15
270	 5-(4-(метил((тетрагідрофуран-2-іл)метил)аміно)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	395,15
271	 5-(4-((1-(Піридин-4-іл)етил)аміно)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	402,10
272	 4-етил-5-(4-(піперидин-4-ілокси)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2Н)-он	341,20

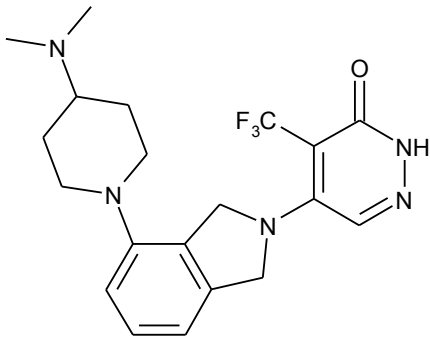
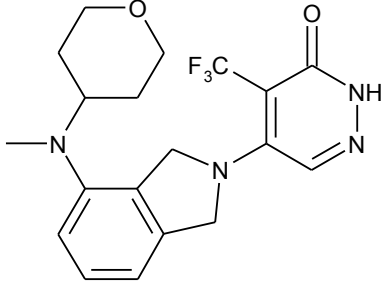
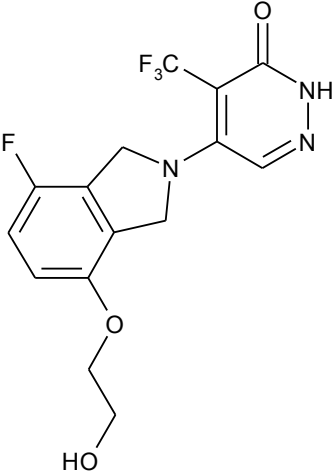
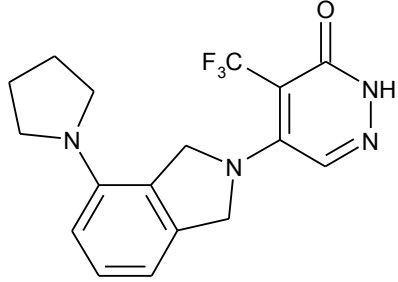
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
273	 5-(4-Фтор-6-метоксиізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	330,10
274	 5-(6-Фтор-4-метоксиізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	330,10
275	 5-(1-(амінометил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	311,10
276	 N-метил-N-((2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метил)ацетамід	367,10

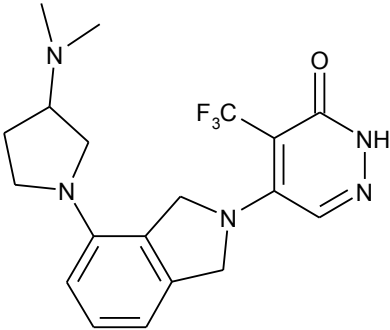
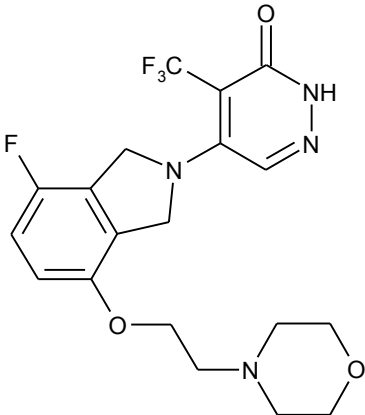
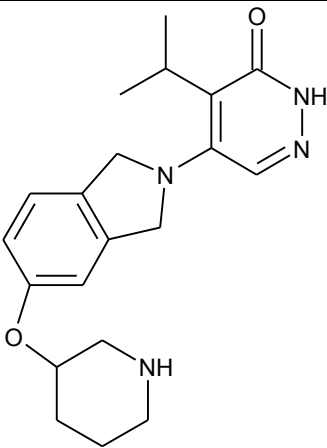
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
277	 N,N-диметил-2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-4-карбоксамід	353,10
278	 5-(4-(1-гідроксиетил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	326,15
279	 5-(5-Фтор-6-(піперидин-4-ілокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	399,25
280	 5-(1,3-дигідро-2H-піроло[3,4-с]піридин-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	283,00

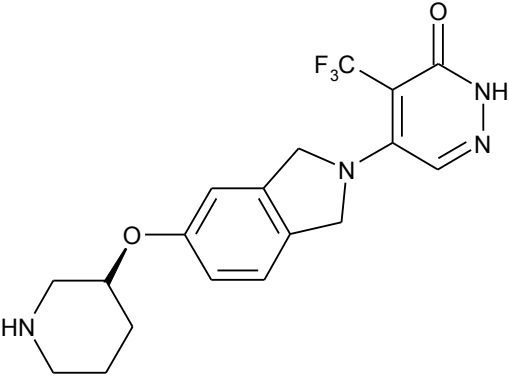
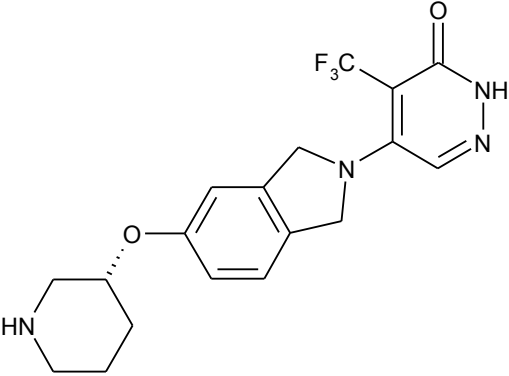
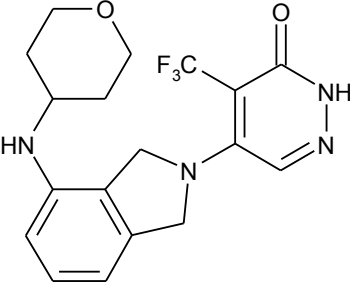
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикла ду	Структура	МС (M+H) ⁺
281	 5-(4-(4-(диметиламіно)піперидин-1-іл)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	408,30
282	 5-(4-(метил(тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	395,15
283	 5-(4-Фтор-7-(2-гідроксиетокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	360,15
284	 5-(4-(Піролідин-1-іл)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	351,15

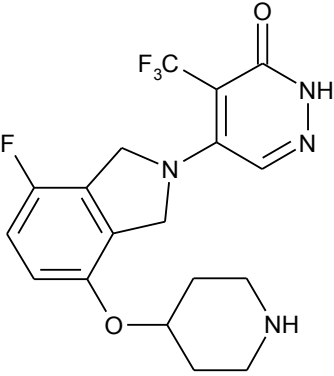
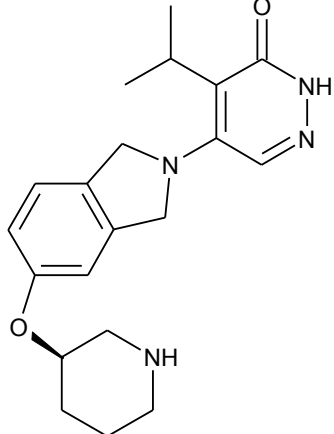
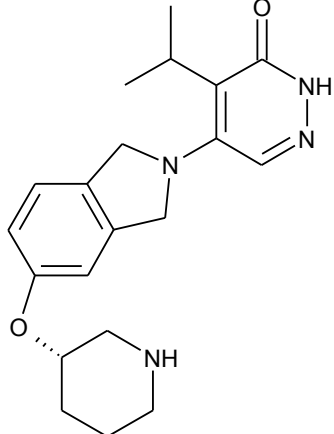
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
285	 5-(4-(3-(диметиламіно)піролідин-1-іл)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	394,20
286	 5-(4-Фтор-7-(2-морфоліноетокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	429,15
287	 4-ізопропіл-5-(5-(піперидин-3-ілокси)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	355,15

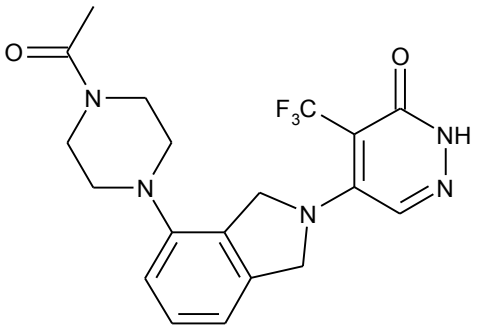
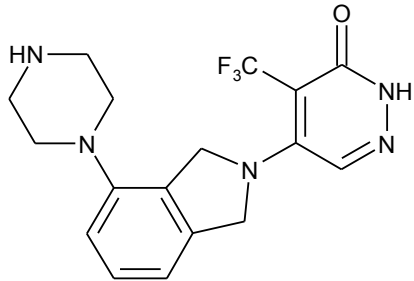
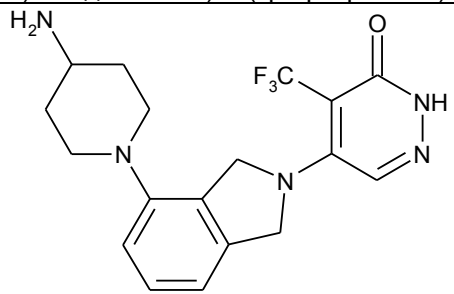
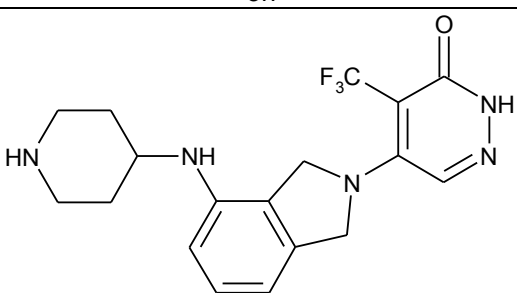
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикла ду	Структура	МС (M+H) ⁺
288 [#]	 (R)-5-(5-(Піперидин-3-ілокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	381,20
289 [#]	 (S)-5-(5-(Піперидин-3-ілокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	381,20
290	 5-(4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	381,15

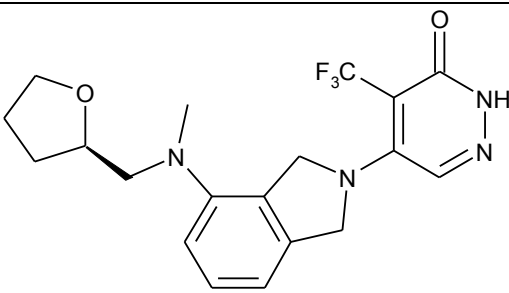
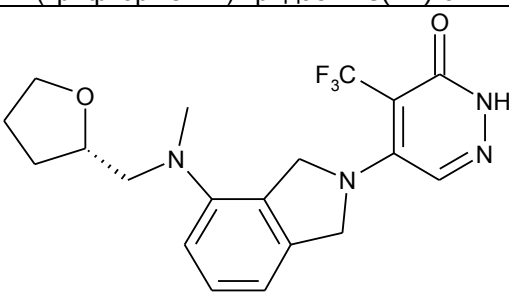
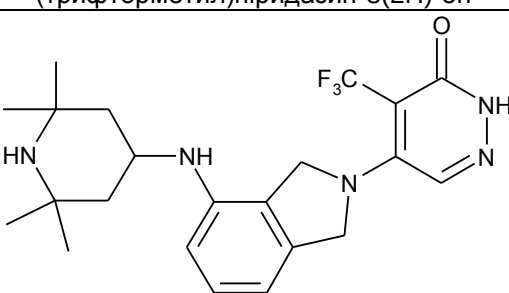
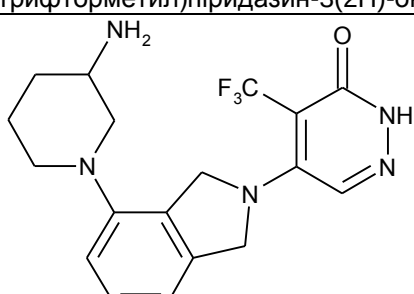
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикла ду	Структура	МС (М+Н) ⁺
291	 5-(4-Фтор-7-(піперидин-4-ілокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	399,14
292 [#]	 (R)-4-Ізопропіл-5-(5-(піперидин-3-ілокси)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	355,20
293 [#]	 (S)-4-Ізопропіл-5-(5-(піперидин-3-ілокси)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	355,20

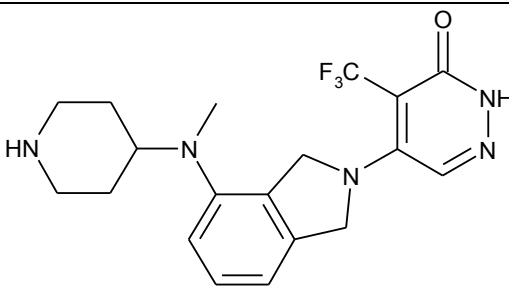
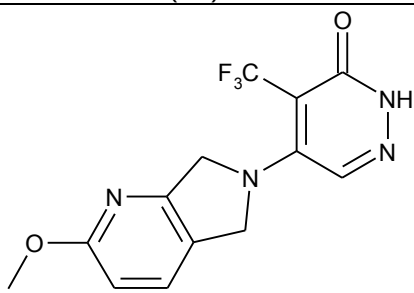
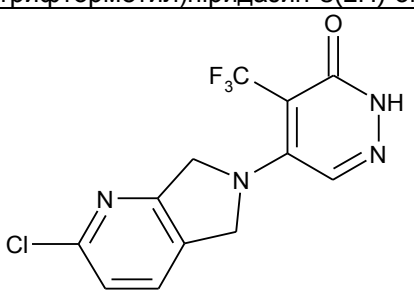
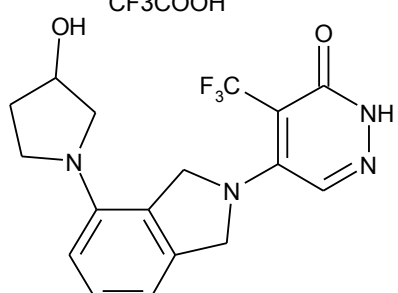
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
294	 5-(4-(4-Ацетилпіперазин-1-іл)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	407,90
295	 5-(4-(Піперазин-1-іл)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	365,95
296	 5-(4-(4-Амінопіперидин-1-іл)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	379,90
297	 5-(4-(Піперидин-4-іламіно)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	380,10

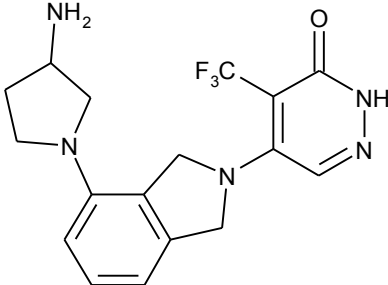
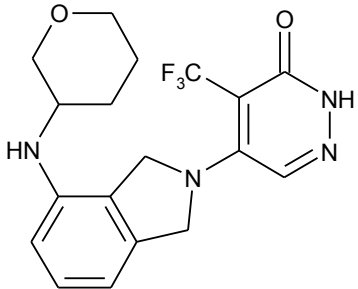
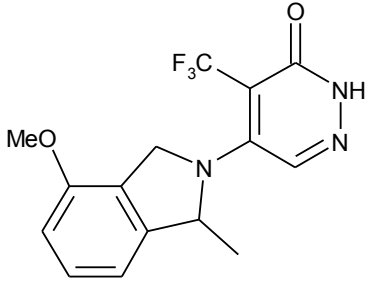
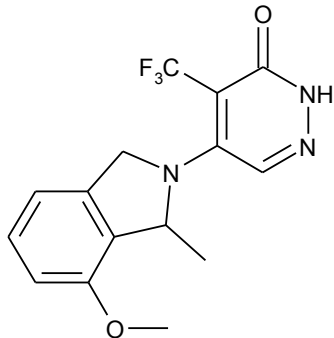
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
298 [#]	 (R)-5-(4-(метил((тетрагідрофуран-2-іл)метил)аміно)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	394,10
299 [#]	 (S)-5-(4-(метил((тетрагідрофуран-2-іл)метил)аміно)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	394,10
300	 5-(4-((2,2,6,6-Тетраметилпіперидин-4-іл)аміно)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	436,25
301	 5-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	380,15

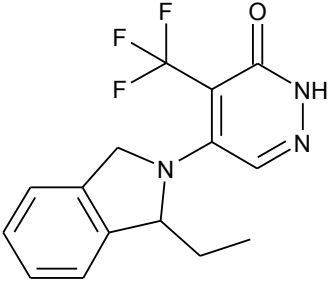
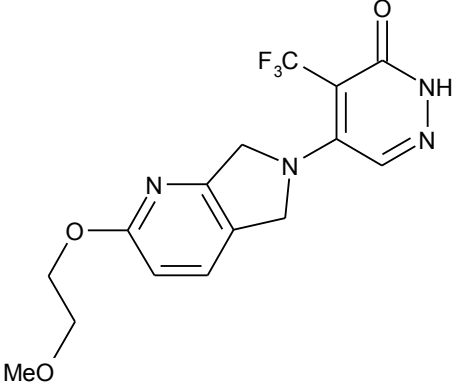
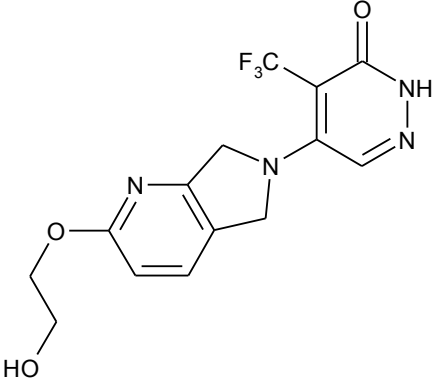
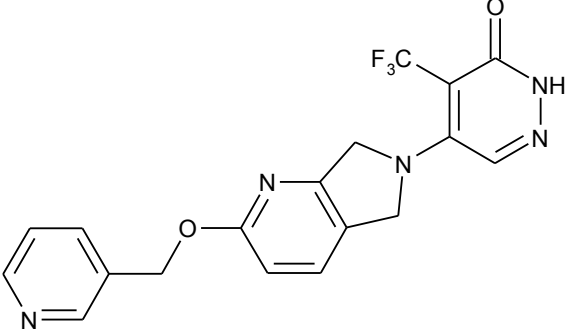
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
302	 5-(4-(метил(піперидин-4-іл)аміно)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	394,20
303	 5-(2-метокси-5,7-дигідро-6Н-піроло[3,4-в]піридин-6-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	313,10
304	 5-(2-хлор-5,7-дигідро-6Н-піроло[3,4-в]піридин-6-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	317,05
305	 5-(4-(3-Гідроксипіролідін-1-іл)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он 2,2,2-трифтороцтова кислота	367,10

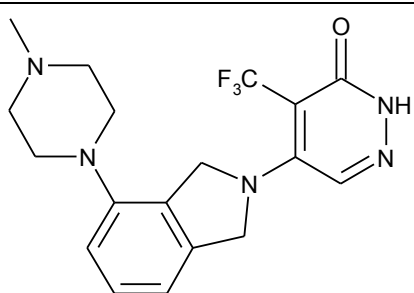
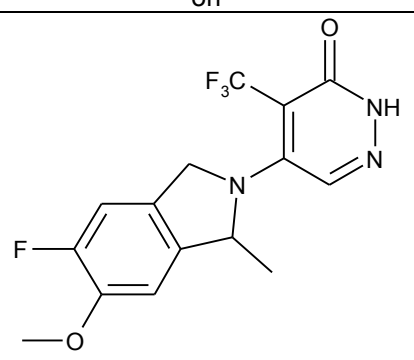
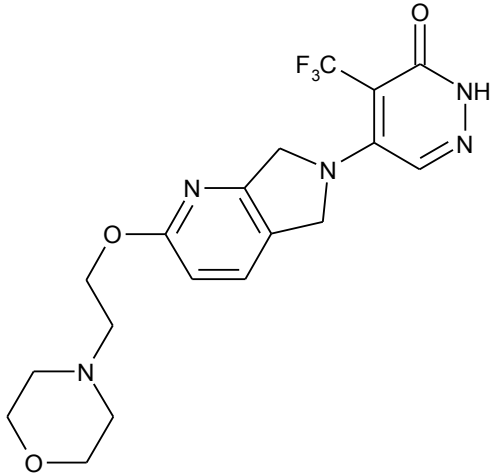
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
306	 5-(4-(3-Амінопіролідін-1-іл)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	365,90
307	 5-(4-((тетрагідро-2Н-піран-3-іл)аміно)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	380,85
308	 5-(4-метокси-1-метилізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	326,00
309	 5-(7-метокси-1-метилізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	326,00

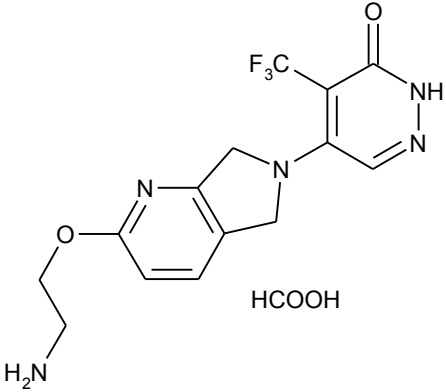
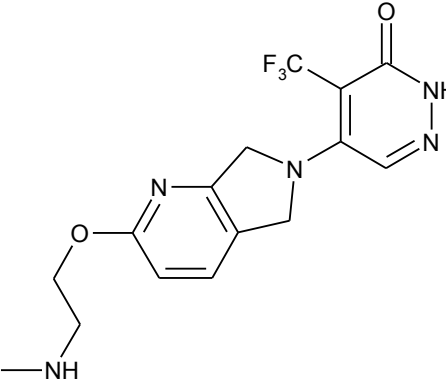
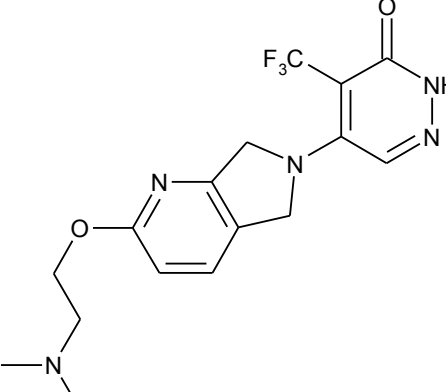
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
310	 5-(1-етилізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	310,10
311	 5-(2-(2-Метоксиетокси)-5,7-дигідро-6Н-піроло[3,4-в]піридин-6-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	356,80
312	 5-(2-(2-гідроксиетокси)-5,7-дигідро-6Н-піроло[3,4-в]піридин-6-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	343,10
313	 5-(2-(Піридин-3-ілметокси)-5,7-дигідро-6Н-піроло[3,4-в]піридин-6-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	390,05

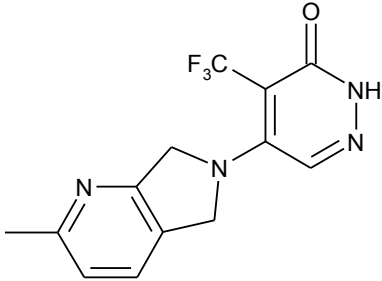
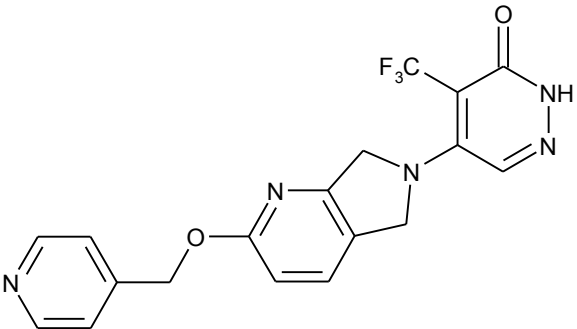
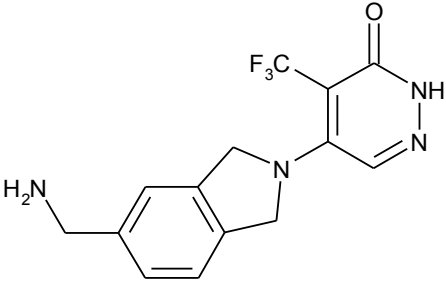
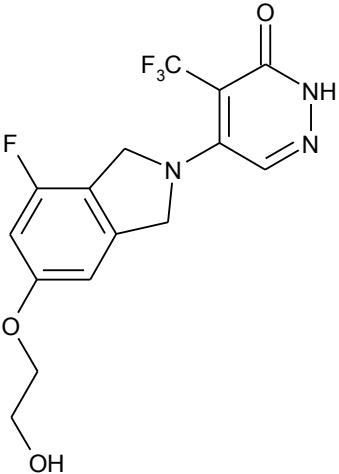
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
314	 5-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	379,85
315	 5-(5-Фтор-6-метокси-1-метилізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	344,10
316	 5-(2-(2-Морфоліноетокси)-5,7-дигідро-6Н-піроло[3,4-Ь]піридин-6-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	412,10

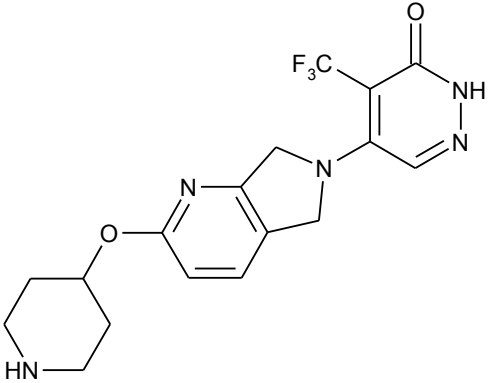
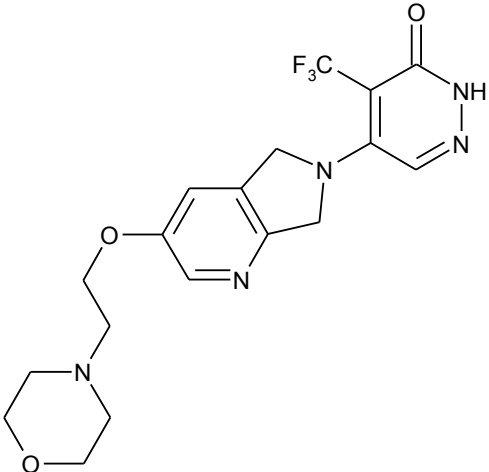
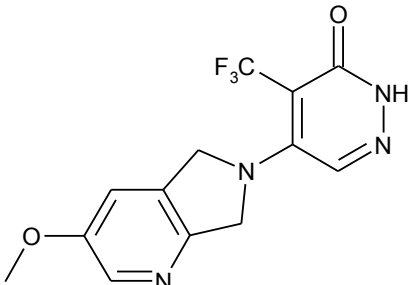
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
317	 5-(2-(2-Аміноетокси)-5,7-дигідро-6Н-піроло[3,4-<i>b</i>]піридин-6-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он мурашина кислота	341,85
318	 5-(2-(2-(метиламіно)етокси)-5,7-дигідро-6Н-піроло[3,4-<i>b</i>]піридин-6-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	356,10
319	 5-(2-(2-(диметиламіно)етокси)-5,7-дигідро-6Н-піроло[3,4-<i>b</i>]піридин-6-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	369,80

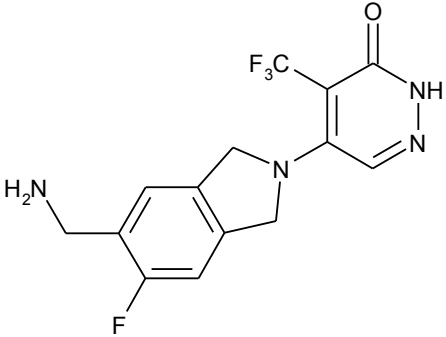
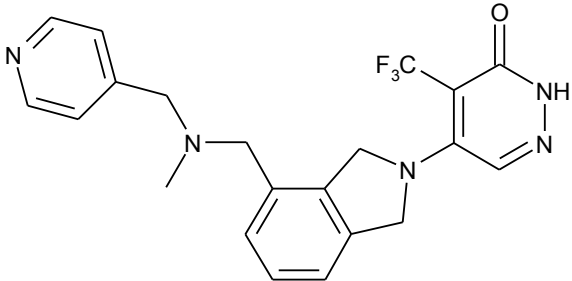
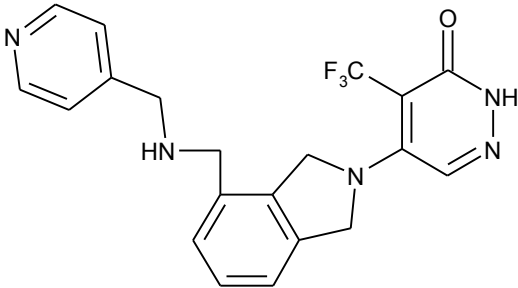
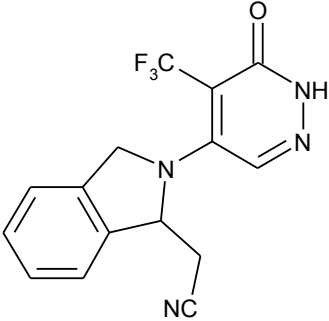
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
320	 5-(2-метил-5,7-дигідро-6Н-піроло[3,4-<i>b</i>]піридин-6-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	297,05
321	 5-(2-(Піридин-4-ілметокси)-5,7-дигідро-6Н-піроло[3,4-<i>b</i>]піридин-6-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	390,05
322	 5-(5-(амінометил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	311,15
323	 5-(4-Фтор-6-(2-гідроксietокси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	359,85

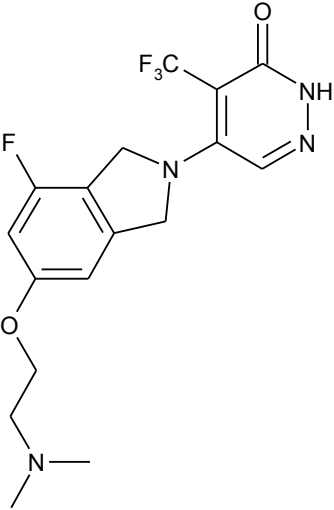
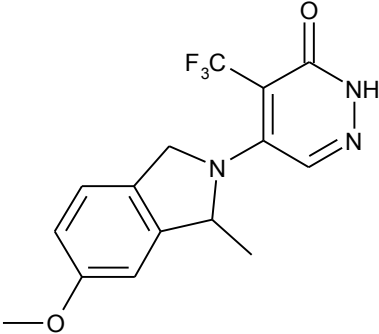
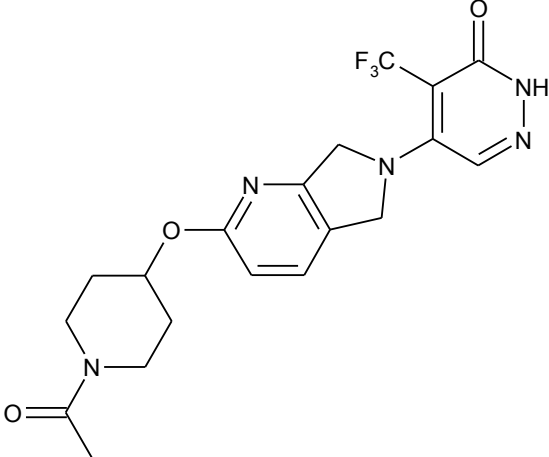
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикла ду	Структура	МС (M+H) ⁺
324	 5-(2-(Піперидин-4-ілокси)-5,7-дигідро-6Н-піроло[3,4-<i>b</i>]піридин-6-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	381,85
325	 5-(3-(2-Морфоліноетокси)-5,7-дигідро-6Н-піроло[3,4-<i>b</i>]піридин-6-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	412,10
326	 5-(3-метокси-5,7-дигідро-6Н-піроло[3,4-<i>b</i>]піридин-6-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	313,05

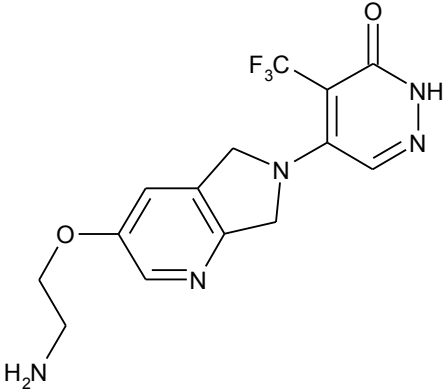
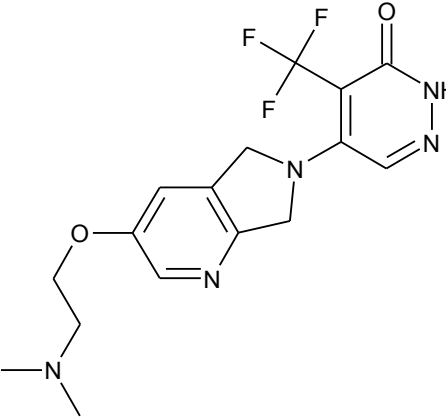
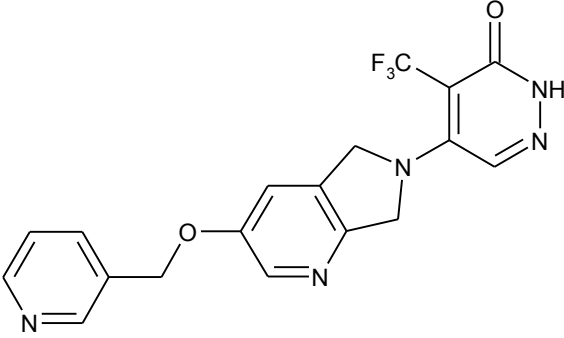
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
327	 5-(5-(амінометил)-6-фторізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	329,20
328	 5-(4-((метил (піридин-4-ілметил)аміно)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	416,15
329	 5-(4-(((Піридин-4-ілметил)аміно)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	402,15
330	 2-(2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)ацетонітрил	321,05

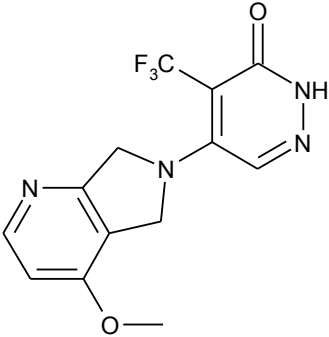
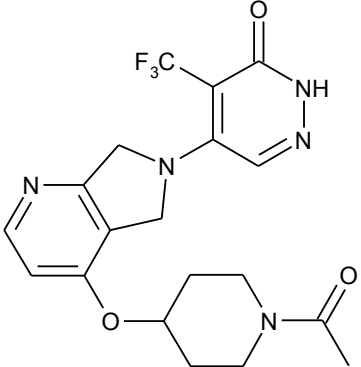
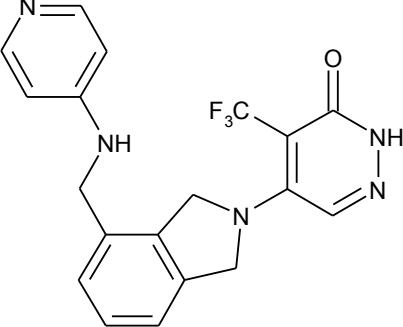
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикла ду	Структура	МС (М+Н) ⁺
331	 5-(6-(2-(диметиламіно)етокси)-4-фторізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	387,10
332	 5-(6-метокси-1-метилізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	326,20
333	 5-(2-((1-Ацетилпіперидин-4-іл)окси)-5,7-дигідро-6Н-піроло[3,4-Ь]піридин-6-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	424,10

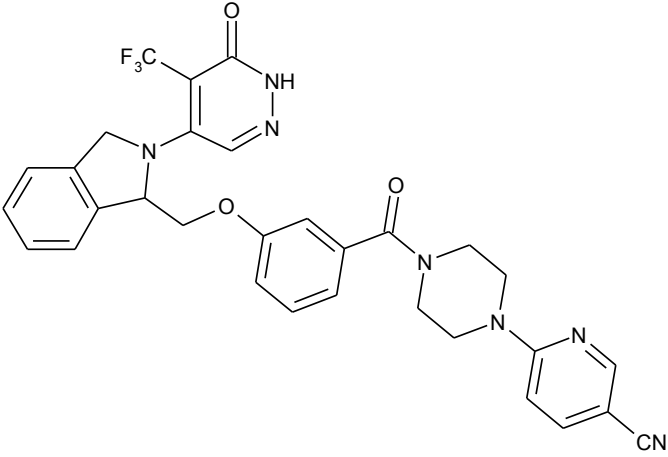
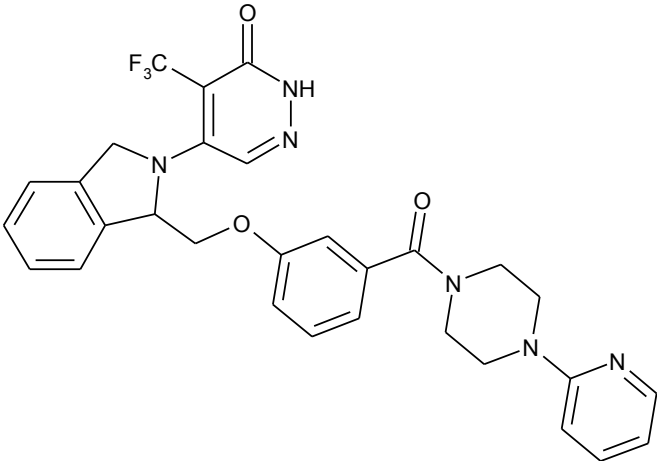
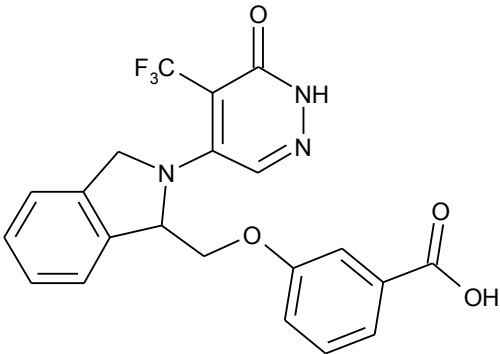
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикла ду	Структура	МС (M+H) ⁺
334	 5-(3-(2-Аміноетокси)-5,7-дигідро-6Н-піроло[3,4-<i>b</i>]піридин-6-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	342,10
335	 5-(3-(2-(диметиламіно)етокси)-5,7-дигідро-6Н-піроло[3,4-<i>b</i>]піридин-6-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	370,10
336	 5-(3-(Піридин-3-ілметокси)-5,7-дигідро-6Н-піроло[3,4-<i>b</i>]піридин-6-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	390,05

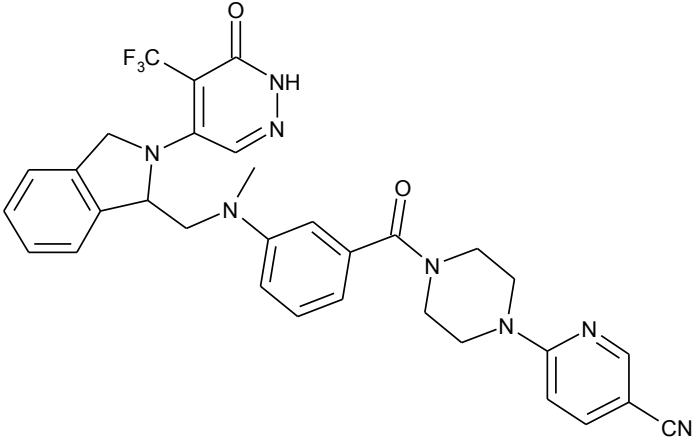
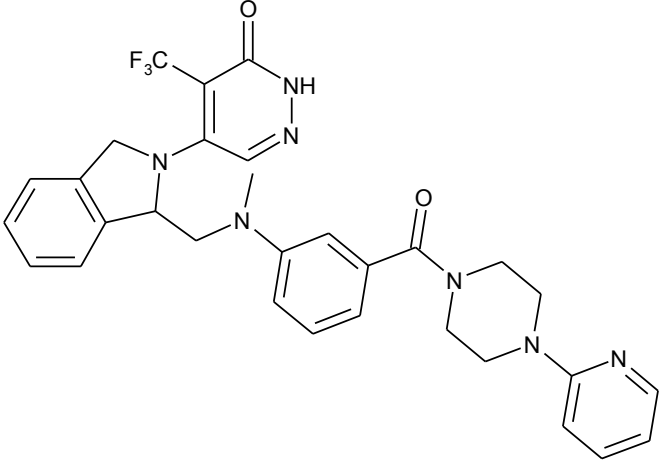
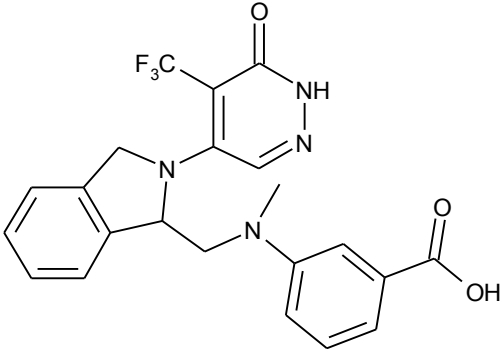
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикла ду	Структура	МС (M+H) ⁺
337	 5-(4-метокси-5,7-дигідро-6H-піроло[3,4-b]піридин-6-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	313,05
338	 5-(4-((1-Ацетилпіперидин-4-іл)окси)-5,7-дигідро-6H-піроло[3,4-b]піридин-6-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	424,15
339	 5-(4-((Піридин-4-іламіно)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	388,10

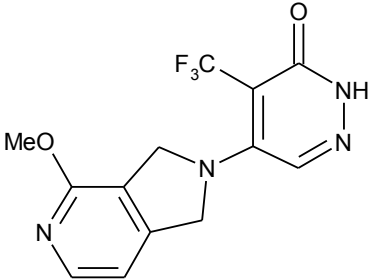
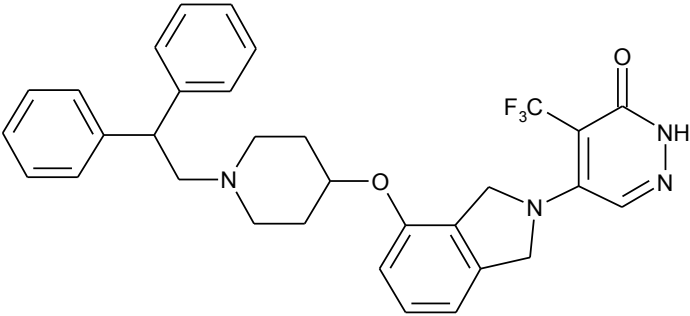
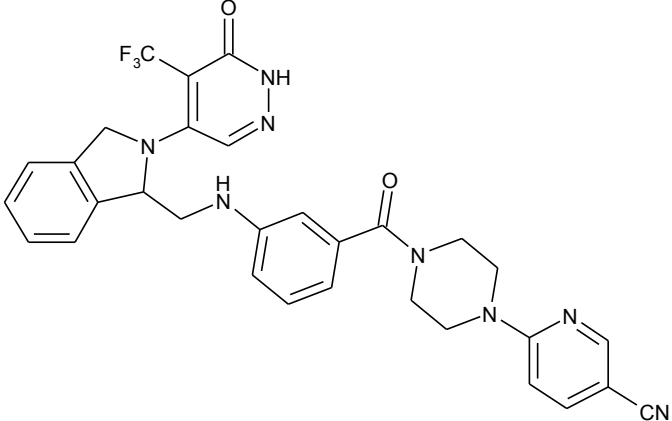
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
340	 6-(4-(3-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)бензоїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	602,05
341	 5-(1-((3-(4-(Піридин-2-іл)піперазин-1-карбоніл)фенокси)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	577,15
342	 3-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)бензойна кислота	432,00

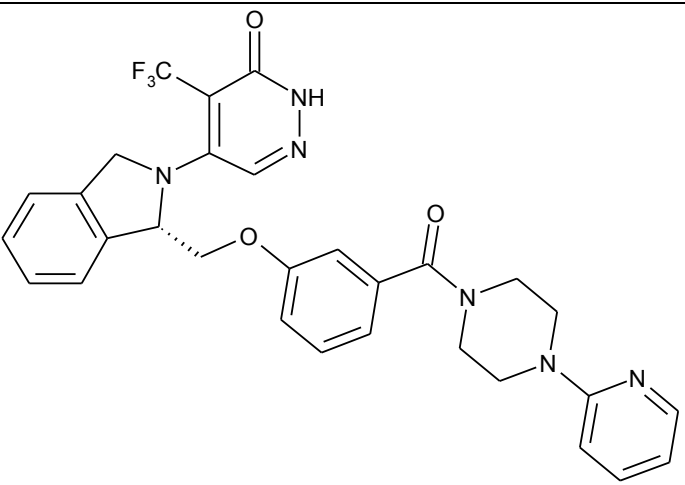
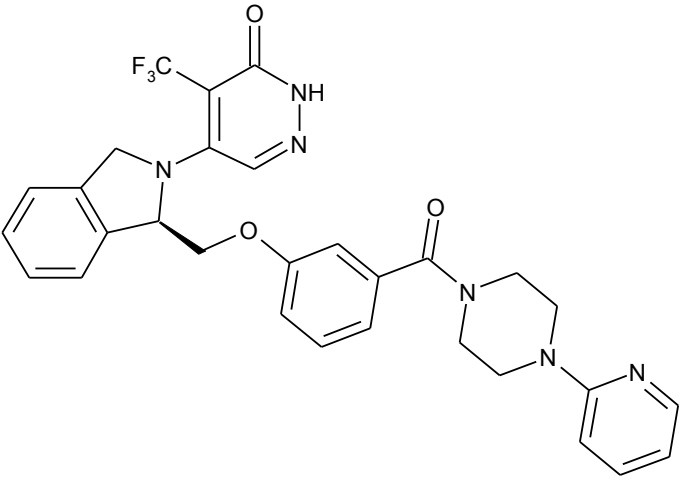
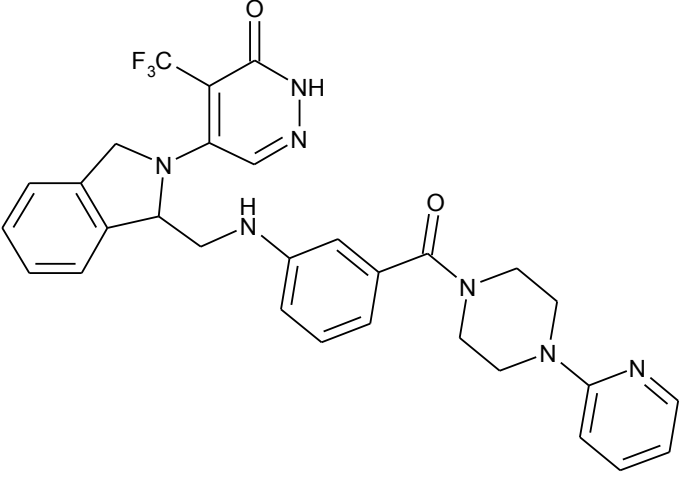
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
343	 6-(4-(3-(метил((2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метил)аміно)бензоїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	614,85
344	 5-(1-((метил(3-(4-(піридин-2-іл)піперазин-1-карбоніл)феніл)аміно)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	590,30
345	 3-(метил((2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метил)аміно)бензойна кислота	445,05

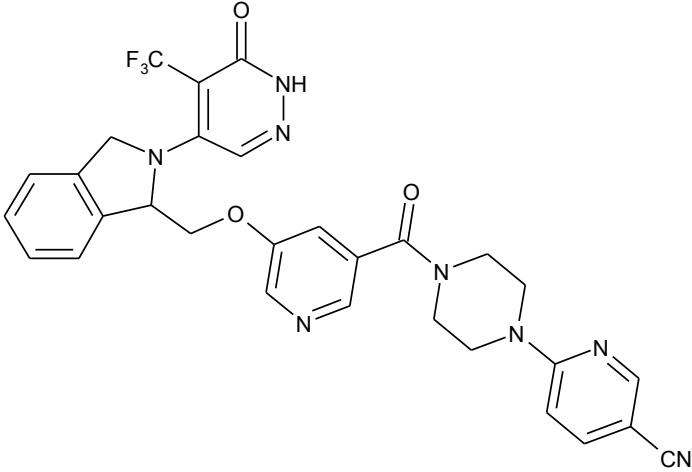
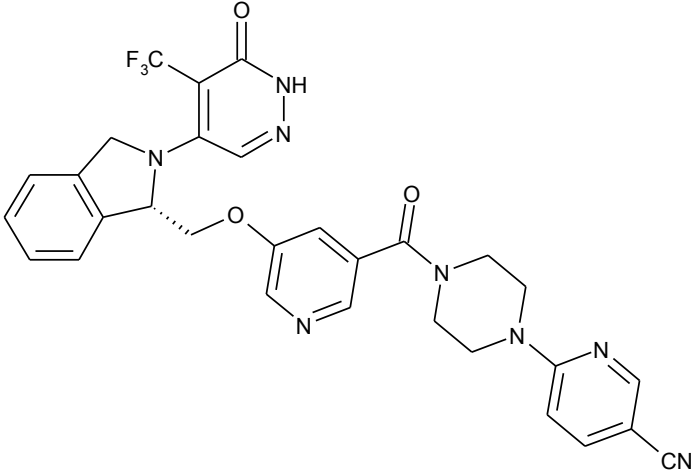
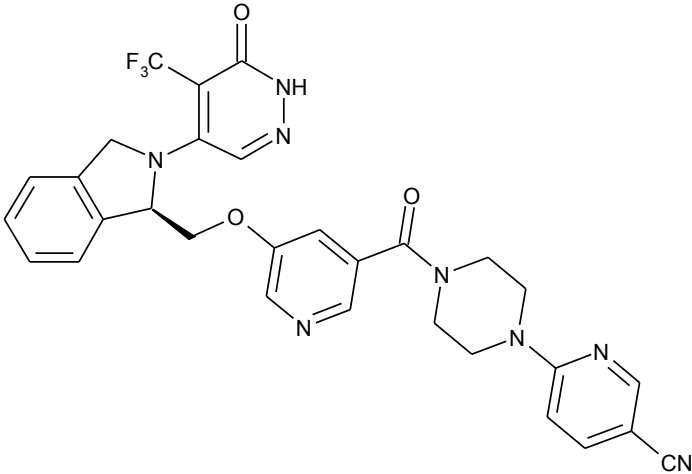
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикла ду	Структура	МС (М+Н) ⁺
346	 5-(4-метокси-1,3-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піридин-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	313,10
347	 5-(4-((1-(2,2-дифенілетил)піперидин-4-іл)окси)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	561,10
348	 6-(4-(3-(((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метил)аміно)бензоіл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	601,10

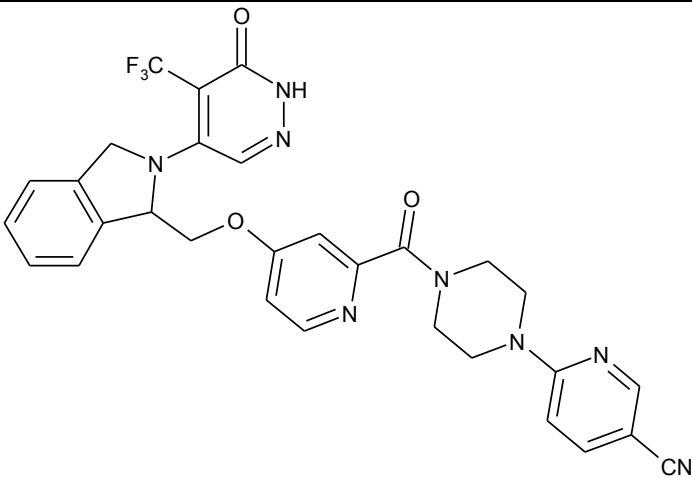
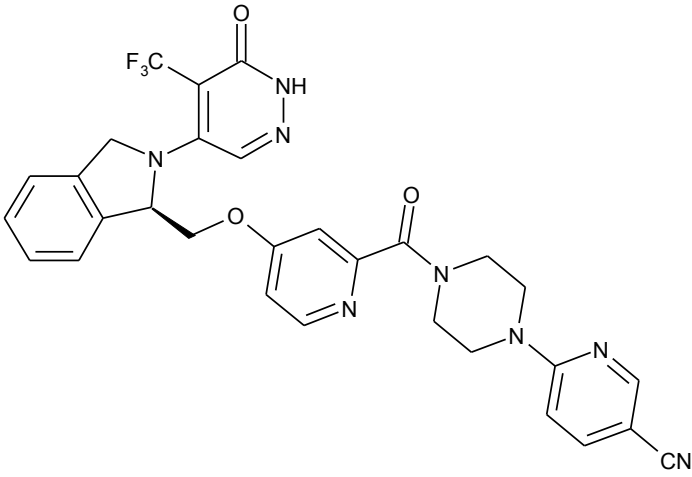
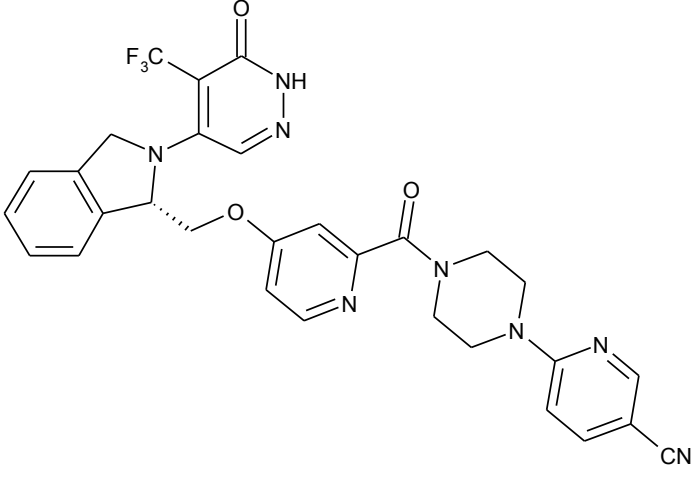
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
349*	 (S)-5-(1-((3-(4-(Піридин-2-іл)піперазин-1-карбоніл)фенокси)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	557,10
350*	 (R)-5-(1-((3-(4-(Піридин-2-іл)піперазин-1-карбоніл)фенокси)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	557,10
351	 5-(1-(((3-(4-(Піридин-2-іл)піперазин-1-карбоніл)феніл)аміно)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	576,25

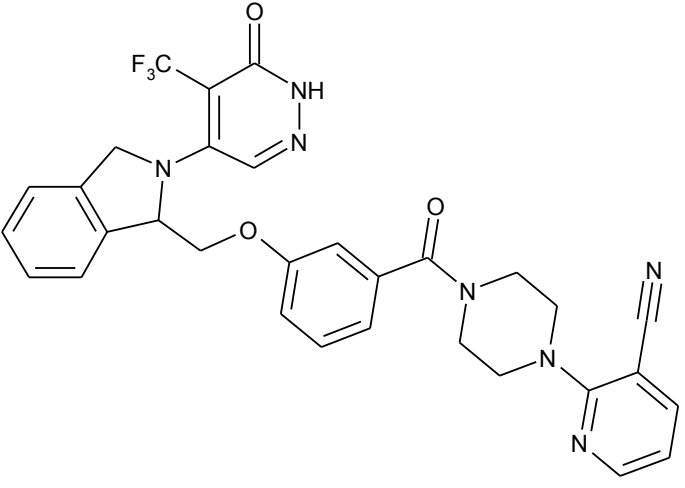
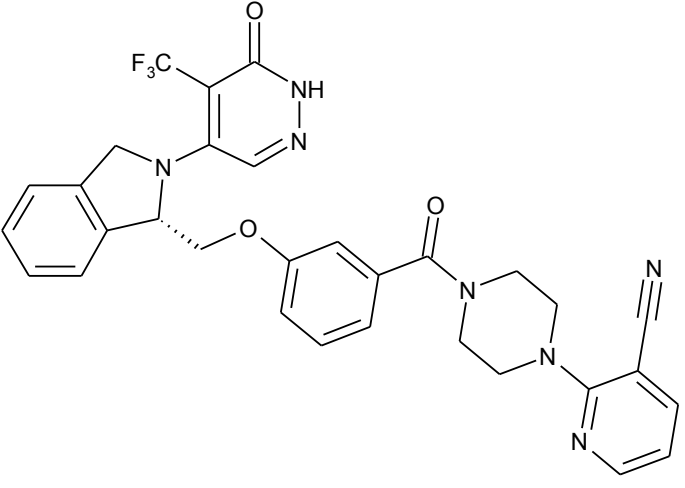
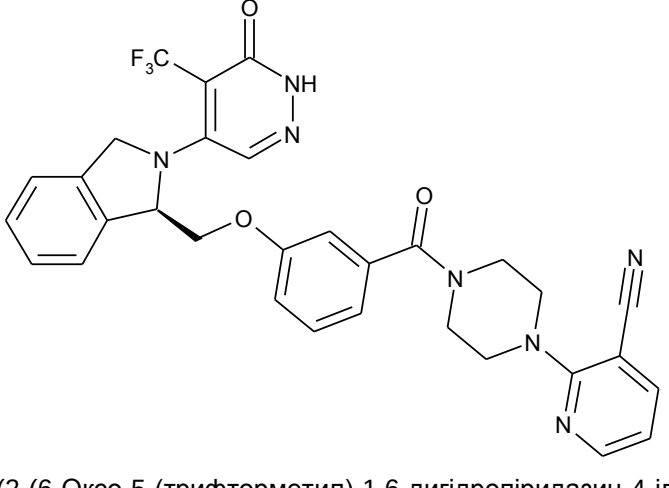
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
352	 6-(4-(5-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)нікотиноіл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	603,10
353*	 (S)-6-(4-(5-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)нікотиноіл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	603,10
354*	 (R)-6-(4-(5-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)нікотиноіл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	603,10

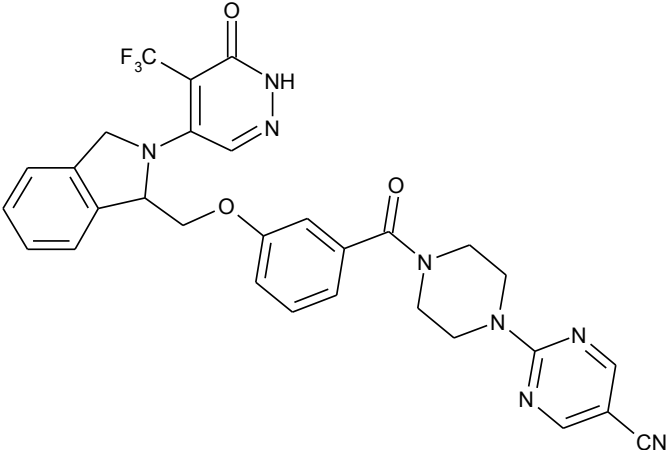
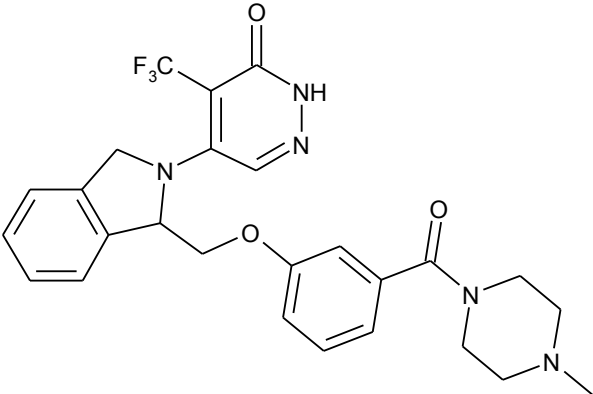
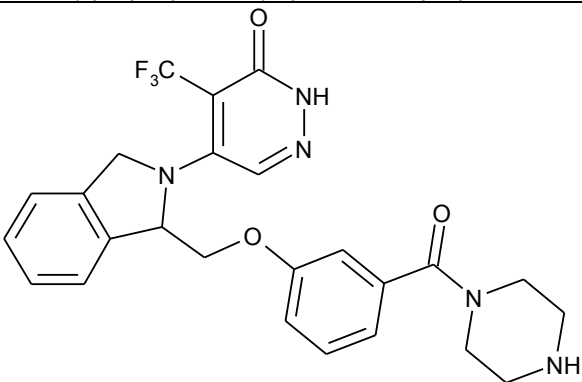
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
355	 6-(4-(4-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)піколіноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	603,10
356*	 (R)-6-(4-(4-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)піколіноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	603,10
357*	 (S)-6-(4-(4-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)піколіноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	603,10

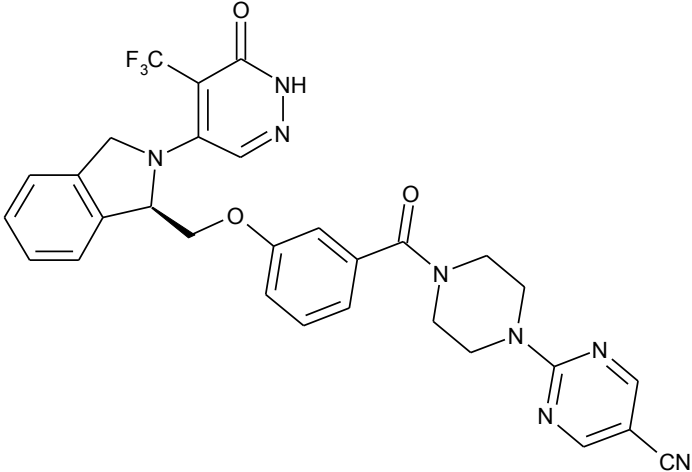
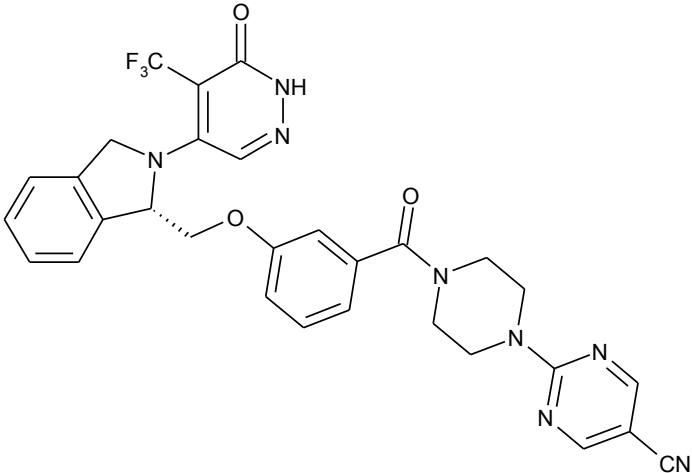
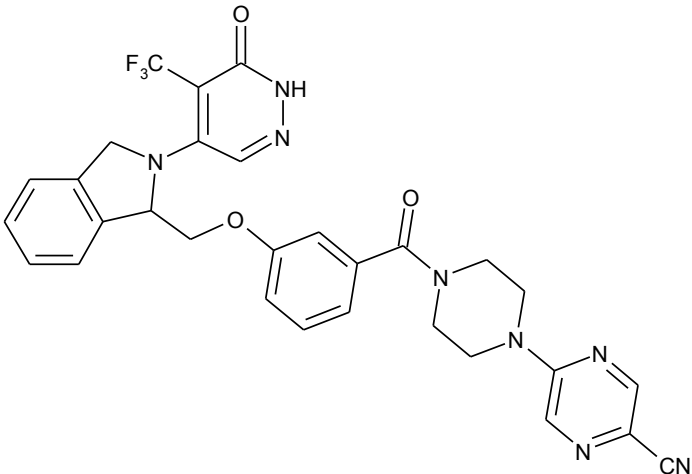
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикла ду	Структура	МС (М+Н) ⁺
358	 2-(4-(3-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)бензоїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	602,10
359*	 (S)-2-(4-(3-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)бензоїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	602,10
360*	 (R)-2-(4-(3-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)бензоїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	602,10

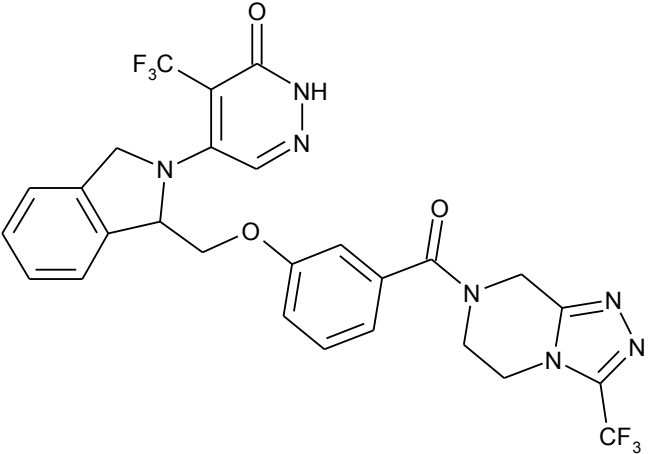
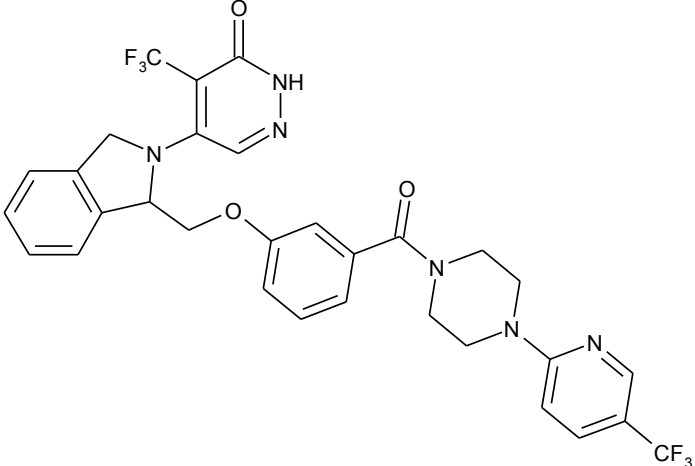
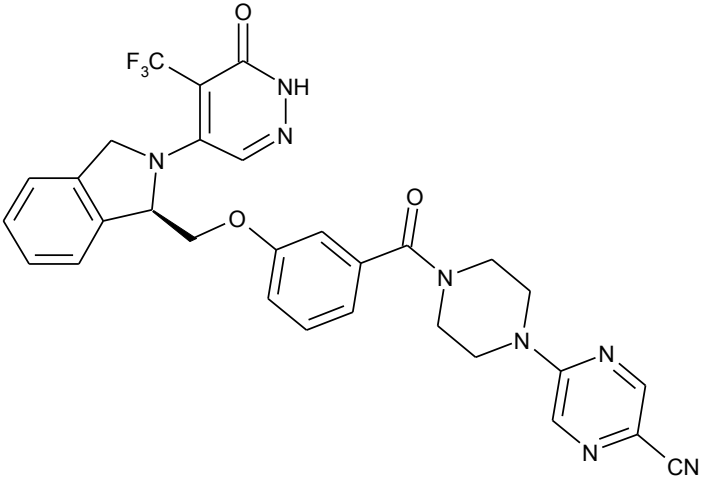
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
361	 2-(4-(3-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)бензоїл)піперазин-1-іл)піримідин-5-карбонітрил	603,00
362	 5-(1-((3-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)фенокси)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	514,10
363	 5-(1-((3-(Піперазин-1-карбоніл)фенокси)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	500,10

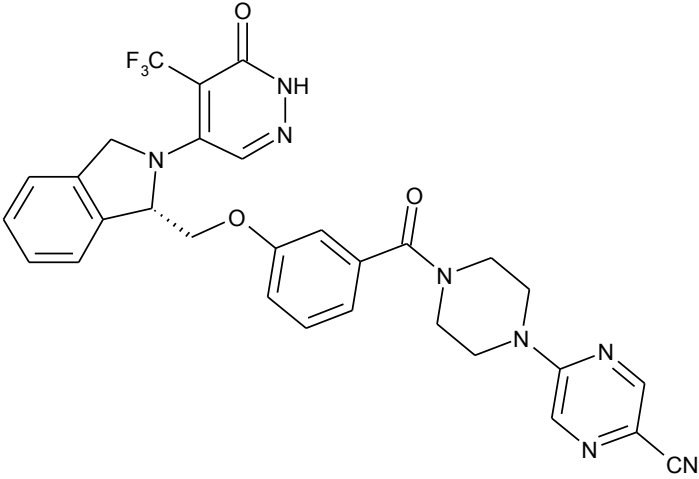
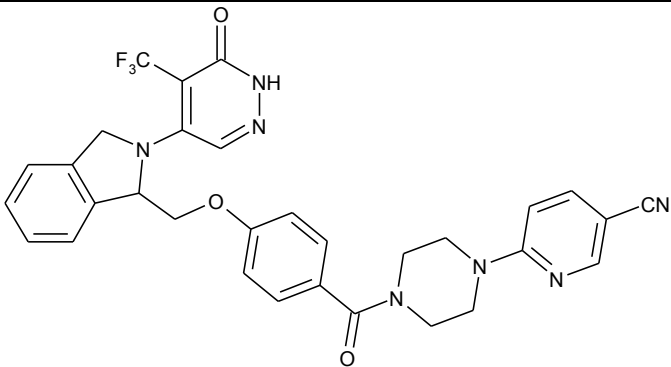
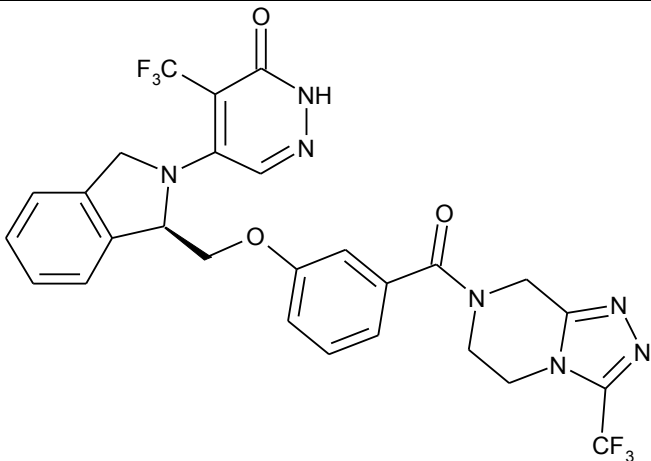
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
364*	 (R)-2-(4-(3-((2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)бензоїл)піперазин-1-іл)піримідин-5-карбонітрил	603,00
365*	 (S)-2-(4-(3-((2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)бензоїл)піперазин-1-іл)піримідин-5-карбонітрил	603,00
366	 5-(4-(3-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)бензоїл)піперазин-1-іл)піразин-2-карбонітрил	603,20

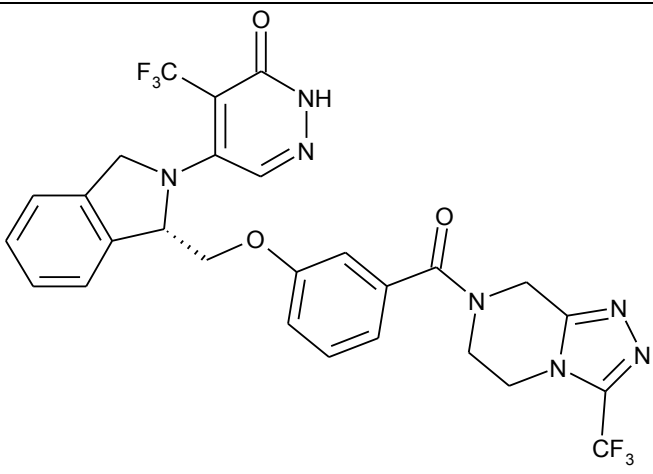
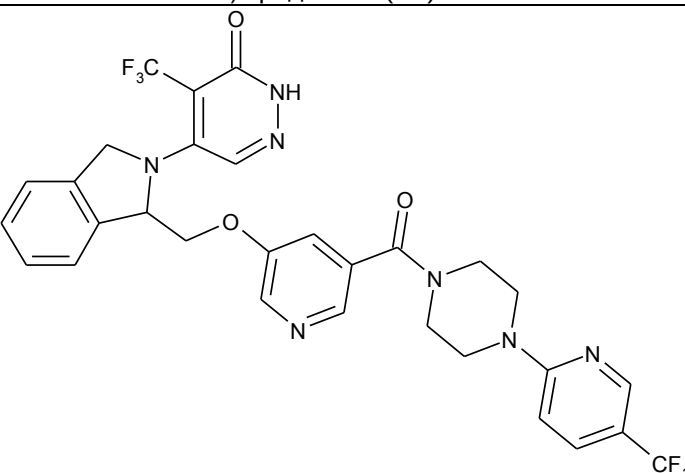
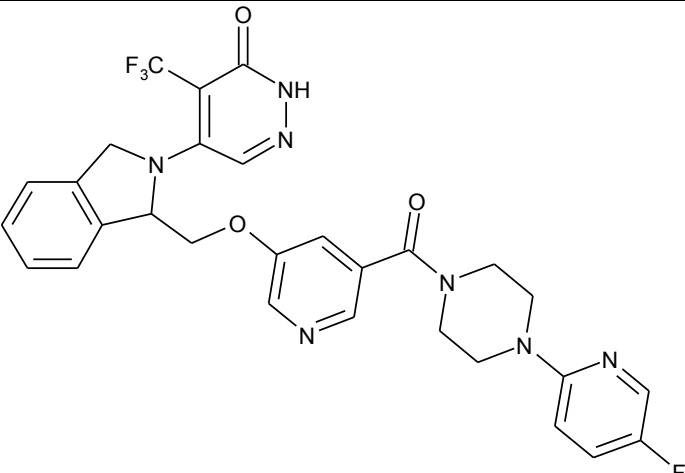
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
367	 4-(трифторметил)-5-(1-((3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-карбоніл)фенокси)метил)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	606,00
368	 4-(трифторметил)-5-(1-((3-(4-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)піперазин-1-карбоніл)фенокси)метил)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	645,20
369*	 (R)-5-(4-(3-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)бензоіл)піперазин-1-іл)піразин-2-карбонітрил	603,20

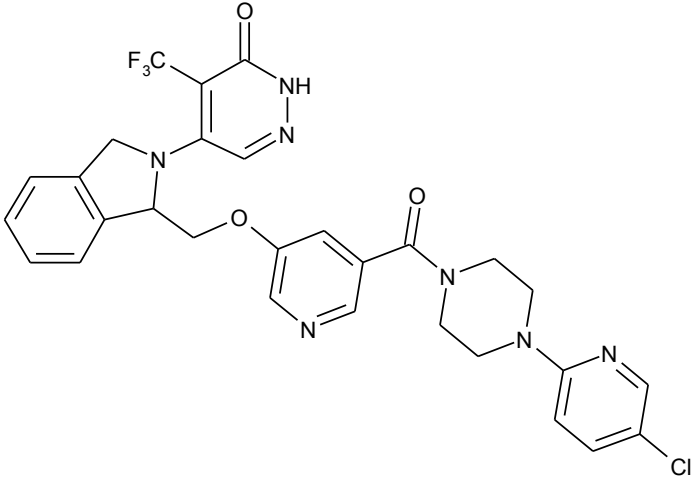
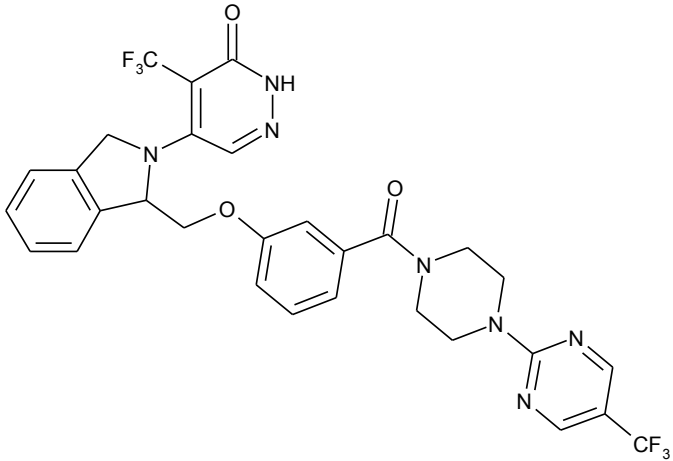
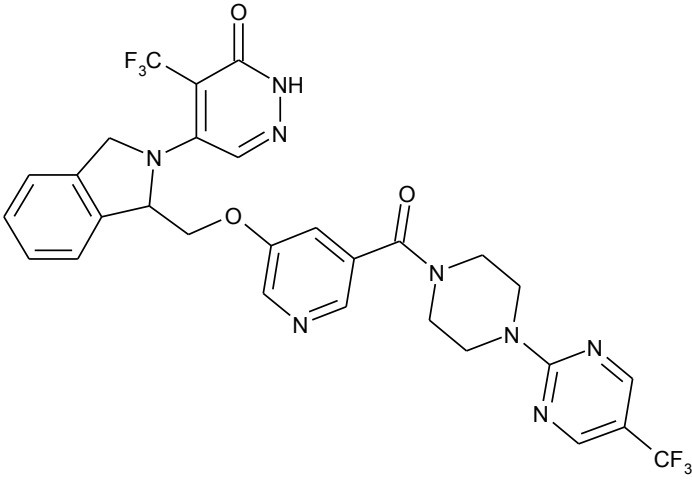
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
370*	 (S)-5-(4-(3-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)бензоїл)піперазин-1-іл)піразин-2-карбонітрил	603,20
371	 6-(4-(4-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)бензоїл)піперазин-1-іл)нікотинітрил	602,20
372*	 (R)-4-(трифторметил)-5-(1-((3-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[4,3-а]піразин-7-карбоніл)фенокси)метил)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	606,00

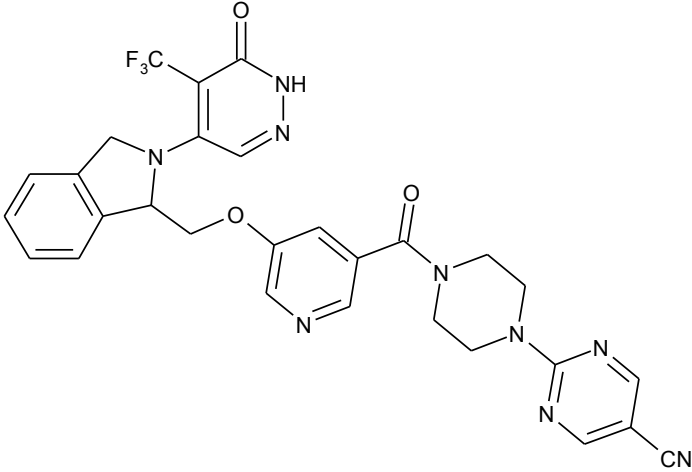
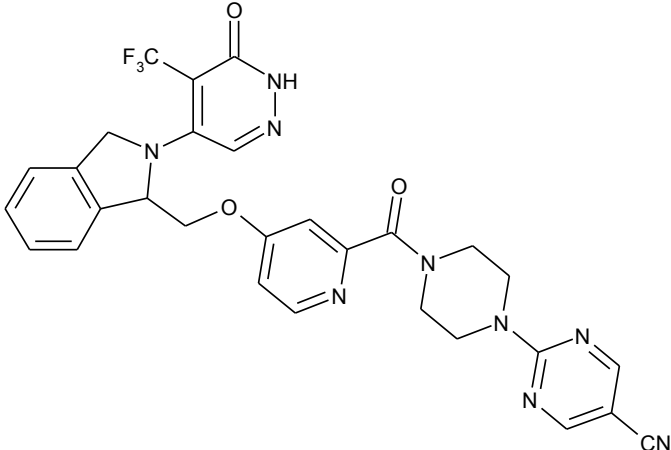
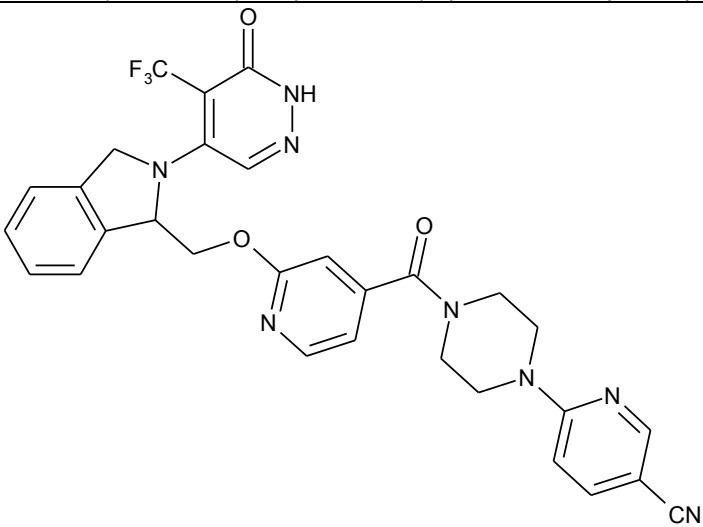
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
373*	 (S)-4-(трифторметил)-5-(1-((3-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-карбоніл)фенокси)метил)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	606,00
374	 4-(трифторметил)-5-(1-(((5-(4-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)піперазин-1-карбоніл)піридин-3-іл)окси)метил)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	646,15
375	 5-(1-(((5-(4-(5-Фторпіридин-2-іл)піперазин-1-карбоніл)піридин-3-іл)окси)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	596,10

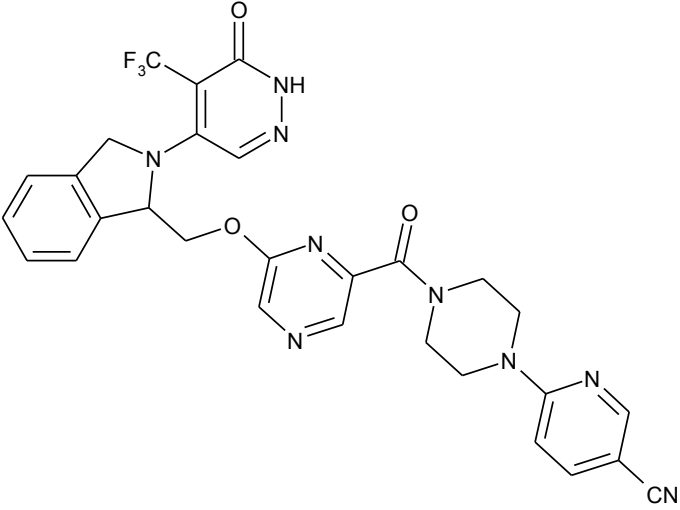
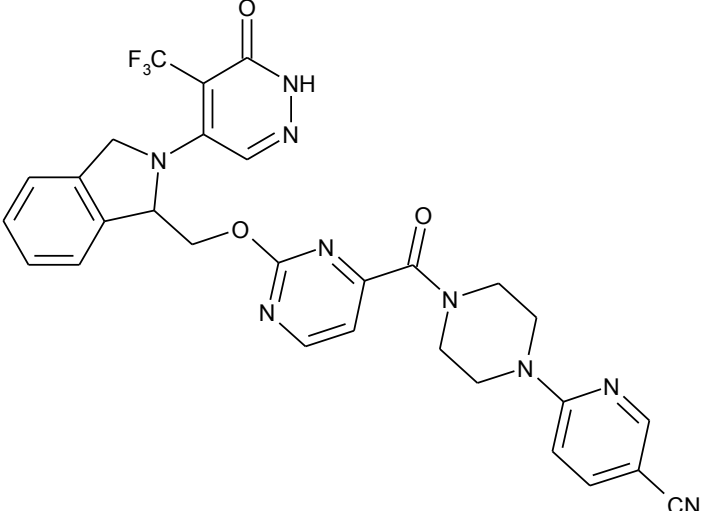
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
376	 5-(1-(((5-(4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-карбоніл)піридин-3-іл)окси)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	612,05
377	 4-(трифторметил)-5-(1-((3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-карбоніл)фенокс)метил)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2Н)-он	646,25
378	 4-(трифторметил)-5-(1-(((5-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-карбоніл)піридин-3-іл)окси)метил)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2Н)-он	647,05

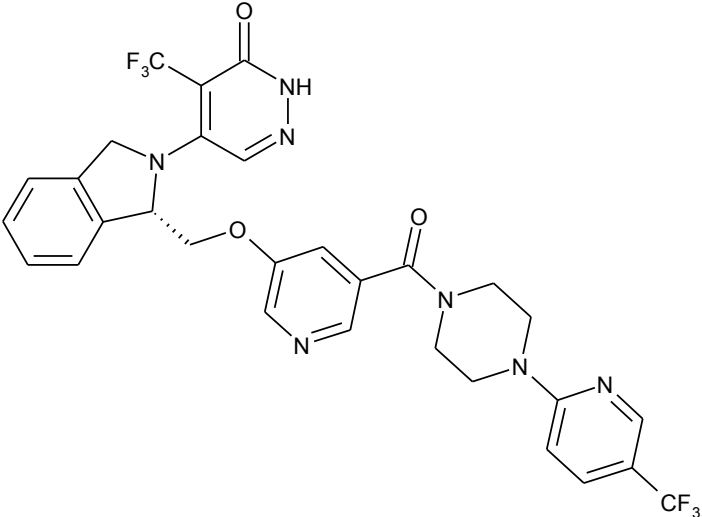
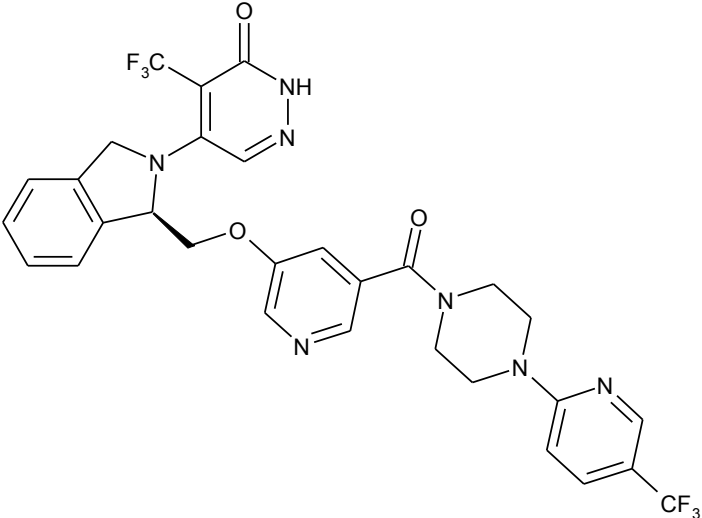
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
379	 2-(4-(5-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)нікотиніол)піперазин-1-іл)піримідин-5-карбонітрил	604,20
380	 2-(4-(4-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)піколіноіл)піперазин-1-іл)піримідин-5-карбонітрил	604,05
381	 6-(4-(2-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)ізонікотиніол)піперазин-1-іл)нікотиніонітрил	603,10

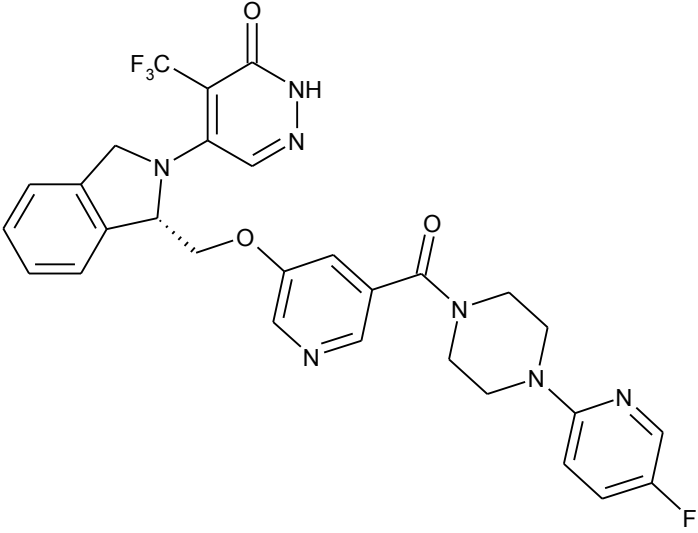
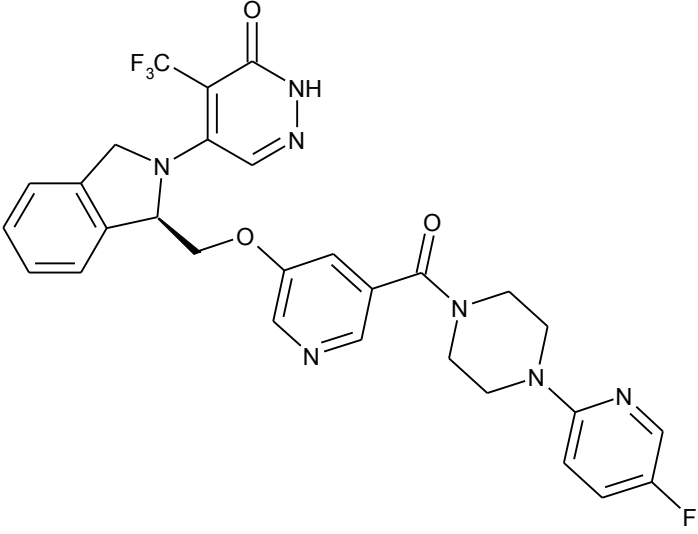
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикла ду	Структура	МС (M+H) ⁺
382	 6-(4-(6-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)піразин-2-карбоніл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	604,55
383	 6-(4-(2-(2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)піримідин-4-карбоніл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	604,20

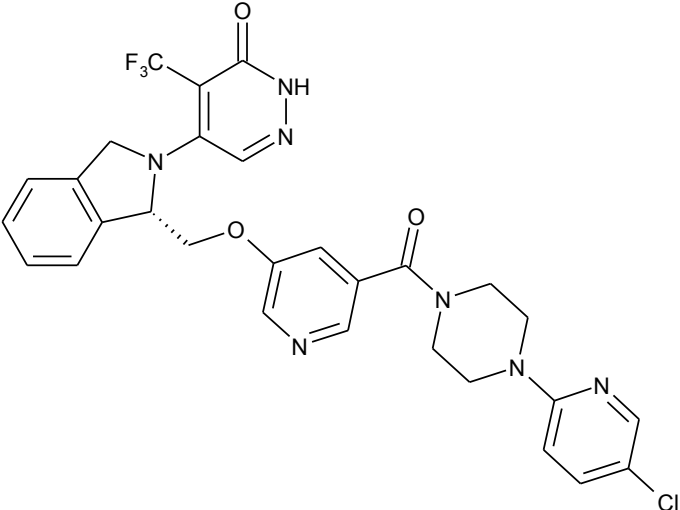
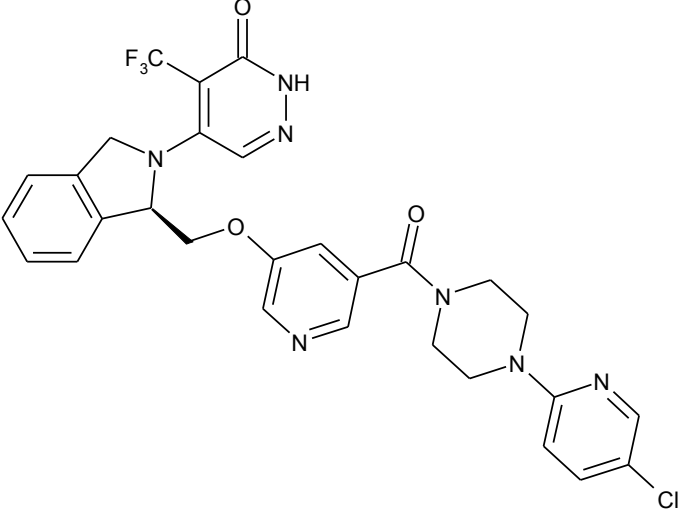
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
384*	 (S)-4-(трифторметил)-5-(1-(((5-(4-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)піперазин-1-карбоніл)піридин-3-іл)окси)метил)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	646,05
385*	 (R)-4-(трифторметил)-5-(1-(((5-(4-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)піперазин-1-карбоніл)піридин-3-іл)окси)метил)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	646,05

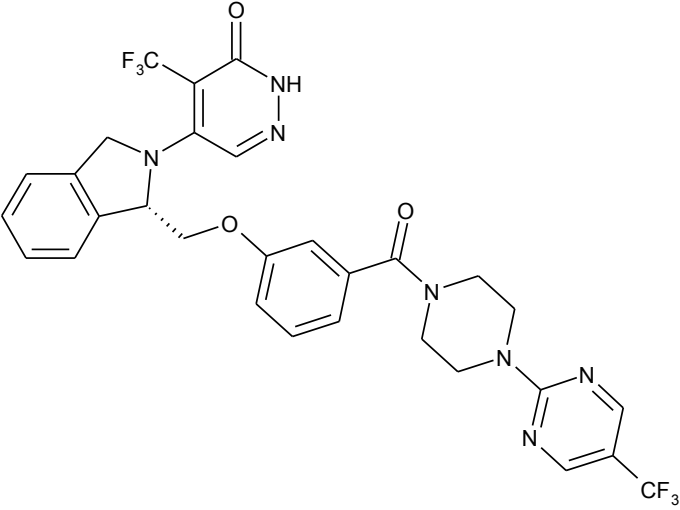
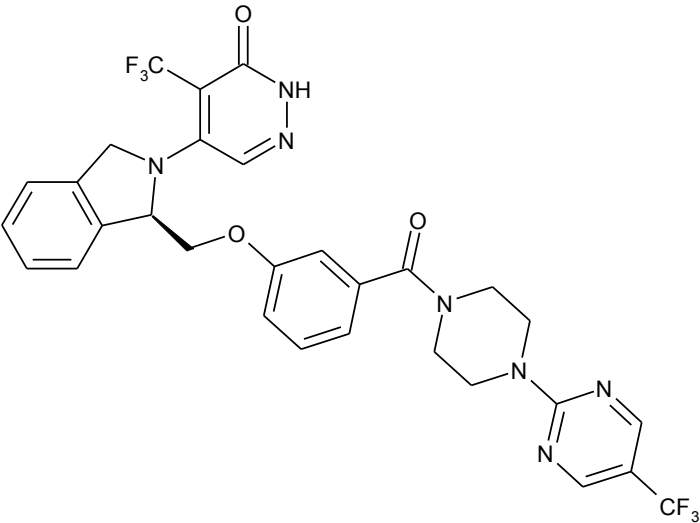
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
386*	 (S)-5-(1-(((5-(4-(5-фторпіридин-2-іл)піперазин-1-карбоніл)піридин-3-іл)окси)етил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	596,50
387*	 (R)-5-(1-(((5-(4-(5-фторпіридин-2-іл)піперазин-1-карбоніл)піридин-3-іл)окси)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	596,50

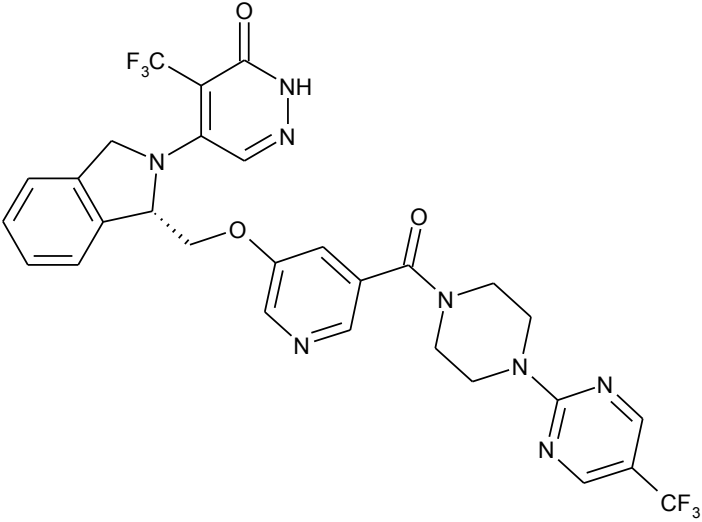
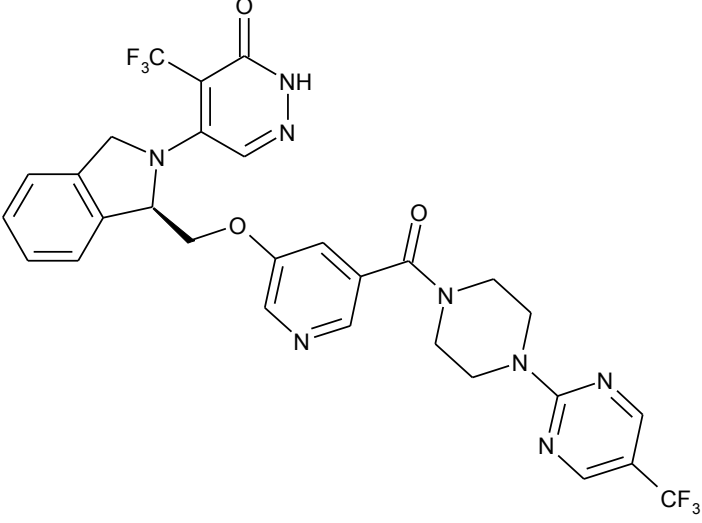
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикла ду	Структура	МС (M+H) ⁺
388*	 (S)-5-(1-(((5-(4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-карбоніл)піридин-3-іл)окси)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	612,05
389*	 (R)-5-(1-(((5-(4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-карбоніл)піридин-3-іл)окси)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	612,05

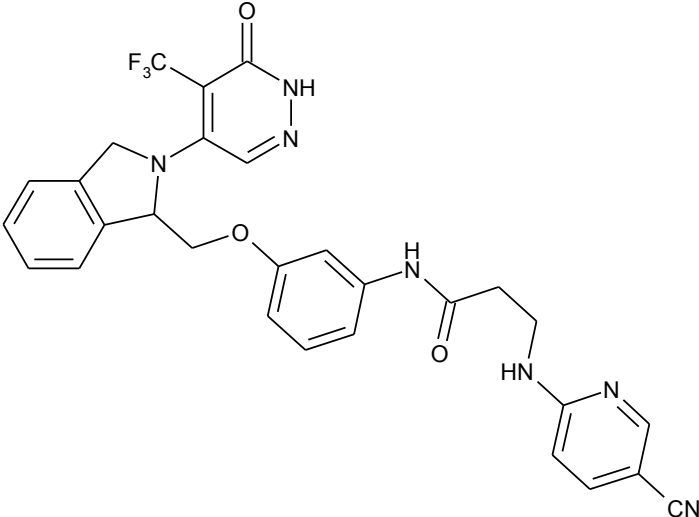
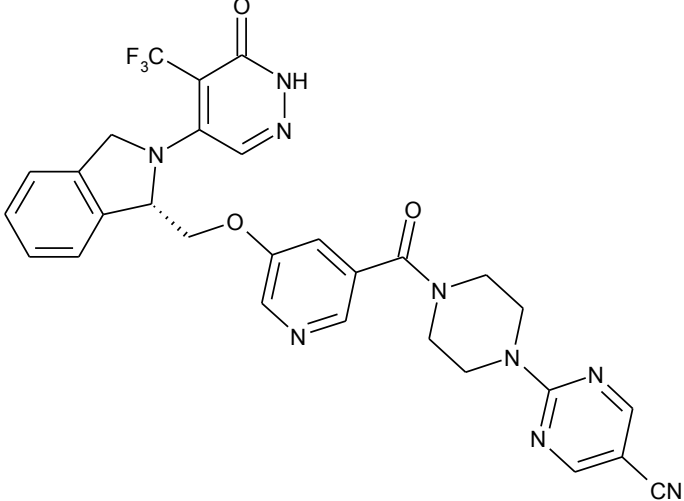
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
390*	 (S)-4-(трифторметил)-5-(1-((3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-карбоніл)фенокси)метил)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	646,25
391*	 (R)-4-(трифторметил)-5-(1-((3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-карбоніл)фенокси)метил)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	646,25

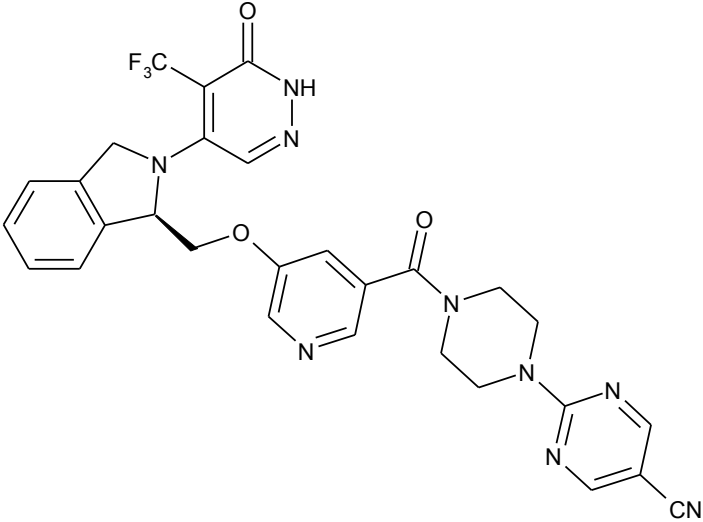
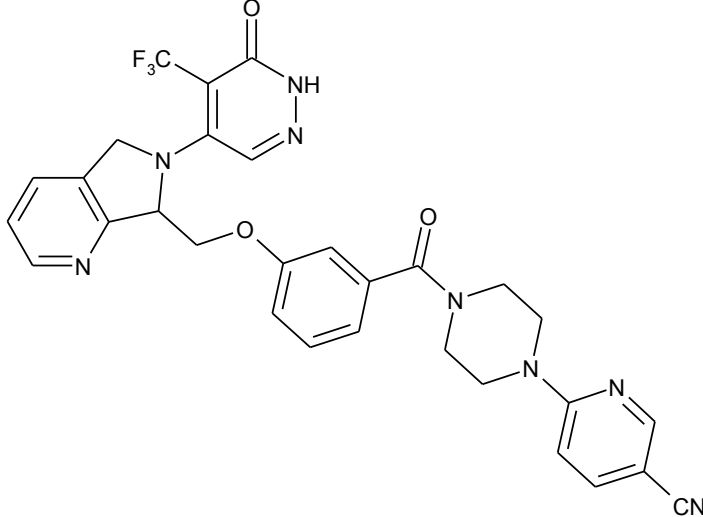
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикла ду	Структура	МС (M+H) ⁺
392*	 (S)-4-(трифторметил)-5-(1-(((5-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-карбоніл)піридин-3-іл)окси)метил)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	647,05
393*	 (R)-4-(трифторметил)-5-(1-(((5-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-карбоніл)піридин-3-іл)окси)метил)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	647,05

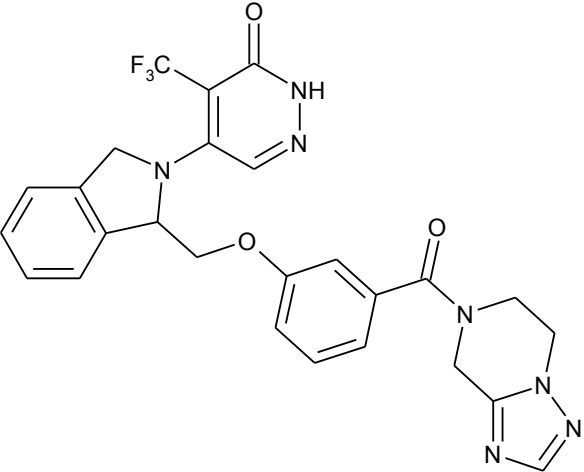
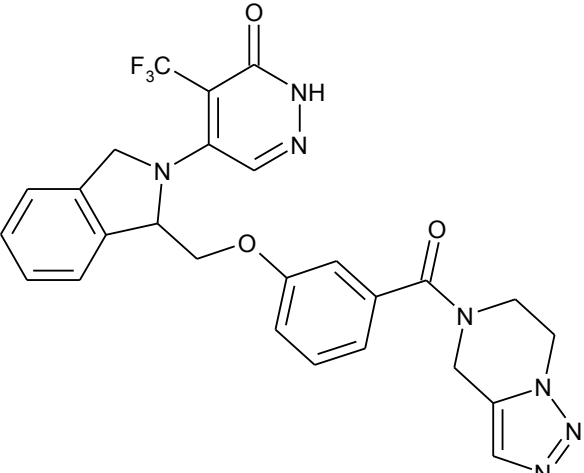
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
394	 3-((5-Ціанопіридин-2-іл)аміно)-N-(3-((2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)феніл)пропанамід	576,20
395*	 (S)-2-(4-(5-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)нікотиноіл)піперазин-1-іл)піримідин-5-карбонітрил	604,20

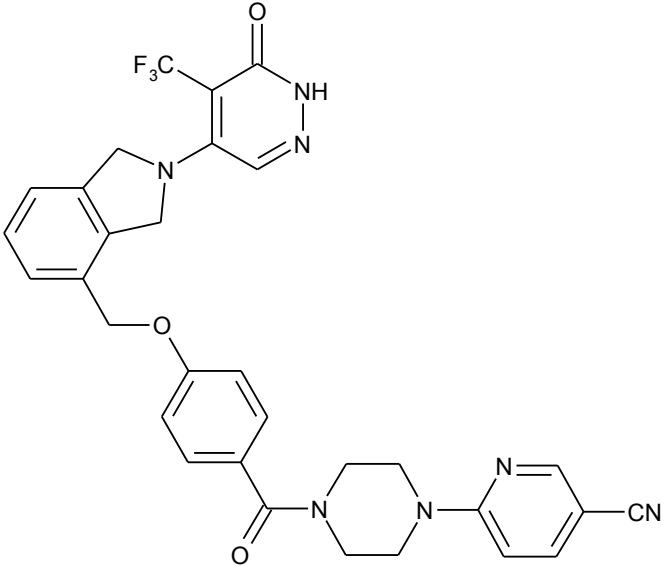
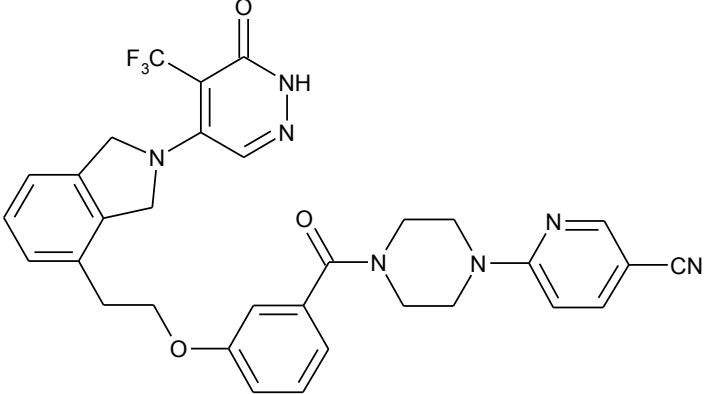
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
396*	 (R)-2-(4-(5-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)нікотиноїл)піперазин-1-іл)піримідин-5-карбонітрил	604,20
397	 6-(4-(3-((6-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[3,4-<i>b</i>]піридин-7-іл)метокси)бензоїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	603,05

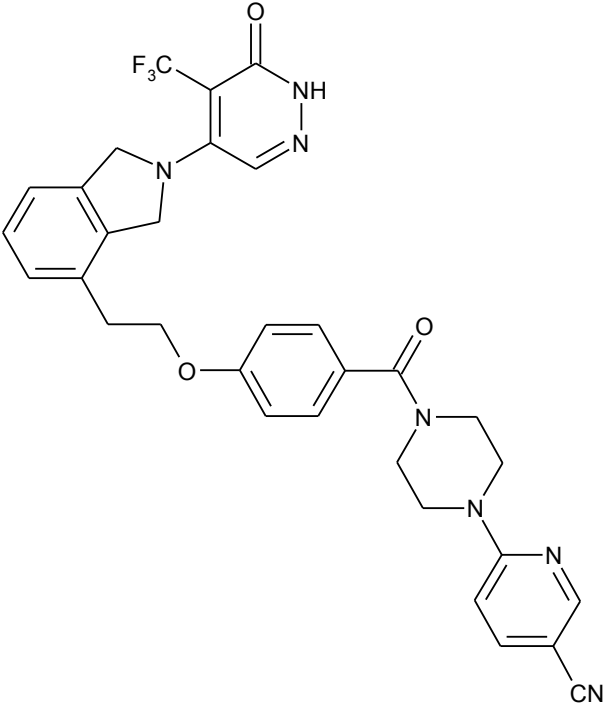
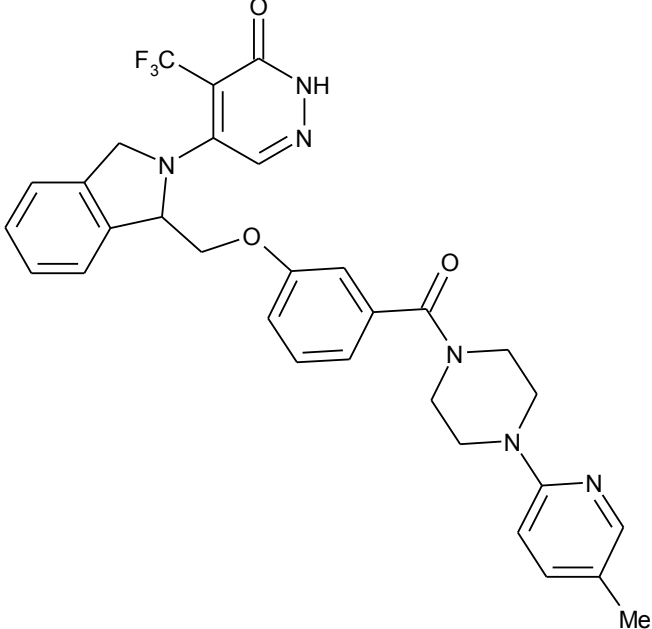
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикла ду	Структура	МС (М+Н) ⁺
398	 5-(1-((3-(5,6,7,8-Тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-7-карбоніл)фенокси)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	538,10
399	 5-(1-((3-(4,5,6,7-Тетрагідро-[1,2,3]триазоло[1,5-а]піразин-5-карбоніл)фенокси)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	538,10

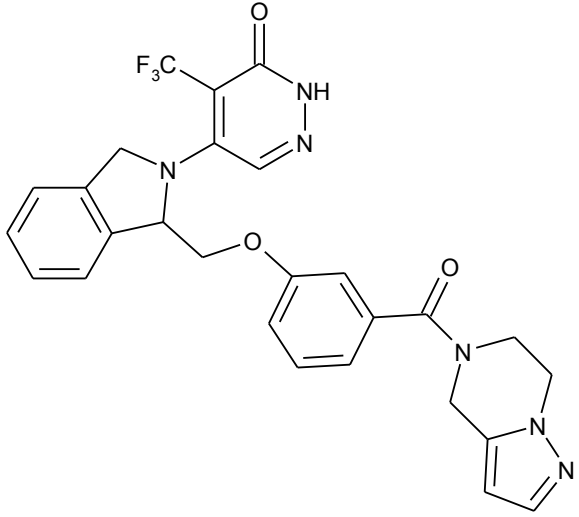
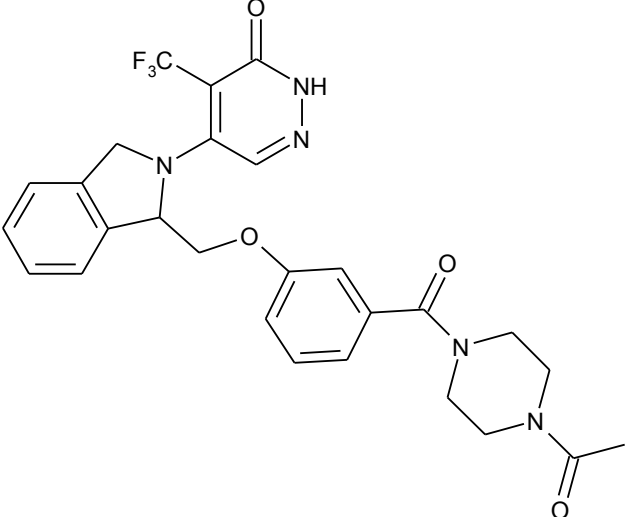
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикла ду	Структура	МС (M+H) ⁺
400	 6-(4-(4-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-4-іл)метокси)бензоїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	602,60
401	 6-(4-(3-(2-(2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-4-іл)етокси)бензоїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	616,60

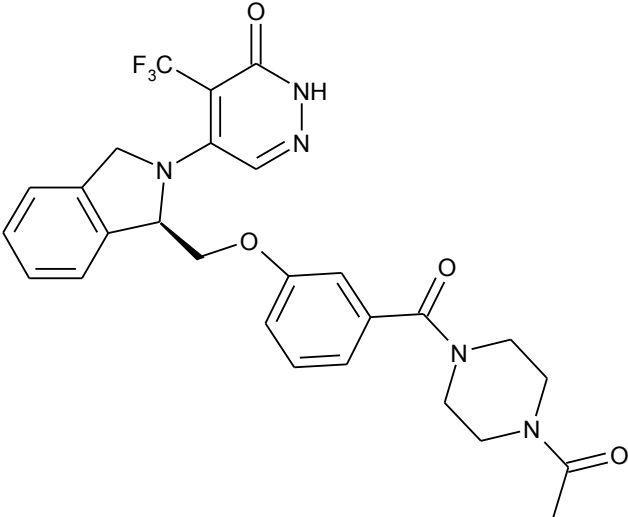
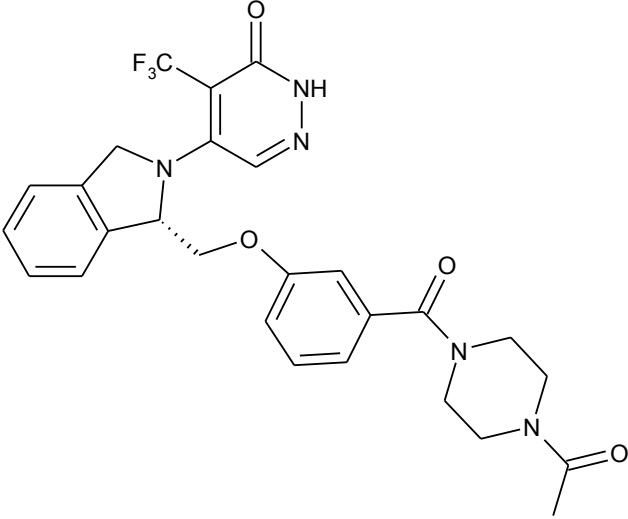
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикла ду	Структура	МС (M+H) ⁺
402	 6-(4-(4-(2-(2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-4-іл)етокси)бензоїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	616,20
403	 5-(1-((3-(4-(5-метилпіридин-2-іл)піперазин-1-карбоніл)фенокси)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	591,25

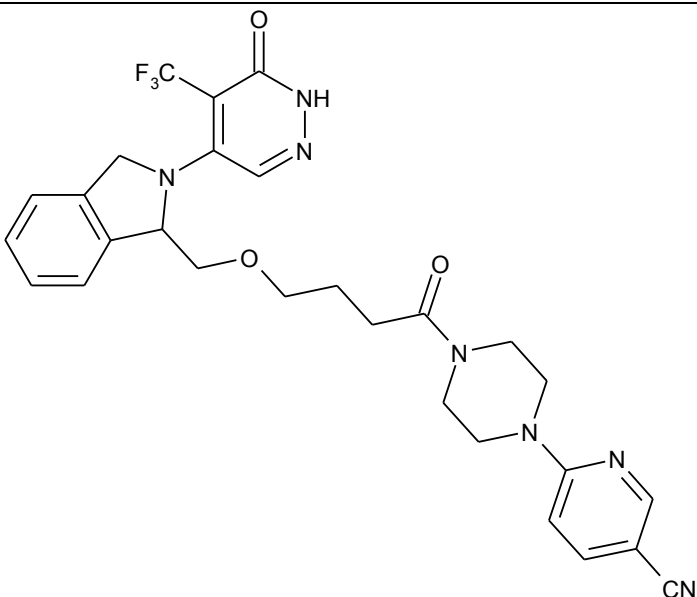
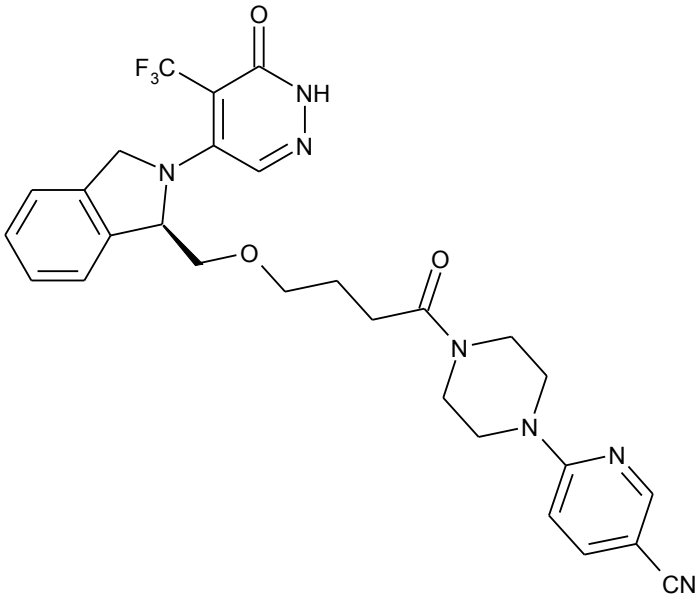
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикла ду	Структура	МС (М+Н) ⁺
404	 5-(1-((3-(4,5,6,7-Тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-5-карбоніл)фенокси)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	537,10
405	 5-(1-((3-(4-Ацетилпіперазин-1-карбоніл)фенокси)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	542,10

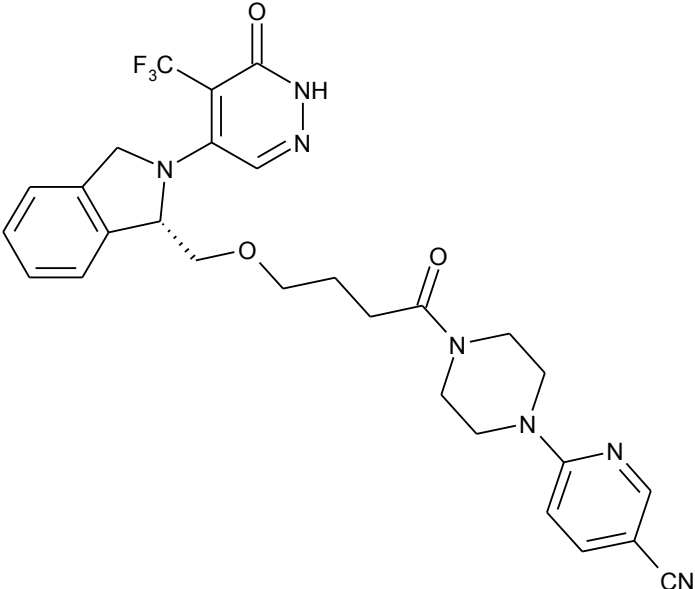
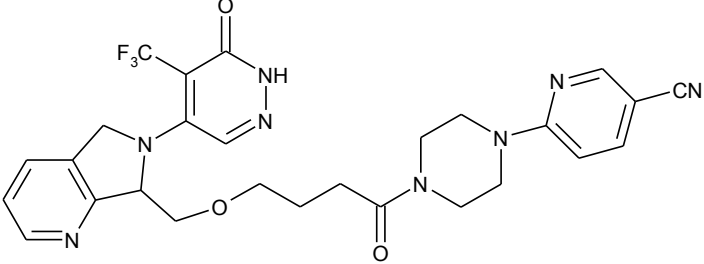
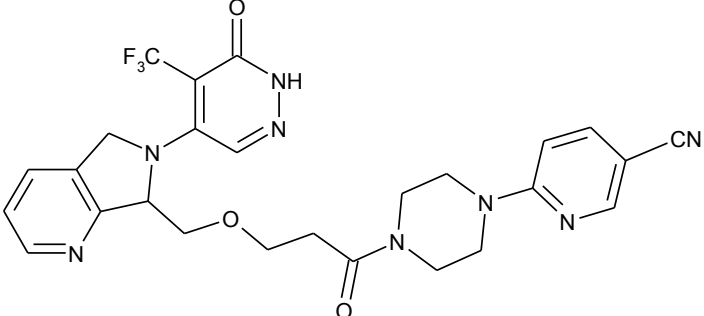
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикла ду	Структура	МС (М+Н) ⁺
406*	 (R)-5-(1-((3-(4-Ацетилпіперазин-1-карбоніл)фенокси)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	542,10
407*	 (S)-5-(1-((3-(4-Ацетилпіперазин-1-карбоніл)фенокси)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	542,10

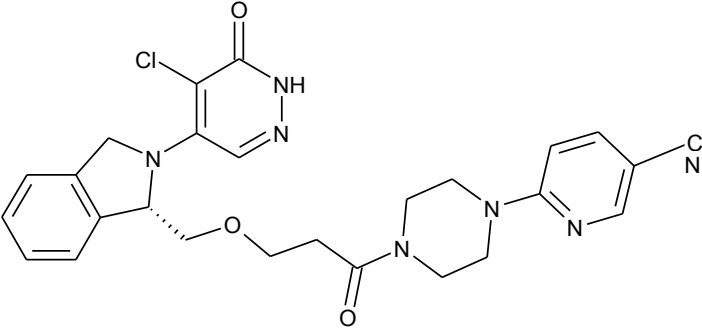
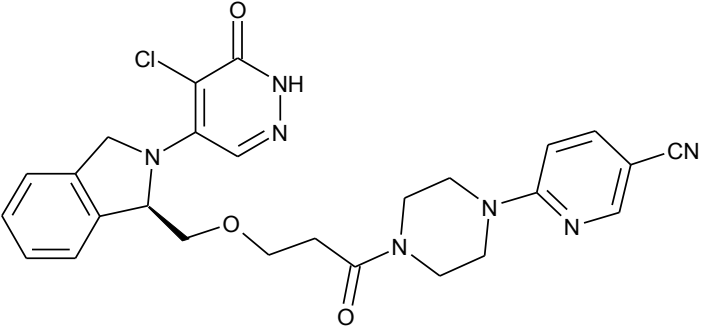
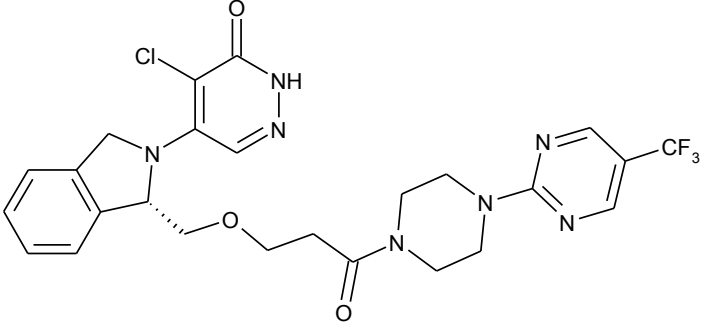
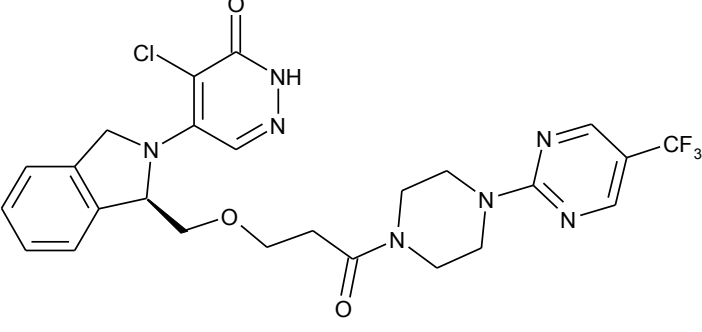
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
408	 6-(4-(4-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)бутаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	568,20
409*	 (R)-6-(4-(4-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)бутаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	568,20

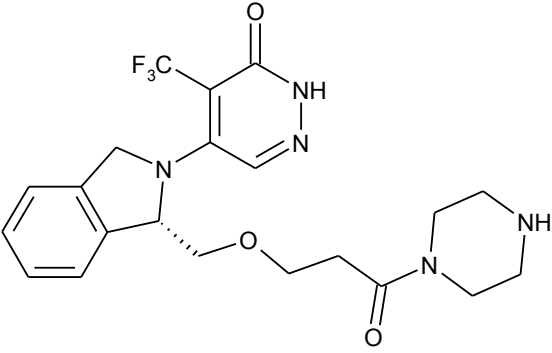
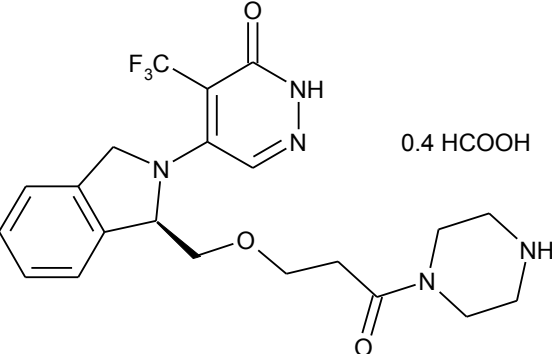
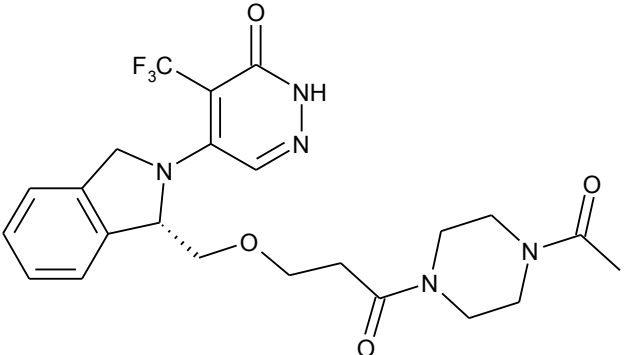
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикла ду	Структура	МС (М+Н) ⁺
410*	 (S)-6-(4-(4-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)бутаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	568,20
411	 6-(4-(4-((6-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[3,4-б]піридин-7-іл)метокси)бутаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	569,10
412	 6-(4-(3-((6-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[3,4-б]піридин-7-іл)метокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	555,10

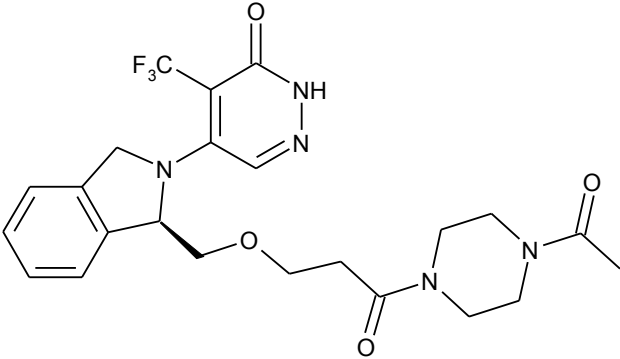
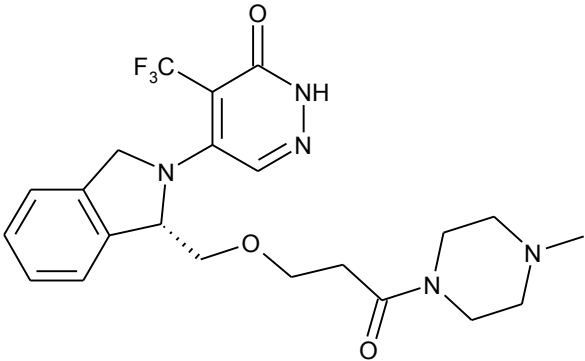
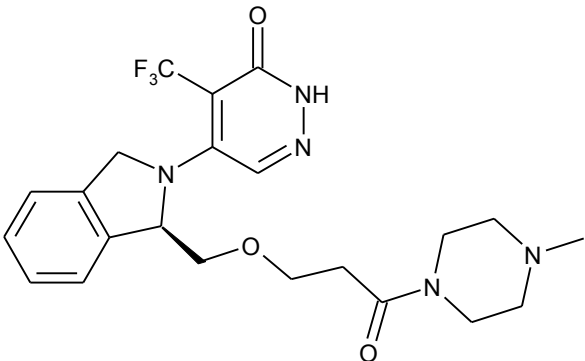
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
413*	 (S)-6-(4-(3-((2-(5-хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	520,10
414*	 (R)-6-(4-(3-((2-(5-хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	520,10
415*	 (S)-4-хлор-5-(1-((3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)метил)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	564,10
416*	 (R)-4-хлор-5-(1-((3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)метил)ізоіндолін-2-іл)піридазин-3(2H)-он	564,10

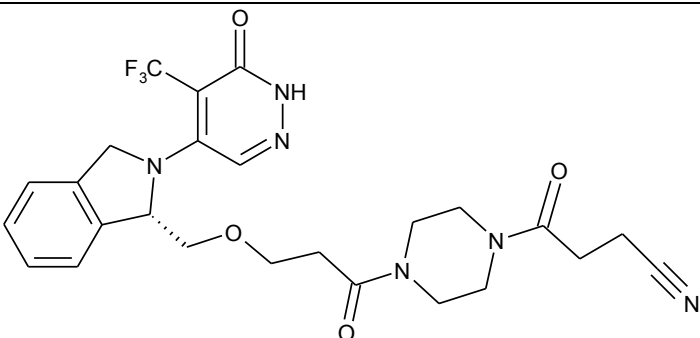
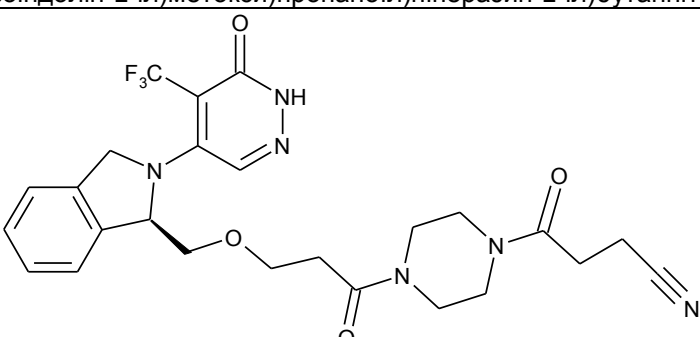
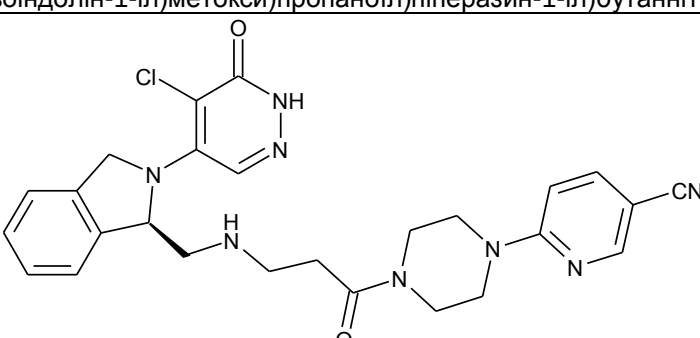
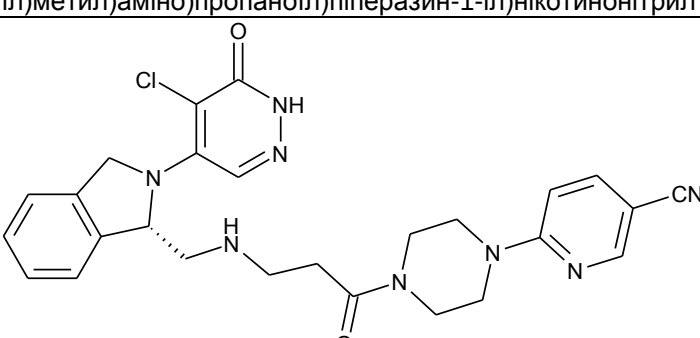
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
417*	 (S)-5-(1-((3-Оксо-3-(піперазин-1-іл)пропокси)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	452,05
418*	 (R)-5-(1-((3-Оксо-3-(піперазин-1-іл)пропокси)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он 0,4 мурашина кислота	452,05
419*	 (S)-5-(1-((3-(4-Ацетилпіперазин-1-іл)-3-оксопропокси)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	494,15

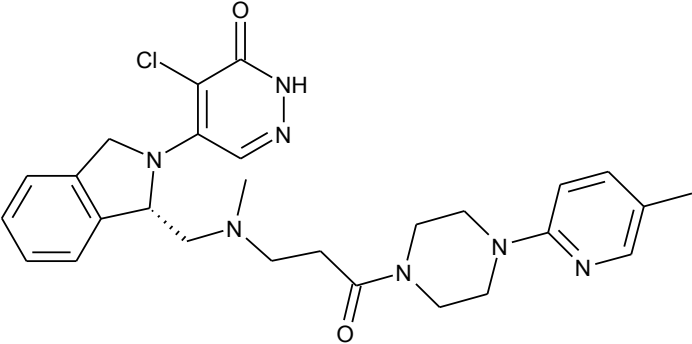
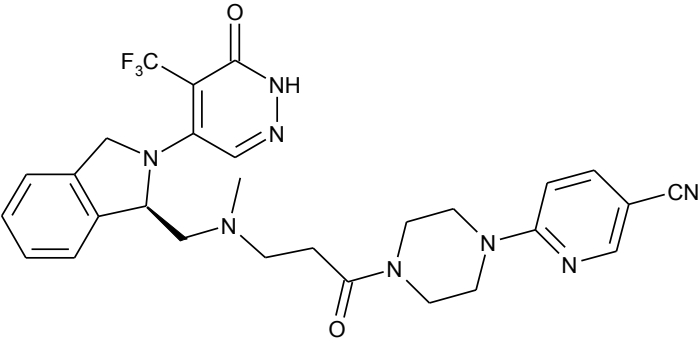
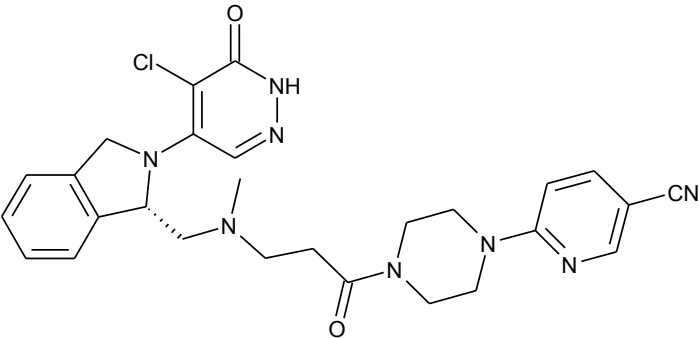
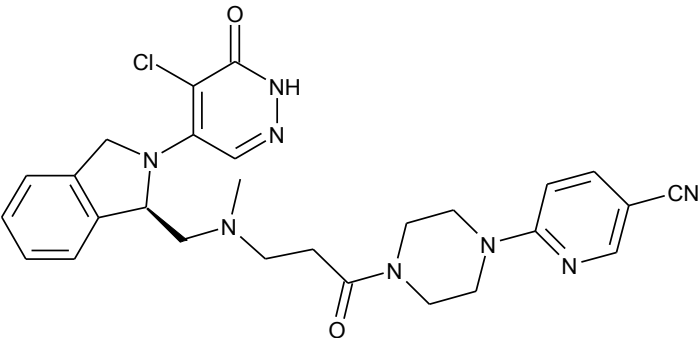
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
420*	 (R)-5-(1-((3-(4-Ацетилпіперазин-1-іл)-3-оксопропокси)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	494,15
421*	 (S)-5-(1-((3-(4-метилпіперазин-1-іл)-3-оксопропокси)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	466,15
422*	 (R)-5-(1-((3-(4-метилпіперазин-1-іл)-3-оксопропокси)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	466,15

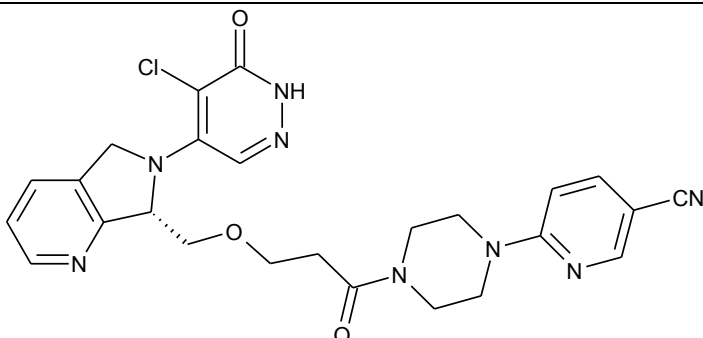
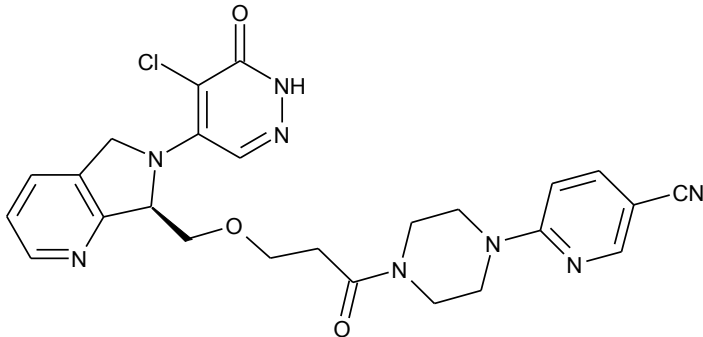
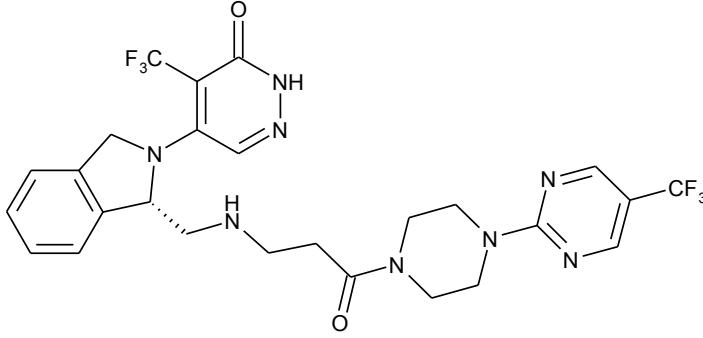
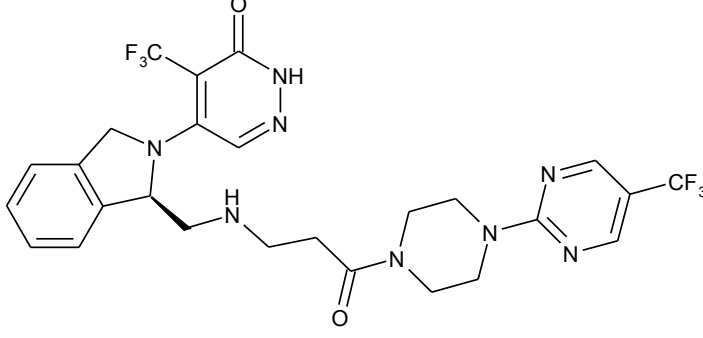
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
423*	 (S)-4-оксо-4-(4-(3-((2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)бутаннітрил	533,20
424*	 (R)-4-оксо-4-(4-(3-((2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)бутаннітрил	533,20
425*	 (R)-6-(4-(3-(((2-(5-хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метил)аміно)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	519,10
426*	 (S)-6-(4-(3-(((2-(5-хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метил)аміно)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	519,10

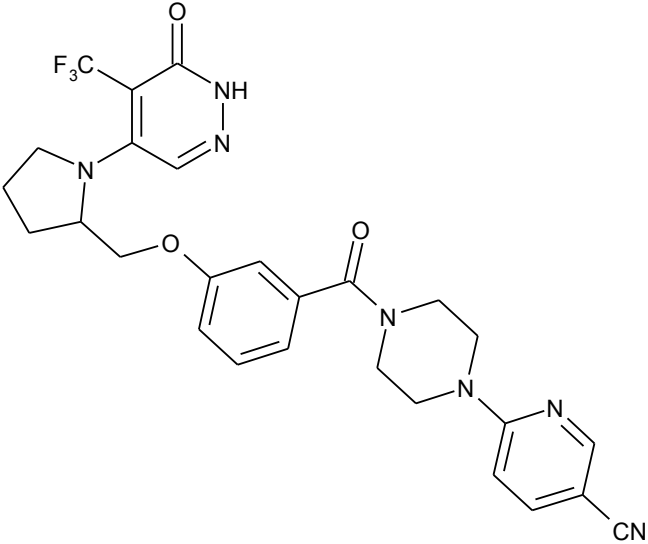
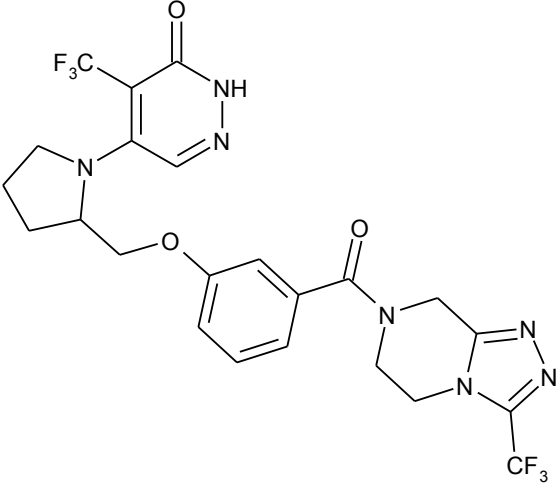
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
427*	 (S)-6-(4-(3-(метил ((2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метил)аміно)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	567,30
428*	 (R)-6-(4-(3-(метил ((2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метил)аміно)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	567,30
429*	 (S)-6-(4-(3-(((2-(5-хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метил)(метил)аміно)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	533,20
430*	 (R)-6-(4-(3-(((2-(5-хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-1-іл)метил)(метил)аміно)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	533,20

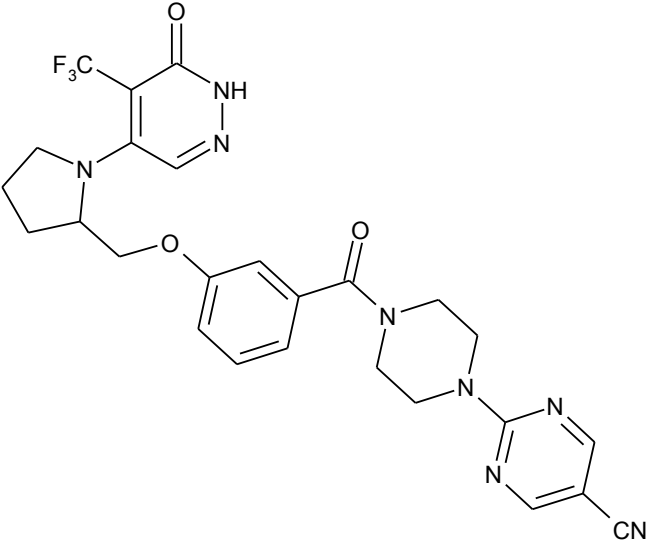
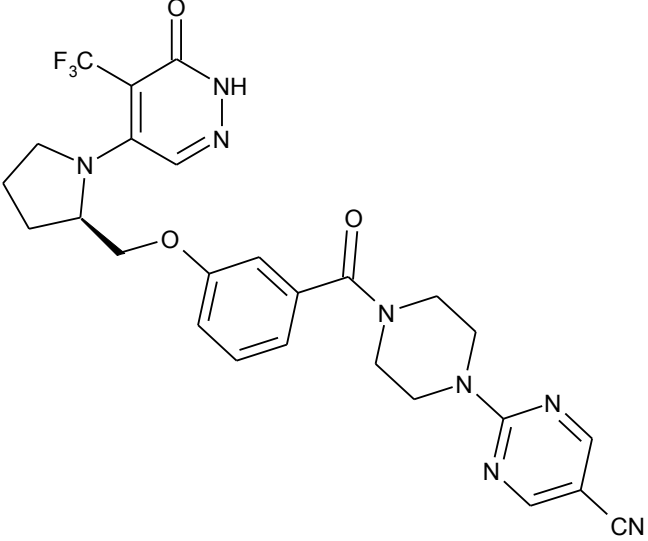
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
431*	 (S)-6-(4-(3-((6-(5-хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[3,4-<i>b</i>]піридин-7-іл)метокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	521,15
432*	 (R)-6-(4-(3-((6-(5-хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[3,4-<i>b</i>]піридин-7-іл)метокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	521,15
433*	 (S)-5-(1-(((3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропіл)аміно)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	597,25
434*	 (R)-5-(1-(((3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропіл)аміно)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	597,25

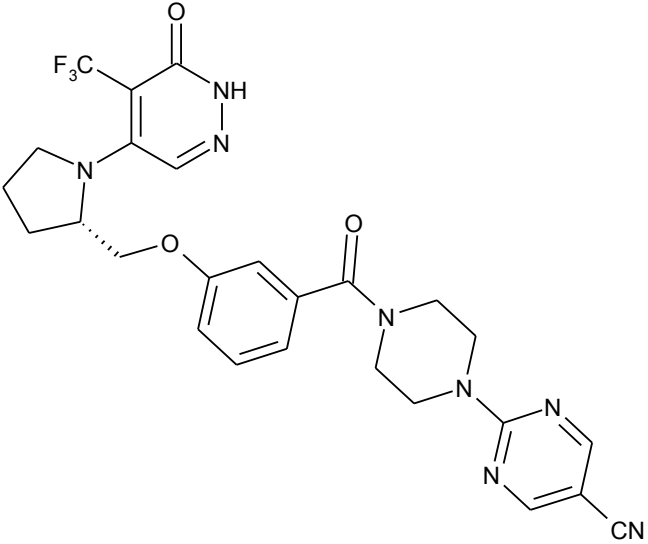
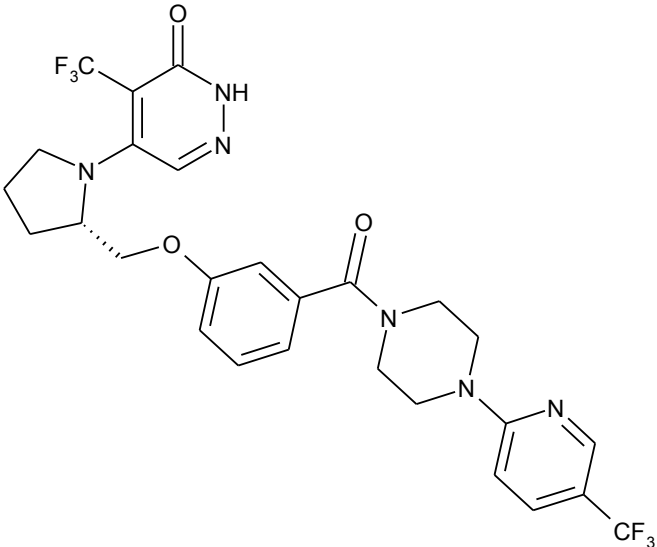
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
435	 6-(4-(3-((1-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метокси)бензоїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	554,45
436	 4-(трифторметил)-5-(2-((3-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-карбоніл)фенокси)метил)піролідин-1-іл)піридазин-3(2Н)-он	558,05

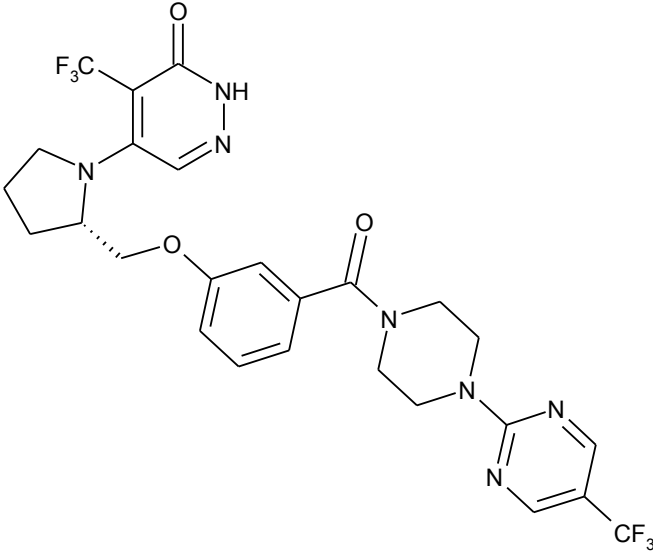
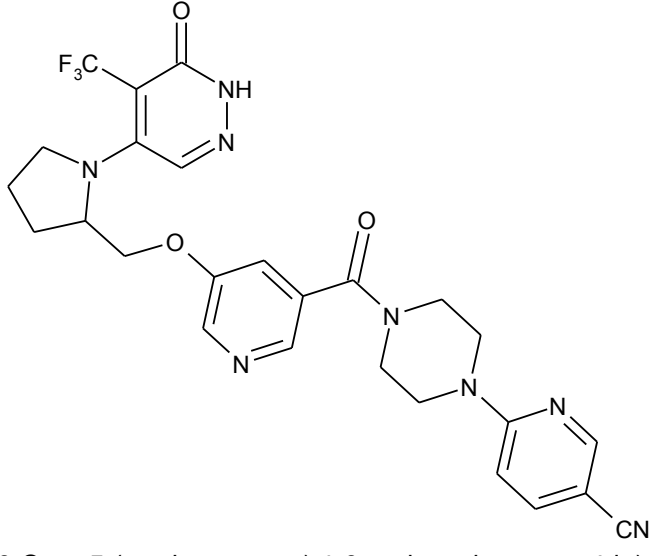
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
437	 2-(4-(3-((1-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метокси)бензоїл)піперазин-1-іл)піримідин-5-карбонітрил	555,05
438*	 (R)-2-(4-(3-((1-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метокси)бензоїл)піперазин-1-іл)піримідин-5-карбонітрил	555,10

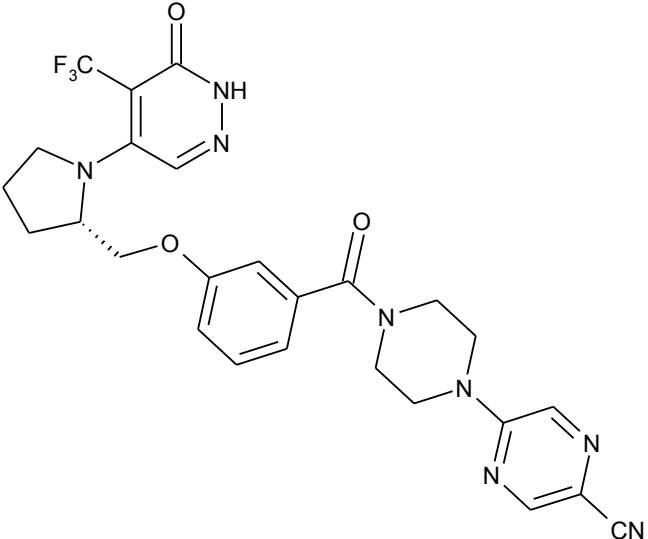
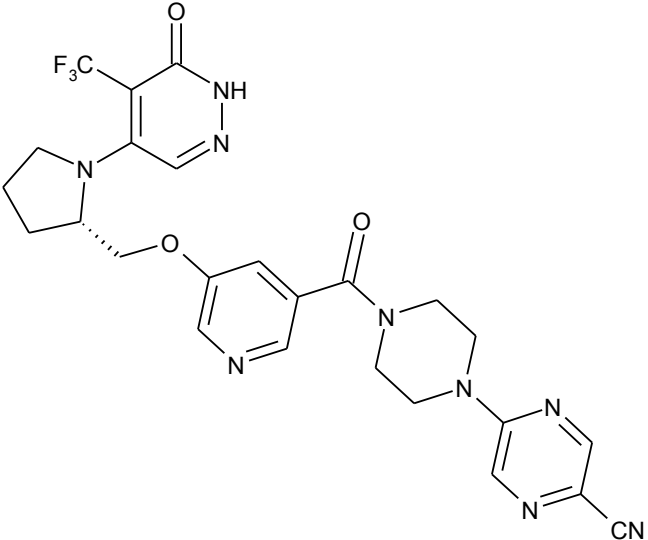
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
439*	 (S)-2-(4-(3-((1-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метокси)бензоїл)піперазин-1-іл)піримідин-5-карбонітрил	555,10
440	 (S)-4-(трифторметил)-5-(2-((3-(4-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)піперазин-1-карбоніл)фенокси)метил)піролідин-1-іл)піридазин-3(2Н)-он	597,05

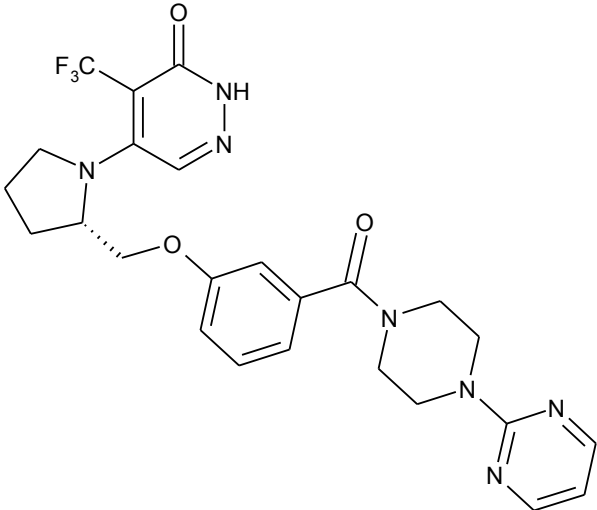
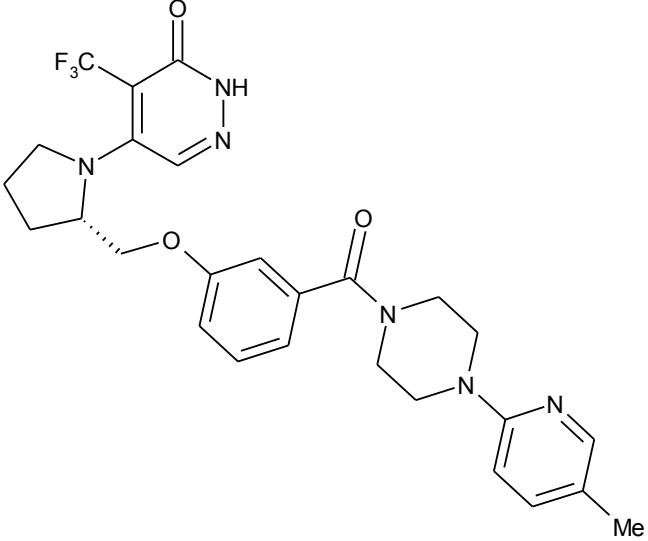
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
441	 (S)-4-(трифторметил)-5-(2-((3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-карбоніл)фенокс)метил)піролідин-1-іл)піридазин-3(2H)-он	598,10
442	 6-(4-(5-((1-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метокси)нікотиноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітріл	555,40

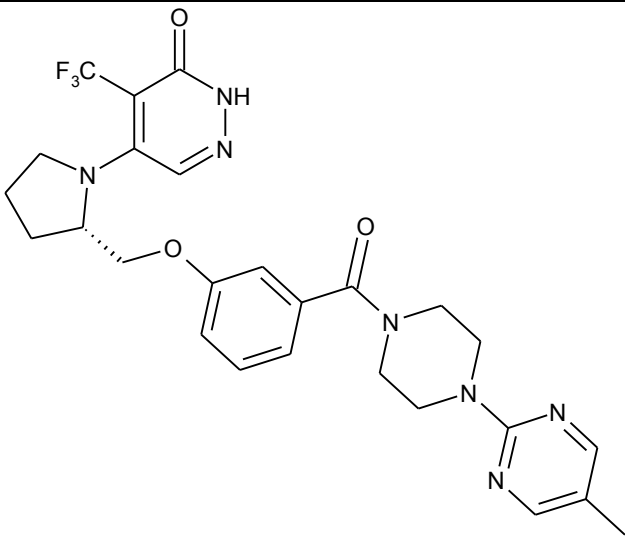
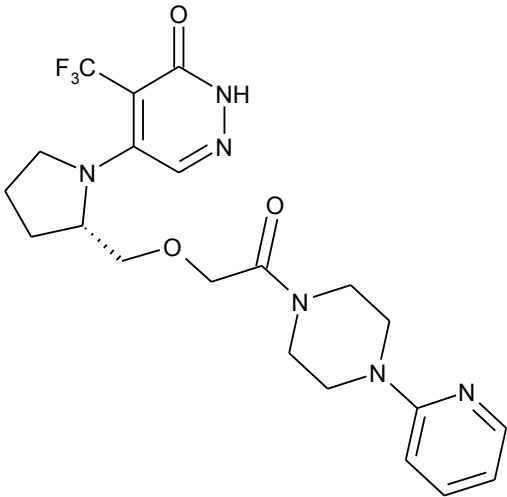
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
443	 (S)-5-(4-(3-((1-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метокси)бензоїл)піперазин-1-іл)піразин-2-карбонітрил	555,05
444	 (S)-5-(4-(5-((1-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метокси)нікотиніл)піперазин-1-іл)піразин-2-карбонітрил	556,05

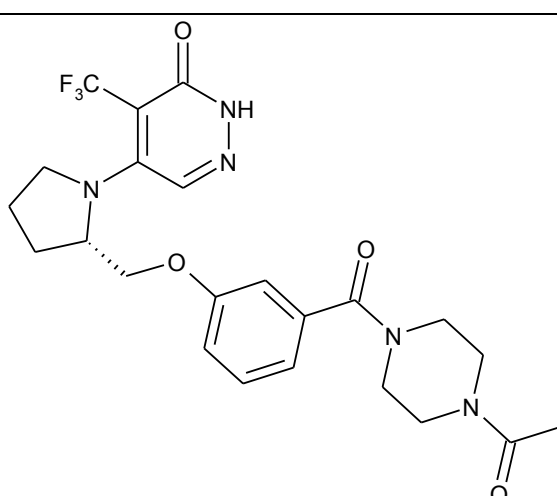
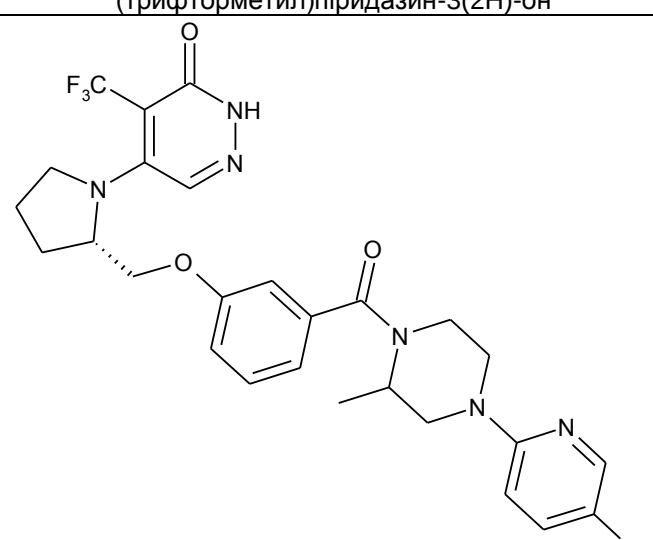
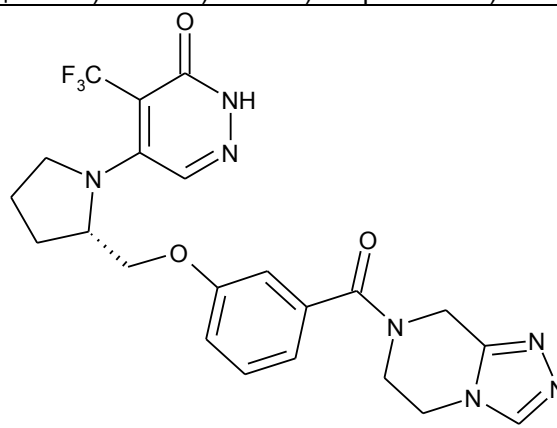
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикла ду	Структура	МС (M+H) ⁺
445	 (S)-5-(2-((3-(4-(Піримідин-2-іл)піперазин-1-карбоніл)фенокси)метил)піролідін-1-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	530,10
446	 (S)-5-(2-((3-(4-(5-метилпіридин-2-іл)піперазин-1-карбоніл)фенокси)метил)піролідін-1-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	543,15

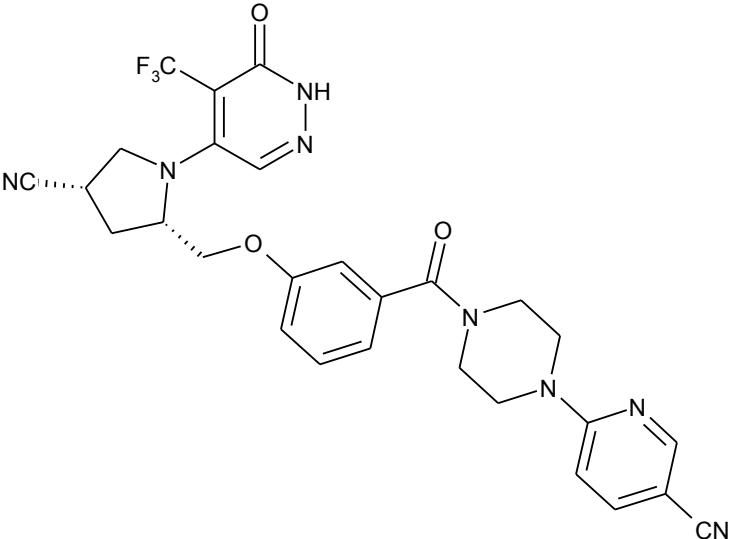
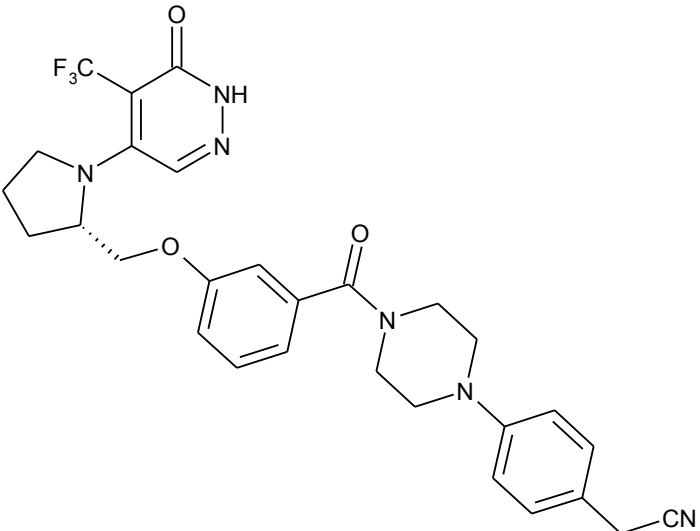
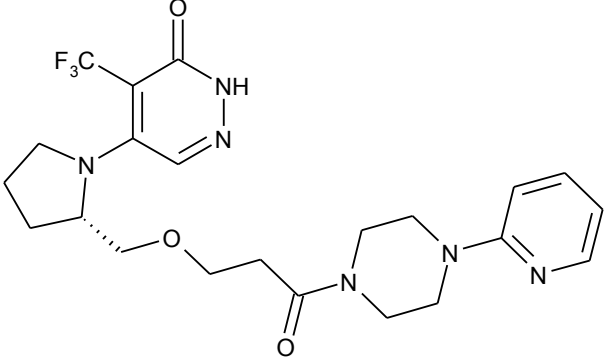
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
447	 (S)-5-(2-((3-(4-(5-метилпіримідин-2-іл)піперазин-1-карбоніл)фенокси)метил)піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	544,15
448	 (S)-5-(2-((2-оксо-2-(4-(піридин-2-іл)піперазин-1-іл)етокси)метил)піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	467,10

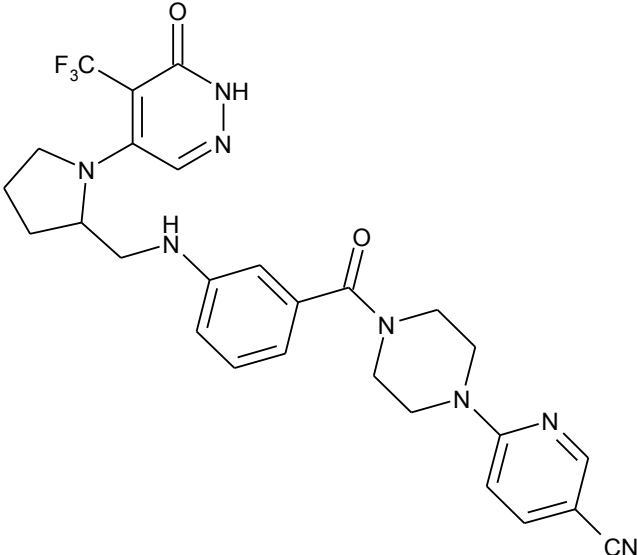
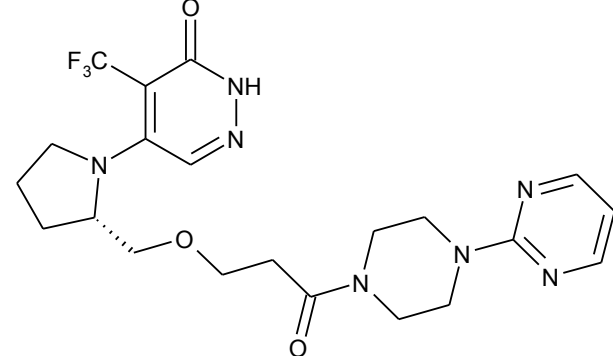
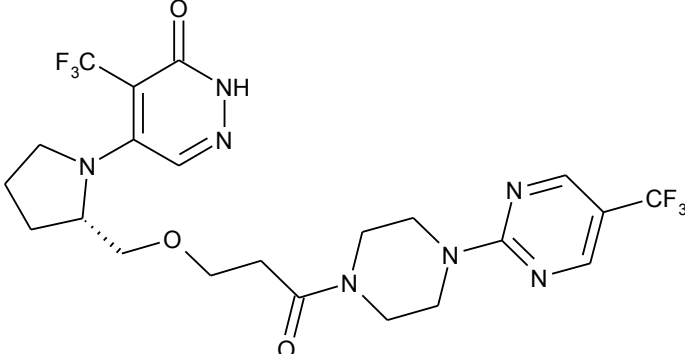
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
449	 (S)-5-(2-((3-(4-Ацетилпіперазин-1-карбоніл)фенокси)метил)піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	494,20
450	 6-(3-метил-4-(3-(((S)-1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метокси)бензоіл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	568,15
451	 (S)-5-(2-((3-(5,6,7,8-Тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-карбоніл)фенокси)метил)піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	490,20

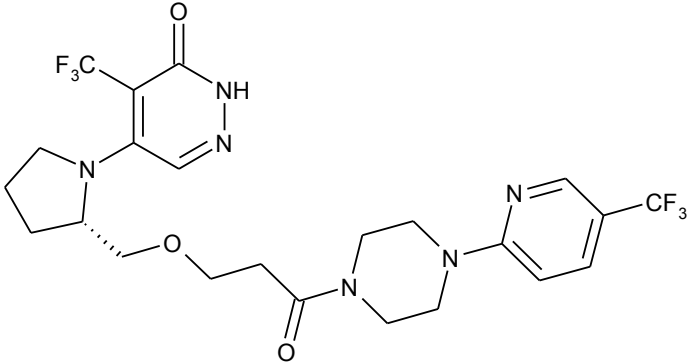
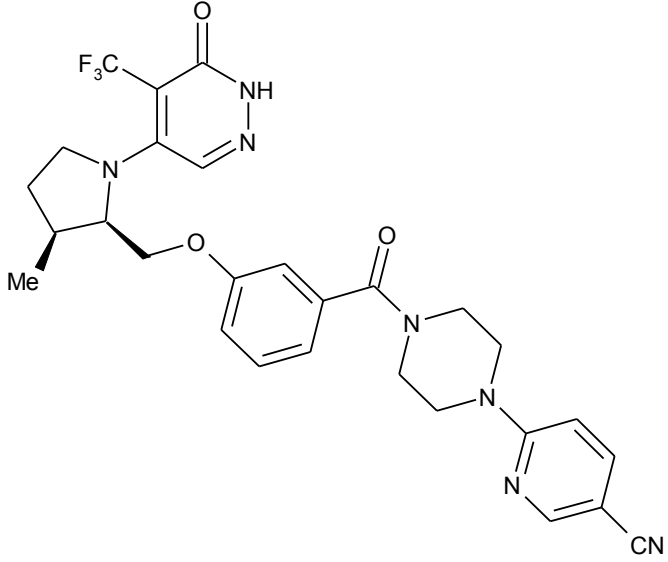
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
452	 6-(4-(3-(((2S, 4S)-4-Ціано-1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метокси)бензоїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	579,25
453	 (S)-2-(4-(4-(3-((1-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метокси)бензоїл)піперазин-1-іл)феніл)ацетонітрил	567,20
454	 (S)-5-(2-((3-Оксо-3-(4-(піридин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)метил)піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	481,10

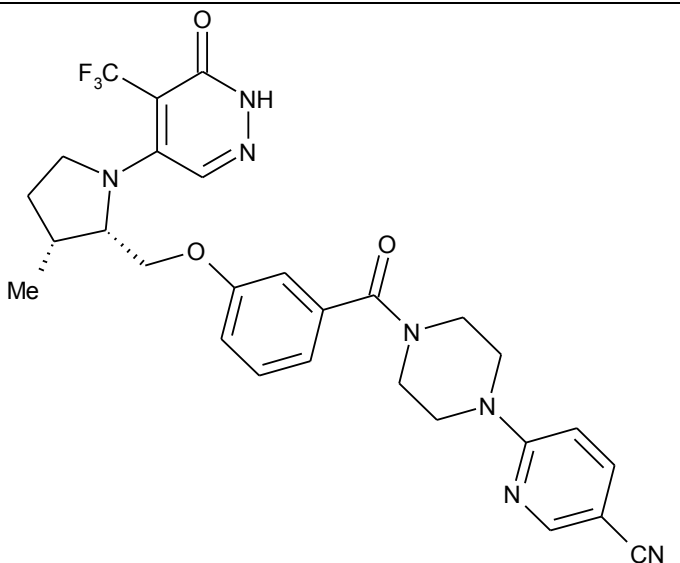
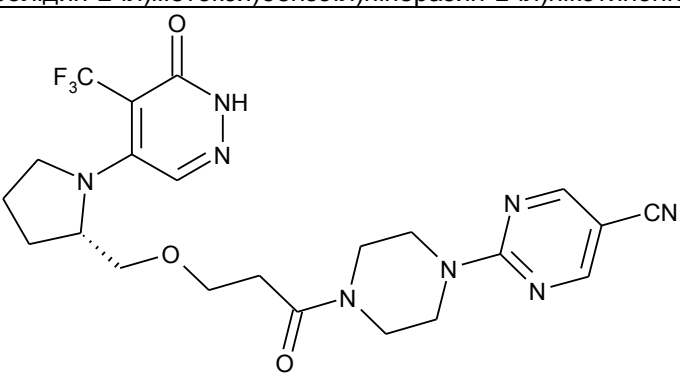
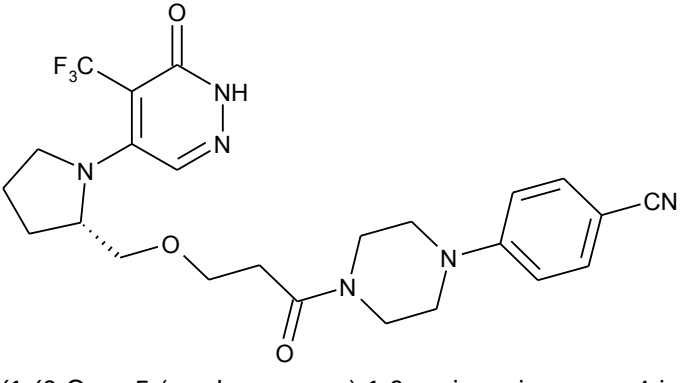
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикла ду	Структура	МС (M+H) ⁺
455	 6-(4-(3-(((1-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метил)аміно)бензоїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	553,10
456	 (S)-5-(2-((3-Оксо-3-(4-(піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)метил)піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	482,05
457	 (S)-5-(2-((3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)метил)піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	550,25

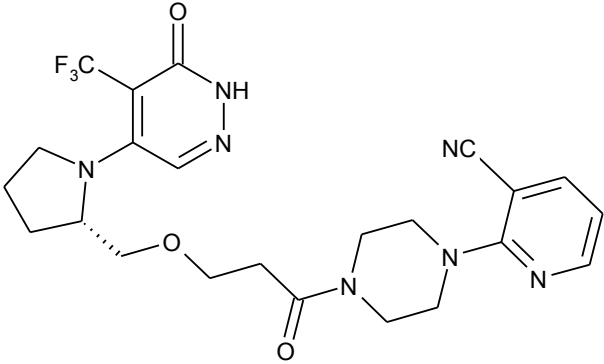
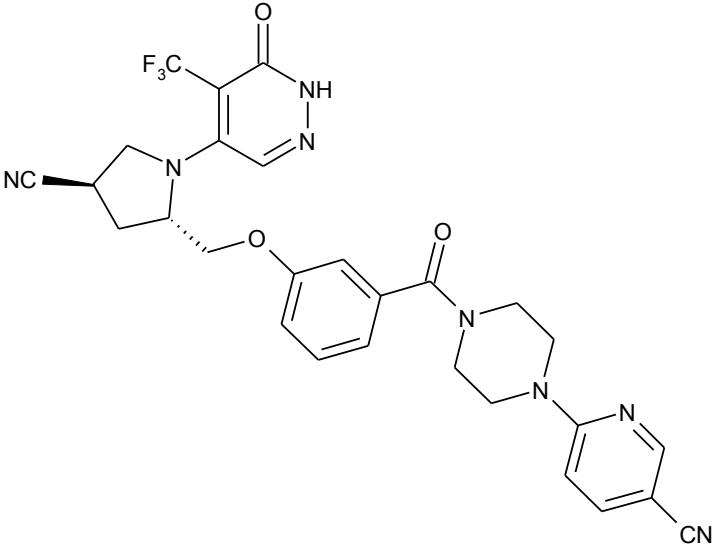
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикла ду	Структура	МС (M+H) ⁺
458	 (S)-5-(2-((3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)метил)піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	549,20
459*	 6-(4-(3-(((2R, 3S)-3-метил-1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метокси)бензоїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	568,25

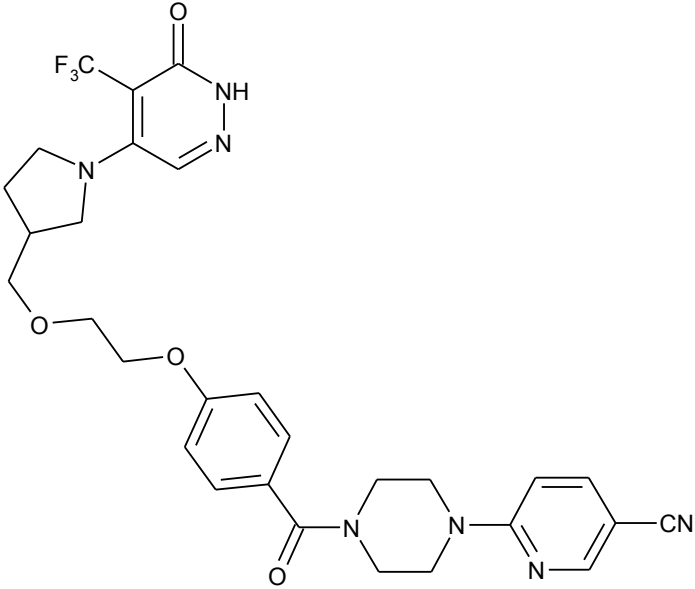
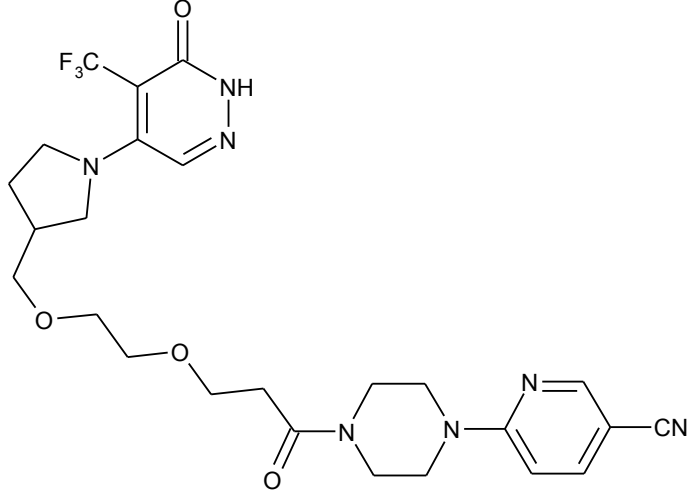
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
460*	 6-(4-(3-(((2S, 3R)-3-метил-1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метокси)бензоіл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	568,25
461	 (S)-2-(4-(3-((1-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метокси)пропанойл)піперазин-1-іл)піримідин-5-карбонітрил	507,10
462	 (S)-4-(4-(3-((1-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метокси)пропанойл)піперазин-1-іл)бензонітрил	505,15

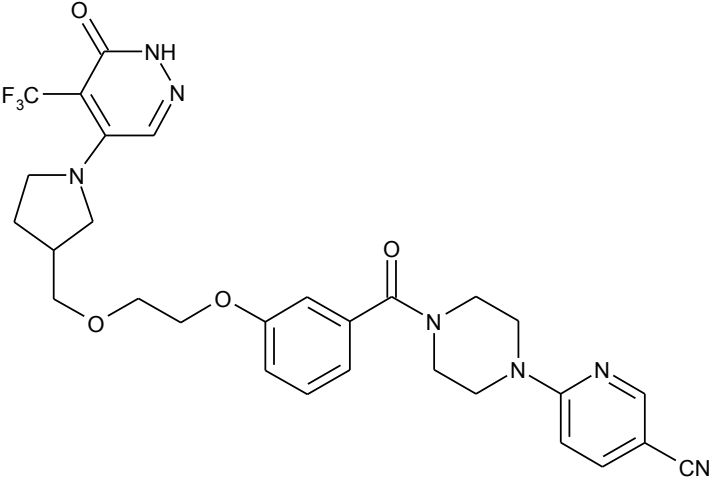
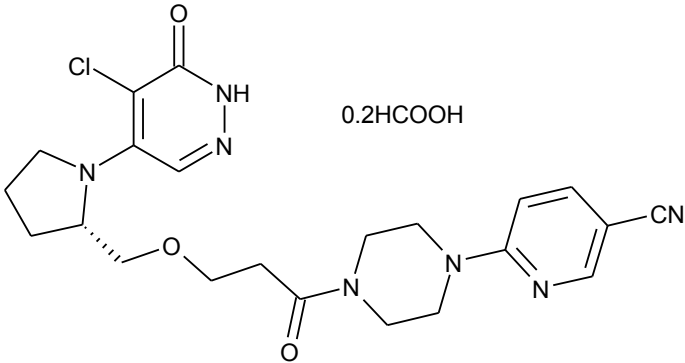
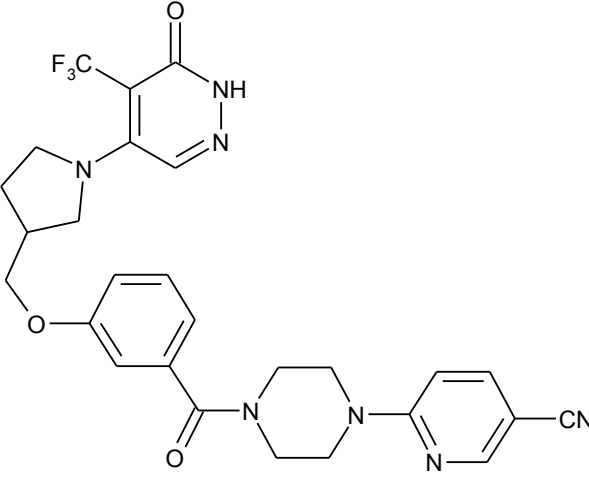
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикла ду	Структура	МС (M+H) ⁺
463	 (S)-2-(4-(3-((1-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	506,10
464	 6-(4-(3-(((2S, 4R)-4-Ціано-1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метокси)бензоїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	579,15

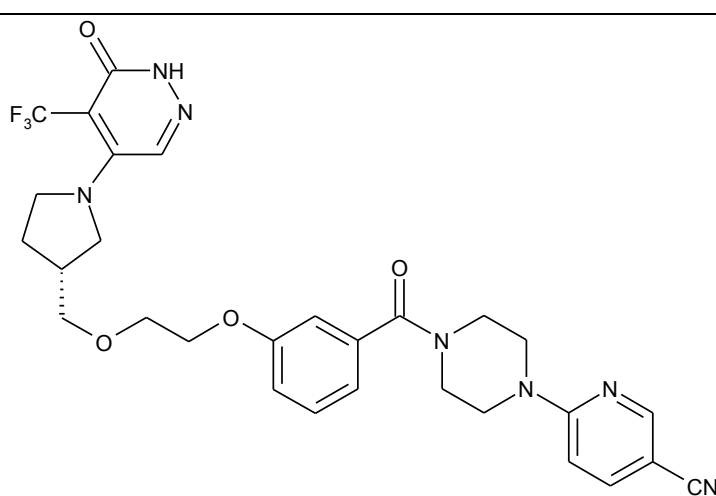
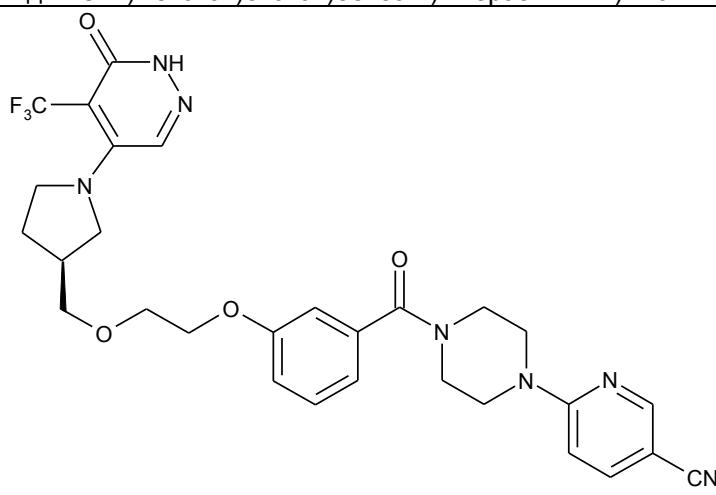
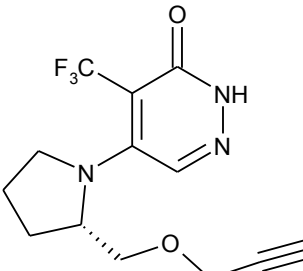
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикла ду	Структура	МС (М+Н) ⁺
465	 6-(4-(4-(2-((1-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-3-іл)метокси)етокси)бензоїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	598,30
466	 6-(4-(3-(2-((1-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-3-іл)метокси)етокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	550,10

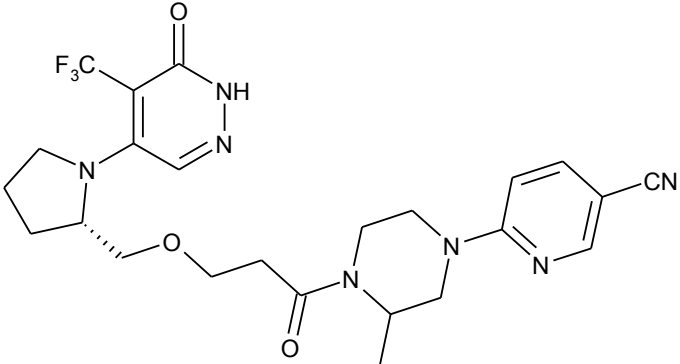
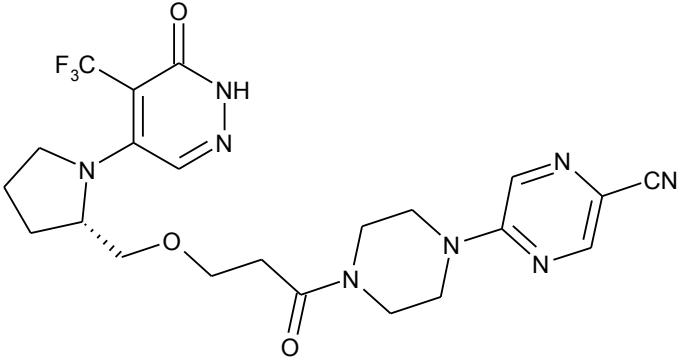
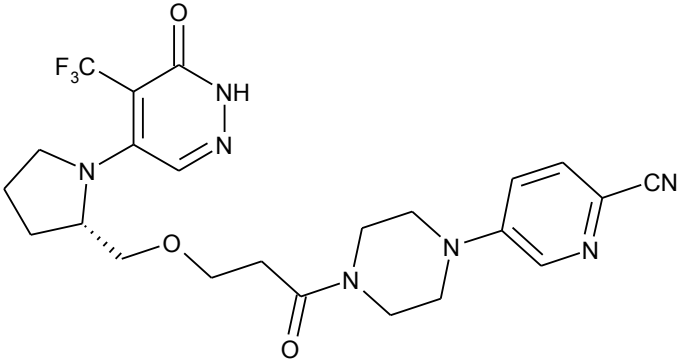
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикла ду	Структура	МС (M+H) ⁺
467	 6-(4-(3-(2-((1-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-3-іл)метокси)етокси)бензоїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	598,20
468	 0.2HCOOH (S)-6-(4-(3-((1-(5-хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	472,10
469	 6-(4-(3-((1-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-3-іл)метокси)бензоїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	554,10

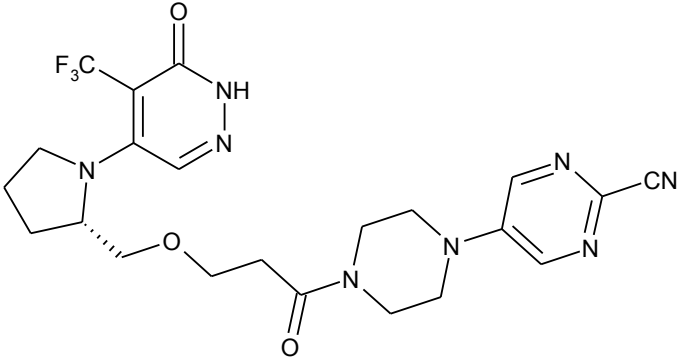
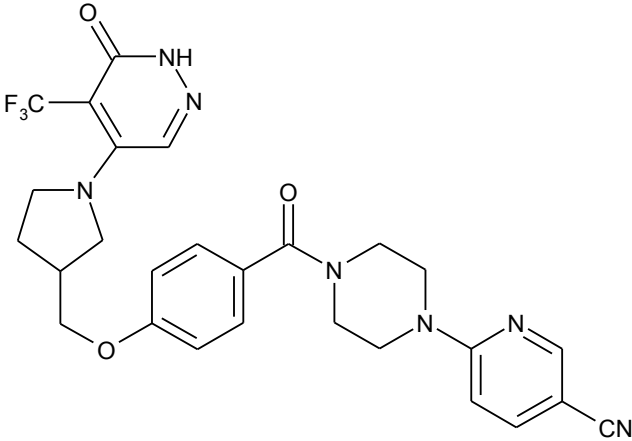
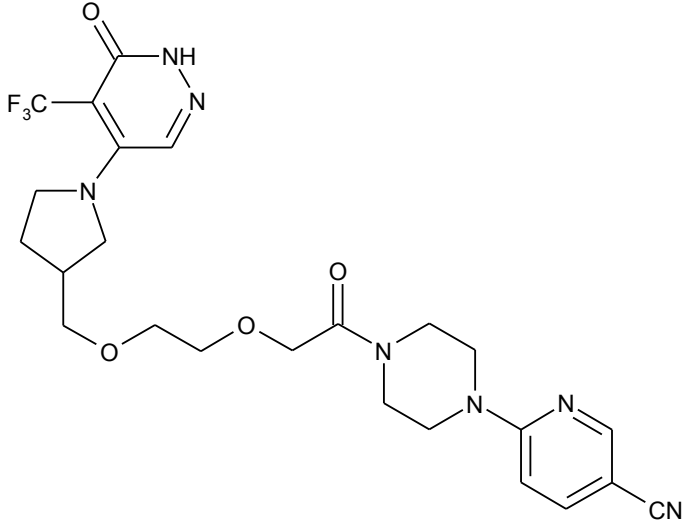
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
470*	 (R)-6-(4-(3-(2-((1-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-3-іл)метокси)етокси)бензоїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	598,20
471*	 (S)-6-(4-(3-(2-((1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-3-іл)метокси)етокси)бензоїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	598,20
472	 (S)-5-(2-((проп-2-ін-1-ілокси)метил)піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	302,10

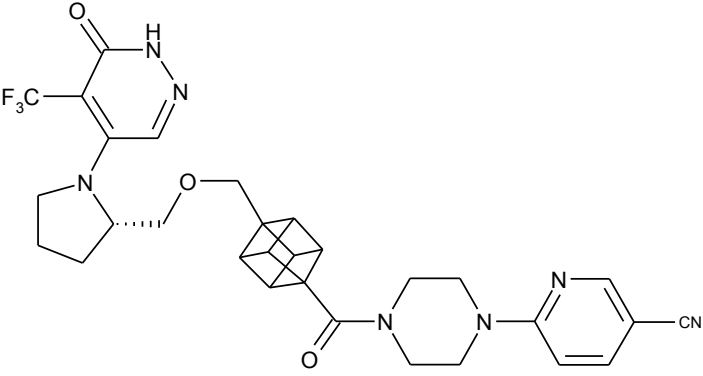
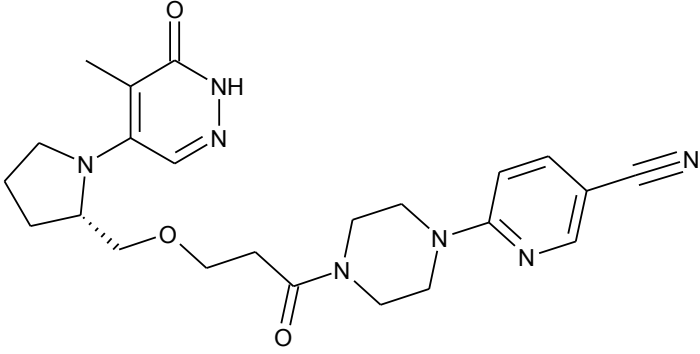
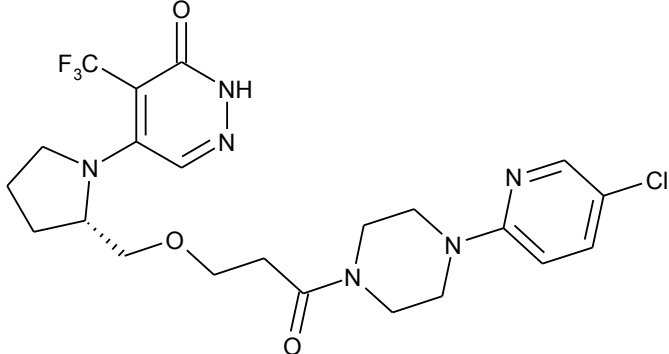
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикла ду	Структура	МС (M+H) ⁺
473	 6-(3-метил-4-(3-(((S)-1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	520,30
474	 (S)-5-(4-(3-(((1-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)піразин-2-карбонітрил	507,30
475	 (S)-5-(4-(3-(((1-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)ніколінонітрил	506,15

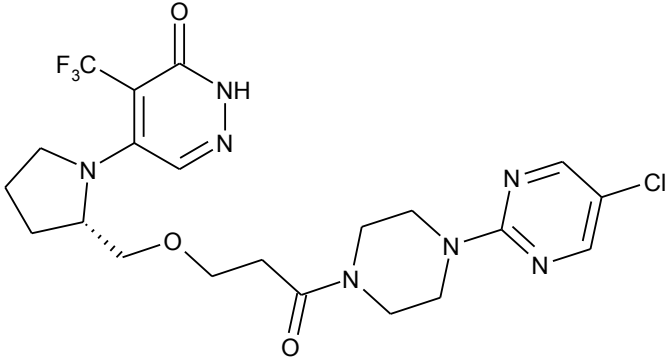
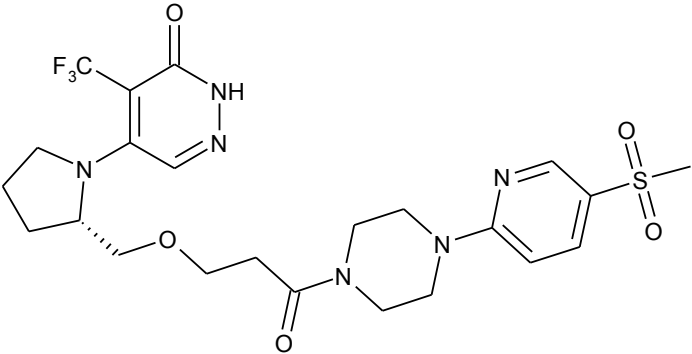
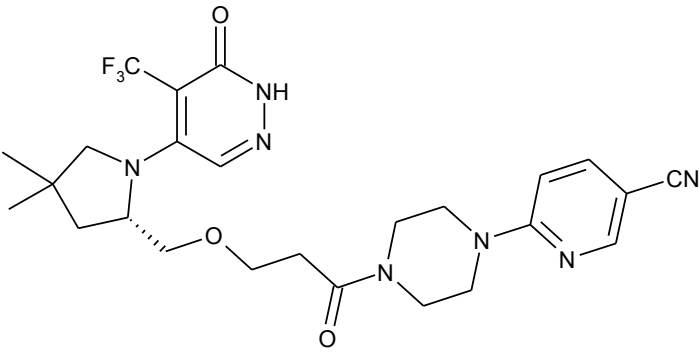
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
476	 (S)-5-(4-(3-((1-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)піримідин-2-карбонітрил	507,20
477	 6-(4-(4-((1-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-3-іл)метокси)бензоїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	554,15
478	 6-(4-(2-(2-((1-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-3-іл)метокси)етокси)ацетил)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	536,10

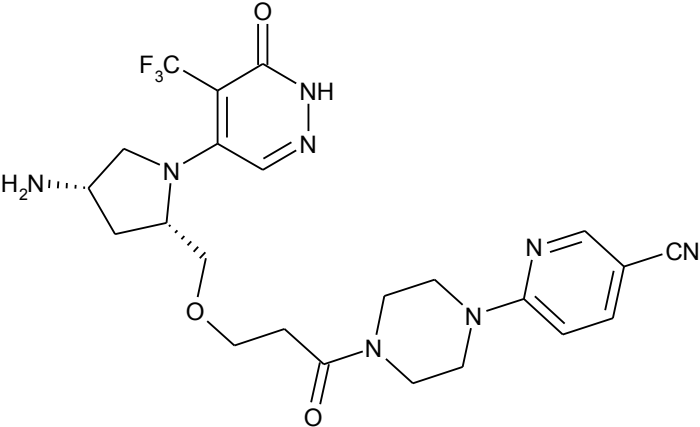
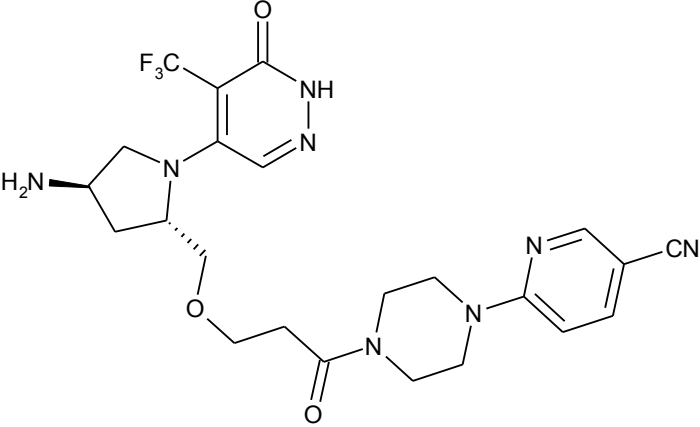
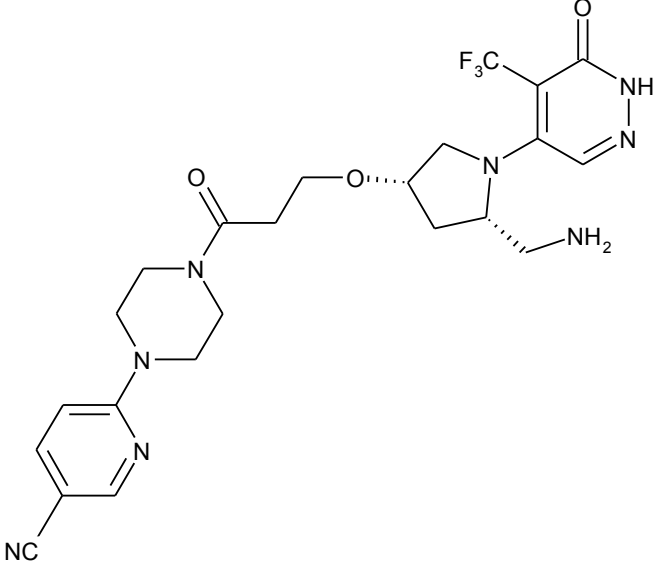
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикла ду	Структура	МС (M+H) ⁺
479	 (S)-6-(4-(4-(((1-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідін-2-іл)метокси)метил)кубан-1-карбоніл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	594,10
480	 (S)-6-(4-(3-(((1-(5-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідін-2-іл)метокси)пропанол)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	452,15
481	 (S)-5-(2-((3-(4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)метил)піролідін-1-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	515,25

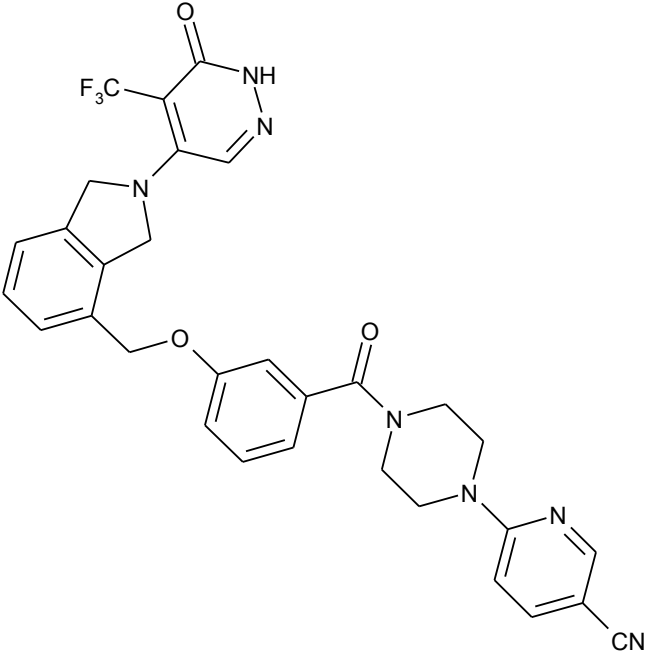
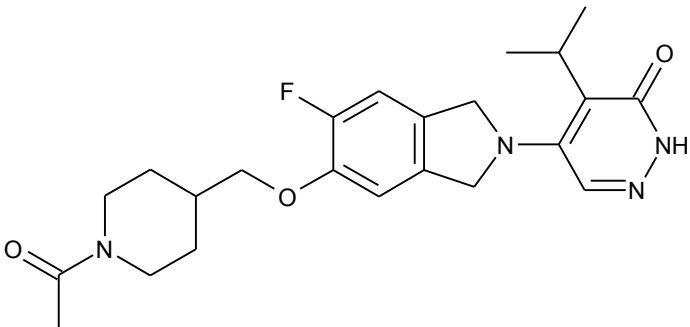
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
482	 (S)-5-(2-((3-(4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)метил)піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	516,10
483	 (S)-5-(2-((3-(4-(5-(метилсульфоніл)піридин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)метил)піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	559,05
484	 (S)-6-(4-(3-((4,4-диметил-1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	534,15

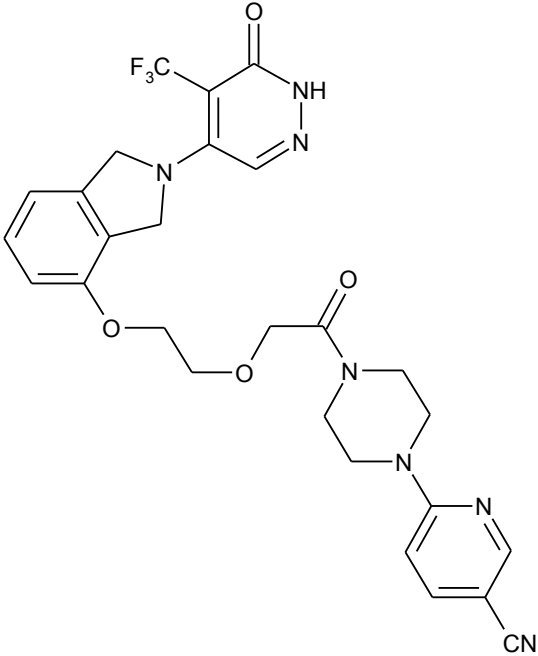
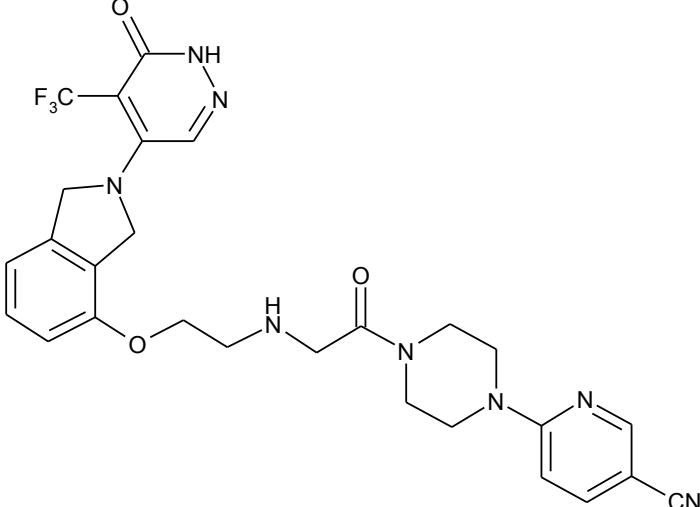
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
485	 6-(4-(3-(((2S, 4S)-4-Аміно-1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	521,25
486	 6-(4-(3-(((2S, 4R)-4-Аміно-1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-2-іл)метокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	521,25
487	 6-(4-(3-(((3S, 5S)-5-(амінометил)-1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)піролідин-3-іл)окси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	521,25

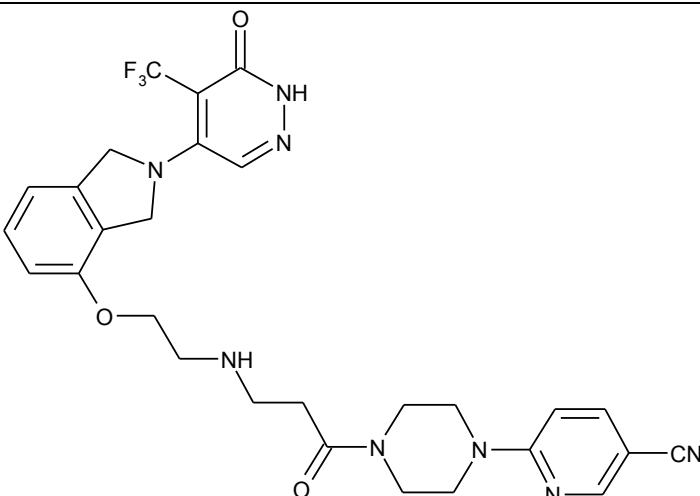
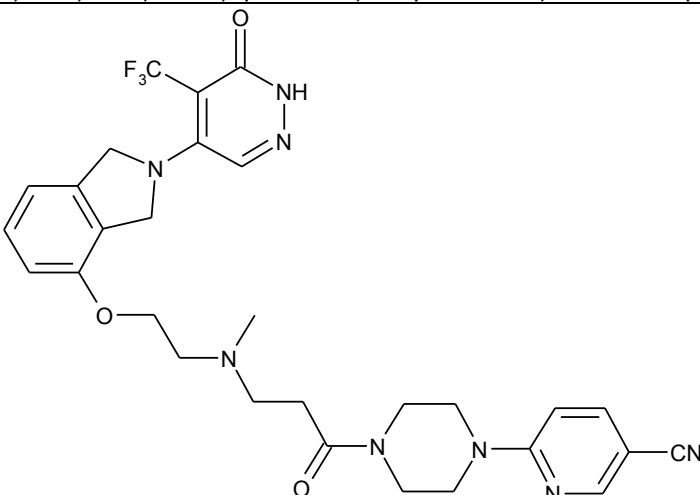
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
488	 6-(4-(3-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-4-іл)метокси)бензоїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	602,10
489	 5-(5-((1-Ацетилпіперидин-4-іл)метокси)-6-фторізоіндолін-2-іл)-4-ізопропілпіридазин-3(2Н)-он	429,2

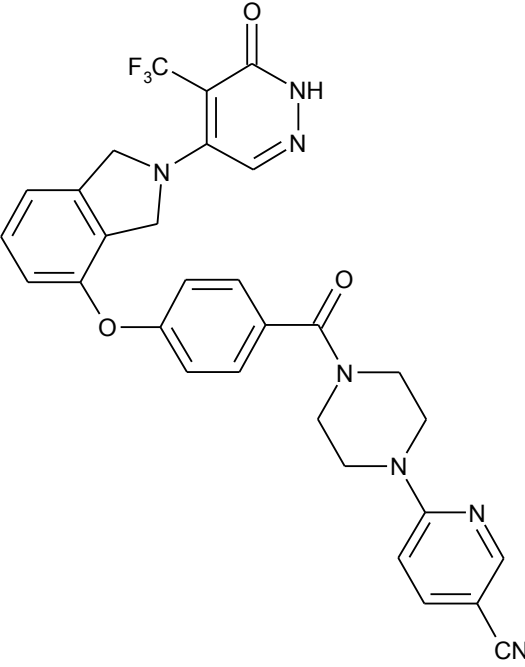
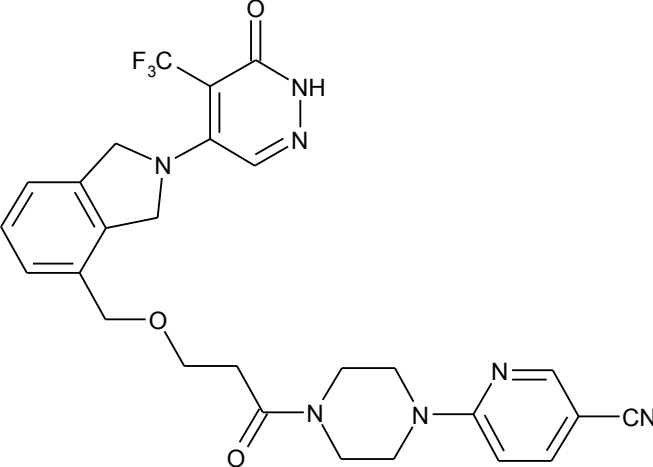
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикла ду	Структура	МС (M+H) ⁺
490	 6-(4-(2-(2-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-4-іл)окси)етокси)ацетил)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	570,15
491	 6-(4-((2-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-4-іл)окси)етил)гліцил)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	569,05

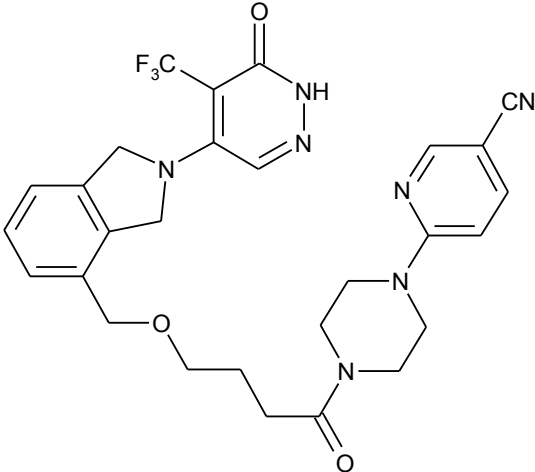
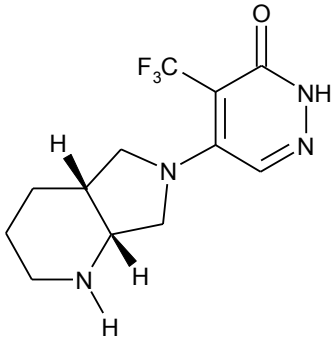
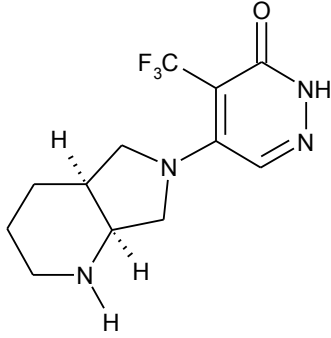
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
492	 6-(4-(3-((2-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-4-іл)окси)етил)аміно)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	583,25
493	 6-(4-(3-(метил(2-((2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-4-іл)окси)етил)аміно)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	597,05

Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикла ду	Структура	МС (M+H) ⁺
494	 6-(4-(4-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-4-іл)окси)бензоїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	588,15
495	 6-(4-(3-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-4-іл)метокси)пропанойл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	554,30

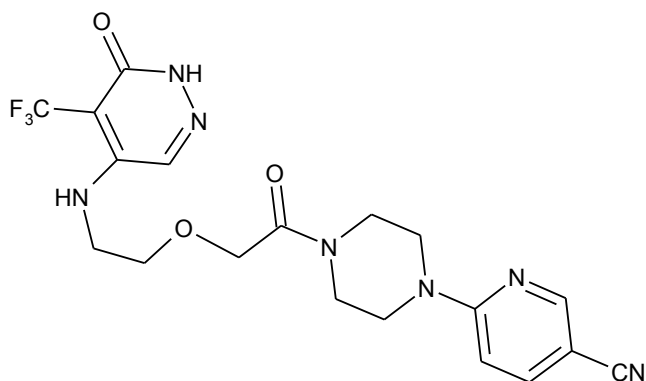
Таблиця Е1 (продовження)

№ Прикладу	Структура	МС (М+Н) ⁺
496	 6-(4-(4-((2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)ізоіндолін-4-іл)метокси)бутаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	568,30
497	 5-((4aR, 7aR)-Октагідро-6Н-піроло[3,4-b]піридин-6-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	289,20
498	 5-((4aS, 7aS)-Октагідро-6Н-піроло[3,4-b]піридин-6-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	289,20

#Абсолютна стереохімія довільно визначена.

*Абсолютна стереохімія була визначена на основі рентгенівської кристалічної структури білка, отриманої в прикладі 18, ізомеру В, яка підтвердила (S)-абсолютну стереохімію і, як було виявлено, є більш активним енантіомером.

Приклад 499: 6-[4-[2-(2-[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)ацетил]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: 5-[(2-гідроксиетил)аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

5 Розчин Проміж. спол.-А6 (10 г, 30,4 ммоль, 1 екв.), ТЕА (9,2 г, 90,9 ммоль, 2,989 екв.), 2-аміноетан-1-олу (2,1 г, 34,38 ммоль, 1,130 екв.) в EtOH (100 мл) перемішували протягом 2 год. при кімн. темп. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску, і неочищений залишок очищали силікагелевою колонкою, елюючи EtOAc/петролейним етером (60/40), з отриманням 8,7 г (81 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 354,14.

10 Стадія 2: Етил-2-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)ацетат

Розчин 5-[(2-гідроксиетил)аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (3 г, 8,49 ммоль, 1 екв.), Cs₂CO₃ (8,3 г, 25,47 ммоль, 3,00 екв.), етил-2-бромацетату (4,2 г, 25,15 ммоль, 2,96 екв.) у ДМФА (30 мл) перемішували протягом 12 год. при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш погасили додаванням 20 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3 × 30 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію. Органічний шар концентрували при зниженому тиску і очищали силікагелевою хроматографією, елюючи EtOAc/петролейним етером (20/80), з отриманням 1 г (27 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 440,18.

20 Стадія 3: 2-(2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)оцтова кислота

Розчин етил-2-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси) ацетату (1 г, 2,28 ммоль, 1 екв.), LiOH·H₂O (286 мг, 6,82 ммоль, 3,00 екв.) у MeOH (20 мл) перемішували протягом 2 год. при кімн. темп. Отриманий розчин екстрагували 3 × 30 мл етилацетату. рН розчину доводили до 6 за допомогою HCl (35 %), і тверді речовини збирали фільтрацією з отриманням 160 мг зазначеної в заголовку сполуки (17 %) у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 412,14.

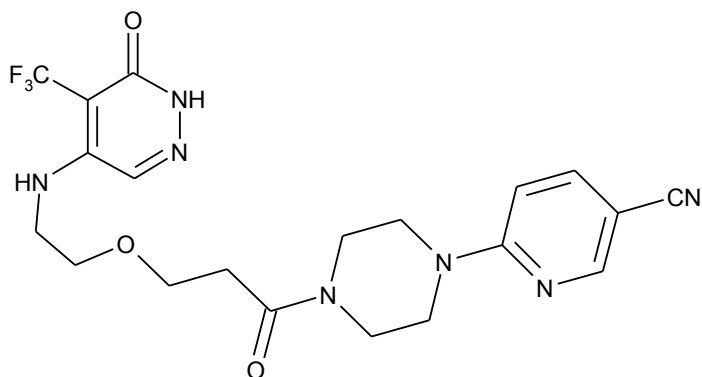
Стадія 4: 2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етил 4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-карбоксилат

30 Розчин 2-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)оцтової кислоти (160 мг, 0,40 ммоль, 1 екв.), DIPEA (100,8 мг, 0,78 ммоль, 1,94 екв.), EDCI (111,7 мг, 0,58 ммоль, 1,45 екв.), НОВТ (78,6 мг, 0,58 ммоль, 1,44 екв.), Проміж. спол.-А4 (95,4 мг, 0,51 ммоль, 1,26 екв.) в ДМФА (4 мл) перемішували протягом 2 год. при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 70 мг (30,6 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: [M+H]⁺ 582,24.

Стадія 5: 6-[4-[2-(2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)ацетил]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

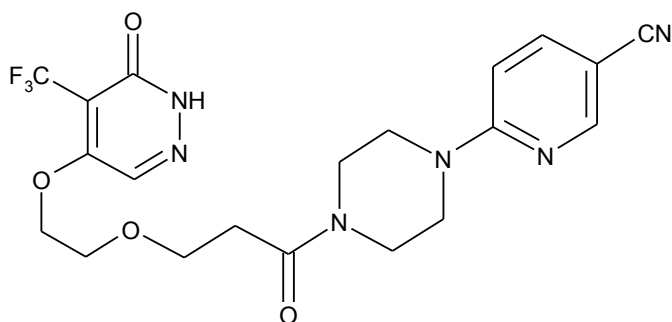
40 Розчин 2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етил 4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-карбоксилату (70 мг, 0,12 ммоль, 1 екв.), ТФО (0,25 мл) в ДХМ (5 мл) перемішували протягом 2 год. при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, а потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: [M+H]⁺ 452,40. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,46 (с, 1H), 8,52 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,91 (д, J=10,3 Гц, 2H), 7,16 (с, 1H), 6,95 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,29 (м, 2H), 3,73 – 3,54 (м, 10H), 3,47 (м, 2H).

45 Приклад 500: 6-[4-[3-(2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



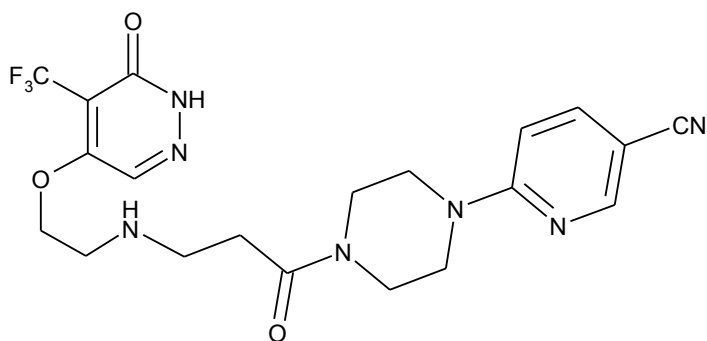
Розчин Проміж. спол.-А12 (1000 мг, 3,39 ммоль, 1 екв.), DIPEA (1313,4 мг, 10,16 ммоль, 3 екв.), EDCI (974,0 мг, 5,08 ммоль, 1,5 екв.), НОВТ (686,6 мг, 5,08 ммоль, 1,5 екв.), Проміж. спол.-А4 (837,2 мг, 3,73 ммоль, 1,1 екв.) в ДМФА (5 мл) перемішували протягом 1 год. при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, і залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (64,7 мг, 4,1 %). РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 466,17. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 12,41 (с, 1H), 8,49 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,90 – 7,86 (м, 2H), 6,96 – 6,83 (м, 2H), 3,65 (м, 6H), 3,53 (д, $J=9,6$ Гц, 8H), 2,57 (т, $J=6,4$ Гц, 2H).

Приклад 501: 6-[4-[3-(2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етокси)пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Розчин Проміж. спол.-А11 (67 мг, 0,23 ммоль, 1 екв.), DIPEA (87,7 мг, 0,68 ммоль, 3,00 екв.), EDCI (65,0 мг, 0,34 ммоль, 1,5 екв.), НОВТ (45,8 мг, 0,34 ммоль, 1,5 екв.), Проміж. спол.-А4 (55,9 мг, 0,25 ммоль, 1,1 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 3 год. при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, і додатково очищали препаративною ВЕРХ з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (16,5 мг, 15,6 %). РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467,16. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 13,30 (с, 1H), 8,50 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,88 (дд, $J=9,1, 2,4$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 4,57 – 4,48 (м, 2H), 3,77 – 3,51 (м, 12H), 2,61 (т, $J=6,5$ Гц, 2H).

Приклад 502: 6-(4-[3-[(2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]оксидетил)аміно]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: 6-(4-[3-[(2-гідроксиетил)аміно]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин Проміж. спол.-A25 (400 мг, 1,65 ммоль, 1 екв.) і 2-аміноетан-1-олу (5 мл) перемішували протягом 2 год. при кімн. темп. Потім реакційну суміш погасили додаванням 10 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3 × 20 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію. Органічні шари концентрували в вакуумі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, з отриманням 270 мг (53,9 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 304,17.

Стадія 2: 5-трет-бутил-N-[3-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропіл]-N-(2-гідроксиетил)карбамат

Розчин 6-(4-[3-[(2-гідроксиетил)аміно]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу (270 мг, 0,89 ммоль, 1 екв.), TEA (269,1 мг, 2,66 ммоль, 2,99 екв.) і (Вос)₂O (233,1 мг, 1,07 ммоль, 1,2 екв.) у ДХМ (15 мл) перемішували протягом 3 год. при кімн. темп. Потім реакційну суміш погасили додаванням 20 мл води. Органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з одержанням 350 мг (97 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 304,22.

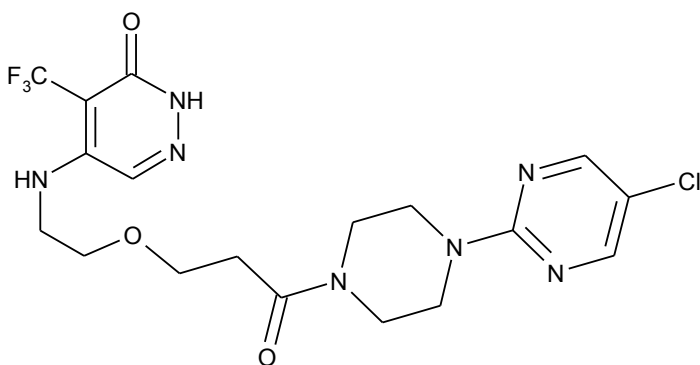
Стадія 3: Трет-бутил-N-[3-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропіл]-N-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етил)карбамат

Розчин трет-бутил-N-[3-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропіл]-N-(2-гідроксиетил)карбамату (404 мг, 1,00 ммоль, 1 екв.), Cs₂CO₃ (975 мг, 2,99 ммоль, 2,99 екв.), Проміж. спол.-A6 (360,8 мг, 1,10 ммоль, 1,10 екв.) в ДМФА (20 мл) перемішували протягом 3 днів при кімн. темп. Потім реакційну суміш погасили додаванням 20 мл води. Отриманий розчин екстрагували EtOAc, і органічні шари об'єднували і висушували над безводним сульфатом натрію. Органічні шари концентрували у вакуумі, і залишок очищали силікагелевою хроматографією, елюючи ДХМ/MeOH, з отриманням 550 мг (79 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 696,31.

Стадія 4: 6-(4-[3-[(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етил)аміно]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил

Розчин трет-бутил-N-[3-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропіл]-N-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етил)карбамату (500 мг, 0,72 ммоль, 1 екв.) і ТФО (0,5 мл, 6,73 ммоль, 9,37 екв.) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 2 год. при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, з подальшим додатковим очищенням препаративною ВЕРХ з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (39,3 мг, 12 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: [M+H]⁺ 466,43; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,48 (с, 1H), 8,50 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,90 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,95 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,77 (т, J=5,2 Гц, 1H), 3,74 – 3,60 (м, 6H), 3,55 (м, 6H), 3,44 (м, 2H), 2,70 (т, J=6,7 Гц, 2H).

Приклад 503: 5-[(2-[3-[4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]етил)аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



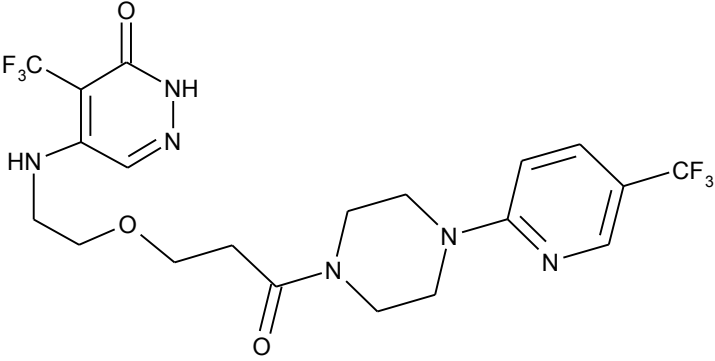
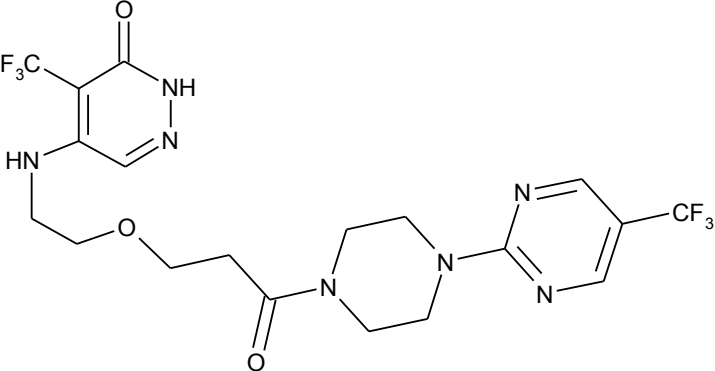
Розчин Проміж. спол.-A12 (200 мг, 0,68 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-A3 (201 мг, 0,74 ммоль, 1,09 екв.), НАТУ (283,4 мг, 0,75 ммоль, 1,1 екв.), DIPEA (262,7 мг, 2,03 ммоль, 3 екв.) в ДМФА (10 мл) перемішували протягом 1 год. при 25 °С. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, з подальшим додатковим очищенням препаративною ВЕРХ з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (82,4 мг, 26 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: [M+H]⁺ 476,13. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,40 (с, 1H), 8,44

(с, 2H), 7,87 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 3,70 (дт, J=22,7, 5,8 Гц, 6H), 3,53 (дд, J=10,6, 4,4 Гц, 8H), 2,59 (т, J=6,4 Гц, 2H).

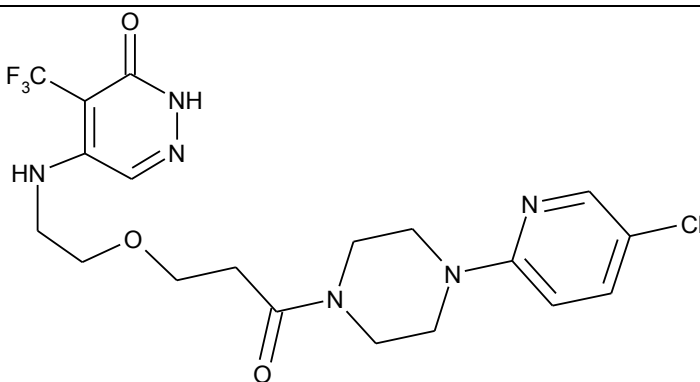
Наведені нижче приклади в Таблиці E2 були отримані аналогічним чином із відповідних проміжних сполук відповідно до способу, описаного для прикладу 503.

5

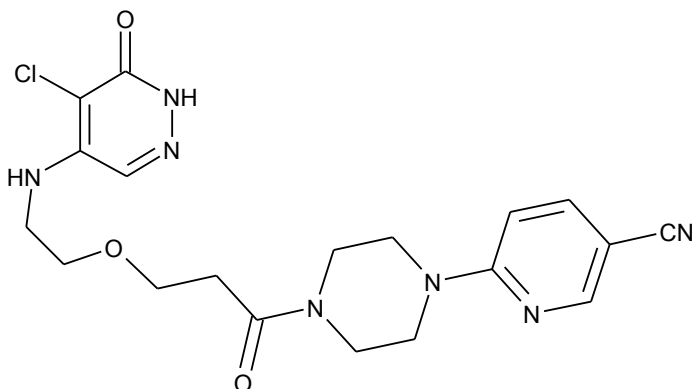
Таблиця E2

Приклад	Назва, структура, аналітичні дані	Проміж. спол.
Приклад 504	 5-[[2-(3-Оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)етил]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он; PX-МС: [M+H]⁺ 509,17; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,34 (с, 1H), 8,90-8,85 (с, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,00-6,90 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 3,66 (м, 14H), 2,57 (т, J=6,4 Гц, 2H).	Проміж. спол.-A12 і Проміж. спол.-A18
Приклад 505	 5-[[2-(3-Оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)етил]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он; PX-МС: [M+H]⁺ 510,16; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,43 (с, 1H), 8,74 (с, 2H), 7,89 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 3,90 (м, 4H), 3,69 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,57 (к, J=3,6 Гц, 8H), 2,61 (т, J=6,4 Гц, 2H).	Проміж. спол.-A12 і Проміж. спол.-A2

Таблиця Е2 (продовження)

Приклад	Назва, структура, аналітичні дані	Проміж. спол.
Приклад 506	 5-[(2-[3-[4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]етил)аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он; PX-МС: [M+H]⁺ 475,14; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,41 (с, 1H), 8,10 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,60 (дд, J=9,1, 2,7 Гц, 1H), 6,86 (д, J=9,2 Гц, 2H), 3,65 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,57 – 3,47 (м, 10H), 3,44 (с, 2H), 2,56 (т, J=6,4 Гц, 2H).	Проміж. спол.-A12 і Проміж. спол.-A5

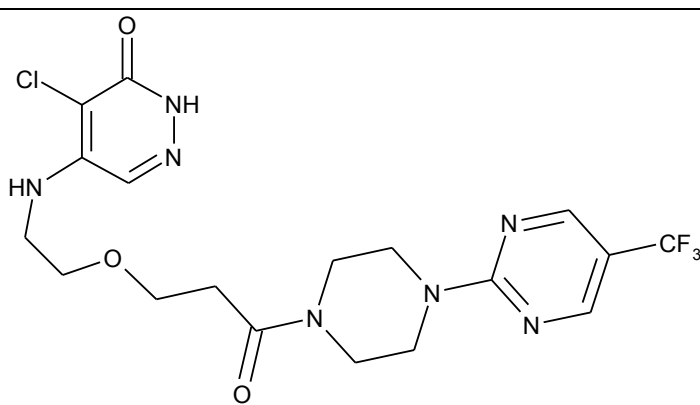
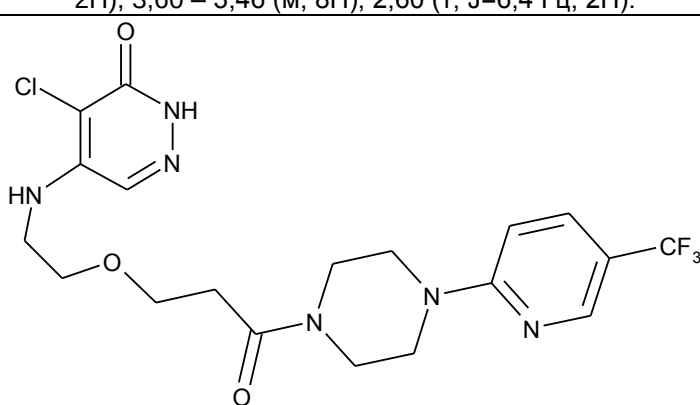
Приклад 507: 6-[4-(3-[2-[(5-хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно]етокси]пропаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Розчин Проміж. спол.-A10 (100 мг, 0,38 ммоль, 1,00 екв.), ДМФА (1 мл), DIPEA (148 мг, 1,15 ммоль, 3,00 екв.), НАТУ (147 мг, 0,39 ммоль, 1,01 екв.) і Проміж. спол.-A4 (72 мг, 0,38 ммоль, 1,00 екв.) перемішували протягом 1 год. при 25 °С. Після концентрування при зниженому тиску залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи ДХМ/МеОН (92:8, об.:об.). Розчин концентрували у вакуумі, тверді речовини збирали фільтрацією з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (84,5 мг, 51 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС: [M+H]⁺ 432,15.¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,54 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,89 – 7,85 (м, 2H), 6,94-6,92 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,49 (с, 1H), 3,69-3,66 (м, 6H), 3,55 – 3,50 (м, 8H), 2,61-2,58 (т, J=6,4 Гц, 2H).

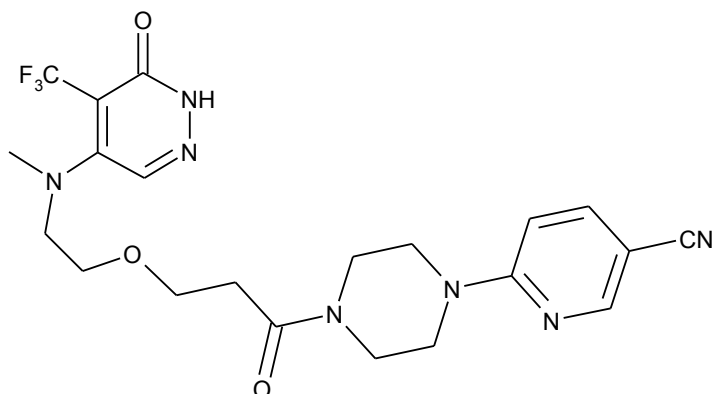
Наведені нижче приклади в Таблиці Е3 були отримані аналогічним чином із Проміж. спол.-A10 і відповідних проміжних сполук, відповідно Проміж. спол.-A2 і Проміж. спол.-A18, згідно способу, описаного для прикладу 507.

Таблиця ЕЗ

Приклад	Назва, структура і аналітичні дані	Проміж. спол.
Приклад 508	 4-хлор-5-[[2-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)етил]аміно]-2,3-дигідропіридазин-3-он; PX-МС: [M+H]⁺ 476,15; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,54 (с, 1H), 8,73 (с, 2H), 7,85 (с, 1H), 6,49 (т, J=6,0 Гц, 1H), 3,83 (дт, J=19,2, 4,9 Гц, 4H), 3,68 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,60 – 3,46 (м, 8H), 2,60 (т, J=6,4 Гц, 2H).	Проміж. спол.-A10 і Проміж. спол.-A2
Приклад 509	 4-хлор-5-[[2-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)етил]аміно]-2,3-дигідропіридазин-3-он; PX-МС: [M+H]⁺ 475,15; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,54 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,84-7,81 (м, 2H), 6,96-6,94 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,49 (с, 1H), 3,67-3,46 (м, 14H), 2,60 (т, J=6,0 Гц, 2H).	Проміж. спол.-A10 і Проміж. спол.-A18

Приклад 510: 6-[4-[3-(2-[метил[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3- карбонітрил

5



Стадія 1: 5-[(2-гідроксиетил)(метил)аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин Проміж. спол.-А6 (2,0 г, 6,08 ммоль, 1 екв.), ТЕА (1,2 г, 12,2 ммоль, 2 екв.), 2- (метиламіно)етан-1-олу (456,9 мг, 6,08 ммоль, 1 екв.) в EtOH (10 мл) перемішували протягом 2 год. при кімн. темп. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (50/50, об./об.), з отриманням 1600 мг (72 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 368,15.

Стадія 2: Метил-3-(2-[метил[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)пропаноат

Розчин 5-[(2-гідроксиетил)(метил)аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1,6 г, 4,35 ммоль, 1,00 екв.), метилпропіл-2-еноату (750 мг, 8,71 ммоль, 2,00 екв.), Cs₂CO₃ (2,8 г, 8,59 ммоль, 2,00 екв.) у ACN (100 мл) перемішували протягом 14 год. при кімн. темп. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:4), з отриманням 600 мг (30 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 454,19.

Стадія 3: Метил-3-(2-[метил[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)пропаноат

Розчин метил-3-(2-[метил [6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)пропаноату (660 мг, 1,46 ммоль, 1 екв.) в ДХМ (5 мл) і ТФО (0,5 мл) перемішували протягом 2 год. при кімн. темп. Потім реакційну суміш погасили додаванням 5 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3 × 30 мл ДХМ, і органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 489 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 324,11.

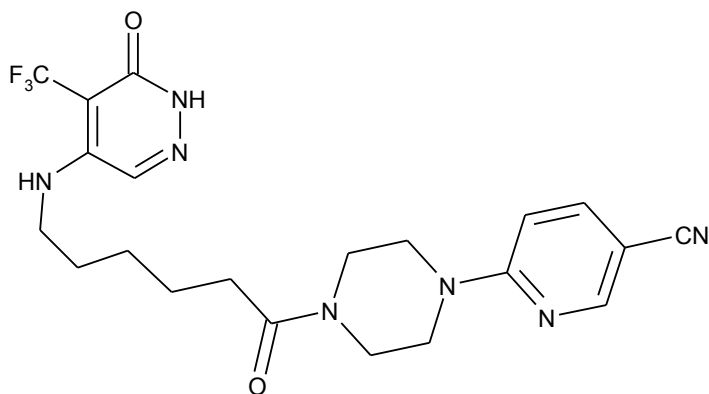
Стадія 4: 3-(2-[метил [6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)пропанова кислота

Розчин метил-3-(2-[метил [6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)пропаноату (489 мг, 1,51 ммоль, 1 екв.), LiOH·H₂O (317,4 мг, 7,56 ммоль, 5,00 екв.) у MeOH (5 мл) і H₂O (1 мл) перемішували протягом 3 год. при кімн. темп. Значення рН розчину доводили до 7 за допомогою HCl (2 М). Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, з отриманням 469 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 310,09.

Стадія 5: 6-[4-[3-(2-[метил[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3- карбонітрил

Розчин 3-(2-[метил[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)пропанової кислоти (469 мг, 1,52 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-А4 (340,8 мг, 1,52 ммоль, 1 екв.), НОВТ (307,4 мг, 2,27 ммоль, 1,5 екв.), EDCI (436,1 мг, 2,27 ммоль, 1,5 екв.) і DIPEA (588,0 мг, 4,55 ммоль, 3 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом 2 год. при 30 °С. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, і додатково очищали препаративною ВЕРХ з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (80,6 мг, 11 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: [M+H]⁺ 480,19. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d₆) δ 12,43 (с, 1H), 8,50 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,94-7,87 (м, 2H), 6,92 (д, J=9,1 Гц, 1H), 3,61 (ддд, J=29,4, 20,2, 14,0 Гц, 14H), 3,02 (с, 3H), 2,56 (д, J=6,3 Гц, 2H).

Приклад 511: 6-[4-(6-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]гексаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Трет-бутил-N-[6-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-6-оксогексил]карбамат

Розчин 6-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]гексанової кислоти (1 г, 4,32 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (1,6 г, 4,21 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (2,2 г, 17,02 ммоль, 4,00 екв.), Проміж. спол.-А4 (814 мг, 4,32 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (5 мл) перемішували протягом 1 год. при кімн. темп. Отриманий розчин екстрагували 3 × 30 мл діетиловим етером, і органічні шари об'єднували і концентрували при зниженому тиску з отриманням 1,5 г (86 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: [M+H]⁺ 402,24.

Стадія 2: 6-[4-(6-Аміногексаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин трет-бутил-N-[6-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-6-оксогексил]карбамату (1,5 г, 3,74 ммоль, 1,00 екв.) в НСІ/діоксані (20 мл) перемішували протягом 2 год. при кімн. темп. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням 1 г (89 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 302,19.

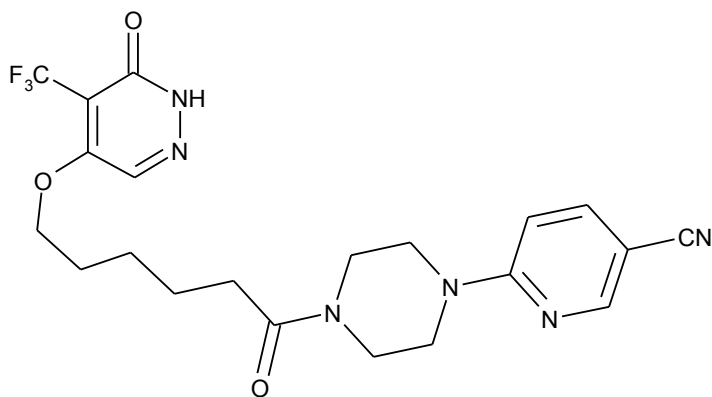
Стадія 3: 6-[4-(6-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]гексаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин 6-[4-(6-аміногексаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (500 мг, 1,66 ммоль, 1,00 екв.), TEA (335 мг, 3,31 ммоль, 2,00 екв.) і Проміж. спол.-А6 (544 мг, 1,65 ммоль, 1,00 екв.) в EtOH (10 мл) перемішували протягом 2 год. при 60 °С. Після концентрування залишок очищали силікагелевою хроматографією, елюючи EtOAc/петролейним етером (1/1), з отриманням 252 мг (26 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС: [M+H]⁺ 594,28.

Стадія 4: 6-[4-(6-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]гексаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин 6-[4-(6-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]гексаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (252 мг, 0,42 ммоль, 1,00 екв.) і ТФО (3 мл) в ДХМ (12 мл) перемішували протягом 1 год. при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (94,4 мг, 48 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: [M+H]⁺ 464,19. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,42 (дд, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 7,89 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=9,1, 0,9 Гц, 1H), 3,79 (дд, J=6,5, 3,8 Гц, 2H), 3,74 – 3,62 (м, 6H), 3,42 (т, J=7,1 Гц, 2H), 2,47 (т, J=7,4 Гц, 2H), 1,76 – 1,59 (м, 4H), 1,44 (кд, J=9,9, 9,1, 5,7 Гц, 2H).

Приклад 512: 6-[4-(6-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]гексаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: 6-[4-(6-Гідроксигексаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин 6-гідроксигексанової кислоти (500 мг, 3,78 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (1,43 г, 3,76 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (1,46 г, 11,30 ммоль, 3,00 екв.) і Проміж. спол.-А4 (1,06 г, 5,63 ммоль, 1,50 екв.) в ДМФА (10 мл) перемішували протягом 2 год. при кімн. темп. Отриманий розчин розбавляли 30 мл H_2O і екстрагували 3 × 30 мл EtOAc. Органічний шар об'єднували, промивали 1 × 20 мл сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали силікагелевою колонкою, елюючи EtOAc/петролейним етером (7/3, об./об.), з отриманням 1,06 г (93 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[M+H]^+$ 303,17.

Стадія 2: 6-[4-(6-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]гексаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

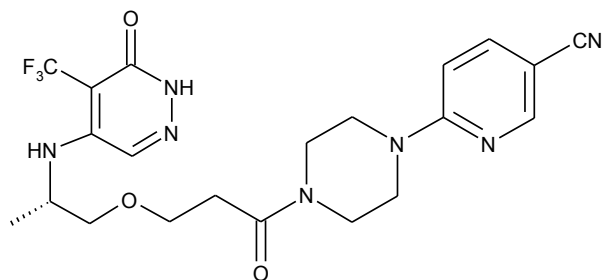
Розчин 6-[4-(6-гідроксигексаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (600 мг, 1,98 ммоль, 1,00 екв.), Cs_2CO_3 (1,29 г, 3,96 ммоль, 2,00 екв.) і Проміж. спол.-А6 (651 мг, 1,98 ммоль, 1,00 екв.) в ACN (10 мл) перемішували протягом 15 год. при 40 °C. Отриманий розчин розбавляли 20 мл H_2O , екстрагували 3 × 20 мл EtOAc, і органічний шар об'єднували, промивали 1 × 20 мл сольового розчину і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc/петролейним етером (7/3, об./об.), з отриманням 240 мг (20 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[M+H]^+$ 595,26.

Стадія 3: 6-[4-(6-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]гексаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

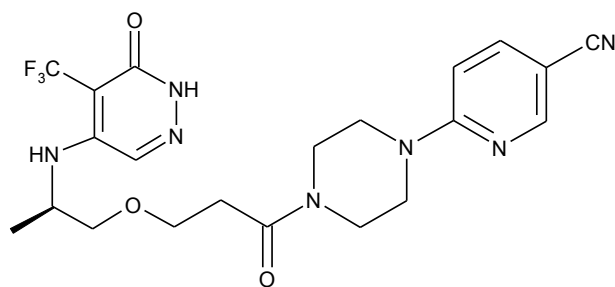
Розчин 6-[4-(6-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]гексаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (370 мг, 0,62 ммоль, 1,00 екв.) і ТФО (2 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 2 год. при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H_2O/CH_3CN , з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (68,5 мг, 24 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: $[M+H]^+$ 465,00. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,44 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,79 (дд, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=9,0, 0,6 Гц, 1H), 4,44 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,83-3,68 (м, 8H), 2,53 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,93 (дт, J=13,7, 6,4 Гц, 2H), 1,77-1,67 (м, 2H), 1,62-1,51 (м, 2H).

Приклад 513 Ізомер А: (S)-6-(4-(3-(2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іламіно)пропокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил і

Приклад 513 Ізомер В: (R)-6-(4-(3-(2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іламіно)пропокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил



Приклад 513
Ізомер А



Приклад 513
Ізомер В

Стадія 1: Метил-3-(2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]пропокси)пропаноат

Розчин трет-бутил-N-(1-гідроксипропан-2-іл)карбамату (3,15 г, 18,0 ммоль, 1,00 екв.), Na (100 мг) і метилпропіл-2-еноату (1,7 г, 20,0 ммоль, 1,10 екв.) в ТГФ (40 мл) перемішували протягом 2 год. при кімн. темп. Отриману в результаті суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи ДХМ / петролейним етером (1:10), з отриманням 1,5 г (32 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді олії білого кольору РХ-МС: [M+H]⁺ 262,16.

Стадія 2: Метил-3-(2-амінопропокси)пропаноат гідрохлорид

Розчин метил-3-(2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]пропокси)пропаноату (1,38 г, 5,28 ммоль, 1,00 екв.) в НСІ/діоксані (10 мл) перемішували протягом 2 год. при кімн. темп. Розчинник концентрували при зниженому тиску з отриманням 1 г (95 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді олії білого кольору. РХ-МС: [M+H]⁺ 162,15.

Стадія 3: Метил-3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси)пропаноат

Розчин метил-3-(2-амінопропокси)пропаноату гідрохлориду (1 г, 5,06 ммоль, 1,00 екв.), ТЕА (2 мл) і Проміж. спол.-А6 (1,64 г, 4,99 ммоль, 1,00 екв.) в EtOH (10 мл) перемішували протягом 2 год. при 60 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:5), з отриманням 1 г (44 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді олії білого кольору. РХ-МС: [M+H]⁺ 454,19.

Стадія 4: 3-(2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси)пропанова кислота

Розчин етил-3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси)пропаноату (400 мг, 0,86 ммоль, 1,00 екв.), води (5 мл) і LiOH (103 мг, 4,30 ммоль, 5,00 екв.) в MeOH (15 мл) перемішували протягом 2 год. при кімн. темп. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 460 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС: [M+H]⁺ 440,18.

Стадія 5: 6-[4-[3-(2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси)пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин 3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси)пропанової кислоти (460 мг, 1,05 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (520 мг, 1,37 ммоль, 1,30 екв.), DIPEA (271 мг, 2,10 ммоль, 2,00 екв.) і Проміж. спол.-А4 (197 мг, 1,05 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (15 мл) перемішували протягом 2 год. при кімн. темп. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 350 мг (55 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 610,28.

Стадія 6: (S)-6-(4-(3-(2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іламіно)пропокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил і (R)-6-(4-(3-(2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іламіно)пропокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил

Розчин 6-[4-[3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси)пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил (350 мг, 0,57 ммоль, 1,00 екв.), ТФО (1 мл) в ДХМ (5 мл) перемішували протягом 0,5 год. при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ (CHIRALPAK IG-3, колонка 3 мкм, 0,46 × 10 см, елюючи градієнтом MtBE (0,1 % DEA):EtOH=70:30, при швидкості потоку 1 мл/хв) з отриманням зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин. Абсолютна стереохімія була визначена на основі рентгенівської

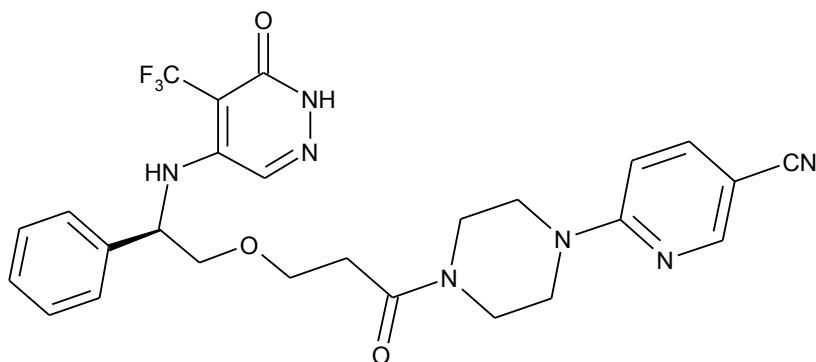
кристалічної структури білка, отриманої в прикладі 513А, яка підтвердила (S)-абсолютну стереохімію більш активного енантіомера.

Приклад 513 Ізомер А: 10,9 мг, 8 %, РХ-МС: $[M+H]^+$ 480,15. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,43 (дд, $J=2,4$, 0,8 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,77 (дд, $J=9,1$, 2,4 Гц, 1H), 6,86 (дд, $J=9,1$, 0,8 Гц, 1H), 4,21 – 4,12 (м, 1H), 3,91 – 3,79 (м, 4H), 3,78 – 3,60 (м, 7H), 3,56 – 3,51 (м, 1H), 2,70 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,27 (д, $J=6,6$ Гц, 3H). $tR=2,492$ хв.

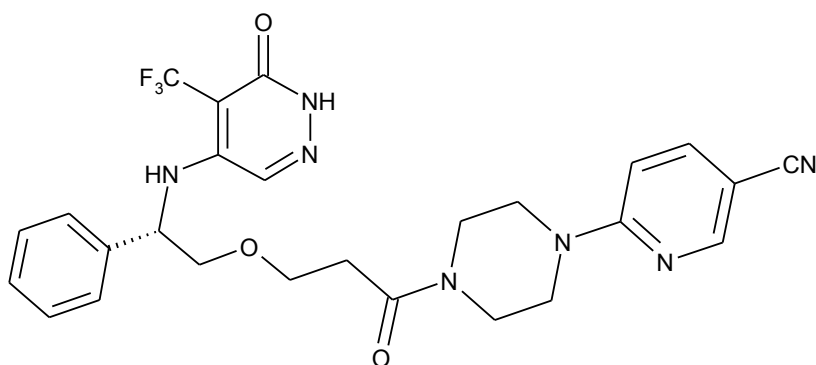
Приклад 513 Ізомер В: 9,3 мг, 7 %, РХ-МС: $[M+H]^+$ 480,15. $tR=3,349$ хв.

Приклад 514 Ізомер А: 6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-2-фенілетокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил і

Приклад 514 Ізомер В: 6-(4-[3-[(2S)-2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-2-фенілетокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил



Приклад 514
Ізомер А



Приклад 514
Ізомер В

Стадія 1: Метил-3-(2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]-2-фенілетокси)пропаноат

Розчин трет-бутил-N-(2-гідрокси-1-фенілетил)карбамату (1 г, 4,21 ммоль, 1,00 екв.), метилпропіл-2-еноату (1,8 г, 20,91 ммоль, 5,00 екв.) і CS_2CO_3 (2,7 г, 8,29 ммоль, 2,00 екв.) в АСН (20 мл) перемішували протягом 1 год. при кімн. темп. Тверду речовину відфільтрували, і отриманий розчин розбавляли 150 мл H_2O , і екстрагували 3 × 50 мл EtOAc. Органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з отриманням 1,3 г (95 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[M+H]^+$ 324,7.

Стадія 2: 3-(2-[[Трет-бутоксикарбоніл]аміно]-2-фенілетокси)пропанова кислота

Розчин метил-3-(2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]-2-фенілетокси)пропаноату (324 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.) і LiOH (84 мг, 3,51 ммоль, 2,00 екв.) в ТГФ (5 мл) і воді (0,5 мл) перемішували протягом 2 год. при кімн. темп. Отриманий розчин концентрували у вакуумі, а потім залишок розбавляли 20 мл H_2O , і екстрагували 3 × 20 мл EtOAc. Органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію, і концентрували у вакуумі з отриманням 300 мг (97 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[M+H]^+$ 310,16.

Стадія 3: Трет-бутил-N-(2-[3-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксипропокс]-1-фенілетил)карбамат

Розчин 3-(2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]-2-фенілетокси)пропанової кислоти (300 мг, 0,97 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (366 мг, 0,96 ммоль, 1,00 екв.), Проміж. спол.-А4 (180 мг, 0,96 ммоль, 1,00 екв.) і DIPEA (249 мг, 1,93 ммоль, 2,00 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 1 год. при кімн. темп. Отриманий розчин розбавляли 60 мл EtOAc і промивали 3 × 20 мл H₂O.

5 Органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з отриманням 560 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної олії жовтого кольору. РХ-МС: [M+H]⁺ 480,25.

Стадія 4: 6-[4-[3-(2-Аміно-2-фенілетокси)пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

10 Розчин трет-бутил-N-(2-[3-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксипропокс]-1-фенілетил)карбамату (560 мг, 1,17 ммоль, 1,00 екв.) і ТФО (1 мл) в ДХМ (5 мл) перемішували протягом 1 год. при кімн. темп. Отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 380 мг (86 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної олії жовтого кольору. РХ-МС: [M+H]⁺ 380,20.

15 Стадія 5: 6-[4-[3-(2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-2-фенілетокси)пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

20 Розчин 6-[4-[3-(2-аміно-2-фенілетокси)пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (380 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.), Проміж. спол.-А6 (329 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.) і Cs₂CO₃ (652 мг, 2,00 ммоль, 2,00 екв.) у АСН (20 мл) перемішували протягом 1 год. при 80 °С. Тверді речовини відфільтрували, і отриманий розчин концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc/петролейним етером, з отриманням 120 мг (18 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 672,29.

25 Стадія 6: 6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-2-фенілетокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил і 6-(4-[3-[(2S)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-2-фенілетокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил

30 Розчин 6-[4-[3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-2-фенілетокси)пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (100 мг, 0,15 ммоль, 1,00 екв.) і ТФО (0,5 мл) у ДХМ (2,5 мл) перемішували протягом 1 год. при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ (CHIRAL Cellulose-SB, колонка 3 мкм, 0,46 × 15 см, елюючи градієнтом MtBE (0,1 % DEA):EtOH=50:50, при швидкості потоку 1 мл/хв) з отриманням зазначених у заголовку сполук, відповідно, у вигляді білих твердих речовин. Абсолютна стереохімія була визначена аналогічно прикладу 513А на підставі активності PARP7 більш активного енантіомера

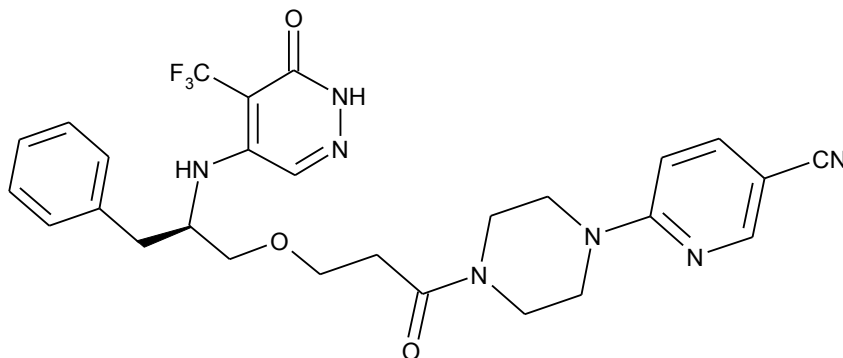
35 і за аналогією з діаграмою XRPD прикладу 513А.

Приклад 514 Ізомер А 10,7 мг, 35 %, РХ-МС: [M+H]⁺ 542,25. ¹Н ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,44 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,45-7,32 (м, 5H), 6,87 (д, J=9,0 Гц, 1H), 5,08-5,06 (м, 1H), 3,91-3,72 (м, 12H), 2,75 (т, J=5,4 Гц, 2H). tR=2,982 хв.

Приклад 514 Ізомер В 10,0 мг, 36 %, РХ-МС: [M+H]⁺ 542,25. tR=3,850 хв.

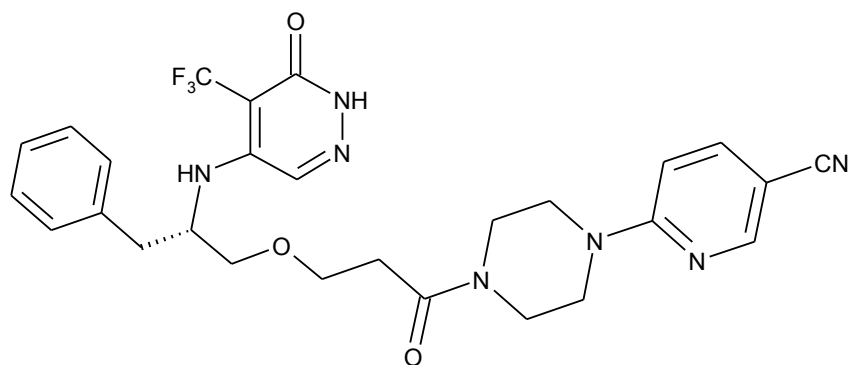
40 Приклад 515 Ізомер А: 6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-2-фенілетокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил і

Приклад 515 Ізомер В: 6-(4-[3-[(2S)-2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-2-фенілетокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил



Приклад 515
Ізомер А

45



Приклад 515
Ізомер В

Стадія 1: Метил-3-(2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]-3-фенілпропокси)пропаноат

Розчин трет-бутил-N-(1-гідрокси-3-фенілпропан-2-іл)карбамату (2,51 г, 9,99 ммоль, 1,00 екв.), NaH (600 мг, 25,0 ммоль, 1,10 екв.) і метил-3-бромпропаноату (1,8 г, 10,8 ммоль, 1,10 екв.) в ТГФ (30 мл) перемішували протягом 3 год. при кімн. темп. Розчинник концентрують у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:5), з отриманням 1,2 г (36 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: [M+H]⁺ 338,20.

Стадія 2: 3-(2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]-3-фенілпропокси)пропанова кислота

Розчин метил-3-(2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]-3-фенілпропокси)пропаноату (1,2 г, 3,56 ммоль, 1,00 екв.), LiOH (420 мг, 17,54 ммоль, 5,00 екв.), води (2 мл) в MeOH (20 мл) перемішували протягом 12 год. при кімн. темп. Значення pH розчину доводили до 5 за допомогою HCl (36 %). Отриманий розчин екстрагували EtOAc (3 × 30 мл), і органічні шари об'єднували. Розчин сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з отриманням 1 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 324,20.

Стадія 3: 3-(2-Аміно-3-фенілпропокси)пропанової кислоти гідрохлорид

Розчин 3-(2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]-3-фенілпропокси)пропанової кислоти (1 г, 3,09 ммоль, 1,00 екв.) в HCl/діоксані (10 мл) перемішували протягом 1 год. при кімн. темп. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 800 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 324,20.

Стадія 4: 3-(2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-3-фенілпропокси)пропанова кислота

Розчин 3-(2-аміно-3-фенілпропокси)пропанової кислоти гідрохлориду (800 мг, 3,08 ммоль, 1,00 екв.), TEA (2 мл) і Проміж. спол.-А6 (1 г, 3,04 ммоль, 1,00 екв.) в EtOH (10 мл) перемішували протягом 3 год. при 60 °С. Розчинник концентрували у вакуумі, і залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 1 г (63 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 516,20.

Стадія 5: 6-[4-[3-(2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-3-фенілпропокси)пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин 3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно)-3-фенілпропокси)пропанової кислоти (1,29 г, 2,50 ммоль, 1,00 екв.), NATU (1,43 г, 3,76 ммоль, 1,50 екв.), DIPEA (0,8 мл) і Проміж. спол.-А4 (470 мг, 2,50 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 1 год. при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, з отриманням 430 мг (25 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді олії білого кольору. РХ-МС: [M+H]⁺ 686,31.

Стадія 6: 6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-2-фенілетокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил і 6-(4-[3-[(2S)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-2-фенілетокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил

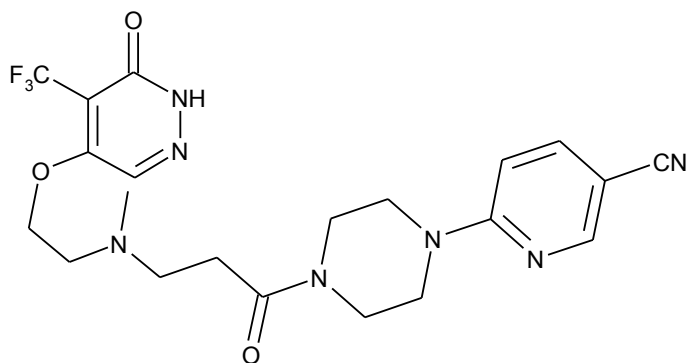
Розчин 6-[4-[3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно)-2-фенілетокси]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (180 мг, 0,27 ммоль, 1,00 екв.) і ТФО (2 мл) в ДХМ (12 мл) перемішували протягом 1 год. при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією,

елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ (CHIRALPAK IC-3, Колонка 3 мкм, $0,46 \times 10$ см, елюючи градієнтом MtBE (0,1 % DEA): EtOH =50:50, При швидкості потоку 1 мл/хв) з отриманням зазначених в заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин. Абсолютна стереохімія була визначена аналогічно прикладу 513А на підставі активності PARP7 більш активного енантіомера і за аналогією з діаграмою XRPD прикладу 513А.

Приклад 515 Ізомер А: 10,0 мг, 6 %, РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 556,10. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8,43 (с, 1H), 7,77 (дд, $J=9,1$, 2,3 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,31 – 7,21 (м, 5H), 6,86 (дд, $J=9,1$, 0,8 Гц, 1H), 4,30 (с, 1H), 3,86-3,79 (м, 4H), 3,77 – 3,57 (м, 8H), 3,02 – 2,96 (м, 1H), 2,90 – 2,83 (м, 1H), 2,73 (т, $J=5,9$ Гц, 2H). $t_R=2,227$ хв.

Приклад 515 Ізомер В: 16,6 мг, 9 %, РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 556,10. $t_R=4,973$ хв.

Приклад 516: 6-(4-[3-[Метил(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етил)аміно]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: 6-(4-[3-[(2-гідроксиетил)(метил)аміно]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил

Розчин Проміж. спол.-А25 (2,3 г, 9,5 ммоль, 1 екв.) і 2-(метиламіно)етан-1-олу (1,4 г, 18,6 ммоль, 1,96 екв.) в EtOH (20 мл) перемішували протягом 2 год. при 60°C . Розчинник концентрують у вакуумі, і залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи ДХМ/МеОН (9/1), з отриманням 1,4 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 318,19.

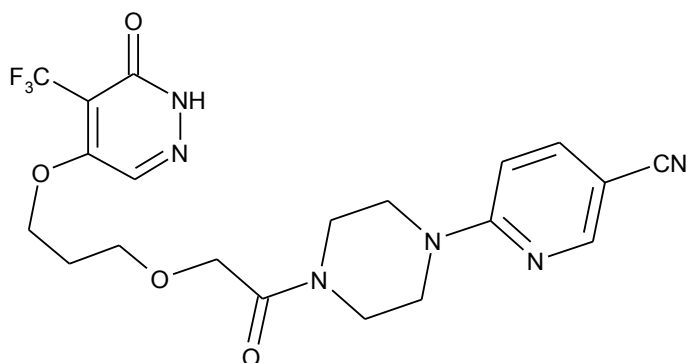
Стадія 2: 6-(4-[3-[Метил (2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етил)аміно]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил

Розчин 6-(4-[3-[(2-гідроксиетил)(метил)аміно]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу (1,4 г, 4,4 ммоль, 1 екв.), Cs_2CO_3 (2,86 г, 8,8 ммоль, 1,99 екв.) і Проміж. спол.-А6 (1,7 г, 5,2 ммоль, 1,2 екв.) в ДМФА (20 мл) перемішували протягом 2 днів при кімн. темп. Потім реакційну суміш погасили додавання 20 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3×30 мл EtOAc , і органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію. Органічні шари концентрували в вакуумі. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, розбавляючи ДХМ/МеОН (4/1) з отриманням 640 мг (24 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 610,27.

Стадія 3: 6-(4-[3-[Метил(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етил)аміно]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил

Розчин 6-(4-[3-[метил (2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етил)аміно]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу (250 мг, 0,41 ммоль, 1 екв.) і ТФО (1 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 1 год. при кімн. темп. Розчинник концентрують у вакуумі, і залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$, з подальшим додатковим очищенням препаративною ТШХ з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (11,0 мг, 5,6 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 480,1. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 13,28 (с, 1H), 8,51 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,89 (дд, $J=9,1$, 2,4 Гц, 1H), 6,94 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 4,46 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,75 – 3,52 (м, 8H), 2,78 – 2,61 (м, 4H), 2,51 – 2,43 (м, 2H), 2,25 (с, 3H).

Приклад 517: 6-(4-(2-(3-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-ілокси)пропокси)ацетил)піперазин-1-іл)нікотинонітрил



Стадія 1: 6-[4-(2-Бромацетил)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин 2-бромацетиліуроміду (1 г, 4,95 ммоль, 1,00 екв.), Проміж. спол.-А4 (945 мг, 5,02 ммоль, 1,00 екв.) і ТЕА (1,275 г, 12,60 ммоль, 2,50 екв.) в ДХМ (15 мл) перемішували протягом 0,5 год. при кімн. темп. Тверді речовини відфільтрували, і отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 1,5 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 309,03.

Стадія 2: 6-[4-[2-(3-Гідроксипропокси)ацетил]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин пропан-1,3-діолу (108,57 мг, 1,43 ммоль, 2,00 екв.), 6-[4-(2-бромацетил)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (220 мг, 0,71 ммоль, 1,00 екв.) і Cs₂CO₃ (692,3 мг, 2,12 ммоль, 3,00 екв.) в ДМФА (10 мл) перемішували протягом 3 год. при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи Н₂О/АСН, з отриманням 81 мг (37 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС: [M+H]⁺ 305,15.

Стадія 3: 6-[4-[2-(3-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси)ацетил]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

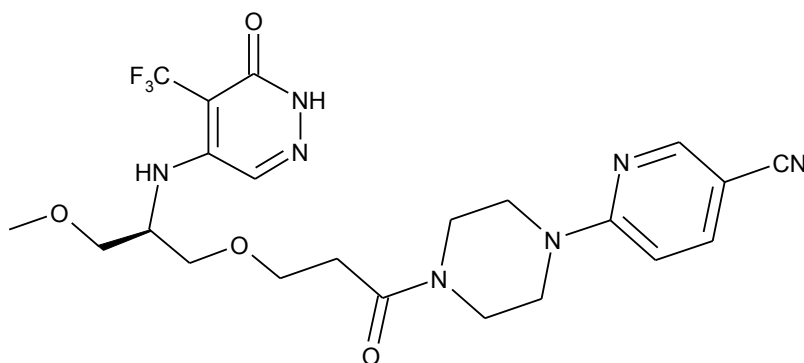
Розчин 6-[4-[2-(3-гідроксипропокси)ацетил]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (76 мг, 0,25 ммоль, 1,00 екв.), Проміж. спол.-А6 (98,4 мг, 0,30 ммоль, 1,20 екв.) і Cs₂CO₃ (243,8 мг, 0,75 ммоль, 3,00 екв.) в ДМФА (5 мл) перемішували протягом 2,5 год. при 80 °С. Тверді речовини відфільтрували, і отриманий розчин екстрагували EtOAc (3 × 30 мл), і органічні шари об'єднували. Розчин висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок наносили на хроматографічну колонку з силікагелем, елюючи EtOAc/гексаном (1:2), з отриманням 40 мг (27 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 597,24.

Стадія 4: 6-[4-(2-(3-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-ілокси)пропокси)ацетил]піперазин-1-іл]нікотинонітрил

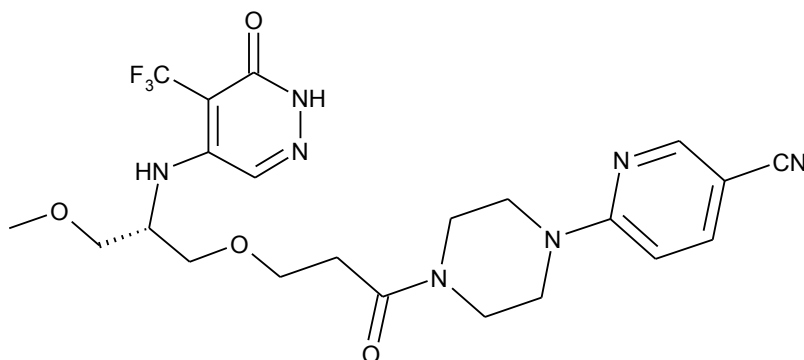
Розчин 6-[4-[2-(3-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси)ацетил]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (55 мг, 0,09 ммоль, 1,00 екв.) і ТФО (1 мл) в ДХМ (5 мл) перемішували протягом 1 год. при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали препаративною ВЕРХ, елюючи Н₂О/АСН, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (8,4 мг, 20 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: [M+H]⁺ 467,05. ¹Н ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,44 (с, 1Н), 8,24 (с, 1Н), 7,77 (дд, J=9,2, 6,3 Гц, 1Н), 6,87 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 4,55 (т, J=6,3 Гц, 2Н), 4,30 (с, 2Н), 3,72 – 3,78 (м, 8Н), 3,70 – 3,61 (м, 2Н), 2,10 – 2,18 (м, 2Н).

Приклад 518 Ізомер А: (R)-6-[4-(3-(3-метокси-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно)пропокси)пропаноїл)піперазин-1-іл]нікотинонітрил і

Приклад 518 Ізомер В: (S)-6-[4-(3-(3-метокси-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно)пропокси)пропаноїл)піперазин-1-іл]нікотинонітрил



Приклад 518
Ізомер А



Приклад 518
Ізомер В

5 Стадія 1: 3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропанова кислота

Розчин Проміж. спол.-А6 (3 г, 9,12 ммоль, 1,00 екв.), 2-аміно-3-метоксипропан-1-олу (1,2 г, 11,41 ммоль, 1,00 екв.) і TEA (6 мл) в EtOH (20 мл) перемішували протягом 1 год. при 50 °С. Розчинник концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи ДХМ/MeOH (3/1), з отриманням 2,8 г (75 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини червоного кольору. РХ-МС:[M+H]⁺ 412,25.

10 Стадія 2: 5-[(1-гідрокси-3-метоксипропан-2-іл)аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин 3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропанової кислоти (3 г, 7,29 ммоль, 1,00 екв.) в B₂H₆ ТГФ (35 мл, 5,00 екв.) перемішували протягом 2 год. при 50 °С. Потім реакційну суміш погасили додаванням 20 мл MeOH. Розчинник концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc/петролейним етером (3/2), з отриманням 800 мг (28 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС:[M+H]⁺ 398,35.

20 Стадія 3: Метил-3-(3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси)пропаноат

Розчин 5-[(1-гідрокси-3-метоксипропан-2-іл)аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (600 мг, 1,51 ммоль, 1,00 екв.), метил-проп-2-еноату (600 мг, 7,0 ммоль, 5,0 екв.) і Cs₂CO₃ (900 мг, 2,8 ммоль, 2,00 екв.) в ACN (20 мл) перемішували протягом ночі при 35 °С. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали силікагелевою хроматографією, елюючи EtOAc/петролейним етером, з отриманням 150 мг (21 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС:[M+H]⁺ 484,15.

30 Стадія 4: Метил-3-(3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси)пропаноат

Розчин метил-3-(3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси)пропаноату (150 мг, 0,31 ммоль, 1,00 екв.) в

діоксані/HCl (4М, 4 мл) перемішували протягом 4 год. при 25 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 120 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 354,20.

Стадія 5: 3-(3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси)пропанова кислота

Розчин метил-3-(3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси)пропаноату (120 мг, 0,34 ммоль, 1,00 екв.) і LiOH (100 мг, 4,18 ммоль, 10,0 екв.) в MeOH (5 мл) і воді (2 мл) перемішували протягом ночі при 25 °С. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, з отриманням 50 мг (43 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 340,20.

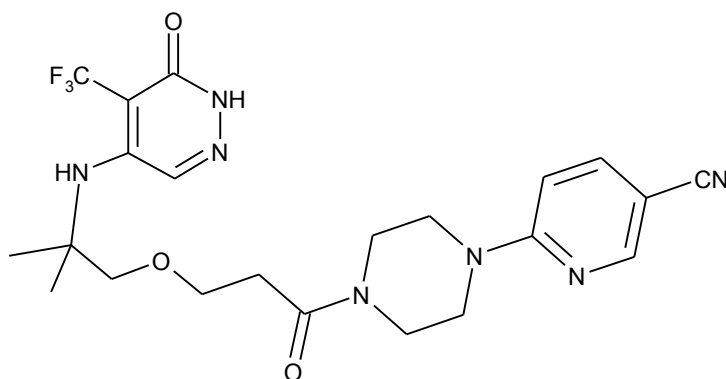
Стадія 6: (R)-6-(4-(3-(3-метокси-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно)пропокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил і (S)-6-(4-(3-(3-метокси-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно)пропокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил

Розчин 3-(3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси)пропанової кислоти (50 мг, 0,15 ммоль, 1,00 екв.), Проміж. спол.-А4 (35 мг, 0,16 ммоль, 1,00 екв.), HATU (56 мг, 0,15 ммоль, 1,00 екв.) і DIPEA (1 мл) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 1 год. при 25 °С. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, і додатково очищали препаративною ВЕРХ. Енантіомери розділяли за допомогою хіральної препаративної ВЕРХ (CHIRAL Cellulose-SB, 5 мкм, колонка 0,46 × 15 см, елюючи градієнтом суміші гексанів (0,1 % DEA):EtOH=50:50, при швидкості потоку 1 мл/хв) з отриманням зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин. Абсолютна стереохімія була визначена аналогічно прикладу 513А на підставі активності PARP7 більш активного енантіомера і за аналогією з діаграмою XRPD прикладу 513А.

Приклад 518 Ізомер А: 3,5 мг, 23 %, РХ-МС: [M+H]⁺ 510,15. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,49 (с, 1 H), 8,04 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 7,93 (с, 1 H), 7,90-7,87 (дд, J=8,80, 2,20 Гц, 1H), 6,92 (д, J=9,2 Гц, 1 H), 6,23-6,22 (дд, J=8,80, 4,80 Гц, 1H), 4,27 (с, 1 H), 3,69-3,53 (м, 14 H), 3,27 (с, 3 H), 2,60-2,57 (м, 2 H). tR=1,080 хв.

Приклад 518 Ізомер В: 4,3 мг, 29 %, РХ-МС: [M+H]⁺ 510,15, tR=1,073 хв.

Приклад 519: 6-[4-[3-(2-метил-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси)пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: 3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропанова кислота

Розчин трет-бутил-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)карбамат (3,78 г, 20,0 ммоль, 1,00 екв.) в HCl/діоксані (40 мл) перемішували протягом 1 год. при 25 °С. Тверді речовини збирали фільтрацією з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (2,2 г, 68 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: [M+H]⁺ 90,08.

Стадія 2: 5-[(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин Проміж. спол.-А6 (1 г, 3,04 ммоль, 1,00 екв.), 2-аміно-2-метилпропан-1-олу дигідрохлориду (1,4 г, 8,64 ммоль, 3,00 екв.) і TEA (924 мг, 9,13 ммоль, 3,00 екв.) в ДМФА (4 мл) перемішували протягом 30 хв при 60 °С. Розчинник концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc/петролейним етером (3:7), з отриманням 700 мг (60 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 382,17.

Стадія 3: Метил-3-(2-метил-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси)пропаноат

Розчин 5-[[1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (537 мг, 1,41 ммоль, 1,00 екв.), метилпропіл-2-еноату (1,2 г, 13,9 ммоль, 10,0 екв.) і Cs_2CO_3 (917 мг, 2,81 ммоль, 2,00 екв.) у ACN (10 мл) перемішували протягом 4 год. при кімн. темп. Розчинник концентрували при зниженому тиску і очищали хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc/петролейним етером (24:76), з отриманням 320 мг (49 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 468,21.

Стадія 4: Метил-3-(2-метил-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси)пропаноат

Розчин метил-3-(2-метил-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси)пропаноату (300 мг, 0,64 ммоль, 1,00 екв.) і ТФО/ДХМ (12 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 1 год. при кімн. темп. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням 200 мг (92 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338,12.

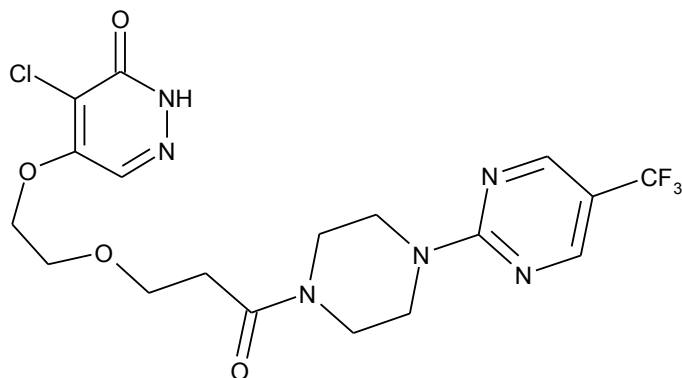
Стадія 5: 3-(2-метил-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси)пропанова кислота

Розчин метил-3-(2-метил-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси)пропаноату (220 мг, 0,65 ммоль, 1,00 екв.) і $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (42 мг, 1,00 ммоль, 1,50 екв.) у $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (4 мл) перемішували протягом ночі при кімн. темп. рН розчину доводили до 6 за допомогою HCl , і отриману суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням 200 мг (95 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії, яку використовували безпосередньо на наступній стадії. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 324,11.

Стадія 6: 6-[4-[3-(2-метил-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси)пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин 3-(2-метил-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси)пропанової кислоти (200 мг, 0,62 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (239 мг, 1,85 ммоль, 3,00 екв.), HATU (237 мг, 0,62 ммоль, 1,01 екв.) і Проміж. спол.-A4 (116 мг, 0,62 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом 15 хв при кімн. темп. з подальшим додаванням трьох крапель етаноламіну. Залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$, з отриманням 143,4 мг (47 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 494,25. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,43 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,78-7,75 (м, 1H), 6,88-6,85 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,89-3,86 (м, 2H), 3,83-3,82 (м, 2H), 3,74-3,72 (м, 6H), 3,51 (с, 2H), 2,78-2,75 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,48 (с, 6H).

Приклад 520: 4-хлор-5-[2-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)етокси]-2,3-дигідропіридазин-3-он



Стадія 1: 4-хлор-5-[2-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)етокси]-2,3-дигідропіридазин-3-он

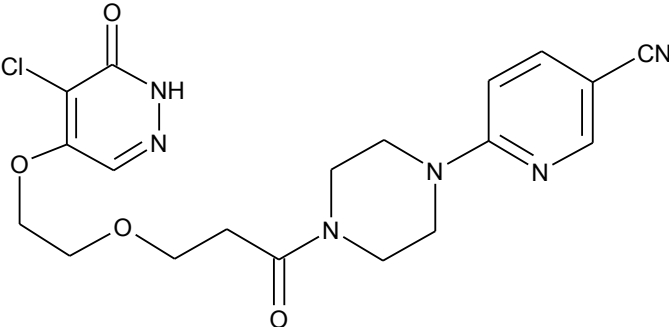
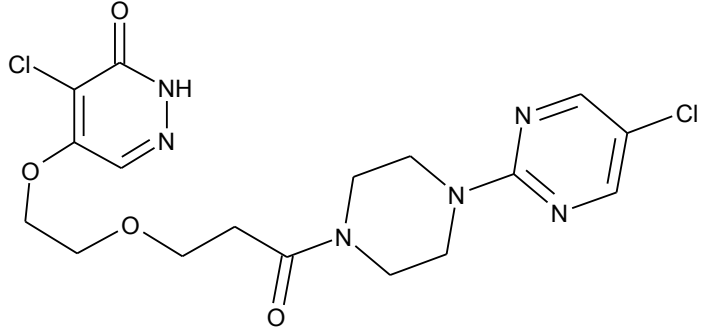
Розчин Проміж. спол.-A9 (132,05 мг, 0,50 ммоль, 1,00 екв.), HATU (229,9 мг, 0,60 ммоль, 1,20 екв.), DIPEA (195,05 мг, 1,51 ммоль, 3,00 екв.) і Проміж. спол.-A2 (140,4 мг, 0,60 ммоль, 1,20 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 2 год. при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$, і залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477,05. ^1H ЯМР (300 МГц, Хлорформ- d_4) δ 8,53

(с, 2H), 7,92 (с, 1H), 4,45 (т, J=4,4 Гц, 2H), 3,95-3,76 (м, 8H), 3,82 – 3,45 (м, 4H), 2,69 (т, J=6,3 Гц, 2H).

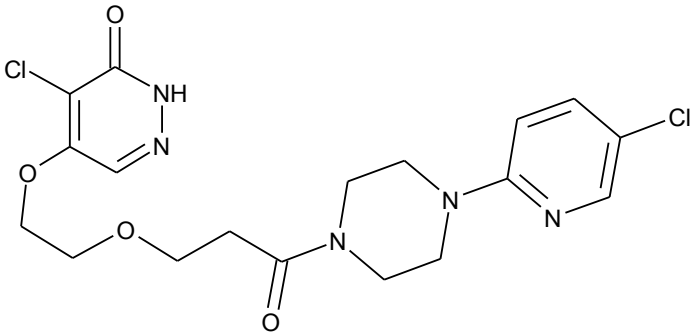
Наведені нижче приклади в Таблиці Е4 були отримані аналогічним чином із Проміж. спол.-А9 і відповідних проміжних сполук відповідно до способу, описаного для прикладу 520.

5

Таблиця Е4

Приклад	Назва, структура, аналітичні дані	Проміж. спол.
Приклад 521	 6-[4-(3-[2-[(5-хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси]етокси]пропаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил; РХ-МС: [M+H]⁺ 433,05; ¹H ЯМР (300 МГц, Хлорформ-d₄) δ 12,08 (с, 1H), 8,42 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,66 (дд, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,62 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,45 (дд, J=5,5, 3,2 Гц, 2H), 3,92-3,90 (м, 4H), 3,78 (дд, J=6,5, 3,8 Гц, 4H), 3,72 – 3,60 (м, 4H), 2,67 (т, J=6,2 Гц, 2H).	Проміж. спол.-А9 і Проміж. спол.-А4
Приклад 522*	 4-хлор-5-(2-[3-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]етокси)-2,3-дигідропіридазин-3-он; РХ-МС: [M+H]⁺ 443,09; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,27 (с, 1H), 8,45 (с, 2H), 8,19 (с, 1H), 4,48 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,79 – 3,65 (м, 8H), 3,55 (с, 4H), 2,63 (т, J=6,5 Гц, 2H).	Проміж. спол.-А9 і Проміж. спол.-А3

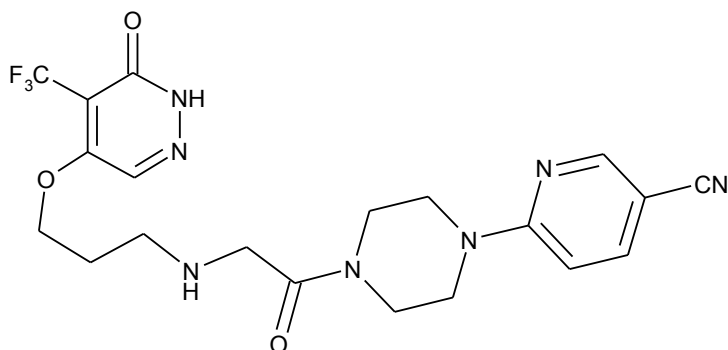
Таблиця Е4 (продовження)

Приклад	Назва, структура, аналітичні дані	Проміж. спол.
Приклад 523*	 4-хлор-5-(2-[3-[4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]етокси)-2,3-дигідропіридазин-3-он; РХ-МС: [M+H]⁺ 442,10; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,28 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,11 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=9,1, 2,7 Гц, 1H), 6,87 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,50 – 4,43 (м, 2H), 3,78 – 3,69 (м, 4H), 3,58 – 3,41 (м, 6H), 3,34 (с, 2H), 2,62 (т, J=6,5 Гц, 2H).	Проміж. спол.-A9 і Проміж. спол.-A5

*Приклади 522 і 523 були отримані відповідно до методики, аналогічної методиці прикладу 520, але з використанням НОВТ (1,5 екв.) і EDCI (1,5 екв.) в якості конденсуючих реагентів.

5

Приклад 524: 6-(4-[2-[(3-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропіл)аміно]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил



10

Стадія 1: 6-(4-[2-[(3-гідроксипропіл)аміно]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил

Розчин 6-[4-(2-хлорацетил)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (1,5 г, 5,67 ммоль, 1 екв.), TEA (1,14 г, 11,27 ммоль, 1,99 екв.) і 3-амінопропан-1-олу (0,424 г, 5,64 ммоль, 1,00 екв.) в EtOH (20 мл) перемішували протягом 2 год. при кімн. темп. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску і очищали хроматографією на силікагелі, елюючи ДХМ/МеОН (95/5), з отриманням 1,7 г (99 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 304,17.

15

Стадія 2: Трет-бутил-N-[2-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]-N-(3-гідроксипропіл)карбамат

20

Розчин 6-(4-[2-[(3-гідроксипропіл)аміно]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу (1,7 г, 5,60 ммоль, 1 екв.), TEA (1,1 г, 10,87 ммоль, 1,94 екв.) і (Вос)₂O (1,5 г, 6,87 ммоль, 1,23 екв.) в ТГФ (20 мл) перемішували протягом 16 год. при кімн. темп. Отриману в результаті суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі ДХМ/МеОН (98/2) з отриманням 800 мг (35 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 404,22.

25

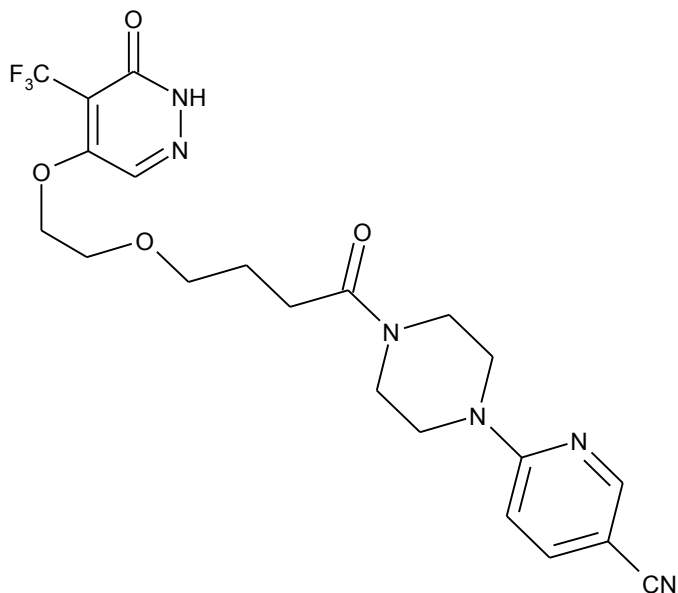
Стадія 3: Трет-бутил-N-[2-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]-N-(3-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропіл)карбамат

Розчин трет-бутил-N-[2-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]-N-(3-гідроксипропіл)карбамату (800 мг, 1,98 ммоль, 1 екв.), Cs₂CO₃ (1,3 г, 3,99 ммоль, 2,01 екв.) і Проміж. спол.-А6 (977 мг, 2,97 ммоль, 1,50 екв.) в ACN (20 мл) перемішували протягом 16 год. при кімн. темп. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску і очищали хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc/петролейним етером (7/3), з отриманням 280 мг (20 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 696,31.

Стадія 4: 6-(4-[2-[[3-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропіл]аміно]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил

Розчин трет-бутил N-[2-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]-N-(3-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропіл)карбамату (280 мг, 0,40 ммоль, 1 екв.) і ТФО (1 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 2 год. при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, з подальшим додатковим очищенням препаративною ВЕРХ з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (31,7 мг, 17 %). РХ-МС: [M+H]⁺ 466,2. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,51 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,89 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,94 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,45 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,68 (д, J=5,8 Гц, 4H), 3,42 (с, 4H), 3,32 (с, 2H), 2,65 (т, J=6,7 Гц, 2H), 1,87 (к, J=6,4 Гц, 2H).

Приклад 525: 6-[4-[4-(2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етокси)бутаноіл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: 5-(2-гідроксиетокси)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин Проміж. спол.-А6 (5 г, 15,21 ммоль, 1 екв.), TEA (3,07 г, 0,03 ммоль) і етан-1,2-діолу (945 мг, 15,23 ммоль, 1,00 екв.) в ACN (50 мл, 1,22 ммоль, 0,08 екв.) перемішували протягом 5 год. при 40 °С. Тверді речовини відфільтрували, і отриману суміш концентрували при зниженому тиску, і очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, з отриманням 600 мг (11 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 355,15.

Стадія 2: Метил-(2E)-4-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етокси)бут-2-еноат

Розчин 5-(2-гідроксиетокси)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (510 мг, 1,44 ммоль, 1 екв.), метил (2E)-4-бромбут-2-еноату (1288,0 мг, 7,20 ммоль, 5,00 екв.), Rockphos (101,2 мг, 0,22 ммоль, 0,15 екв.), Cs₂CO₃ (937,7 мг, 2,88 ммоль, 2,0 екв.) і Pd₂(аліл)₂Cl₂ (26,3 мг, 0,07 ммоль, 0,05 екв.) у толуені (12 мл) перемішували протягом 4 год. при 80 °С. Тверді речовини відфільтрували, і отриману суміш концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи

EtOAc/петролейним етером (1:2), з отриманням 200 мг (31 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[M+H]^+$ 453,00.

Стадія 3: Метил-4-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етокси)бутаноат

Розчин метил (2E)-4-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етокси)бут-2-еноату (200 мг, 0,44 ммоль, 1 екв.) і Pd/C (20 мг, 0,19 ммоль, 0,43 екв.) в MeOH (10 мл) в атмосфері водню перемішували протягом 1 год. при кімн. темп. Тверді речовини відфільтрували, і отриману суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням 160 мг (80 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС: $[M+H]^+$ 455,15.

Стадія 4: Метил-4-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етокси)бутаноат

Розчин метил-4-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етокси)бутаноату (200 мг, 0,44 ммоль, 1,00 екв.) і трифтороцтової кислоти (1 мл) в ДХМ (5 мл) перемішували протягом 40 хв при кімн. темп., а потім отриману суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням 170 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[M+H]^+$ 325,05.

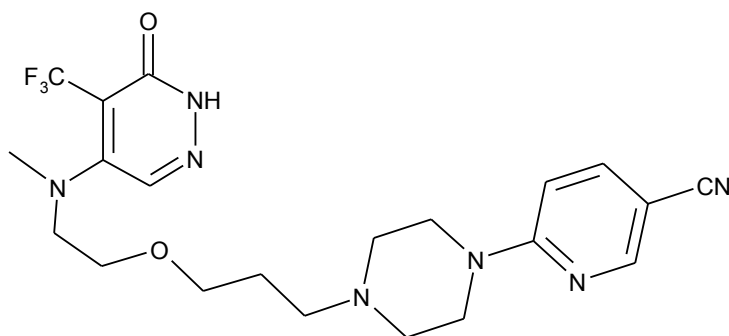
Стадія 5: 4-(2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етокси)бутанова кислота

До розчину метил-4-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етокси)бутаноату (178 мг, 0,55 ммоль, 1,00 екв.) в ТГФ (5 мл) додавали LiOH (69 мг, 2,88 ммоль, 3,00 екв.) у воді (1 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при кімн. темп. HCl (1M) додавали для доведення pH до 4, і отриману суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням 114,0 мг (67 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС: $[M+H]^+$ 311,00.

Стадія 6: 6-[4-[4-(2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етокси)бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин 4-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етокси)бутанової кислоти (70 мг, 0,23 ммоль, 1 екв.), НОВТ (45,7 мг, 0,34 ммоль, 1,50 екв.), EDCI (64,9 мг, 0,34 ммоль, 1,50 екв.) і DIPEA (58,3 мг, 0,45 ммоль, 2,00 екв.) в ДМФА (5 мл) додавали до Проміж. спол.-А4 (51,0 мг, 0,27 ммоль, 1,20 екв.) і перемішували протягом 20 хв при кімн. темп. Отриманий розчин перемішували протягом додаткової 3 год. при 60 °C. Реакційну суміш потім розбавляли додаванням 10 мл води, екстрагували 2 × 10 мл EtOAc, промивали 1 × 10 мл сольовим розчином і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, з отриманням 33,2 мг (31 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: $[M+H]^+$ 481,05. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD-d₄) δ 8,46 (дд, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 8,26 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,89 (дд, J=9,1, 0,8 Гц, 1H), 4,59-4,56 (м, 2H), 3,82-3,79 (м, 4H), 3,77-3,60 (м, 6H), 3,58 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,50 (дд, J=8,1, 6,9 Гц, 2H), 1,97-1,82 (м, 2H).

Приклад 526: 6-[4-[3-(2-[метил[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)пропіл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: 6-[4-(3-гідроксипропіл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин 3-(піперазин-1-іл)пропан-1-олу (1 г, 6,93 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (1,79 г, 13,85 ммоль, 2,00 екв.) і 6-хлорпіридин-3-карбонітрилу (958 мг, 6,91 ммоль, 1,00 екв.) в NMP (5 мл) перемішували протягом 1 год. при 80 °C. Отриманий розчин екстрагували 3 × 30 мл DC, і органічні шари об'єднували і концентрували під вакуумом. Після концентрування залишок

очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$, з отриманням 1,43 г (84 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 247,20.

Стадія 2: 3-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]пропіл метансульфонат

Розчин 6-[4-(3-гідроксипропіл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (1,1 г, 4,47 ммоль, 1,00 екв.), ТЕА (904 мг, 8,93 ммоль, 2,00 екв.) і метансульфонілметансульфонату (1,17 г, 6,72 ммоль, 1,50 екв.) в ДХМ (15 мл) перемішували протягом 3 год. при кімн. темп. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку з ДХМ/метанолом (93:7) з отриманням 1,02 г (70 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 324,25.

Стадія 3: Трет-бутил-N-(2-[3-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]пропокси]етил)-N-метилкарбамат

До розчину трет-бутил-N-(2-гідроксиетил)-N-метилкарбамату (2,18 г, 12,44 ммоль, 2,00 екв.) в ТГФ (10 мл) декількома порціями додавали гідрид натрію (250 мг, 6,25 ммоль, 2,00 екв.) при 0 °С. Суміш перемішували протягом 10 хв, а потім додавали 3-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]пропіл метансульфонат (1,02 г, 3,14 ммоль, 1,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 год. при кімн. темп. Потім реакційну суміш погасили додаванням 15 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3 × 30 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (7:3), з отриманням 1,6 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404,25.

Стадія 4: 6-(4-[3-[2-(метиламіно)етокси]пропіл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил гідрохлорид

Розчин трет-бутил-N-(2-[3-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]пропокси]етил)-N-метилкарбамату (500 мг, 1,24 ммоль, 1,00 екв.) в HCl/діоксані (5 мл) перемішували протягом 30 хв при кімн. темп. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 500 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 304,25.

Стадія 5: 6-[4-[3-(2-[метил[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси]пропіл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

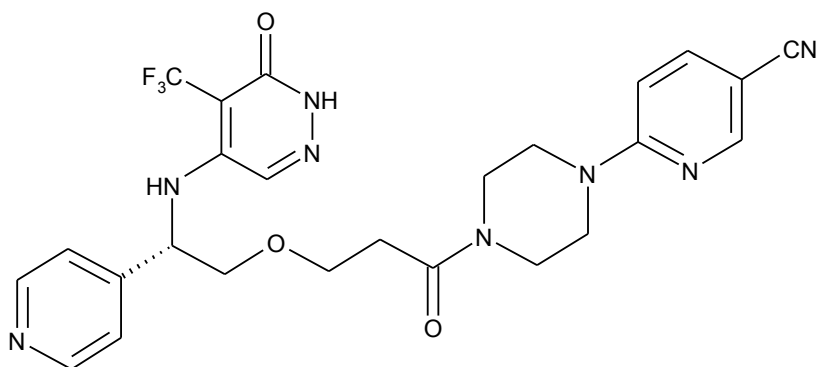
Розчин 6-(4-[3-[2-(метиламіно)етокси]пропіл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил гідрохлориду (400 мг, 1,18 ммоль, 1 екв.), ТЕА (238,2 мг, 2,35 ммоль, 2 екв.) і Проміж. спол.-А6 (387,0 мг, 1,18 ммоль, 1 екв.) в EtOH (10 мл) перемішували протягом 5 год. при кімн. темп. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску і очищали хроматографією на силікагелі, елюючи ДХМ/MeOH (93/7), з отриманням 500 мг (71 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 596,29.

Стадія 6: 6-[4-[3-(2-[метил[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси]пропіл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

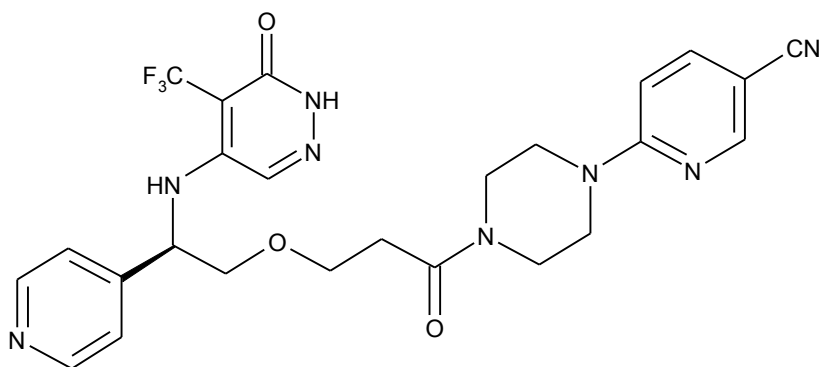
Розчин 6-[4-[3-(2-[метил [6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси]пропіл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (490 мг, 0,82 ммоль, 1 екв.) в ДХМ (10 мл) і ТФО (1 мл) перемішували протягом 2 год. при кімн. темп. Реакційну суміш потім погасили додаванням 10 мл води, і отриманий розчин екстрагували 3 × 30 мл ДХМ, і органічні шари об'єднували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$, і додатково очищали препаративною ВЕРХ з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (71,7 мг, 19 %). РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 466,21. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,48 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,85 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,93 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,60 (м, 8H), 3,41 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,05 (д, J=2,5 Гц, 3H), 2,37 (т, J=5,1 Гц, 4H), 2,26 (т, J=7,4 Гц, 2H), 1,62 (с, 2H).

Приклад 527 Ізомер А: 6-(4-[3-[(2S)-2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-2-(піридин-4-іл)етокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил і

Приклад 527 Ізомер В: 6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-2-(піридин-4-іл)етокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил



Приклад 527
Ізомер А



Приклад 527
Ізомер В

5 Стадія 1: 5-[[2-гідрокси-1-(піридин-4-іл)етил]аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин 2-аміно-2-(піридин-4-іл)етан-1-олу (1 г, 7,24 ммоль, 1,00 екв.), ТЕА (2,93 г, 28,96 ммоль, 4,00 екв.), Проміж. спол.-А6 (2,85 г, 8,67 ммоль, 1,20 екв.) в EtOH (21 мл) перемішували протягом 1 год. при 60 °С. Отриману в результаті суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc/петролейним етером (2/1), з отриманням 1 г (32 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 431,17.

Стадія 2: Метил-3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-2-(піридин-4-іл)етокси)пропаноат

15 Розчин 5-[[2-гідрокси-1-(піридин-4-іл)етил]аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (730 мг, 1,70 ммоль, 1,00 екв.), метилпропіл-2-еноату (1,46 г, 16,96 ммоль, 10,00 екв.) і Cs₂CO₃ (1,1 г, 3,38 ммоль, 2,00 екв.) у ДМФА (15 мл) перемішували протягом 6 годин при кімн. темп. Отриманий розчин погасили 50 мл води і екстрагували EtOAc (3 × 50 мл), а потім органічні шари об'єднували. Розчин сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі EtOAc/петролейним етером (1:2) з отриманням 400 мг (46 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 517,21.

Стадія 3: Метил-3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-2-(піридин-4-іл)етокси)пропаноат

25 Розчин метил-3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-2-(піридин-4-іл)етокси)пропаноату (370 мг, 0,72 ммоль, 1,00 екв.) в ДХМ/ТФО (18 мл) перемішували 0,5 год. при кімн. темп. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням 278 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 387,13.

30 Стадія 4: Метил-3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-2-(піридин-4-іл)етокси)пропанова кислота

Розчин метил-3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-2-(піридин-4-іл)етокси)пропаноату (278 мг, 0,72 ммоль, 1,00 екв.), LiOH (52 мг, 2,17 ммоль, 3,00 екв.) і води (4,5 мл) в MeOH (4,5 мл) перемішували протягом 6 годин при кімн. темп. рН розчину доводили

до 5 за допомогою HCl. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням 260 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної олії жовтого кольору. PX-МС: [M+H]⁺ 373,11.

Стадія 5: 6-(4-[3-[(2S)-2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-2-(піридин-4-іл)етокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил і 6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-2-(піридин-4-іл)етокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил

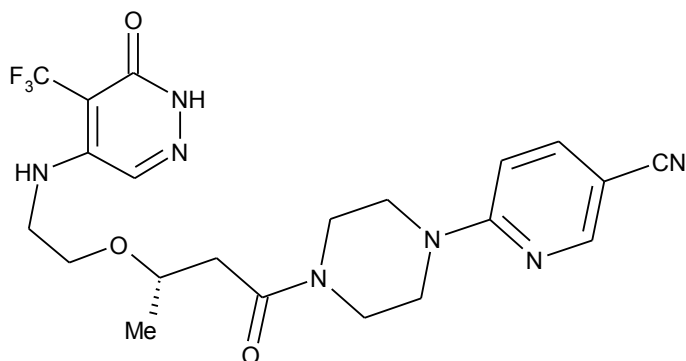
Розчин 3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-2-(піридин-4-іл)етокси)пропанової кислоти (260 мг, 0,70 ммоль, 1,00 екв.), HATU (319 мг, 0,84 ммоль, 1,20 екв.), DIPEA (0,5 мл, 2,00 екв.) і Проміж. спол.-А4 (130 мг, 0,69 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (5 мл) перемішували протягом 1 год. при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, з подальшим додатковим очищенням препаративною ВЕРХ. Енантіомери розділяли хіральною препаративною ВЕРХ (Repaired Chiral ІА, колонка 5 мкм, 0,46 × 10 см, елюючи градієнтом MtBE (1 % DEA): EtOH=70:30, при швидкості потоку 1 мл/хв), з отриманням зазначеної в заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин. Абсолютна стереохімія була визначена аналогічно прикладу 513А на підставі активності PARP7 більш активного енантіомера і за аналогією з діаграмою XRPD прикладу 513А.

Приклад 527 Ізомер А: 31,2 мг, 8 %, PX-МС: [M+H]⁺ 543,21. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,56 (д, J=3,3 Гц, 2H), 8,44 (дд, J=2,4, 0,7 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,47 (дд, J=4,8, 1,5 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=9,1, 0,8 Гц, 1H), 5,20 (м, 1H), 4,00 – 3,73 (м, 6H), 3,71 – 3,64 (м, 6H), 2,77 – 2,66 (м, 2H). tR=2,156 хв.

Приклад 527 Ізомер В: 27,3 мг, 8 %, PX-МС: [M+H]⁺ 543,21. tR=6,396 хв.

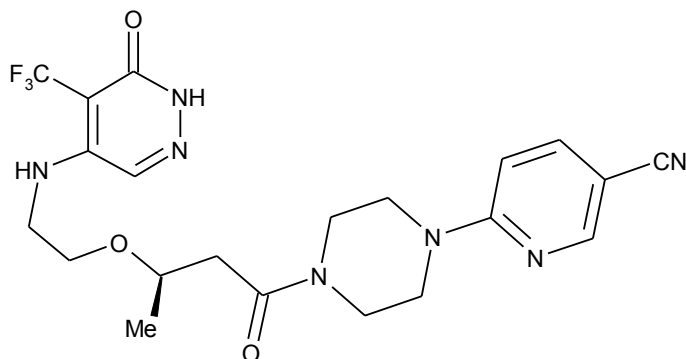
Приклад 528 Ізомер А: (S)-6-(4-(3-(3-метокси-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно)пропокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил і

Приклад 528 Ізомер В: (R)-6-(4-(3-(3-метокси-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно)пропокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил



Приклад 528
Ізомер А

30



Приклад 528
Ізомер В

Стадія 1: Трет-бутил-3-(2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]етокси)бутаноат

Розчин трет-бутил N-(2-гідроксиетил)карбамату (3,2 г, 19,85 ммоль, 1,00 екв.), Cs₂CO₃ (1,5 г, 4,60 ммоль, 2,00 екв.), (Z)-трет-бутилбут-2-еноату (28 г, 196,9 ммоль, 10,00 екв.) в ACN (20 мл) перемішували протягом 1 протягом ночі при 25 °С. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску і очищали хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:4), з отриманням 420 мг (7 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 304,39.

Стадія 2: 3-(2-Аміноетокси)бутанова кислота

Розчин трет-бутил-3-(2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]етокси)бутаноату (420 мг, 1,38 ммоль, 1,00 екв.), розчин HCl/діоксану (15 мл) в діоксані (15 мл) перемішували протягом ночі при 25 °С. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням 200 мг (98 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 148,18.

Стадія 3: 3-(2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)бутанова кислота

Розчин Проміж. спол.-А6 (400 мг, 1,22 ммоль, 1,00 екв.), TEA (369 мг, 3,65 ммоль, 3,00 екв.), EtOH (12 мл) і 3-(2-аміноетокси)бутанової кислоти (180 мг, 1,22 ммоль, 1,00 екв.) в EtOH (12 мл) перемішували протягом 40 хв при 60 °С. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням 500 мг (94 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 440,18.

Стадія 4: 6-[4-[3-(2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

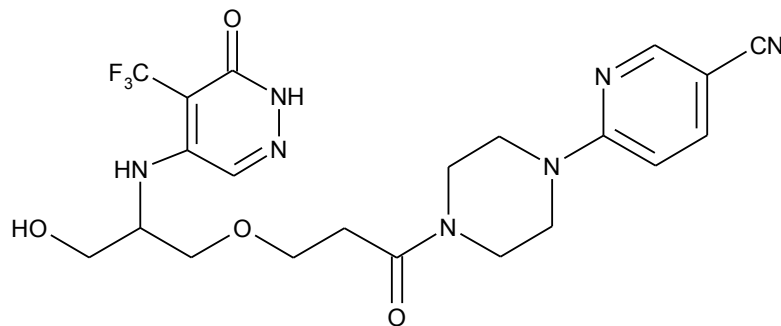
Розчин 3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)бутанової кислоти (500 мг, 1,14 ммоль, 1,00 екв.), HATU (430 мг, 1,13 ммоль, 1,01 екв.), DIPEA (294 мг, 2,27 ммоль, 2,00 екв.), Проміж. спол.-А4 (200 мг, 1,06 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 30 хв при 25 °С. Після концентрування при зниженому тиску залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, з отриманням 300 мг (43 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 610,20.

Стадія 5: (S)-6-[4-[3-(2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і (R)-6-[4-[3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин 6-[4-[3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси)бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (300 мг, 0,49 ммоль, 1,00 екв.) і розчин ТФО/ДХМ (12 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 30 хв при 25 °С. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ (Chiralpak IA, колонка 5 мкм, 2 × 25 см, елюючи градієнтом суміші гексанів (0,1 % DEA): EtOH=50:50, при швидкості потоку 1 мл/хв), з отриманням (після довільного визначення конфігурації стереоізомерів) зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин. Приклад 528 Ізомер А: 61,7 мг, 32 %, РХ-МС: [M+H]⁺ 480,15. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,41 (с, 1 H), 8,51 (д, J=2,3 Гц, 1 H), 7,89 – 7,86 (дд, J=2,0, 8,8 Гц, 2 H), 6,94-6,92 (д, J=9,1 Гц, 1 H), 6,83 – 6,82 (с, 1 H), 3,92 – 3,84 (м, 1 H), 3,69 – 3,51 (м, 12 H), 2,67-2,60 (дд, J=15,7, 7,2 Гц, 1 H), 2,39-2,35 (дд, J=15,7, 5,1 Гц, 1 H), 1,12 (д, J=6,1 Гц, 3 H). tR=1,03.

Приклад 528 Ізомер В: 57,9 мг, 30 %, РХ-МС: [M+H]⁺ 480,15. tR=1,04 хв.

Приклад 529: 6-[4-[3-(3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси)пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Трет-бутил-4-(гідроксиметил)-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилат

Розчин Трет-бутил-4-метил 2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3,4-дикарбоксилату (5 г, 19,28 ммоль, 1,00 екв.) і CaCl_2 (4,28 г, 2,00 екв.) в ТГФ (100 мл) і MeOH (20 мл) з подальшим додаванням NaBH_4 (1,46 г, 38,59 ммоль, 2,00 екв.) і перемішували протягом 4 год. при кімн. темп. Отриманий розчин перемішували протягом додаткових 30 хв при кімн. темп. Реакційну суміш погасили додаванням 20 мл води, екстрагували 3 × 100 мл EtOAc, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з отриманням 4,3 г (96 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 232,15.

Стадія 2: Трет-бутил-4-[(3-метокси-3-оксопропокси)метил]-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилат

До розчину трет-бутил-4-(гідроксиметил)-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилату (1 г, 4,32 ммоль, 1,00 екв.) і Cs_2CO_3 (2,81 г, 8,62 ммоль, 2,00 екв.) у ACN (25 мл) по краплях додавали метилпропіл-2-еноат (1,88 г, 21,84 ммоль, 5,00 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 20 хв при кімн. темп., і отриманий розчин перемішували протягом додаткових 3 год. при кімн. темп. Тверді речовини відфільтрували, і залишок концентрували при зниженому тиску з отриманням 1,1 г (80 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 318,18.

Стадія 3: Метил-3-((2,2-диметилоксазолідин-4-іл)метокси)пропаноат

Розчин трет-бутил-4-[(3-метокси-3-оксопропокси)метил]-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилату (1 г, 3,12 ммоль, 1,00 екв.) в HCl/діоксані (10 мл, 4M) перемішували протягом 40 хв при кімн. темп., і залишок потім концентрували при зниженому тиску з отриманням 920 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої олії. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 218,18.

Стадія 4: Метил-3-(3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси)пропаноат

Розчин метил-3-[(2,2-диметил-1,3-оксазолідин-4-іл)метокси]пропаноату (1,29 г, 5,94 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (1,01 г, 7,81 ммоль, 2,00 екв.) і Проміж. спол.-A6 (860 мг, 2,62 ммоль, 1,00 екв.) в ИПС (10 мл) перемішували протягом 1 год. при 60 °C. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc/петролейним етером (2:3), з отриманням 570 мг (20 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470,10.

Стадія 5: Метил-3-(3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси)пропаноат

Розчин метил-3-(3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси)пропаноату (550 мг, 1,17 ммоль, 1,00 екв.) і ТФО (2 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 40 хв при кімн. темп., а потім концентрували при зниженому тиску з отриманням 500 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340,00.

Стадія 6: 3-(3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси)пропанова кислота

Розчин метил-3-(3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси)пропаноату (550 мг, 1,62 ммоль, 1,00 екв.) і $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (203 мг, 4,84 ммоль, 3,00 екв.) у воді (3 мл) і ТГФ (15 мл) перемішували протягом 2 год. при кімн. темп., а потім розбавляли 5 мл води, екстрагували 10 мл EtOAc, і водні шари об'єднували. Водні шари доводили до pH 4 і концентрували при зниженому тиску з отриманням 300 мг (57 %, що містить деяку кількість хлориду літію) неочищеної зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326,09.

Стадія 7: 6-[4-[3-(3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси)пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

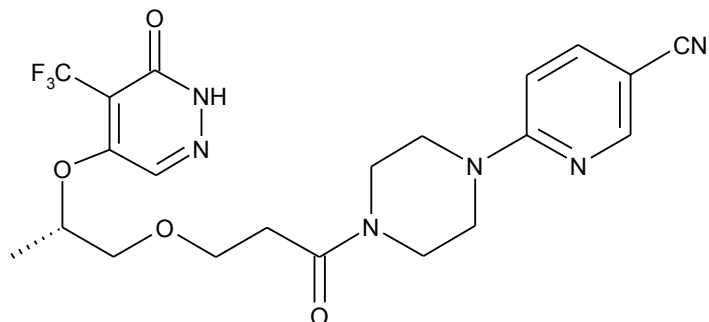
Розчин 3-(3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси)пропанової кислоти (105 мг, 0,32 ммоль, 1 екв.), НОВТ (65,4 мг, 0,48 ммоль, 1,5 екв.), EDCI (92,8 мг, 0,48 ммоль, 1,5 екв.), DIPEA (83,4 мг, 0,65 ммоль, 2,0 екв.) і Проміж. спол.-A4 (72,9 мг, 0,39 ммоль, 1,20 екв.) в ДМФА (10 мл) перемішували протягом 3 год. при кімн. темп. з подальшим промиванням 1 × 20 мл H_2O , і екстракції 3 × 20 мл EtOAc. Органічний шар об'єднували, промивали 1 × 20 мл сольовим розчином і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$, з отриманням 11,3 мг (7 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496,10. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 12,32-12,89 (шир., 1H), 8,51 (с, 1H), 7,94-7,84 (м, 2H), 6,94 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,25 (дд, J=8,8, 4,5 Гц, 1H), 5,08 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,06 (с, 1H), 3,73-3,62 (м, 6H), 3,55-3,50 (м, 8H), 2,64-2,51 (т, J=6,4 Гц, 2H).

Приклад 530 Ізомер А: 6-(4-[3-[(2S)-2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил і

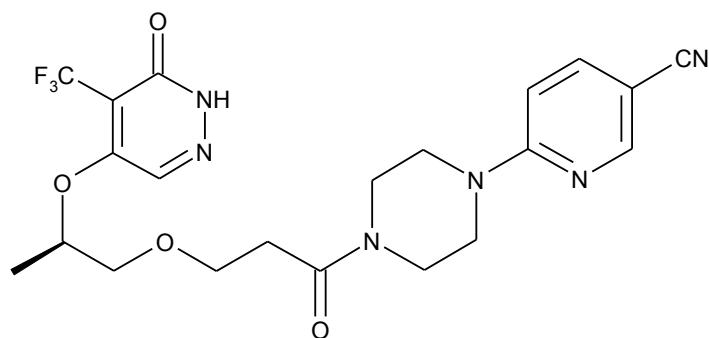
Приклад 530 Ізомер В: 6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]пропаноїл)піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил і

Приклад 530 Ізомер С: 6-[4-(3-[[[(2S)-1-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропан-2-іл]окси]пропаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і

5 Приклад 530 Ізомер D: 6-[4-(3-[[[(2R)-1-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропан-2-іл]окси]пропаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

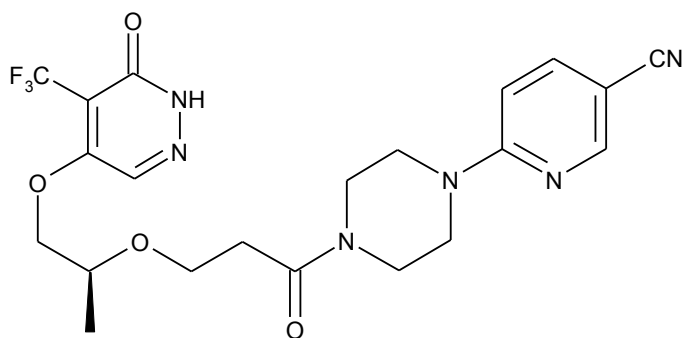


Приклад 530
Ізомер А

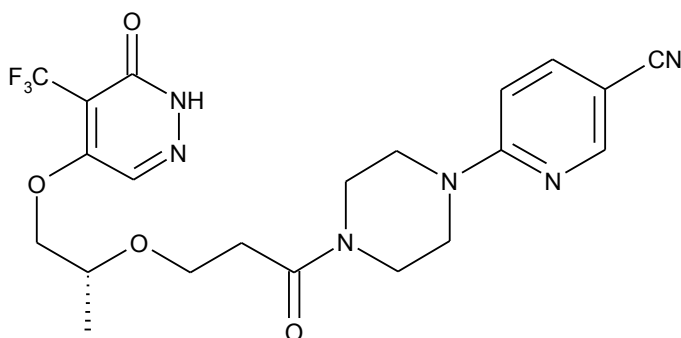


Приклад 530
Ізомер В

10



Приклад 530
Ізомер С



Приклад 530
Ізомер D

Стадія 1: Суміш 6-[4-[3-(2-гідроксипропокси)пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу і 6-(4-(3-(1-гідроксипропан-2-ілокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрилу

Розчин пропан-1,2-діолу (1,9 г, 25,0 ммоль, 5,00 екв.), Cs_2CO_3 (3,25 г, 10,0 ммоль, 2,00 екв.) і Проміж. спол.-A25 (1,21 г, 4,99 ммоль, 1,00 екв.) в ACN (25 мл) перемішували протягом 5 год. при 60 °C. Після концентрування при зниженому тиску залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$, з отриманням 1,25 г (76 %) суміші зазначених у заголовку сполук у вигляді білої олії. PX-MC: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319,18.

Стадія 2: Суміш 6-[4-[3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси)пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і 6-(4-(3-(1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,6-дигідропіридазин-4-ілокси)пропан-2-ілокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрилу

Розчин суміші 6-[4-[3-(2-гідроксипропокси)пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу і 6-(4-(3-(1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,6-дигідропіридазин-4-ілокси)пропан-2-ілокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрилу (1,25 г, 3,93 ммоль, 1,00 екв.), Cs_2CO_3 (1,9 г, 5,83 ммоль, 1,50 екв.) і Проміж. спол.-A6 (1,55 г, 4,71 ммоль, 1,20 екв.) в ДМФА (20 мл) перемішували протягом 6 годин при 80 °C. Тверді речовини відфільтрували, і отриманий розчин погасили водою (30 мл) і екстрагували EtOAc (3 × 30 мл), і органічні шари об'єднували. Розчин сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі EtOAc/петролейним етером (1:1) з отриманням 1,2 г (50 %) суміші зазначених у заголовку сполук у вигляді жовтої олії. PX-MC: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 611,26.

Стадія 3: Синтез 6-(4-[3-[(2S)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу, 6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу, 6-[4-(3-[(2S)-1-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропан-2-іл]окси]пропаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу і 6-[4-(3-[(2R)-1-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропан-2-іл]окси]пропаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу

Розчин суміші 6-[4-[3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси)пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу і 6-(4-(3-(1-(6-оксо-5-(трифторметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,6-дигідропіридазин-4-ілокси)пропан-2-ілокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрилу (260 мг, 0,54 ммоль, 1,00 екв.) в ТФО/ДХМ (30 мл) перемішували протягом 1 год. при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ для розділення ізомерів А і В (CHIRALPAK IF-3, колонка 3 мкм, 0,46 × 5 см, елюючи градієнтом гексан (0,1 % DEA): ДХМ = 50:50, при швидкості потоку 1 мл/хв) і ізомерів С і D (CHIRALPAK IC-3, колонка 3 мкм, 0,46 × 5 см, елюючи сумішшю гексанів: ДХМ (3:1) (0,1 % DEA): EtOH=50:50, при швидкості потоку 1 мл/хв) з отриманням зазначених в заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин. Абсолютна стереохімія енантіомерів ізомерів А та В була визначена аналогічно прикладу 513А на підставі активності PARP7 більш активного енантіомера і за аналогією з діаграмою XRPD прикладу 513А. Стереохімія ізомерів С і D визначена довільно. Положення метильної групи підтверджено ^1H -ЯМР.

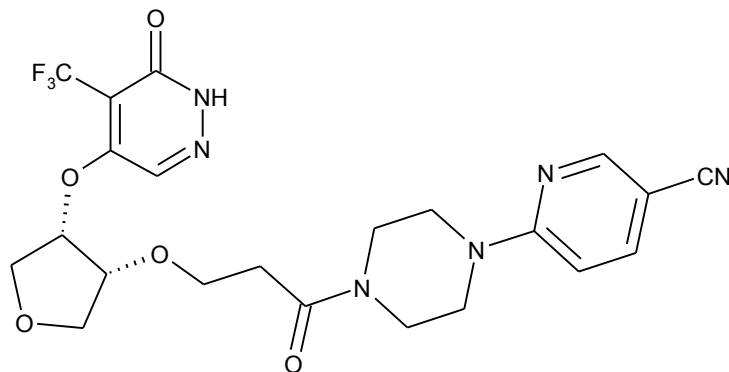
Приклад 530 Ізомер А: 54,3 мг, 21 %, PX-MC: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 481,15. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,41 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,75 (дд, $J=9,1$, 2,3 Гц, 1H), 6,83 (дд, $J=9,1$, 0,8 Гц, 1H), 5,14 – 5,08 (м, 1H), 3,85 – 3,54 (м, 12H), 2,63 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 1,34 (д, $J=6,3$ Гц, 3H). $t_R=1,453$ хв.

Приклад 530 Ізомер В: 59,7 мг, 23 %, РХ-МС: $[M+H]^+$ 481,10, $t_R=2,988$ хв.

Приклад 530 Ізомер С: 18,2 мг, 7 %, РХ-МС: $[M+H]^+$ 481,10. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,41 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,74 (дд, $J=9,1$, 2,4 Гц, 1H), 6,83 (дд, $J=9,1$, 0,8 Гц, 1H), 4,41 – 4,32 (м, 2H), 3,93 – 3,85 (м, 2H), 3,84 – 3,76 (м, 3H), 3,75 – 3,65 (м, 6H), 2,65 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,24 (д, $J=6,4$ Гц, 3H). $t_R=2,331$ хв.

Приклад 530 Ізомер D: 38,2 мг, 15 %, РХ-МС: $[M+H]^+$ 481,15. $t_R=2,810$ хв.

Приклад 531: 6-[4-(3-[[3R, 4S)-4-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]оксолан-3-іл]окси]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: 6-(4-(3-((3R, 4S)-4-гідрокси-тетрагідрофуран-3-ілокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинітрил

Розчин (3S, 4R)-тетрагідрофуран-3,4-діолу (1 г, 9,61 ммоль, 1 екв.), CS_2CO_3 (6,3 г, 19,2 ммоль, 2 екв.), 6-[4-(проп-2-еноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (2,3 г, 9,6 ммоль, 1 екв.) в ACN (20 мл) перемішували протягом 5 год. при 60 °C. Розчинник концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи ДХМ/MeOH (99/1), з отриманням 100 мг (3 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді олії білого кольору. РХ-МС: $[M+H]^+$ 347,16.

Стадія 2: 6-(4-(3-((3R, 4S)-4-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,6-дигідропіридазин-4-ілокси)-тетрагідрофуран-3-ілокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинітрил

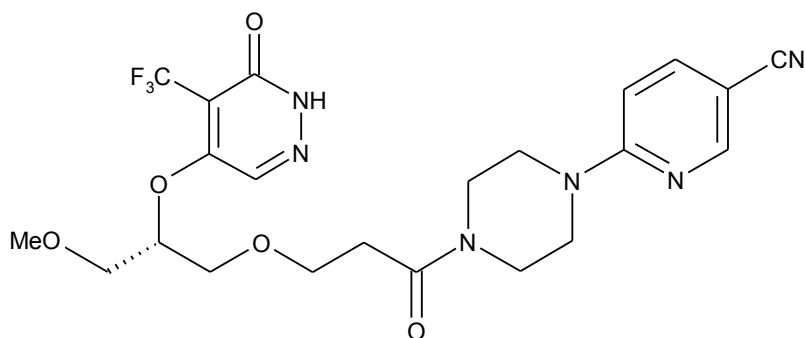
Розчин 6-(4-(3-((3R, 4S)-4-гідрокси-тетрагідрофуран-3-ілокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинітрилу (100 мг, 0,28 ммоль, 1 екв.), CS_2CO_3 (188 мг, 0,56 ммоль, 2 екв.), Проміж. спол.-А6 (475 мг, 0,14 ммоль, 5 екв.) в ACN (20 мл) перемішували протягом 1 дня при кімн. темп. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи ДХМ/MeOH (95/5), з отриманням 50 мг (28 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді олії білого кольору. РХ-МС: $[M+H]^+$ 639,25.

Стадія 3: 6-[4-(3-[[3R, 4S)-4-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]оксолан-3-іл]окси]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

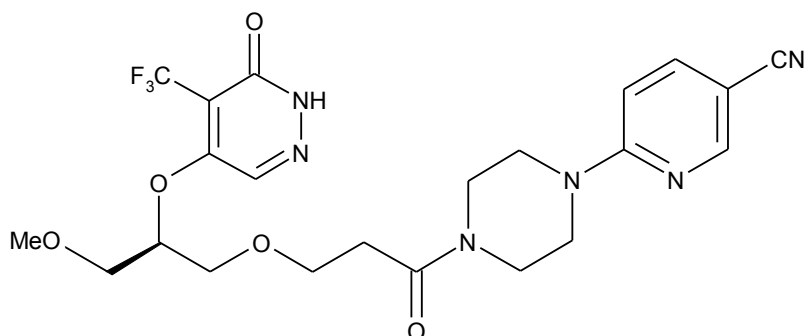
Розчин 6-(4-(3-((3R, 4S)-4-(6-оксо-5-(трифторметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,6-дигідропіридазин-4-ілокси)-тетрагідрофуран-3-ілокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинітрилу (50 мг, 0,078 ммоль, 1 екв.), ТФО (1 мл, 13,5 ммоль, 43,0 екв.) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 1 год. при кімн. темп. Розчинник концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали додатково очищали препаративною ВЕРХ з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (16,6 мг, 43 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: $[M+H]^+$ 509,2. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,52 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,89 (дд, $J=9,1$, 2,3 Гц, 1H), 6,94 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 5,50 (с, 1H), 4,35 (к, $J=6,1$ Гц, 1H), 4,03 (дд, $J=10,8$, 4,7 Гц, 1H), 3,98 – 3,82 (м, 2H), 3,69-3,52 (м, 7H), 3,50 – 3,48 (м, 4H), 2,46 (м, 2H).

Приклад 532 Ізомер А: 6-(4-[3-[(2S)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил і

Приклад 532 Ізомер В: 6-(4-[3-[(2R)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил



Приклад 532
Ізомер А



Приклад 532
Ізомер В

5 Стадія 1: 6-[4-[3-(2-гідрокси-3-метоксипропокси)пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин Проміж. спол.-А25 (1,3 г, 5,37 ммоль, 1,00 екв.), Cs₂CO₃ (3,49 г, 10,71 ммоль, 2,00 екв.) і 3-метоксипропан-1,2-діолу (2,28 г, 21,48 ммоль, 4,00 екв.) в ACN (30 мл) перемішували протягом 5 год. при 70 °С. Розчинник концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали
10 хроматографією на силікагелі хлороформом/MeOH (1:10) з отриманням 1,41 г (75 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді олії білого кольору. PX-МС: [M+H]⁺ 349,00.

Стадія 2: 6-[4-[3-(3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси)пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин 6-[4-[3-(2-гідрокси-3-метоксипропокси)пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (1,29 г, 3,70 ммоль, 1,00 екв.), Cs₂CO₃ (1,8 г, 5,52 ммоль, 1,50 екв.) і Проміж. спол.-А6 (1,46 г, 4,44 ммоль, 1,20 екв.) в ACN (30 мл) перемішували протягом 8 год. при 80 °С. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску, і залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:1) з отриманням 1,58 г (67 %) зазначеної в заголовку
15 сполуки у вигляді коричневої олії. PX-МС: [M+H]⁺ 641,00.

20 Стадія 6: 6-(4-[3-[(2S)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил і 6-(4-[3-[(2R)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил

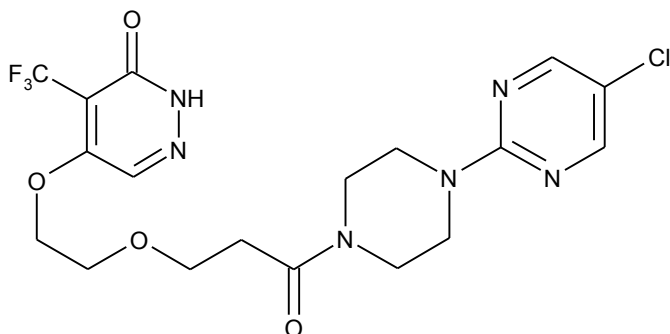
Розчин 6-[4-[3-(3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси)пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (1,56 г, 3,06 ммоль, 1 екв.), ТФО (6 мл) в ДХМ (30 мл) перемішували протягом 40 хв при кімн. темп. Після концентрування при зниженому тиску, залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ (CHIRALPAK ID-3, 3 мкм, колонка 0,46 × 10 см, елюючи MTBE (0,1 % DEA):EtOH=70:30, при швидкості потоку 1 мл/хв) з виходом зазначених у заголовку сполук у
25 вигляді білих твердих речовин. Абсолютна стереохімія була визначена аналогічно прикладу 513А на підставі активності PARP7 більш активного енантіомера і за аналогією з діаграмою XRPD прикладу 513А.

30 Приклад 532 Ізомер А: 21,7 мг, PX-МС: [M+H]⁺ 511,05. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлорформ-d₄) δ 11,22 (с, 1H), 8,44 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,68 (дд, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,64 (д, J=9,0 Гц,

1H), 4,89 – 4,82 (м, 1H), 3,94 – 3,90 (м, 1H), 3,89 – 3,71 (м, 7H), 3,71 – 3,64 (м, 2H), 3,64 – 3,55 (м, 4H), 3,39 (с, 3H), 2,69 – 2,51 (м, 2H). tR=1,935 хв.

Приклад 532 Ізомер В: 40,5 мг, РХ-МС [M+H]⁺ 511,05. tR=2,359 хв.

Приклад 533: 5-(2-[3-[4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]етокси)-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



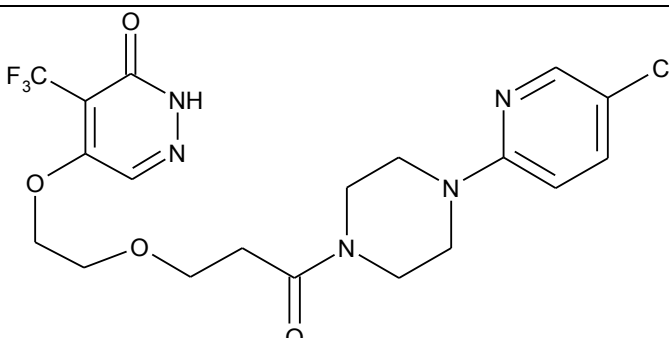
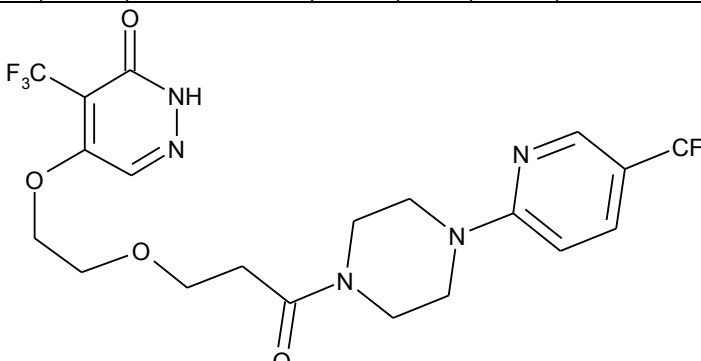
Розчин Проміж. спол.-А11 (50 мг, 0,17 ммоль, 1 екв.), DIPEA (65,5 мг, 0,51 ммоль, 3 екв.), НОВТ (34,2 мг, 0,25 ммоль, 1,5 екв.), EDCI (48,5 мг, 0,25 ммоль, 1,5 екв.) і Проміж. спол.-А3 (43,7 мг, 0,19 ммоль, 1,1 екв.) в ДМФА (1,5 мл) перемішували протягом 4 год. при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи Н₂О/СН₃CN, і залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (21 мг, 26 %). РХ-МС [M+H]⁺ 477,12. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,45 (с, 2H), 8,25 (с, 1H), 4,53 (с, 2H), 3,74 – 3,69 (м, 8H), 3,54 (д, J=5,6 Гц, 4H), 2,61 (т, J=6,5 Гц, 2H).

Наведені нижче приклади в Таблиці Е5 були отримані відповідно до способу, описаного для прикладу 533.

Таблиця Е5

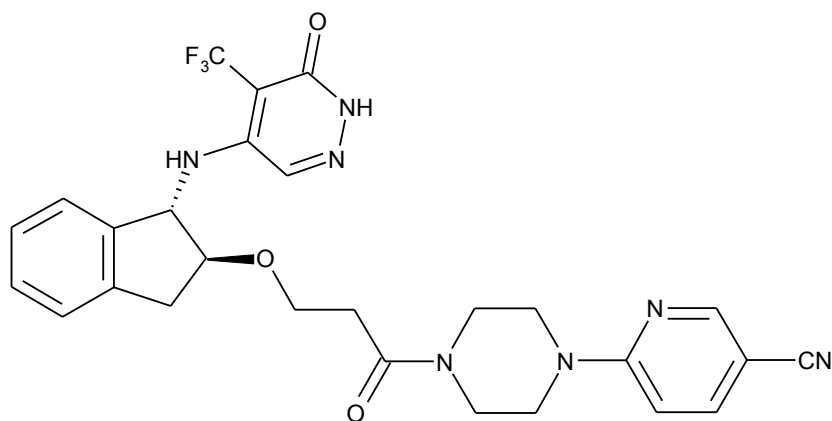
Приклад	Назва, структура і аналітичні дані	Проміж. спол.
Приклад 534	5-[2-(3-Оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)етокси]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он; РХ-МС: [M+H]⁺ 511,15; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,28 (с, 1H), 8,72 (д, J=0,6 Гц, 2H), 8,26 – 8,19 (м, 1H), 4,50 (т, J=4,4 Гц, 2H), 3,86 – 3,63 (м, 4H), 3,72 (м, 4H), 3,56 (м, 4H), 2,59 (т, J=6,5 Гц, 2H).	Проміж. спол.-А2 і Проміж. спол.-А11

Таблиця Е5 (продовження)

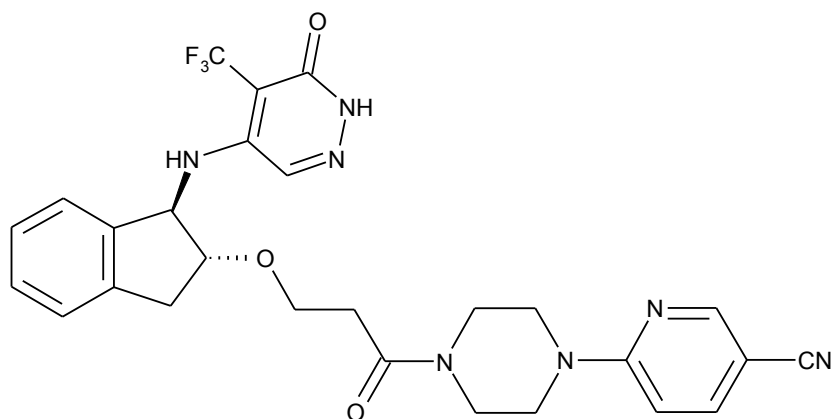
Приклад	Назва, структура і аналітичні дані	Проміж. спол.
Приклад 535	 5-(2-[3-[4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокс]етокси)-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он; РХ-МС: [M+H]⁺ 476,12; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,30 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,13 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=9,1, 2,7 Гц, 1H), 6,88 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,52 (д, J=4,8 Гц, 2H), 3,71 (т, J=6,3 Гц, 4H), 3,48 (м, 8H), 2,61 (т, J=6,5 Гц, 2H).	Проміж. спол.-A5 і Проміж. спол.-A11
Приклад 536	 5-[2-(3-Оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокс)етокси]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин- 3-он; РХ-МС: [M+H]⁺ 510,15; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,27 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,80 (дд, J=9,1, 2,6 Гц, 1H), 6,93 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,50 (т, J=4,4 Гц, 2H), 3,67-3,30 (м, 12H), 2,58 (т, J=6,5 Гц, 2H).	Проміж. спол.-A11 і Проміж. спол.-A18

Приклад 537 Ізомер А: 6-[4-(3-[[[(1S, 2S)-1-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл]окси]пропаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і

5 Приклад 537 Ізомер В: 6-[4-(3-[[[(1R, 2R)-1-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл]окси]пропаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Приклад 537
Ізомер А



Приклад 537
Ізомер В

5 Стадія 1: 5-[(2-гідрокси-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин Проміж. спол.-А6 (2,00 екв.), 1-аміно-2,3-дигідро-1H-інден-2-олу (226 мг, 1,51 ммоль, 1,00 екв.) і TEA (308 мг, 3,04 ммоль, 2,00 екв.) в етанолі (12 мл) перемішували протягом 1 год. при 60 °С. Отриманий розчин концентрували у вакуумі, а потім залишок наносили на
10 силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (35:65), з отриманням 356 мг (53 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС [M+H]⁺.

Стадія 2: Метил-3-[(1-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)окси]пропаноат

Розчин 5-[(2-гідрокси-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (340 мг, 0,77 ммоль, 1,00 екв.), Cs₂CO₃ (752 мг, 2,31 ммоль, 3,00 екв.) і метилпропіл-2-еноату (200 мг, 2,32 ммоль, 3,00 екв.) у ACN (10 мл) перемішували протягом 3 днів при кімн. темп., а потім отриманий розчин розбавляли 80 мл EtOAc, промивали 3 × 50 мл H₂O, і органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію. Після концентрування при зниженому тиску залишок очищали
20 хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc/петролейним етером (35:65), з отриманням 152 мг (37 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої олії. РХ-МС [M+H]⁺ 528,21.

Стадія 3: Метил-3-[(1-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)окси]пропаноату ТФО сіль

Розчин метил-3-[(1-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)окси]пропаноату (147 мг, 0,28 ммоль, 1,00 екв.) і ТФО (1 мл) в ДХМ (4 мл) перемішували протягом 1 год. при кімн. темп., а потім отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 115 мг (83 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-коричневої олії. РХ-МС [M+H]⁺ 398,12.

30 Стадія 4: 3-[(1-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)окси]пропанова кислота

Розчин метил-3-[(1-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)окси]пропаноату ТФО солі (115 мг, 0,29 ммоль, 1,00 екв.) і LiOH·H₂O (122 мг, 10,00 екв.) в MeOH (2,5 мл) і воді (0,5 мл) перемішували протягом 1 год. при 30 °С, а потім значення рН розчину доводили до 4 за допомогою HCl (36,5 %), а потім отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 110 мг (99 %, неочищений продукт, змішаний з LiCl) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. PX-MC [M+H]⁺ 384,11.

Стадія 5: 6-[4-(3-[(1S, 2S)-1-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)окси]пропаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і 6-[4-(3-[(1R, 2R)-1-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)окси]пропаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

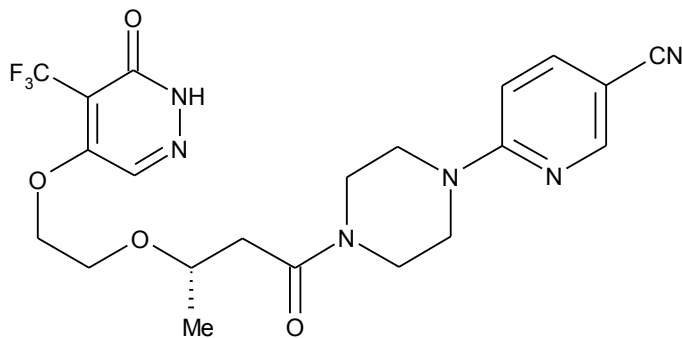
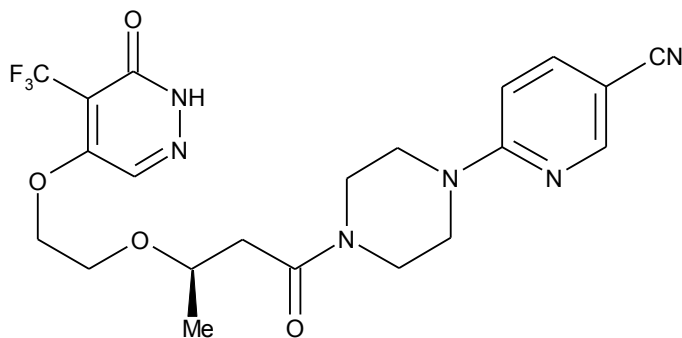
Розчин 3-[(1-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)окси]пропаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (110 мг, 0,29 ммоль, 1,00 екв.), HATU (87 мг, 0,23 ммоль, 0,80 екв.), DIPEA (74 мг, 0,57 ммоль, 2,00 екв.) і Проміж. спол.-A4 (53,7 мг, 0,29 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (2,5 мл) перемішували протягом 2 год. при кімн. темп., потім залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, а потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ (CHIRAL Repaired IC, колонка 5 мкм, 0,46 × 10 см, елюючи MTBE (0,1 % DEA):EtOH=70:30, при швидкості потоку 1 мл/хв) з виходом зазначених у заголовку сполук. Абсолютна стереохімія була визначена аналогічно прикладу 513A на підставі активності PARP7 більш активного енантіомера і за аналогією з діаграмою XRPD прикладу 513A.

Приклад 537 Ізомер А: 5,9 мг, 19 %, PX-MC [M+H]⁺ 554,15. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,40 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,76 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,28 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,16-7,13 (м, 2H), 7,09 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,77 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,46 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,85 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,47-4,42 (м, 1H), 3,94-3,91 (м, 1H), 3,84-3,67 (м, 4H), 3,53-3,44 (м, 3H), 3,29-3,09 (м, 3H), 2,81-2,73 (м, 1H), 2,60-2,49 (м, 1H). tR=2,583 хв.

Приклад 537 Ізомер В: 4,9 мг, 16 %, PX-MC [M+H]⁺ 554,15. tR=3,468 хв.

Приклад 538 Ізомер А: 6-[4-[(3R)-3-(2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етокси)бутаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і

Приклад 538 Ізомер В: 6-[4-[(3S)-3-(2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етокси)бутаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: 6-[4-[(2E)-бут-2-еноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин (2E)-бут-2-еноїл-(2E)-бут-2-еноату (1,05 г, 6,81 ммоль, 1,30 екв.), TEA (1,5 г, 15,0 ммоль, 3,00 екв.) і Проміж. спол.-A4 (1 г, 5,31 ммоль, 1,00 екв.) в ДХМ (20 мл) перемішували протягом 1 год. при кімн. темп. Розчинник концентрували у вакуумі, і залишок очищали

хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 1,28 г (94 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС $[M+H]^+$ 257,00.

Стадія 2: 6-[4-[3-(2-гідроксиетокси)бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин 6-[4-[(2E)-бут-2-еноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (1,3 г, 4,93 ммоль, 1,00 екв.), Cs_2CO_3 (3,2 г, 9,82 ммоль, 2,00 екв.) і етан-1,2-діолу (1,5 г, 24,2 ммоль, 5,00 екв.) у ACN (30 мл) перемішували протягом 2 днів при 75 °C. Розчинник концентрували у вакуумі, і залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи хлороформом/MeOH (1:10), з отриманням 1,01 г (64 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС $[M+H]^+$ 319.

Стадія 3: 6-[4-[3-(2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етокси)бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин 6-[4-[3-(2-гідроксиетокси)бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (818 мг, 2,57 ммоль, 1,00 екв.), Cs_2CO_3 (1 г, 3,07 ммоль, 1,20 екв.) і Проміж. спол.-А6 (2,5 г, 7,60 ммоль, 3,00 екв.) в ДМФА (20 мл) перемішували протягом 5 год. при 80 °C. Отриманий розчин погасили 50 мл води і екстрагували EtOAc (3 × 50 мл), і органічні шари об'єднували. Розчин висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 280 мг (18 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої олії. РХ-МС $[M+H]^+$ 611.

Стадія 4: 6-[4-[(3R)-3-(2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етокси)бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і 6-[4-[(3S)-3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етокси)бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин 6-[4-[3-(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]етокси)бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил (250 мг, 0,52 ммоль, 1,00 екв.), ТФО (3 мл) в ДХМ (15 мл) перемішували протягом 0,5 год. при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H_2O/ACN . Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ (CHIRAL PAK IG-3, 3 мкм, колонка 0,46 × 5 см, елюючи сумішшю гексанів (0,1 % DEA):ДХМ = 3:1, при швидкості потоку 1 мл/хв), з виходом (після довільного визначення стереохімії) зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин.

Приклад 538 Ізомер А: 14,0 мг, 6 %, РХ-МС $[M+H]^+$ 481,30. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,42 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,76 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,84 (д, J=9,1, 1H), 4,53 (т, J=4,2 Гц, 2H), 4,09 – 3,87 (м, 2H), 3,83 – 3,56 (м, 9H), 2,77 (дд, J=15,1, 8,1 Гц, 1H), 2,45 (дд, J=15,0, 4,4 Гц, 1H), 1,31 – 1,14 (м, 3H). tR =2,027 хв.

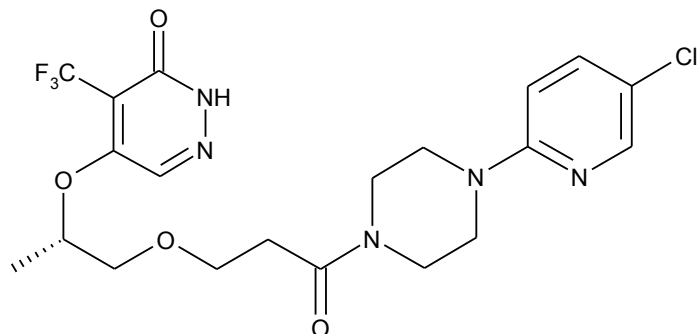
Приклад 538 Ізомер В: 24,5 мг, 5 %, РХ-МС $[M+H]^+$ 481,25, tR =2,848 хв.

Приклад 539 Ізомер А: (S)-5-(1-(3-(4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-ілокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он і

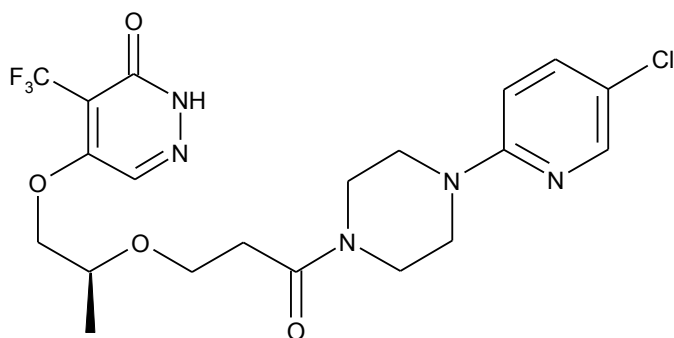
Приклад 539 Ізомер В: (S)-5-(2-(3-(4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он і

Приклад 539 Ізомер С: (R)-5-(2-(3-(4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он і

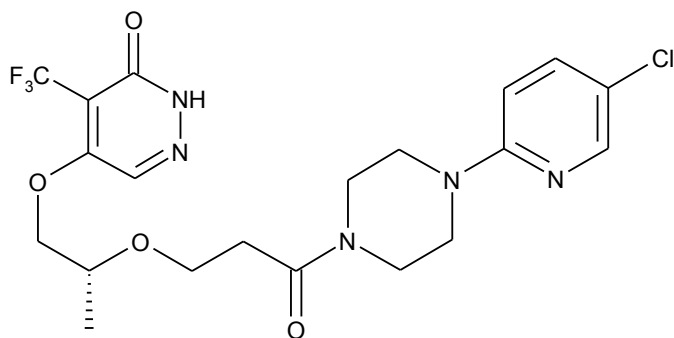
Приклад 539 Ізомер D: (R)-5-(1-(3-(4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-ілокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он



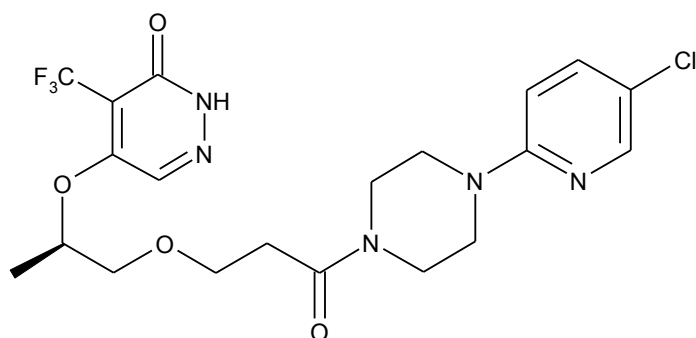
Приклад 539
Ізомер А



Приклад 539
Ізомер В



Приклад 539
Ізомер С



Приклад 539
Ізомер D

5

Стадія 1: 1-[4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-(2-гідроксипропокси)пропан-1-он і 1-(4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-(1-гідроксипропан-2-ілокси)пропан-1-он

Розчин пропан-1,2-діолу (1,9g, 25,3 ммоль, 5,00 екв.), Cs_2CO_3 (3,32 г, 10,2 ммоль, 2,00 екв.) і Проміж. спол.-A22 (1,3 г, 5,1 ммоль, 1,00 екв.) в АСН (40 мл) перемішували протягом 6 годин при 75 °С. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$, з отриманням 800 мг (48 %) суміші зазначених у заголовку сполук у вигляді жовтої олії. РХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 328,14.

Стадія 2: 5-[(1-[3-[4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]пропан-2-іл)окси]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он і 5-(2-(3-(4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропокси)-4-(трифторметил)-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піридазин-3(2H)-он

Розчин суміші 1-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-(2-гідроксипропокси)пропан-1-ону і 1-(4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-(1-гідроксипропан-2-ілокси)пропан-1-ону (800 мг, 2,43 ммоль, 1 екв.), Cs_2CO_3 (2,38 г, 7,32 ммоль, 3 екв.) і Проміж. спол.-A6 (2,38 г, 7,32 ммоль, 3,00 екв.) в ДМФА (30 мл) перемішували 6 год. при 80 °С. Тверді речовини відфільтрували, і отриманий розчин екстрагували EtOAc (3 × 60 мл), і органічні шари об'єднували. Розчин

висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 1 г (66 %) зазначених у заголовку сполук у вигляді жовтої олії. PX-МС $[M+H]^+$ 620,23.

Стадія 3: (S)-5-(1-(3-(4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-ілокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он і (S)-5-(2-(3-(4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он і (R)-5-(2-(3-(4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он і (R)-5-(1-(3-(4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-ілокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он

Розчин суміші 5-[(1-[3-[4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]пропан-2-іл)окси]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону і суміші 5-(2-[3-[4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]пропокси)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (750,0 мг, 1,21 ммоль, 1,00 екв.) і ТФО (4 мл) в ДХМ (20 мл) перемішували протягом 1 год. при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H_2O/ACN , і залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ (CHIRALPAK ID-3, колонка 3 мкм, $0,46 \times 10$ см, елюючи MtBE (3 % $iPrNH_2$):MeOH=80:20, при швидкості потоку 1 мл/хв) з отриманням ізомеру А і D і препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ (CHIRALPAK IG-3, колонка 3 мкм, $0,46 \times 10$ см, елюючи MtBE (3 % $iPrNH_2$):MeOH=80:20, при швидкості потоку 1,0 мл/хв) з отриманням ізомеру В і С. Абсолютна стереохімія прикладу 539 ізомеру А і D була визначена за аналогією з прикладом 513А на підставі активності PARP7 більш активного енантіомера і за аналогією з дифрактограмою XRPD прикладу 513А. Абсолютна стереохімія енантіомерів ізомерів В і С визначена довільно.

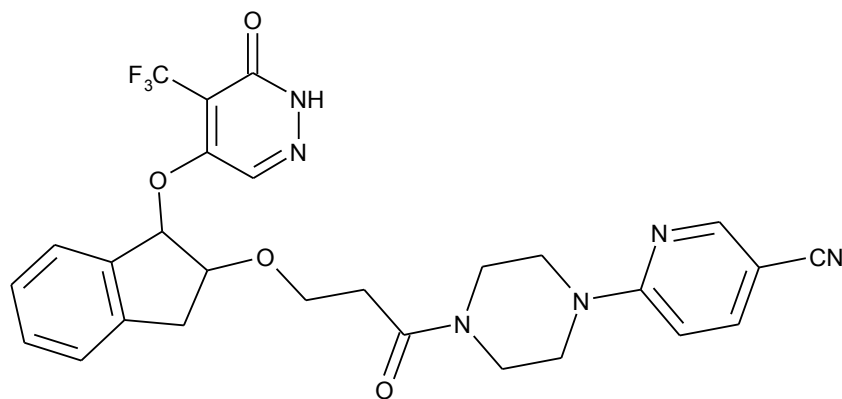
Приклад 539 Ізомер А: 57,4 мг, 29 %, PX-МС $[M+H]^+$ 490,20. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,21 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,53 (дд, $J=9,1$, 2,7 Гц, 1H), 6,79 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 5,13-5,06 (м, 1H), 3,85 – 3,78 (м, 1H), 3,75 – 3,54 (м, 7H), 3,51 – 3,48 (м, 4H), 2,62 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,34 (д, $J=6,3$ Гц, 3H). $tR=2,064$ хв

Приклад 539 Ізомер В: ЖХ-МС $[M+H]^+$ 490,20, 1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,18 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,53 (дд, $J=9,1$, 2,7 Гц, 1H), 6,79 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 4,40 – 4,31 (м, 2H), 3,93 – 3,79 (м, 3H), 3,78 – 3,65 (м, 4H), 3,56 – 3,45 (м, 4H), 2,65 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,24 (д, $J=6,4$ Гц, 3H). $tR=2,485$ хв.

Приклад 539 Ізомер С: 28,2 мг, 14 %, PX-МС $[M+H]^+$ 490,20, $tR=3,126$ хв.

Приклад 539 Ізомер D: 26,7 мг, 14 %, PX-МС $[M+H]^+$ 490,20, $tR=3,919$ хв.

Приклад 540: 6-(4-[3-[(1-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)окси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: 6-(4-[3-[(1-гідрокси-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)окси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил

Розчин 2,3-дигідро-1H-інден-1,2-діолу (900 мг, 5,99 ммоль, 3,00 екв.), Проміж. спол.-A25 (500 мг, 2,06 ммоль, 1,00 екв.) і Cs_2CO_3 (4000 мг, 12,28 ммоль, 6,00 екв.) у ACN (20 мл) перемішували протягом 2 год. при 35 °C, а потім тверді речовини відфільтрували і отриманий розчин концентрують у вакуумі, а потім залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H_2O/ACN , з отриманням 620 мг (77 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PX-МС $[M+H]^+$ 393,19.

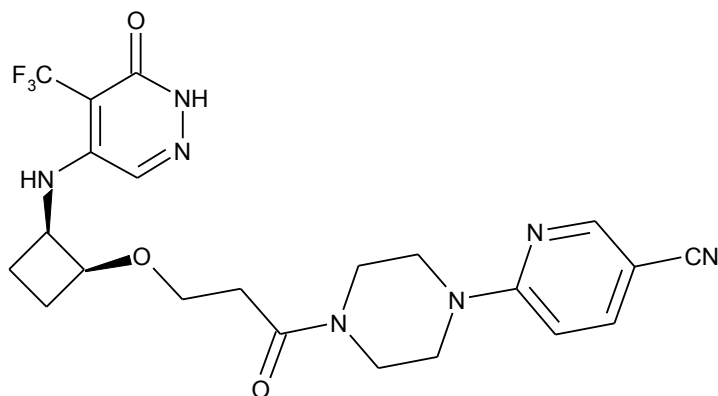
Стадія 2: 6-(4-[3-[(1-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)окси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил

Розчин 6-(4-[3-[(1-гідрокси-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл) окси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу (150 мг, 0,38 ммоль, 1 екв.), Cs₂CO₃ (249,1 мг, 0,76 ммоль, 2 екв.) і Проміж. спол.-А6 (188,5 мг, 0,57 ммоль, 1,5 екв.) в ACN (2 мл) перемішували протягом 1 год. при 60 °С, а потім тверді речовини відфільтрували, і отриманий розчин концентрували у вакуумі. Залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 180 мг (69 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС [M+H]⁺ 685,27.

Стадія 3: 6-(4-[3-[(1-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)окси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил

Розчин 6-(4-[3-[(1-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)окси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу (80 мг, 0,16 ммоль, 1 екв.) і ТФО (0,5 мл) в ДХМ (2 мл) перемішували протягом 30 хв при кімн. темп., а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі, а потім залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (3,7 мг, 6 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС [M+H]⁺ 555,15. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,43 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,78 (дд, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,32-7,26 (м, 3H), 6,83 (дд, J=9,1, 0,9 Гц, 1H), 5,63 (к, J=5,3 Гц, 1H), 5,16 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,08-3,88 (м, 2H), 3,78-3,59 (м, 8H), 3,36 (д, J=16,4 Гц, 1H), 3,28 (дд, J=16,3, 4,9 Гц, 1H), 2,73-2,50 (м, 2H).

Приклад 541: 6-(4-[3-[(1S, 2R)-2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]циклобутокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: 5-[[[(2S)-2-Гідроксициклобутил]аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин Проміж. спол.-А6 (1,3 г, 3,95 ммоль, 1 екв.), (1R, 2S)-2-аміноциклобутан-1-олу гідрохлориду (0,5 г, 4,05 ммоль, 1,02 екв.), TEA (0,8 г, 7,91 ммоль, 2,00 екв.) у EtOH (20 мл) перемішували протягом 1 год. при 60 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1/4), з отриманням 900 мг (60 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС [M+H]⁺ 380,15.

Стадія 2: Метил-3-[(1S, 2R)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]циклобутокси]пропаноат

Розчин 5-[[[(2S)-2-гідроксициклобутил]аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (900 мг, 2,37 ммоль, 1 екв.), Cs₂CO₃ (1500 мг, 4,60 ммоль, 1,94 екв.), метилпропіл-2-еноату (412 мг, 4,79 ммоль, 2,02 екв.) у ACN (20 мл) перемішували протягом 6 годин при кімн. темп. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1/4), з отриманням 750 мг (68 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС [M+H]⁺ 466,19.

Стадія 3: Метил-3-[(1S, 2R)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]циклобутокси]пропаноат

Розчин метил-3-[(1S, 2R)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]циклобутокси]пропаноату (750 мг, 1,61 ммоль, 1 екв.), ТФО (1 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 16 год. при кімн. темп. Отриману суміш

концентрували у вакуумі з отриманням 770 мг неочищеного зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС $[M+H]^+$ 336,11.

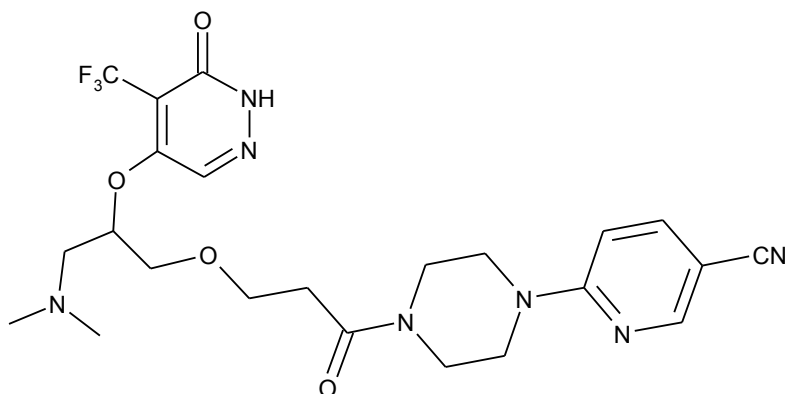
Стадія 4: Синтез 3-[(1S, 2R)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]циклобутокси]пропанової кислоти

Розчин метил-3-[(1S, 2R)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]циклобутокси]пропаноату (770 мг, 2,30 ммоль, 1 екв.), LiOH·H₂O (290 мг, 6,91 ммоль, 3,01 екв.) у MeOH (10 мл) перемішували протягом 3 год. при кімн. темп. Значення pH розчину доводили до 4 за допомогою HCl (1 моль/л). Отриману суміш концентрували у вакуумі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 340 мг (46 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС $[M+H]^+$ 322,09.

Стадія 5: 6-(4-[3-[(1S, 2R)-2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]циклобутокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил

Розчин 3-[(1S, 2R)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]циклобутокси]пропанової кислоти (300 мг, 0,93 ммоль, 1 екв.), НАТУ (389,5 мг, 1,02 ммоль, 1,10 екв.), Проміж. спол.-А4 (193,7 мг, 1,03 ммоль, 1,10 екв.), DIPEA (242,3 мг, 1,87 ммоль, 2,01 екв.) в ДМФА (5 мл) перемішували протягом 1 год. при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, а потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (154,5 мг, 34 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС $[M+H]^+$ 492,2. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,60 (с, 1H), 8,52 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 6,95 (д, J=9,1 Гц, 1H), 6,66 – 6,57 (м, 1H), 4,37-4,34 (м, 1H), 4,33 – 4,20 (м, 1H), 3,77 – 3,55 (м, 10H), 2,64 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,21 – 2,06 (м, 2H), 2,10 – 1,93 (м, 1H), 1,80 (м, 1H).

Приклад 542: 6-(4-[3-[3-(диметиламіно)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: Трет-бутил-3-[3-(диметиламіно)-2-гідроксипропокси]пропаноат

Розчин 3-(диметиламіно)пропан-1,2-діолу (2,38 г, 19,97 ммоль, 1 екв.), трет-бутилпроп-2-еноату (2,6 г, 0,02 ммоль, 1 екв.) і Cs₂CO₃ (9,8 г, 30,08 ммоль, 1,51 екв.) у ACN (30 мл) перемішували протягом 3 год. при кімн. темп. Тверді речовини відфільтрували, і отриману суміш концентрували з отриманням 400 мг (8 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді олії. РХ-МС $[M+H]^+$ 248,18.

Стадія 2: 3-[3-(диметиламіно)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]пропаноат

Розчин трет-бутил-3-[3-(диметиламіно)-2-гідроксипропокси]пропаноату (400 мг, 1,62 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-А6 (531,7 мг, 1,62 ммоль, 1,00 екв.), Cs₂CO₃ (790,4 мг, 2,43 ммоль, 1,5 екв.) у ДМФА (5 мл) перемішували протягом 3 год. при 100 °C. Потім реакційну суміш погасили додаванням 20 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3 × 10 мл EtOA, і залишок очищали хроматографією на силікагелі EtOAc/петролейним етером (2/3) з отриманням 116 мг (13 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді олії жовтого кольору. РХ-МС $[M+H]^+$ 540,30.

Стадія 3: 3-[3-(диметиламіно)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]пропанова кислота

Розчин трет-бутил-3-[3-(диметиламіно)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]пропаноату (116 мг, 0,21 ммоль, 1 екв.), 2,2,2-трифторацетальдегіду (1 мл) в ДХМ (4 мл) перемішували протягом 4 год.

при кімн. темп. Отриману суміш концентрували з отриманням 72 мг (95 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС $[M+H]^+$ 354,05.

Стадія 4: 6-(4-[3-[3-(диметиламіно)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил

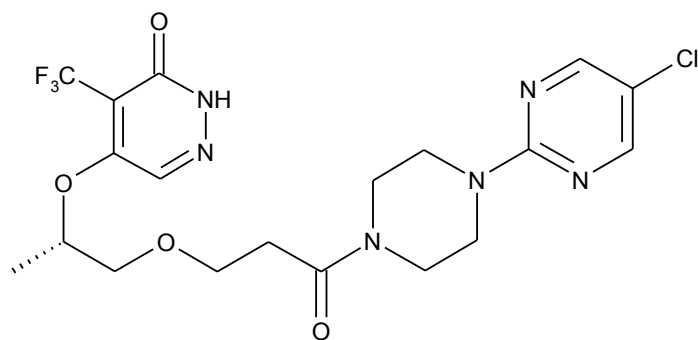
5 Розчин 3-[3-(диметиламіно)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил (72 мг, 0,20 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-А4 (38,4 мг, 0,20 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (77,5 мг, 0,20 ммоль, 1 екв.), DIPEA (79,0 мг, 0,61 ммоль, 3 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 2 год. при кімн. темп. Потім реакційну суміш погасили додаванням 10 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3 × 5 мл EtOA. Органічні шари об'єднували і концентрували. Залишок наносили на силікагелеву колонку з ДХМ/MeOH (6/1), і неочищений продукт додатково очищали препаративною ВЕРХ з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (7,1 мг, 7 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС $[M+H]^+$ 524,10. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,43 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,78 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,87 (д, J=9,2 Гц, 1H), 5,16 (д, J=7,4 Гц, 1H), 3,88 – 3,79 (м, 1H), 3,83 – 3,58 (м, 12H), 2,79 – 2,60 (м, 3H), 2,57 (дд, J=13,8, 3,5 Гц, 1H), 2,41 (с, 1H), 2,30 (с, 6H).

15 Приклад 543 Ізомер А: (S)-5-(1-(3-(4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-ілокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он і

Приклад 543 Ізомер В: (S)-5-(2-(3-(4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он і

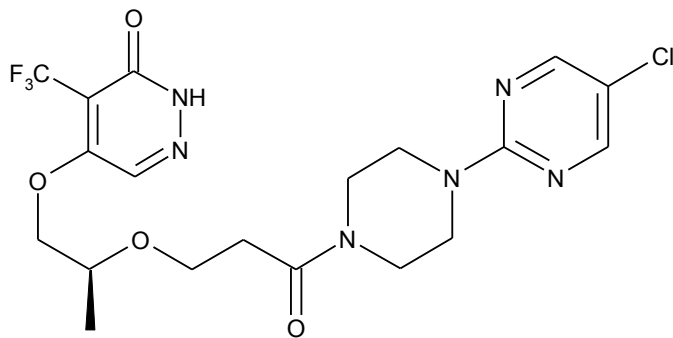
20 Приклад 543 Ізомер С: (R)-5-(2-(3-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он і

Приклад 543 Ізомер D: (R)-5-(1-(3-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-ілокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он

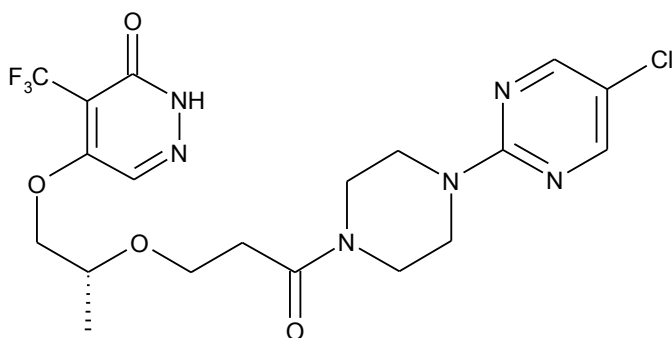


Приклад 543
Ізомер А

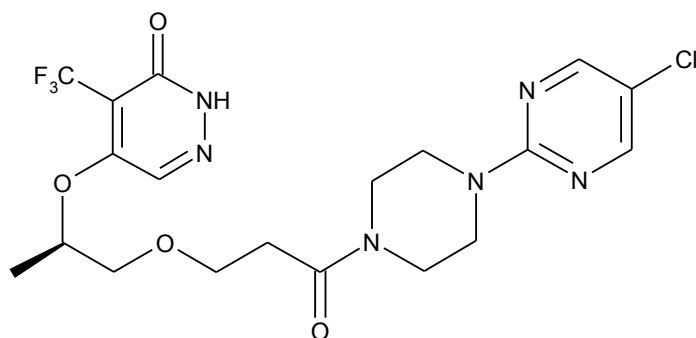
25



Приклад 543
Ізомер В



Приклад 543
Ізомер C



Приклад 543
Ізомер D

5 Стадія 2: 1-[4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-(2-гідроксипропокси)пропан-1-он і 1-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-(1-гідроксипропан-2-ілокси)пропан-1-он

Розчин Проміж. спол.-A23 (1,5 г, 5,94 ммоль, 1 екв.), Cs₂CO₃ (3,9 г, 11,87 ммоль, 2 екв.) і пропан-1,2-діолу (2,3 г, 30,21 ммоль, 5,09 екв.) у ACN (40 мл) перемішували протягом 4 год. при 75 °C. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 1,4 г (72 %) суміші зазначених в заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин. PX-МС [M+H]⁺ 329,12.

10 Стадія 3: 5-[(1-[3-[4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]пропан-2-іл)окси]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он і 5-(2-(3-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропокси)-4-(трифторметил)-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піридазин-3(2H)-он

15 Розчин суміші 1-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-(2-гідроксипропокси)пропан-1-ону і 1-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-(1-гідроксипропан-2-ілокси)пропан-1-ону (1,4 г, 4,26 ммоль, 1 екв.), Cs₂CO₃ (4,2 г, 12,77 ммоль, 3 екв.) і Проміж. спол.-A6 (4,2 г, 12,77 ммоль, 3,00 екв.) в ДМФА (30 мл) перемішували протягом 4 год. при 80 °C. Тверді речовини відфільтрували, і отриманий розчин погасили 50 мл води і екстрагували EtOAc (3 × 30 мл). Органічні шари об'єднували, і розчин сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 1,07 г (40 %) суміші зазначених у заголовку сполук у вигляді жовтої олії. PX-МС [M+H]⁺ 621,22.

25 Стадія 4: Суміш (S)-5-(1-(3-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-ілокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-ону, (S)-5-(2-(3-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-ону, (R)-5-(2-(3-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-ону і (R)-5-(1-(3-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-ілокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-ону

30 Розчин суміші 5-(2-[3-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]пропокси)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону і 5-[(1-[3-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]пропан 2-іл)окси]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1 г, 1,60 ммоль, 1,00 екв.), ТФО (4 мл) в ДХМ (20 мл) перемішували протягом 1 год. при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ (CHIRALPAK ID-3, колонка 3

мкм, 0,46 × 10 см, елюючи MtBE (0,01M NH₃):MeOH=80:20, при швидкості потоку 1 мл/хв) з отриманням зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин. Стереохімію ізомеру А і ізомеру D визначали за аналогією з прикладом 513A на підставі активності PARP7 більш сильного енантіомера і за аналогією з дифрактограмою прикладу 513A.

Абсолютна стереохімія для ізомеру В і С була визначена довільно. (Положення метильної групи підтверджено ¹H-ЯМР).

Приклад 543 Ізомер А: 102,8 мг, 26 %, РХ-МС [M+H]⁺ 491,1 ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,31 (с, 2H), 8,21 (с, 1H), 5,11 (т, J=6,7 Гц, 1H), 3,88 – 3,53 (м, 12H), 2,63 (т, J=5,8 Гц, 2H), 1,34 (д, J=6,3 Гц, 3H), tR=2,283 хв.

Приклад 543 Ізомер В: 95,9 мг, 24 %, РХ-МС [M+H]⁺ 491,1. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,30 (с, 2H), 8,19 (с, 1H), 4,43 – 4,29 (м, 2H), 3,93 – 3,86 (м, 2H), 3,86 – 3,74 (м, 5H), 3,93 – 3,86 (м, 4H), 2,65 (т, J=6,0 Гц, 2H), 1,24 (д, J=6,4 Гц, 3H). tR=2,890 хв.

Приклад 543 Ізомер С: 87,6 мг, 21 %, РХ-МС [M+H]⁺ 491,1, tR=3,584 хв.

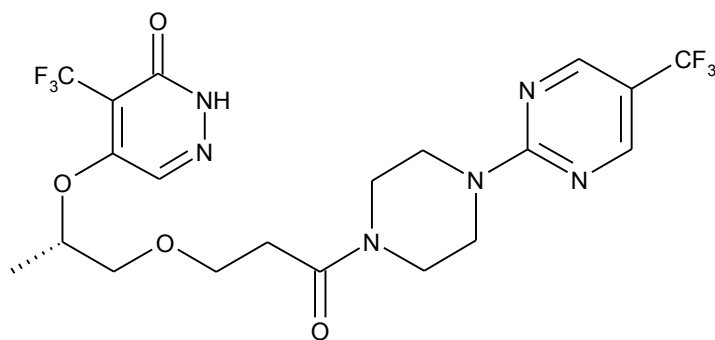
Приклад 543 Ізомер D: 91,8 мг, 23 %, РХ-МС [M+H]⁺ 491,1, tR=6,313 хв.

Приклад 544 Ізомер А: (S)-5-(1-(3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-ілокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он і

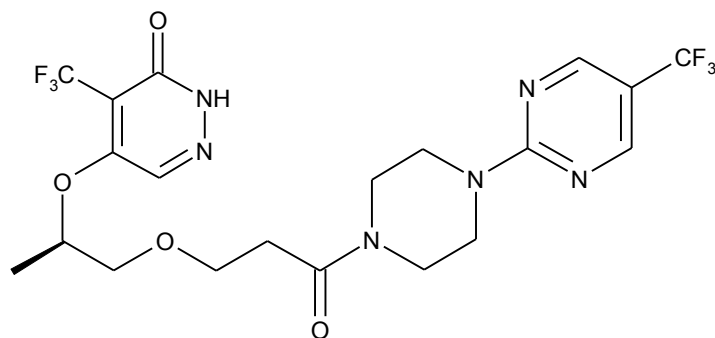
Приклад 544 Ізомер В: (R)-5-(1-(3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-ілокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он і

Приклад 544 Ізомер С: (S)-5-(2-(3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он і

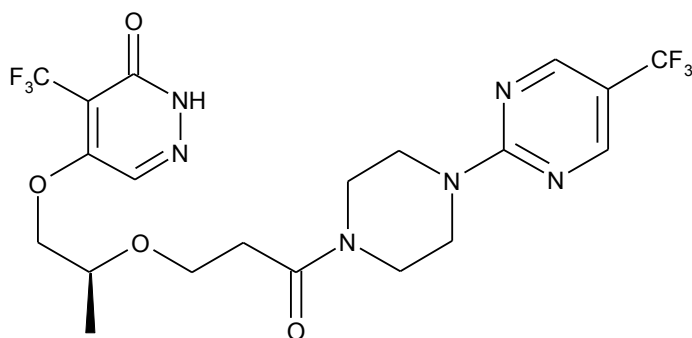
Приклад 544 Ізомер D: (R)-5-(2-(3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он



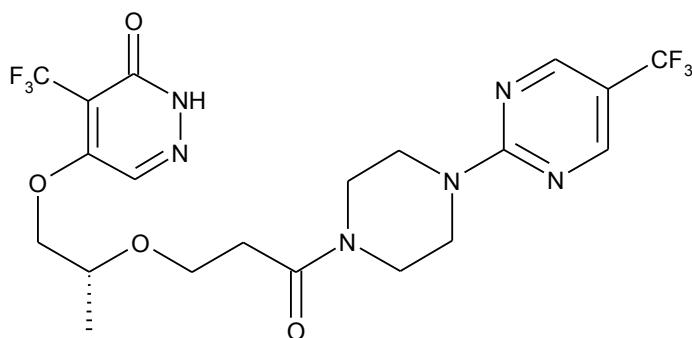
Приклад 544
Ізомер А



Приклад 544
Ізомер В



Приклад 544
Ізомер С



Приклад 544

Ізомер D

5 Стадія 1: Суміш 3-(2-гідроксипропокси)-1-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-ону і 3-(1-гідроксипропан-2-ілокси)-1-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-ону

Розчин Проміж. спол.-A21 (1 г, 3,49 ммоль, 1,00 екв.), пропан-1,2-діолу (1,33 г, 17,48 ммоль, 5,00 екв.) і Cs_2CO_3 (2,3 г, 7,06 ммоль, 2,00 екв.) у ACN (30 мл) перемішували протягом 8 год. при 75 °С. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$, з отриманням 930 мг (73 %) суміші зазначених у заголовку сполук у вигляді білої твердої речовини. $\text{PX-MC } [\text{M}+\text{H}]^+ 363,17$.

Стадія 2: Суміш 5-(1-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропоксипропан-2-ілокси)-4-(трифторметил)-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піридазин-3(2H)-ону і 5-(2-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропоксипропоксипропан-2-ілокси)-4-(трифторметил)-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піридазин-3(2H)-ону

Розчин суміші 3-(2-гідроксипропокси)-1-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-ону і 3-(1-гідроксипропан-2-ілокси)-1-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-ону (1,3 г, 3,59 ммоль, 1,00 екв.), Проміж. спол.-А6 (1,4 г, 4,26 ммоль, 1,20 екв.) і Cs_2CO_3 (3,5 г, 10,74 ммоль, 3,00 екв.) у ДМФА (15 мл) перемішували протягом 6 годин при 80 °С. Тверді речовини відфільтрували, і отриманий розчин погасили водою (50 мл) і екстрагували EtOAc (3 × 60 мл), і органічні шари об'єднували. Розчин висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc /гексаном (1:1), з отриманням 1,6 г (68 %) зазначених у заголовку сполук у вигляді жовтої олії. PX-MC $[\text{M}+\text{H}]^+$ 655,25.

Стадія 3: (S)-5-(1-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-ілокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он, (R)-5-(1-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-ілокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он, (S)-5-(2-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он і (R)-5-(2-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он

Розчин суміші 5-(1-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-ілокси)-4-(трифторметил)-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піридазин-3(2H)-ону і 5-(2-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропокси)-4-(трифторметил)-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піридазин-3(2H)-ону (1,54 г, 2,35 ммоль, 1 екв.) і ТФО (2 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 0,5 год. при кімн. темп. Після

концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ (Lux Amylose-1, колонка 3 мкм, 4,6 × 100 мм, елюючи EtOH (0,1 % DEA) при швидкості потоку 4 мл/хв). Абсолютну стереохімію ізомеру А і В визначали за аналогією з прикладом 513А на підставі активності PARP7 більш сильного енантіомера і за аналогією з дифрактограмою прикладу 513А. Абсолютна стереохімія для ізомеру С і ізомеру D була визначена довільно. (Положення метильної групи підтверджено ¹H-ЯМР). Ізомери А-D виділяли у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 544 Ізомер А: 102,5 мг, 8 %, РХ-МС [M+H]⁺ 525,25. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,61 (с, 2H), 8,23 (с, 1H), 5,16 – 5,09 (м, 1H), 3,99 – 3,78 (м, 4H), 3,81 – 3,68 (м, 1H), 3,67 (м, 1H), 3,65 – 3,56 (м, 6H), 2,71 – 2,61 (т, J=5,7 Гц, 2H), 1,37 (д, J=6,3 Гц, 3H). tR=1,369 хв.

Приклад 544 Ізомер В: 56,3 мг, 5 %, РХ-МС [M+H]⁺ 525,20, tR=1,636 хв.

Приклад 544 Ізомер С: 39 мг, 3 %, РХ-МС [M+H]⁺ 525,25, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,60 (с, 2H), 8,22 (с, 1H), 4,47 – 4,32 (м, 2H), 4,00 – 3,75 (м, 7H), 3,70–3,68 (м, 4H), 2,68 (т, J=6,0 Гц, 2H), 1,27 (д, J=6,4 Гц, 3H). tR=2,835 хв.

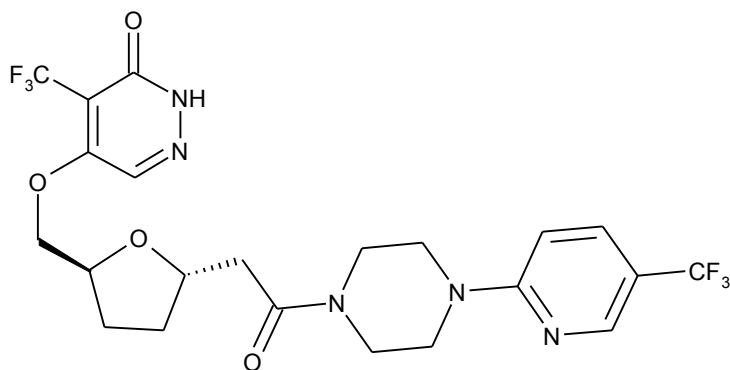
Приклад 544 Ізомер D: 27,2 мг, 2 %, РХ-МС [M+H]⁺ 525,25, tR=2,039 хв.

Приклад 545 Ізомер А: 5-[[[(2S, 5S)-5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл)етил]оксолан-2-іл]метокси]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он і

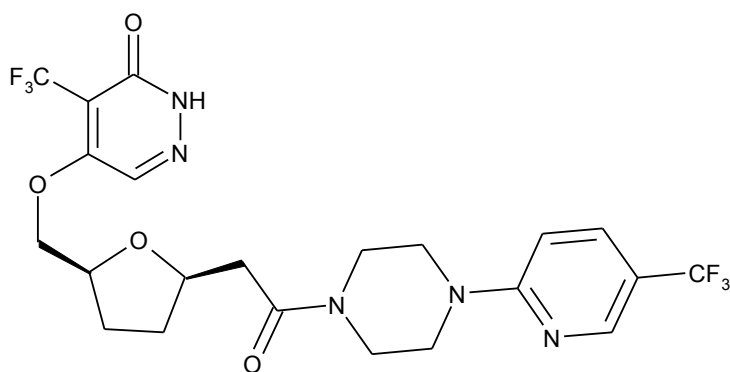
Приклад 545 Ізомер В: 5-[[[(2S, 5R)-5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл)етил]оксолан-2-іл]метокси]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он і

Приклад 545 Ізомер С: 5-[[[(2R, 5R)-5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл)етил]оксолан-2-іл]метокси]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он і

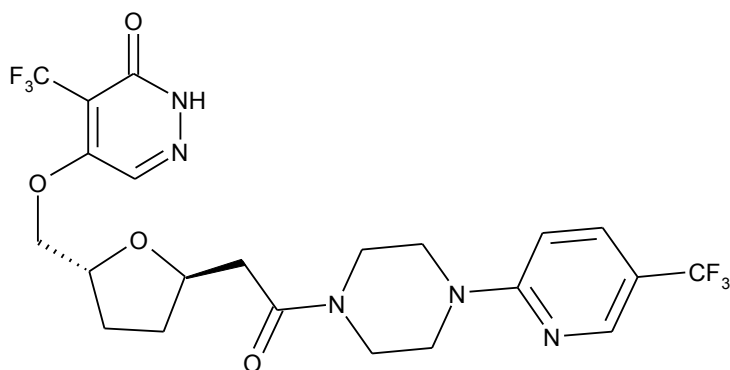
Приклад 545 Ізомер D: 5-[[[(2R, 5S)-5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл)етил]оксолан-2-іл]метокси]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



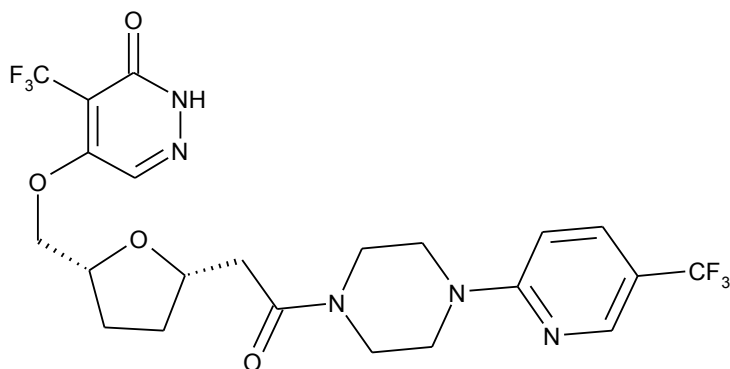
Приклад 545
Ізомер А



Приклад 545
Ізомер В



Приклад 545
Ізомер С



Приклад 545
Ізомер D

5 Стадія 1: 5-[[5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]етил)оксолан-2-іл]метокси]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин Проміж. спол.-A17 (700 мг, 1,87 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-A6 (1849,2 мг, 5,62 ммоль, 3,00 екв.) і Cs₂CO₃ (1,8 г, 5,62 ммоль, 3 екв.) у ACN (10 мл) перемішували протягом 2 год. при 80 °C. Тверді речовини відфільтрували, і отриману суміш концентрували при
10 зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc/петролейним етером (99/1), з отриманням 788 мг (63 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС [M+H]⁺ 666,10.

Стадія 2: 5-[[[(2S, 5S)-5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]етил)оксолан-2-іл]метокси]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он, 5-[[[(2S, 5R)-5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]етил)оксолан-2-іл]метокси]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он, 5-[[[(2R, 5R)-5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]етил)оксолан-2-іл]метокси]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он і 5-[[[(2R, 5S)-5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]етил)оксолан-2-іл]метокси]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он

20 Розчин 5-[[5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]етил)оксолан-2-іл]метокси]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (888 мг, 1,33 ммоль, 1 екв.) і ТФО (2 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 3 год. при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN. Залишок потім додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ (CHIRALPAK IA-3, колонка 3 мкм, 0,46 × 5 см, елюючи гексаном:ДХМ (5:1)/(0,1 % ТЕА):EtOH=85:15, при швидкості потоку 1 мл/хв) з виходом (після довільного визначення стереохімії) зазначених у заголовку сполук.

30 Приклад 545 Ізомер А: 18,4 мг, 3 %, PX-МС [M+H]⁺ 536,30. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,25 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=9,1, 2,5 Гц, 1H), 6,88 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,56 (дд, J=10,7, 3,2 Гц, 1H), 4,47 – 4,23 (м, 3H), 3,72 (тдд, J=17,5, 13,2, 8,4 Гц, 8H), 2,78 (дд, J=15,0, 7,7 Гц, 1H), 2,58 (дд, J=14,9, 4,9 Гц, 1H), 2,27 – 1,90 (м, 2H), 1,98 – 1,88 (м, 1H), 1,83 – 1,66 (м, 1H). tR=2,571 хв.

Приклад 545 Ізомер В: 17,2 мг, 2 %, PX-МС [M+H]⁺ 536,30. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,38 (дт, J=2,7, 0,9 Гц, 1H), 8,23 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 6,90 (д, J=9,1 Гц,

1H), 4,54 – 4,31 (м, 4H), 3,86 – 3,66 (м, 8H), 3,71 – 3,57 (м, 2H), 2,83 (дд, J=14,5, 7,8 Гц, 1H), 2,59 (дд, J=14,5, 4,8 Гц, 1H), 2,33 – 2,12 (м, 2H), 2,01 – 1,65 (м, 2H), tR=3,197 хв.

Приклад 545 Ізомер С: 16,7 мг 2 %, РХ-МС [M+H]⁺ 536,30, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,37 (дт, J=2,8, 0,9 Гц, 1H), 8,25 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,80 – 7,70 (м, 1H), 6,88 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,56 (дд, J=10,7, 3,2 Гц, 1H), 4,47 – 4,23 (м, 3H), 3,72 (тдд, J=17,5, 13,2, 8,4 Гц, 8H), 2,78 (дд, J=14,9, 7,7 Гц, 1H), 2,58 (дд, J=14,9, 4,9 Гц, 1H), 2,27 – 2,08 (м, 2H), 2,02 – 1,89 (м, 1H). 1,83 – 1,64 (м, 1H), tR=5,305 хв.

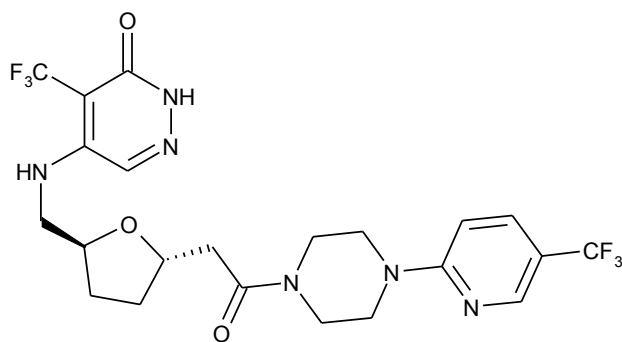
Приклад 545 Ізомер D: 18,4 мг, 3 %, РХ-МС [M+H]⁺ 536,30, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,38 (дт, J=2,7, 1,0 Гц, 1H), 8,22 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=9,1, 2,6 Гц, 1H), 6,90 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,54 – 4,31 (м, 4H), 3,86 – 3,63 (м, 8H), 2,83 (дд, J=14,6, 7,7 Гц, 1H), 2,59 (дд, J=14,5, 4,8 Гц, 1H), 2,33 – 2,17 (м, 2H), 2,01 – 1,65 (м, 2H), tR=6,548 хв.

Приклад 546 Ізомер А: 5-([[(2S, 5S)-5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл)етил]оксолан-2-іл]метил]аміно)-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он і

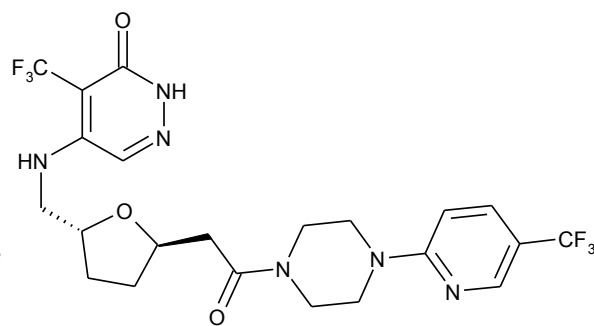
Приклад 546 Ізомер В: 5-([[(2R, 5R)-5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл)етил]оксолан-2-іл]метил]аміно)-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он і

Приклад 546 Ізомер С: 5-([[(2S, 5R)-5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл)етил]оксолан-2-іл]метил]аміно)-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он і

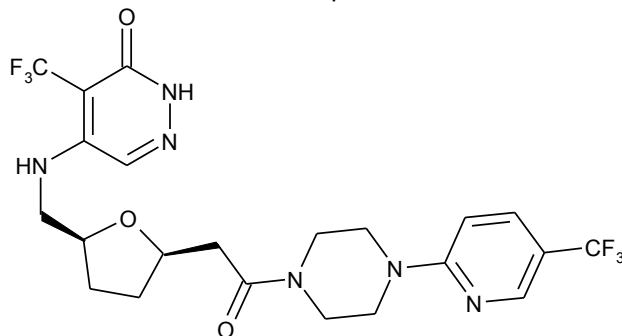
Приклад 546 Ізомер D: 5-([[(2R, 5S)-5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл)етил]оксолан-2-іл]метил]аміно)-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



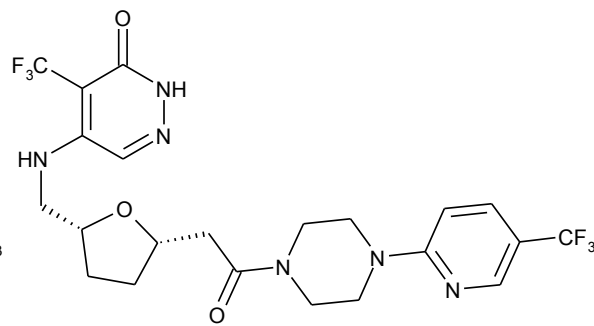
Приклад 546
Ізомер А



Приклад 546
Ізомер D



Приклад 546
Ізомер С



Приклад 546
Ізомер D

Стадія 1: 2-[5-(азидометил)оксолан-2-іл]-1-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]етан-1-он.

Розчин Проміж. спол.-А17 (1 г, 2,68 ммоль, 1 екв.), DPPA (3,7 г, 13,44 ммоль, 5,02 екв.) і DBU (1,2 г, 8,03 ммоль, 3 екв.) перемішували протягом 2 днів при 80 °С. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали силікагелевою хроматографією ЕтОAc/петролейним етером (2/3) з отриманням 500 мг (47 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС [M+H]⁺ 399,17.

Стадія 2: 2-[5-(амінометил)оксолан-2-іл]-1-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]етан-1-он

Розчин 2-[5-(азидометил)оксолан-2-іл]-1-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]етан-1-ону (550 мг, 1,38 ммоль, 1 екв.), Pd/C (100 мг, 0,94 ммоль, 0,68 екв.) в MeOH перемішували протягом 2 год при кімн. темп. в атмосфері H₂ (г). Тверді речовини

відфільтрували, і отриману суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням 360 мг (70 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС $[M+H]^+$ 373,19.

Стадія 3: 5-([5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]етил)оксолан-2-іл]метил)аміно)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин Проміж. спол.-А6 (317,8 мг, 0,97 ммоль, 1,00 екв.), 2-[5-(амінометил)оксолан-2-іл]-1-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]етан-1-ону (360 мг, 0,97 ммоль, 1 екв.), ТЕА (195,6 мг, 1,93 ммоль, 2 екв.) в EtOH (10 мл) перемішували протягом 2 год при 50 °С. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску, і залишок наносили на силікагелеву колонку з ДХМ/МеОН (9/1) з отриманням 520 мг (81 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС $[M+H]^+$ 665,26.

Стадія 4: 5-([[(2S,5S)-5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]етил)оксолан-2-іл]метил]аміно)-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он, 5-([[(2R,5R)-5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]етил)оксолан-2-іл]метил]аміно)-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он, 5-([[(2S,5R)-5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]етил)оксолан-2-іл]метил]аміно)-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он і 5-([[(2R,5S)-5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]етил)оксолан-2-іл]метил]аміно)-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин 5-([5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]етил)оксолан-2-іл]метил)аміно)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (520 мг, 0,78 ммоль, 1 екв.) і 2,2,2-трифторацетальдегіду (2 мл, 0,02 ммоль, 0,03 екв.) в ДХМ (8 мл) перемішували протягом 5 год при кімн. темп. Після концентрування при зниженому тиску залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H_2O/ACN . Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ (CHIRALPAK ІЕ-3, Колонка 3 мкм, 0,46 x 10 см, елюючи (Нех: ДХМ=5:1) (0,1 % DEA):EtOH=50:50, при швидкості потоку 1 мл/хв) з виходом (після довільного визначення стереохімії) зазначених у заголовку сполук.

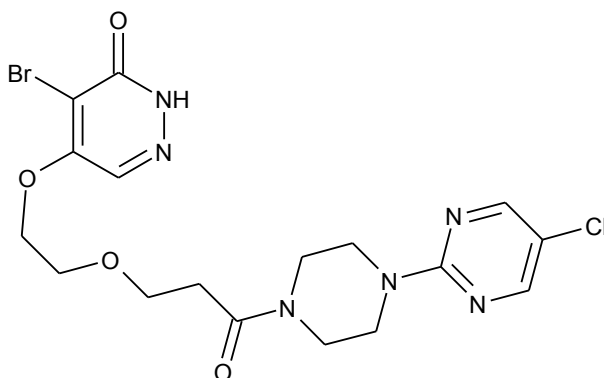
Приклад 546 Ізомер А: 16,4 мг, 4 %, РХ-МС $[M+H]^+$ 535,10, 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,41 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,83 (дд, J = 9,0, 2,6 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 4,17 (к, J = 6,3 Гц, 1H), 4,08 – 3,90 (м, 1H), 3,76 – 3,35 (м, 10H), 2,62 (дд, J = 15,3, 6,4 Гц, 1H), 2,45 – 2,35 (м, 1H), 2,05 – 1,89 (м, 2H), 1,70 (дк, J = 12,1, 6,4 Гц, 1H), 1,62 – 1,47 (м, 1H). tR = 2,294 хв.

Приклад 546 Ізомер В: 27,2 мг, 7 %, РХ-МС $[M+H]^+$ 535,10, 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,38 (с, 1H), 8,42 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,82 (дд, J = 9,1, 2,6 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 4,27 (к, J = 6,4 Гц, 1H), 4,18 – 4,10 (м, 1H), 3,85 – 3,45 (м, 10H), 2,69 (дд, J = 15,1, 6,5 Гц, 1H), 2,50 – 2,39 (м, 1H), 2,09 (дд, J = 11,2, 6,6 Гц, 1H), 2,18-1,90 (м, 2H), 1,78-1,60 (м, 2H). tR = 2,793 хв.

Приклад 546 Ізомер С: 40,6 мг, 10 %, РХ-МС $[M+H]^+$ 535,10, 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,39 (с, 1H), 8,42 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,82 (дд, J = 9,2, 2,6 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 4,25 (к, J = 6,3 Гц, 1H), 4,18 – 4,10 (м, 1H), 3,80 - 3,40 (м, 10H), 2,69 (дд, J = 15,2, 6,5 Гц, 1H), 2,49 – 2,39 (м, 1H), 2,08 – 1,90 (м, 2H), 1,80 – 1,60 (м, 2H). tR = 3,208 хв.

Приклад 546 Ізомер D: 11,1 мг, 3 %, РХ-МС $[M+H]^+$ 535,10, 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,41 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,83 (дд, J = 9,1, 2,6 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 4,18 (т, J = 6,6 Гц, 1H), 4,08 – 3,90 (м, 1H), 3,69 – 3,36 (м, 10H), 2,62 (дд, J = 15,4, 6,4 Гц, 1H), 2,41 (дд, J = 15,4, 6,3 Гц, 1H), 2,11 – 1,85 (м, 2H), 1,69 (с, 1H), 1,59 – 1,47 (м, 1H). tR = 4,088 хв

Приклад 547: 4-Бром-5-(2-[3-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксипропокси]етокси)-2,3-дигідропіридазин-3-он

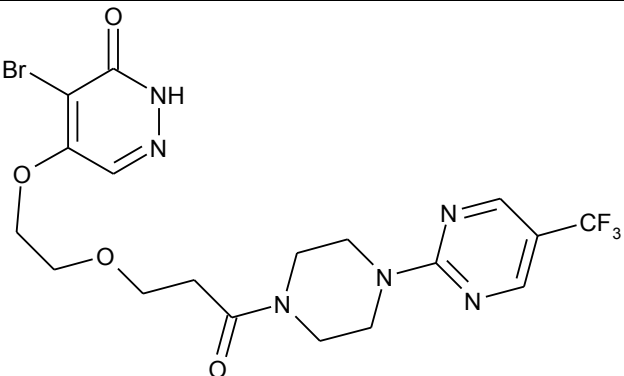


Стадія 1: 4-Бром-5-(2-[3-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]етокси)-2,3-дигідропіридазин-3-он

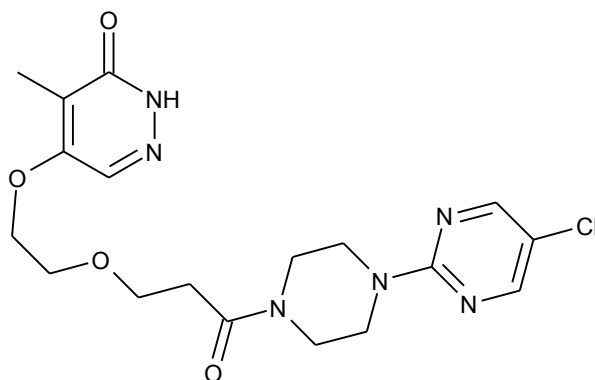
Розчин Проміж. спол.-А14 (150 мг, 0,49 ммоль, 1 екв.), НОВТ (99,0 мг, 0,73 ммоль, 1,5 екв.), EDCI (140,5 мг, 0,73 ммоль, 1,5 екв.), DIPEA (189,4 мг, 1,47 ммоль, 3 екв.) і Проміж. спол.-А3 (97,0 мг, 0,49 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (7 мл, 0,10 ммоль, 0,20 екв.) перемішували протягом 1 год при кімн. темп., а потім отриманий розчин очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, і додатково очищали препаративною ВЕРХ з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (13,3 мг, 6 %). РХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 489,10 $[\text{M}+\text{H}]$, ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,16 (с, 1H), 8,43 (с, 2H), 8,07 (с, 1H), 4,47 - 4,50 (м, 2H), 3,75 - 3,66 (м, 8H), 3,60 - 3,52 (м, 4H), 2,64 (т, J = 6,5 Гц, 2H).

Наступний приклад у Таблиці Е6 був аналогічним чином отриманий із Проміж. спол.-А14 і відповідна Проміж. спол.-А2 відповідно до способу, описаного для прикладу 547.

Таблиця Е6

Приклад	Назва, структура і аналітичні дані	Проміж. спол.
Приклад 548	 4-Бром-5-[2-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)етокси]-2,3-дигідропіридазин-3-он; РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 522,95; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,72 (с, 2H), 8,08 (с, 1H), 4,48-4,45 (м, 2H), 3,84-3,72 (м, 8H), 3,62-3,55 (м, 4H), 2,65 (т, J=6,5 Гц, 2H).	Проміж. спол.-А2 і Проміж. спол.-А14

15 Приклад 549: 5-(2-[3-[4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]етокси)-4-метил-2,3-дигідропіридазин-3-он



20 Стадія 1: 5-(2-[3-[4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]етокси)-4-метил-2,3-дигідропіридазин-3-он

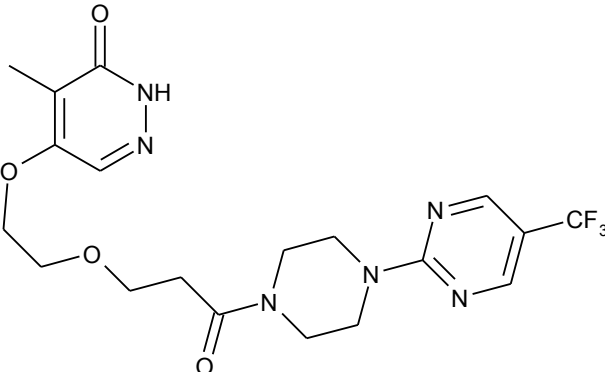
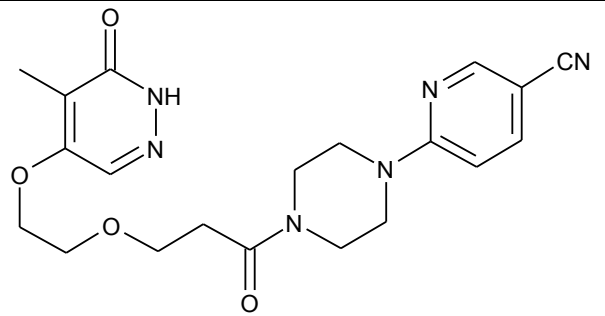
Розчин Проміж. спол.-А15 (300 мг, 1,24 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-А3 (370,0 мг, 1,36 ммоль, 1,1 екв.), DIPEA (480,2 мг, 3,72 ммоль, 3 екв.) і НАТУ (518,0 мг, 1,36 ммоль, 1,1 екв.) в ДМФА (8 мл) перемішували 2 год при 25 °С. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$, і залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (76,3 мг, 15 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 423,15, ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,78 (с, 1H), 8,44

(с, 2H), 8,01 (с, 1H), 4,36 – 4,27 (м, 2H), 3,80 – 3,63 (м, 8H), 3,54 (д, J = 5,8 Гц, 4H), 2,63 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 1,85 (с, 3H).

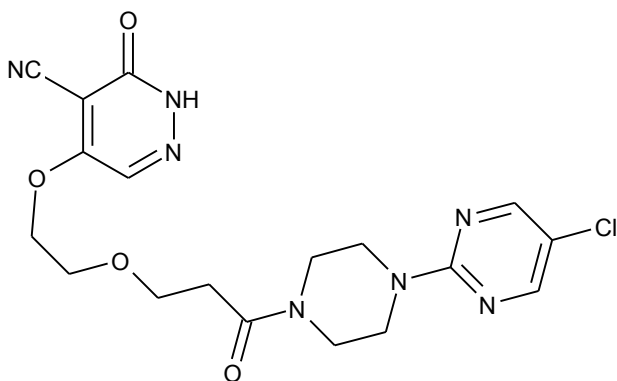
Наведені нижче приклади в Таблиці Е7 були отримані аналогічним чином із Проміж. спол.-А15 і відповідних проміжних сполук відповідно до способу, описаного для прикладу 549.

5

Таблиця Е7

Приклад	Назва, структура і аналітичні дані	Проміж. спол.
Приклад 550	 4-метил-5-[2-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)етокси]-2,3-дигідропіридазин-3-он; РХ-МС: [M+H]⁺ 457,17; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,76 (с, 1H), 8,70 (д, J=0,9 Гц, 2H), 7,99 (с, 1H), 4,30 (дд, J=5,5, 3,4 Гц, 2H), 3,79 (дд, J=15,3, 5,5 Гц, 4H), 3,74 – 3,65 (м, 4H), 3,55 (с, 4H), 2,61 (т, J=6,5 Гц, 2H), 1,83 (с, 3H).	Проміж. спол.-А2 і Проміж. спол.-А15
Приклад 551	 6-[4-(3-[2-[(5-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси]етокси]пропаноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил; РХ-МС: [M+H]⁺ 413,19; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,51 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,88 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,92 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,37 – 4,28 (м, 2H), 3,78 – 3,53 (м, 12H), 2,64 (т, J=6,5 Гц, 2H), 1,86 (с, 3H).	Проміж. спол.-А4 і Проміж. спол.-А15

Приклад 552: 5-(2-[3-[4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]етокси)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-карбонітрил



Стадія 1: 5-(2-[3-[4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]етокси)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-карбонітрил

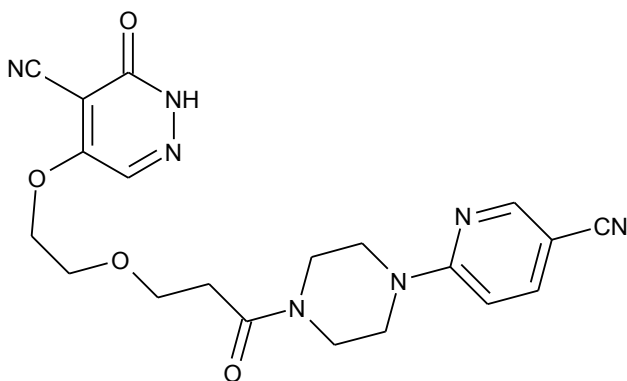
5 Розчин Проміж. спол.-А16 (150 мг, 0,59 ммоль, 1 екв.), EDCI (124,8 мг, 0,65 ммоль, 1,10 екв.), НОВТ (88 мг, 0,65 ммоль, 1,10 екв.) і Проміж. спол.-А3 (130 мг, 0,65 ммоль, 1,10 екв.) в ДМФА (15 мл) перемішували протягом 1,5 год при кімн. темп. Після концентрування при зниженому тиску залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H_2O/ACN , і залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з отриманням (34,8 мг, 14 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС $[M+H]^+$ 433,85, 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,52 (с, 1H), 8,45 (с, 2H), 8,30 (с, 1H), 4,65 – 4,57 (м, 2H), 3,81 – 3,64 (м, 8H), 3,34 (с, 4H), 2,63 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H).

Наступний приклад у Таблиці Е8 був аналогічним чином отриманий із Проміж. спол.-А16 і відповідна Проміж. спол.-А2 відповідно до способу, описаного для прикладу 552.

Таблиця Е8

Приклад	Назва, структура і аналітичні дані	Проміж. спол.
Приклад 553	3-Оксо-5-[2-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)етокси]-2,3-дигідропіридазин-4 карбонітрил; РХ-МС: $[M+H]^+$ 468,2; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,49 (с, 1H), 8,70 (д, $J=0,9$ Гц, 2H), 8,27 (с, 1H), 4,58 (дд, $J=5,1, 3,2$ Гц, 2H), 3,98-3,76 (м, 8H), 3,55 (т, $J=5,3$ Гц, 4H), 2,61 (т, $J=6,4$ Гц, 2H).	Проміж. спол.-А2 і Проміж. спол.-А16

15 Приклад 554: 5-(2-[3-[4-(5-Ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]етокси)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-карбонітрил



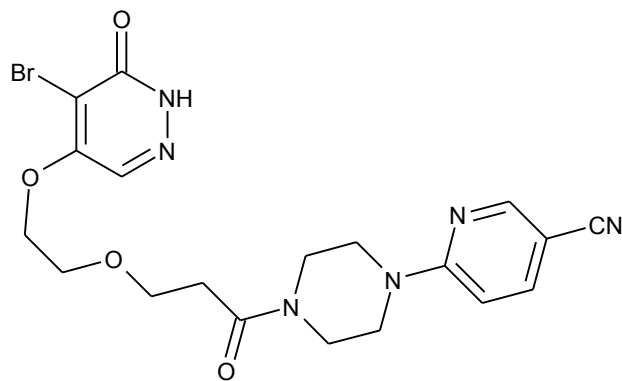
Стадія 1: 5-(2-[3-[4-(5-Ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]етокси)-3-оксо-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-4-карбонітрил

5 Розчин Проміж. спол.-A19 (130 мг, 0,21 ммоль, 1 екв.) і CuCN (40 мг, 0,45 ммоль, 2,09 екв.) в NMP (10 мл) перемішували 1 день при 120 °С. Потім реакційну суміш погасили додавання 20 мл води. Отриманий розчин екстрагували EtOAc і органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, з отриманням 50 мг (42 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС [M+H]⁺ 554,25.

10 Стадія 2: 5-(2-[3-[4-(5-Ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]етокси)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-карбонітрил

15 Розчин 5-(2-[3-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]етокси)-3-оксо-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-4-карбонітрилу (50 мг, 0,09 ммоль, 1 екв.) в HCl/діоксані (2 мл) перемішували протягом 24 год при кімн. темп. Розчинник концентрують у вакуумі, і залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN з подальшим додатковим очищенням препаративною ВЕРХ з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (3,4 мг, 9 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС [M+H]⁺ 424,3, ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,50 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,87 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 4,59 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 3,80 – 3,68 (м, 8H), 3,56 (с, 4H), 2,62 (т, J = 6,4 Гц, 2H).

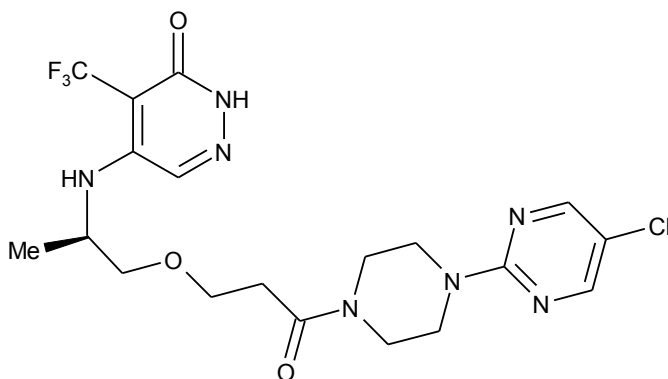
20 Приклад 555: 6-[4-(3-[2-[(5-Бром-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси]етокси]пропанол)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



25 Розчин Проміж. спол.-A19 (170 мг, 0,28 ммоль, 1 екв.) і ТФО (0,7 мл) у ДХМ (7 мл) перемішували протягом 3 год при кімн. темп. Розчинник концентрують у вакуумі, і залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, а потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (38,5 мг, 29 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС [M+H]⁺ 477,31, ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,65 (с, 1H), 8,47 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,85 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 4,44 (дд, J = 5,2, 3,4 Гц, 2H), 3,77 – 3,57 (м, 8H), 3,35-3,30 (м, 4H), 2,60 (т, J = 6,5 Гц, 2H).

30 Приклад 556: 5-[[[(2R)-1-[3-[4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]пропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он

35



Стадія 1: 5-[[[(2R)-1-Гідроксипропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин Проміж. спол.-А6 (1 г, 3,04 ммоль, 1,00 екв.), (2R)-2-амінопропан-1-олу (229 мг, 3,05 ммоль, 1,00 екв.) і TEA (616 мг, 6,09 ммоль, 2,00 екв.) у EtOH (20 мл) перемішували протягом 1 год при 60 °C. Отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 1,03 г (92 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-коричневої олії. PX-MC [M+H]⁺ 368,15.

Стадія 2: Метил-3-[[[(2R)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси]пропаноат

Розчин 5-[[[(2R)-1-гідроксипропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1 г, 2,72 ммоль, 1,00 екв.), метилпропіл-2-еноату (1,17 г, 0,01 ммоль, 5,00 екв.) і Cs₂CO₃ (2,65 г, 8,13 ммоль, 3,00 екв.) у ACN (25 мл) перемішували протягом 3 год при кімн. темп. Тверді речовини відфільтрували і отриманий розчин концентрують у вакуумі, і залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc/петролейним етером (3:7), з отриманням 604 мг (49 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-коричневої олії. PX-MC [M+H]⁺ 454,53.

Стадія 3: Метил-3-[[[(2R)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси]пропаноат

Розчин метил-3-[[[(2R)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси]пропаноату (600 мг, 1,32 ммоль, 1,00 екв.) і ТФО (1,5 мл) у ДХМ (6 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок розчиняли в NH₃ (Г) в MeOH (2 мл, 7М) і перемішували протягом 15 хв при кімн. темп. Отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 400 мг (94 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-коричневої олії. PX-MC [M+H]⁺ 324,11.

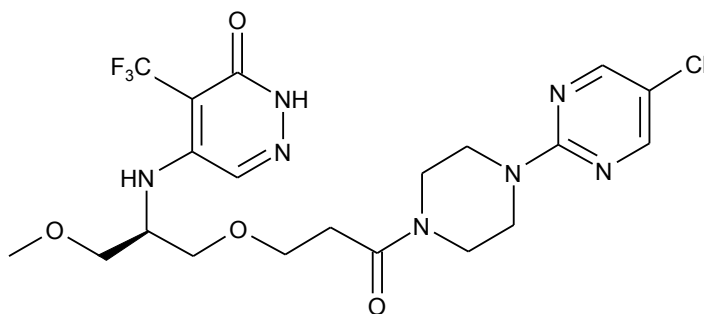
Стадія 4: 3-[[[(2R)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іламіно]пропокси]пропанова кислота

Розчин метил-3-[[[(2R)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси]пропаноату (400 мг, 1,24 ммоль, 1 екв.) і LiOH (148,2 мг, 6,19 ммоль, 5,00 екв.) в MeOH (5 мл) і H₂O (1 мл) перемішували протягом 4 год при кімн. темп., а потім значення рН розчину доводили до 4 за допомогою HCl (1 М). Тверду речовину збирали фільтрацією з отриманням 115 мг (30 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PX-MC [M+H]⁺ 310,10.

Стадія 5: 5-[[[(2R)-1-[3-[4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]пропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин 3-[[[(2R)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси]пропанової кислоти (115 мг, 0,37 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-А3 (73,9 мг, 0,37 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (141,4 мг, 0,37 ммоль, 1,00 екв.) і DIPEA (96,1 мг, 0,74 ммоль, 2,00 екв.) в ДМФА (4 мл) перемішували протягом 40 хв при кімн. темп., а потім отриманий розчин розбавляли 20 мл H₂O, екстрагували 3 x 20 мл EtOAc, і органічний шар об'єднували, промивали 1 x 20 мл сольового розчину і концентрували у вакуумі. Залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PX-MC [M+H]⁺ 490,05, ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,32 (с, 1H), 8,46 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 7,91 (с, 1H), 6,29 (дд, J = 8,4, 4,2 Гц, 1H), 4,19 - 4,10 (м, 1H), 3,74 - 3,62 (м, 6H), 3,53 - 3,48 (м, 6H), 2,59 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 1,15 (д, J = 6,5 Гц, 3H).

Приклад 557: 5-[[[(2R)-1-[3-[4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]-3-метоксипропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



Стадія 1: (2R)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропанова кислота

Розчин (2R)-2-аміно-3-метоксипропанової кислоти гідрохлориду (310 мг, 1,99 ммоль, 1,00 екв.), TEA (500 мг, 4,94 ммоль, 2,00 екв.) і Проміж. спол.-А6 (800 мг, 2,43 ммоль, 1,20 екв.) в EtOH (5 мл) перемішували протягом 1 год при 60 °C, а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 1,2 г неочищеної зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС [M+H]⁺ 412,15.

Стадія 2: 5-[[2(2S)-1-гідрокси-3-метоксипропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин (2R)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропанової кислоти (1,2 г, 2,92 ммоль, 1,00 екв.) в ВНЗ-ТГФ (1М, 20 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп., а потім отриманий розчин погасили додаванням 100 мл води, екстрагували 3 x 100 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок потім очищали хроматографією з оберненою фазою C18, елюючи H₂O/ACN, з отриманням 840 мг (72 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС [M+H]⁺ 398,17.

Стадія 3: Метил-3-[(2R)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси]пропаноат

Розчин 5-[[2(2S)-1-гідрокси-3-метоксипропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (800 мг, 2,01 ммоль, 1,00 екв.), Cs₂CO₃ (1967,4 мг, 6,04 ммоль, 3 екв.) і метилпропіл-2-еноату (1732,8 мг, 20,13 ммоль, 10 екв.) у ACN (10 мл) перемішували протягом 2 год при кімн. темп., а потім тверді речовини відфільтрували. Отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc/петролейним етером, з отриманням 420 мг (43 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС [M+H]⁺ 484,20.

Стадія 4: Метил-3-[(2R)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси]пропаноат

Розчин метил-3-[(2R)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси]пропаноату (400 мг, 0,83 ммоль, 1 екв.) і ТФО (1 мл) в ДХМ (5 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп., а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 500 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної олії жовтого кольору. PX-МС [M+H]⁺ 354,12.

Стадія 5: Метил-3-[(2R)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси]пропаноат

Розчин метил-3-[(2R)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси]пропаноату (500 мг, 1,42 ммоль, 1 екв.) і LiOH (67,8 мг, 2,83 ммоль, 2,00 екв.) в MeOH (10 мл) і H₂O (2 мл) перемішували протягом 2 год при кімн. темп., а потім рН отриманого розчину доводили до 5 за допомогою ТФО і концентрували у вакуумі. Залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, з отриманням 230 мг (48 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС [M+H]⁺ 340,11.

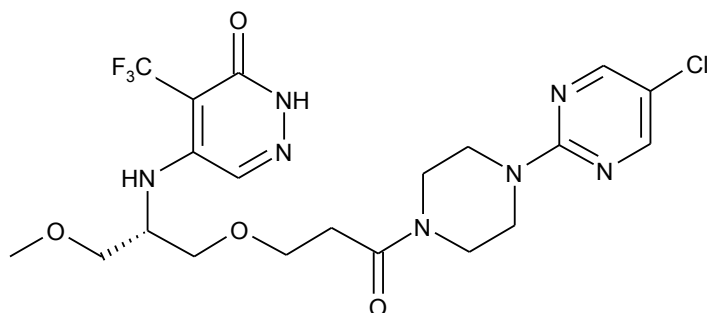
Стадія 6: 5-[[2(2R)-1-[3-[4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]-3-метоксипропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин 3-[(2R)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси]пропанової кислоти (200 мг, 0,59 ммоль, 1 екв.), DIPEA (152,4 мг, 1,18 ммоль, 2 екв.), НАТУ (224,1 мг, 0,59 ммоль, 1 екв.) і Проміж. спол.-А3 (117,1 мг, 0,59 ммоль, 1 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп., а потім отриманий розчин очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (84,2 мг, 27 %) у вигляді

білої твердої речовини. РХ-МС $[M+H]^+$ 520,10, 1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,33 (с, 2H), 7,97 (с, 1H), 4,21 (т, $J = 5,3$ Гц, 1H), 3,86 - 3,51 (м, 14H), 3,38 (с, 3H), 2,70 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H).

Приклад 558: 5-[[[(2S)-1-[3-[4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксипропокси]-3-метоксипропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он

5



Стадія 1: (2R)-2-Аміно-3-метоксипропан-1-ол

10 Розчин (2S)-2-аміно-3-метоксипропанової кислоти (2 г, 16,79 ммоль, 1 екв.) у $BH_3 \cdot TGF$ (20 мл, 1M) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. під час яких реакційну суміш погасили MeOH (20 мл). Отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 2,2 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної безбарвної олії. РХ-МС $[M+H]^+$ 106,08.

Стадія 2: 5-[[[(2R)-1-гідрокси-3-метоксипропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

15 Розчин (2R)-2-аміно-3-метоксипропан-1-олу (500 мг, 4,76 ммоль, 1 екв.), TEA (962,5 мг, 9,51 ммоль, 2,0 екв.) і Проміж. спол.-А6 (1560 мг, 4,74 ммоль, 1,00 екв.) в EtOH (10 мл) перемішували протягом 1 год при 60 °C. Отриманий розчин концентрували у вакуумі, а потім залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc/петролейним етером (1/1), з отриманням 850 мг (45 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС $[M+H]^+$ 398,17.

20 Стадія 3: Метил-3-[(2S)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси]пропаноат

25 Розчин 5-[[[(2R)-1-гідрокси-3-метоксипропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (800 мг, 2,01 ммоль, 1 екв.), Cs_2CO_3 (1967,4 мг, 6,04 ммоль, 3 екв.) і метилпропіл-2-еноату (1732,8 мг, 20,13 ммоль, 10 екв.) у ACN (10 мл) перемішували протягом 2 год при кімн. темп. Тверді речовини відфільтрували, і отриманий розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером, з отриманням 620 мг (64 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС $[M+H]^+$ 484,20.

30 Стадія 4: Метил-3-[(2S)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси]пропаноат

35 Розчин метил-3-[(2S)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси]пропаноату (600 мг, 1,24 ммоль, 1 екв.) і TFO (1 мл) в ДХМ (5 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 650 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС $[M+H]^+$ 354,12.

Стадія 5: 3-[(2S)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси]пропанова кислота

40 Розчин метил-3-[(2S)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси]пропаноату (600 мг, 1,70 ммоль, 1 екв.) і LiOH (406,7 мг, 16,98 ммоль, 10 екв.) в MeOH (10 мл) і H_2O (2 мл) перемішували протягом 2 год при кімн. темп., а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H_2O/CH_3CN , з отриманням 260 мг (45 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС $[M+H]^+$ 340,11.

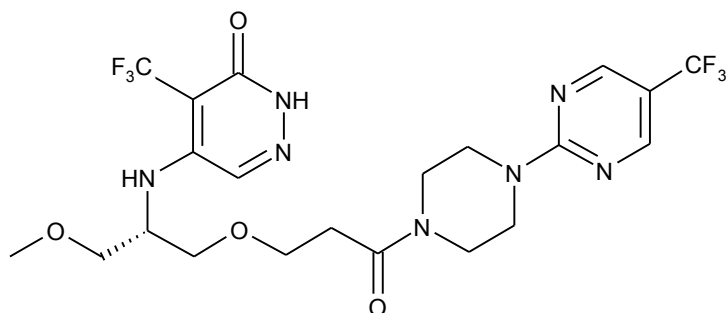
45 Стадія 6: 5-[[[(2S)-1-[3-[4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксипропокси]-3-метоксипропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он

50 Розчин 3-[(2S)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси]пропанової кислоти (250 мг, 0,74 ммоль, 1 екв.), HATU (280,2 мг, 0,74 ммоль, 1,0 екв.), DIPEA (190,5 мг, 1,47 ммоль, 2,0 екв.) і Проміж. спол.-А3 (146,4 мг, 0,74 ммоль, 1 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп., а потім отриманий розчин очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H_2O/ACN . Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (121 мг, 32 %) у вигляді

білої твердої речовини. РХ-МС $[M+H]^+$ 520,05. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,33 (с, 2H), 7,96 (с, 1H), 4,21 (т, $J = 5,3$ Гц, 1H), 3,84-3,55 (м, 14H), 3,38 (с, 3H), 2,72 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H).

Приклад 559: 5-[[[(2S)-1-метокси-3-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)пропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он

5



Розчин 3-[(2S)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси]пропанової кислоти (Приклад 558, стадія 5; 100 мг, 0,29 ммоль, 1 екв.), НАТУ (112,1 мг, 0,29 ммоль, 1,0 екв.), Проміж. спол.-А2 (68,4 мг, 0,29 ммоль, 1 екв.) і DIPEA (76,2 мг, 0,59 ммоль, 2,0 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Отриманий розчин очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H_2O/ACN , після чого концентрували при зниженому тиску. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (56,7 мг, 35 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС $[M+H]^+$ 554,30. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,61 (д, $J = 0,9$ Гц, 2H), 7,98 (с, 1H), 4,23 (т, $J = 5,1$ Гц, 1H), 3,98 - 3,60 (м, 12H), 3,59 - 3,52 (м, 2H) 3,39 (с, 3H), 2,71 (т, $J = 5,9$ Гц, 2H).

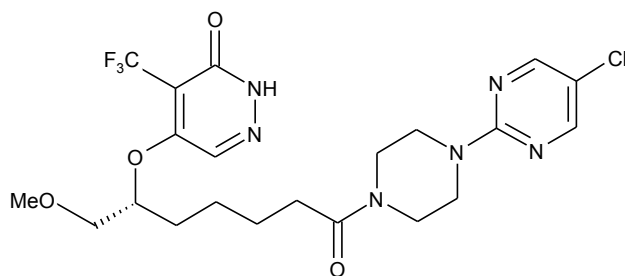
Приклад 560 Ізомер А: 5-[(2S)-2-[3-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]-3-метоксипропокси]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он і

Приклад 560 Ізомер В: 5-[(2R)-2-[3-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]-3-метоксипропокси]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он і

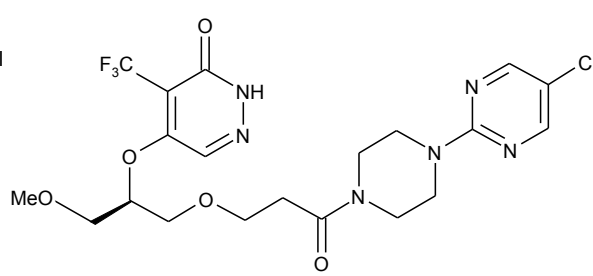
Приклад 560 Ізомер С: 5-[[[(2S)-1-[3-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]-3-метоксипропан-2-іл]окси]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он і

Приклад Ізомер D: 5-[[[(2R)-1-[3-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]-3-метоксипропан-2-іл]окси]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он

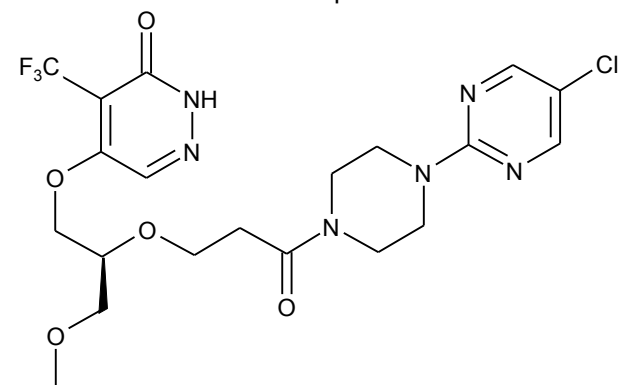
25



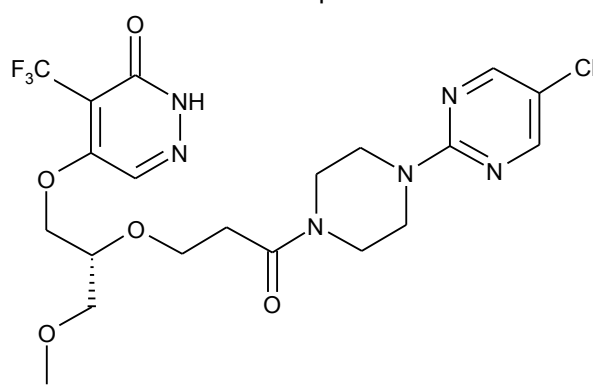
Приклад 560
Ізомер А



Приклад 560
Ізомер В



Приклад 560
Ізомер С



Приклад 560
Ізомер D

Стадія 1: Суміш 1-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-(2-гідрокси-3-метоксипропокси)пропан-1-он і 1-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-((1-гідрокси-3-метоксипропан-2-іл)окси)пропан-1-ону

Розчин Проміж. спол.-A23 (1 г, 3,96 ммоль, 1 екв.), 3-метоксипропан-1,2-діолу (5,0 г, 0,05 ммоль, 12 екв.) і Cs₂CO₃ (2,6 г, 0,01 ммоль, 2,0 екв.) в ACN (30 мл) перемішували протягом 15 год при 70 °C, а потім тверді речовини відфільтрували, і отриманий розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, з отриманням 800 мг (56 %) суміші зазначених у заголовку сполук у вигляді олії білого кольору. РХ-МС: [M+H]⁺ 359,14.

Стадія 2: Суміш 5-((1-(3-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)-3-метоксипропан-2-іл)окси)-4-(трифторметил)-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піридазин-3(2H)-ону і 5-(2-(3-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)-3-метоксипропокси)-4-(трифторметил)-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піридазин-3(6H)-ону

Суміш 1-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-(2-гідрокси-3-метоксипропокси)пропан-1-ону і 1-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-((1-гідрокси-3-метоксипропан-2-іл)окси)пропан-1-ону (0,72 г, 2,01 ммоль, 1 екв.), Cs₂CO₃ (0,98 г, 3,01 ммоль, 1,50 екв.) і Проміж. спол.-A6 (2,4 г, 7,30 ммоль, 3,64 екв.) в ACN (15 мл) перемішували протягом 4 год при 80 °C, а потім тверді речовини відфільтрували, і отриманий розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером, з отриманням 420 мг (32 %) суміші зазначених у заголовку сполук у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 651,15.

Стадія 3: Ізомер А: 5-[(2S)-2-[3-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]-3-метоксипропокси]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он і

Ізомер В: 5-[(2R)-2-[3-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]-3-метоксипропокси]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он і

Ізомер С: 5-[(2S)-1-[3-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]-3-метоксипропан-2-іл]окси]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он і

Ізомер D: 5-[(2R)-1-[3-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]-3-метоксипропан-2-іл]окси]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он

Суміш 5-((1-(3-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)-3-метоксипропан-2-іл)окси)-4-(трифторметил)-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піридазин-3(2H)-ону і 5-(2-(3-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)-3-метоксипропокси)-4-(трифторметил)-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піридазин-3(6H)-ону (400 мг, 0,61 ммоль, 1 екв.) і ТФО (2 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп., а потім отриману суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, а потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ. Абсолютну стереохімію прикладу 560 ізомеру А і прикладу 560 ізомеру В визначали на основі рентгенівської кристалічної структури білка, отриманої з прикладу 513А, яка підтвердила (S)-абсолютну стереохімію більш активного енантіомера. Стереохімію прикладів 560 ізомерів С і D визначали довільно. (Положення метильної групи підтверджено ¹H-ЯМР).

Приклад 560 Ізомери А і В: Хіральна препаративна ВЕРХ (CHIRALPAK IE-3, колонка 3 мкм, 0,46 x 10 см, елюючи градієнтом MtBE (0,1 % DEA):EtOH=90:10, при швидкості потоку 1 мл/хв) з отриманням зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин.

Приклад 560 Ізомер А:

РХ-МС: [M+H]⁺ 521,05, ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,23 (с, 1H), 8,45 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 8,27 (с, 1H), 5,18 (дд, J = 6,3, 3,0 Гц, 1H), 3,74 - 3,50 (м, 14H), 3,31 (с, 3H), 2,57 (т, J = 6,4 Гц, 2H). tR=3,682 хв.

Приклад 560 Ізомер В:

РХ-МС: [M+H]⁺ 521,05, ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,23 (с, 1H), 8,46 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 8,28 (с, 1H), 5,18 (дд, J = 6,6, 3,5 Гц, 1H), 3,74 - 3,49 (м, 14H), 3,31 (с, 3H), 2,56 (т, J = 6,5 Гц, 2H). tR = 8,735 хв.

Приклад 560 Ізомери С і D: Хіральна препаративна ВЕРХ (CHIRALPAK IG-3, колонка 3 мкм, 0,46 x 10 см, елюючи градієнтом MtBE (0,1 % DEA):EtOH=70:30, при швидкості потоку 1 мл/хв) з отриманням зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин.

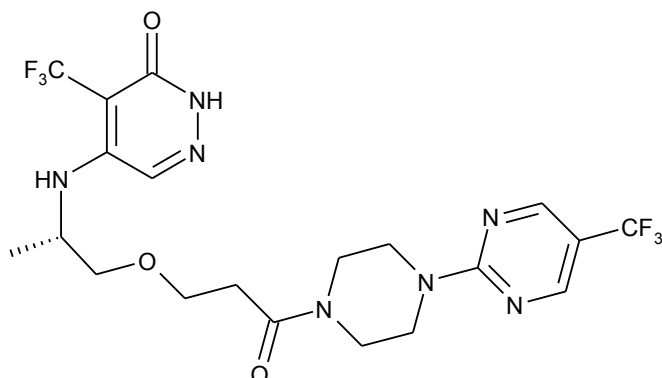
Приклад 560 Ізомер С:

РХ-МС: [M+H]⁺ 521,05, ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,31 (с, 1H), 8,46 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 8,24 (с, 1H), 4,52 (дд, J = 10,7, 3,7 Гц, 1H), 4,42 (дд, J = 10,7, 5,6 Гц, 1H), 3,81 - 3,65 (м, 11H), 3,45 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 2,58 (т, J = 6,6 Гц, 2H). tR = 2,653 хв.

Приклад 560 Ізомер D:

РХ-МС: $[M+H]^+$ 521,05, 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,31 (с, 1H), 8,47 (д, $J = 5,7$ Гц, 2H), 8,25 (с, 1H), 4,53 (дд, $J = 10,7, 3,7$ Гц, 1H), 4,46 - 4,32 (м, 1H), 3,83 - 3,63 (м, 7H), 3,53 - 3,46 (м, 4H), 3,45 (д, $J = 5,1$ Гц, 2H), 3,30 (с, 3H), 2,59 (т, $J = 6,7$ Гц, 2H). $tR = 3,471$ хв.

Приклад 561: 5-[[[(2S)-1-(3-Оксо-3-[4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл]пропокси)пропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



Розчин Проміж. спол.-A13 (150 мг, 0,485 ммоль, 1 екв.), НАТУ (184 мг, 0,484 ммоль, 1 екв.), DIPEA (0,32 мл, 2 ммоль, 4 екв.) і Проміж. спол.-A2 (148 мг, 0,487 ммоль, 1 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом 0,5 год при 25 °С. До отриманої суміші додавали етаноламін (0,5 мл), і реакційну суміш перемішували протягом 0,5 год при 25 °С. Після концентрування при зниженому тиску залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H_2O/CH_3CN , з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (50,7 мг, 20 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: $[M+H]^+$ 524,20, 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 12,45 (с, 1H), 8,73 (с, 2H), 7,92 (с, 1H), 6,28 (дд, $J = 8,5, 4,2$ Гц, 1H), 4,13 - 4,18 (м, 1H), 3,90 - 3,75 (м, 4H), 3,63 - 3,73 (м, 2H), 3,60 - 3,45 (м, 6H), 2,60 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 1,16 (д, $J = 6,1$ Гц, 3H).

Приклад 561 також був отримували відповідно до методики, викладеної нижче.

Стадія 1: 1-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

Розчин Проміж. спол.-A2 (300 г, 1,1 моль, 1 екв.), проп-2-еноілпроп-2-еноату (156 г, 1,24 моль, 1,1 екв.) і TEA (375 г, 3,71 моль, 3,3 екв.) в ДХМ (2,5 л) перемішували протягом 30 хв при -40 °С. 2 л ДХМ додавали до отриманого розчину після того, як реакція завершилася, і отриманий розчин екстрагували 2 x 1 л води. Органічний шар концентрували, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1/4). Зібрані фракції об'єднували і концентрували з отриманням 200 г (62,6 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: $[M + H]^+$ 287,23.

Стадія 2: (S)-трет-бутил-1-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-ілкарбамат

Розчин трет-бутил-N-[(2S)-1-гідроксипропан-2-іл]карбамату (244 г, 1,39 моль, 2 екв.), 1-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-ону (200 г, 699 ммоль, 1 екв.) і Cs_2CO_3 (273 г, 838 ммоль, 1,2 екв.) у CH_3CN (1,4 л) перемішували протягом 24 год при 25 °С. Тверді речовини відфільтрували та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1/3), з отриманням 257 г (80 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: $[M+H]^+$ 462,27.

Стадія 3: (S)-3-(2-Амінопропокси)-1-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он

Розчин 1-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-ону (257 г, 557 ммоль, 1 екв.) і діоксану/HCl (4 моль/л, 1 л) перемішували протягом 2 год при 25 °С. Значення рН реакційної суміші доводили до 7 додаванням NaOH (водний). Після концентрування при зниженому тиску залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H_2O/CH_3CN , з отриманням 167 г (83,0 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: $[M+H]^+$ 362,34.

Стадія 4: (S)-2-(4-Метоксибензил)-5-(1-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іламіно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он

Розчин (S)-3-(2-амінопропокси)-1-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-ону (167 г, 462 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-A20 (161 г, 505 ммоль, 1,1 екв.) і TEA (210 г, 2,08 моль, 4,5 екв.) в CH_3CN (1,2 л) перемішували протягом 6 годин при 25 °С. Тверді речовини відфільтрували, і фільтрат об'єднували і концентрували при зниженому тиску. Залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1/1) з отриманням 230 г (77,3

%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС :[M+H]⁺ 644,41.

Стадія 5: 5-[[[(2S)-1-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)пропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он

5 Розчин (S)-2-(4-метоксибензил)-5-(1-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іламіно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-ону (230 г, 358 ммоль, 1 екв.) і TfOH (115 мл) в ТФО (1,0 л) перемішували протягом 2 год при 25 °С. Потім реакційну суміш погасили додаванням 4,0 л води. Отриманий розчин екстрагували 2 x 1 л EtOAc. Значення pH отриманих шарів доводили до 8 водним розчином K₂CO₃. Органічний шар об'єднували та концентрували. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (4/1).
10 Фракції об'єднували і концентрували з подальшим додатковим промиванням EtOAc з отриманням 114 г (61,2 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої кристалічної твердої речовини. РХ-МС: [M+H]⁺ 524,25[M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,45 (с, 1 H), 8,73 (с, 2 H), 7,91 (с, 1 H), 6,29 - 6,26 (м, 1 H), 4,12 - 4,19 (м, 1 H), 3,81 - 3,85 (м, 4 H), 3,73 - 3,79 (м, 2H), 3,54 - 3,69 (м, 6 H), 2,60 (т, J = 9,2 Гц, 2H), 1,16 (д, J = 12,4 Гц, 3 H).

15 Характеризація кристалічного 5-[[[(2S)-1-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)пропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону (Форма А).

Структура твердого продукту зі стадії 5 була підтверджена як кристалічна тверда речовина згідно з аналізом XRPD. Дифрактограма XRPD кристалічного 5-[[[(2S)-1-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)пропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону («сполука 561 форма А» або «форма А») проілюстрована на Фіг. 8, а дані піків наведені нижче в Таблиці X1.

Таблиця X1

Дані піків XRPD для форми А

Положення [°2 тета]	Висота [cts]	FWHM лівий [°2Th.]	Міжатомна відстань [Å]	Rel. Інт. [%]
5,8	929,0	0,1	15,4	33,0
10,8	932,8	0,1	8,2	33,1
11,2	202,2	0,1	7,9	7,2
11,9	791,4	0,2	7,5	28,1
12,3	213,6	0,1	7,2	7,6
13,3	515,1	0,1	6,7	18,3
13,5	437,1	0,1	6,6	15,5
13,8	172,1	0,1	6,4	6,1
15,5	541,5	0,1	5,7	19,2
15,8	270,0	0,1	5,6	9,6
16,6	127,7	0,1	5,4	4,5
17,2	2814,9	0,1	5,1	100,0
17,7	645,6	0,1	5,0	22,9
18,0	611,5	0,1	4,9	21,7
18,4	417,5	0,1	4,8	14,8
18,7	163,9	0,1	4,7	5,8
19,5	604,9	0,1	4,5	21,5
20,1	278,7	0,1	4,4	9,9
20,5	506,0	0,1	4,3	18,0
21,0	1121,6	0,1	4,2	39,9
21,6	2094,1	0,1	4,1	74,4
21,8	1357,3	0,1	4,1	48,2
22,1	851,6	0,1	4,0	30,3
22,4	613,7	0,1	4,0	21,8
22,7	1295,5	0,1	3,9	46,0
23,0	2760,9	0,1	3,9	98,1
23,4	1332,8	0,1	3,8	47,4
24,2	379,7	0,1	3,7	13,5
24,7	349,2	0,2	3,6	12,4
24,9	1343,4	0,1	3,6	47,7

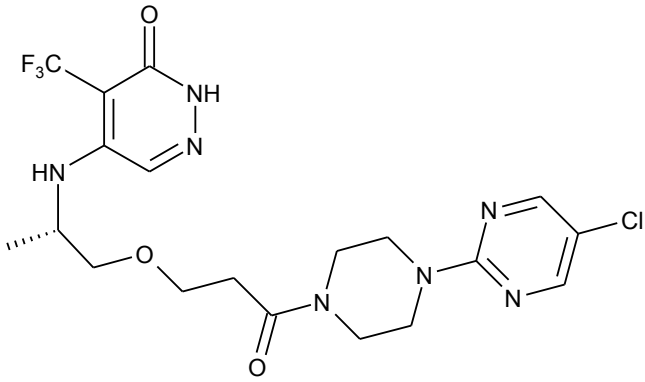
Таблиця X1 (продовження)

Положення [$^{\circ}2$ тета]	Висота [cts]	FWHM лівий [$^{\circ}2\theta$]	Міжатомна відстань [Å]	Rel. Інт. [%]
25,5	125,9	0,1	3,5	4,5
26,2	113,9	0,1	3,4	4,1
26,7	449,2	0,1	3,3	16,0
27,5	93,8	0,2	3,2	3,3
28,0	176,1	0,1	3,2	6,3
28,7	136,0	0,2	3,1	4,8
30,8	272,1	0,1	2,9	9,7
31,4	138,3	0,3	2,8	4,9
32,7	79,4	0,2	2,7	2,8
36,5	40,6	0,3	2,5	1,4

5 Форма А показує термограму ДСК, що має пік ендотерми при температурі близько 174 $^{\circ}\text{C}$. Форма А ілюструє втрату ваги близько 0,5 % при нагріванні до 150 $^{\circ}\text{C}$. На Фіг. 9 проілюстрована термограма ДСК і термограма ТГА сполуки 561 форми А. На Фіг. 10 проілюстрована ізотерма DVS сполуки 561 форми А. Дані припускають, що форма А може бути безводною кристалічною формою.

Наведені нижче приклади в Таблиці Е9 були отримані відповідно до способу, описаного для прикладу 561.

Таблиця Е9

Приклад	Назва, структура і аналітичні дані	Проміж. спол.
Приклад 562	 5-[[[(2S)-1-[3-[4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксoproпокси]пропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он; РХ-МС: $[M+H]^+$ 490,0; ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,33 (с, 2H), 7,95 (с, 1H), 4,17 (к, $J=6,1$ Гц, 1H), 3,89 – 3,75 (м, 6H), 3,78 – 3,57 (м, 5H), 3,52 (дд, $J=9,7, 6,8$ Гц, 1H), 2,71 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,27 (д, $J=6,6$ Гц, 3H).	Проміж. спол.-А13 і Проміж. спол.-А3

Таблиця Е9 (продовження)

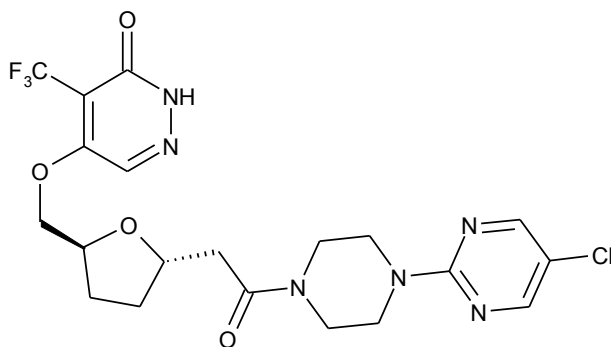
Приклад	Назва, структура і аналітичні дані	Проміж. спол.
Приклад 563	5-[[[(2S)-1-[3-[4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]пропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он; RX-МС: [M+H]⁺ 489,35; ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ: 8,08 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,55 (дд, J=9,1, 2,7 Гц, 1H), 6,81 (д, J=9,1, 1H), 4,20 – 4,10 (м, 1H), 3,90 – 3,69 (м, 2H), 3,74 – 3,51 (м, 4H), 3,49-3,37 (м, 6H), 2,70 (т, J=6,0 Гц, 2H), 1,27 (д, J=6,6 Гц, 3H).	Проміж. спол.-A13 і Проміж. спол.-A5
Приклад 564	5-[[[(2S)-1-(3-Оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)пропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он; RX-МС: [M+H]⁺ 523,30; ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,36 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,74 (дд, J=9,1, 2,5 Гц, 1H), 6,87 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,20 – 4,14 (м, 1H), 3,85 – 3,80 (м, 2H), 3,78 – 3,68 (м, 8H), 3,61 (дд, J=9,7, 4,0 Гц, 1H), 3,49 (дд, J=9,7, 6,8 Гц, 1H), 2,68 (т, J=6,0 Гц, 2H), 1,25 (д, J=6,6 Гц, 3H).	Проміж. спол.-A13 і Проміж. спол.-A18

Приклад 565 Ізомер А: 5-[[[(2S,5S)-5-[2-[4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл]метокси]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он і

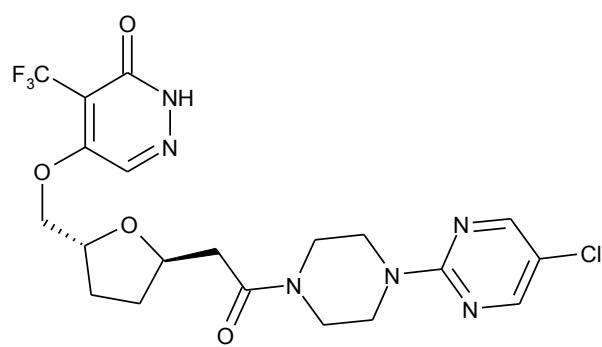
5 Приклад 565 Ізомер В: 5-[[[(2R,5R)-5-[2-[4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл]метокси]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он і

Приклад 565 Ізомер С: 5-[[[(2S,5R)-5-[2-[4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл]метокси]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он і

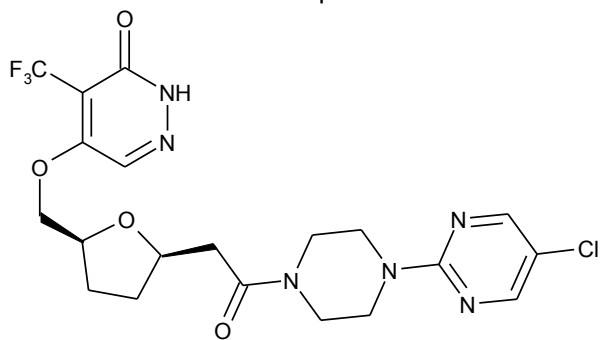
10 Приклад 565 Ізомер D: 5-[[[(2R,5S)-5-[2-[4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл]метокси]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



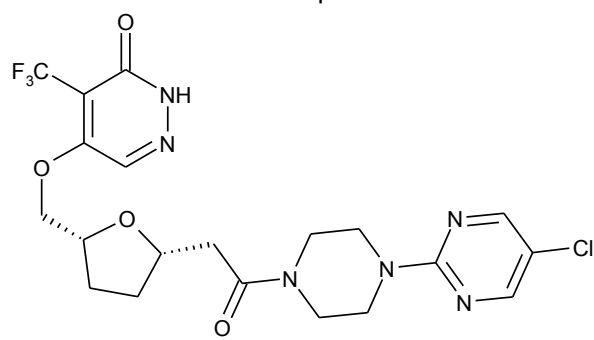
Приклад 565
Ізомер А



Приклад 565
Ізомер В



Приклад 565
Ізомер С



Приклад 565
Ізомер D

Стадія 1: 2-[5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-іл]-1-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]етан-1-он

Розчин 2-[5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-іл]оцтової кислоти (2 г, 7,99 ммоль, 1 екв.), НАТУ (3949,7 мг, 10,39 ммоль, 1,3 екв.), DIPEA (4130,9 мг, 31,96 ммоль, 4 екв.) і Проміж. спол.-А3 (1587,3 мг, 7,99 ммоль, 1 екв.) в ДМФА (25 мл) перемішували протягом 1,5 год при кімн. темп. Після концентрування при зниженому тиску залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$, з отриманням 2,6 г (76 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431,18.

Стадія 2: 1-[4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-[5-(гідроксиметил)оксолан-2-іл]етан-1-он

Розчин 2-[5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-іл]-1-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]етан-1-ону (2,17 г, 5 ммоль, 1 екв.), TMSI (5 г, 25 ммоль, 5,00 екв.) в ДХМ (20 мл) перемішували протягом ночі при 40 °С. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$, з отриманням 1,6 г (94 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341,14.

Стадія 3: Метил-5-[[5-[2-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл]метокси]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин 1-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-[5-(гідроксиметил)оксолан-2-іл]етан-1-ону (800 мг, 2,35 ммоль, 1 екв.), Cs_2CO_3 (2294,4 мг, 7,04 ммоль, 3 екв.), Проміж. спол.-А6 (1543,6 мг, 4,69 ммоль, 2,00 екв.) в ДМФА (20 мл) перемішували протягом 3 год при 80 °С. Тверді речовини відфільтрували, і отриманий розчин погасили водою (50 мл) і екстрагували EtOAc (3 x 60 мл), і органічні шари об'єднували. Розчин висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:1) з отриманням 600 мг (40 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 633,22.

Стадія 4: 5-[[[(2S,5S)-5-[2-[4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл]метокси]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он, 5-[[[(2R,5R)-5-[2-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл]метокси]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он, 5-[[[(2S,5R)-5-[2-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл]метокси]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он і 5-[[[(2R,5S)-5-[2-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл]метокси]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин 5-[[5-[2-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл]метокси]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (600 мг, 0,95

ммоль, 1 екв.) і ТФО (4 мл) в ДХМ (20 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ (CHIRALPAK ІА-3, колонка 3 мкм, 0,46 x 5 см, елюючи градієнтом MtBE (10 мМ NH_3):ІПС=85:15, при швидкості потоку 1 мл/хв) з виходом (після довільного визначення абсолютної стереохімії) зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин.

Приклад 565 Ізомер А: 46,5 мг, 10 %, РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 503,20, ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,29 (с, 2H), 8,22 (с, 1H), 4,54 (дд, $J = 10,7$, 3,1 Гц, 1H), 4,41 – 4,24 (м, 3H), 3,90 – 3,74 (м, 2H), 3,73 – 3,58 (м, 4H), 3,56 – 3,53 (м, 2H), 2,76 (дд, $J = 14,8$, 7,8 Гц, 1H), 2,55 (дд, $J = 14,8$, 4,8 Гц, 1H), 2,15 – 2,06 (м, 2H), 1,96 – 1,92 (м, 1H), 1,80 – 1,68 (м, 1H). $t\text{R} = 1,725$ хв.

Приклад 565 Ізомер В: 46,3 мг, 10 %, РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 503,20, ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,29 (с, 2H), 8,20 (с, 1H), 4,46 – 4,33 (м, 4H), 3,90 – 3,56 (м, 8H), 2,80 (дд, $J = 14,8$, 7,8 Гц, 1H), 2,55 (дд, $J = 14,8$, 4,8 Гц, 1H), 2,24 – 2,18 (м, 2H), 1,89 – 1,76 (м, 1H), 1,73 – 1,72 (м, 1H). $t\text{R} = 2,396$ хв.

Приклад 565 Ізомер С: 34,5 мг 7 %, РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 503,20, ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,29 (с, 2H), 8,20 (с, 1H), 4,46 – 4,33 (м, 4H), 3,90 – 3,54 (м, 8H), 2,80 (дд, $J = 14,8$, 7,8 Гц, 1H), 2,55 (дд, $J = 14,8$, 4,8 Гц, 1H), 2,24 – 2,17 (м, 2H), 1,89 – 1,76 (м, 1H), 1,73 – 1,72 (м, 1H). $t\text{R} = 3,189$ хв.

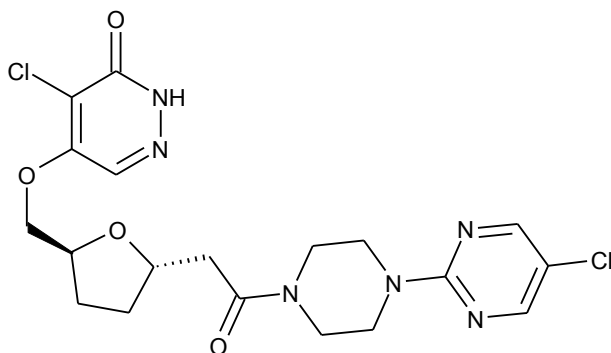
Приклад 565 Ізомер D: 35,2 мг 7 %, РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 503,20, ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,29 (с, 2H), 8,22 (с, 1H), 4,54 (дд, $J = 10,7$, 3,1 Гц, 1H), 4,41 – 4,24 (м, 3H), 3,90 – 3,74 (м, 2H), 3,73 – 3,58 (м, 4H), 3,56 – 3,55 (м, 2H), 2,76 (дд, $J = 14,8$, 7,8 Гц, 1H), 2,55 (дд, $J = 14,8$, 4,8 Гц, 1H), 2,17 – 2,06 (м, 2H), 1,96 – 1,92 (м, 1H), 1,80 – 1,68 (м, 1H). $t\text{R} = 3,805$ хв.

Приклад 566 Ізомер А: 4-хлор-5-[[[(2S,5S)-5-[2-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл]метокси]-2,3-дигідропіридазин-3-он і

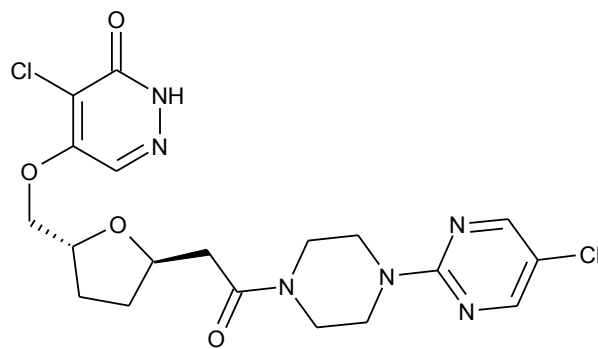
Приклад 566 Ізомер В: 4-хлор-5-[[[(2R,5R)-5-[2-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл]метокси]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Приклад 566 Ізомер С: 4-хлор-5-[[[(2S,5R)-5-[2-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл]метокси]-2,3-дигідропіридазин-3-он і

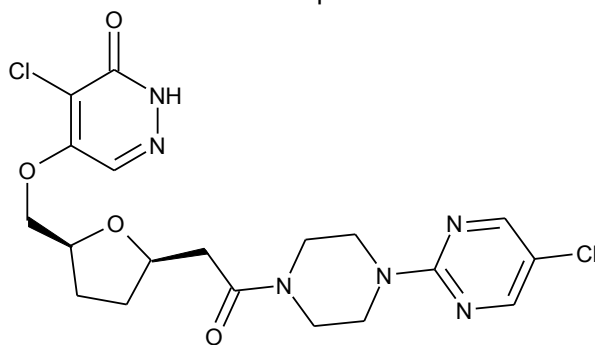
Приклад 566 Ізомер D: 4-хлор-5-[[[(2R,5S)-5-[2-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл]метокси]-2,3-дигідропіридазин-3-он



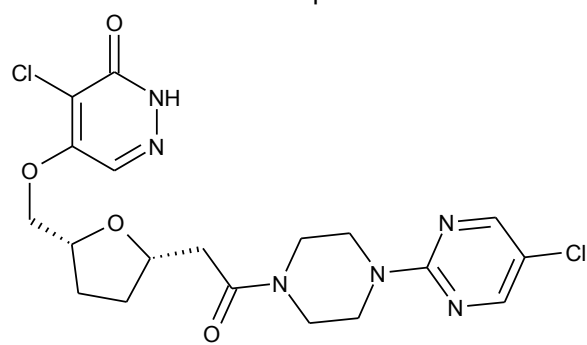
Приклад 566
Ізомер А



Приклад 566
Ізомер В



Приклад 566
Ізомер С



Приклад 566
Ізомер D

Стадія 1: 4-хлор-5-[(5-[2-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл)метокси]-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин 1-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-[5-(гідроксиметил)оксолан-2-іл]етан-1-ону (840 мг, 2,46 ммоль, 1 екв.), NaH (118,3 мг, 4,93 ммоль, 2 екв.) і Проміж. спол.-А7 (2183,0 мг, 7,39 ммоль, 3,00 екв.) в ACN (20 мл) перемішували протягом 1,5 год при кімн. темп. Розчинник концентрували при зниженому тиску, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 850 мг (58 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[M+H]^+$ 599,20.

Стадія 2: 4-хлор-5-[(2S,5S)-5-[2-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл)метокси]-2,3-дигідропіридазин-3-он, 4-хлор-5-[(2S,5R)-5-[2-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл)метокси]-2,3-дигідропіридазин-3-он, 4-хлор-5-[(2R,5R)-5-[2-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл)метокси]-2,3-дигідропіридазин-3-он і 4-хлор-5-[(2R,5S)-5-[2-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл)метокси]-2,3-дигідропіридазин-3-он.

Розчин 4-хлор-5-[(5-[2-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл)метокси]-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (800 мг, 1,33 ммоль, 1 екв.) і ТФО (4 мл) в ДХМ (20 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H_2O/ACN . Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ (CHIRALPAK IA-3, колонка 3 мкм, 0,46 x 15 см, елюючи градієнтом MtBE (0,3 % ізопропіламін):ІПС=75:25, при швидкості потоку 1 мл/хв) з виходом (після довільного визначення абсолютної стереохімії) зазначених в заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин.

Приклад 566 Ізомер А: 49,1 мг, 8 %, РХ-МС: $[M+H]^+$ 469,10, 1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,28 (с, 2H), 8,15 (с, 1H), 4,51 – 4,47 (м, 1H), 4,35 – 4,28 (м, 3H), 3,86 – 3,62 (м, 6H), 3,58 – 3,51 (м, 2H), 2,79 (дд, J = 14,7, 7,9 Гц, 1H), 2,56 (дд, J = 14,7, 4,7 Гц, 1H), 2,18 – 2,11 (м, 2H), 2,00 – 1,98 (м, 1H), 1,96 – 1,95 (м, 1H); tR = 2,184 хв.

Приклад 566 Ізомер В: 66,9 мг, 11 %, РХ-МС: $[M+H]^+$ 469,15, 1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,28 (с, 2H), 8,14 (с, 1H), 4,43 – 4,31 (м, 4H), 3,94 – 3,60 (м, 5H), 3,58 – 3,51 (м, 3H), 2,79 (дд, J = 14,7, 7,9 Гц, 1H), 2,56 (дд, J = 14,7, 4,7 Гц, 1H), 2,24 – 2,17 (м, 2H), 1,89 – 1,85 (м, 1H), 1,77 – 1,74 (м, 1H). tR = 3,458 хв

Приклад 566 Ізомер С: 47,7 мг, 8 %, РХ-МС: $[M+H]^+$ 469,10, 1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,28 (с, 2H), 8,15 (с, 1H), 4,51 – 4,47 (м, 1H), 4,35 – 4,28 (м, 3H), 3,86 – 3,62 (м, 6H), 3,58 – 3,51 (м, 2H), 2,79 (дд, J = 14,7, 7,9 Гц, 1H), 2,56 (дд, J = 14,7, 4,7 Гц, 1H), 2,18 – 2,11 (м, 2H), 2,00 – 1,98 (м, 1H), 1,96 – 1,95 (м, 1H). tR = 4,325 хв

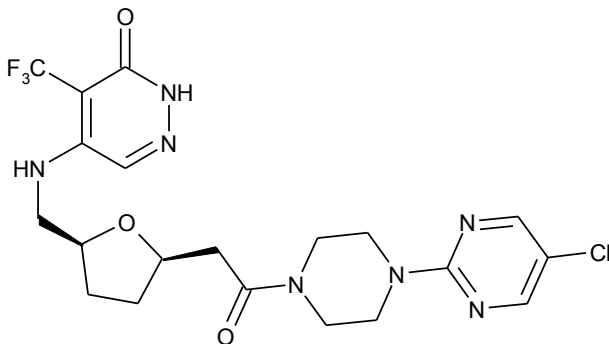
Приклад 566 Ізомер D: 37,0 мг, 6 %, РХ-МС: $[M+H]^+$ 469,10, 1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,31 (с, 2H), 8,14 (с, 1H), 4,44 – 4,31 (м, 4H), 3,94 – 3,85 (м, 2H), 3,79 – 3,52 (м, 6H), 2,79 (дд, J = 14,7, 7,9 Гц, 1H), 2,56 (дд, J = 14,7, 4,7 Гц, 1H), 2,26 – 2,20 (м, 2H), 1,89 – 1,85 (м, 1H), 1,77 – 1,74 (м, 1H). tR = 5,695 хв.

Приклад 567 Ізомер А: 5-((((2S,5R)-5-(2-(4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-2-оксоетил)тетрагідрофуран-2-іл)метил)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он і

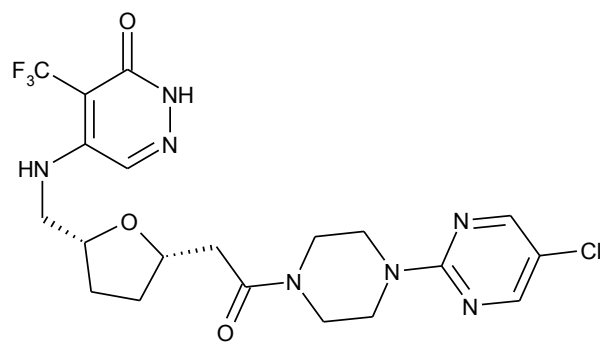
Приклад 567 Ізомер В: 5-((((2R,5S)-5-(2-(4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-2-оксоетил)тетрагідрофуран-2-іл)метил)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он,

Приклад 567 Ізомер С: 5-((((2S,5S)-5-(2-(4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-2-оксоетил)тетрагідрофуран-2-іл)метил)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он і

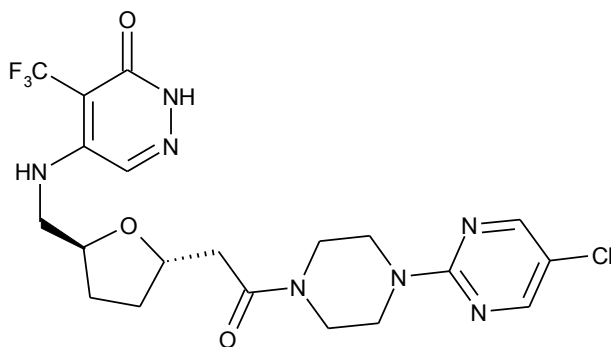
Приклад 567 Ізомер D: 5-((((2R,5R)-5-(2-(4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-2-оксоетил)тетрагідрофуран-2-іл)метил)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он



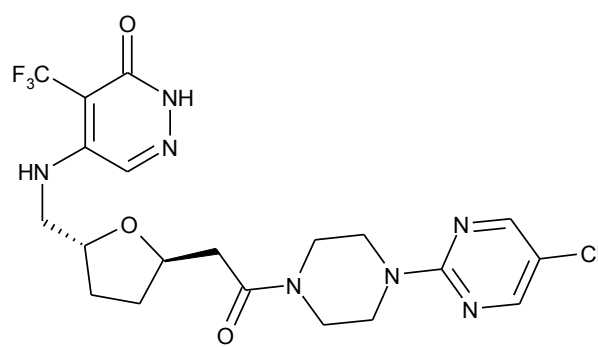
Приклад 567
Ізомер А



Приклад 567
Ізомер В



Приклад 567
Ізомер C



Приклад 567
Ізомер D

Стадія 1: (5-[2-[4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл)метилметансульфонат

Розчин 1-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-[5-(гідроксиметил)оксолан-2-іл]етан-1-ону (1 г, 2,93 ммоль, 1 екв.), ТЕА (890,7 мг, 8,80 ммоль, 3 екв.) і метансульфонілметансульфонату (766,7 мг, 4,40 ммоль, 1,5 екв.) в ДХМ (20 мл) перемішували протягом 1 год при 25 °С. До отриманого розчину додавали 20 мл водного NaHCO_3 , і отриманий розчин екстрагували 3 x 20 мл ДХМ, і органічні шари об'єднували. Отриманий розчин промивали 20 мл NH_4Cl (водн.), і органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з отриманням 1,1 г (90 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419,11.

Стадія 2: 2-[5-(азидометил)оксолан-2-іл]-1-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]етан-1-он
Розчин (5-[2-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл)метилметансульфонату (1,1 г, 2,63 ммоль, 1 екв.) і NaN_3 (0,2 г, 3,15 ммоль, 1,2 екв.) у ДМФА (20 мл) перемішували протягом 4 год при 90 °С. Отриманий розчин розбавляли 30 мл води і екстрагували 3 x 20 мл EtOAc . Органічні шари об'єднували і отриманий розчин промивали 3 x 20 мл насиченого розчину хлориду натрію, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували з отриманням 600 мг (62 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366,14.

Стадія 3: 2-[5-(амінометил)оксолан-2-іл]-1-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]етан-1-он
Розчин 2-[5-(азидометил)оксолан-2-іл]-1-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]етан-1-ону (500 мг, 1,37 ммоль, 1 екв.) і трифенілфосфіну (537,7 мг, 2,05 ммоль, 1,5 екв.) в ТГФ (20 мл) і H_2O (5 мл) перемішували 5 год при 60 °С. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$, з отриманням 450 мг (97 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340,15.

Стадія 4: 5-[[[5-[2-[4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл)метил]аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин 2-[5-(амінометил)оксолан-2-іл]-1-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]етан-1-ону (300 мг, 0,88 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-А6 (348,3 мг, 1,06 ммоль, 1,2 екв.) і ТЕА (268,0 мг, 2,65 ммоль, 3 екв.) в EtOH (20 мл) перемішували протягом 2 год при 60 °С. Розчинник концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc /петролейним етером (1/1), з отриманням 480 мг (86 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 632,23.

Стадія 5: 5-(((2S,5R)-5-(2-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-2-оксоетил)тетрагідрофуран-2-іл)метил)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он, 5-(((2R,5S)-5-(2-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-2-оксоетил)тетрагідрофуран-2-іл)метил)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он, 5-(((2S,5S)-5-(2-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-2-оксоетил)тетрагідрофуран-2-іл)метил)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он і 5-(((2R,5R)-5-(2-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-2-оксоетил)тетрагідрофуран-2-іл)метил)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он

Розчин 5-[[[5-[2-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл)метил]аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (470 мг, 0,74 ммоль, 1 екв.) і ТФО (2 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 2 год при 25 °С. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ з виходом (після довільного визначення стереохімії) зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин.

Очищення хіральною препаративною ВЕРХ ізомерів А і D за допомогою Repaired ІА, колонки 5 мкм, 0,46 x 10 см, елюючи градієнтом (Суміш гексанів/ДХМ = 3:1) (0,1 % DEA):EtOH=95:5, при швидкості потоку 1 мл/хв). Очищення хіральною препаративною ВЕРХ ізомерів В і С за допомогою CHIRALPAK IG-3, Колонки 3 мкм, 0,46 x 10 см, елюючи градієнтом (суміш гексанів/ДХМ=1:1) (0,1 % DEA):MeOH=50:50, при швидкості потоку 1 мл/хв).

Приклад 567 Ізомер А: 41,6 мг, 11 %, РХ-МС: $[M+H]^+$ 502,15, 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,39 (с, 1H), 8,43 (с, 2H), 7,91 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,21 – 4,10 (м, 1H), 3,97 (с, 1H), 3,77 – 3,61 (м, 4H), 3,61 – 3,33 (м, 6H), 2,58 (дд, J = 15,4, 6,4 Гц, 1H), 2,37 (дд, J = 15,4, 6,4 Гц, 1H), 2,09 – 1,83 (м, 2H), 1,68 (с, 1H), 1,52 (д, J = 10,5 Гц, 1H). tR = 4,364 хв

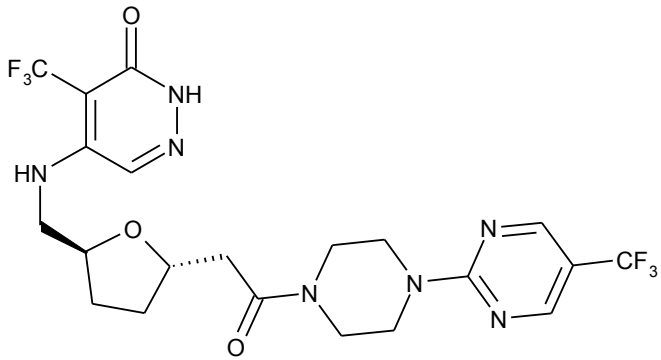
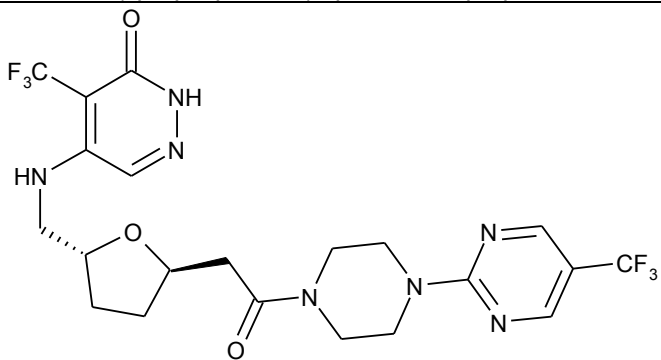
Приклад 567 Ізомер В: (42,3 мг, 11,34 %), РХ-МС: $[M+H]^+$ 502,15, 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,35 (с, 1H), 8,41 (с, 2H), 7,88 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,23 (с, 1H), 4,08 (с, 1H), 3,71 (м, 10H), 2,64 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 2,45 (д, 1H), 2,03 (д, J = 29,9 Гц, 2H), 1,56 (с, 2H). tR = 1,333 хв.

Приклад 567 Ізомер С: 42,2 мг, 11 %, РХ-МС: $[M+H]^+$ 502,15, 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,35 (с, 1H), 8,41 (с, 2H), 7,88 (с, 1H), 6,99 – 6,81 (м, 1H), 4,25 (к, J = 6,4 Гц, 1H), 4,08 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 3,78 – 3,38 (м, 10H), 2,66 (дд, J = 15,0, 6,6 Гц, 1H), 2,42 (дд, J = 14,9, 6,2 Гц, 1H), 2,12 – 1,91 (м, 2H), 1,68 – 1,47 (м, 2H). tR = 1,719 хв.

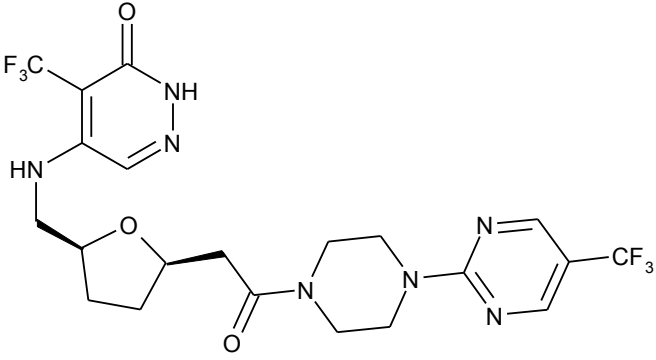
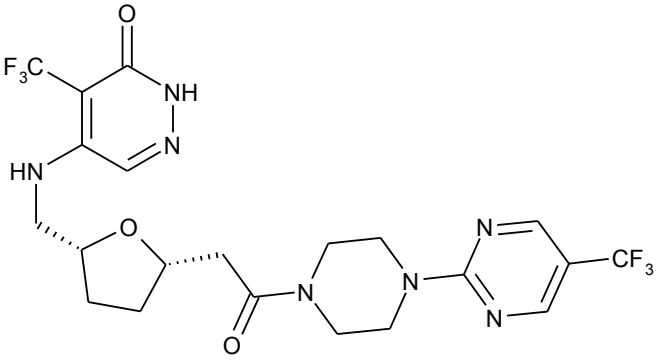
Приклад 567 Ізомер D: 31,8 мг, 9 %, РХ-МС: $[M+H]^+$ 502,15, 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,39 (с, 1H), 8,43 (с, 2H), 7,91 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 4,15 (к, J = 6,5 Гц, 1H), 3,97 (с, 1H), 3,77 – 3,61 (м, 4H), 3,61 – 3,33 (м, 6H), 2,58 (дд, J = 15,4, 6,5 Гц, 1H), 2,37 (дд, J = 15,3, 6,3 Гц, 1H), 2,07 – 1,80 (м, 2H), 1,65 (дд, J = 12,7, 6,2 Гц, 1H), 1,58 – 1,42 (м, 1H). tR = 6,678 хв.

Приклад 568 Ізомери А-D

Зазначені в заголовку сполуки отримували, використовуючи ту саму послідовність реакцій, що і в прикладі 567, але виходячи з 2-(5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл)-1-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)етан-1-ону.

Приклад	Назва і структура	РХ-МС: $[M+H]^+$
Приклад 568 Ізомер А [#]	 5-((((2S, 5S)-5-(2-оксо-2-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)етил)тетрагідрофуран-2-іл)метил)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	536,30
Приклад 568 Ізомер В [#]	 5-((((2R, 5R)-5-(2-оксо-2-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)етил)тетрагідрофуран-2-іл)метил)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	536,30

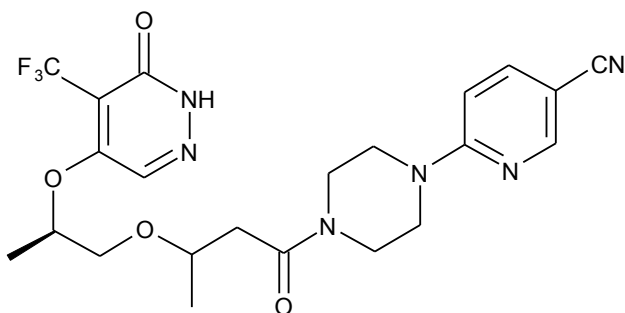
Продовження таблиці

Приклад	Назва і структура	PX-МС: [M+H] ⁺
Приклад 568 Ізомер С [#]	 5-((((2S, 5R)-5-(2-оксо-2-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)етил)тетрагідрофуран-2-іл)метил)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	536,30
Приклад 568 Ізомер D [#]	 5-((((2R, 5S)-5-(2-оксо-2-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)етил)тетрагідрофуран-2-іл)метил)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	536,30

[#]Абсолютну стереохімію ізомерів прикладу 568 довільно визначали після виділення кожного діастереоізомеру за допомогою хіральної ВЕРХ.

Приклад 569: 6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]бутаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил

5



Стадія 1: 6-(4-[3-[(2R)-2-Гідроксипропокси]бутаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил

10 Розчин 6-[4-[(2E)-бут-2-еноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (2,5 г, 9,75 ммоль, 1,00 екв.), Cs₂CO₃ (6,49 г, 19,92 ммоль, 2,00 екв.), (2R)-пропан-1,2-діолу (3,7 г, 48,62 ммоль, 5,00 екв.) у ACN (30 мл) перемішували протягом 24 год при 75 °C. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, з отриманням 1,3 г (40 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої олії. PX-МС :[M+H]⁺ 333,00.

Стадія 2: 6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]бутаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил

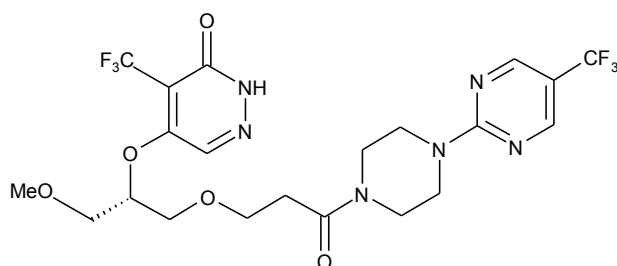
Розчин 6-(4-[3-[(2R)-2-гідроксипропокси]бутаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу (350 мг, 1,05 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-А6 (1,0 г, 3,16 ммоль, 3 екв.) і Cs_2CO_3 (686,1 мг, 2,11 ммоль, 2 екв.) у CAN (15 мл) перемішували протягом 6 годин при 70 °C. Отриману суміш концентрували, і залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:1) з отриманням 70 мг (11 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої олії. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 625,00.

Стадія 6: 6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]бутаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил.

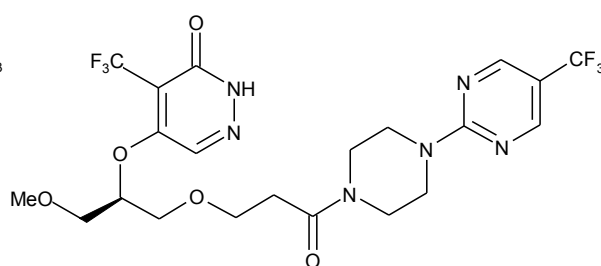
Розчин 6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]бутаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу (200 мг, 0,32 ммоль, 1 екв.) і ТФО (2 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 0,5 год при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали C_{18} обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (18,6 мг, 12 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 495,10, ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,43 (с, 1H), 8,23 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,77 (дд, J = 9,1, 2,2 Гц, 1H), 6,85 (дд, J = 9,1, 2,6 Гц, 1H), 5,11 – 5,01 (м, 1H), 4,08 – 3,89 (м, 1H), 3,89 – 3,47 (м, 10H), 2,83 – 2,53 (м, 1H), 2,52 – 2,30 (м, 1H), 1,36 (дд, J = 6,3, 1,4 Гц, 3H), 1,33 – 1,07 (м, 3H).

Приклад 570 Ізомер А: (S)-5-(1-метокси-3-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-ілокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он

Приклад 570 Ізомер В: (R)-5-(1-метокси-3-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-ілокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он



Приклад 570
Ізомер А



Приклад 570
Ізомер В

Стадія 1: 3-(2-гідрокси-3-метоксипропокси)-1-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он

Розчин Проміж. спол.-А21 (1,4 г, 4,89 ммоль, 1,00 екв.), 3-метоксипропан-1,2-діолу (2,6 г, 24,50 ммоль, 5,00 екв.) і Cs_2CO_3 (3,18 г, 9,76 ммоль, 2,00 екв.) у ACN (30 мл) перемішували протягом 5 год при 80 °C. Після концентрування залишок очищали C_{18} обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$, з отриманням 1,45 г (76 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393,17.

Стадія 2: 5-(1-метокси-3-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-ілокси)-4-(трифторметил)-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піридазин-3(2H)-он

Розчин 3-(2-гідрокси-3-метоксипропокси)-1-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропан-1-ону (1,3 г, 3,31 ммоль, 1 екв.), Cs_2CO_3 (2,2 г, 6,75 ммоль, 2,04 екв.) і Проміж. спол.-А6 (6,5 г, 19,78 ммоль, 5,97 екв.) в ACN (20 мл) перемішували протягом 1,3 год при 80 °C. Тверді речовини відфільтрували, і отриманий розчин екстрагували EtOAc (3 x 30 мл), і органічні шари об'єднували. Розчин висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/гексаном (1:1), з отриманням 1,3 г (57 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 685,25.

Стадія 3: (S)-5-(1-метокси-3-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-ілокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он і (R)-5-(1-метокси-3-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-ілокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он

Розчин 5-[[1-метокси-3-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)пропан-2-іл]окси]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1,3 г, 1,90 ммоль, 1 екв.) і ТФО (4 мл, 49,37 ммоль, 26,00 екв.) в ДМФА

(20 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ (CHIRALPAK ID-3, колонка 3 мкм, 0,46 x 5 см, елюючи градієнтом МtBE (10 мМ NH₃):EtOH=90:10, при швидкості потоку 1 мл/хв) з виходом зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин. Абсолютна стереохімія була визначена на основі рентгенівської кристалічної структури білка, отриманої в прикладі 513А, яка підтвердила (S)-абсолютну стереохімію більш активного енантіомера.

Приклад 570 Ізомер А: РХ-МС: [M+H]⁺ 555,30, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,61 (с, 2H), 8,25 (с, 1H), 5,13 - 5,11 (м, 1H), 3,96 - 3,91 (м, 4H), 3,90 - 3,61 (м, 10H), 3,37 (с, 3H), 2,69 (т, J = 6,0 Гц, 2H). tR = 1,439 хв.

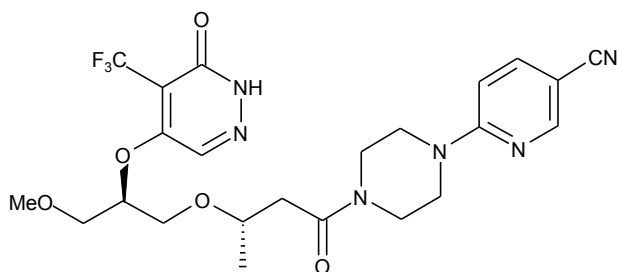
Приклад 570 Ізомер В: РХ-МС: [M+H]⁺ 555,30.

Приклад 571 Ізомер А: 6-[4-[(3R)-3-[(2R)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і

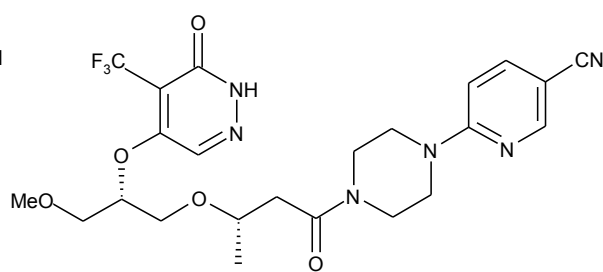
Приклад 571 Ізомер В: 6-[4-[(3S)-3-[(2S)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і

Приклад 571 Ізомер С: 6-[4-[(3R)-3-[(2R)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і

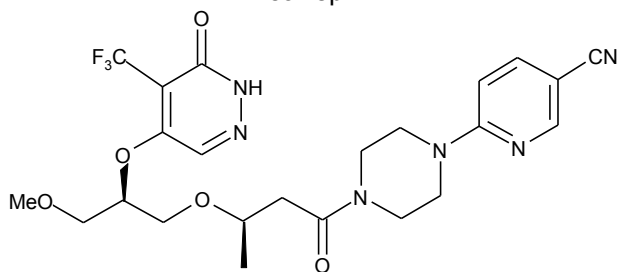
Приклад 571 Ізомер D: 6-[4-[(3R)-3-[(2S)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



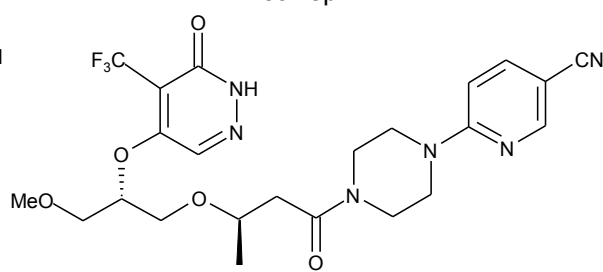
Приклад 571
Ізомер А



Приклад 571
Ізомер В



Приклад 571
Ізомер С



Приклад 571
Ізомер D

Стадія 1: 6-[4-[3-(2-гідрокси-3-метоксипропокси)бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин 6-[4-[(2E)-бут-2-еноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (1,5 г, 5,85 ммоль, 1,00 екв.), 3-метоксипропан-1,2-діолу (3,1 г, 29,21 ммоль, 5,00 екв.) і Cs₂CO₃ (3,8 г, 11,66 ммоль, 2,00 екв.) у ACN (20 мл) перемішували протягом 2 днів при 70 °С. Тверді речовини відфільтрували, і отриманий розчин концентрували у вакуумі. Залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, з отриманням 668 мг (31 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-коричневої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 363,20.

Стадія 2: 6-[4-[3-(3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин 6-[4-[3-(2-гідрокси-3-метоксипропокси)бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (630 мг, 1,74 ммоль, 1,00 екв.), Проміж. спол.-А6 (3,4 г, 10,34 ммоль, 6,00 екв.) і Cs₂CO₃ (1,69 г, 5,19 ммоль, 3,00 екв.) у ACN (25 мл) перемішували протягом 2 год при 80 °С. Тверді речовини відфільтрували, і отриманий розчин концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (85:15), з отриманням 170 мг (15 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-коричневої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 655,28.

Стадія 3: 6-[4-[(3R)-3-[(2R)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і 6-[4-[(3R)-3-[(2S)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і 6-[4-[(3S)-3-[(2R)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і 6-[4-[(3S)-3-[(2S)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин 6-[4-[3-(3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (110 мг, 0,17 ммоль, 1,00 екв.) і ТФО (1,25 мл) в ДХМ (5 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп., а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в NH_3 (газ)/MeOH (2 мл, 7 М) і перемішували протягом 30 хв при кімн. темп., а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі. Залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною МІВЕ (10 ммоль NH_3): MeOH=90:10, при швидкості потоку 1 мл/хв) з виходом зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин. Абсолютну стереохімію довільно визначали для зазначених у заголовку сполук.

Приклад 571 Ізомер А: 2,1 мг, 4 %, РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 525,30, ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,43 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,79 (дд, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 5,12 - 5,03 (м, 1H), 4,03 - 3,93 (м, 1H), 3,87 - 3,55 (м, 12H), 3,36 (с, 3H), 2,76 (дд, J=15,3, 7,8 Гц, 1H), 2,45 (дд, J = 15,3 Гц, 4,2Гц, 1H), 1,26 (д, J = 6,3 Гц, 3H). tR = 4,653 хв

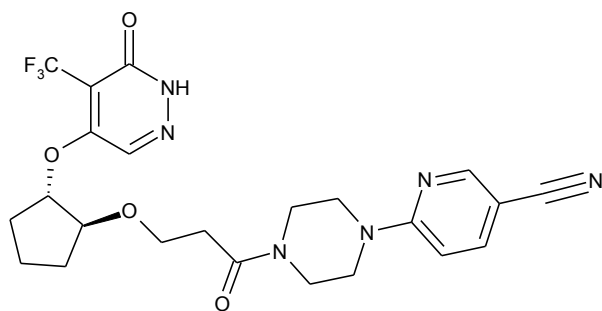
Приклад 571 Ізомер В: 1,6 мг, 3 %, РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 525,30, ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,43 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,79 (дд, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 5,09 - 5,07 (м, 1H), 4,00 - 3,96 (м, 1H), 3,87 - 3,55 (м, 12H), 3,36 (с, 3H), 2,76 (дд, J = 15,3, 5,1 Гц, 1H), 2,45 (дд, J = 15,3, 4,5 Гц, 1H), 1,26 (д, J = 6,3 Гц, 3H). tR = 5,481 хв

Приклад 571 Ізомер С: 6,0 мг, 12 %, РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 525,30, ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,44 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,79 (дд, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 5,14-5,07 (м, 1H), 4,04 - 3,97 (м, 1H), 3,78 - 3,60 (м, 12H), 3,37 (с, 3H), 2,77 (дд, J = 15,3, 8,4 Гц, 1H), 2,46 (дд, J = 15,3, 4,2 Гц, 1H), 1,21 (д, J = 6,3 Гц, 3H). tR = 7,604 хв

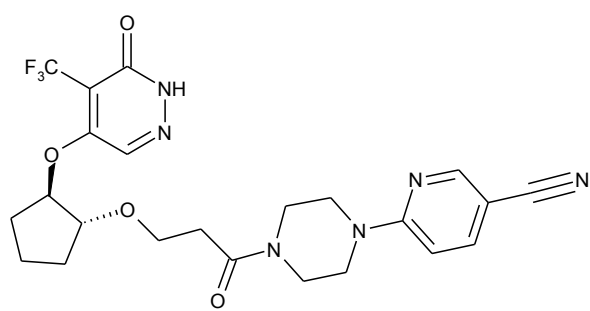
Приклад 571 Ізомер D: 5,3 мг, 11 %, РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 525,30, ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,44 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,79 (дд, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,11 - 5,09 (м, 1H), 4,04 - 3,97 (м, 1H), 3,81 - 3,56 (м, 12H), 3,37 (с, 3H), 2,77 (дд, J = 15,3, 9,1 Гц, 1H), 2,46 (дд, J = 15,3, 4,2 Гц, 1H), 1,21 (д, J = 6,3 Гц, 3H). tR = 9,953 хв

Приклад 572 Ізомер А: 6-[4-(3-[[[(1S,2S)-2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]циклопентил]окси]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і

Приклад 572 Ізомер В: 6-[4-(3-[[[(1R,2R)-2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]циклопентил]окси]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Приклад 572
Ізомер А



Приклад 572
Ізомер В

Стадія 1: 5-[(2-Гідроксициклопентил)окси]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин Проміж. спол.-А6 (2,4 г), цикlopentan-1,2-діолу (1,5 г, 1 екв.) і Cs_2CO_3 (2,4 г) в ACN (20 мл) перемішували протягом 6 годин при 25 °С. Тверді речовини відфільтрували, і розчин об'єднували і концентрували при зниженому тиску. Залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:3) з отриманням 500 мг (9 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395,18.

Стадія 2: Метил-3-[(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]циклопентил)окси]пропаноат

Розчин 5-[(2-гідроксициклопентил)окси]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (500 мг, 1,27 ммоль, 1 екв.), метилпропіл-2-еноату (2,5 мл) і Cs_2CO_3 (300 мг, 0,92 ммоль, 0,73 екв.) у ACN (20 мл) перемішували протягом 6 годин при 25 °С. Розчин об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1/2) з отриманням 200 мг (33 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС :[M+H]⁺ 481,27.

Стадія 3: Метил-3-[(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]циклопентил)окси]пропаноат

Розчин метил-3-[(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]циклопентил)окси]пропаноату (200 мг, 0,42 ммоль, 1 екв.) в ДХМ (5 мл) і ТФО (1 мл) перемішували протягом 1 год при 25 °С. Отриману суміш концентрували з отриманням 150 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії. РХ-МС :[M+H]⁺ 351,37.

Стадія 4: 3-[(2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]циклопентил)окси]пропанова кислота

Розчин метил-3-[(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]циклопентил)окси]пропаноату (150 мг, 0,43 ммоль, 1 екв.) і LiOH·H₂O (60 мг, 1,43 ммоль, 3,34 екв.) у MeOH (5 мл) і H₂O (5 мл) перемішували протягом 4 год при 25 °С. Після концентрування при зниженому тиску залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, з отриманням 100 мг (69 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС :[M+H]⁺ 337,35.

Стадія 5: 6-[4-(3-[[[(1S, 2S)-2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]циклопентил]окси]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і 6-[4-(3-[[[(1R, 2R)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]циклопентил]окси]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил.

Розчин 3-[(2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]циклопентил)окси]пропанової кислоти (100 мг, 0,30 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-A4 (60 мг, 0,32 ммоль, 1,07 екв.), НАТУ (115 мг, 0,30 ммоль, 1,02 екв.) і DIPEA (0,3 мл) в ДМФА (4 мл) перемішували протягом 1 год при 25 °С. Після концентрування при зниженому тиску залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ (CHIRALPAK IF, колонка 5 мкм, 2 x 25 см, елюючи градієнтом суміші гексанів (0,1 % DEA):EtOH=50:50, при швидкості потоку 1 мл/хв), з виходом (після довільного визначення стереохімії) зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин. Приклад 572 Ізомер А: 46,7 мг, 29 %, РХ-МС: [M+H]⁺ 507,35, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 13,33(с, 1 H), 8,50(д, J = 4,0 Гц, 1 H), 8,26 (с, 1 H), 7,90 - 7,86 (дд, J = 4,0, 12,0 Гц 1 H), 6,93 (д, J = 5,6 Гц, 1 H), 5,14 - 5,12 (м, 1 H), 3,98 - 3,96 (м, 1 H), 3,90 - 3,48(м, 10 H), 2,66 - 2,60 (м, 2 H), 2,16 - 2,08 (м, 1 H), 1,98 - 1,92 (м, 1 H), 1,72 - 1,55 (м, 4H). tR = 2,982 хв.

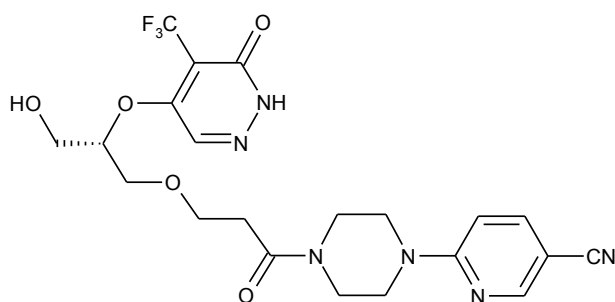
Приклад 572 Ізомер В: 41,9 мг, 26 %, РХ-МС: [M+H]⁺ 507,35, tR = 3,054 хв.

Приклад 573 Ізомер А: 6-[4-(3-[[[(2S)-1-гідрокси-3-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропан-2-іл]окси]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і

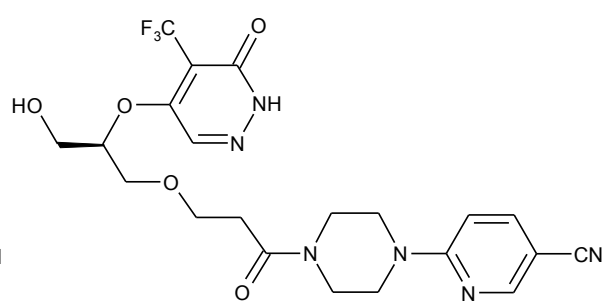
Приклад 573 Ізомер В: 6-(4-[3-[(2R)-3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і

Приклад 573 Ізомер С: 6-(4-[3-[(2S)-3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і

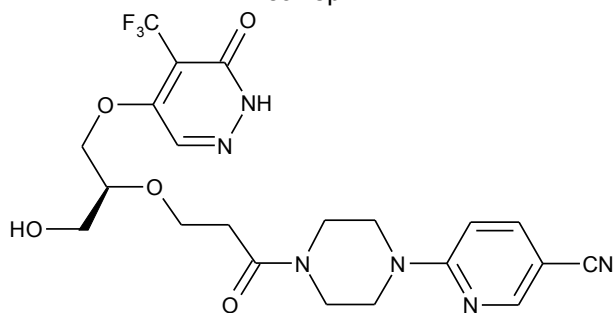
Приклад 573 Ізомер D: 6-[4-(3-[[[(2R)-1-гідрокси-3-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропан-2-іл]окси]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



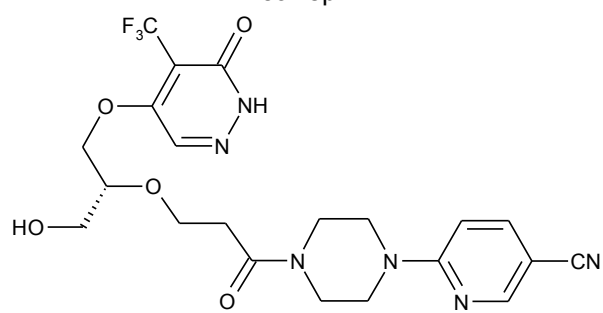
Приклад 573
Ізомер А



Приклад 573
Ізомер В



Приклад 573
Ізомер С



Приклад 573
Ізомер D

Стадія 1: Суміш 6-(4-[3-[3-(бензилокси)-2-гідроксипропокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу і 6-(4-(3-((1-(бензилокси)-3-гідроксипропан-2-іл)окси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрилу

5 Розчин 6-[4-(проп-2-еноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (1 г, 4,13 ммоль, 1 екв.), 3-(бензилокси)пропан-1,2-діолу (1,5 г, 8,23 ммоль, 1,99 екв.) і Cs_2CO_3 (4,0 г, 12,28 ммоль, 2,97 екв.) у ACN (10 мл) перемішували протягом 2 год при 80 °C. Тверді речовини відфільтрували, і отриманий розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:4), з отриманням 687 мг (39 %) суміші зазначених у заголовку сполук у вигляді світло-жовтої олії. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 425,21.

10 Стадія 2: Суміш 6-(4-[3-[3-(бензилокси)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу і 6-(4-(3-((1-(бензилокси)-3-((6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-3,6-дигідропіридазин-4-іл)окси)пропан-2-іл)окси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрилу

15 Розчин Проміж. спол.-А6 (482 мг, 1,47 ммоль, 1 екв.), 684,5 мг (1,61 ммоль, 1,1 екв.) і суміш 6-(4-[3-[3-(бензилокси)-2-гідроксипропокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу і 6-(4-(3-((1-(бензилокси)-3-гідроксипропан-2-іл)окси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрилу і Cs_2CO_3 (955,3 мг, 2,93 ммоль, 2,00 екв.) у ACN (30 мл) перемішували протягом 1 год при 60 °C. Тверді речовини відфільтрували і отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:7), з отриманням 434 мг (41 %) зазначених у заголовку сполук у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 717,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 Стадія 3: Суміш 6-[4-(3-[[2S)-1-гідрокси-3-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропан-2-іл]окси]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу, 6-(4-[3-[[2R)-3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу, 6-(4-[3-[[2S)-3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу і 6-[4-(3-[[2R)-1-гідрокси-3-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропан-2-іл]окси]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу.

30 До розчину суміші 6-(4-[3-[3-(бензилокси)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу і 6-(4-(3-((1-(бензилокси)-3-((6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-3,6-дигідропіридазин-4-іл)окси)пропан-2-іл)окси)пропаноїл]піперазин-1-іл)нікотинонітрилу (434 мг, 0,61 ммоль, 1 екв.) в ДХМ (4 мл) по краплях додавали BCl_3 (70,8 мг, 0,61 ммоль, 1,00 екв.) При 0 °C, і отриманий розчин перемішували протягом 1 год при 0 °C. Отриману суміш концентрували у вакуумі, і залишок

очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ (CHIRALCEL OJ-3, 3 мкм, колонка 0,46 x 50 см, елюючи градієнтом EtOH (0,1 % DEA), при швидкості потоку 1 мл/хв) з виходом зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин. Абсолютну стереохімію ізомерів А і В визначали за аналогією з прикладом 513А на підставі активності PARP7 більш сильного енантіомера і за аналогією з дифрактограмою прикладу 513А. Стереохімію прикладів 573 ізомерів С і D визначали довільно. (Положення метильної групи підтверджено ¹H-ЯМР).

Приклад 573 Ізомер А: 5,1 мг, 2 %, РХ-МС: [M+H]⁺ 497,10, ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,28 (с, 1H), 8,50 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,27 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 7,90 (дд, J = 9,3, 2,4 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 5,27 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,39 - 4,35 (м, 1H), 3,91 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 3,69 - 3,65 (м, 6H), 3,57 - 3,55 (м, 5H), 3,44 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 2,62 (т, J = 6,3 Гц, 2H). tR = 2,06 хв.

Приклад 573 Ізомер В: 20,2 мг, 7 %, РХ-МС: [M+H]⁺ 497,10, ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,30 (с, 1H), 8,51 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,90 (дд, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 4,82 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 4,50 (дд, J = 10,6, 3,6 Гц, 2H), 3,81 - 3,74 (м, 2H), 3,70 - 3,62 (м, 5H), 3,59 - 3,47 (м, 6H), 2,58 (т, J = 6,4 Гц, 2H), tR = 1,19 хв.

Приклад 573 Ізомер С: 28,0 мг, 9 %, РХ-МС: [M+H]⁺ 497,25, ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,24 (шир., 1H), 8,50 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,30 - 8,24 (м, 1H), 7,88 (дд, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 5,26 - 4,81 (шир., 1H), 4,81 - 4,35 (м, 2H), 3,91 - 3,71 (м, 7H), 3,69 - 3,55 (м, 5H), 3,49 - 3,42 (м, 1H), 2,61 (дт, J = 11,9, 6,2 Гц, 2H). tR = 2,11 хв.

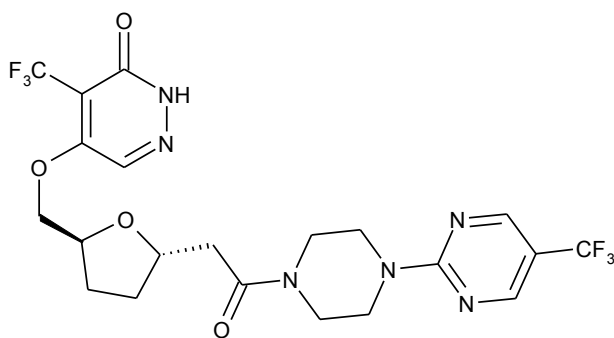
Приклад 573 Ізомер D: 38,8 мг, 13 %, РХ-МС: [M+H]⁺ 497,25, ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,26 (с, 1H), 8,51 (д, J = 2,1, 1H), 8,27 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,90 (дд, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 5,27 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 4,39 - 4,31 (м, 2H), 3,93 (дт, J = 9,9, 4,8 Гц, 1H), 3,71 - 3,63 (м, 6H), 3,57 - 3,55 (м, 4H), 3,44 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 2,64 (т, J = 6,3 Гц, 2H). tR = 2,14 хв

Приклад 574 Ізомер А: 5-(((2S,5S)-5-(2-оксо-2-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)етил)-тетрагідрофуран-2-іл)метокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он і

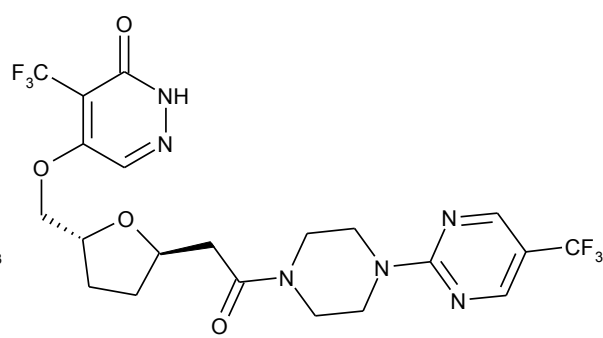
Приклад 574 Ізомер В: 5-(((2R,5R)-5-(2-оксо-2-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)етил)-тетрагідрофуран-2-іл)метокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он і

Приклад 574 Ізомер С: 5-(((2S,5R)-5-(2-оксо-2-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)етил)-тетрагідрофуран-2-іл)метокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он і

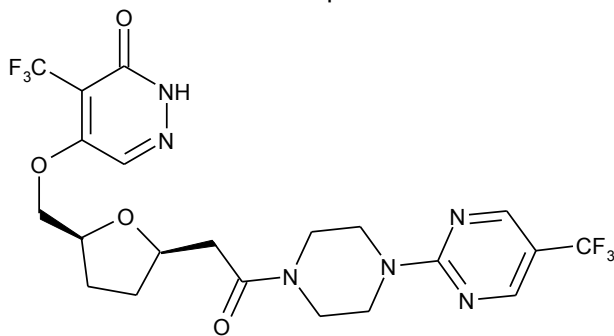
Приклад 574 Ізомер D: 5-(((2R,5S)-5-(2-оксо-2-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)етил)-тетрагідрофуран-2-іл)метокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он



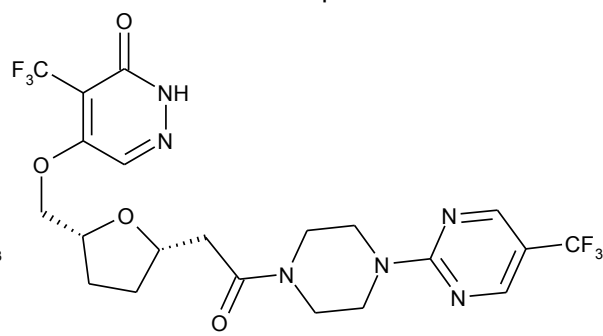
Приклад 574
Ізомер А



Приклад 574
Ізомер В



Приклад 574
Ізомер С



Приклад 574
Ізомер D

Стадія 1: 2-[5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-іл]-1-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]етан-1-он

Розчин 2-[5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-іл]оцтової кислоти (2 г, 7,19 ммоль, 1 екв.), НАТУ (3,344 г, 8,8 ммоль, 1,22 екв.), DIPEA (5,3 мл, 32 ммоль, 4,46 екв.) і Проміж. спол.-А2 (2,39 г, 8 ммоль) в ДМФА (20 мл) перемішували протягом 1 год при 25 °С. Реакційну суміш погасили додаванням 150 мл води. Отриману суміш промивали 2x150 мл ДХМ і 2x15 мл насиченого водного розчину хлориду натрію. Суміш висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували в вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку (80 г), елюючи EtOAc/петролейним етером (9/11), з отриманням 2,45 г (62,34 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 465,20 [M+H]⁺

Стадія 2: 2-[5-(гідроксиметил)оксолан-2-іл]-1-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]етан-1-он

Розчин 2-[5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-іл]-1-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]етан-1-ону (2,43 г, 5 ммоль, 1 екв., 85 %), Pd/C (0,6 г) в СН₃ОН (40 мл) перемішували протягом 2 днів при 50 °С в атмосфері Н₂(г). Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували з отриманням 1,73 г (64 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 375,36 [M+H]⁺

Стадія 3: 5-[[5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]етил)оксолан-2-іл]метокси]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин 2-[5-(гідроксиметил)оксолан-2-іл]-1-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]етан-1-ону (800 мг, 2,1 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-А6 (3,444 г, 10,5 ммоль, 5 екв.) і Cs₂CO₃ (2,086 г, 6,3 ммоль, 3 екв.) в АСН (10 мл) перемішували протягом 5 год при 60 °С. Тверді речовини відфільтрували і промивали 15 мл x 2 EtOAc, органічні шари об'єднували і концентрували. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи Н₂О/АСН (1/1), з отриманням 0,88 г (69,49 %) 5-[[5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]етил)оксолан-2-іл]метокси]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 667,25 [M+H]⁺

Стадія 4: 5-(((2S,5S)-5-(2-оксо-2-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)етил)-тетрагідрофуран-2-іл)метокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он, 5-(((2R,5R)-5-(2-оксо-2-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)етил)-тетрагідрофуран-2-іл)метокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он, 5-(((2S,5R)-5-(2-оксо-2-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)етил)-тетрагідрофуран-2-іл)метокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он і 5-(((2R,5S)-5-(2-оксо-2-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)етил)-тетрагідрофуран-2-іл)метокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он.

Розчин 5-[[5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]етил)оксолан-2-іл]метокси]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (0,86 г, 1,291 ммоль) і ТФО (2 мл) в ДХМ (8 мл) перемішували протягом 1 год при 25 °С. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи Н₂О/АСН. Потім суміш діастереомерів очищали хіральною препаративною ВЕРХ (CHIRALPAK ІА-3, 0,46*5 см; 3 мкм, МtBE (10 mM NH₃):EtOH = 80:20, 1,0 мл/хв) з виходом (після довільного визначення стереохімії) зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин.

Приклад 574 Ізомер А: 17,3 мг, 10 %, РХ-МС: 537,05 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,33 (с, 1H), 8,72 (с, 2H), 8,27 (с, 1H), 4,48 - 4,56 (м, 1H), 4,36 - 4,40 (м, 1H), 4,19 - 4,25 (м, 1H), 4,18 - 4,11 (м, 1H), 3,83 - 3,89 (м, 4H), 3,65 - 3,44 (м, 4H), 2,68 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 2,44 (т, J = 6 Гц, 1H), 2,04 - 2,10 (м, 2H), 1,84 - 1,71 (м, 1H), 1,55 - 1,63 (м, 1H). tR = 1,56 хв.

Приклад 574 Ізомер В: 19,1 мг, 11 %, РХ-МС (ІЕР, m/z): 537,05 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,29 (с, 1H), 8,73 (с, 2H), 8,25 (с, 1H), 4,47 - 4,34 (м, 2H), 4,25 - 4,31 (м, 2H), 3,95 - 3,68 (м, 3H), 3,65 - 3,45 (м, 4H), 2,73 (дд, J = 15,1, 6,6 Гц, 1H), 2,52 - 2,43 (м, 1H), 2,18 - 2,00 (м, 1H), 1,68 - 1,77 (м, 1H), 1,54 - 1,64 (м, 1H). tR = 2,06 хв.

Приклад 574 Ізомер С: 15,6 мг, 9 %, РХ-МС (ІЕР, m/z): 537,05 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,30 (с, 1H), 8,73 (с, 2H), 8,25 (с, 1H), 4,47 - 4,34 (м, 2H), 4,25 - 4,31 (м, 2H), 3,94 - 3,78 (м, 4H), 3,81 - 3,68 (м, 4H), 2,73 (дд, J = 15,1, 6,6 Гц, 1H), 2,52 - 2,43 (м, 1H), 2,16 - 2,00 (м, 2H), 1,68 - 1,77 (м, 1H), 1,66 - 1,54 (м, 1H). tR = 3,79 хв.

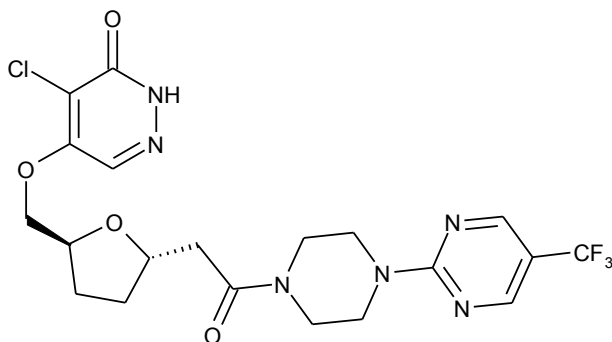
Приклад 574 Ізомер D: 19,1 мг, 11 %, РХ-МС (ІЕР, m/z): 537,05 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,33 (с, 1H), 8,72 (с, 2H), 8,27 (с, 1H), 4,38 (дд, J = 10,6, 5,2 Гц, 1H), 4,17 - 4,25 (м, 1H), 4,12 - 4,17 (м, 1H), 3,91 - 3,67 (м, 4H), 3,66 - 3,45 (м, 4H), 2,66 - 2,74 (м, 1H), 2,44 (дд, J = 15,2, 6,1 Гц, 1H), 2,13 - 1,92 (м, 2H), 1,82 - 1,73 (м, 1H), 1,55 - 1,63 (м, 1H). tR = 4,41 хв.

Приклад 575 Ізомер А: 4-хлор-5-(((2S,5S)-5-(2-оксо-2-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)етил)-тетрагідрофуран-2-іл)метокси)піридазин-3(2H)-он і

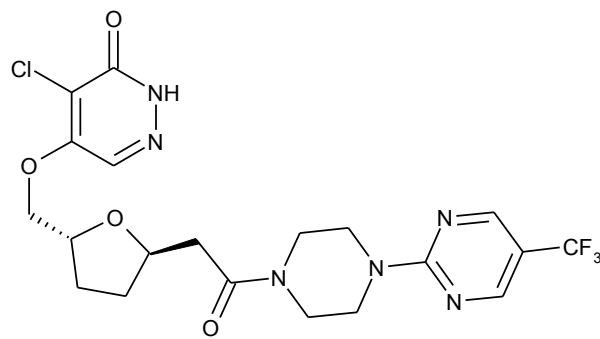
Приклад 575 Ізомер В: 4-хлор-5-(((2R,5R)-5-(2-оксо-2-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)етил)-тетрагідрофуран-2-іл)метокси)піридазин-3(2H)-он і

Приклад 575 Ізомер С: 4-хлор-5-(((2S,5R)-5-(2-оксо-2-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)етил)-тетрагідрофуран-2-іл)метокси)піридазин-3(2H)-он і

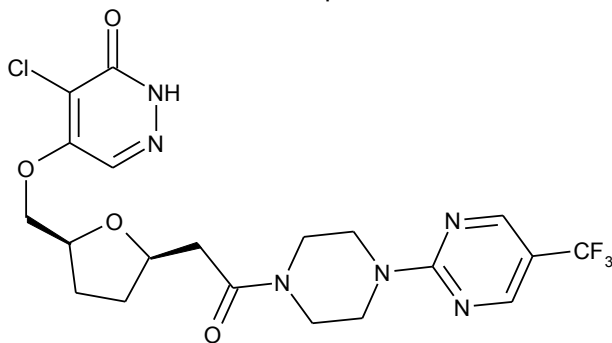
5 Приклад 575 Ізомер D: 4-хлор-5-(((2R,5S)-5-(2-оксо-2-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)етил)-тетрагідрофуран-2-іл)метокси)піридазин-3(2H)-он



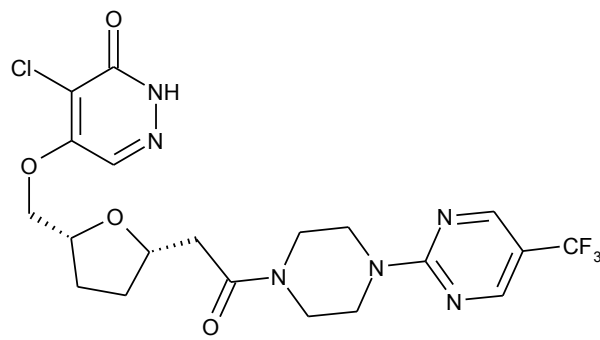
Ізомер А



Ізомер В



Ізомер С



Ізомер D

Стадія 1: 4-хлор-5-((5-(2-оксо-2-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)етил)-тетрагідрофуран-2-іл)метокси)-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піридазин-3(2H)-он

10 Розчин 2-[5-(гідроксиметил)оксолан-2-іл]-1-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]етан-1-ону (900 мг, 2,40 ммоль, 1 екв.), NaH (115,4 мг, 4,81 ммоль, 2 екв.), Проміж. спол.-A7 (2,1 г, 7,11 ммоль, 2,96 екв.) в ACN (15 мл) перемішували протягом 1 год при 60 °C. Розчинник концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/гексан

15 етер (2:1), з отриманням 920 мг (60,44 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-MC (IEP, m/z): 633 [M+H]⁺

Стадія 2: 4-хлор-5-(((2S,5S)-5-(2-оксо-2-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)етил)-тетрагідрофуран-2-іл)метокси)піридазин-3(2H)-он, 4-хлор-5-(((2R,5R)-5-(2-оксо-2-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)етил)-тетрагідрофуран-2-іл)метокси)піридазин-3(2H)-он, 4-хлор-5-(((2S,5R)-5-(2-оксо-2-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)етил)-тетрагідрофуран-2-іл)метокси)піридазин-3(2H)-он і 4-хлор-5-(((2R,5S)-5-(2-оксо-2-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)етил)-тетрагідрофуран-2-іл)метокси)піридазин-3(2H)-он

25 Розчин 4-хлор-5-[[5-(2-оксо-2-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]етил)оксолан-2-іл]метокси]-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (570 мг, 0,90 ммоль, 1 екв.), ТФО (4 мл) в ДХМ (20 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ (CHIRALPAK IA-3,0,46 * 5 см; 3 мкм, (Гекс:ДХМ=3:1) (0,1 % DEА):EtOH=50:50, 1,0 мл/хв) з виходом (після довільного визначення стереохімії) зазначених у

30 заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин. Приклад 575 Ізомер А: 14,8 мг, 3,27 %, PX-MC (IEP, m/z): 503,30 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц) δ: 8,58 (д, J = 0,8 Гц, 2H), 8,18 (с, 1H), 4,55 – 4,51 (м, 1H), 4,39 – 4,33 (м, 3H), 4,09 – 3,91 (м, 2H), 3,86 – 3,74 (м, 4H), 3,61 – 3,56 (м, 2H), 2,82 (дд, J = 14,7, 8,0 Гц, 1H), 2,59 (дд, J = 14,7, 4,6 Гц, 1H), 2,28 – 2,08 (м, 2H), 2,11 – 1,92 (м, 1H), 1,90 – 1,75 (м, 1H). tR = 2,199 хв.

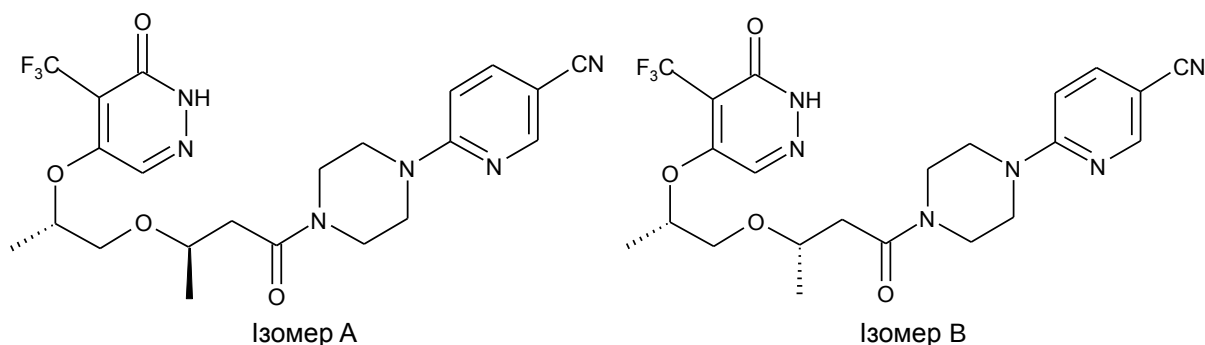
Приклад 575 Ізомер В: 11,4 мг, 2,52 %, РХ-МС (ІЕР, m/z): 503,10 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц) δ: 8,60 (д, J = 0,9 Гц, 2H), 8,16 (с, 1H), 4,52 – 4,28 (м, 4H), 4,19 – 3,91 (м, 2H), 3,96 – 3,73 (м, 4H), 3,71 – 3,51 (м, 2H), 2,84 (дд, J = 14,4, 7,9 Гц, 1H), 2,59 (дд, J = 14,4, 4,5 Гц, 1H), 2,36 – 2,13 (м, 2H), 2,01 – 1,80 (м, 1H), 1,83 – 1,68 (м, 1H). tR = 4,243 хв.

5 Приклад 575 Ізомер С: 31,9 мг, 7,05 %, РХ-МС (ІЕР, m/z): 503,10 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц) δ: 8,58 (д, J = 0,8 Гц, 2H), 8,18 (с, 1H), 4,58 – 4,47 (м, 1H), 4,39 – 4,33 (м, 3H), 4,09 – 3,91 (м, 2H), 3,86 – 3,74 (м, 4H), 3,61 – 3,56 (м, 2H), 2,82 (дд, J = 14,7, 8,0 Гц, 1H), 2,59 (дд, J = 14,7, 4,6 Гц, 1H), 2,28 – 2,05 (м, 2H), 2,10 – 1,92 (м, 1H), 1,90 – 1,75 (м, 1H). tR = 5,652 хв.

10 Приклад 575 Ізомер D: 13,5 мг, 2,98 %, РХ-МС (ІЕР, m/z): 503,10 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц) δ: 8,60 (д, J = 0,9 Гц, 2H), 8,16 (с, 1H), 4,52 – 4,28 (м, 4H), 4,19 – 3,91 (м, 2H), 3,96 – 3,73 (м, 4H), 3,71 – 3,51 (м, 2H), 2,84 (дд, J = 14,4, 7,9 Гц, 1H), 2,59 (дд, J = 14,4, 4,5 Гц, 1H), 2,36 – 2,13 (м, 2H), 2,01 – 1,80 (м, 1H), 1,83 – 1,68 (м, 1H). tR = 8,327 хв.

Приклад 576 Ізомер А: 6-[4-[(3R)-3-[(2S)-2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і

15 Приклад 576 Ізомер В: 6-[4-[(3S)-3-[(2S)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: (Е)-6-[4-[Бут-2-еноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

20 Розчин (2Е)-бут-2-еноїл-(Е)-бут-2-еноату (1,05 г, 6,81 ммоль, 1,30 екв.), ТЕА (1,515 г), Проміж. спол.-А4 (1 г, 5,31 ммоль, 1,00 екв.) в ДХМ (20 мл) перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1/1) з отриманням 1,28 г (94 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 257,33 [M+H]⁺

25 Стадія 2: (S)-6-(4-[3-[2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин (Е)-6-[4-[бут-2-еноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (3 г, 11,70 ммоль, 1 екв.), Cs₂CO₃ (7,6 г) в (S)-пропан-1,2-діолі (10 мл) перемішували протягом 3 днів при 80 °С. Тверді речовини відфільтрували. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 800 мг (20,56 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 333,27 [M+H]⁺

30 Стадія 3: (S)-6-(4-[3-[2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин (S)-6-(4-[3-[2-гідроксипропокси]бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (800 мг, 2,41 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-А6 (8 г, 24,33 ммоль, 10,11 екв.), Cs₂CO₃ (1,6 г, 4,91 ммоль, 2,04 екв.) в ACN (40 мл) перемішували протягом 5 год при 70 °С. Тверді речовини відфільтрували. Розчин концентрували під вакуумом. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером, з отриманням 300 мг (19,95 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 625,34 [M+H]⁺

40 Стадія 4: 6-[4-[(3R)-3-[(2S)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і 6-[4-[(3S)-3-[(2S)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

45 Розчин (S)-6-(4-[3-[2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]бутаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (300 мг, 0,48 ммоль, 1 екв.) в ТФО (1 мл) і ДХМ (5 мл) перемішували протягом 1 год при 25 °С. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною

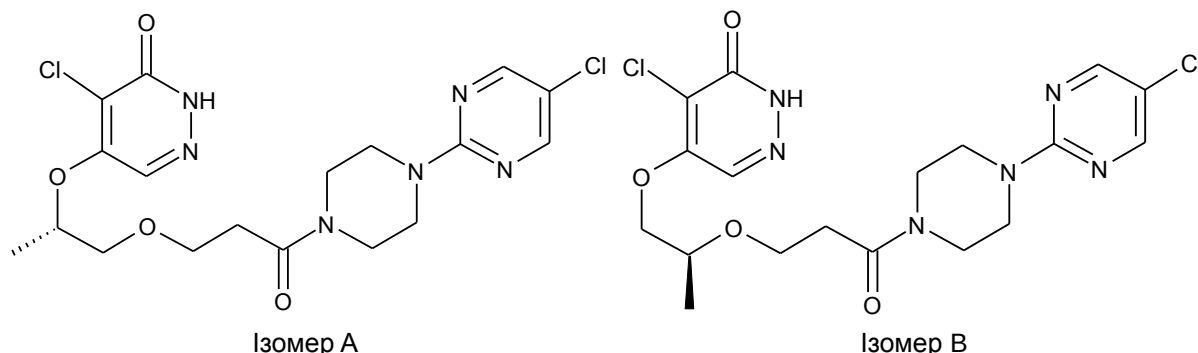
препаративною ВЕРХ (CHIRALPAK IE, 2*25 см, 5 мкм; Hex (0,1 % DEA):EtOH=50:50, 1,0 мл/хв) з виходом зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин.

Приклад 576 Ізомер А: 13,8 мг, 5,81 %, РХ-МС (ІЕР, m/z): 495,15 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 13,19 (с, 1 H), 8,50 (д, J = 4,0 Гц, 1 H), 8,26 (с, 1 H), 7,90 - 7,86 (дд, J = 2,0, 12,4 Гц, 1 H), 6,92 (д, J = 12,0 Гц, 1 H), 5,11-5,10 (м, 1 H), 3,89 - 3,83 (м, 1 H), 3,69 - 3,48 (м, 10 H), 2,66 - 2,64 (м, 1 H), 2,35 - 2,28 (м, 1 H), 1,25 (д, J = 12,4 Гц, 3 H), 1,12 (д, J = 12,4 Гц, 3 H). tR = 1,486 хв.

Приклад 576 Ізомер В: 12,3 мг, 5,18 %, РХ-МС (ІЕР, m/z): 495,15 [M+H]⁺, tR = 2,479 хв.

Приклад 577 Ізомер А: 4-хлор-5-[(2S)-1-[3-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]пропан-2-іл]окси]-2,3-дигідропіридазин-3-он і

Приклад 577 Ізомер В: 4-хлор-5-[(2S)-2-[3-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]пропокси]-2,3-дигідропіридазин-3-он



Стадія 1: (S)-1-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-(2-гідроксипропокси)пропан-1-он і (S)-1-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-(1-гідроксипропан-2-ілокси)пропан-1-он

Розчин 1-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]проп-2-ен-1-ону (1,2 г, 4,75 ммоль, 1 екв.), (2S)-пропан-1,2-діолу (1806,8 мг, 23,74 ммоль, 5 екв.), Cs₂CO₃ (3094,5 мг, 9,50 ммоль, 2 екв.) у CH₃CN (20 мл) перемішували протягом 2 днів при 75 °С. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 650 мг (41,63 %) суміші зазначених у заголовку сполук у вигляді коричневої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 329,00 [M+H]⁺

Стадія 2: Суміш (S)-4-хлор-5-(1-(3-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-ілокси)-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піридазин-3(2H)-ону і (S)-4-хлор-5-(2-(3-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропокси)-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піридазин-3(2H)-ону

Розчин суміші (S)-1-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-(2-гідроксипропокси)пропан-1-ону і (S)-1-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-(1-гідроксипропан-2-ілокси)пропан-1-ону (630 мг, 1,92 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-А7 (1,7 г, 5,76 ммоль, 3,01 екв.), Cs₂CO₃ (1,2 г, 3,83 ммоль, 2 екв.) у ACN (15 мл) перемішували протягом 2 днів при 80 °С. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 480 мг (42,64 %) зазначених у заголовку сполук у вигляді коричневої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 588,00 [M+H]⁺

Стадія 3: Суміш 4-хлор-5-[(2S)-1-[3-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]пропан-2-іл]окси]-2,3-дигідропіридазин-3-ону і 4-хлор-5-[(2S)-2-[3-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]пропокси]-2,3-дигідропіридазин-3-ону

Суміш (S)-4-хлор-5-(1-(3-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-ілокси)-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піридазин-3(2H)-ону і суміш (S)-4-хлор-5-(2-(3-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропокси)-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піридазин-3(2H)-ону (470 мг, 0,80 ммоль, 1 екв.), ТФО (2 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 0,5 год при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин.

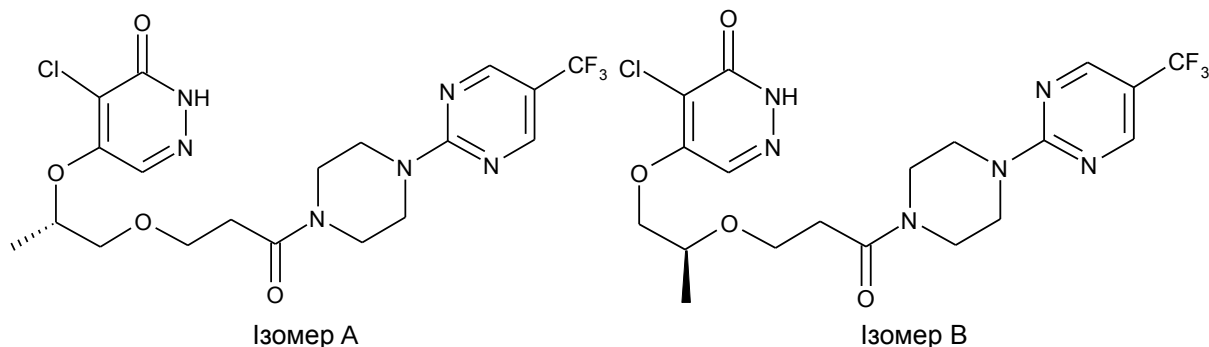
Приклад 577 Ізомер А: 54,2 мг, 14,82 %, РХ-МС (ІЕР, m/z): 457,15 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,32 (д, J = 2,7 Гц, 2H), 8,16 (с, 1H), 5,02 (кд, J = 6,5, 3,3 Гц, 1H), 3,93 - 3,69 (м, 6H), 3,74 - 3,53 (м, 6H), 2,66 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 1,37 (с, 3H).

Приклад 577 Ізомер В: 30,1 мг, 8,23 %, РХ-МС (ІЕР, m/z): 457,15 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,32 (д, J = 1,5 Гц, 2H), 8,15 (с, 1H), 4,46 - 4,22 (м, 2H), 4,02 - 3,86 (м, 2H), 3,91 - 3,74 (м, 5H), 3,66 (дт, J = 7,3, 3,3 Гц, 4H), 2,68 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 1,28 (дд, J = 76,8, 6,0 Гц, 3H).

Приклад 578 Ізомер А: (S)-4-хлор-5-(1-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-ілокси)піридазин-3(2H)-он і

Приклад 578 Ізомер В: (S)-4-хлор-5-(2-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропокси)піридазин-3(2H)-он

5



Стадія 1: (S)-3-(2-гідроксипропокси)-1-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он і (S)-3-(1-гідроксипропан-2-ілокси)-1-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он

10 Розчин 1-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]проп-2-ен-1-ону (1,2 г, 4,19 ммоль, 1 екв.), Cs₂CO₃ (2,7 г, 8,29 ммоль, 1,98 екв.), (2S)-пропан-1,2-діолу (1,6 г, 21,03 ммоль, 5,02 екв.) у ACN (20 мл) перемішували протягом 9 год при 75 °C. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 1,1 г (71,42 %) суміші зазначених у заголовку сполук у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (IEP, m/z): 363,16 [M+H]⁺

15 Стадія 2: Суміш (S)-4-хлор-5-(1-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-ілокси)-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піридазин-3(2H)-ону і (S)-4-хлор-5-(2-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропокси)-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піридазин-3(2H)-ону

20 Розчин суміші (S)-3-(2-гідроксипропокси)-1-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-ону і (S)-3-(1-гідроксипропан-2-ілокси)-1-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-ону (700 мг, 1,93 ммоль, 1 екв.), Cs₂CO₃ (1255,7 мг, 3,86 ммоль, 2 екв.), Проміж. спол.-А7 (1711,0 мг, 5,80 ммоль, 3 екв.) в ACN (15 мл) перемішували протягом 28 год при 80 °C. Тверді речовини відфільтрували, отриманий розчин екстрагували EtOAc (3 x 60 мл), і органічні шари об'єднували. Розчин висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/гексаном (2:1), з отриманням 670 мг (55,84 %) суміші зазначених у заголовку сполук у вигляді жовтої олії. PX-МС (IEP, m/z): 621,22 [M+H]⁺

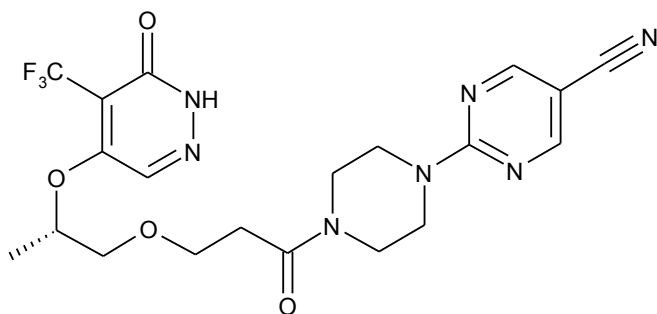
30 Стадія 3: Суміш (S)-4-хлор-5-(1-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-ілокси)піридазин-3(2H)-ону і (S)-4-хлор-5-(2-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропокси)піридазин-3(2H)-ону

35 Розчин суміші (S)-1-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)пропан-2-ілокси]-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону і суміші (S)-4-хлор-5-(2-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропокси)-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піридазин-3(2H)-ону (480 мг, 0,77 ммоль, 1 екв.), ТФО (2 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ (CHIRALPAK IA-3,0,46*10 см; 5 мкм, MtBE (10 mM NH₃):EtOH=80:20, 1,0 мл/хв) з виходом зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин.

40 Приклад 578 Ізомер А: 84,6 мг, 22,30 %, PX-МС (IEP, m/z): 491,20[M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц) δ: 8,60 (д, J = 0,9 Гц, 2H), 8,16 (с, 1H), 5,08-5,00 (м, 1H), 3,94 – 3,91 (м, 4H), 3,89 – 3,82 (м, 2H), 3,80 – 3,62 (м, 6), 2,67 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 1,38 (д, J = 6,3 Гц, 3H). tR = 2,125 хв.

45 Приклад 578 Ізомер В: 51,5 мг, 13,58 %, PX-МС (IEP, m/z): 491,05 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц) δ: 8,60 (д, J = 0,8 Гц, 2H), 8,15 (с, 1H), 4,41 - 4,29 (м, 2H), 3,98 - 3,80 (м, 7H), 3,70 – 3,67 (м, 4H), 2,69 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 1,28 (д, J = 6,4 Гц, 3H). tR = 3,775 хв.

Приклад 579: 2-(4-[3-[(2S)-2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]пропанол]піперазин-1-іл)піримідин-5-карбонітрил



Стадія 1: 2-[4-(Проп-2-еноїл)піперазин-1-іл]піримідин-5-карбонітрил

Розчин Проміж. спол.-А1 (6,4 г, 33,82 ммоль, 1 екв.), проп-2-еноїлпроп-2-еноату (5,1 г, 40,44 ммоль, 1,20 екв.) і TEA (6,8 г, 67,20 ммоль, 1,99 екв.) в ДХМ (40 мл) перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (7:3), з отриманням 3,6 г (43,75 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 244,12 [M+H]⁺.

Стадія 2: 2-(4-[3-[(2S)-2-гідроксипропокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піримідин-5-карбонітрил

Розчин 2-[4-(проп-2-еноїл)піперазин-1-іл]піримідин-5-карбонітрилу (1 г, 4,11 ммоль, 1 екв.), (2S)-пропан-1,2-діолу (0,3 г, 3,94 ммоль, 0,96 екв.) у Cs₂CO₃ (2,7 г, 8,29 ммоль, 2,02 екв.) в ACN (10 мл) перемішували протягом 1 год при 80 °С на масляній бані. Тверді речовини відфільтрували, і отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (3:2), з отриманням 594 мг (45,25 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 320,16 [M+H]⁺.

Стадія 3: (S)-2-(4-(3-(2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси)пропокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)піримідин-5-карбонітрил

Розчин метил-2-(4-[3-[(2S)-2-гідроксипропокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піримідин-5-карбонітрилу (674 мг, 2,11 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-А6 (1,4 г, 4,22 ммоль, 2,00 екв.) і Cs₂CO₃ (2,1 г, 6,33 ммоль, 3,00 екв.) у ACN (10 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год при 60 °С на масляній бані, потім тверді речовини відфільтрували, і отриманий розчин концентрували у вакуумі, потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (3:1), з отриманням 144 мг (11,15 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 612,25 [M+H]⁺.

Стадія 4: 2-(4-[3-[(2S)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піримідин-5-карбонітрил

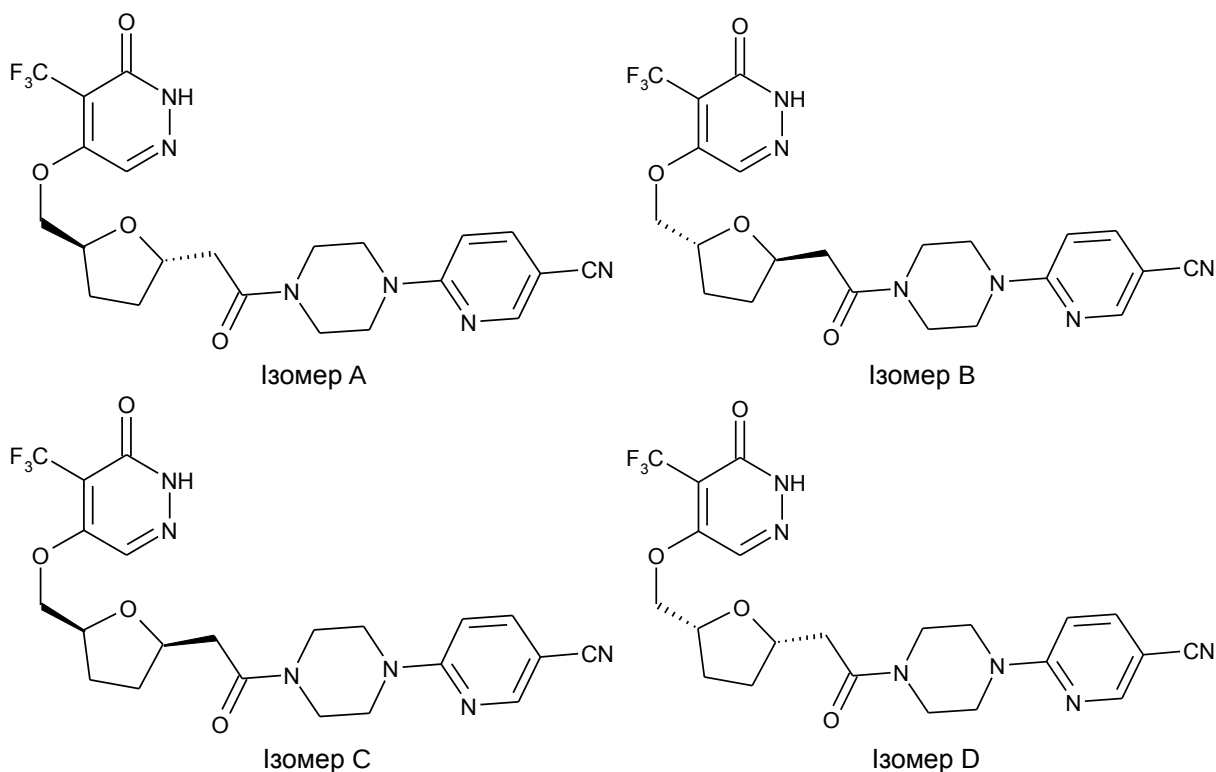
Розчин 2-(4-[3-[(2S)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піримідин-5-карбонітрилу (144 мг, 0,24 ммоль, 1 екв.) і ТФО (2 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Суміш концентрували, і залишок очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (27,9 мг, 24,62 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 482,05 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (CD₃OD-d₄, 300 МГц) δ8,63 (с, 2H), 8,23 (с, 1H), 5,18-5,08 (м, 1H), 3,95 - 3,90 (м, 4H), 3,87 - 3,80 (м, 1H), 3,78 - 3,70 (м, 1H), 3,69 - 3,56 (м, 6H), 2,66 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 1,36 (д, J = 6,3 Гц, 3H).

Приклад 580 Ізомер А: 6-(4-[2-[(2S,5S)-5-([[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]метил)оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил і

Приклад 580 Ізомер В: 6-(4-[2-[(2R,5R)-5-([[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]метил)оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил і

Приклад 580 Ізомер С: 6-(4-[2-[(2R,5S)-5-([[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]метил)оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил і

Приклад 580 Ізомер D: 6-(4-[2-[(2S,5R)-5-([[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]метил)оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: 1-(Бензилокси)гекс-5-ен-2-ол

До розчину бром(проп-2-ен-1-іл)магнію (27,4 мл, 1,50 екв.) у ТГФ (20 мл) по краплях додавали 2-[(бензилокси)метил]оксиран (3 г, 18,27 ммоль, 1,00 екв.) в атмосфері азоту при -40 °C, а потім отриманий розчин перемішували протягом 1 год при -40 °C. Отриманий розчин погасили 100 мл водного NH_4Cl і екстрагували 3 x 100 мл EtOAc . Органічні шари об'єднували, промивали 1x100 мл сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, а потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc /петролейним етером (1:5), з отриманням 2,16 г (57 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 207,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 2: Метил-(2Z)-7-(бензилокси)-6-гідроксигепт-2-еноат

В атмосфері азоту розчин 1-(бензилокси)гекс-5-ен-2-олу (2 г, 9,70 ммоль, 1,00 екв.), метилпропіл-2-еноату (4,17 г, 48,44 ммоль, 5,00 екв.) і каталізатора Граббса 2-го покоління (82 мг, 0,01 екв.) в ДХМ (25 мл) перемішували протягом 4 год при 40 °C. Отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок очищали C_{18} обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$, з отриманням 1,4 г (55 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 265,14 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 3: Метил-2-[5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-іл]ацетат

Розчин метил (2Z)-7-(бензилокси)-6-гідроксигепт-2-еноату (46 г, 1 екв.) і NaN (0,7 г, 0,1 екв.) у ТГФ (200 мл) перемішували протягом 12 год при 25 °C. Отриманий розчин погасили 200 мл води, екстрагували 3 x 200 мл ДХМ, і органічні шари об'єднували і промивали 1x100 мл сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з отриманням 46 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 265,14 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 4: 2-[5-[(Бензилокси)метил]оксолан-2-іл]оцтова кислота

Розчин метил-2-[5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-іл]ацетату (46 г, 174,03 ммоль, 1 екв.) і $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (14,6 мг, 0,35 ммоль, 2 екв.) у ТГФ (200 мл) і H_2O (200 мл) перемішували протягом 2 год при 25 °C. Отриманий розчин промивали 1 x 200 мл ДХМ, водні шари об'єднували, і значення рН водного шару доводили до 4 за допомогою HCl (1 М). Отриманий розчин екстрагували 1x200 мл EtOH , і органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі з отриманням 40 г (91,83 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 251,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 5: Синтез 6-[4-(2-[5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-іл]ацетил)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин 2-[5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-іл]оцтової кислоти (1 г, 4,00 ммоль, 1,00 екв.), Проміж. спол.-А4 (752 мг, 4,00 ммоль, 1,00 екв.), НАТУ (1,52 г, 4,00 ммоль, 1,00 екв.) і DIPEA (1,55 г, 11,99 ммоль, 3,00 екв.) в ДМФА (10 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Отриманий розчин розбавляли 50 мл EtOAc і промивали 3x40 мл H₂O. Органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (6:4), з отриманням 1,28 г (76 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої олії. PX-MC (IEP, m/z): 421,22 [M+H]⁺.

Стадія 6: 6-(4-[2-[5-(гідроксиметил)оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил
До розчину 6-(4-[2-[5-[(бензилокси)метил]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу (1,28 г, 3,04 ммоль, 1,00 екв.) в ДХМ (120 мл) по краплях додавали BCl₃/ДХМ (9,1 мл, 1М), а потім отриманий розчин перемішували протягом 20 хв при 0 °С. Розчин погасили 10 мл MeOH і концентрували у вакуумі, і залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN з отриманням 600 мг (60 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 331,17 [M+H]⁺.

Стадія 7: 6-(4-[2-[5-[[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]метил]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил

Розчин 6-(4-[2-[5-(гідроксиметил)оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу (160 мг, 1,00 екв.), Проміж. спол.-А6 (480 мг, 3,00 екв.) і Cs₂CO₃ (480 мг, 3,00 екв.) у ACN (8 мл) перемішували протягом 1 год при 80 °С. Отриманий розчин розбавляли 30 мл EtOAc, промивали 2 x 20 мл H₂O і 20 мл сольового розчину. Органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, а потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc, з отриманням 120 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 623,25 [M+H]⁺.

Стадія 8: 6-(4-[2-[(2S,5S)-5-[[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]метил]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил і 6-(4-[2-[(2R,5R)-5-[[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]метил]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил, і 6-(4-[2-[(2R,5S)-5-[[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]метил]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил, і 6-(4-[2-[(2S,5R)-5-[[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]метил]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил

Розчин 6-(4-[2-[5-[[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]метил]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу (730 мг, 1,17 ммоль, 1 екв.) і ТФО (1,25 мл) в ДХМ (5 мл) перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок розчиняли в NH₃(газ)/MeOH (2 мл, 7 М) і перемішували протягом 20 хв при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ (CHIRALAPK ID-3, 0,46*10 см, 3 мкм, MtBE (0,2 % ізопропіламіном):EtOH=70:30, 1,0 мл/хв) з виходом (після довільного визначення стереохімії) зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин.

Приклад 580 Ізомер А: 69 мг, 16,43 %, PX-MC (IEP, m/z): 493,10 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц) δ 8,41 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,77 (дд, J = 9,0, 2,1 Гц, 1H), 6,85 (дд, J = 9,0, 0,6 Гц, 1H), 4,57 (дд, J = 10,5, 3,0 Гц, 1H), 4,39-4,25 (м, 3H), 3,80-3,62 (м, 8H), 2,81 (дд, J = 15,0, 7,8 Гц, 1H), 2,61 (дд, J = 15,0, 4,8 Гц, 1H), 2,17-2,10 (м, 2H), 1,94-1,89 (м, 1H), 1,81-1,66 (м, 1H). tR = 2,526 хв.

Приклад 580 Ізомер В: 45,4 мг, 10,81 %, PX-MC (IEP, m/z): 493,10 [M+H]⁺, ¹H ЯМР 8,43 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,78 (дд, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,88 (дд, J = 9,0, 0,6 Гц, 1H), 4,48-4,37 (м, 4H), 3,81-3,62 (м, 8H), 2,86 (дд, J = 14,4, 7,8 Гц, 1H), 2,61 (дд, J = 14,7, 4,8 Гц, 1H), 2,30-2,19 (м, 2H), 1,94-1,82 (м, 1H), 1,81-1,69 (м, 1H). tR = 4,043 хв.

Приклад 580 Ізомер С: 49 мг, 11,67 %, PX-MC (IEP, m/z): 493,10 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц) δ 8,41 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,77 (дд, J = 9,0, 2,1 Гц, 1H), 6,85 (дд, J = 9,3, 0,8 Гц, 1H), 4,58 (дд, J = 10,8, 3,0 Гц, 1H), 4,43-4,26 (м, 3H), 3,80-3,62 (м, 8H), 2,81 (дд, J = 15,0, 7,8 Гц, 1H), 2,61 (дд, J = 15,0, 4,8 Гц, 1H), 2,17-2,08 (м, 2H), 1,98-1,94 (м, 1H), 1,77-1,73 (м, 1H). tR = 3,168 хв.

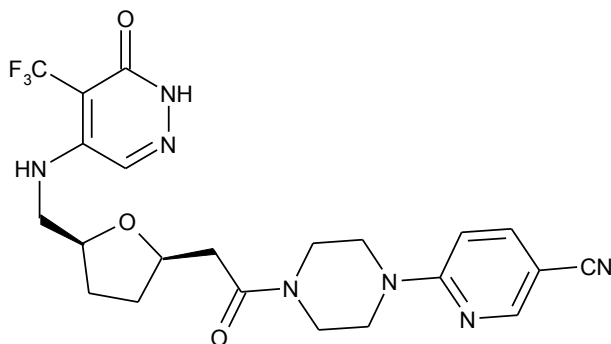
Приклад 580 Ізомер D: 55,5 мг, 13,21 %, (IEP, m/z): 493,10 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц) δ 8,43 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,79 (дд, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 9,3, 0,8 Гц, 1H), 4,48-4,38 (м, 4H), 3,85-3,62 (м, 8H), 2,86 (дд, J = 14,7, 7,8 Гц, 1H), 2,61 (дд, J = 14,7, 4,8 Гц, 1H), 2,24-2,19 (м, 2H), 1,95-1,85 (м, 1H), 1,78-1,69 (м, 1H). tR = 4,930 хв.

Приклад 581 Ізомер А: 6-(4-[2-[(2R,5S)-5-[[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]метил]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил і

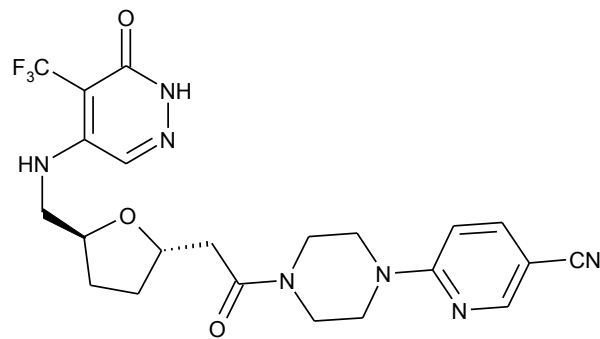
Приклад 581 Ізомер В: 6-(4-[2-[(2S,5S)-5-[[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]метил]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил і

Приклад 581 Ізомер С: 6-(4-[2-[(2R,5R)-5-[[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]метил]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил і

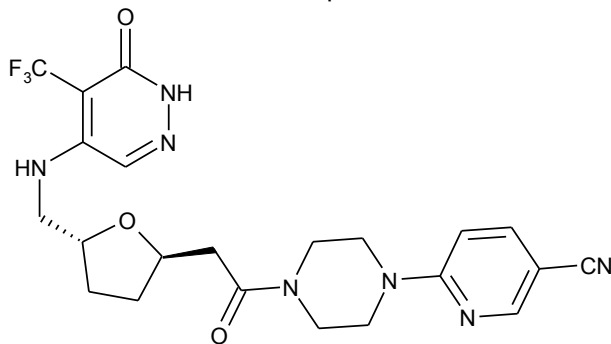
5 Приклад 581 Ізомер D: 6-(4-[2-[(2S,5R)-5-[[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]метил]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил



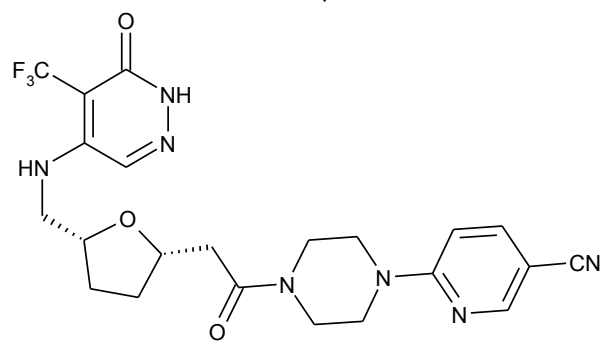
Ізомер А



Ізомер В



Ізомер С



Ізомер D

10 Стадія 1: (5-[2-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл)метил метансульфонат

Розчин 6-(4-[2-[5-(гідроксиметил)оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу (1,5 г, 4,54 ммоль, 1 екв.), TEA (0,9 г, 8,89 ммоль, 1,96 екв.), Ms₂O (0,95 г) в ДХМ (20 мл) перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин розбавляли 20 мл води і екстрагували 3x20 мл ДХМ. Органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з отриманням 2,3 г (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 409,15 [M+H]⁺

15 Стадія 2: 6-(4-[2-[5-(азидометил)оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил
Розчин (5-[2-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл)метил метансульфонату (1,85 г, 4,53 ммоль, 1 екв.), NaN₃ (442 мг, 6,80 ммоль, 1,50 екв.) у ДМФА (20 мл) перемішували протягом 2 год при 90 °С. Потім реакційну суміш погасили додаванням 20 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3x30 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію, і концентрували у вакуумі з отриманням 1,8 г (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 356,18 [M+H]⁺

25 Стадія 3: 6-(4-[2-[5-(амінометил)оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил
Розчин 6-(4-[2-[5-(азидометил)оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу (1,6 г, 4,50 ммоль, 1 екв.), трифенілфосфіну (1,4 г, 5,34 ммоль, 1,19 екв.) в ТГФ (20 мл) і H₂O (5 мл) перемішували 3 год при 80 °С. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, з отриманням 1,1 г (74,18 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 330,19 [M+H]⁺

30 Стадія 4: 6-(4-[2-[5-[[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]метил]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил

Розчин 6-(4-[2-[5-(амінометил)оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу (400 мг, 1,21 ммоль, 1 екв.), TEA (242,4 мг, 2,40 ммоль, 1,97 екв.) і Проміж. спол.-А6 (434 мг, 1,32 ммоль, 1,09 екв.) в EtOH (20 мл) перемішували протягом 2 год при 80 °С. Розчинник концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи

EtOAc/петролейним етером (1/1), з отриманням 800 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 622,27 [M+H]⁺

Стадія 5: 6-(4-[2-[(2R,5S)-5-[[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]метил]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил, 6-(4-[2-[(2S,5S)-5-[[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]метил]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил, 6-(4-[2-[(2R,5R)-5-[[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]метил]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил і 6-(4-[2-[(2S,5R)-5-[[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]метил]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил

Розчин 6-(4-[2-[5-[[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]метил]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу (800 мг, 1,29 ммоль, 1 екв.), ТФО (1 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 2 год при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи Н₂О/СН₃СН. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ (Repaired IC, 0,46*10 см, 3 мкм, (Hex:ДХМ = 1:1) (0,1 % DEA):EtOH=50:50, 1,0 мл/хв) з виходом (після довільного визначення стереохімії) зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин.

Приклад 581 Ізомер А: 27,4 мг, 4,33 %, РХ-МС (ІЕР, m/z): 491,47 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,35 (с, 1H), 8,48 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,91 – 7,80 (м, 2H), 6,92 – 6,89 (м, 2H), 4,24 (к, J = 6,4 Гц, 1H), 4,08 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 3,69 – 3,32 (м, 10H), 2,87-2,65 (м, 1H), 2,51- 2,42 (м, 1H), 2,02 (м, 2H), 1,69 – 1,45 (м, 2H). tR = 3,364 хв.

Приклад 581 Ізомер В: 24,7 мг, 3,91 %, РХ-МС (ІЕР, m/z): 491,47 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,35 (с, 1H), 8,49 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,94 – 7,81 (м, 2H), 6,90 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 4,17 (к, J = 6,4 Гц, 1H), 4,02 – 3,92 (м, 1H), 3,69 – 3,36 (м, 10H), 2,59 (дд, J = 15,4, 6,6 Гц, 1H), 2,38 (дд, J = 15,4, 6,2 Гц, 1H), 2,00 – 1,80 (м, 2H), 1,66 (дт, J = 12,3, 5,5 Гц, 1H), 1,50 (с, 1H). tR = 4,177 хв.

Приклад 581 Ізомер С: 33,6 мг, 5,31 %, РХ-МС (ІЕР, m/z): 491,47 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,42 (с, 1H), 8,52 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,97 – 7,85 (м, 2H), 6,93 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 4,19 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 4,00 (с, 1H), 3,67 – 3,34 (м, 10H), 2,62 (дд, J = 15,5, 6,5 Гц, 1H), 2,41 (дд, J = 15,3, 6,1 Гц, 1H), 2,01 – 1,90 (м, 2H), 1,71 (с, 1H), 1,53 (с, 1H). tR = 7,477 хв.

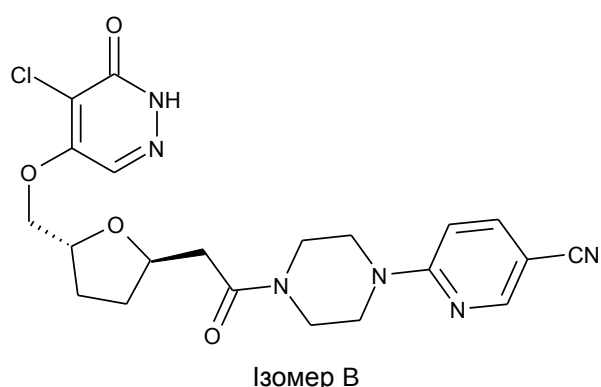
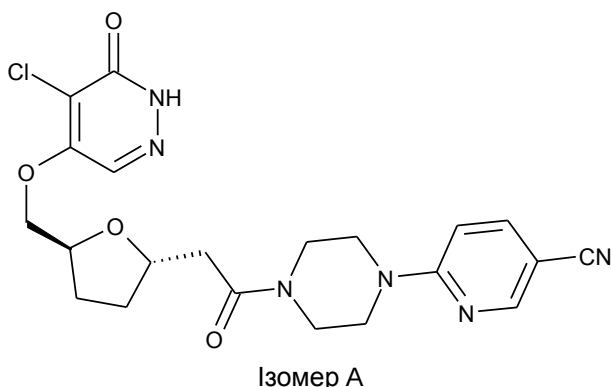
Приклад 581 Ізомер D: 39,6 мг, 6,26 %, РХ-МС (ІЕР, m/z): 491,47 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,39 (с, 1H), 8,51 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,95 – 7,83 (м, 2H), 6,93 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 4,26 (т, J = 6,3 Гц, 1H), 4,16 – 4,07 (м, 1H), 3,67 – 3,34 (м, 10H), 2,69 (дд, J = 15,1, 6,5 Гц, 1H), 2,45 (дд, J = 15,0, 6,3 Гц, 1H), 2,11 – 2,00 (м, 2H), 1,65-1,54 (м, 2H). tR = 10,970 хв.

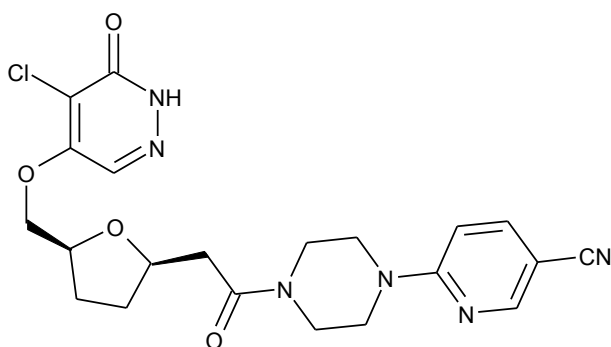
Приклад 582 Ізомер А: 6-(4-[2-[(2S,5S)-5-[[[5-хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]метил]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил і

Приклад 582 Ізомер В: 6-(4-[2-[(2R,5R)-5-[[[5-хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]метил]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил і

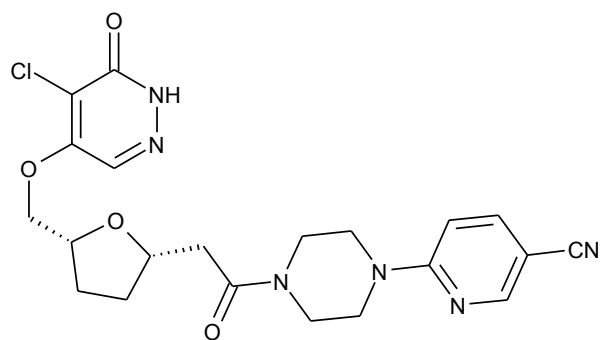
Приклад 582 Ізомер С: 6-(4-[2-[(2R,5S)-5-[[[5-хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]метил]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил і

Приклад 582 Ізомер D: 6-(4-[2-[(2S,5R)-5-[[[5-хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]метил]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил





Ізомер С



Ізомер D

Стадія 1: 6-[4-[2-(5-[[[5-хлор-6-оксо-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси]метил]оксолан-2-іл)ацетил]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин Проміж. спол.-A7 (1,3 г, 4,5 ммоль, 3 екв.), 6 (4-[2-[5-(гідроксиметил)оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу (500 мг, 1,5 ммоль, 1 екв.), NaN (121 мг, 3,0 ммоль, 2 екв., 60 %) в ACN (10 мл) перемішували протягом 1 год при 40 °C. Отриману суміш концентрували, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 420 мг (47,10 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 589,24 [M+H]⁺

Стадія 2: 6-(4-[2-[(2S,5S)-5-[[[5-хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси]метил]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил, 6-(4-[2-[(2R,5R)-5-[[[5-хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси]метил]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил, 6-(4-[2-[(2R,5S)-5-[[[5-хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси]метил]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил і 6-(4-[2-[(2S,5R)-5-[[[5-хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси]метил]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил

Розчин 6-[4-[2-(5-[[[5-хлор-6-оксо-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси]метил]оксолан-2-іл)ацетил]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (410 мг, 0,70 ммоль, 1 екв.) і ТФО (2 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 0,5 год при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною ВЕРХ з виходом (після довільного визначення стереохімії) зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин.

Приклад 582 Ізомер А: 12,6 мг, 3,95 %, PX-МС (ІЕР, m/z): 459,30 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,40 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,75 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,82 (дд, J = 9,1, 0,9 Гц, 1H), 4,57 – 4,47 (м, 1H), 4,44 – 4,27 (м, 3H), 3,86 – 3,59 (м, 8H), 2,80 (дд, J = 14,8, 7,8 Гц, 1H), 2,59 (дд, J = 14,7, 4,7 Гц, 1H), 2,17 – 2,07 (м, 2H), 2,02 – 1,92 (м, 1H), 1,90 – 1,75 (м, 1H). tR = 3,894 хв.

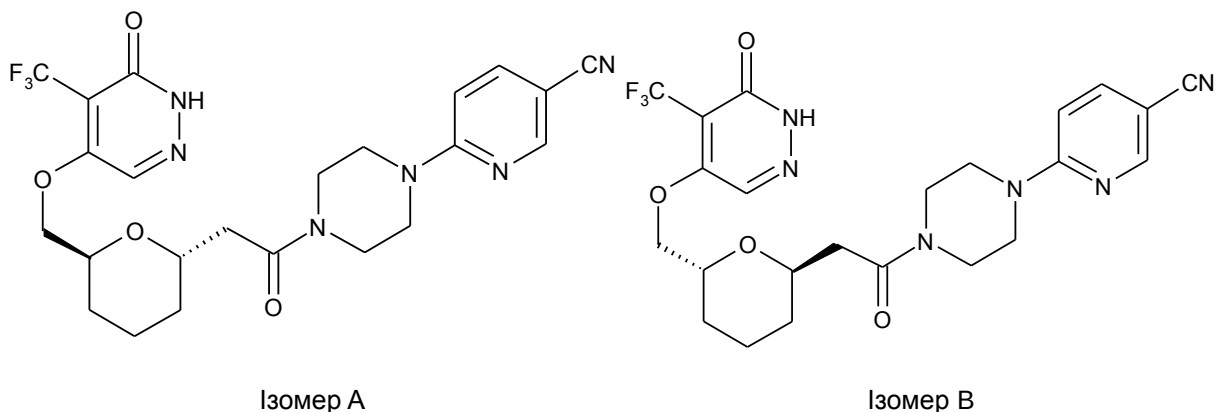
Приклад 582 Ізомер В: 3,0 мг, 4,07 %, PX-МС (ІЕР, m/z): 459,30 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,40 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,75 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,82 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 4,57 – 4,47 (м, 1H), 4,44 – 4,27 (м, 3H), 3,86 – 3,59 (м, 8H), 2,80 (дд, J = 14,8, 7,8 Гц, 1H), 2,59 (дд, J = 14,8, 4,7 Гц, 1H), 2,20 – 2,09 (м, 2H), 2,08-2,03 (м, 1H), 1,90 – 1,75 (м, 1H). tR = 4,613 хв.

Приклад 582 Ізомер С: 24,4 мг, 7,64 %, PX-МС (ІЕР, m/z): 459,30 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,43 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,77 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 4,50 – 4,28 (м, 4H), 3,94 – 3,55 (м, 8H), 2,83 (дд, J = 14,4, 7,9 Гц, 1H), 2,58 (дд, J = 14,4, 4,6 Гц, 1H), 2,35 – 2,13 (м, 2H), 2,01-1,92 (м, 1H), 1,90 – 1,75 (м, 1H). tR = 8,158 хв.

Приклад 582 Ізомер D: 18,5 мг, 5,79 %, PX-МС (ІЕР, m/z): 459,30 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,43 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,77 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,82 (дд, J = 9,1, 0,9 Гц, 1H), 4,45 – 4,28 (м, 4H), 3,94 – 3,55 (м, 8H), 2,83 (дд, J = 14,4, 7,9 Гц, 1H), 2,58 (дд, J = 14,4, 4,6 Гц, 1H), 2,27 – 2,13 (м, 2H), 2,01 – 1,76 (м, 2H). tR = 5,253 хв.

Приклад 583 Ізомер А: 6-(4-[2-[(2S,6S)-6-[[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси]метил]оксан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил і

Приклад 583 Ізомер В: 6-(4-[2-[(2R,6R)-6-[[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси]метил]оксан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: 1-(Бензилокси)гепт-6-ен-2-ол

До розчину CuI (234 мг, 1,23 ммоль, 0,10 екв.) у ТГФ (40 мл) додавали бром(бут-3-ен-1-іл)магній (18,3 мл, 114,68 ммоль, 1,5 екв.) при -40 °С, і отриманий розчин перемішували протягом 10 хв при -40 °С. Прочищали 2-[(бензилокси)метил]оксиран (2 г, 12,18 ммоль, 1 екв.), а потім отриманий розчин перемішували протягом додаткових 1,5 год при даній температурі. Реакційну суміш погасили додаванням 50 мл NH₄Cl, екстрагували 3 x 50 мл EtOAc, промивали 1 x 50 мл сольового розчину, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:5), з отриманням 1,17 г (43,60 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 221,10 [M+H]⁺

Стадія 2: Метил-(2Z)-8-(бензилокси)-7-гідроксиокт-2-еноат

Розчин 1-(бензилокси)гепт-6-ен-2-олу (1,6 г, 7,26 ммоль, 1 екв.), метилпропіл-2-еноату (3,12 г, 0,04 ммоль) і каталізатора Граббса 2-го покоління (61,7 мг, 0,07 ммоль, 0,01 екв.) в ДХМ (32 мл) перемішували протягом 12 год при 50 °С на масляній бані. Отриману суміш концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:3), з отриманням 1,57 г (77,67 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-коричневої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 279,05 [M+H]⁺

Стадія 3: Метил-2-[6-[(бензилокси)метил]оксан-2-іл]ацетат

До розчину метил-(2Z)-8-(бензилокси)-7-гідроксиокт-2-еноату (1,4 г, 5,03 ммоль, 1 екв.) у ТГФ (10 мл) декількома порціями додавали NaN (241 мг, 10,04 ммоль, 2,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 6 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім погасили додаванням 20 мл води, екстрагували 3x30 мл EtOAc, промивали 20 мл сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:3), з отриманням 560 мг (40,0 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 279,05 [M+H]⁺

Стадія 4: 2-[6-[(бензилокси)метил]оксан-2-іл]оцтова кислота

Розчин метил-2-[6-[(бензилокси)метил]оксан-2-іл]ацетату (510 мг, 1,83 ммоль, 1 екв.) і NaOH (220 мг, 5,50 ммоль, 3,00 екв.) в H₂O (2 мл) в ТГФ (10 мл) перемішували протягом 4 год при кімнатній температурі. 1 М HCl додавали для доведення рН до 4, і розчин екстрагували 3x5 мл етилацетату. Органічну частину висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Це дало 410 мг (84,66 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 265,10 [M+H]⁺

Стадія 5: 6-[4-(2-[6-[(бензилокси)метил]оксан-2-іл]ацетил)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин 2-[6-[(бензилокси)метил]оксан-2-іл]оцтової кислоти (400 мг, 1,51 ммоль, 1 екв.), НАТУ (575 мг, 1,51 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (587 мг, 4,54 ммоль, 3,00 екв.) і Проміж. спол.-А4 в ДМФА (5 мл) перемішували протягом 40 хв при кімнатній температурі. Потім отриманий розчин розбавляли 15 мл води, екстрагували 3x15 мл EtOAc, промивали 1x15 мл сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи ДХМ/MeOH (10:1), з отриманням 490 мг (71,53 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-коричневої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 435,15 [M+H]⁺

Стадія 6: 6-(4-[2-[6-(гідроксиметил)оксан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил
До розчину 6-[4-(2-[6-[(бензилокси)метил]оксан-2-іл]ацетил)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (2,1 г, 4,83 ммоль, 1 екв.) в ДХМ (200 мл) при 0 °С по краплях додавали BCl₃ (7,2

мл, 1,5 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 год при 0 °С на бані вода/лід. Реакційну суміш погасили додаванням 100 мл MeOH, і значення рН розчину доводили до 4 за допомогою HCl (1 М) і концентрували у вакуумі. Залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, з отриманням 680 мг (40,85 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 345,10 [M+H]⁺

Стадія 7: 6-(4-[2-[6-([6-Оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]метил)оксан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил

Розчин 6-(4-[2-[6-(гідроксиметил)оксан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу (680 мг, 1,97 ммоль, 1 екв.), Cs₂CO₃ (1,93 г, 0,01 ммоль) і Проміж. спол.-А6 (1,94 г, 0,01 ммоль) в ACN (20 мл) перемішували протягом 3 год при 70 °С на масляній бані. Тверді речовини відфільтрували, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:4), з отриманням 860 мг неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, з отриманням 720 мг (57,27 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 637,25 [M+H]⁺

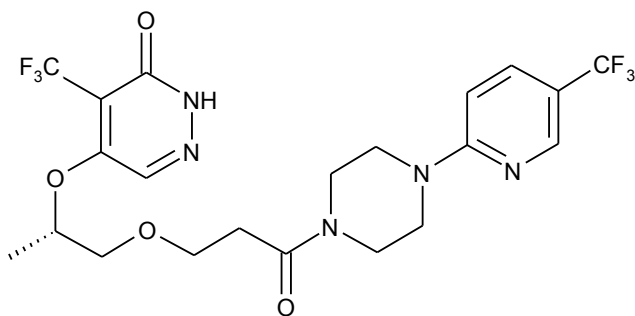
Стадія 8: 6-(4-[2-[(2S,6S)-6-([6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]метил)оксан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил і 6-(4-[2-[(2R,6R)-6-([6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]метил)оксан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил

Розчин 6-(4-[2-[6-([6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]метил)оксан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу (720 мг, 1,13 ммоль, 1 екв.) і ТФО (6 мл, 0,05 ммоль, 0,05 екв.) в ДХМ (30 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Отриману суміш концентрували, і неочищений продукт очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN. Неочищений продукт додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ (CHIRALCEL OJ-3,4,6*50 мм, 3 мкм; MeOH (0,1 % DEA), 2,0 мл/хв) з виходом (після довільного визначення стереохімії) зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин.

Приклад 583 Ізомер А: 80,3 мг, 43,8 %, РХ-МС (ІЕР, m/z): 507,30 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (CD₃OD-d₄, 300 МГц) δ: 8,38 (дд, J = 2,4, 0,8 Гц, 1H), 8,17 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,73 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,78 (дд, J = 9,1, 0,8 Гц, 1H), 4,46 - 4,31 (м, 2H), 3,90 - 3,75 (м, 6H), 3,65-3,57 (м, 4H), 2,76 (дд, J = 14,5, 8,7 Гц, 1H), 2,45 (дд, J = 14,4, 3,8 Гц, 1H), 1,96 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 1,78 - 1,60 (м, 3H), 1,56 - 1,28 (м, 2H). t_R = 2,027 хв.

Приклад 583 Ізомер В: 78,1 мг, 42,6 %, РХ-МС (ІЕР, m/z): 507,30 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (CD₃OD-d₄, 300 МГц) δ 8,38 (дд, J = 2,4, 0,8 Гц, 1H), 8,17 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,73 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,78 (дд, J = 9,1, 0,8 Гц, 1H), 4,46 - 4,32 (м, 2H), 3,90 - 3,74 (м, 6H), 3,65 - 3,56 (м, 4H), 2,76 (дд, J = 14,5, 8,7 Гц, 1H), 2,45 (дд, J = 14,4, 3,8 Гц, 1H), 1,97 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 1,78 - 1,60 (м, 3H), 1,56 - 1,28 (м, 2H). t_R = 2,408 хв.

Приклад 584: 5-[[[(2S)-1-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)пропан-2-іл]окси]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



Стадія 1: 1-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]проп-2-ен-1-он

Розчин Проміж. спол.-А18 (1 г, 4,32 ммоль, 1 екв.), проп-2-еноїлпроп-2-еноату (600 мг, 4,76 ммоль, 1,10 екв.) і TEA (1,3 г, 12,85 ммоль, 2,97 екв.) в ДХМ (50 мл) перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 750 мг (60,79 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 286,11 [M+H]⁺

Стадія 2: 3-[(2S)-2-Гідроксипропокси]-1-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]пропан-1-он

Розчин 1-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]проп-2-ен-1-ону (750 мг, 1,0 екв.), (2S)-пропан-1,2-діолу (600 мг, 3,0 екв.) і Cs_2CO_3 (2,5 г, 3,0 екв.) у ACN (50 мл) перемішували протягом 18 год при 80 °C. Тверду речовину відфільтрували, і отриманий розчин концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (2:98), і залишок додатково очищали обернено-фазною хроматографією на C18, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$, з отриманням 276 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 362,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$

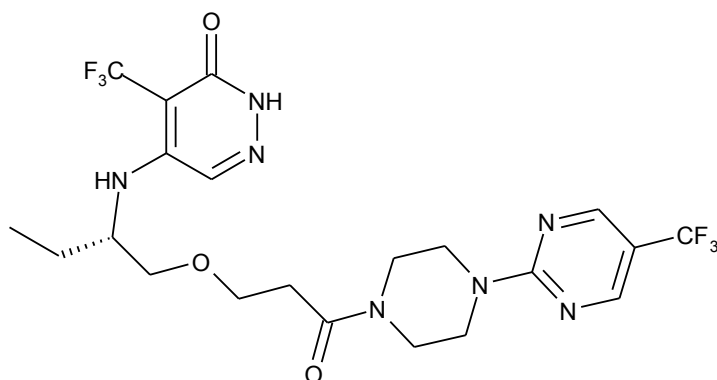
Стадія 3: 5-[[[(2S)-1-(3-Оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)пропан-2-іл]окси]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин 3-[[[(2S)-2-гідроксипропокси]-1-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]пропан-1-ону (225 мг, 0,62 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-А6 (1,2 г, 3,65 ммоль, 5,86 екв.) і Cs_2CO_3 (506 мг, 1,55 ммоль, 2,49 екв.) у ACN (8 мл) перемішували протягом 2 год при 80 °C. Тверда речовина збирали фільтрацією, і отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (88:12), з отриманням 70 мг (17,20 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-коричневої твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 654,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадія 4: 5-[[[(2S)-1-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)пропан-2-іл]окси]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин 5-[[[(2S)-1-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)пропан-2-іл]окси]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (125 мг, 0,19 ммоль, 1 екв.) і ТФО (2 мл) в ДХМ (5 мл) перемішували протягом 2 год при кімнатній температурі, потім отриманий розчин концентрують у вакуумі, і залишок очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (11,8 мг, 11,79 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 524,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (Метанол- d_4 , 300 МГц) δ 8,38 (дт, J = 2,1, 1,0 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,78 (дд, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 5,18-5,08 (м, 1H), 3,87-3,58 (м, 12H), 2,67 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 1,37 (д, J = 6,3 Гц, 3H).

Приклад 585: 5-[[[(2S)-1-(3-Оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)бутан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



Стадія 1: 5-[[[(2S)-1-Гідроксибутан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин (2S)-2-амінобутан-1-олу (534 мг, 5,99 ммоль, 1 екв.), TEA (1212,4 мг, 11,98 ммоль, 2 екв.) і Проміж. спол.-А6 (1969,7 мг, 5,99 ммоль, 1,0 екв.) в EtOH (20 мл) перемішували протягом 1 год при 60 °C. Розчинник концентрують у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (4/6) з отриманням 1,1 г (48,13 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-MC (IEP, m/z): 382,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадія 2: Метил-3-[[[(2S)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутокс]пропаноат

Розчин 5-[[[(2S)-1-гідроксибутан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1,0 г, 2,62 ммоль, 1 екв.), Cs_2CO_3 (2562,3 мг, 7,86 ммоль, 3 екв.) і метилпропіл-2-еноату (2256,8 мг, 26,21 ммоль, 10 екв.) у ACN (20 мл) перемішували протягом 6 годин при кімн. темп. Тверду речовину відфільтрували, і отриманий розчин концентрували у вакуумі. Залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$, з отриманням 450 мг (36,71 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-MC (IEP, m/z): 468,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 3: Метил-3-[(2S)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксипропаноат

Розчин метил-3-[(2S)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксипропаноату (450 мг, 0,96 ммоль, 1 екв.) і ТФО (0,6 мл) у ДХМ (3 мл) перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 340 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 338,13 [M+H]⁺.

Стадія 4: 3-[(2S)-2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксипропанова кислота

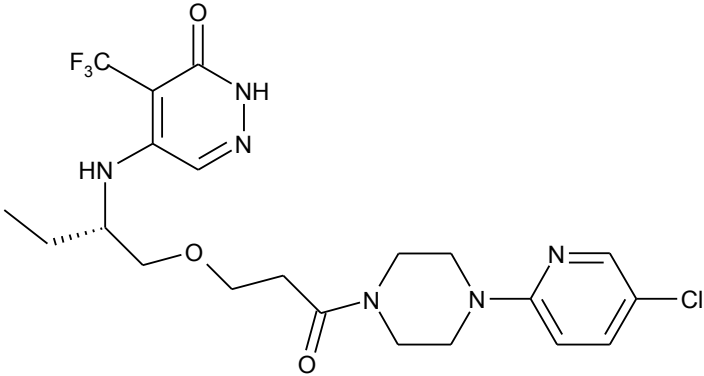
Розчин метил-3-[(2S)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксипропаноату (340 мг, 1,01 ммоль, 1 екв.) і LiOH (241,4 мг, 10,08 ммоль, 10 екв.) в MeOH (10 мл) і H₂O (2 мл) перемішували протягом 2 год при кімн. темп. Отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, з отриманням 220 мг (67,51 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 324,11 [M+H]⁺.

Стадія 5: 5-[[[(2S)-1-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)бутан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин 3-[(2S)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксипропанової кислоти (200 мг, 0,62 ммоль, 1 екв.), НАТУ (235,2 мг, 0,62 ммоль, 1 екв.), DIPEA (159,9 мг, 1,24 ммоль, 2 екв.) і Проміж. спол.-А2 (143,7 мг, 0,62 ммоль, 1 екв.) в ДМФА (5 мл) перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі, і отриманий розчин очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (43,2 мг, 13 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 538,30 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц) δ: 8,61 (д, J = 0,9 Гц, 2H), 7,96 (с, 1H), 4,01-3,91 (м, 5H), 3,86 - 3,52 (м, 8H), 2,72 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 1,75 - 1,55 (м, 2H), 1,01 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Наведені нижче приклади в Таблиці Е10 аналогічно отримували з 3-[(2S)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксипропанової кислоти і відповідних проміжних сполук, як описано в прикладі 585.

Таблиця Е10

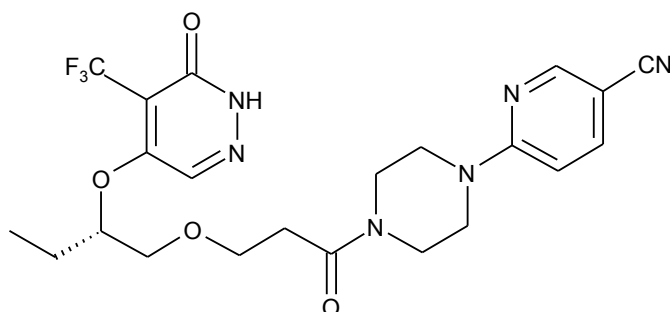
Приклад	Назва, структура і аналітичні дані	Проміж. спол.
586	 5-[[[(2S)-1-[3-[4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]бутан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он; РХ-МС [M+H]⁺ 503,25; ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ8,07 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,54 (дд, J=9,2, 2,4 Гц, 1H), 6,81 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,96 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,84-3,50 (м, 12H), 2,68 (т, J=6,0 Гц, 2H), 1,78-1,52 (м, 2H), 0,98 (т, J=7,4 Гц, 3H).	3-[(2S)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксипропанова кислота і Проміж. спол.-А5

Таблиця Е10 (продовження)

Приклад	Назва, структура і аналітичні дані	Проміж. спол.
587	 5-[[[(2S)-1-(3-Оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)бутан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он; РХ-МС [M+H] ⁺ 537,35; ¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,38 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,77 (дд, J=9,1, 2,6 Гц, 1H), 6,90 (д, J=9,1 Гц, 1H), 3,97 – 3,85 (м, 1H), 3,83 – 3,62 (м, 11H), 3,58 – 3,52 (м, 1H), 2,70 (т, J=6,0 Гц, 2H), 1,76 – 1,55 (м, 2H), 0,99 (т, J=7,4 Гц, 3H).	3-[(2S)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксидіпропанова кислота і Проміж. спол.-A18
588	 5-[[[(2S)-1-[3-[4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]бутан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он; РХ-МС [M+H] ⁺ 504,35; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,41 (с, 1H), 8,45 (с, 2H), 7,93 (с, 1H), 6,25-6,20 (м, 1H), 3,98 (д, J=7,7 Гц, 1H), 3,76-3,61 (м, 6H), 3,58-3,49 (м, 6H), 2,60 (т, J=6,6 Гц, 2H), 1,54 (тд, J=7,2, 3,6 Гц, 2H), 0,87 (т, J=7,4 Гц, 3H).	3-[(2S)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксидіпропанова кислота і Проміж. спол.-A3

Приклад 589: 6-(4-[3-[(2S)-2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]бутоксидіпропанойл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил

5



Стадія 1: 6-(4-[3-[(2S)-2-гідроксибутоксипропанойл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин (2S)-бутан-1,2-діолу (1080 мг, 3 екв.), Cs₂CO₃ (2600 мг, 2 екв.) і 6-[4-(проп-2-еноїл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (968 мг, 1 екв.) у ACN (10 мл) перемішували протягом 6 год при 60 °С. Тверді речовини відфільтрували, і отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, з отриманням 400 мг (30,12 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 333,19 [M+H]⁺

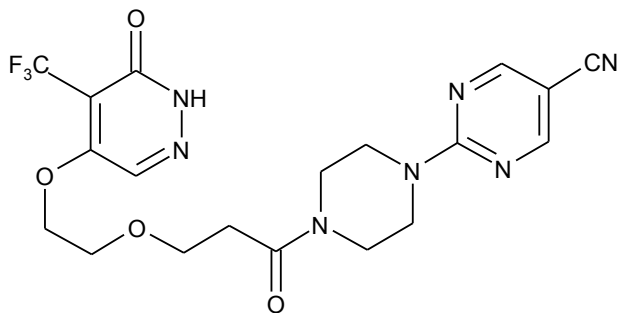
Стадія 2: 6-(4-[3-[(2S)-2-([1-[(4-метоксифеніл)метил]-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси)бутоксипропанойл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин 6-(4-[3-[(2S)-2-гідроксибутоксипропанойл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (400 мг, 1,20 ммоль, 1 екв.), Cs₂CO₃ (784,2 мг, 2,41 ммоль, 2 екв.) і Проміж. спол.-А20 (575,2 мг, 1,81 ммоль, 1,5 екв.) у ACN (10 мл, 0,24 ммоль, 0,20 екв.) перемішували протягом 6 годин при 80 °С. Тверді речовини фільтрували, і отриману суміш концентрували під вакуумом. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером, з отриманням 320 мг (43,27 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді червоної олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 625,27 [M+H]⁺.

Стадія 3: 6-(4-[3-[(2S)-2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси)бутоксипропанойл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин 6-(4-[3-[(2S)-2-([1-[(4-метоксифеніл)метил]-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси)бутоксипропанойл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (300 мг, 0,49 ммоль, 1 екв.) і H₂SO₄ (95,7 мг, 0,98 ммоль, 2 екв.) у ТФО (5 мл, 0,04 ммоль, 0,09 екв.) перемішували протягом 6 годин при кімн. темп. Отриманий розчин погасили льодом/водою (5 мл) і екстрагували EtOAc (5 мл), і органічний шар концентрували у вакуумі. Залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, а потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (58,1 мг, 24,07 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 495,15 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц) δ 8,43 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,79 (дд, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 5,03-4,96 (м, 1H), 3,89-3,59 (м, 12H), 2,63 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 1,79 (тд, J = 8,3, 7,8, 5,9 Гц, 2H), 1,04 (т, J = 7,4 Гц, 3H).

Приклад 590: 2-(4-(3-(2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-ілокси)етокси)пропанойл)піперазин-1-іл)піримідин-5-карбонітрил

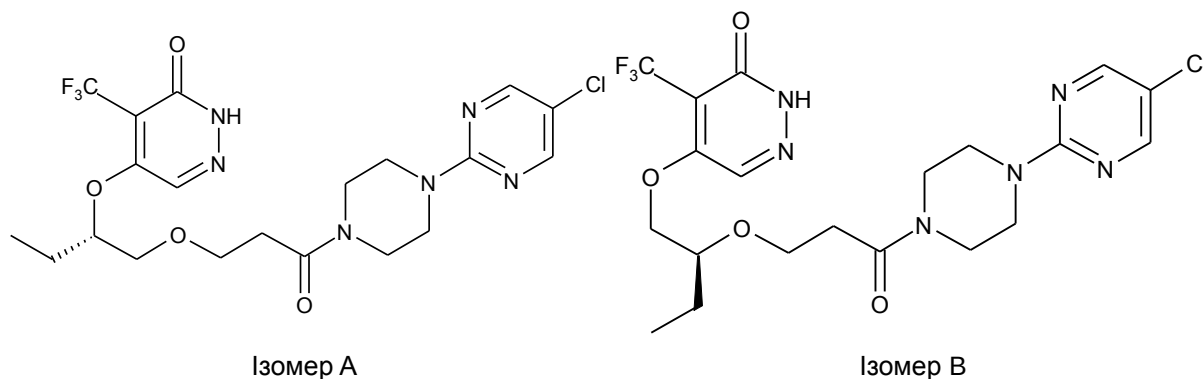


Стадія 1: 2-(4-(3-(2-(6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-ілокси)етокси)пропанойл)піперазин-1-іл)піримідин-5-карбонітрил

Розчин Проміж. спол.-А11 (310 мг, 1,05 ммоль, 1,00 екв.), НОВт (212,0 мг, 1,57 ммоль, 1,5 екв.), EDCI (300,7 мг, 1,57 ммоль, 1,5 екв.), Проміж. спол.-А1 (197,9 мг, 1,05 ммоль, 1 екв.) в ДМФА (5 мл) перемішували протягом 4,5 год при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, з отриманням 22,4 мг (4,58 %) зазначеної в заголовку сполуки (22,4 мг, 4,58 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 468,15 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц) δ: 8,63 (с, 2H), 8,22 (с, 1H), 4,56 (т, J = 1,8 Гц, 2H), 3,97 – 3,91 (м, 4H), 3,86 – 3,82 (м, 4H), 3,70 – 3,69 (м, 4H), 2,72 (т, J = 6,0 Гц, 2H).

Приклад 591 Ізомер А: 5-[(2S)-1-[3-[4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]бутан-2-іл]окси-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он і

Приклад 591 Ізомер В: 5-[(2S)-2-[3-[4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]бутоксипропанойл]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



Стадія 1: 1-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-[(2S)-2-гідроксибутоксипропан-1-он і (S)-1-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-(1-гідроксибутан-2-ілокси)пропан-1-он

Розчин (2S)-бутан-1,2-діолу (1426,5 мг, 15,83 ммоль, 4 екв.), Cs₂CO₃ (2578,7 мг, 7,91 ммоль, 2,00 екв.), 1-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]проп-2-ен-1-ону (1 г, 3,96 ммоль, 1 екв.) в ACN (20 мл) перемішували протягом 5 год при 75 °C. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 820 мг (60,44 %) суміші зазначених у заголовку сполук у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 343,15 [M+H]⁺

Стадія 2: 5-[[[(2S)-1-[3-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]бутан-2-іл]окси]-2-[(4-метоксифеніл)метил]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он і (S)-5-(2-(3-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)бутоксипропан-1-он)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он

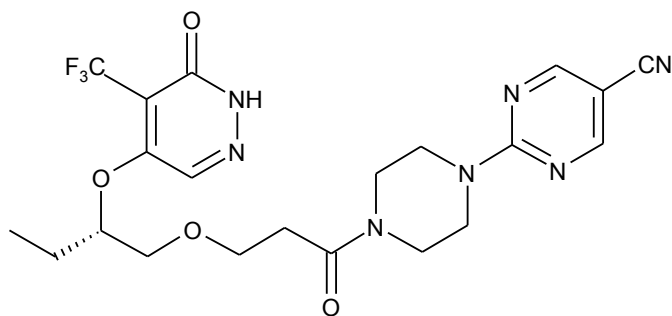
Розчин суміші 1-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-[(2S)-2-гідроксибутоксипропан-1-ону і (S)-1-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-(1-гідроксибутан-2-ілокси)пропан-1-ону (290 мг, 0,85 ммоль, 1 екв.), Cs₂CO₃ (551,2 мг, 1,69 ммоль, 2 екв.) і Проміж. спол.-А20 (808,7 мг, 2,54 ммоль, 3,00 екв.) в ДМФА (20 мл) перемішували протягом 6 годин при 80 °C. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, з отриманням 400 мг (75,65 %) суміші зазначених у заголовку сполук у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 625,21 [M+H]⁺

Стадія 3: 5-[[[(2S)-1-[3-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]бутан-2-іл]окси]-2-[(4-метоксифеніл)метил]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он і 5-[[[(2S)-2-[3-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]бутоксипропан-1-он)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он

Розчин 5-[[[(2S)-1-[3-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]бутан-2-іл]окси]-2-[(4-метоксифеніл)метил]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-ону і суміші (S)-5-(2-(3-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)бутоксипропан-1-он)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-ону (336 мг, 0,53 ммоль, 1 екв.) і H₂SO₄ (525,0 мг, 5,35 ммоль, 10 екв.) у ТФО (10 мл) перемішували протягом ночі при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ з виходом зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин.

Приклад 591 Ізомер А: 34,7 мг, 32,10 %, РХ-МС (ІЕР, m/z): 505,25 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,31 (с, 2H), 8,22 (с, 1H), 4,96 – 4,92 (м, 1H), 3,84 – 3,66 (м, 7H), 3,64 – 3,53 (м, 5H), 2,61 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 1,72 (п, J = 6,9 Гц, 2H), 1,00 (т, J = 7,4 Гц, 3H) і Приклад 591 Ізомер В: 24,4 мг, 22,57 %, РХ-МС (ІЕР, m/z): 505,25 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,31 (с, 2H), 8,21 (с, 1H), 4,47 – 4,36 (м, 2H), 3,89 – 3,76 (м, 6H), 3,68 – 3,54 (м, 5H), 2,66 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 1,64 (п, J = 7,3 Гц, 2H), 0,98 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Приклад 592: 2-(4-[3-[(2S)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]бутоксипропан-1-іл)піперазин-1-іл)піримідин-5-карбонітрил



Стадія 1. 2-(4-[3-[(2S)-2-Гідроксибутоксипропаноїл]піперазин-1-іл]піримідин-5-карбонітрил

Розчин 2-[4-(проп-2-еноїл)піперазин-1-іл]піримідин-5-карбонітрилу (1,5 г, 6,17 ммоль, 1 екв.), (2S)-бутан-1,2-діолу (2,8 г, 31,07 ммоль, 5,04 екв.) і Cs_2CO_3 (4,0 г, 12,28 ммоль, 1,99 екв.) у ACN (16 мл) перемішували протягом 1 год при 80 °C на масляній бані. Тверді речовини відфільтрували, і отриману суміш концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (3:2), з отриманням 1,25 г (60,81 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 334,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

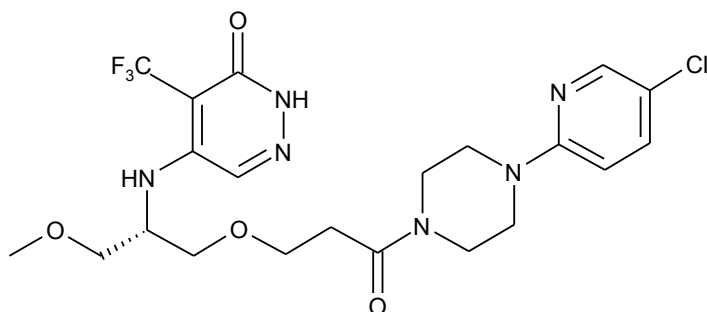
Стадія 2: 2-(4-[3-[(2S)-2-([1-(4-метоксифеніл)метил]-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси)бутоксипропаноїл]піперазин-1-іл]піримідин-5-карбонітрил

Розчин 2-(4-[3-[(2S)-2-гідроксибутоксипропаноїл]піперазин-1-іл]піримідин-5-карбонітрилу (684 мг, 2,05 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-A20 (980,7 мг, 3,08 ммоль, 1,50 екв.) і Cs_2CO_3 (1336,9 мг, 4,10 ммоль, 2,00 екв.) у ACN (17,5 мл) перемішували протягом 6 годин при 80 °C на масляній бані. Тверді речовини відфільтрували, отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$, з отриманням 1,04 г (82,34 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини PX-МС (ІЕР, m/z): 616,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 3. 2-(4-[3-[(2S)-2-[[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси)бутоксипропаноїл]піперазин-1-іл]піримідин-5-карбонітрил

Розчин 2-(4-[3-[(2S)-2-([1-(4-метоксифеніл)метил]-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси)бутоксипропаноїл]піперазин-1-іл]піримідин-5-карбонітрилу (1,04 г, 1,69 ммоль, 1 екв.) і H_2SO_4 (1,7 г, 16,89 ммоль, 10 екв.) у ТФО (16 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (25,2 мг, 3,01 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 496,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H ЯМР ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$, 300 МГц,) δ 8,64 (с, 2H), 8,24 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 4,98 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 3,94 - 3,88 (м, 4H), 3,84 - 3,68 (м, 8H), 2,63 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 1,77 - 1,67 (м, 2H), 1,02 (т, J = 7,4 Гц, 3H).

Приклад 593: 5-[[[(2S)-1-[3-[4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]-3-метоксипропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он

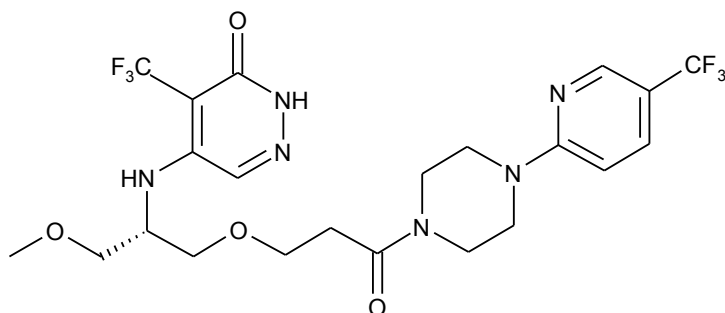


Розчин 3-[(2S)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси]пропанової кислоти (180 мг, 0,53 ммоль, 1 екв.), НАТУ (242,1 мг, 0,64 ммоль, 1,2 екв.), DIPEA (205,7 мг, 1,59 ммоль, 3 екв.) і Проміж. спол.-A5 (125,8 мг, 0,64 ммоль, 1,2 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$, з виходом зазначеної в заголовку сполуки (28,2 мг, 10,24 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 519,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,09 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,56 (дд, J = 9,1, 2,7

Гц, 1H), 6,85 (д, J = 9 Гц, 1H), 4,35 – 4,13 (м, 1H), 3,94 – 3,74 (м, 2H), 3,76 – 3,61 (м, 6H), 3,61 – 3,51 (м, 6H), 3,39 (с, 3H), 2,70 (т, J = 6,0 Гц, 2H).

Приклад 594: 5-[[[(2S)-1-метокси-3-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)пропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он

5



5-[[[(2S)-1-метокси-3-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)пропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он

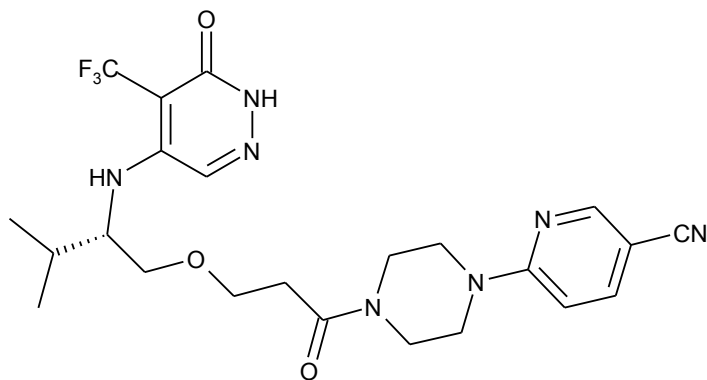
10

Розчин 3-[(2S)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси]пропанової кислоти (180 мг, 0,53 ммоль, 1 екв.), НАТУ (242,1 мг, 0,64 ммоль, 1,2 екв.), DIPEA (205,7 мг, 1,59 ммоль, 3 екв.), Проміж. спол.-А4 (147,2 мг, 0,64 ммоль, 1,20 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, з виходом зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (45,5 мг, 15,52 %). РХ-МС (ІЕР, m/z): 553,30 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц) δ 7,95 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,75 (дд, J = 9,1, 2,5 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 4,22 - 4,18 (м, 1H), 3,92 – 3,58 (м, 12H), 3,56 - 3,47 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,71 (дд, J = 6,0, 6,3 Гц, 2H).

15

Приклад 595: 6-(4-[3-[[[(2S)-3-метил-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутокс]пропаноїл]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

20



Стадія 1. 5-[[[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

25

Розчин Проміж. спол.-А6 (1 г, 3,04 ммоль, 1 екв.), TEA (613,8 мг, 6,07 ммоль, 1,99 екв.) і (2S)-2-аміно-3-метилбутан-1-олу (347,7 мг, 3,37 ммоль, 1,11 екв.) у EtOH (30 мл) перемішували протягом 15,5 год при кімн. темп. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1/4), з отриманням 600 мг (49,88 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 396,19 [M+H]⁺

30

Стадія 2. Метил-3-[[[(2S)-3-метил-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутокс]пропаноат

Розчин 5-[[[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1,2 г, 3,03 ммоль, 1 екв.), Cs₂CO₃ (1,97 г, 2 ммоль) і метилпропіл-2-еноату (395,4 мг, 4,59 ммоль, 1,51 екв.) в ACN (20 мл) перемішували протягом 2 год при кімн. темп. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (3/17) з отриманням 470 мг (32,17 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 482,22 [M+H]⁺

35

Стадія 3. Метил-3-[(2S)-3-метил-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксипропаноат

Розчин метил-3-[(2S)-3-метил-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксипропаноату (470 мг, 0,98 ммоль, 1 екв.), ТФО (1 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували 2 год при кімн. темп. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 400 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної олії жовтого кольору. PX-MC (IEP, m/z): 352,14 [M+H]⁺

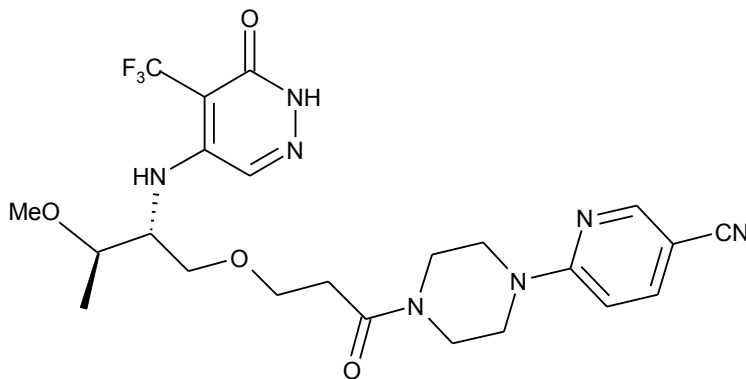
Стадія 4. 3-[(2S)-3-метил-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксипропанова кислота

Розчин метил-3-[(2S)-3-метил-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксипропаноату (400 мг, 1,14 ммоль, 1 екв.) і LiOH·H₂O (143 мг, 3,41 ммоль, 2,99 екв.) у MeOH (10 мл) перемішували протягом 6 годин при кімн. темп. Значення pH розчину доводили до 4 за допомогою HCl (1 M). Отриману суміш концентрували у вакуумі. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, з отриманням 130 мг (33,85 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-MC (IEP, m/z): 338,12 [M+H]⁺

Стадія 5. 6-(4-[3-[(2S)-3-метил-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксипропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил

Розчин 3-[(2S)-3-метил-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксипропанової кислоти (100 мг, 0,30 ммоль, 1 екв.), НАТУ (123,9 мг, 0,33 ммоль, 1,10 екв.), DIPEA (77 мг, 0,60 ммоль, 2,01 екв.), Проміж. спол.-А4 (62 мг, 0,33 ммоль, 1,11 екв.) в ДМФА (4 мл) перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN. Потім залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (106,5 мг, 70,78 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-MC (IEP, m/z): 508,2 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,39 (с, 1H), 8,48 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,85 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 6,08 (м, 1H), 3,84 (с, 1H), 3,65 - 3,52 (м, 12H), 2,55 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 1,85 (к, J = 6,8 Гц, 1H), 0,87 (дд, J = 8,8, 6,7 Гц, 6H).

Приклад 596: 6-(4-[3-[(2R,3R)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксипропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил



Стадія 1. (2R,3R)-2-аміно-3-метоксибутан-1-ол

Розчин (2S,3R)-2-аміно-3-метоксибутанової кислоти (1 г, 7,51 ммоль, 1 екв.), диборан водню (15,0 мл, 1 моль/л, 2 екв.) в ТГФ (15 мл) перемішували протягом 12 год при кімн. темп. Реакційну суміш погасили додаванням 15 мл метанолу. Отриману суміш розбавляли 15 мл води і промивали 2 x 30 мл ДХМ. Органічні шари об'єднали та сушили над Na₂SO₄. Отриману суміш концентрували з отриманням 2,2 г (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії. PX-MC (IEP, m/z): 120,09 [M+H]⁺

Стадія 2. 5-[[[(2R,3R)-1-гідрокси-3-метоксибутан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин (2R,3R)-2-аміно-3-метоксибутан-1-олу (2,18 г, 18,29 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-А6 (2,46 г, 7,48 ммоль, 0,41 екв.) і TEA (3,7 г, 36,56 ммоль, 2,00 екв.) в EtOH (10 мл, 1,00 екв.) перемішували протягом 1 год при 80 °C. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (3/7), з отриманням 1,63 г (21,6 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-MC (IEP, m/z): 412,18 [M+H]⁺

Стадія 3. Метил-3-[(2R,3R)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксипропаноат

Розчин 5-[(2R,3R)-1-гідрокси-3-метоксибутан-2-іл]аміно-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1,62 г, 3,94 ммоль, 1 екв.), Cs₂CO₃ (2,6 г, 7,87 ммоль, 2,00 екв.) і метилпропіл-2-еноату (1,7 г, 19,68 ммоль, 5,00 екв.) у ACN (10 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (3/7), з отриманням 870 мг (44,4 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 498,22 [M+H]⁺

Стадія 4. Метил-3-[(2R,3R)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксипропаноат

Розчин метил-3-[(2R,3R)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксипропаноату (850 мг, 1,71 ммоль, 1 екв.) в ДХМ (10 мл) і ТФО (1 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Значення рН розчину доводили до 8 за допомогою етаноламіну. Отриманий розчин розбавляли 20 мл води і екстрагували 4 x 20 мл ДХМ. Органічні шари об'єднували і сушили над Na₂SO₄. Отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 640 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 368,14 [M+H]⁺

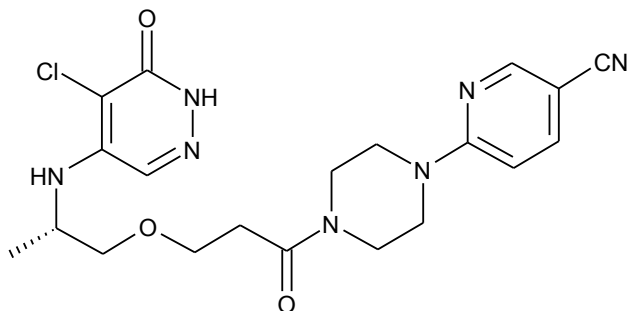
Стадія 5. 3-[(2R,3R)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксипропанова кислота

Розчин метил-3-[(2R,3R)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксипропаноату (620 мг, 1,69 ммоль, 1 екв.) і LiOH · H₂O (354,2 мг, 8,44 ммоль, 5,00 екв.) у MeOH (15 мл) і воді (5 мл, 277,54 ммоль, 164,43 екв.) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Після концентрування значення рН розчину доводили до 5 за допомогою HCl (1 M). Отриманий розчин екстрагували 5 x 25 мл ДХМ. Органічні шари об'єднали та сушили над Na₂SO₄. Отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 500 мг (84 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 354,12 [M+H]⁺

Стадія 6. 6-(4-[3-[(2R,3R)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксипропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил

Розчин 3-[(2R,3R)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксипропанової кислоти (200 мг, 0,57 ммоль, 1 екв.), DIPEA (219,5 мг, 1,70 ммоль, 3,0 екв.), Проміж. спол.-A4 (127,2 мг, 0,57 ммоль, 1,00 екв.) і HATU (322,9 мг, 0,85 ммоль, 1,5 екв.) в ДМФА (4 мл) перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Отриманий розчин очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (58,4 мг, 19,7 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 524,51 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ: 8,44 (дд, J = 2,4, 0,8 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,77 (дд, J = 9,1, 2,3 Гц, 1H), 6,87 (дд, J = 9,1, 0,8 Гц, 1H), 3,99 (с, 1H), 3,87 – 3,54 (м, 13H), 3,37 (с, 3H), 2,68 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 1,20 (д, J = 6,2 Гц, 3H).

Приклад 597. 6-(4-[3-[(2S)-2-[(5-хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно]пропокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил



Стадія 1: 4-хлор-5-[[2(2S)-1-гідроксипропан-2-іл]аміно]-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин Проміж. спол.-A7 (3 г, 10,16 ммоль, 1 екв.), TEA (3,1 г, 30,48 ммоль, 3 екв.) і (2S)-2-амінопропан-1-олу (2,3 г, 30,48 ммоль, 3 екв.) у EtOH (30 мл) перемішували протягом 16 год при 80 °C. Після концентрування залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 2 г (58,95 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 334,13 [M+H]⁺

Стадія 2: (S)-Етил-3-(2-(5-хлор-6-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,6-дигідропіридазин-4-іламіно)пропоксипропаноат

Розчин 4-хлор-5-[[[(2S)-1-гідроксипропан-2-іл]аміно]-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (2 г, 5,99 ммоль, 1 екв.), Cs₂CO₃ (3,9 г, 11,98 ммоль, 2 екв.) у етилпроп-2-еноату (6,0 г, 59,90 ммоль, 10 екв.) у АСН (30 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 2,3 г (88,47 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 434,18 [M+H]⁺

Стадія 3. (S)-Етил-3-(2-(5-хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іламіно)пропоксипропаноат

Розчин (S)-Етил-3-(2-(5-хлор-6-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,6-дигідропіридазин-4-іламіно)пропоксипропаноату (5,3 г, 12,21 ммоль, 1 екв.) і ТФО (6 мл, 80,78 ммоль, 6,61 екв.) в ДХМ (30 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 3,34 г неочищеної зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 304,10 [M+H]⁺

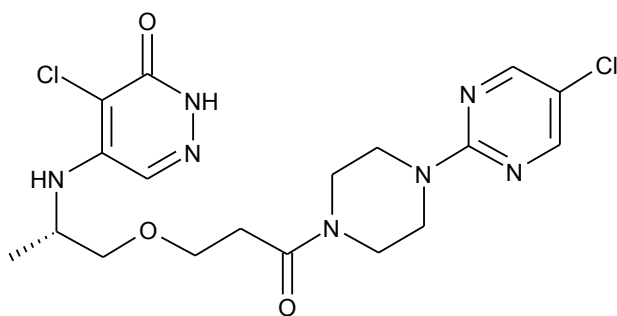
Стадія 4: 3-[(2S)-2-[(5-хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно]пропоксипропанова кислота

Розчин (S)-етил-3-(2-(5-хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іламіно)пропоксипропаноату (5,2 г, 17,12 ммоль, 1 екв.), LiOH (3,6 г, 85,60 ммоль, 5 екв.), Н₂O (10 мл) в MeOH (30 мл) перемішували протягом 4 год при кімнатній температурі. Значення рН розчину доводили до 5 за допомогою HCl (1 М). Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи Н₂O/CH₃CN, з отриманням 2,14 г (45,34 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 276,07 [M+H]⁺

Стадія 5: 6-(4-[3-[(2S)-2-[(5-хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно]пропоксипропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил

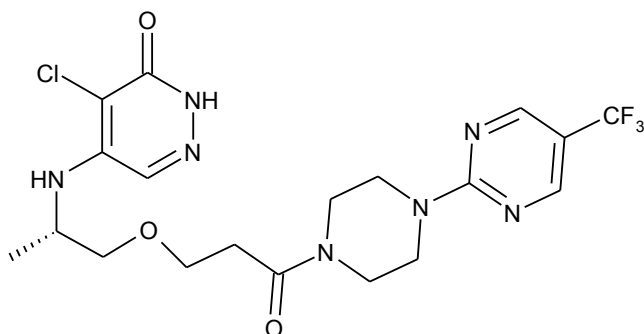
Розчин 3-[(2S)-2-[(5-хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно]пропоксипропанової кислоти (209 мг, 0,76 ммоль, 1 екв.), DIEA (285 мг, 2,27 ммоль, 3 екв.), НАТУ (275 мг, 0,76 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-А4 (135 мг, 0,76 ммоль, 1 екв.) в ДМФА (1 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Додавали 2-аміноетан-1-ол (0,2 мл) і перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи Н₂O/АСН, з виходом зазначеної в заголовку сполуки (121,1 мг 35,45 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 446,15 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ: 8,51 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,90 – 7,86 (м, 2H), 6,92 (дд, J = 9,2, 0,8 Гц, 1H), 6,01 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 4,10 – 4,01 (м, 1H), 3,72 – 3,62 (м, 6H), 3,56 – 3,54 (ддд, J = 12,9, 7,1, 4,1 Гц, 4H), 3,47 – 3,39 (м, 2H), 2,63 – 2,49 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 1,15 (д, J = 6,5 Гц, 3H).

Приклад 598: 4-хлор-5-[[[(2S)-1-[3-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксипропоксипропан-2-іл]аміно]-2,3-дигідропіридазин-3-он



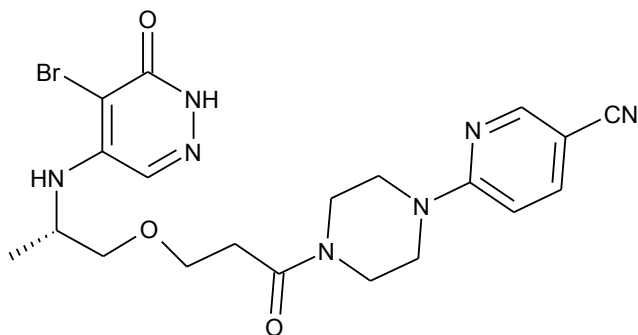
Розчин 3-[(2S)-2-[(5-хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно]пропоксипропанової кислоти (198 мг, 0,72 ммоль, 1 екв.), DIEA (491 мг, 3,80 ммоль, 5 екв.), НАТУ (275 мг, 0,72 ммоль, 1 екв.) в ДМФА (0,5 мл) і Проміж. спол.-А3 (199 мг, 1,00 ммоль, 1 екв.) в ДМФА (0,5 мл) перемішували протягом 0,5 год при кімн. темп. Залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи Н₂O/CH₃CN, з виходом зазначеної в заголовку сполуки (171,8 мг 52,32 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 456,05 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ: 12,48 (с, 1H), 8,44 (с, 2H), 7,87 (с, 1H), 6,02 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 4,09 – 4,00 (дт, J = 15,3, 6,5 Гц, 1H), 3,70 – 3,61 (м, 6H), 3,53 – 3,45 (м, 6H), 2,59 – 2,51 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 1,16 (д, J = 6,5 Гц, 3H).

Приклад 599: (S)-4-хлор-5-(1-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропоксипропан-2-іламіно)піридазин-3(2H)-он



Розчин 3-[(2S)-2-[(5-хлор-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно]пропокси]пропанової
кислоти (200 мг, 0,73 ммоль, 1 екв.), НАТУ (413,8 мг, 1,09 ммоль, 1,5 екв.), DIEA (281,3 мг, 2,18
5 ммоль, 3 екв.), Проміж. спол.-A2 (202,1 мг, 0,87 ммоль, 1,2 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували
протягом 1 год при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали препаративною ВЕРХ з
виходом зазначеної в заголовку сполуки (174,6 мг, 49,13 %) у вигляді білої твердої речовини.
PX-МС (ІЕР, m/z): 490,25 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 300 МГц) δ: 8,60 (д, J = 0,9 Гц, 2H), 7,92
(с, 1H), 4,09 (к, J = 7,0, 4,2 Гц, 1H), 3,98 – 3,87 (м, 4H), 3,85 – 3,73 (м, 2H), 3,70 – 3,61 (м, 5H),
10 3,52 (дд, J = 9,7, 7,5 Гц, 1H), 2,69 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 1,27 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

Приклад 600: 6-(4-[3-[(2S)-2-[(5-Бром-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно]пропокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил



15 Стадія 1: 4-Бром-5-[[[(2S)-1-гідроксипропан-2-іл)аміно]-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин Проміж. спол.-A8 (6 г, 15,62 ммоль, 1 екв.), (2S)-2-амінопропан-1-олу (3519,5 мг, 46,86 ммоль, 3,00 екв.) і TEA (4741,5 мг, 46,86 ммоль, 3 екв.) в EtOH (50 мл) перемішували
20 протягом 4 год при 80 °C. Отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок наносили на
силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 4,2 г (71,07 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PX-МС (ІЕР, m/z): 378,08 [M+H]⁺

25 Стадія 2: Трет-бутил-3-[(2S)-2-[(5-бром-6-оксо-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно]пропокси]пропаноат

Розчин 4-бром-5-[[[(2S)-1-гідроксипропан-2-іл)аміно]-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (4,1 г, 10,84 ммоль, 1 екв.), Cs₂CO₃ (7061,7 мг, 21,67 ммоль, 2 екв.) і трет-бутилпроп-2-еноату (13889,6 мг, 108,37 ммоль, 10 екв.) в ACN (80 мл) перемішували
30 протягом 1,5 год при 40 °C. Тверді речовини відфільтрували, і отриманий розчин концентрували у вакуумі. Залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN, з отриманням 4,2 г (76,4 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС (ІЕР, m/z): 506,17 [M+H]⁺

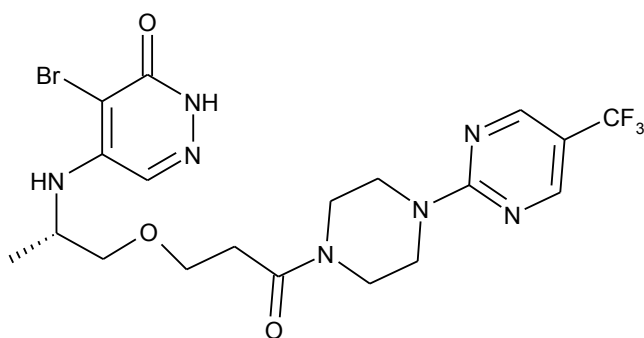
Стадія 3: 3-[(2S)-2-[(5-Бром-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно]пропокси]пропанова кислота

35 Розчин трет-бутил-3-[(2S)-2-[(5-бром-6-оксо-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно]пропокси]пропаноату (2,7 г, 5,33 ммоль, 1 екв.) і ТФО (6 мл) в ДХМ (30 мл) перемішували протягом 4 год при кімнатній температурі. Отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 2 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної твердої речовини жовтого кольору PX-МС (ІЕР, m/z): 320,02 [M+H]⁺

Стадія 4: 6-(4-[3-[(2S)-2-[(5-бром-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно]пропокси]пропаноїл]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил

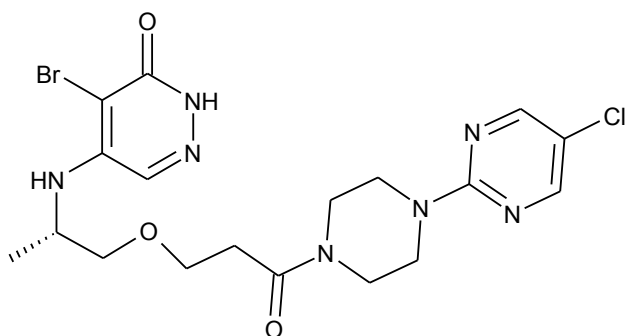
Розчин 3-[(2S)-2-[(5-бром-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно]пропокси]пропанової кислоти (200 мг, 0,62 ммоль, 1 екв.), НОВТ (126,6 мг, 0,94 ммоль, 1,5 екв.), EDCI (179,6 мг, 0,94 ммоль, 1,5 екв.), DIPEA (242,2 мг, 1,87 ммоль, 3,0 екв.) і Проміж. спол.-А4 (117,6 мг, 0,62 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (4 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$. Після концентрування залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (36,1 мг, 11,78 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 492,10 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 12,50 (с, 1H), 8,51 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,90 (дд, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 6,93 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 5,77 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 4,10-4,01 (м, 1H), 3,73-3,44 (м, 12H), 2,60 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 1,16 (д, J = 6,5 Гц, 3H).

Приклад 601: 4-Бром-5-[[[(2S)-1-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)пропан-2-іл)аміно]-2,3-дигідропіридазин-3-він



Розчин 3-[(2S)-2-[(5-бром-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно]пропокси]пропанової кислоти (200 мг, 0,62 ммоль, 1 екв.), НОВТ (126,6 мг, 0,94 ммоль, 1,5 екв.), EDCI (179,6 мг, 0,94 ммоль, 1,5 екв.), DIPEA (242,2 мг, 1,87 ммоль, 3,0 екв.) і Проміж. спол.-А2 (144,4 мг, 0,62 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (4 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$. Після концентрування залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (14,9 мг, 4,46 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 536,10 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 12,50 (с, 1H), 8,73 (д, J = 0,6 Гц, 2H), 7,79 (с, 1H), 5,76 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 4,12 - 4,01 (м, 1H), 3,87 - 3,47 (м, 12H), 2,60 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 1,16 (д, J = 6,5 Гц, 3H).

Приклад 602: 4-Бром-5-[[[(2S)-1-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)пропан-2-іл)аміно]-2,3-дигідропіридазин-3-він

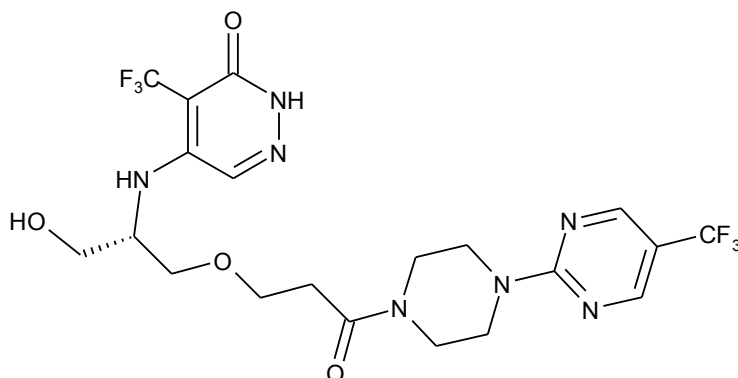


Розчин 3-[(2S)-2-[(5-бром-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно]пропокси]пропанової кислоти (200 мг, 0,62 ммоль, 1 екв.), НОВТ (126,6 мг, 0,94 ммоль, 1,5 екв.), EDCI (179,6 мг, 0,94 ммоль, 1,5 екв.), DIPEA (242,2 мг, 1,87 ммоль, 3,0 екв.) і Проміж. спол.-А3 (124,1 мг, 0,62 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (4 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$. Після концентрування залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (15,3 мг, 4,89 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 500,05

[M+H]⁺, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 12,48 (с, 1H), 8,45 (с, 2H), 7,78 (с, 1H), 5,75 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 4,10-4,01 (м, 1H), 3,71 - 3,47 (м, 12H), 2,60 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 1,17 (д, J = 6,5 Гц, 3H).

Приклад 603: 5-[[[(2S)-1-гідрокси-3-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)пропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он

5



Стадія 1. Трет-бутил (4R)-4-(гідроксиметил)-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилат

Розчин трет-бутил-4-метил-(4S)-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3,4-дикарбоксилату (10 г, 38,565 ммоль, 1,00 екв.), NaBH₄ (2,92 г, 77,130 ммоль, 2,00 екв.), MeOH (30 мл) і CaCl₂ (12,84 г, 115,695 ммоль, 3,00 екв.) у ТГФ (150 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Реакційну суміш погасили додаванням 30 мл води, екстрагували 3 x 100 мл EtOAc, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з отриманням 9,38 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-MC (IEP, m/z): 232,15 [M+H]⁺.

Стадія 2. Трет-бутил-(4R)-4-[[3-метокси-3-оксопропокси]метил]-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилат

Розчин трет-бутил-(4R)-4-(гідроксиметил)-2-метил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилату (9,38 г, 43,17 ммоль, 1,00 екв.), Cs₂CO₃ (28,1 г, 86,24 ммоль, 2,00 екв.) і метилпропіл-2-еноату (18,6 г, 216,05 ммоль, 5,00 екв.) у ACN (80 мл) перемішували протягом 3 год при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували, і залишок концентрували у вакуумі з отриманням 9,92 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної олії жовтого кольору. PX-MC (IEP, m/z): 318,18 [M+H]⁺.

Стадія 3. Метил-3-[[[(4R)-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-4-іл]метокси]пропаноат

Розчин трет-бутил-(4R)-4-[[3-метокси-3-оксопропокси]метил]-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилату (9,92 г, 31,26 ммоль, 1,00 екв.) у HCl/діоксані (100 мл) перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували з отриманням 9,6 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної олії жовтого кольору. PX-MC (IEP, m/z): 218,14 [M+H]⁺.

Стадія 4: Метил-3-[(2S)-3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси]пропаноат

Розчин метил-3-[[[(4R)-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-4-іл]метокси]пропаноату (9,6 г, 44,19 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (11421,4 мг, 88,37 ммоль, 2,00 екв.), Проміж. спол.-A6 (14527,8 мг, 44,19 ммоль, 1,00 екв.) в ІПС (80 мл) перемішували протягом 1 год при 60 °C. Отриману суміш концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (2:3), з отриманням 5,5 г (26,51 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-MC (IEP, m/z): PX-MC (IEP, m/z): 470,10 [M+H]⁺.

Стадія 5. Метил-3-[(2S)-3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси]пропаноат

Розчин метил-3-[(2S)-3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси]пропаноату (5,5 г, 11,71 ммоль, 1,00 екв.) і ТФО (5 мл) в ДХМ (25 мл) перемішували протягом 40 хв при кімн. темп. Отриману суміш концентрували з отриманням 570 мг (14,34 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-MC (IEP, m/z): 340,00 [M+H]⁺.

Стадія 6. Метил-3-[(2S)-3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси]пропанова кислота

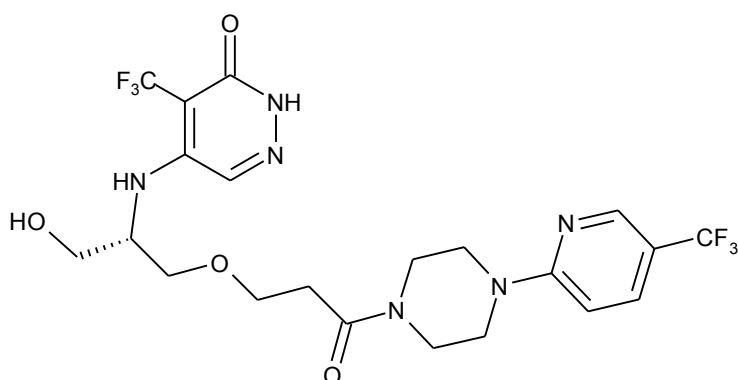
Розчин метил-3-[(2S)-3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси]пропаноату (570 мг, 1,68 ммоль, 1,00 екв.), LiOH (120,70 мг, 5,04 ммоль, 3,00 екв.) і H₂O (3 мл) в ТГФ (15 мл) перемішували протягом 3 год при кімн. темп. Суміш розбавляли 5 мл води й екстрагували 10 мл EtOAc. Водні шари об'єднували, pH доводили до 4 за

допомогою HCl (1M) і концентрували у вакуумі з отриманням 380 мг (69,54 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 326,09 [M+H]⁺.

Стадія 7. 5-[[[(2S)-1-гідрокси-3-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)пропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он

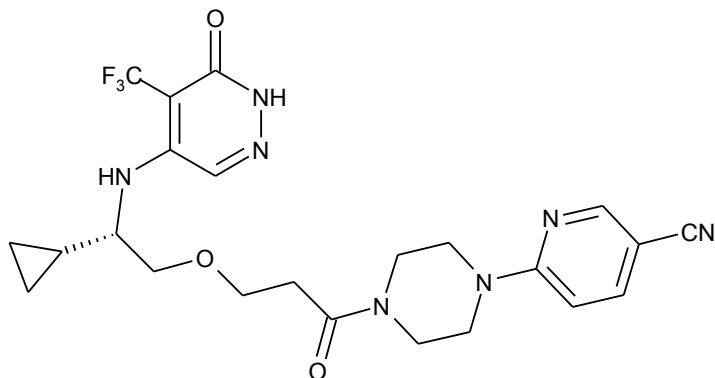
5 Розчин 3-(3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси)пропанової кислоти (100 мг, 0,31 ммоль, 1 екв.), DIPEA (80 мг, 0,62 ммоль, 2,00 екв.), EDCI (89,8 мг, 0,47 ммоль, 1,50 екв.), HOBT (62,8 мг, 0,47 ммоль, 1,50 екв.) і Проміж. спол.-A2 (69,4 мг, 0,37 ммоль, 1,20 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (28,1 мг, 16,94 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 540,30 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,61 (д, J = 0,8 Гц, 2H), 7,98 (с, 1H), 4,09 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 3,99-3,92 (м, 4H), 3,84 (дд, J = 5,2, 3 Гц, 2H), 3,79 – 3,62 (м, 8H), 2,72 (д, J = 5,9 Гц, 2H).

15 Приклад 604. 5-[[[(2S)-1-гідрокси-3-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)пропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



20 Розчин 3-(3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси)пропанової кислоти (100 мг, 0,31 ммоль, 1 екв.), DIEA (80 мг, 0,62 ммоль, 2,00 екв.), EDCI (89,8 мг, 0,47 ммоль, 1,50 екв.), HOBT (62,8 мг, 0,47 ммоль, 1,50 екв.) і Проміж. спол.-A18 (69,4 мг, 0,37 ммоль, 1,20 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (27,9 мг, 16,85 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 539,30 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,38 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,77 (дд, J = 9,0, 2,6 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 4,14 – 4,04 (м, 1H), 3,89 – 3,78 (м, 2H), 3,78 – 3,63 (м, 12H), 2,71 (д, J = 6,0 Гц, 2H).

30 Приклад 605: (S)-6-[4-[3-[2-циклопропіл-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси]пропанол]піперазин-1-іл]нікотинонітрил



35 Стадія 1. 5-[[[(1S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил]аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин (2S)-2-аміно-2-циклопропілетан-1-ол гідрохлориду (1 г, 7,27 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-А6 (2,45 г, 7,45 ммоль, 1,03 екв.) і TEA (1,7 мл) у EtOH (15 мл) перемішували протягом ночі при 60 °С. Отриманий розчин розбавляли 200 мл EtOAc і промивали 50 мл NH₄Cl і 50 мл сольового розчину. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:2) з отриманням 2,2 г (76,94 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 394,18 [M+H]⁺.

Стадія 2: Етил-3-[(2S)-2-циклопропіл-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)-етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси]пропаноат

Розчин 5-[[1(S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил]аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (2,1 г, 5,34 ммоль, 1 екв.), етилпроп-2-еноату (0,8 мл) і Cs₂CO₃ (2 г, 6,14 ммоль, 1,15 екв.) у ACN (15 мл) перемішували протягом ночі при 35 °С. Тверді речовини відфільтрували. Отриману в результаті суміш концентрували. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:1). Це дало 580 мг (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 494,23 [M+H]⁺.

Стадія 3: Етил-3-[(2S)-2-циклопропіл-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси]пропаноат

Розчин етил-3-[(2S)-2-циклопропіл-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси]пропаноату (550 мг, 1,11 ммоль, 1 екв.) в HCl/діоксані (20 мл) перемішували протягом ночі при кімн. темп. Отриману в результаті суміш концентрували. Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ з отриманням 300 мг (74,10 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 364,15 [M+H]⁺.

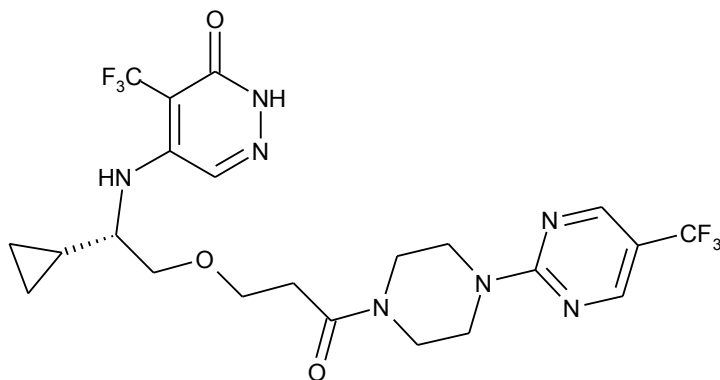
Стадія 4: 3-[(2S)-2-циклопропіл-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси]пропанова кислота

До перемішуваного розчину етил-3-[(2S)-2-циклопропіл-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси]пропаноату (300 мг, 0,83 ммоль, 1 екв.) у ТГФ (9 мл) і H₂O (3 мл) додавали LiOH·H₂O (140 мг, 3,5 ммоль, 4,21 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 5 год. при кімнатній температурі. Значення рН розчину доводили до 1 за допомогою HCl (1 М). Отриману суміш концентрували з отриманням 260 мг (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 336,12 [M+H]⁺.

Стадія 5: (S)-6-[4-[3-[2-циклопропіл-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси]пропаноїл]піперазин-1-іл]нікотинонітрил

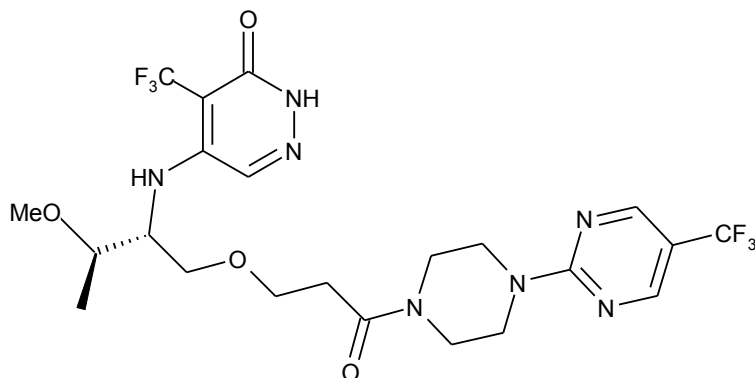
До перемішуваного розчину 3-[(2S)-2-циклопропіл-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси]пропанової кислоти (130 мг, 0,39 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (10 мл) і додавали Проміж. спол.-А4 (80 мг, 0,43 ммоль, 1,09 екв.), DIPEA (0,5 мл) і NATU (180 мг, 0,47 ммоль, 1,2 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (75,9 мг, 39 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 506,25 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,40 (с, 1H), 8,51 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,97 – 7,81 (м, 2H), 6,92 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 6,50 – 6,37 (м, 1H), 3,74 – 3,49 (м, 13H), 2,57 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 1,12 – 1,00 (м, 1H), 0,53 – 0,39 (м, 2H), 0,37 – 0,27 (м, 2H).

Приклад 606: (S)-5-[(1-циклопропіл-2-[3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси]етил]аміно]-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он



До перемішаного розчину 3-[(2S)-2-циклопропіл-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]етокси]пропанової кислоти (130 мг, 0,39 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (10 мл) і додавали Проміж. спол.-A2 (80 мг, 0,43 ммоль, 1,09 екв.), DIPEA (0,5 мл) і НАТУ (180 мг, 0,47 ммоль, 1,2 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (79,3 мг, 37 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 550,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,40 (с, 1H), 8,73 (с, 2H), 7,88 (с, 1H), 6,51 – 6,38 (м, 1H), 3,94 – 3,44 (м, 13H), 2,58 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 1,15 – 1,01 (м, 1H), 0,55 – 0,40 (м, 2H), 0,38 – 0,25 (м, 2H).

Приклад 607: 5-[[[(2R,3R)-3-метокси-1-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)бутан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



Стадія 1: (2R,3R)-2-аміно-3-метоксибутан-1-ол

Розчин (2S,3R)-2-аміно-3-метоксибутанової кислоти (1 г, 7,51 ммоль, 1 екв.), диборану (15,0 мл, 1 М, 2 екв.) в ТГФ (15 мл) перемішували протягом 12 год при кімнатній температурі. Реакційну суміш погасили додаванням 15 мл метанолу. Отриману суміш концентрували, розбавляли 15 мл води і промивали 2x30 мл ДХМ. Органічні шари об'єднали та сушили над Na_2SO_4 . Отриману суміш концентрували з отриманням 2,2 г (неочищеної) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 120,09 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадія 2. 5-[[[(2R,3R)-1-гідрокси-3-метоксибутан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин (2R,3R)-2-аміно-3-метоксибутан-1-олу (2,18 г, 18,29 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-A6 (2,46 г, 7,48 ммоль, 0,41 екв.) і TEA (3,7 г, 36,56 ммоль, 2,00 екв.) в етанолі (10 мл, 1,00 екв.) перемішували протягом 1 год при 80 °C. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (3/7), з отриманням 1,63 г (21,6 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 412,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадія 3. Метил-3-[(2R,3R)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутокси]пропаноат

Розчин 5-[[[(2R,3R)-1-гідрокси-3-метоксибутан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1,62 г, 3,94 ммоль, 1 екв.), Cs_2CO_3 (2,6 г, 7,87 ммоль, 2,00 екв.), метилпропіл-2-еноату (1,7 г, 19,68 ммоль, 5,00 екв.) у ACN (10 мл) перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (3/7), з отриманням 870 мг (44,4 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 498,22 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадія 4. Метил-3-[(2R,3R)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутокси]пропаноат

Розчин метил-3-[(2R,3R)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутокси]пропаноату (850 мг, 1,71 ммоль, 1 екв.) в ДХМ (10 мл) і ТФО (1 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Значення pH розчину доводили до 8 за допомогою етаноламіну. Отриманий розчин розбавляли 20 мл води і екстрагували 4 x 20 мл ДХМ. Органічні шари об'єднували і сушили над Na_2SO_4 . Отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 640 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС (ІЕР, m/z): 368,14 $[\text{M}+\text{H}]^+$

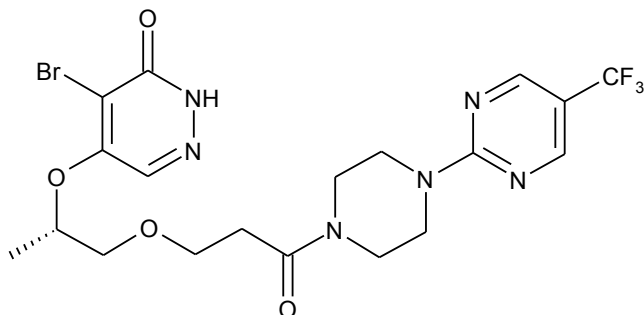
Стадія 5. 3-[(2R,3R)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксипропанова кислота

Розчин метил-3-[(2R,3R)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксипропаноату (620 мг, 1,69 ммоль, 1 екв.), LiOH·H₂O (354,2 мг, 8,44 ммоль, 5,00 екв.) у метанолі (15 мл) і воді (5 мл, 277,54 ммоль, 164,43 екв.) перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Після концентрування значення рН розчину доводили до 5 за допомогою HCl (1 М). Отриманий розчин екстрагували 5x25 мл ДХМ. Органічні шари об'єднали та сушили над Na₂SO₄. Отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 500 мг (84 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 354,12 [M+H]⁺

Стадія 6. 5-[[[(2R,3R)-3-метокси-1-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропоксипропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин 3-[(2R,3R)-3-метокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксипропанової кислоти (100 мг, 0,28 ммоль, 1 екв.), DIPEA (109,7 мг, 0,85 ммоль, 3 екв.), Проміж. спол.-A2 (76,0 мг, 0,28 ммоль, 1 екв.) і HATU (161,4 мг, 0,42 ммоль, 1,5 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Отриманий розчин очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/ACN. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (44,5 мг, 27,70 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (ІЕР, m/z): 568,47 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,49 (с, 1H), 8,74 (д, J = 0,9 Гц, 2H), 7,91 (с, 1H), 6,01 (дд, J = 9,3, 4,8 Гц, 1H), 4,07 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 3,83 (дт, J = 19,5, 5,5 Гц, 4H), 3,70 (тт, J = 9,3, 4,8 Гц, 2H), 3,54 (ддт, J = 12,8, 6,3, 3,6 Гц, 7H), 3,27 (с, 3H), 2,60 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 1,11 (д, J = 6,3 Гц, 3H).

Приклад 608: 4-Бром-5-[[[(2S)-1-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропоксипропан-2-іл]окси]-2,3-дигідропіридазин-3-он



Стадія 1: 1-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]проп-2-ен-1-он

Розчин Проміж. спол.-A2 (5 г), проп-2-еноїлпроп-2-еноату (3 г) і ТЕА (6,7 г) в ДХМ (80 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Отриманий розчин концентрували при зниженому тиску, а потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (38:62), з отриманням 4,2 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: [M+H]⁺ 287,10.

Стадія 2: 3-[(2S)-2-(Бензилокси)пропоксипропан-1-он

Розчин 1-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]проп-2-ен-1-ону (Проміж. спол.-A21; 1 г, 3,49 ммоль, 1 екв.), Cs₂CO₃ (3,4 г, 10,44 ммоль, 2,99 екв.) і (2S)-2-(бензилокси)пропан-1-олу (1,74 г, 0,01 ммоль) в ACN (50 мл) перемішували протягом 36 год при 80 °C. Тверді речовини відфільтрували, а потім отриманий розчин концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1:1), з отриманням 480 мг (30 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 453,20.

Стадія 3: 3-[(2S)-2-Гідроксипропоксипропан-1-он

Розчин 3-[(2S)-2-(бензилокси)пропоксипропан-1-он] (460 мг, 1,02 ммоль, 1 екв.) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 10 хв при 0 °C. Потім додавали BCl₃ в ДХМ (3 мл, 3,0 екв.), і отриманий розчин перемішували протягом додаткових 3 год при 0 °C. Отриманий розчин концентрували у вакуумі і очищали за допомогою препаративної флеш-ВЕРХ в таких умовах (IntelFlash-1): колонка, C18 силікагель; рухома фаза, ACN:H₂O=5:95, підвищуючи до ACN:H₂O=47:53 в протягом 25 хв; Детектор, УФ 254 нм. Зазначену в заголовку сполуку отримували концентруванням при зниженому тиску з

отриманням 190 мг (52 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: $[M+H]^+$ 363,16.

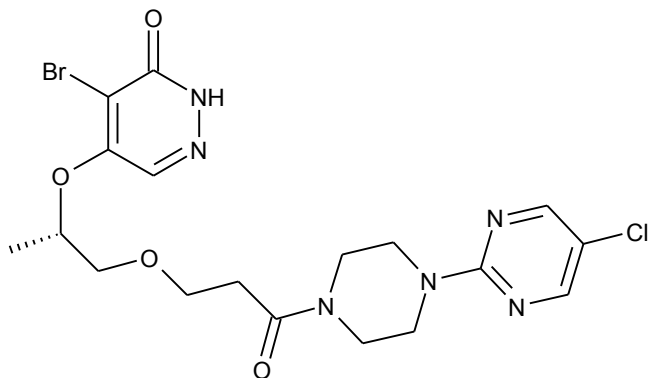
Стадія 4: 4-Бром-5-[[2-(2S)-1-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)пропан-2-іл]окси]-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин 3-[[2-(2S)-2-гідроксипропокси]-1-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропан-1-ону (170 мг, 0,47 ммоль, 1 екв.), ACN (8 мл, 152,20 ммоль, 324,41 екв.), Cs_2CO_3 (458 мг, 1,41 ммоль, 3,00 екв.) і Проміж. спол.-А8 (538 мг, 1,40 ммоль, 2,99 екв.) перемішували протягом 10 год при 80 °С. Тверді речовини відфільтрували, а потім залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (2:3), з отриманням 150 мг (48 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої олії. РХ-МС: $[M+H]^+$ 665,17 $[M+H]^+$, 667,17 $[M+H]^+$.

Стадія 5: 4-Бром-5-[[2-(2S)-1-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)пропан-2-іл]окси]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин 4-бром-5-[[2-(2S)-1-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)пропан-2-іл]окси]-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (120 мг, 0,18 ммоль, 1 екв.), ДХМ (3 мл) і ТФО (0,6 мл, 8,08 ммоль, 44,80 екв.) перемішували протягом 1,5 год при кімн. темп. Отриману суміш концентрували у вакуумі і очищали препаративною флеш-ВЕРХ. Неочищений продукт додатково очищали хіральною препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (10,8 мг, 11 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: $[M+H]^+$ 535,10, 537,10. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,58 (с, 2H), 8,05 (с, 1H), 5,02 (тд, J = 6,6, 3,2 Гц, 1H), 3,89 (к, J = 5,6, 5,2 Гц, 4H), 3,83 – 3,70 (м, 1H), 3,74 – 3,57 (м, 7H), 2,65 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 1,36 (д, J = 6,3 Гц, 3H).

Приклад 609: 4-Бром-5-[[2-(2S)-1-[3-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]пропан-2-іл]окси]-2,3-дигідропіридазин-3-он



Стадія 1: 3-[[2-(2S)-2-(бензилокси)пропокси]-1-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]пропан-1-он

Розчин 1-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]бут-3-ен-1-ону (1 г, 3,75 ммоль, 1 екв.), (2S)-2-(бензилокси)пропан-1-олу (1,2 г, 7,50 ммоль, 2,0 екв.) і Cs_2CO_3 (2,4 г, 7,50 ммоль, 2,0 екв.) у ACN (10 мл) перемішували протягом 16 год при 80 °С. Тверді речовини відфільтрували, і отриману суміш концентрували. Залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (2:3) з отриманням 894 мг (57 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[M+H]^+$ 419,20.

Стадія 2: 1-[4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-[[2-(2S)-2-гідроксипропокси]пропан-1-он

До розчину 3-[[2-(2S)-2-(бензилокси)пропокси]-1-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]пропан-1-ону (874 мг, 2,09 ммоль, 1 екв.) у ДХМ (3 мл) додавали BCl_3 (10 мл) при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 1 год при 0 °С, і отриманий розчин концентрували у вакуумі. Залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H_2O/CH_3CN , з отриманням 1,04 г (53 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[M+H]^+$ 329,15.

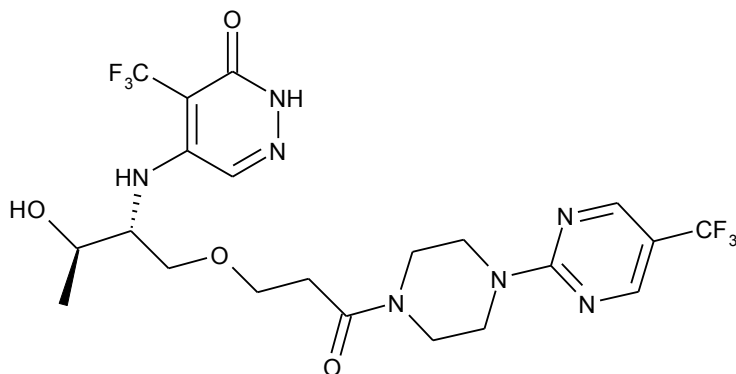
Стадія 3: 4-Бром-5-[[2-(2S)-1-[3-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]пропан-2-іл]окси]-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин 1-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-[[2-(2S)-2-гідроксипропокси]пропан-1-ону (406 мг, 1,23 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-А8 (948,7 мг, 2,47 ммоль, 2,0 екв.) і Cs_2CO_3 (804,6 мг, 2,47 ммоль, 2,0 екв.) у ACN (10 мл) перемішували протягом 8 год при 60 °С. Отримані тверді речовини відфільтрували, і отриману суміш концентрували. Залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:1) з отриманням 260 мг (33 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[M+H]^+$ 631,14, 633,14.

Стадія 4: 4-Бром-5-[[[(2S)-1-[3-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]пропан-2-іл]окси]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин 4-бром-5-[[[(2S)-1-[3-[4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-оксопропокси]пропан-2-іл]окси]-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (260 мг, 0,41 ммоль, 1 екв.), ДХМ (10 л) і ТФО (2 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Отриманий розчин концентрували у вакуумі, і залишок очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (39,9 мг, 19 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: $[M+H]^+$ 500,95, 502,95. 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,32 (с, 2H), 8,06 (с, 1H), 5,03 (тд, J = 6,6, 3,3 Гц, 1H), 3,93 – 3,57 (м, 12H), 2,66 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 1,38 (д, J = 6,3 Гц, 3H).

Приклад 610: 5-[[[(2R,3R)-3-гідрокси-1-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл]пропокси]бутан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



Стадія 1: (2S,3R)-3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутанова кислота

Розчин (2S,3R)-2-аміно-3-гідроксибутанової кислоти (1190 мг, 9,99 ммоль, 1 екв.), ТЕА (2021,8 мг, 19,98 ммоль, 2 екв.) і Проміж. спол.-А6 (3284,6 мг, 9,99 ммоль, 1 екв.) в EtOH (20 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Після концентрування при зниженому тиску, неочищений матеріал очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H_2O/CH_3CN , з отриманням 900 мг (22 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[M+H]^+$ 411,45.

Стадія 2: 5-[[[(2R,3R)-1,3-Дигідроксибутан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин (2S,3R)-3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутанової кислоти (900 мг, 2,19 ммоль, 1 екв.) в BN_3 -ТГФ (10 мл) перемішували протягом 2 год при 0 °C. Реакційну суміш потім погасили додаванням 100 мл води/лід, і отриманий розчин екстрагували 3 x 100 мл EtOAc. Органічні шари концентрували, а потім отриманий розчин очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H_2O/CH_3CN , з отриманням 776 мг (89 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[M+H]^+$ 397,47.

Стадія 3: Метил-3-[(2R,3R)-3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксипропаноат

Розчин 5-[[[(2R,3R)-1,3-дигідроксибутан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (776 мг, 1,95 ммоль, 1 екв.), Cs_2CO_3 (1272,2 мг, 3,90 ммоль, 2,0 екв.), метилпропіл-2-еноату (336,2 мг, 3,90 ммоль, 2,0 екв.) і ACN (10 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Тверді речовини відфільтрували, і отриманий розчин концентрували у вакуумі. Отриманий розчин очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H_2O/CH_3CN , з отриманням 450 мг (48 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[M+H]^+$ 483,55.

Стадія 4: Метил-3-[(2R,3R)-3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксипропаноат

Розчин метил-3-[(2R,3R)-3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксипропаноату (450 мг, 0,93 ммоль, 1 екв.) і ТФО (1 мл) в ДХМ (5 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 650 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[M+H]^+$ 353,29.

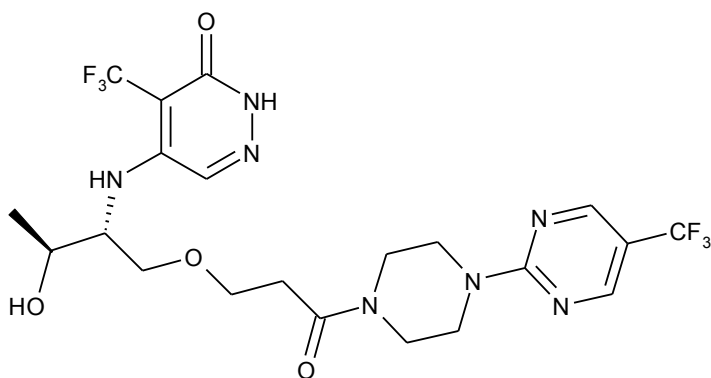
Стадія 5: 3-[(2R,3R)-3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксипропанова кислота

Розчин метил-3-[(2R,3R)-3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксипропаноату (650 мг, 1,84 ммоль, 1 екв.), LiOH (220,3 мг, 9,20 ммоль, 5,0 екв.) в H₂O (1 мл):MeOH (5 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Значення pH розчину доводили до 2 за допомогою HCl (1 M), а потім отриманий розчин очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 120 мг (19 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 339,27.

Стадія 6: 5-[[[(2R,3R)-3-гідрокси-1-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)бутан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин 3-[(2R,3R)-3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксипропанової кислоти (120 мг, 0,35 ммоль, 1 екв.), HATU (134,5 мг, 0,35 ммоль, 1,0 екв.), Проміж. спол.-A2 (82,1 мг, 0,35 ммоль, 1 екв.) і DIPEA (91,4 мг, 0,71 ммоль, 2,0 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп., а потім отриманий розчин очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (56,7 мг, 29 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: [M+H]⁺ 554,25. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,62 (с, 2H), 7,96 (с, 1H), 4,08 – 3,80 (м, 6H), 3,85 – 3,80 (м, 2H), 3,79 – 3,55 (м, 6H), 2,70 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 1,21 (д, J = 6,3 Гц, 3H).

Приклад 611: 5-[[[(2R,3S)-3-гідрокси-1-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)бутан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он



Стадія 1: (2S,3S)-3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутанова кислота

Розчин (2S,3S)-2-аміно-3-гідроксибутанової кислоти (2,38 г, 0,02 ммоль, 1 екв.), TEA (4,0 г, 0,04 ммоль, 2 екв.), Проміж. спол.-A6 (6,6 г, 0,02 ммоль, 1 екв.) в EtOH (50 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Після концентрування при зниженому тиску, неочищений залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 2,1 г (26 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 411,45.

Стадія 2: 5-[[[(2R,3S)-1,3-Дигідроксибутан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин (2S,3S)-3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутанової кислоти (2 г, 4,86 ммоль, 1 екв.) в ВН₃-ТГФ (50 мл) перемішували протягом 2 год при 0 °C. Реакційну суміш потім погасили додаванням 100 мл води/лід, і отриманий розчин екстрагували 3 x 100 мл EtOAc. Органічні шари концентрували при зниженому тиску, а потім отриманий розчин очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 1,5 г (78 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 397,47.

Стадія 3: Метил-3-[(2R,3S)-3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксипропаноат

Розчин 5-[[[(2R,3S)-1,3-дигідроксибутан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1500 мг, 3,774 ммоль, 1 екв.), Cs₂CO₃ (2459,20 мг, 7,548 ммоль, 2,0 екв.) і метилпропіл-2-еноату (487,34 мг, 5,661 ммоль, 1,5 екв.) у MeCN (50 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Тверді речовини відфільтрували, і отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням неочищеного продукту, який очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 720 мг (39 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 483,55.

Стадія 4: Метил-3-[(2R,3S)-3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутоксипропаноат

Розчин метил-3-[(2R, 3S)-3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутокс]пропаноату (720 мг, 1,489 ммоль, 1 екв.) і ТФО (1 мл) в ДХМ (5 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням 1 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[M+H]^+$ 353,29.

Стадія 5: 3-[(2R,3S)-3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутокс]пропанова кислота

Розчин метил-3-[(2R, 3S)-3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутокс]пропаноату (1000 мг, 2,830 ммоль, 1 екв.) і LiOH (338,92 мг, 14,152 ммоль, 5 екв.) в H₂O (1 мл)/MeOH (5 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Значення pH розчину доводили до 2 за допомогою HCl (1M), а потім неочищений продукт очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 190 мг (20 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[M+H]^+$ 339,27.

Стадія 6: 5-[[[(2R,3S)-3-гідрокси-1-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокс)бутан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он

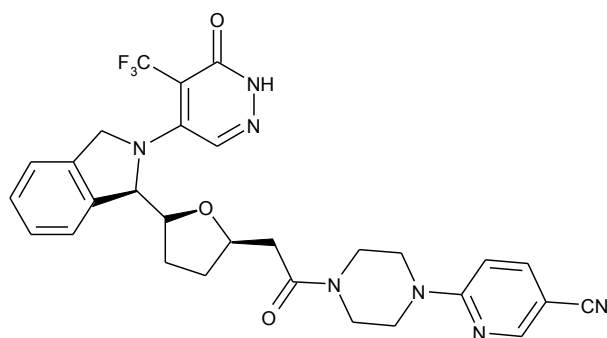
Розчин 3-[(2R, 3S)-3-гідрокси-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]бутокс]пропанової кислоти (120 мг, 0,35 ммоль, 1 екв.), НАТУ (134,5 мг, 0,35 ммоль, 1,0 екв.), Проміж. спол.-А2 (82,1 мг, 0,35 ммоль, 1 екв.) і DIPEA (91,4 мг, 0,71 ммоль, 2,0 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп., а потім неочищений продукт очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з виходом зазначеної в заголовку сполуки (32 мг, 16 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: $[M+H]^+$ 554,25. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,61 (с, 2H), 7,99 (с, 1H), 4,08 – 3,91 (м, 6H), 3,97 – 3,79 (м, 3H), 3,79 – 3,59 (м, 5H), 2,69 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 1,24 (д, J = 6,4 Гц, 3H).

Приклад 612 Ізомер А: 6-(4-[2-[(2R,5S)-5-[(1R)-2-[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил і

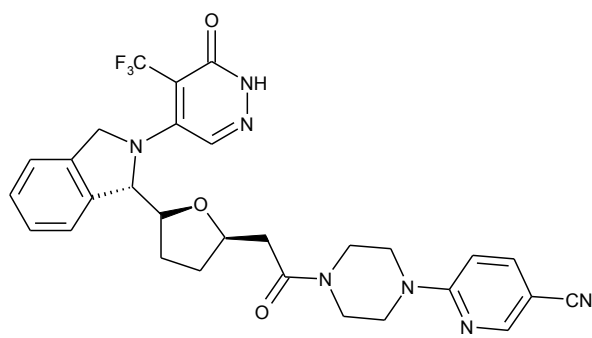
Приклад 612 Ізомер В: 6-(4-[2-[(2R,5S)-5-[(1S)-2-[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил і

Приклад 612 Ізомер С: 6-(4-[2-[(2R,5R)-5-[(1S)-2-[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил і

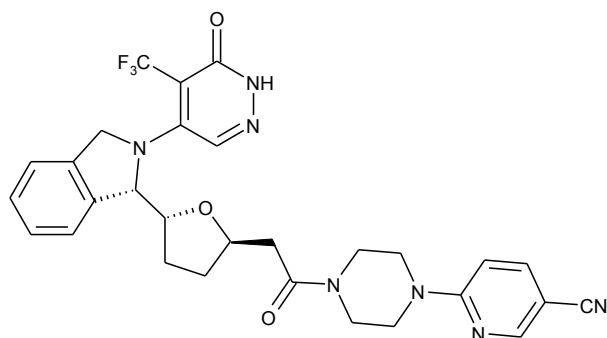
Приклад 612 Ізомер D: 6-(4-[2-[(2S,5S)-5-[(1R)-2-[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил



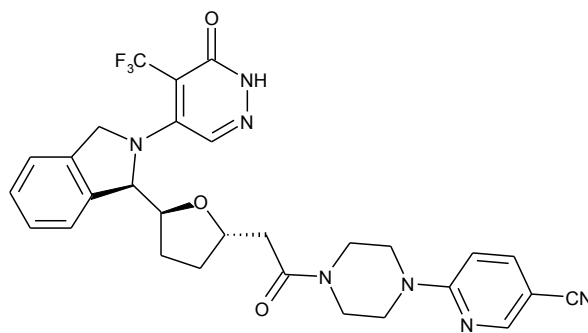
Приклад 612
Ізомер А



Приклад 612
Ізомер В



Приклад 612
Ізомер С



Приклад 612
Ізомер D

Стадія 1: Трет-бутил-1-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-карбоксилат

Розчин 2-[(трет-бутоксикарбоніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-карбонової кислоти (3,6 г, 13,67 ммоль, 1 екв.) і B_2H_6 /ТГФ (27 мл) в ТГФ (40 мл) перемішували протягом 12 год при кімн. темп. Отриманий розчин погасили додаванням 30 мл розчину NH_4Cl і екстрагували 3 x 50 мл EtOAc. Органічні шари об'єднали та сушили над Na_2SO_4 . Реакційну суміш концентрували в вакуумі з отриманням 3,9 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. РХ-МС: $[M+H]^+$ 250,14.

Стадія 2: Трет-бутил-1-форміл-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-карбоксилат

Розчин трет-бутил-1-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-карбоксилату (3,9 г, 15,64 ммоль, 1 екв.) і реактиву Десса-Мартіна (10,1 г, 23,81 ммоль, 1,52 екв.) в ДХМ (40 мл) перемішували протягом 12 год при кімн. темп. Реакційну суміш погасили додаванням 40 мл Na_2SO_3/H_2O . Отриманий розчин екстрагували 3 x 50 мл ДХМ та органічні шари об'єднували, і промивали 2 x 50 мл $NaHCO_3$. Органічні шари об'єднували, сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1/9), з отриманням 830 мг (21 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[M+H]^+$ 248,12.

Стадія 3: Трет-бутил-1-(1-гідроксипент-4-ен-1-іл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-карбоксилат

Розчин трет-бутил-1-форміл-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-карбоксилату (830 мг, 3,36 ммоль, 1 екв.), бром(бут-3-ен-1-іл)магнію (5,0 мл, 5,00 ммоль, 1,49 екв.) в ТГФ (20 мл) перемішували протягом 1 год в атмосфері азоту при кімн. темп. Отриманий розчин погасили додаванням 20 мл води і екстрагували 3 x 30 мл EtOAc. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 945 мг (93 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[M+H]^+$ 304,18.

Стадія 4: Трет-бутил-1-[(4Z)-1-гідрокси-6-метокси-6-оксогекс-4-ен-1-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-карбоксилат

Розчин трет-бутил-1-(1-гідроксипент-4-ен-1-іл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-карбоксилату (945 мг, 3,11 ммоль, 1 екв.), метилпропіл-2-еноату (1340,7 мг, 15,57 ммоль, 5,00 екв.) і каталізатора Граббса 2-го покоління (26,4 мг, 0,03 ммоль, 0,01 екв.) в ДХМ (25 мл) перемішували протягом 1,5 год в атмосфері азоту при 45 °C. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1/9), з отриманням 930 мг (83 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[M+H]^+$ 362,19.

Стадія 5: Трет-бутил-1-[5-(2-метокси-2-оксоетил)оксолан-2-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-карбоксилат

Розчин трет-бутил-1-[(4Z)-1-гідрокси-6-метокси-6-оксогекс-4-ен-1-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-карбоксилату (930 мг, 2,57 ммоль, 1 екв.) і гідриду натрію (185,2 мг, 7,72 ммоль, 3,00 екв.) в ТГФ (20 мл) перемішували протягом 12 год при кімн. темп. Реакційну суміш потім погасили додаванням води, і отриманий розчин екстрагували 4 x 50 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (15/85), з отриманням 630 мг (68 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[M+H]^+$ 362,19.

Стадія 6: 2-(5-[2-[(Трет-бутоксикарбоніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]оксолан-2-іл]оцтова кислота

Розчин трет-бутил-1-[5-(2-метокси-2-оксоетил)оксолан-2-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-карбоксилату (610 мг, 1,69 ммоль, 1 екв.) і $LiOH \cdot H_2O$ (354,1 мг, 8,44 ммоль, 5,00 екв.) в MeOH (15 мл) і воді (5 мл) перемішували протягом 2 год при кімн. темп. Отриману суміш концентрували, і рН розчину доводили до 6 за допомогою HCl (1M) і екстрагували 5 x 30 мл ДХМ. Органічні шари об'єднали та сушили над Na_2SO_4 . Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 520

мг (89 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС: $[M+H]^+$ 348,17.

Стадія 7: Трет-бутил-1-(5-[2-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-2-карбоксилат

Розчин 2-(5-[2-[(трет-бутоксикарбоніл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]оксолан-2-іл]оцтової кислоти (500 мг, 1,44 ммоль, 1 екв.), DIPEA (558,0 мг, 4,32 ммоль, 3,00 екв.), Проміж. спол.-А4 (323,4 мг, 1,44 ммоль, 1 екв.), НАТУ (820,9 мг, 2,16 ммоль, 1,5 екв.) в ДМФА (5 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H_2O/CH_3CN , з отриманням 670 мг (90 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини металевого відтінку. РХ-МС: $[M+H]^+$ 518,27.

Стадія 8: 6-(4-[2-[5-(2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл)оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрил гідрохлорид

Розчин трет-бутил-1-(5-[2-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]оксолан-2-іл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-2-карбоксилату (620 мг, 1,20 ммоль, 1 екв.) в HCl/діоксані (10 мл) перемішували протягом 30 хв при кімн. темп. Отриману суміш концентрували у вакуумі з отриманням 520 мг (96 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС: $[M+H]^+$ 418,22.

Стадія 9: 6-[4-[2-(5-[2-[6-Оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]оксолан-2-іл)ацетил]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин 6-(4-[2-[5-(2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл)оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбонітрилу гідрохлориду (520 мг, 1,15 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-А6 (376,6 мг, 1,15 ммоль, 1 екв.) і ТЕА (231,8 мг, 2,29 ммоль, 2 екв.) в EtOH (20 мл) перемішували протягом 1 год при 80 °С. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (6/4), з отриманням 730 мг (90 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС: $[M+H]^+$ 710,30.

Стадія 10: 6-(4-[2-[(2R,5S)-5-[(1R)-2-[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил, 6-(4-[2-[(2R,5S)-5-[(1S)-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил, 6-(4-[2-[(2R,5R)-5-[(1S)-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил і 6-(4-[2-[(2S,5S)-5-[(1R)-2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]оксолан-2-іл]ацетил]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил

Розчин 6-[4-[2-(5-[2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]оксолан-2-іл)ацетил]піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрилу (710 мг, 1,00 ммоль, 1 екв.) в ТФО (2 мл) і ДХМ (10 мл) перемішували протягом 1,5 год при кімн. темп. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H_2O/CH_3CN . Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ (Chiralpak Cellulose-SB, колонка 3 мкм, 0,46 x 15 см, елюючи градієнтом MtBE (0,1 % DEA):EtOH=80:20, при швидкості потоку 1 мл/хв) з виходом зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин, і стереохімію довільно визначали.

Приклад 612 Ізомер А: РХ-МС: $[M+H]^+$ 580,57, 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,48 (с, 1H), 8,52 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,89 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,44 – 7,36 (м, 2H), 7,36 – 7,30 (м, 2H), 6,93 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 5,91 – 5,89 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 5,05 – 5,02 (м, 1H), 4,45 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,17 (п, J = 6,4 Гц, 1H), 3,99 (к, J = 6,8 Гц, 1H), 3,69 – 3,68 (м, 4H), 3,63 – 3,53 (м, 4H), 2,69 (дд, J = 15,3, 6,0 Гц, 1H), 2,43 (дд, J = 15,4, 6,8 Гц, 1H), 2,10 – 1,94 (м, 1H), 1,88 (дк, J = 13,8, 7,0, 6,6 Гц, 1H), 1,71 (дк, J = 15,5, 7,8 Гц, 1H), 1,56 – 1,43 (м, 1H). tR = 4,821 хв

Приклад 612 Ізомер В: РХ-МС: $[M+H]^+$ 580,57 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,45 (с, 1H), 8,50 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,87 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,43 – 7,33 (м, 2H), 7,32 – 7,22 (м, 2H), 6,89 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 5,90 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 5,01 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 4,43 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 4,25 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,13 (к, J = 6,7 Гц, 1H), 3,65 – 3,62 (м, 2H), 3,34 – 3,28 (м, 6H), 2,72 – 2,62 (м, 1H), 2,41 (дд, J = 14,9, 5,7 Гц, 1H), 2,07 – 2,05 (м, 1H), 1,98 (с, 1H), 1,76 (п, J = 8,8 Гц, 1H), 1,56 – 1,43 (м, 1H). tR = 6,334 хв

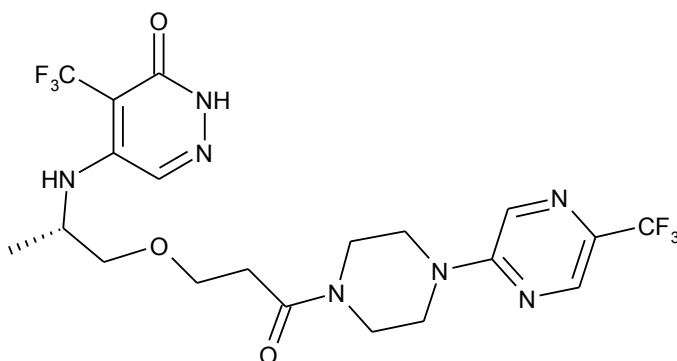
Очищення препаративною хіральною ВЕРХ за допомогою ((R, R)-Whelk, колонка 3,5 мкм, 0,46 x 15 см, елюючи градієнтом MtBE (0,1 % DEA): EtOH=90:10, при швидкості потоку 1 мл/хв) дала ізомер С і ізомер D зі стереохімією довільно визначеною.

Приклад 612 Ізомер С: РХ-МС: $[M+H]^+$ 580,57, 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,48 (с, 1H), 8,51 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,89 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,44 – 7,36 (м, 2H), 7,36 – 7,28 (м, 2H), 6,93 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 5,91 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 5,04 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,45 (д, J = 14,8

Гц, 1H), 4,17 (п, J = 6,5 Гц, 1H), 3,99 (к, J = 6,8 Гц, 1H), 3,69 (д, J = 5,3 Гц, 2H), 3,63 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 3,53 (т, J = 5,3 Гц, 4H), 2,69 (дд, J = 15,4, 6,0 Гц, 1H), 2,43 (дд, J = 15,5, 6,9 Гц, 1H), 2,10 – 1,94 (м, 1H), 1,88 (дк, J = 13,6, 6,6 Гц, 1H), 1,71 (дк, J = 15,7, 7,7 Гц, 1H), 1,56 – 1,43 (м, 1H). tR = 2,826 хв

5 Приклад 612 Ізомер D: PX-MC: [M+H]⁺ 580,57, ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,48 (с, 1H), 8,51 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,89 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,44 – 7,36 (м, 2H), 7,36 – 7,28 (м, 2H), 6,93 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 5,91 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 5,04 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,45 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 4,17 (п, J = 6,5 Гц, 1H), 3,99 (к, J = 6,8 Гц, 1H), 3,69 (д, J = 5,3 Гц, 2H), 3,63 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 3,53 (т, J = 5,3 Гц, 4H), 2,69 (дд, J = 15,4, 6,0 Гц, 1H), 2,43 (дд, J = 15,5, 6,9 Гц, 1H), 2,10 – 1,94 (м, 1H), 1,88 (дк, J = 13,6, 6,6 Гц, 1H), 1,71 (дк, J = 15,7, 7,7 Гц, 1H), 1,56 – 1,43 (м, 1H). tR = 3,640 хв

10 Приклад 613: (S)-5-((1-(3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піразин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он



15

Стадія 1: Трет-бутил-4-(5-(трифторметил)піразин-2-іл)піперазин-1-карбоксилат

Розчин 2-хлор-5-(трифторметил)піразину (1,5 г, 8,22 ммоль, 1 екв.), K₂CO₃ (2,27 г, 16,4 ммоль, 2 екв.) і трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату (1,53 г, 8,22 ммоль, 1 екв.) в NMP (15 мл) перемішували протягом 1 год при 80 °C з подальшим додаванням 50 мл води. Отримані тверді частинки збирали фільтрацією з отриманням 2,5 г (91,5 %) зазначеної в заголовку сполуки. PX-MC: [M+H]⁺ 332.

Стадія 2: 2-(Піперазин-1-іл)-5-(трифторметил)піразин

25 Розчин трет-бутил-4-[5-(трифторметил)піразин-2-іл]піперазин-1-карбоксилату (2,5 г, 7,52 ммоль, 1 екв.) в HCl (газ) в 1,4-діоксані (20 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Тверді речовини збирали фільтрацією з отриманням 1 г (57,3 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PX-MC: [M+H]⁺ 232.

30 Стадія 3: (S)-5-((1-(3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піразин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он

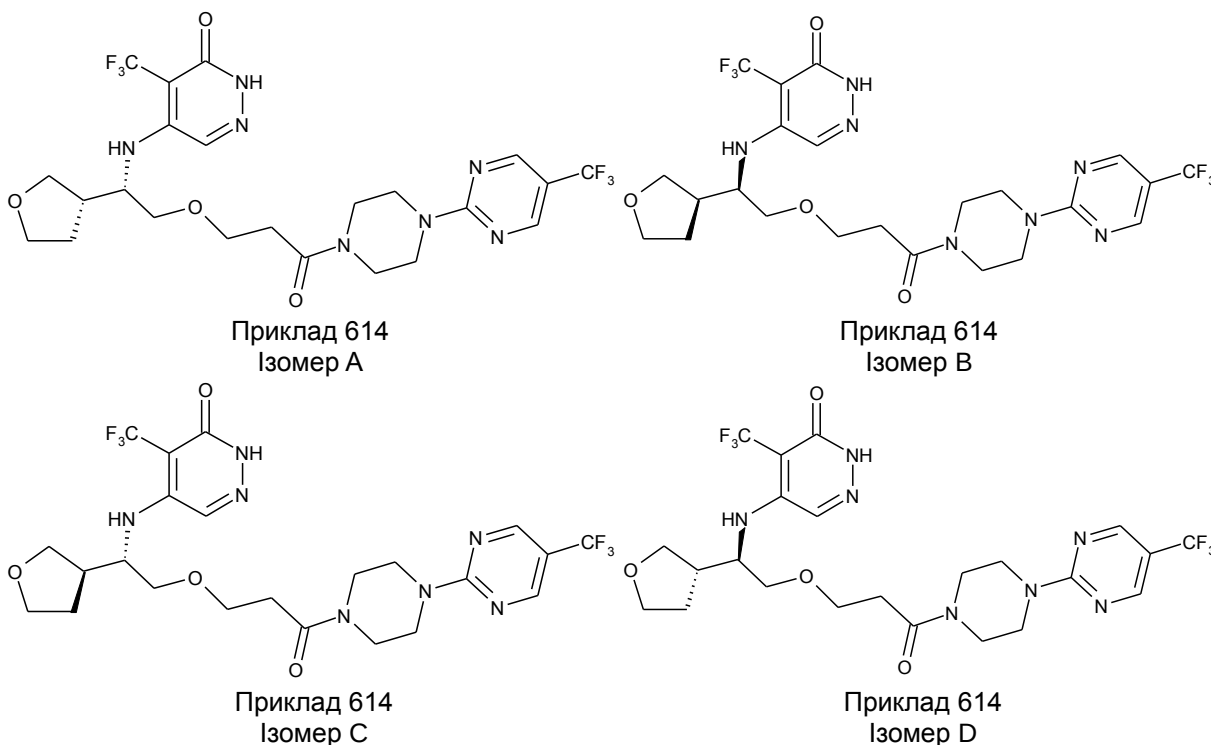
35 Розчин Проміж. спол.-A13 (151,4 мг, 0,490 ммоль, 1,4 екв.), DIPEA (180,8 мг, 1,40 ммоль, 4 екв.), НАТУ (172,9 мг, 0,455 ммоль, 1,3 екв.) і 2-(піперазин-1-іл)-5-(трифторметил)піразину (81,2 мг, 0,350 ммоль, 1 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ (УМС-Actus Triart C18, колонка 5 мкм, 30 x 250 см, елюючи градієнтом води 10 ммоль/л NH₄HCO₃ в ACN) з отриманням 73,9 мг (40,4 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PX-MC: [M+H]⁺ 524,24. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,43 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 4,18 (к, J = 6,2 Гц, 1H), 3,82 – 3,76 (м, 10H), 3,64 (дд, J = 9,7, 3,9 Гц, 1H), 3,52 (дд, J = 9,7, 6,8 Гц, 1H), 2,71 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 1,27 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

40 Приклад 614 Ізомер A: 5-(((S)-2-(3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)-1-((S)-тетрагідрофуран-3-іл)етил)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он і

Приклад 614 Ізомер B: 5-(((R)-2-(3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)-1-((R)-тетрагідрофуран-3-іл)етил)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он і

Приклад 614 Ізомер C: 5-(((S)-2-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)-1-((R)-тетрагідрофуран-3-іл)етил)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он і

45 Приклад 614 Ізомер D: 5-(((R)-2-(3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)-1-((S)-тетрагідрофуран-3-іл)етил)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он



Стадія 1: 5-((2-гідрокси-1-(тетрагідрофуран-3-іл)етил)аміно)-4-(трифторметил)-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піридазин-3(2H)-он

Розчин 2-аміно-2-(тетрагідрофуран-3-іл)етан-1-олу (2 г, 15,25 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-А6 (5,0 г, 15,25 ммоль, 1,0 екв.) і ТЕА (3,1 г, 30,5 ммоль, 2,0 екв.) в EtOH (20 мл) перемішували протягом 1 год при 60 °С. Після концентрування при зниженому тиску залишок очищали силікагелевою хроматографією, елюючи EtOAc/петролейним етером, з отриманням 2,5 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[M+H]^+$ 424,18.

Стадія 2: Метил-3-(2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно)-2-(тетрагідрофуран-3-іл)етокси)пропаноат

Розчин 5-((2-гідрокси-1-(тетрагідрофуран-3-іл)етил)аміно)-4-(трифторметил)-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піридазин-3(2H)-ону (1,3 г, 3,07 ммоль, 1 екв.), Cs_2CO_3 (2,0 г, 6,14 ммоль, 2,0 екв.) і метилакрилату (0,5 г, 6,14 ммоль, 2,0 екв.) у CH_3CN (10 мл) перемішували протягом 3 год при кімн. темп. Тверду речовину відфільтровували, і отриманий фільтрат очищали концентрували при зниженому тиску. Отриманий неочищений залишок очищали хроматографією з оберненою фазою, елюючи водою/ CH_3CN , з отриманням 128 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[M+H]^+$ 510,22.

Стадія 3: 3-(2-((6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно)-2-(тетрагідрофуран-3-іл)етокси)пропанова кислота

Розчин метил-3-(2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно)-2-(тетрагідрофуран-3-іл)етокси)пропаноату (128 мг, 0,25 ммоль, 1 екв.) і ТФО (1 мл) в ДХМ (5 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. з подальшим концентруванням при зниженому тиску з отриманням метил-3-(2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно)-2-(тетрагідрофуран-3-іл)етокси)пропаноату (68 мг, 0,18 ммоль, 1 екв.), до якого додавали LiOH (21,5 мг, 0,90 ммоль, 5,0 екв.) і воду (0,4 мл) в MeOH (2 мл). Отриману суміш перемішували протягом 4 год при кімн. темп., концентрували при зниженому тиску, і значення рН розчину доводили до 5 за допомогою HCl (1 моль/мл). Неочищений продукт очищали хроматографією на колонці з оберненою фазою C18, елюючи водою/ CH_3CN , з отриманням 40 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді олії. РХ-МС: $[M+H]^+$ 366,12.

Стадія 4: 5-(((S)-2-(3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)-1-((S)-тетрагідрофуран-3-іл)етил)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он і

5-(((R)-2-(3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)-1-((R)-тетрагідрофуран-3-іл)етил)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он і

5-(((S)-2-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)-1-((R)-тетрагідрофуран-3-іл)етил)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он і

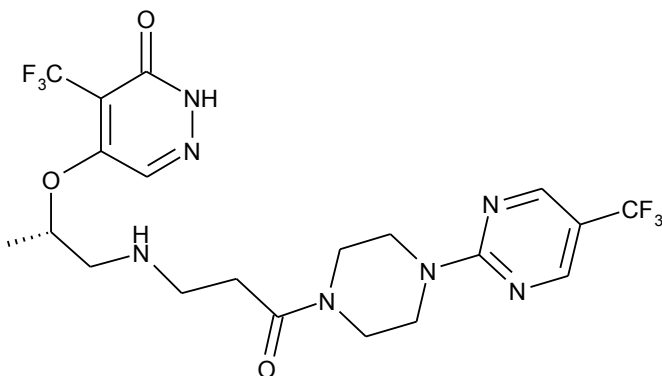
5-(((R)-2-(3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)-1-((S)-тетрагідрофуран-3-іл)етил)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он

Розчин 3-(2-(((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно)-2-(тетрагідрофуран-3-іл)етокси)пропанової кислоти (40 мг, 0,109 ммоль, 1 екв.), DIPEA (28,3 мг, 0,219 ммоль, 2,0 екв.), НАТУ (41,63 мг, 0,109 ммоль, 1,0 екв.) і Проміж. спол.-А2 (30,51 мг, 0,131 ммоль, 1,2 екв.) в ДМФА (2 мл) перемішували протягом 40 хвилин при кімн. темп. Отриманий розчин розбавляли 5 мл води, екстрагували 3 x 10 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували. Після концентрування при зниженому тиску неочищений продукт очищали обернено-фазною хроматографією на C18, елюючи водою/CH₃CN. Потім рацемічну сполуку розділяли хіральною препаративною ВЕРХ (CHIRALPAK IC, колонка 5 мкм, 2 x 25 см, елюючи градієнтом суміші гексанів:ДХМ (3:1) в 10 мМ NH₃/EtOH рухомій фазі при швидкості потоку 20 мл/хв). Стереохімію чотирьох енантіомерів визначали довільно.

Приклад 614 Ізомер А - С: PX-МС: [M+H]⁺ 580,10

Приклад 614 Ізомер D: 5-(((R)-2-(3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)-1-((S)-тетрагідрофуран-3-іл)етил)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он PX-МС: [M+H]⁺ 580,10, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,65 – 8,58 (д, J = 0,9 Гц, 2H), 7,99 (с, 1H), 3,99 – 3,86 (м, 6H), 3,88 – 3,54 (м, 11H), 2,70 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 2,58 (м, 1H), 2,09 (м, 1H), 1,79 – 1,68 (м, 1H).

Приклад 615: (S)-5-(((1-((3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропіл)аміно)пропан-2-іл)окси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он



Стадія 1: (S)-3-((2-гідроксипропіл)аміно)-1-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он

Розчин (S)-1-амінопропан-2-олу (1 г, 13,3 ммоль, 1 екв.) і Проміж. спол.-А21 (3,81 г, 13,3 ммоль, 1 екв.) в MeOH (50 мл) перемішували протягом 4 год при 60 °С. Отриманий розчин концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали препаративною ВЕРХ, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 3,2 г (69,2 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PX-МС: [M+H]⁺ 362,17.

Стадія 2: Трет-бутил-(S)-(2-гідроксипропіл) (3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропіл)карбамат

Розчин (S)-3-((2-гідроксипропіл)аміно)-1-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-ону (3,2 г, 8,855 ммоль, 1 екв.), ди-трет-бутилдикarbonату (1,93 г, 8,86 ммоль, 1 екв.) і TEA (1,79 г, 17,7 ммоль, 2,0 екв.) в ДХМ (50 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Отриманий розчин концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали препаративною ВЕРХ, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 4,1 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PX-МС: [M+H]⁺ 462,22.

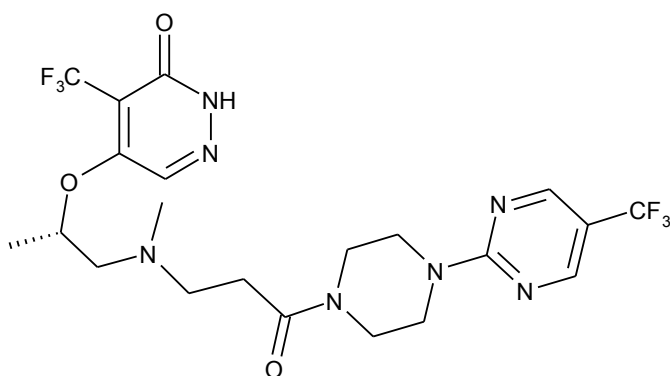
Стадія 3: Трет-бутил-(S)-(2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси)пропіл)(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропіл)карбамат

Розчин трет-бутил-(S)-(2-гідроксипропіл)(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропіл)карбамату (4 г, 8,7 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-А20 (2,76 г, 8,7 ммоль, 1,0 екв.) і трет-BuONa (1,25 г, 13,0 ммоль, 1,5 екв.) у ДХМ (100 мл) перемішували протягом 1 год при 0 °С. Отриманий розчин розбавляли 200 мл води, екстрагували 3 x 100 мл EtOAc, і органічний шар об'єднували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною ВЕРХ, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 4 г (62,1 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС: [M+H]⁺ 744,29.

Стадія 4: (S)-5-((1-((3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропіл)аміно)пропан-2-іл)окси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он

Розчин трет-бутил-(S)-2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси)пропіл(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропіл)карбамату (500 мг, 0,672 ммоль, 1 екв.) і H₂SO₄ (1 мл) в ТФО (5 мл) перемішували протягом 2 год при 0 °С, й отриманий розчин погасили 20 мл крижаної води, екстрагували 3 x 20 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною ВЕРХ, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 33,7 мг (9,58 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: [M+H]⁺ 524,20. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,61 (д, J = 0,9 Гц, 2H), 8,06 (с, 1H), 4,11-3,74 (м, 6H), 3,64 (дк, J = 5,8, 3,2, 2,7 Гц, 5H), 3,49 (дд, J = 14,5, 3,9 Гц, 1H), 3,41-3,27 (м, 1H), 2,80 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 1,16 (д, J = 6,2 Гц, 3H).

Приклад 616: (S)-5-((1-(метил(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропіл)аміно)пропан-2-іл)окси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он



Стадія 1: (S)-2-(4-Метоксибензил)-5-((1-(метил(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропіл)аміно)пропан-2-іл)окси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он

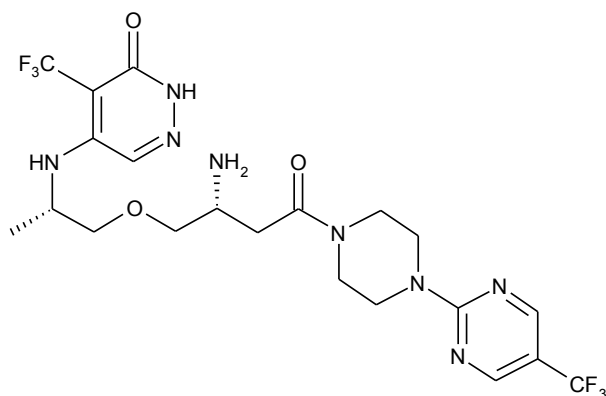
Розчин (S)-2-(4-метоксибензил)-5-((1-((3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропіл)аміно)пропан-2-іл)окси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-ону (500 мг, 0,777 ммоль, 1 екв.), поліоксиметилену (93,23 мг, 3,108 ммоль, 4 екв.) і ціаноборогідриду натрію (96,33 мг, 1,554 ммоль, 2 екв.) в MeOH (5 мл) перемішували протягом 2 год при 60 °С, а потім отриманий розчин концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали препаративною ВЕРХ, елюючи H₂O/MeOH, з отриманням 350 мг (68,5 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 658,25.

Стадія 2: (S)-5-((1-(метил(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропіл)аміно)пропан-2-іл)окси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он

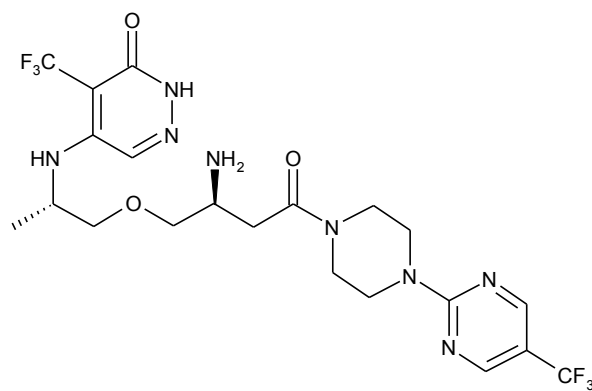
Розчин (S)-2-(4-метоксибензил)-5-((1-(метил(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропіл)аміно)пропан-2-іл)окси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-ону (300 мг, 0,456 ммоль, 1 екв.) і H₂SO₄ (1 мл) в ТФО (5 мл) перемішували протягом 2 год при 0 °С, а потім отриманий розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною ВЕРХ, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням (68,9 мг, 28,1 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: [M+H]⁺ 538,25. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,14 (с, 1H), 8,72 (д, J = 0,9 Гц, 2H), 8,28 (с, 1H), 5,11 (с, 1H), 3,81 (д, J = 19,2 Гц, 4H), 3,51 (т, J = 5,4 Гц, 4H), 2,67-2,49 (м, 4H), 2,39 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 2,19 (м, 3H), 1,25 (д, J = 6,1 Гц, 3H).

Приклад 617 Ізомер А: 5-(((S)-1-((R)-2-Аміно-4-оксо-4-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)бутоксипропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он і

Приклад 617 Ізомер В: 5-(((S)-1-((S)-2-Аміно-4-оксо-4-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)бутоксипропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он



Приклад 617
Ізомер А



Приклад 617
Ізомер В

Стадія 1: (S)-5-((1-гідроксипропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піридазин-3(2H)-он

Розчин Проміж. спол.-А6 (8 г, 24 ммоль, 1 екв.), ТЕА (2,463 г, 24 ммоль, 1 екв.) і (S)-2-амінопропан-1-олу (1,829 г, 24 ммоль, 1 екв.) в EtOH (60 мл) перемішували протягом 1 год при 60 °С. Розчинник концентрують у вакуумі, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (1/1), з отриманням 5,39 г (58,5 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС: [M+H]⁺ 367,44.

Стадія 2: Етил-(S,E)-4-(2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,6-дигідропіридазин-4-іламіно)пропокси)бут-2-еноат

Розчин (S)-5-(1-гідроксипропан-2-іламіно)-4-(трифторметил)-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піридазин-3 (2H)-ону (1,7 г, 4,63 ммоль, 1 екв.), Pd₂(аліл)₂Cl₂ (85 мг, 0,23 ммоль, 0,05 екв.), діізопропіл(2',4',6'-триізопропіл-3-метокси-6-метилбіфеніл-2-іл)фосфіну (217 мг, 0,46 ммоль, 0,10 екв.), Cs₂CO₃ (4,5 г, 13,81 ммоль, 2,99 екв.) і етил-(E)-4-бромбут-2-еноату (2,7 г, 13,99 ммоль, 3,02 екв.) у толуені (30 мл) перемішували протягом 15 год при 80 °С і зберігали в інертній атмосфері азоту. Тверді речовини відфільтрували, і розчинник концентрували при зниженому тиску, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (30:70), з отриманням 1,13 г (50,9 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої олії. PX-МС: [M+H]⁺ 368,17.

Стадія 3: Етил-3-(бензиламіно)-4-((S)-2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,6-дигідропіридазин-4-іламіно)пропокси)бутаноат

Розчин етил-(S,E)-4-(2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,6-дигідропіридазин-4-іламіно)пропокси)бут-2-еноату (1,11 г, 2,315 ммоль, 1 екв.) і фенілметанаміну (1,24 г, 0,012 ммоль, 5 екв.) в бутан-1-олі (30 мл) перемішували протягом 4 год при 100 °С. Розчинник концентрували при зниженому тиску, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (61:39), з отриманням 725 мг (53,4 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС: [M+H]⁺ 587,30.

Стадія 4: Етил-3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-4-((S)-2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,6-дигідропіридазин-4-іламіно)пропокси)бутаноат

Розчин етил-3-(бензиламінів)-4-((S)-2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,6-дигідропіридазин-4-іламіно)пропокси)бутаноату (594 мг, 1,012 ммоль, 1 екв.), Pd/C (76,13 мг, 0,202 ммоль, 0,20 екв.), H₂ (газ) і (Вос)₂O (662,86 мг, 3,037 ммоль, 3 екв.) у MeOH (30 мл) перемішували протягом 20 год при кімн. темп. Тверді речовини відфільтрували, і розчинник концентрували при зниженому тиску. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (30:70), з отриманням 594 мг (98,3 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС: [M+H]⁺ 597,31.

Стадія 5: 3-((Трет-бутоксикарбоніл)аміно)-4-((S)-2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,6-дигідропіридазин-4-іламіно)пропокси)бутанова кислота

Розчин етил-3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-4-((S)-2-(6-оксо-5-(трифторметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,6-дигідропіридазин-4-іламіно)пропокси)бутаноату (550 мг, 0,922 ммоль, 1 екв.), LiOH (44,15 мг, 1,843 ммоль, 2 екв.) і H₂O (3 мл) в ТГФ (15 мл) перемішували протягом 6 годин при кімн. темп. Значення рН розчину доводили до 7 за допомогою HCl (10 ммоль/л). Отриману в результаті суміш концентрували при зниженому тиску. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи

$\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, з отриманням 170 мг (32,4 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 569,27.

Стадія 6: Трет-бутил-(4-оксо-1-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1-((2-триметилсиліл)етокси)метил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно)пропокси)-4-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)бутан-2-іл)карбамат

Розчин 3-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]-4-[(2S)-2-[[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]аміно]пропокси]бутанової кислоти (150 мг, 0,264 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-A18 (73,5 мг, 0,317 ммоль, 1,20 екв.), НАТУ (120,4 мг, 0,317 ммоль, 1,2 екв.) і DIPEA (102,3 мг, 0,791 ммоль, 3 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Після концентрування при зниженому тиску залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, з отриманням 158 мг (76,5 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 783,36.

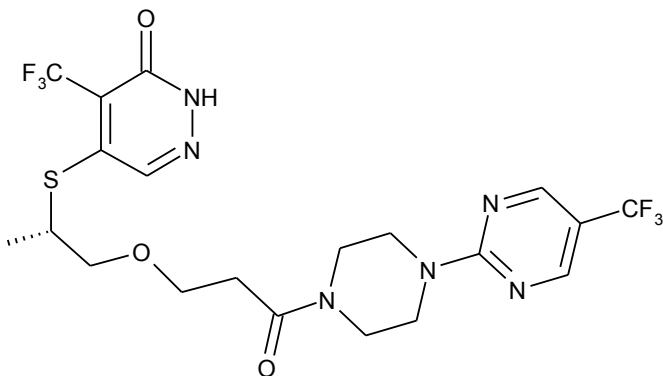
Стадія 7: 5-(((S)-1-((R)-2-Аміно-4-оксо-4-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)бутокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он і 5-(((S)-1-((S)-2-аміно-4-оксо-4-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)бутокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он

Розчин трет-бутил-(4-оксо-1-((S)-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1-((2-триметилсиліл)етокси)метил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно)пропокси)-4-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)бутан-2-іл)карбамату (148 мг, 0,189 ммоль, 1 екв.) і ТФО (2 мл) в ДХМ (10 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Після концентрування при зниженому тиску залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ і хіральною препаративною ВЕРХ (CHIRALPAK ID-3, колонка 3 мкм, 0,46 x 5 см, елюючи градієнтом MtBE (0,1 % DEA):EtOH=70:30, при швидкості потоку 1 мл/хв) з виходом зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин і зі стереохімією довільно визначеною.

Приклад 617 Ізомер А: (6,4 мг, 6,1 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 553,22, ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,62 (с, 2H), 8,04 (с, 1H), 4,24 (с, 1H), 4,03 – 3,89 (м, 4H), 3,75 – 3,57 (м, 5H), 3,57 – 3,37 (м, 4H), 2,62 (дд, J = 16,1, 4,2 Гц, 1H), 2,44 (дд, J = 16,4, 8,1 Гц, 1H), 1,31 (д, J = 6,6 Гц, 3H). tR = 1,245 хв

Приклад 617 Ізомер В: (7,0 мг, 6,7 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 553,22, tR = 1,639 хв

Приклад 618: (S)-5-((1-(3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)тіо)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он



Стадія 1: (R)-3-(2-(Бензилокси)пропокси)-1-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он

Розчин (R)-2-(бензилокси)пропан-1-олу (1,66 г, 10 ммоль, 2 екв.), Проміж. спол.-A21 (1,43 г, 5 ммоль, 1 екв.) і NaH (20 мг, 0,1 ммоль, 0,1 екв.) в 1-метокси-2-(2-метоксиетокси)етані (2,5 мл) перемішували протягом 24 год при кімн. темп. Реакційну суміш погасили H_2O (30 мл), і отриманий розчин екстрагували EtOAc (3 x 50 мл), і органічні шари об'єднували. Розчинник концентрували при зниженому тиску, і залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (45:65), з отриманням 2,1 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 453,22.

Стадія 2: (R)-3-(2-Гідроксипропокси)-1-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он

Розчин BCl_3 в ДХМ (1М, 8,2 мл) і (R)-3-(2-(бензилокси)пропокси)-1-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-ону (1,23 г, 2,718 ммоль, 1 екв.) в ДХМ

(10 мл, 157,300 ммоль, 57,87 екв.) перемішували протягом 3 годин при -10 °С. Реакційну суміш погасили MeOH (20 мл). Після концентрування при зниженому тиску залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 370 мг (37,6 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: [M+H]⁺ 363,18.

5 Стадія 3: (S)-2-(4-Метоксибензил)-5-((1-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)тіо)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он

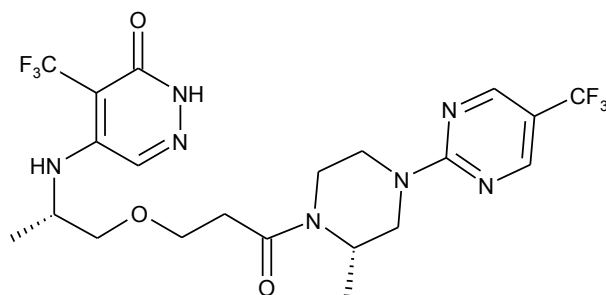
Розчин (R)-3-(2-гідроксипропокси)-1-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-ону (225 мг, 0,621 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-A29 (294 мг, 0,929 ммоль, 1,50 екв.), дибензил-(Е)-діазен-1,2-дикарбоксилату (1,07 г, 4,647 ммоль, 20 %) і трифенілфосфіну (244 мг, 0,930 ммоль, 1,50 екв.) у ТГФ (1 мл) і толуені (5 мл) перемішували протягом 12 год при кімн. темп. Після концентрування при зниженому тиску залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 300 мг (73,1 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: [M+H]⁺ 661,22.

15 Стадія 4: (S)-5-((1-(3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)тіо)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он

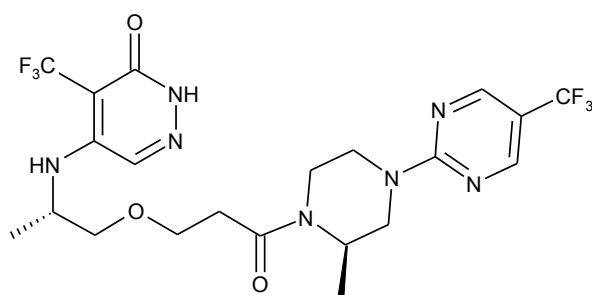
Розчин (S)-2-(4-метоксибензил)-5-((1-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)тіо)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-ону (530 мг, 0,802 ммоль, 1 екв.) і TfOH (1 мл) в ТФО (10 мл) перемішували протягом 1 год при 0 °С. Отриманий розчин екстрагували EtOAc (3 x 30 мл), і органічні шари об'єднували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN з подальшим додатковим очищенням препаративною ВЕРХ (колонка YMC-Actus Triart C18), використовуючи воду/MeCN, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (24,7 мг, 5,7 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: [M+H]⁺ 541,16, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,60 (с, 2H), 8,16 (с, 1H), 4,12 - 4,06 (м, 1H), 4,03 - 3,91 (м, 4H), 3,88 - 3,62 (м, 7H), 3,57 - 3,51 (м, 1H), 2,70 - 2,66 (м, 2H), 1,41 (д, J = 6,9 Гц, 3H).

25 Приклад 619 Ізомер А: 5-(((S)-1-(3-((S)-2-метил-4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он і

30 Приклад 619 Ізомер В: 5-(((S)-1-(3-((R)-2-метил-4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он і



Приклад 619
Ізомер А



Приклад 619
Ізомер В

Стадія 1: Трет-бутил-2-метил-4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-карбоксилат

35 Розчин трет-бутил-2-метилпіперазин-1-карбоксилату (1,5 г, 7,49 ммоль, 1 екв.), 2-хлор-5-(трифторметил)піримідину (1,37 г, 7,50 ммоль, 1,00 екв.) і K₂CO₃ (2,07 г, 15,0 ммоль, 2,00 екв.) у NMP (20 мл) перемішували протягом 16 год при 85 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімн. темп. з подальшим додаванням води. Отримані тверді речовини облягали і збирали фільтрацією, потім промивали водою і сушили під вакуумом з отриманням 2,5 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС: [M+H]⁺ 347.

Стадія 2: 2-(3-метилпіперазин-1-іл)-5-(трифторметил)піримідин

40 Розчин трет-бутил-2-метил-4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-карбоксилату (3,34 г, 1 екв.) і HCl в 1,4-діоксані (30 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Після концентрування при зниженому тиску залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 687 мг (31,8 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини помаранчевого кольору. РХ-МС: [M+H]⁺ 247.

45 Стадія 3: 5-(((S)-1-(3-((S)-2-метил-4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он і 5-(((S)-1-(3-((R)-2-метил-4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он

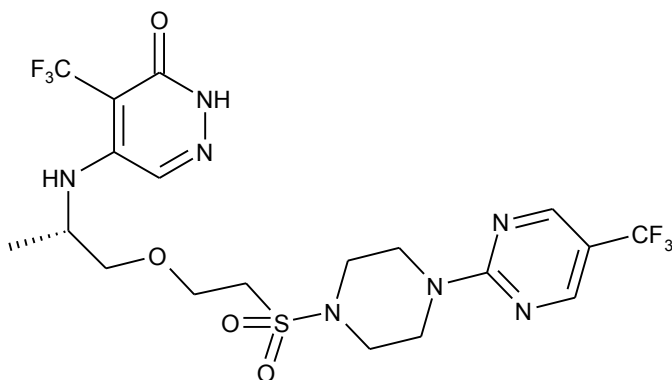
Розчин Проміж. спол.-A13 (200,4 мг, 0,648 ммоль, 1 екв.), 2-(3-метилпіперазин-1-іл)-5-(трифторметил)піримідину (280 мг, 1,14 ммоль, 1,20 екв.), DIPEA (250 мг, 1,944 ммоль, 3,00 екв.) і NATU (295 мг, 1,001 ммоль, 1,20 екв.) в ДМФА перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Після концентрування при зниженому тиску залишок очищали C18 обернено-фазною

хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, з подальшим очищенням хіральної хроматографією (CHIRALPAK IA-3, колонка 5 мкм, 2 x 25 см, елюючи градієнтом суміші гексанів (0,1 % DEA):EtOH при швидкості потоку 20 мл/хв) з виходом зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин, і стереохімію довільно визначали.

Приклад 619 Ізомер А: 29,4 мг, 8,4 %; РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 538,29, ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,45 (с, 1H), 8,70 (д, J = 0,9 Гц, 2H), 7,90 (с, 1H), 6,27 (с, 1H), 4,8 – 4,5 (м, 3H), 4,4 – 4,1 (м, 2H), 3,9 – 3,8 (м, 1H), 3,80 – 3,6 (м, 2H), 3,35 (с, 2H), 3,36 – 3,00 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 2,9 – 2,7 (м, 1H), 2,8 – 2,6 (м, 2H), 1,2 (с, 3H), 1,1 – 0,97 (д, J = 6,8 Гц, 3H).

Приклад 619 Ізомер В: 26,7 мг, 7,7 %; РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 538,29, ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,45 (с, 1H), 8,70 (д, J = 0,9 Гц, 2H), 7,90 (с, 1H), 6,27 (с, 1H), 4,80 – 4,50 (м, 3H), 4,50 – 4,00 (м, 2H), 3,9 – 3,8 (м, 1H), 3,80 – 3,60 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,30 – 3,10 (м, 2H), 3,10 – 2,90 (м, 1H), 2,80 – 2,60 (м, J = 6,4 Гц, 2H), 1,20 (с, 3H), 1,1 – 0,97 (д, J = 6,8 Гц, 3H).

Приклад 620: (S)-4-(трифторметил)-5-((1-(2-((4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)сульфоніл)етокси)пропан-2-іл)аміно)піридазин-3(2H)-он



Стадія 1: (S)-5-((1-гідроксипропан-2-іл)аміно)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он

Розчин Проміж. спол.-A20 (300 мг, 0,94 ммоль, 1 екв.), (S)-2-амінопропан-1-олу (77,8 мг, 1,04 ммоль, 1,10 екв.) і TEA (286 мг, 2,82 ммоль, 3,00 екв.) у EtOH (5 мл) перемішували протягом 2 год при 60 °C. Отриманий розчин розбавляли водою й екстрагували EtOAc. Органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом магнію та фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з отриманням 350 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної безбарвної олії. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 358,13.

Стадія 2: (S)-2-(4-Метоксибензил)-4-(трифторметил)-5-((1-(2-((4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)сульфоніл)етокси)пропан-2-іл)аміно)піридазин-3(2H)-он

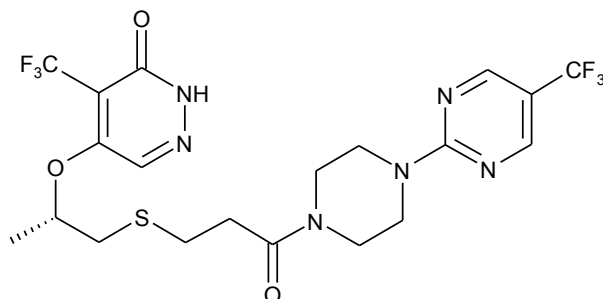
Розчин (S)-5-((1-гідроксипропан-2-іл)аміно)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-ону (200 мг, 0,56 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-A26 (180,4 мг, 0,56 ммоль, 1,00 екв.) і Cs_2CO_3 (359,3 мг, 1,10 ммоль, 1,97 екв.) у MeCN (4 мл) перемішували протягом 16 год при кімн. темп. Тверді речовини відфільтрували, і отриману суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням залишку, який елювали на силікагелевій колонці EtOAc/петролейним етером (1:1) з отриманням 120 мг (31,6 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої олії. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 680,20.

Стадія 3: (S)-4-(трифторметил)-5-((1-(2-((4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)сульфоніл)етокси)пропан-2-іл)аміно)піридазин-3(2H)-он

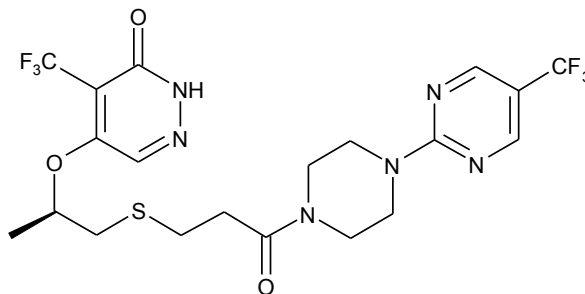
Розчин (S)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)-5-((1-(2-((4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)сульфоніл)етокси)пропан-2-іл)аміно)піридазин-3(2H)-ону (110 мг, 0,162 ммоль, 1 екв.) і TfOH (0,4 мл) у ТФО (4 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Після концентрування при зниженому тиску залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, з отриманням 19,1 мг (21,1 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 560,14. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,46 (с, 1H), 8,74 (с, 2H), 7,90 (с, 1H), 6,27 (дд, J = 8,6, 4,2 Гц, 1H), 4,14 (с, 1H), 3,92 (т, J = 5,1

Гц, 4Н), 3,78 (т, J = 6,0 Гц, 2Н), 3,53 (м, 2Н), 3,35 (д, J = 5,9 Гц, 2Н), 3,25 (т, J = 5,1 Гц, 4Н), 1,13 (д, J = 6,5 Гц, 3Н).

Приклад 621 Ізомер А: (S)-5-((1-((3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропіл)тіо)пропан-2-іл)окси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он і Приклад 621 Ізомер В: (R)-5-((1-((3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропіл)тіо)пропан-2-іл)окси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он



Приклад 621
Ізомер А



Приклад 621
Ізомер В

Стадія 1: Метил-3-((2-оксопропіл)тіо)пропаноат

Розчин 3-меркаптопропаноату (2 г, 16,6 ммоль, 1 екв.), 1-бромпропан-2-ону (2,28 г, 16,6 ммоль, 1,00 екв.) і TEA (2,53 г, 25,0 ммоль, 1,5 екв.) в ДХМ (20 мл) перемішували протягом 30 хв при кімн. темп. Реакційну суміш потім погасили додаванням 50 мл води, і отриманий розчин екстрагували 3 x 50 мл ДХМ, органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, і концентрували при зниженому тиску з отриманням зазначеної в заголовку сполуки 2,9 г (98,9 %) у вигляді безбарвної олії.

Стадія 2: Метил-3-((2-гідроксипропіл)тіо)пропаноат

Розчин метил-3-((2-оксопропіл)тіо)пропаноату (2,9 г, 16,5 ммоль, 1 екв.) і NaBH₄ (934 мг, 24,7 ммоль, 1,5 екв.) у MeOH (50 мл) перемішували протягом 30 хв при кімн. темп. Потім реакційну суміш погасили додаванням 50 мл води. Отриманий розчин екстрагували 3 x 50 мл EtOAc, сушили над безводним сульфатом натрію, і концентрували при зниженому тиску з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (2,67 г, 91,0 %) у вигляді безбарвної олії.

Стадія 3: Метил-3-((2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси)пропіл)тіо)пропаноат

Розчин Проміж. спол.-A20 (804,5 мг, 2,53 ммоль, 0,9 екв.), метил-3-((2-гідроксипропіл)тіо)пропаноату (500 мг, 2,805 ммоль, 1,0 екв.) і металевого натрію (168,3 мг, 4,21 ммоль, 1,5 екв.) в ТГФ (5 мл) перемішували протягом 6 годин при кімн. темп. Реакційну суміш виливали в 20 мл HCl (1 M) і отриманий розчин екстрагували 3 x 50 мл EtOAc, об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:1) з отриманням 850 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: [M+H]⁺ 461,31.

Стадія 4: 3-((2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси)пропіл)тіо)пропанова кислота

Розчин метил-3-((2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси)пропіл)тіо)пропаноату (850 мг, 1,85 ммоль, 1 екв.), гідроксиду літію (309 мг, 7,36 ммоль, 3,99 екв.) і H₂O (4 мл) в ТГФ (12 мл) перемішували протягом 2 год при кімн. темп. Реакційну суміш розбавляли H₂O і екстрагували ДХМ. Значення рН водного шару доводили до 5 за допомогою HCl з подальшою екстракцією 3 x 30 мл EtOAc. Органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію, і концентрували при зниженому тиску з отриманням 150 мг (18,2 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 447,11.

Стадія 5: 2-(4-Метоксибензил)-5-((1-((3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропіл)тіо)пропан-2-іл)окси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он

Розчин 3-[[2-[[1-[[4-метоксифеніл]метил]-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]окси]пропіл]сульфаніл]пропанової кислоти (200 мг, 0,448 ммоль, 1,0 екв.), Проміж. спол.-A2 (114,4 мг, 0,492 ммоль, 1,1 екв.), DIPEA (202,5 мг, 1,57 ммоль, 3,5 екв.) і HATU (204,5 мг, 0,538 ммоль, 1,2 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 2 год при кімн. темп. Реакційну суміш потім погасили додаванням 30 мл води, і отриманий розчин екстрагували 3 x 30 мл EtOAc, органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, і концентрували при зниженому тиску.

Залишок елюювали на силікагелевій колонці EtOAc/петролейним етером (2:1) з отриманням 230 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС: $[M+H]^+$ 661,20.

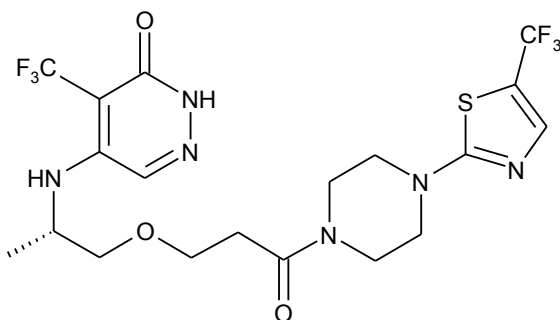
Стадія 6: (S)-5-((1-((3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропіл)тіо)пропан-2-іл)окси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он і (R)-5-((1-((3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропіл)тіо)пропан-2-іл)окси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он

Розчин 2-(4-метоксибензил)-5-((1-((3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропіл)тіо)пропан-2-іл)окси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-ону (210 мг, 0,318 ммоль, 1,0 екв.) і TfOH (381,6 мг, 2,54 ммоль, 8,00 екв.) в ТФО (3 мл) перемішували протягом 30 хв при кімн. темп. Отриману в результаті суміш концентрували при зниженому тиску. Реакційну суміш потім погасили додаванням 20 мл NH_3 (7 М в MeOH). Після концентрування при зниженому тиску залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H_2O/CH_3CN , а потім розділяли хіральною ВЕРХ (CHIRALPAK IC, 5 мкм, колонка 2 x 25 см, елюючи градієнтом суміші гексанів (0,1 % мурашина кислота): EtOH, при швидкості потоку 20 мл/хв) з виходом зазначених у заголовку сполук у вигляді білих твердих речовин. Абсолютна стереохімія була визначена на основі рентгенівської кристалічної структури білка, отриманої в прикладі 513А, яка підтвердила (S)-абсолютну стереохімію більш активного енантіомера.

Приклад 621 Ізомер А: 8,6 мг, 10,0 %, PX-МС: $[M+H]^+$ 541,14, 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,29 (с, 1H), 8,74 (д, J = 0,9 Гц, 2H), 8,34 (с, 1H), 5,14 (к, J = 6,0 Гц, 1H), 3,83 (дд, J = 17,2, 5,7 Гц, 4H), 3,57 (дд, J = 6,6, 4,0 Гц, 4H), 2,95 – 2,62 (м, 6H), 1,38 (д, J = 6,0 Гц, 3H).

Приклад 621 Ізомер В: 8,9 мг, 10,4 %, PX-МС: $[M+H]^+$ 541,14, 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,29 (с, 1H), 8,74 (д, J = 0,9 Гц, 2H), 8,34 (с, 1H), 5,14 (к, J = 6,0 Гц, 1H), 3,83 (дд, J = 17,5, 5,7 Гц, 4H), 3,57 (дд, J = 6,6, 3,9 Гц, 4H), 3,04 – 2,60 (м, 6H), 1,38 (д, J = 6,0 Гц, 3H).

Приклад 622: (S)-5-((1-(3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)тіазол-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он



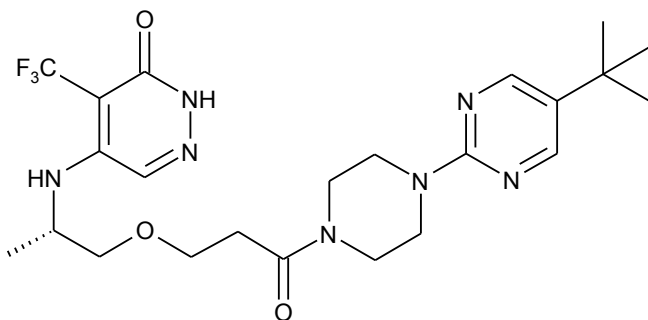
Стадія 1: (S)-2-(4-Метоксибензил)-5-((1-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)тіазол-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он

Розчин (S)-3-(2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно)пропокси)пропанової кислоти (200 мг, 0,466 ммоль, 1 екв.), Проміж. спол.-A27 (140 мг, 0,590 ммоль, 1,27 екв.), DIPEA (181 мг, 1,400 ммоль, 3,01 екв.) і HATU (266 мг, 0,700 ммоль, 1,50 екв.) у ДМФА (2 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії з оберненою фазою з отриманням 256 мг (84,7 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС: $[M+H]^+$ 648,20.

Стадія 2: (S)-5-((1-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)тіазол-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он

Розчин (S)-2-(4-метоксибензил)-5-((1-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)тіазол-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-ону (240 мг, 0,370 ммоль, 1 екв.) і TfOH (0,3 мл) у ТФО (3 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Реакційну суміш потім погасили додаванням води, і значення pH розчину доводили до 8 за допомогою $NaHCO_3$ (водн.). Отриманий розчин екстрагували 3 x 30 мл ДХМ сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали обернено-фазною колонковою хроматографією, і додатково очищали препаративною ВЕРХ з отриманням зазначеної сполуки (48,5 мг, 24,8 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС: $[M+H]^+$ 529,14. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,44 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,72 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,25 (дд, J = 4,2, 3,9 Гц, 1H), 4,16 – 4,08 (м, 1H), 3,69 – 3,66 (м, 2H), 3,66 – 3,57 (м, 4H), 3,56 – 3,45 (м, 6H), 2,57 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 1,12 (д, J = 6,0 Гц, 3H).

Приклад 623: (S)-5-((1-(3-(4-(5-(трет-бутил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он



Стадія 1: 2-(трет-бутил)малональдегід

5 Розчин 2-(трет-бутил)малононітрилу (3,66 г, 30,0 ммоль, 1 екв.) і диізобутилалюмінійгідриду (60 мл, 90 ммоль, 1,5 М) в толуені (70 мл) перемішували протягом 1 год при -60 °С. Отриманий розчин перемішували протягом додаткових 3 год при кімн. темп. Реакційну суміш потім погасили додаванням 1М HCl, і значення рН розчину доводили до 5 за допомогою HCl. Отриманий розчин екстрагували EtOAc, і органічні шари об'єднували і концентрували при зниженому тиску з отриманням 2 г (52,1 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 129,10.

Стадія 2: 5-(трет-бутил)піримідин-2(1H)-он

15 Розчин сечовини (1,124,5 мг, 18,7 ммоль, 1,2 екв.) і HCl (4 мл, 47 ммоль, 3 екв.) у EtOH (40 мл) перемішували протягом 10 хв при кімн. темп. з подальшим збільшенням 2-(трет-бутил)малональдегіду (2 г, 15,6 ммоль, 1 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 16 год. при 75 °С. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням 3,5 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної білої твердої речовини. РХ-МС: [M+H]⁺ 153,11.

Стадія 3: 5-(трет-бутил)-2-хлорпіримідин

20 Розчин 5-(трет-бутил)піримідин-2(1H)-ону (3,5 г, 23,0 ммоль, 1 екв.) і фосфорилтрихлориду (40 мл) перемішували протягом 5 год при 160 °С. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску, погасили додаванням води, і значення рН розчину доводили до 8 за допомогою водного NaOH (1М). Отриманий розчин екстрагували ДХМ, і органічні шари об'єднували і концентрували при зниженому тиску з отриманням 2 г (51,0 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді темно-коричневої твердої речовини. РХ-МС: [M+H]⁺ 171,08.

25 Стадія 4: Трет-бутил-4-(5-(трет-бутил)піримідин-2-іл)піперазин-1-карбоксилат

30 Розчин 5-(трет-бутил)-2-хлорпіримідину (2 г, 11,7 ммоль, 1 екв.), трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату (4366,0 мг, 23,4 ммоль, 2 екв.) і K₂CO₃ (4049,6 мг, 29,3 ммоль, 2,5 екв.) у NMP (30 мл) перемішували протягом 3 год при 80 °С. Отриманий розчин екстрагували EtOAc, і органічні шари об'єднували і концентрували при зниженому тиску. Залишок наносили на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:10) з отриманням 1,1 г (29,3 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС: [M+H]⁺ 321,24.

Стадія 5: 5-(трет-бутил)-2-(піперазин-1-іл)піримідин

35 Розчин трет-бутил-4-(5-(трет-бутил)піримідин-2-іл)піперазин-1-карбоксилату (1,1 г, 3,43 ммоль, 1 екв.) в HCl (газ) в 1,4-діоксані (20 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску, і залишок розчиняли в 10 мл води. Значення рН розчину доводили до 7 за допомогою водного NaOH (1 моль/л). Після концентрування при зниженому тиску залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 170 мг (22,5 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС: [M+H]⁺ 221,19.

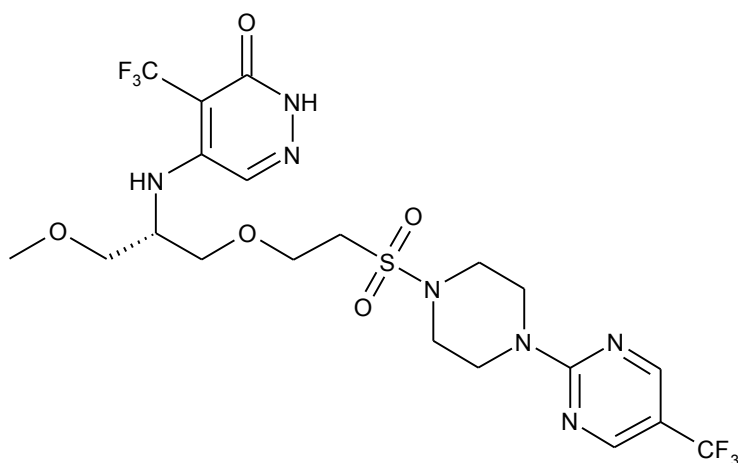
40 Стадія 6: (S)-5-((1-(3-(4-(5-(трет-бутил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-іл)аміно)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он

45 Розчин 5-(трет-бутил)-2-(піперазин-1-іл)піримідину (80 мг, 0,363 ммоль, 1 екв.), (S)-3-(2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно)пропокси)пропанової кислоти (187,10 мг, 0,436 ммоль, 1,2 екв.), HATU (165,68 мг, 0,436 ммоль, 1,2 екв.) і DIPEA (140,79 мг, 1,089 ммоль, 3 екв.) в ДМФА (4 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Отриманий розчин екстрагували EtOAc, і органічні шари об'єднували. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 210 мг (91,6 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС: [M+H]⁺ 632,33.

50 Стадія 7: (S)-5-((1-(3-(4-(5-(трет-бутил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он

Розчин (S)-5-((1-(3-(4-(5-(трет-бутил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-іл)аміно)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-ону (200 мг, 0,317 ммоль, 1 екв.) і TfOH (1 мл) в ТФО (10 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Отриманий розчин екстрагували EtOAc (3 x 30 мл), і органічні шари об'єднували. Після концентрування залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, а потім неочищений продукт додатково очищали препаративною ВЕРХ (YMC-Actus Triart C18, 5 мкм, колонка 20 x 250 мм, елюючи градієнтом води (10 ммоль/л NH₄HCO₃)/ACN, при швидкості потоку 60 мл/хв) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (73,5 мг, 45,4 %). РХ-МС: [M+H]⁺ 512,27, ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,46 (с, 1H), 8,43 (с, 2H), 7,91 (с, 1H), 6,28 (дд, J = 8,6, 4,3 Гц, 1H), 4,14 (с, 1H), 3,68 - 3,64 (м, 6H), 3,49 - 3,47 (м, 6H), 2,60 - 2,56 (м, 2H), 1,26 (с, 9H), 1,14 (д, J = 6,5 Гц, 3H).

Приклад 624: (S)-5-((1-метокси-3-(2-((4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)сульфоніл)етокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он



Стадія 1: (R)-5-((1-гідрокси-3-метоксипропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піридазин-3(2H)-он

Розчин (R)-2-аміно-3-метоксипропан-1-олу гідрохлориду (300,0 мг, 2,12 ммоль, 1,00 екв.), Проміж. спол.-A6 (696,6 мг, 2,12 ммоль, 1,00 екв.) і TEA (643,2 мг, 6,36 ммоль, 3,00 екв.) в EtOH (10,0 мл) перемішували протягом 1 год при 60 °C. Після концентрування при зниженому тиску залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 460 мг (54,6 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС [M+H]⁺ 398,18.

Стадія 2: (S)-5-((1-метокси-3-(2-((4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)сульфоніл)етокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піридазин-3(2H)-он

Розчин Cs₂CO₃ (288,6 мг, 0,886 ммоль, 0,80 екв.), (R)-5-((1-гідрокси-3-метоксипропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піридазин-3(2H)-ону (440,0 мг, 1,107 ммоль, 1,00 екв.) і Проміж. спол.-A26 (356,8 мг, 1,107 ммоль, 1,00 екв.) в CH₃CN (10,00 мл) перемішували протягом 5 год при кімн. темп. Тверді речовини фільтрували, і фільтрат концентрували при зниженому тиску з отриманням залишку, який очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN з виходом 450 мг (56,5 %), зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС [M+H]⁺ 720,26.

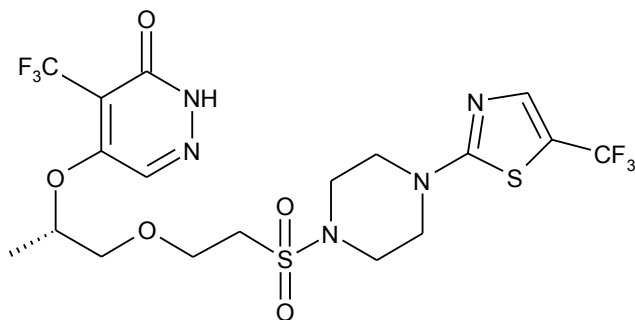
Стадія 3: (S)-5-((1-метокси-3-(2-((4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)сульфоніл)етокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он

Розчин (S)-5-((1-метокси-3-(2-((4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)сульфоніл)етокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піридазин-3(2H)-ону (430,0 мг, 0,597 ммоль, 1,00 екв.) і ТФО (2,0 мл) в ДХМ (10,0 мл) перемішували протягом 1 год при кімн. темп. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску, і значення рН розчину доводили до 7 за допомогою водного NaOH (1 моль/л). Після концентрування при зниженому тиску залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, і додатково очищали препаративною ВЕРХ (Xselect CSH F-Phenyl OBD, 5 мкм, колонка 19 x 150 мм, елюючи градієнтом води (10 ммоль/л NH₄HCO₃)/ACN, при швидкості потоку 25 мл/хв), з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (193,8 мг, 55,0 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС [M+H]⁺ 590,17, ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,50 (с, 1H), 8,74 (с, 2H), 7,92 (с, 1H), 6,24 (дд, J = 8,9, 4,4 Гц, 1H), 4,28 (дд, J =

3,6, 3,0 Гц, 1H), 3,93-3,90 (м, 4H), 3,80-3,76 (м, 2H), 3,59 (д, J = 5,7, 2H), 3,44 (дд, J = 6,3, 5,4 Гц, 2H), 3,40 – 3,34 (м, 5H). 3,27–3,26 (м, 4H).

Приклад 625: (S)-4-(трифторметил)-5-((1-(2-((4-(5-(трифторметил)тіазол-2-іл)піперазин-1-іл)сульфоніл)етокси)пропан-2-іл)окси)піридазин-3(2H)-он

5



Стадія 1: (S)-2-(4-((2-(2-(бензилокси)пропокси)етил)сульфоніл)піперазин-1-іл)-5-(трифторметил)тіазол

10 Розчин Проміж. спол. А-28 (1,10 г, 3,36 ммоль, 1,00 екв.), (S)-2-(бензилокси)пропан-1-олу (0,56 г, 3,36 ммоль, 1,00 екв.) і Cs₂CO₃ (2,19 г, 6,72 ммоль, 2,00 екв.) у CH₃CN (10,0 мл) перемішували протягом 2 год при кімн. темп. Тверді речовини відфільтрували, і отриманий розчин концентрували при зниженому тиску, і отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі EtOAc/петролейним етером (27/73), з отриманням 1,5 г (85,0 %) зазначеної в

15 заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС [M+H]⁺ 494,13.

Стадія 2: (S)-1-(2-((4-(5-(трифторметил)тіазол-2-іл)піперазин-1-іл)сульфоніл)етокси)пропан-2-ол

20 Розчин (S)-2-(4-((2-(2-(бензилокси)пропокси)етил)сульфоніл)піперазин-1-іл)-5-(трифторметил)тіазолу (300,0 мг, 0,405 ммоль, 1,00 екв.) і BCl₃ (0,50 мл, 1 М, 1,00 екв.) у ДХМ (5,00 мл) перемішували протягом 1 год при 0 °С на бані вода/лід. Значення рН розчину доводили до 7 за допомогою NaOH/H₂O, а потім отриманий розчин екстрагували 3 x 20 мл ДХМ. Органічний шар об'єднували і концентрували при зниженому тиску з отриманням 200 мг (97,9 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС [M+H]⁺ 404,08.

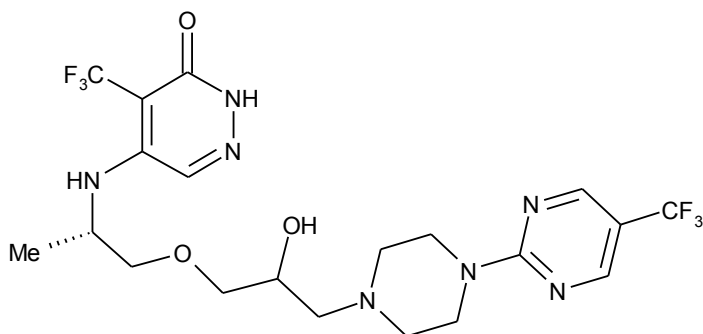
25 Стадія 3: (S)-2-(4-Метоксибензил)-4-(трифторметил)-5-((1-(2-((4-(5-(трифторметил)тіазол-2-іл)піперазин-1-іл)сульфоніл)етокси)пропан-2-іл)окси)піридазин-3(2H)-он

30 Розчин (S)-1-(2-((4-(5-(трифторметил)тіазол-2-іл)піперазин-1-іл)сульфоніл)етокси)пропан-2-олу (140,0 мг, 0,347 ммоль, 1,00 екв.), Проміж. спол.-А20 (110,6 мг, 0,347 ммоль, 1,00 екв.) і t-BuONa (6,67 мг, 0,069 ммоль, 0,20 екв.) у ДХМ (5,0 мл) перемішували протягом 4 год при 0 °С на бані вода/лід. Реакційну суміш потім погасили додаванням води, і отриманий розчин екстрагували 3 x 30 мл EtOAc. Після концентрування при зниженому тиску залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 80 мг (31,3 %) зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС [M+H]⁺ 686,15.

35 Стадія 4: (S)-4-(трифторметил)-5-((1-(2-((4-(5-(трифторметил)тіазол-2-іл)піперазин-1-іл)сульфоніл)етокси)пропан-2-іл)окси)піридазин-3(2H)-он

40 Розчин (S)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)-5-((1-(2-((4-(5-(трифторметил)тіазол-2-іл)піперазин-1-іл)сульфоніл)етокси)пропан-2-іл)окси)піридазин-3(2H)-ону (75,0 мг, 0,109 ммоль, 1,00 екв.) і H₂SO₄ (0,75 мл) в TfOH (5,0 мл) перемішували протягом 30 хв при 0 °С на бані вода/лід. Реакційну суміш потім погасили додаванням води, і значення рН розчину доводили до 8 за допомогою NaOH/H₂O. Отриманий розчин екстрагували 3 x 30 мл EtOAc. Після концентрування залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 27,2 мг (41,8 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС [M+H]⁺ 566,00. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,21 (с, 1H), 7,58 (к, J = 1,4 Гц, 1H), 5,11 (тд, J = 6,8, 2,9 Гц, 1H), 3,96 – 3,77 (м, 2H), 3,76 – 3,57 (м, 6H), 3,39 (дд, J = 6,3, 4,0 Гц, 4H), 3,32 – 3,21 (м, 2H), 1,34 (д, J = 6,3 Гц, 3H).

45 Приклад 626: 5-(((2S)-1-(2-гідрокси-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он



Стадія 1: Трет-бутил-((2S)-1-(оксиран-2-ілметокси)пропан-2-іл)карбамат

Розчин 2-(хлорметил)оксирану (0,52 г, 10,8 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил-(S)-(1-гідроксипропан-2-іл)карбамату (1 г, 0,011 ммоль, 1,00 екв.) і NaH (274 мг, 13,0 ммоль, 1,2 екв.) у ДМФА (5,00 мл) перемішували протягом 1 год при 0 °С на бані вода/лід. Реакційну суміш погасили додаванням води, і отриманий розчин екстрагували 3 x 30 мл EtOAc, і органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з отриманням 900 мг (70 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС [M+H]⁺ 232,25.

Стадія 2: Трет-бутил-((2S)-1-(2-гідрокси-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)карбамат

Розчин трет-бутил-((2S)-1-(оксиран-2-ілметокси)пропан-2-іл)карбамату (860 мг, 3,70 ммоль, 1,00 екв.), Проміж. спол.-A3 (860 мг, 3,70 ммоль, 1,00 екв.) і DIPEA (1,99 г, 0,432 ммоль, 5 екв.) в EtOH (10,0 мл) перемішували протягом 1 год при 60 °С на масляній бані. Отриманий розчин наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (50:50), з отриманням 300 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС [M+H]⁺ 364,24.

Стадія 3: 1-((S)-2-Амінопропокси)-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропан-2-ол

Розчин трет-бутил-((2S)-1-(2-гідрокси-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)карбамату (300,0 мг, 0,647 ммоль, 1,00 екв.) і HCl (газ) в 1,4-діоксані (2,00 мл) перемішували протягом 30 хв при кімн. темп. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням 200 мг (90 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PX-МС [M+H]⁺ 364,19.

Стадія 4: 5-(((2S)-1-(2-гідрокси-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он

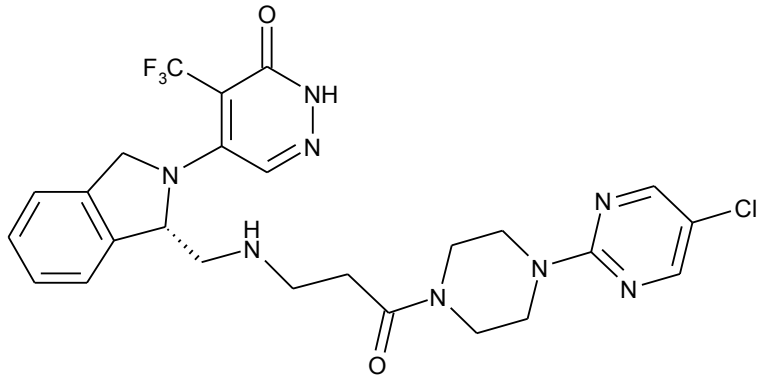
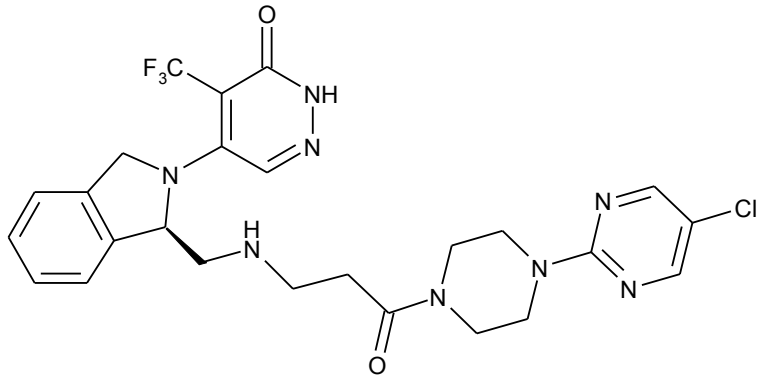
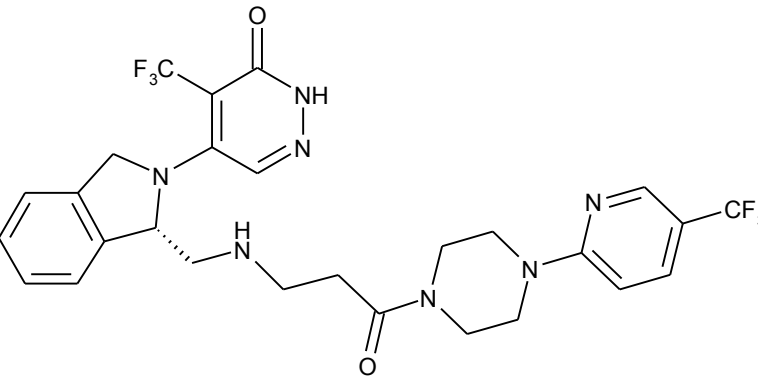
Розчин 1-((S)-2-амінопропокси)-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропан-2-олу (256 мг, 0,70 ммоль, 1,5 екв.), Проміж. спол.-A20 (150 мг, 0,47 ммоль, 1,00 екв.), ТЕА (95 мг, 0,94 ммоль, 2 екв.) і EtOH (5 мл) перемішували протягом 1 год при 40 °С. Після концентрування при зниженому тиску реакційної суміші залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи EtOAc/петролейним етером (95/5), з отриманням 200 мг (65,8 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PX-МС [M+H]⁺ 646,25.

Стадія 5: 5-(((2S)-1-(2-гідрокси-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он

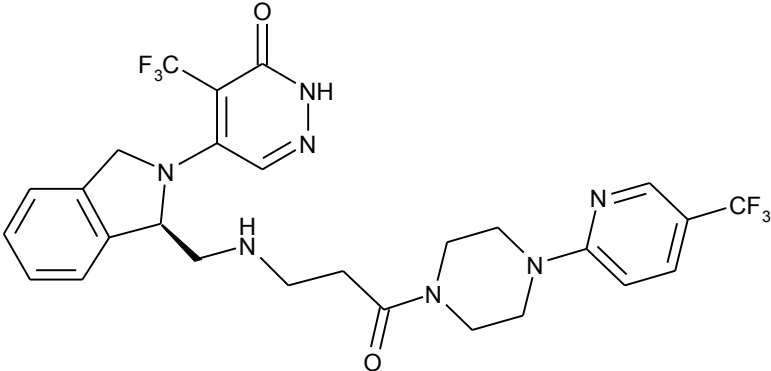
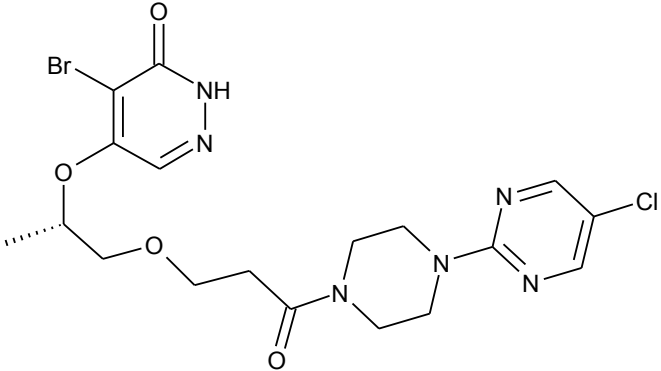
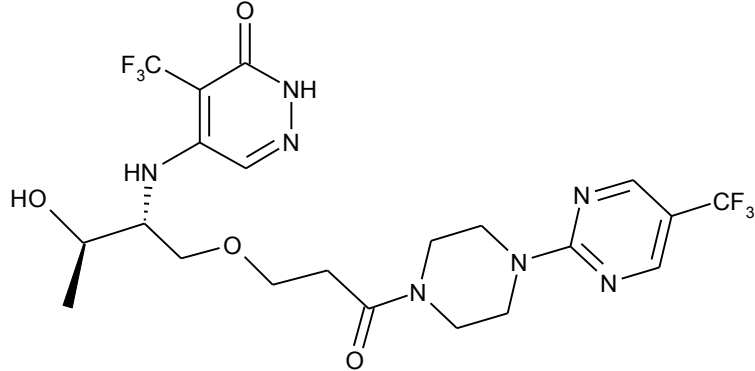
Розчин 5-(((2S)-1-(2-гідрокси-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-ону (190,0 мг, 0,294 ммоль, 1,00 екв.) і H₂SO₄ (0,50 мл) в TfOH (5,00 мл) перемішували протягом 1 год при -10 °С. Реакційну суміш погасили додаванням води і екстрагували 3 x 20 мл EtOAc. Після концентрування при зниженому тиску залишок очищали C18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (29,3 мг, 19 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС [M+H]⁺ 526,25. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,44 (с, 1H), 8,68 (с, 2H), 7,93 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,17 (с, 1H), 3,77 (м, 6H), 3,5-3,26 (м, 4H), 2,42 (м, 3H), 2,29 (м, 2H), 1,15 (д, J = 6,5 Гц, 3H).

Додаткові приклади сполук за цим винаходом, отриманих описаними в цьому документі способами, представлені в Таблиці E11.

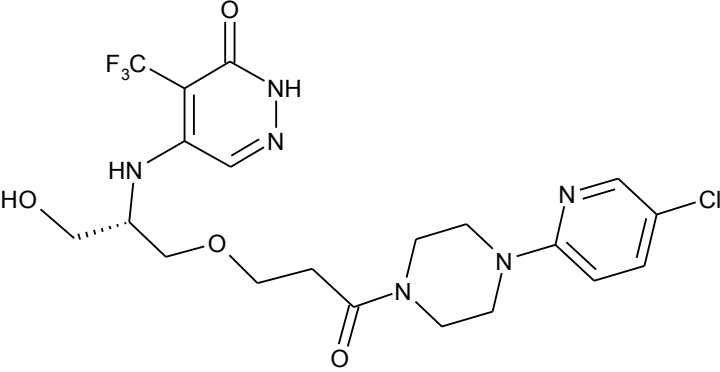
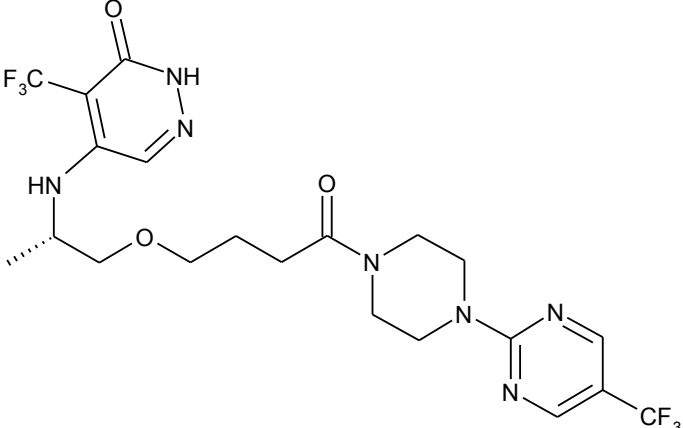
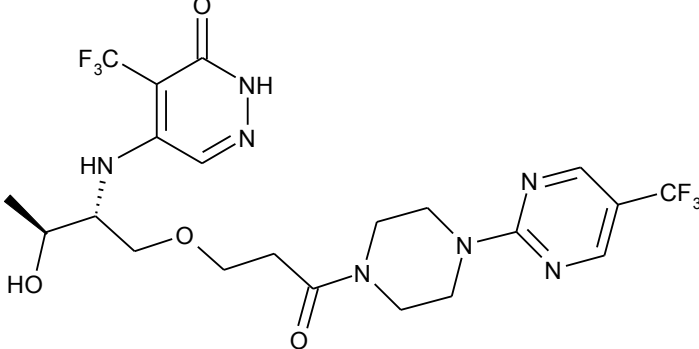
Таблиця Е11

Приклад №	Структура	МС (М+Н) ⁺
627*	 (S)-5-(1-(((3-(4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропіл)аміно)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	563,18
628*	 (R)-5-(1-(((3-(4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропіл)аміно)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	563,18
629*	 (S)-5-(1-(((3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)піперазин-1-іл)пропіл)аміно)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	596,21

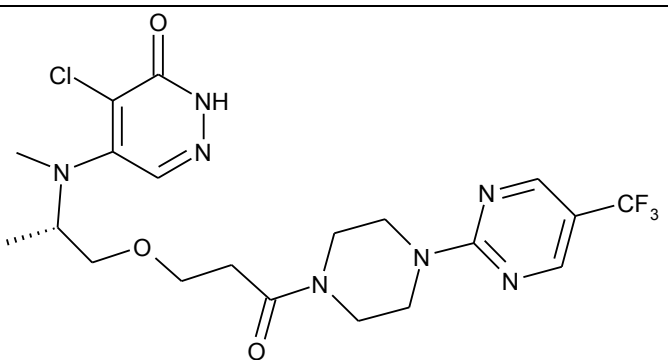
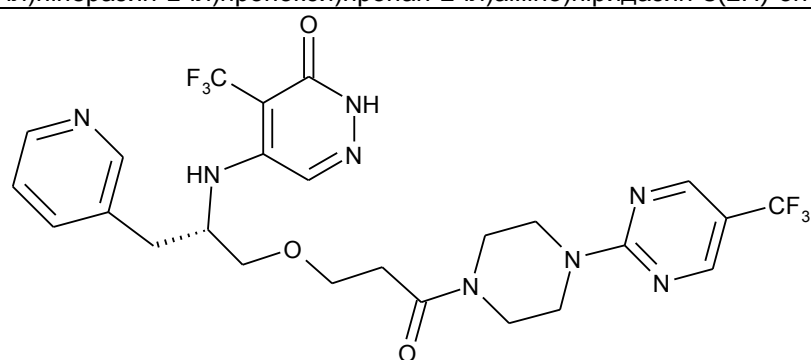
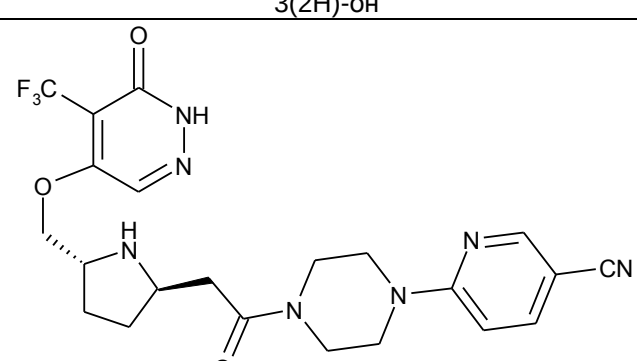
Таблиця E11 (продовження)

Приклад №	Структура	МС (М+Н) ⁺
630*	 (R)-5-(1-(((3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)піперазин-1-іл)пропіл)аміно)метил)ізоіндолін-2-іл)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	596,21
631	 (S)-4-Бром-5-((1-(3-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-іл)окси)піридазин-3(2Н)-он	501,06
632	 5-(((2R,3R)-3-гідрокси-1-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)бутан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	554,19

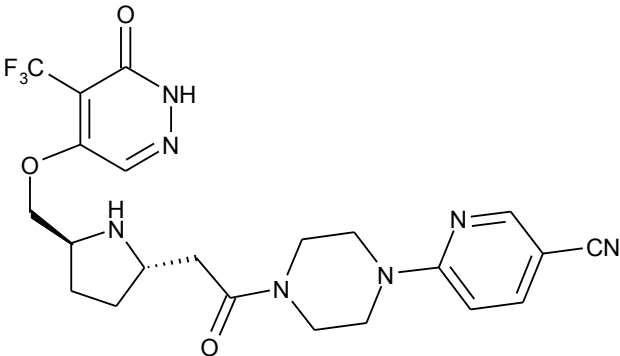
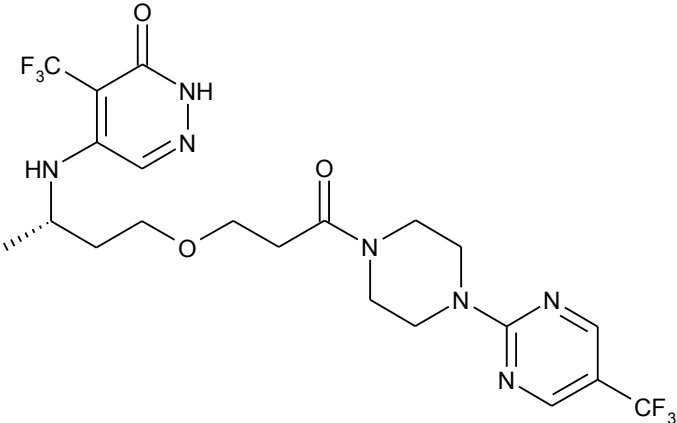
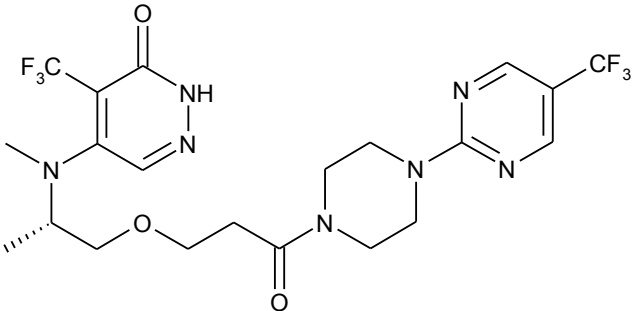
Таблиця E11 (продовження)

Приклад №	Структура	МС (M+H) ⁺
633	 (S)-5-((1-(3-(4-(5-хлорпіридин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксипропокс)-3-гідроксипропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	505,15
634	 (S)-5-((1-(4-оксо-4-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)бутокс)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	538,19
635	 5-(((2R, 3S)-3-гідрокси-1-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокс)бутан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	554,19

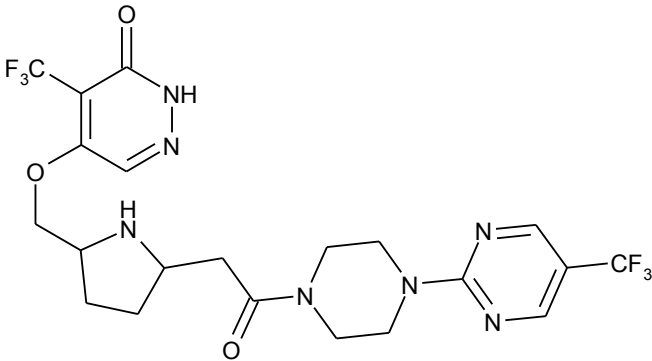
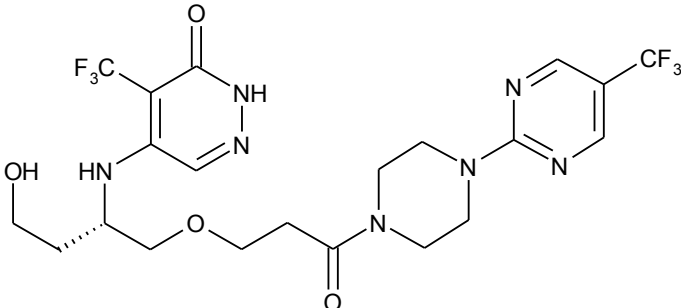
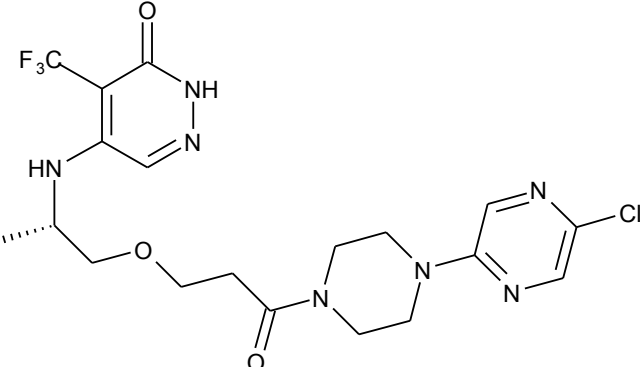
Таблиця Е11 (продовження)

Приклад №	Структура	МС (М+Н) ⁺
636	 (S)-4-хлор-5-(метил (1-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)піридазин-3(2H)-он	504,17
637	 (S)-5-((1-(3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)-3-(піридин-3-іл)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	601,20
638 [#]	 6-(4-(2-((2R,5R)-5-(((6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси)метил)піролідин-2-іл)ацетил)піперазин-1-іл)нікотинонітрil	492,19

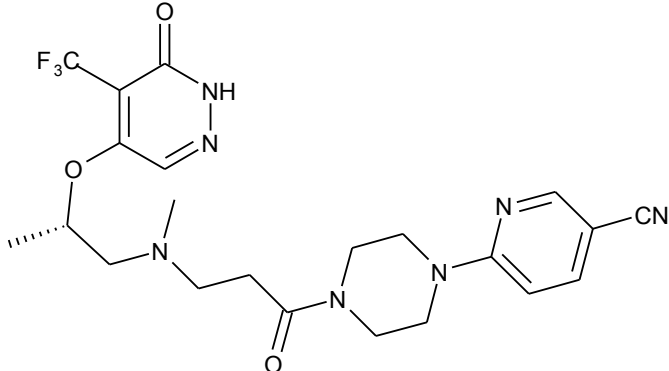
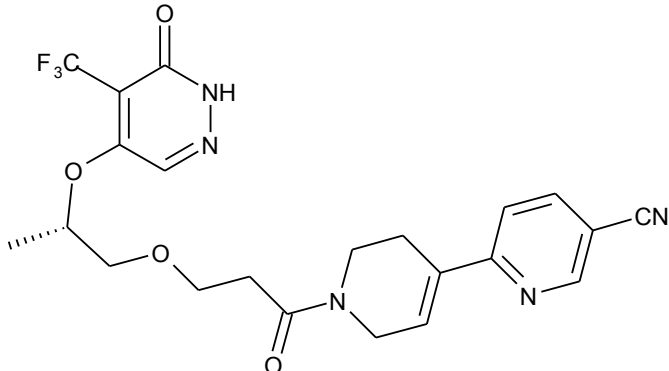
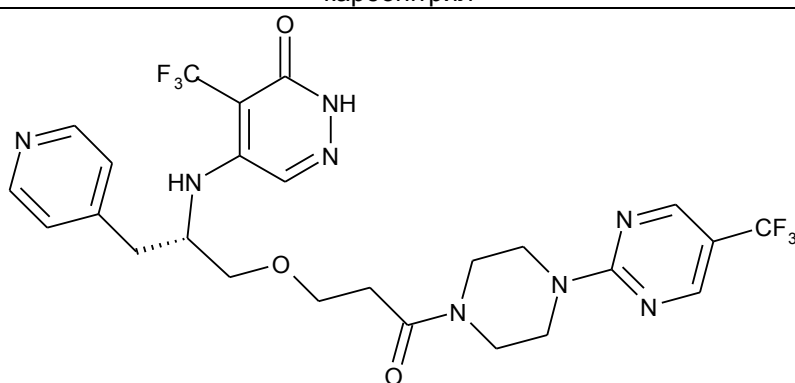
Таблиця Е11 (продовження)

Приклад №	Структура	МС (М+Н) ⁺
639 [#]	 6-(4-(2-((2S,5S)-5-(((6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси)метил)піролідин-2-іл)ацетил)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	492,19
640	 (S)-5-((4-(3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)бутан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	538,19
641	 (S)-5-(метил (1-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	538,19

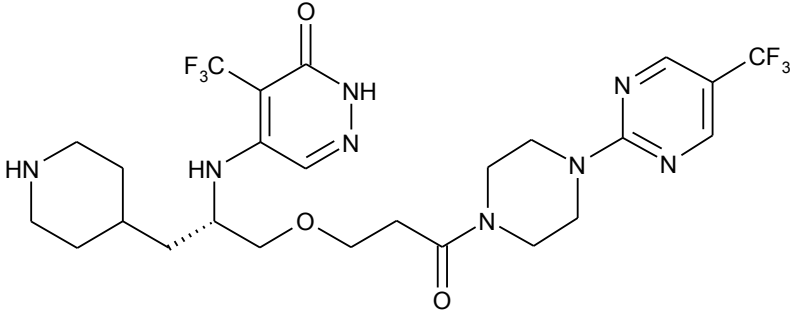
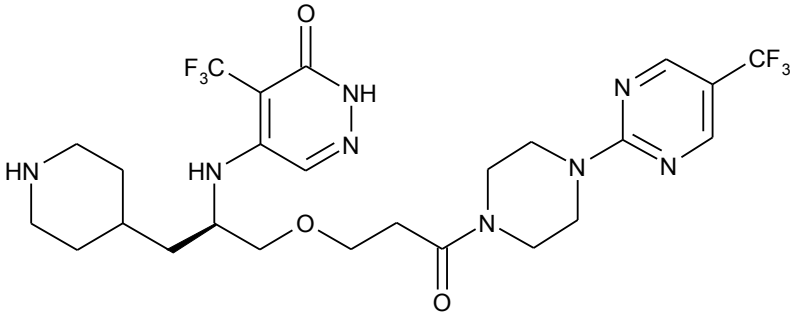
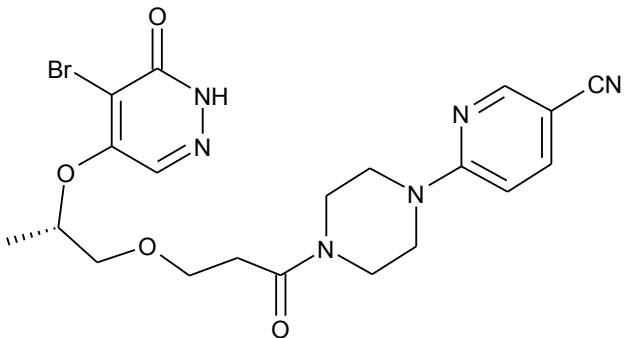
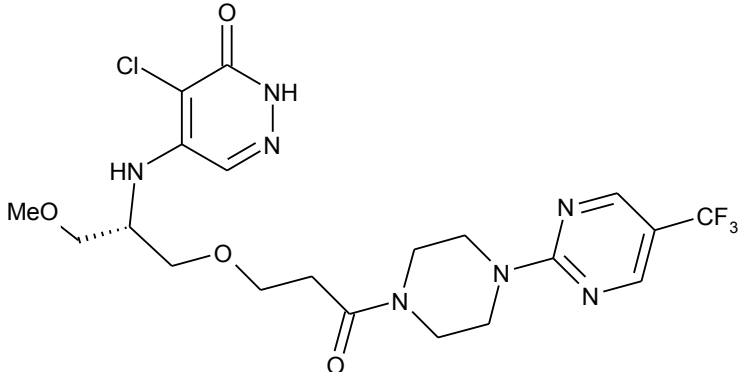
Таблиця E11 (продовження)

Приклад №	Структура	МС (M+H) ⁺
642	 5-((5-(2-оксо-2-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)етил)піролідин-2-іл)метокси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	536,18
643	 (S)-5-((4-гідрокси-1-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)бутан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	554,19
644	 (S)-5-((1-(3-(4-(5-Хлорпіразин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	490,15

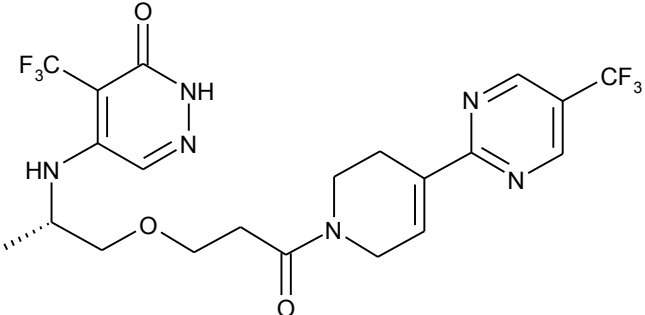
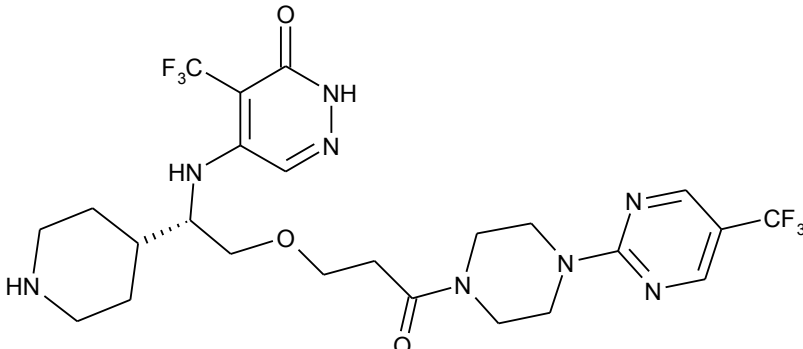
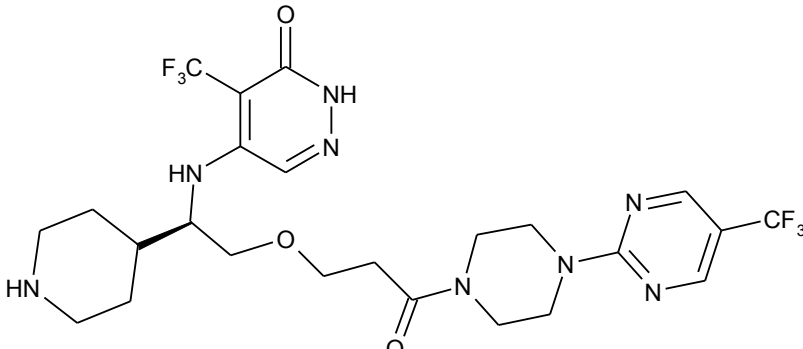
Таблиця Е11 (продовження)

Приклад №	Структура	МС (М+Н) ⁺
645	 (S)-6-(4-(3-(метил(2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси)пропіл)аміно)пропанойл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	494,20
646	 (S)-1'-(3-(2-((6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси)пропокси)пропанойл)-1',2',3',6'-тетрагідро-[2,4'-біпіридин]-5-карбонітрил	478,16
647	 (S)-5-((1-(3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)-3-(піридин-4-іл)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	601,20

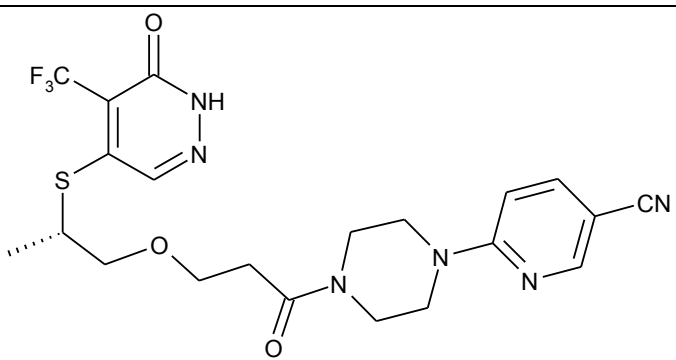
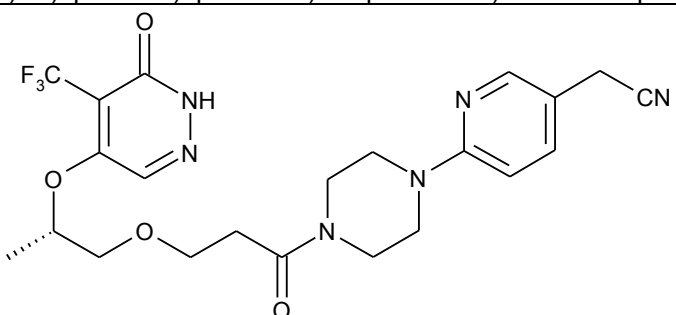
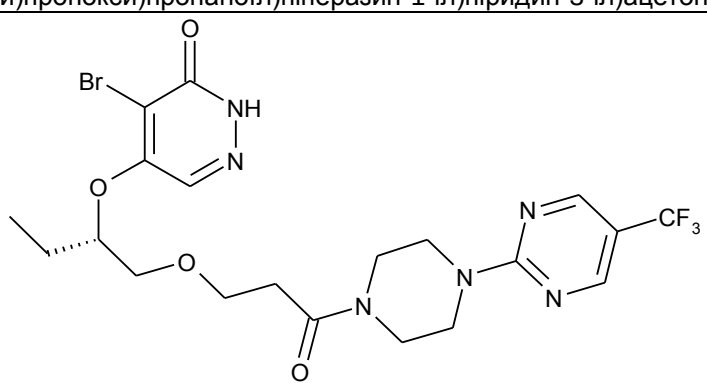
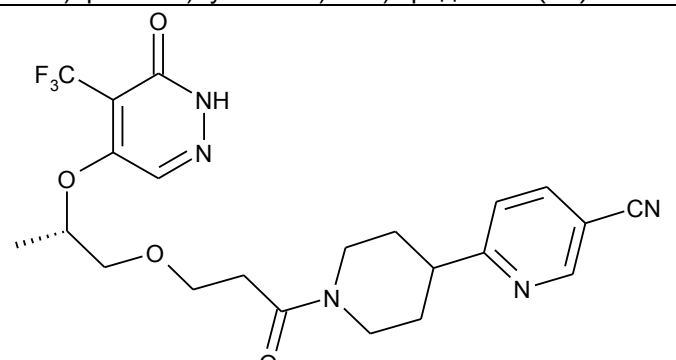
Таблиця E11 (продовження)

Приклад №	Структура	МС (M+H) ⁺
648 [#]	 (S)-5-((1-(3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)-3-(піперидин-4-іл)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	607,25
649 [#]	 (R)-5-((1-(3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)-3-(піперидин-4-іл)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	607,25
650	 (S)-6-(4-(3-(2-((5-Бром-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси)пропокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	491,10
651	 (S)-4-хлор-5-((1-метокси-3-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)піридазин-3(2H)-он	520,16

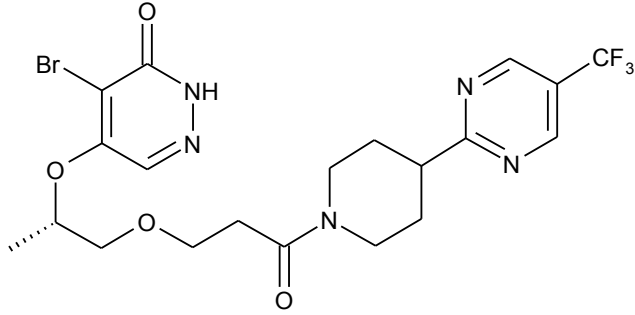
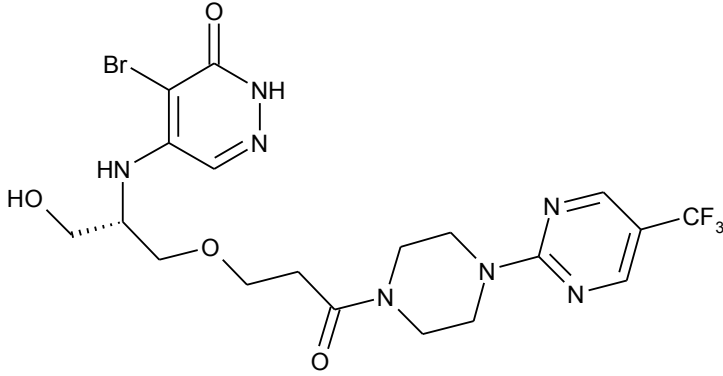
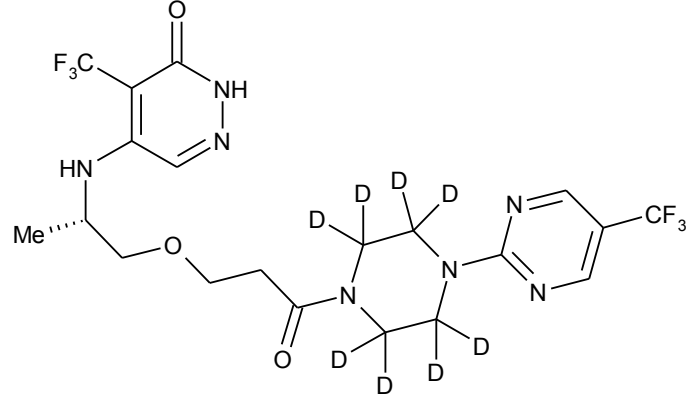
Таблиця Е11 (продовження)

Приклад №	Структура	МС (M+H) ⁺
652	 (S)-5-((1-(3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	521,17
653 [#]	 (S)-5-((2-(3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)-1-(піперидин-4-іл)етил)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	593,23
654 [#]	 (R)-5-((2-(3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)-1-(піперидин-4-іл)етил)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	340,20

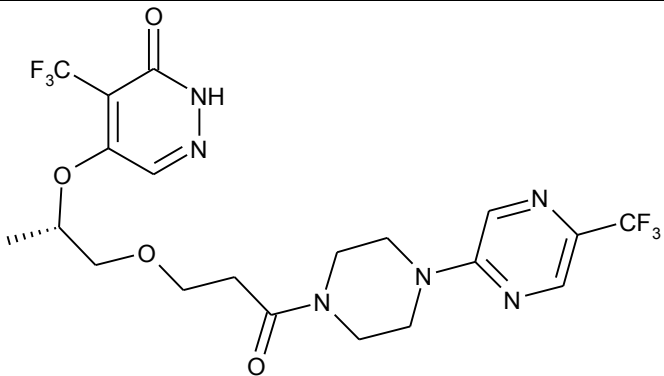
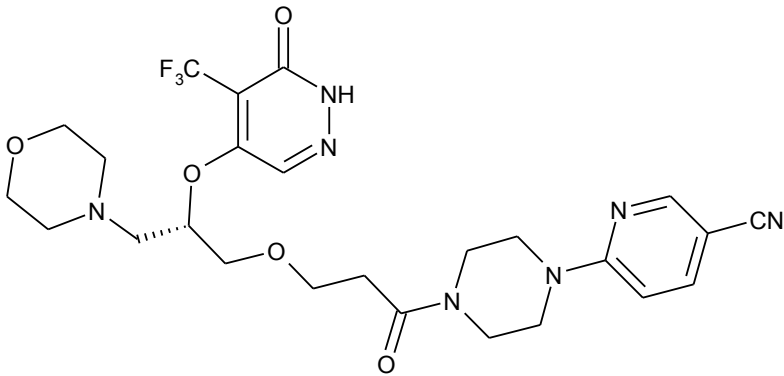
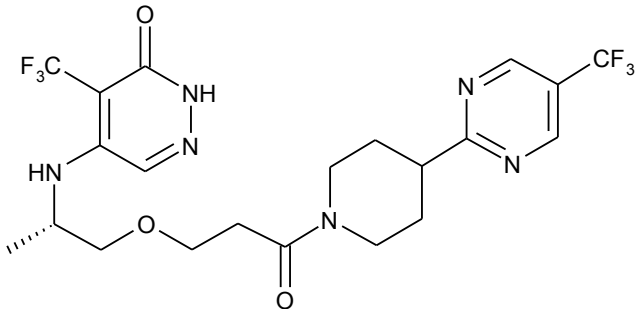
Таблиця Е11 (продовження)

Приклад №	Структура	МС (М+Н) ⁺
655	 (S)-6-(4-(3-(2-((6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)тіо)пропокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	497,15
656	 (S)-2-(6-(4-(3-(2-((6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси)пропокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)піридин-3-іл)ацетонітрил	495,19
657	 (S)-4-Бром-5-((1-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)бутан-2-іл)окси)піридазин-3(2H)-он	549,10
658	 (S)-6-(1-(3-(2-((6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси)пропокси)пропаноїл)піперидин-4-іл)нікотинонітрил	480,18

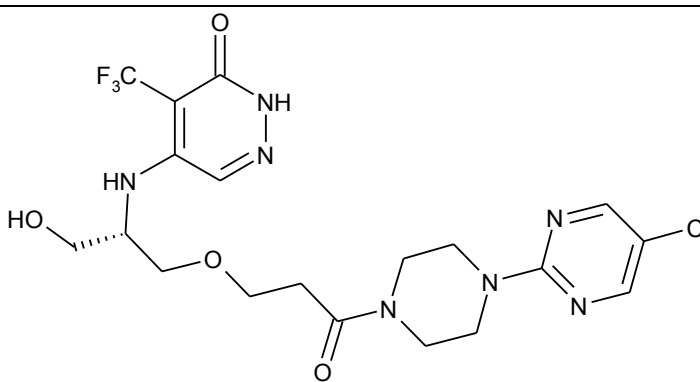
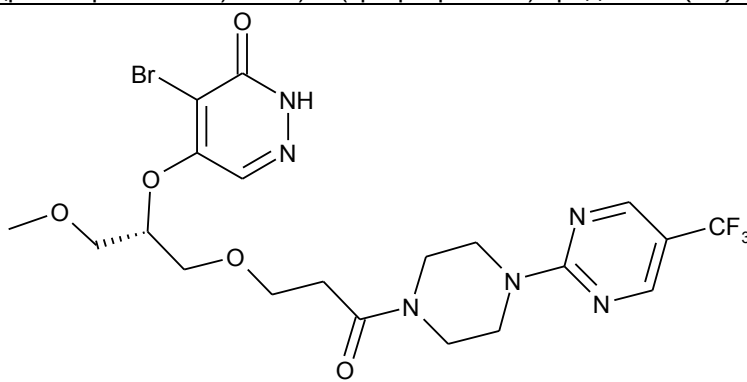
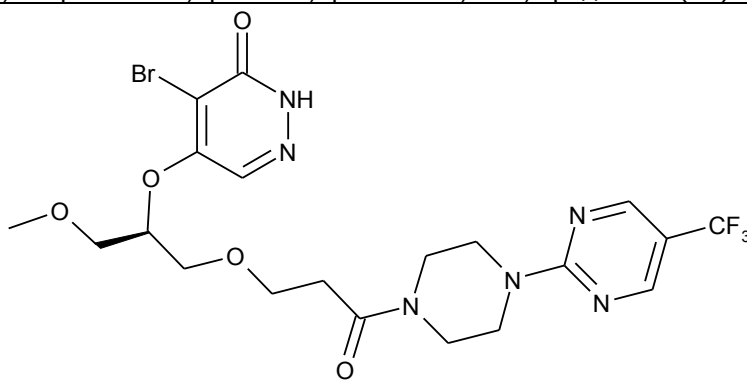
Таблиця Е11 (продовження)

Приклад №	Структура	МС (М+Н) ⁺
659	 [001] [002] (S)-4-Бром-5-((1-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)окси)піридазин-3(2H)-он	537,10
660	 (S)-4-Бром-5-((1-гідрокси-3-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)піридазин-3(2H)-он	550,09
661	 (S)-5-((1-(3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл-2,2,3,3,5,5,6,6-d8)пропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	532,23

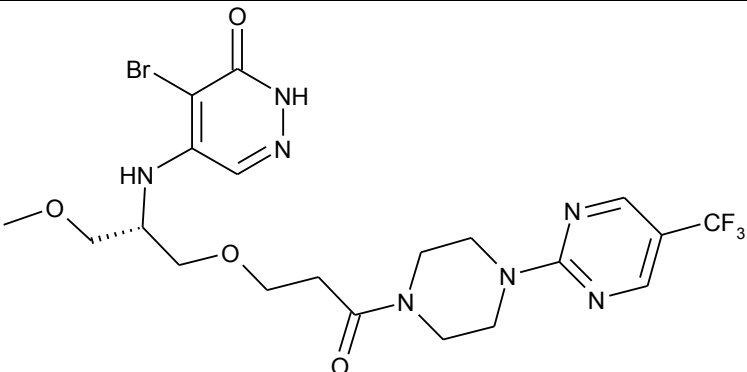
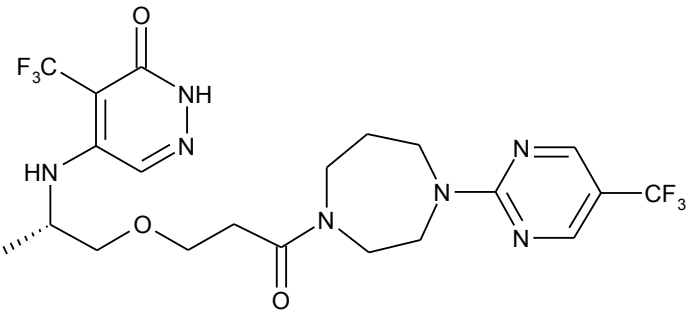
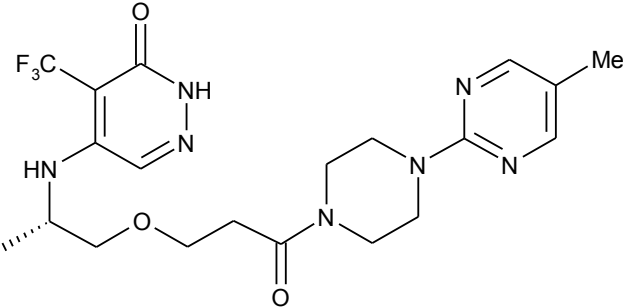
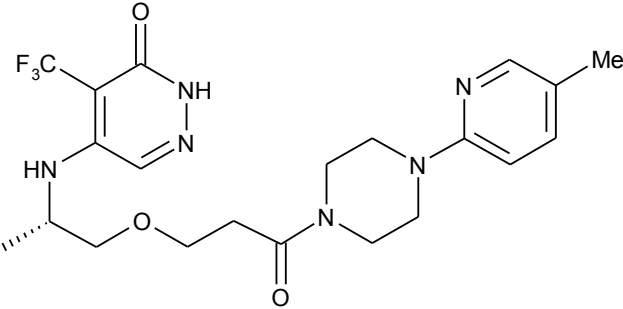
Таблиця E11 (продовження)

Приклад №	Структура	МС (М+Н) ⁺
662	 (S)-5-((1-(3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піразин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)окси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	525,16
663	 (S)-6-(4-(3-(3-Морфоліно-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси)пропокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	566,23
664	 (S)-5-((1-(3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперидин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	523,18

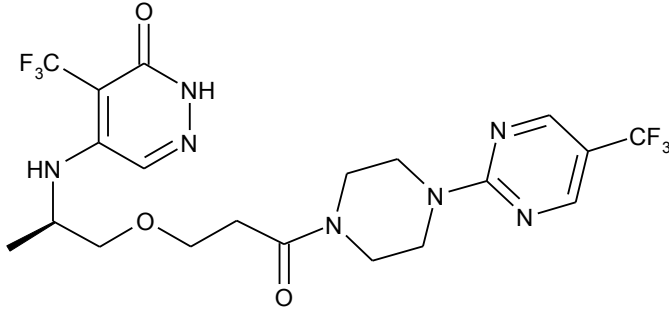
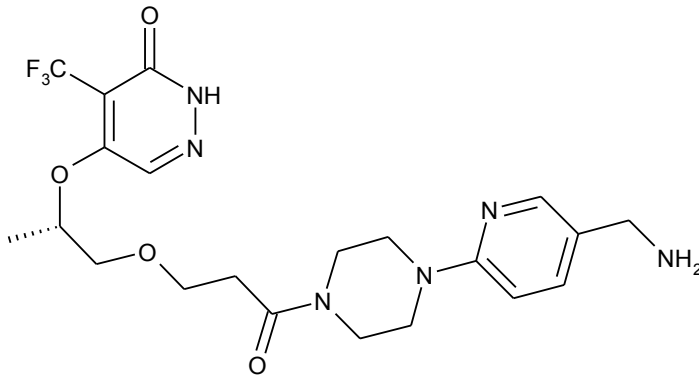
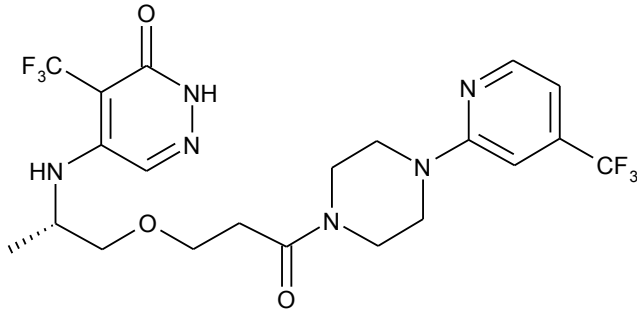
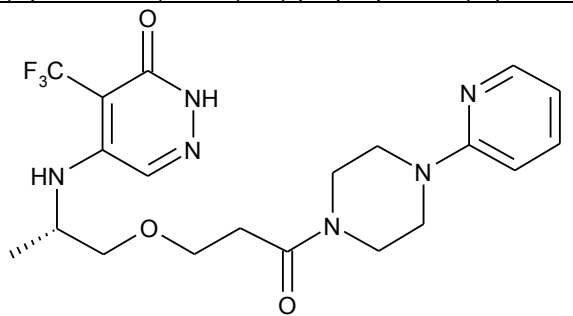
Таблиця Е11 (продовження)

Приклад №	Структура	МС (М+Н) ⁺
665	 (S)-5-((1-(3-(4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)-3-гідроксипропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2Н)-он	506,15
666*	 (S)-4-Бром-5-((1-метокси-3-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)окси)піридазин-3(2Н)-он	565,09
667*	 (R)-4-Бром-5-((1-метокси-3-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)окси)піридазин-3(2Н)-он	565,09

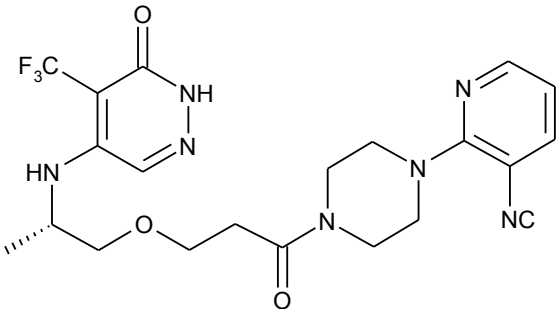
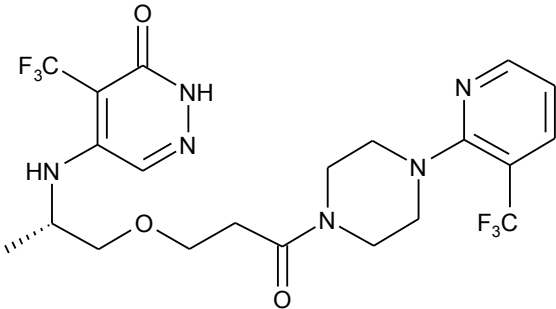
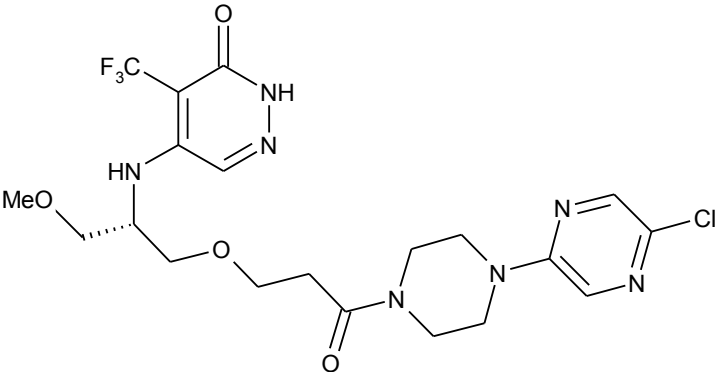
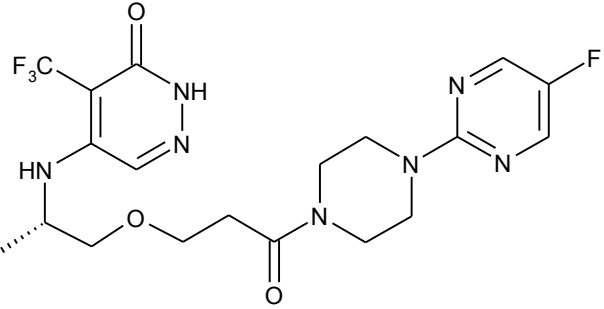
Таблиця Е11 (продовження)

Приклад №	Структура	МС (M+H) ⁺
668	 (S)-4-Бром-5-((1-метокси-3-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)піридазин-3(2H)-он	564,11
669	 (S)-5-((1-(3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)-1,4-діазепан-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	538,19
670	 (S)-5-((1-(3-(4-(5-метилпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	470,20
671	 (S)-5-((1-(3-(4-(5-метилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	469,21

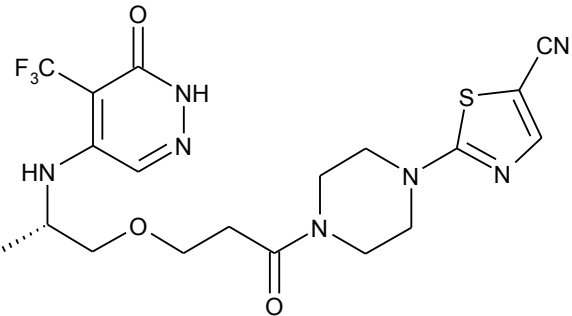
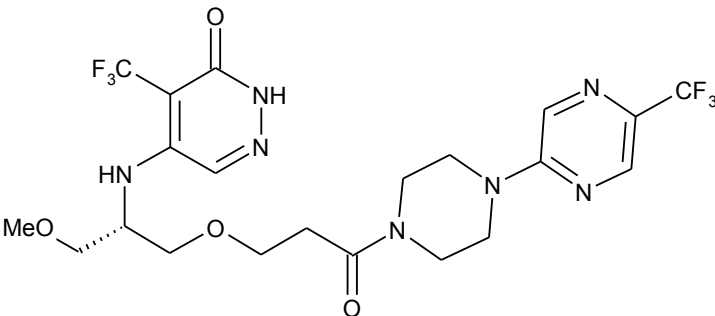
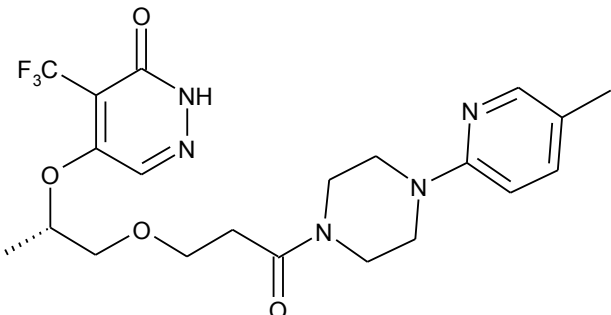
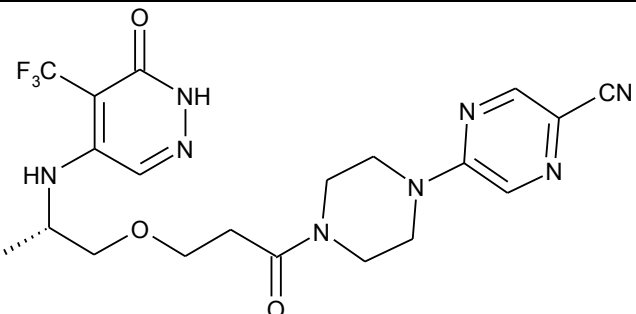
Таблиця Е11 (продовження)

Приклад №	Структура	МС (М+Н) ⁺
672	 (R)-5-((1-(3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	524,18
673	 (S)-5-((1-(3-(4-(5-(амінометил)піридин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-іл)окси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	485,20
674	 (S)-5-((1-(3-Оксо-3-(4-(4-(трифторметил)піридин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	523,18
675	 (S)-5-((1-(3-Оксо-3-(4-(піридин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	455,19

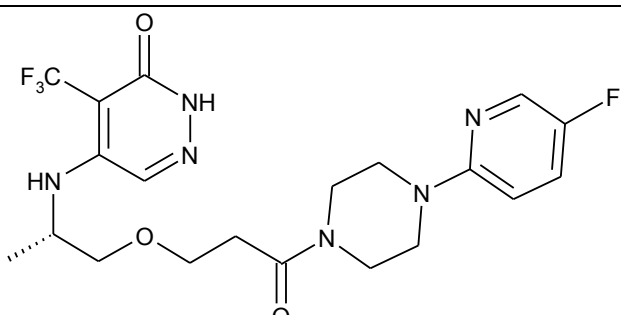
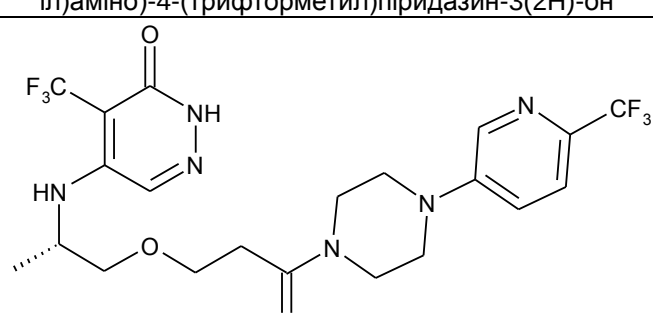
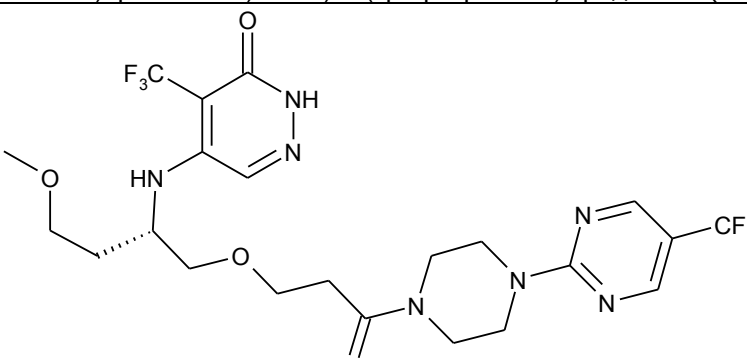
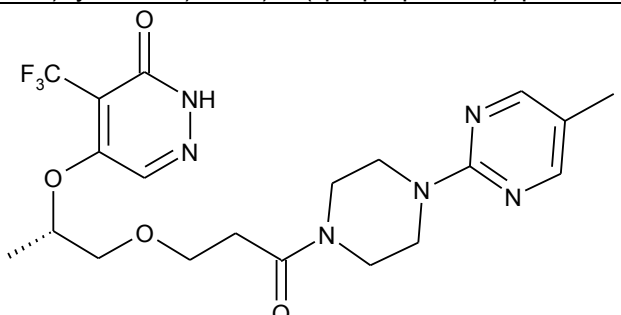
Таблиця Е11 (продовження)

Приклад №	Структура	МС (М+Н) ⁺
676	 (S)-2-(4-(3-(2-((6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно)пропокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)нікотинонітрил	480,19
677	 (S)-5-((1-(3-Оксо-3-(4-(3-(трифторметил)піридин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	523,18
678	 (S)-5-((1-(3-(4-(5-Хлорпіразин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)-3-метоксипропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	520,16
679	 (S)-5-((1-(3-(4-(5-фторпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	474,18

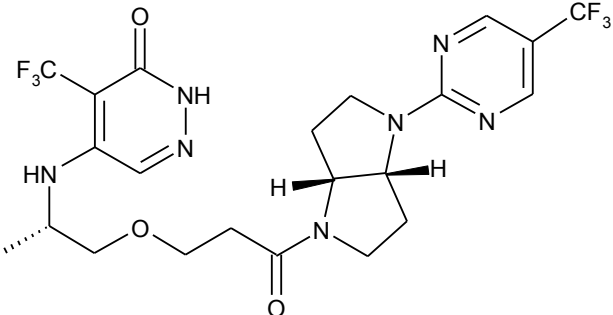
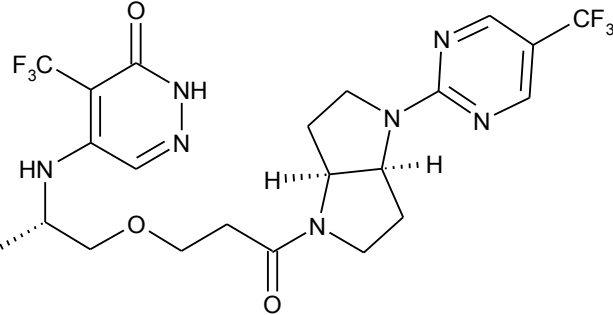
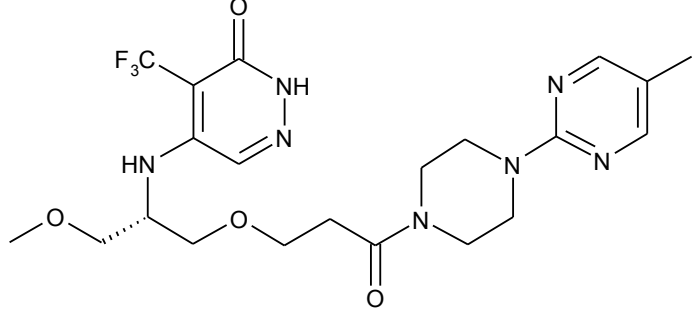
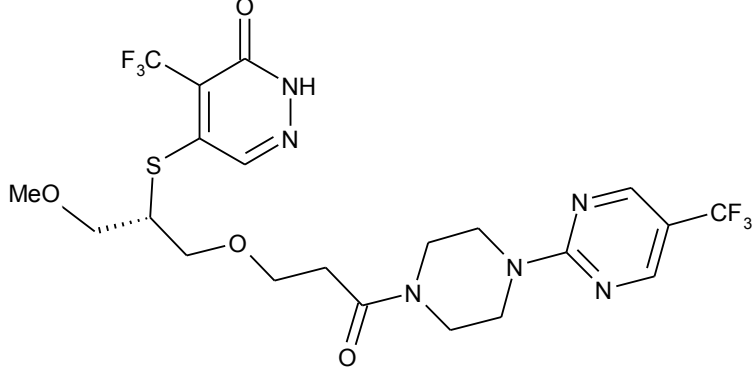
Таблиця Е11 (продовження)

Приклад №	Структура	МС (M+H) ⁺
680	 (S)-2-(4-(3-(2-((6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно)пропокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)тіазол-5-карбонітрил	486,15
681	 (S)-5-((1-метокси-3-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піразин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	554,19
682	 (S)-5-((1-(3-(4-(5-метилпіридин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-іл)окси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	470,19
683	 (S)-5-(4-(3-(2-((6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно)пропокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)піразин-2-карбонітрил	481,18

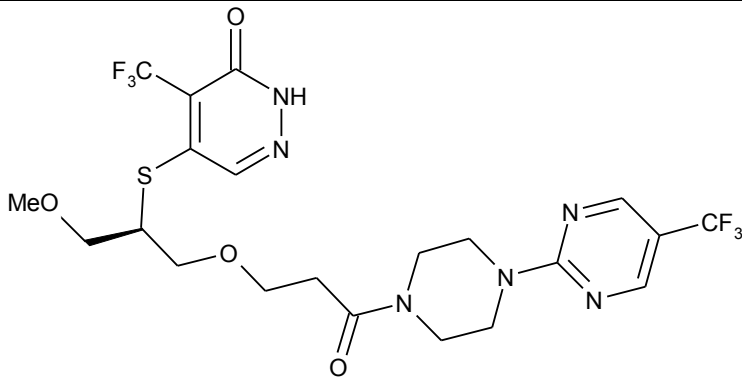
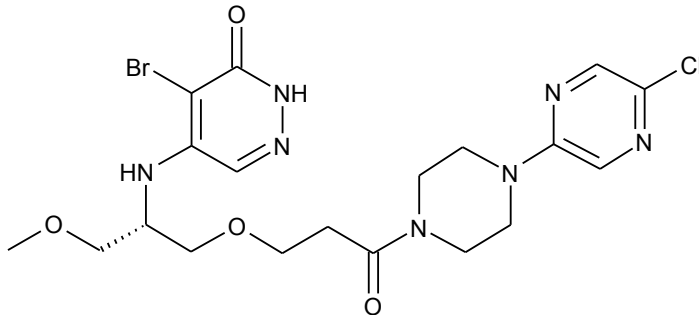
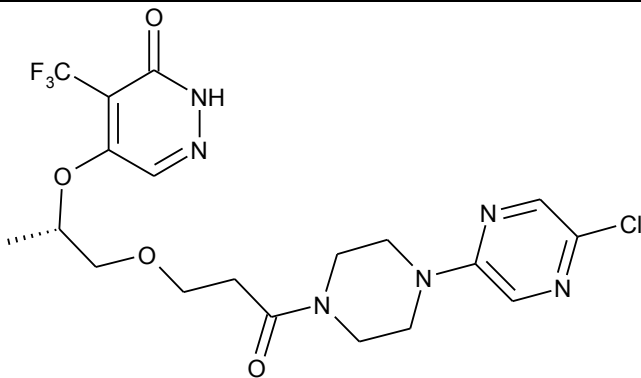
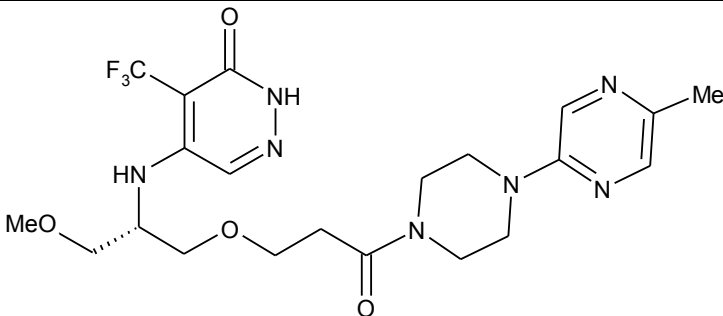
Таблиця Е11 (продовження)

Приклад №	Структура	МС (M+H) ⁺
684	 (S)-5-((1-(3-(4-(5-Фторпіридин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	473,18
685	 (S)-5-((1-(3-(4-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	523,18
686	 (S)-5-((4-метокси-1-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)бутан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	568,20
687	 (S)-5-((1-(3-(4-(5-метилпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-іл)окси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	471,19

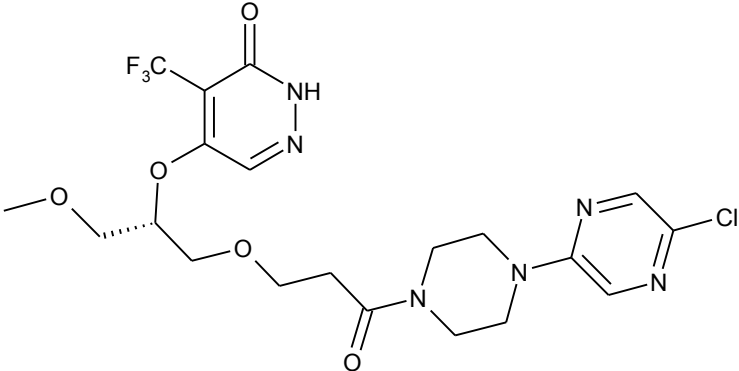
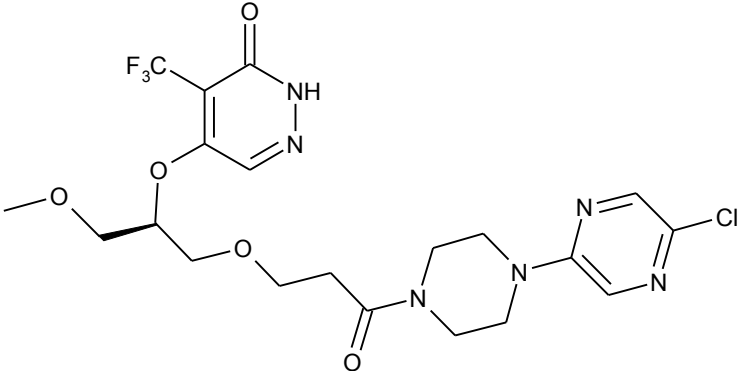
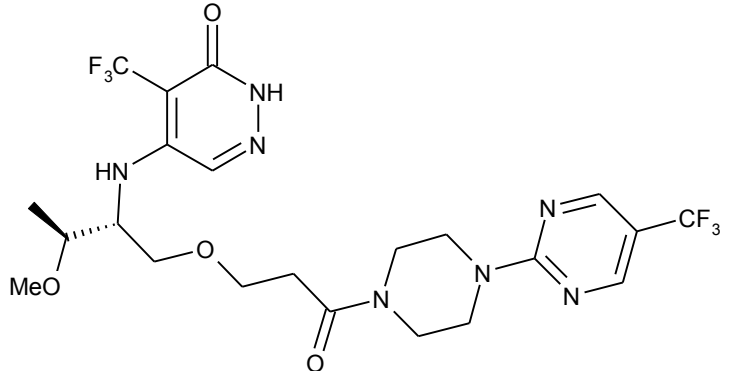
Таблиця Е11 (продовження)

Приклад №	Структура	МС (М+Н) ⁺
688 [#]	 5-(((S)-1-(3-Оксо-3-((3aR, 6aR)-4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,2-b]пірол-1(2H)-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	550,19
689 [#]	 5-(((S)-1-(3-Оксо-3-((3aS,6aS)-4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,2-b]пірол-1(2H)-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	550,19
690	 (S)-5-((1-метокси-3-(3-(4-(5-метилпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	500,22
691 [#]	 (S)-5-((1-метокси-3-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)тіо)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	571,15

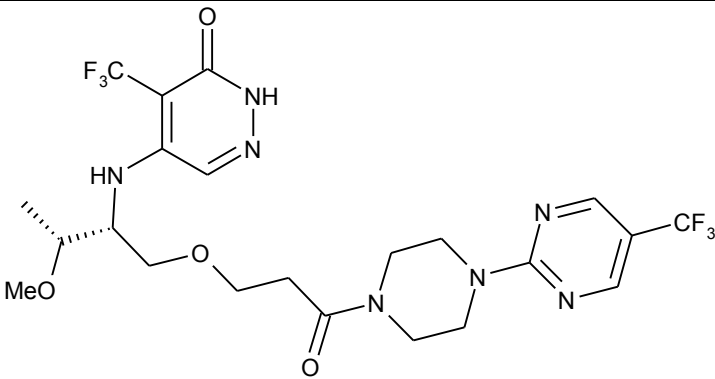
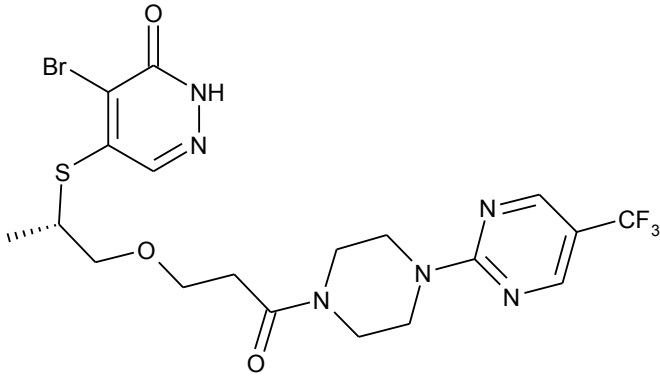
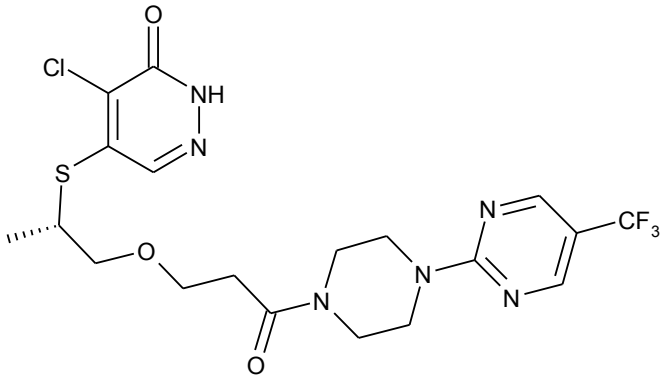
Таблиця E11 (продовження)

Приклад №	Структура	МС (М+Н) ⁺
692 [#]	 (R)-5-((1-метокси-3-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)тіо)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	571,15
693	 (S)-4-Бром-5-((1-(3-(4-(5-хлорпіразин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)-3-метоксипропан-2-іл)аміно)піридазин-3(2H)-он	530,08
694	 (S)-5-((1-(3-(4-(5-Хлорпіразин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-іл)окси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	491,14
695	 (S)-5-((1-метокси-3-(3-(4-(5-метилпіразин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	500,22

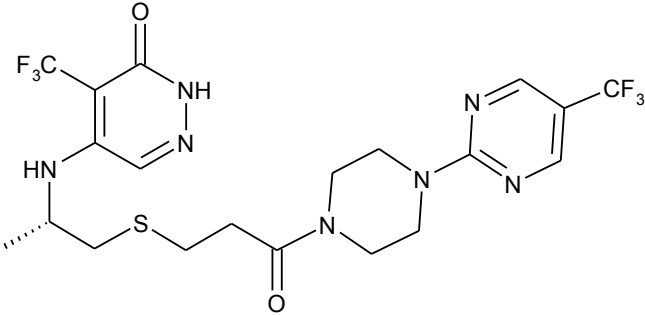
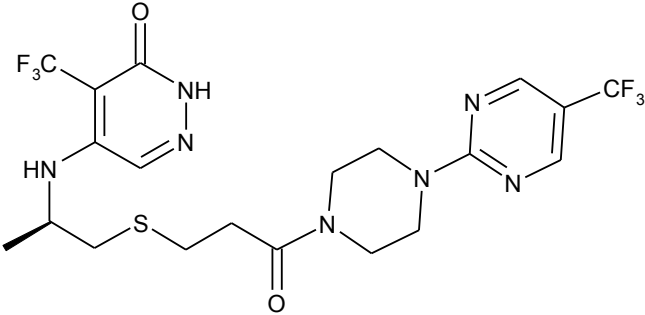
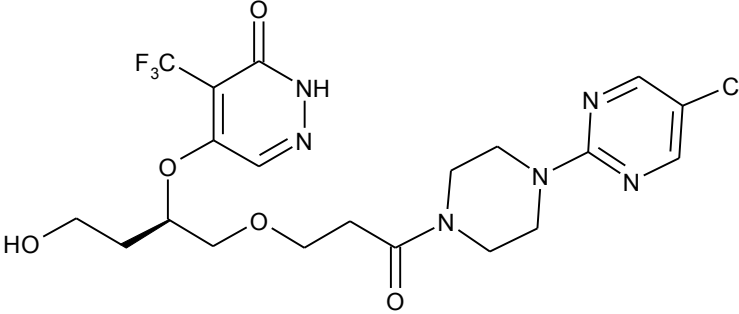
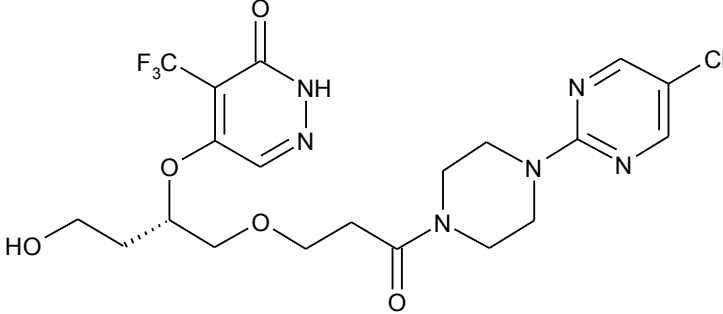
Таблиця Е11 (продовження)

Приклад №	Структура	МС (М+Н) ⁺
696*	 (S)-5-((1-(3-(4-(5-Хлорпіразин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)-3-метоксипропан-2-іл)окси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	521,14
697*	 (R)-5-((1-(3-(4-(5-Хлорпіразин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)-3-метоксипропан-2-іл)окси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	521,14
698 [#]	 5-(((2R,3S)-3-метокси-1-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)бутан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	568,20

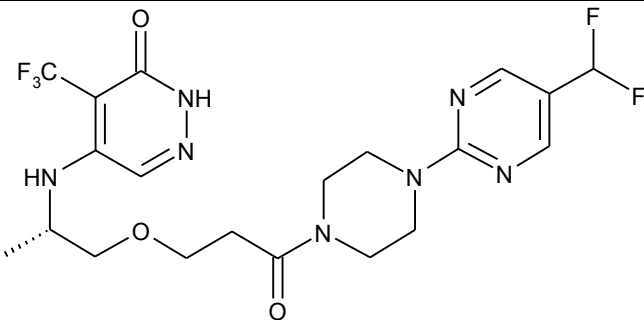
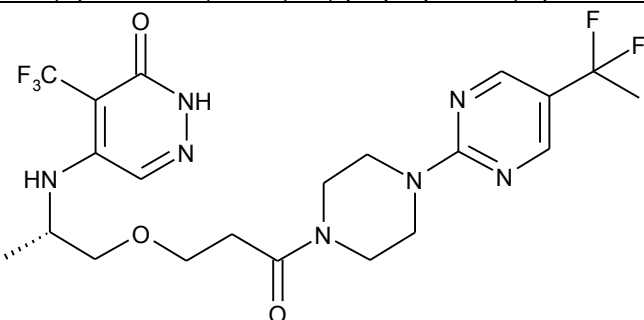
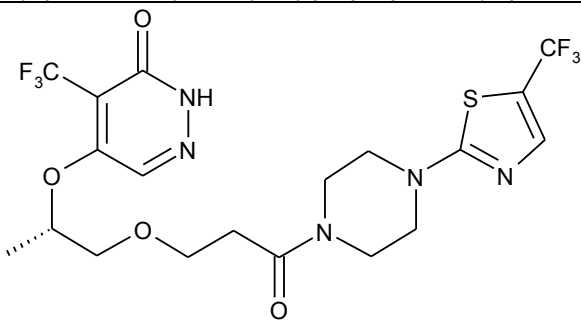
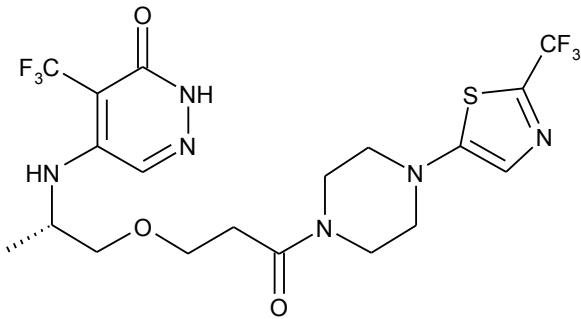
Таблиця Е11 (продовження)

Приклад №	Структура	МС (M+H) ⁺
699 [#]	 5-(((2R,3R)-3-метокси-1-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)бутан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	568,20
700	 (S)-4-Бром-5-((1-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)тіо)піридазин-3(2H)-он	551,06
701	 (S)-4-хлор-5-((1-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)тіо)піридазин-3(2H)-он	507,11

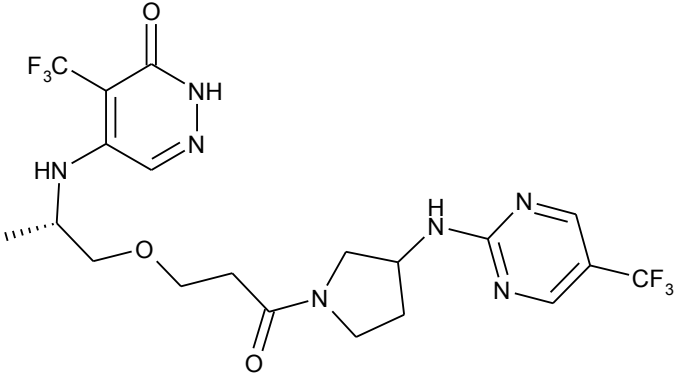
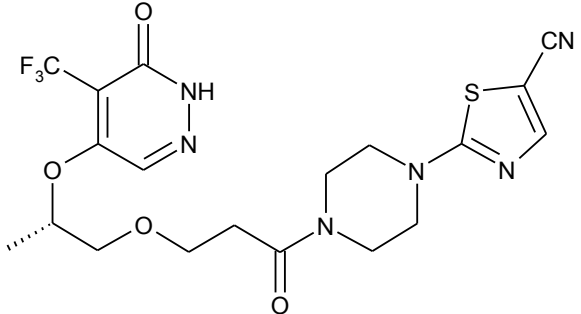
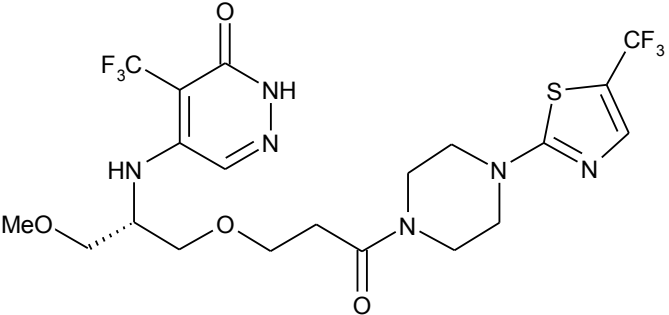
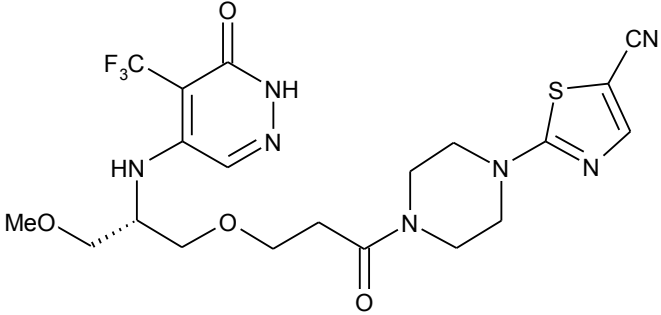
Таблиця Е11 (продовження)

Приклад №	Структура	МС (M+H) ⁺
702*	 (S)-5-((1-((3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропіл)тіо)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	540,15
703*	 (R)-5-((1-((3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)пропіл)тіо)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	540,15
704*	 (R)-5-((1-(3-(4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)-4-гідроксибутан-2-іл)окси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	521,14
705*	 (S)-5-((1-(3-(4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)-4-гідроксибутан-2-іл)окси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	521,14

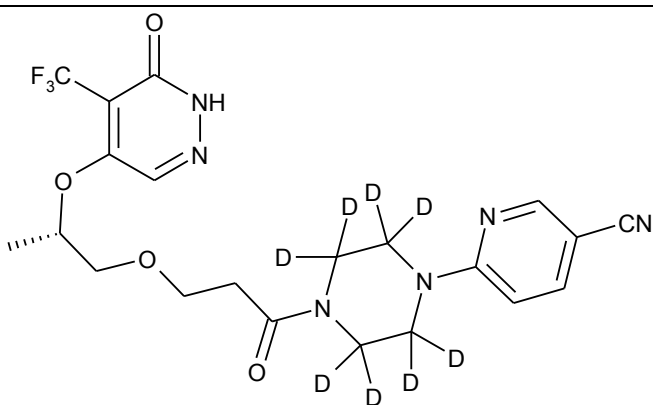
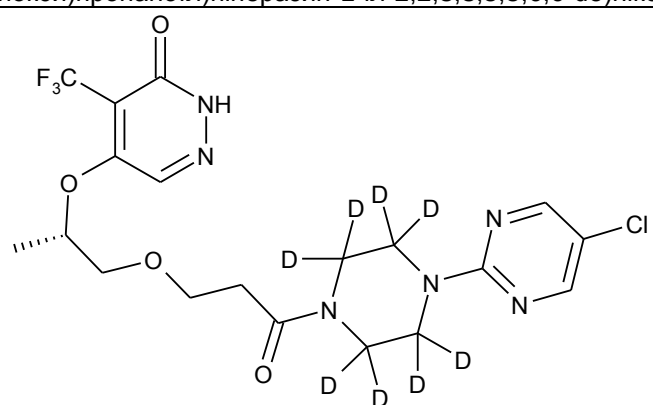
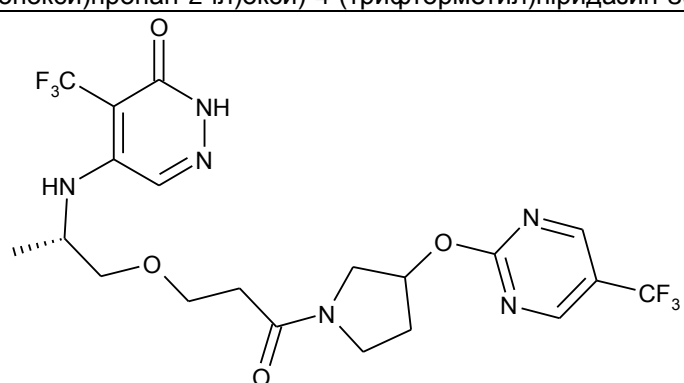
Таблиця Е11 (продовження)

Приклад №	Структура	МС (M+H) ⁺
706	 (S)-5-((1-(3-(4-(5-(дифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	506,19
707	 (S)-5-((1-(3-(4-(5-(1,1-дифторетил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	520,20
708	 (S)-5-((1-(3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)тіазол-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	530,12
709	 (S)-5-((1-(3-Оксо-3-(4-(2-(трифторметил)тіазол-5-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	529,14

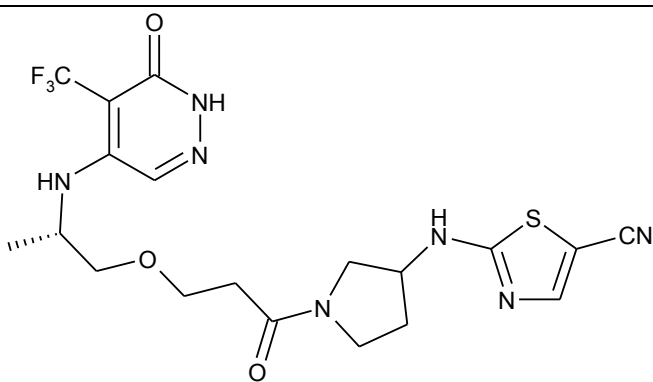
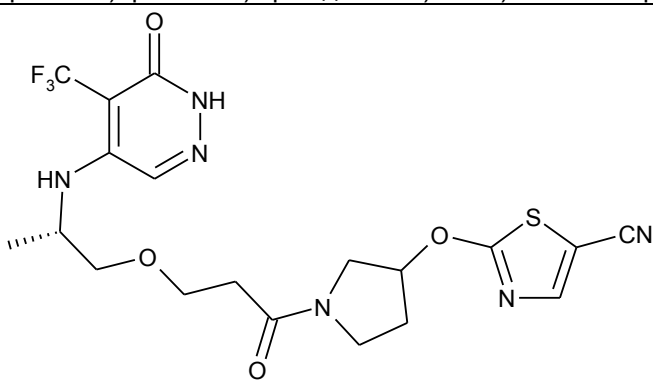
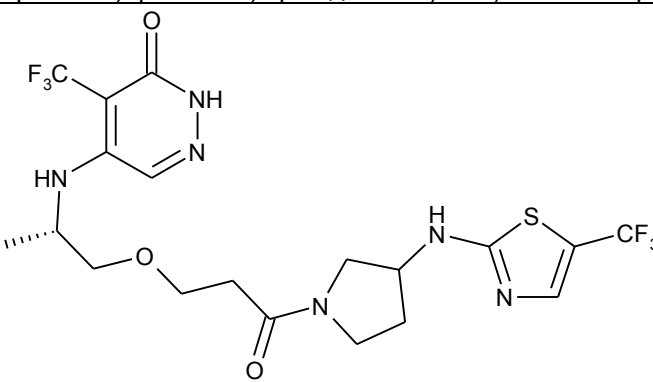
Таблиця Е11 (продовження)

Приклад №	Структура	МС (М+Н) ⁺
710	 5-(((2S)-1-(3-Оксо-3-(3-((5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)піролідин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	524,18
711	 (S)-2-(4-(3-(2-((6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси)пропокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)тіазол-5-карбонітрил	487,13
712	 (S)-5-((1-метокси-3-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)тіазол-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	559,15
713	 (S)-2-(4-(3-(3-метокси-2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно)пропокси)пропаноїл)піперазин-1-іл)тіазол-5-карбонітрил	516,16

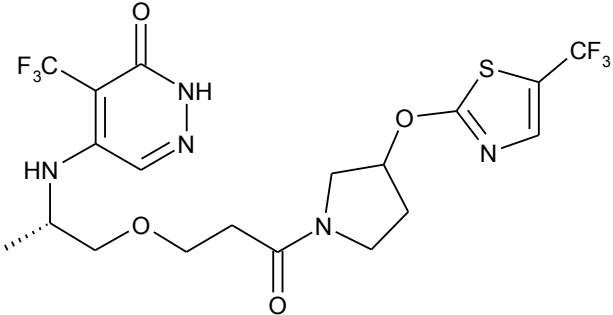
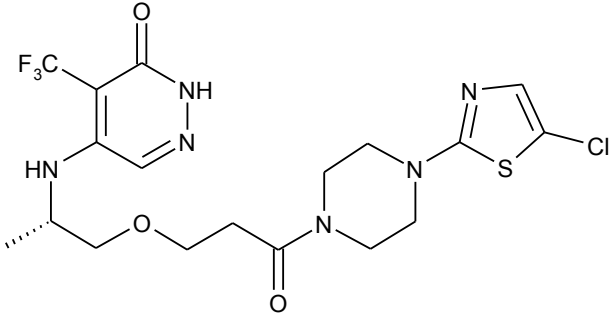
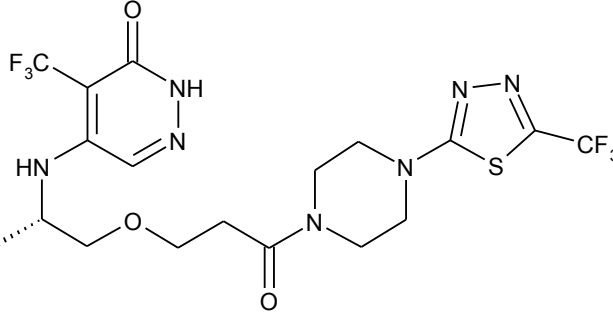
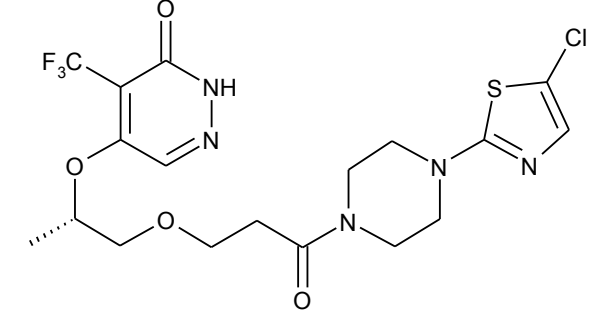
Таблиця E11 (продовження)

Приклад №	Структура	МС (М+Н) ⁺
714	 (S)-6-(4-(3-(2-((6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)окси)пропокси)пропанол)піперазин-1-іл-2,2,3,3,5,5,6,6-d8)нікотинонітрил	489,22
715	 (S)-5-((1-(3-(4-(5-Хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл-2,2,3,3,5,5,6,6-d8)-3-оксопропокси)пропан-2-іл)окси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	499,18
716	 5-(((2S)-1-(3-Оксо-3-(3-((5-(трифторметил)піримідин-2-іл)окси)піролідин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	525,16

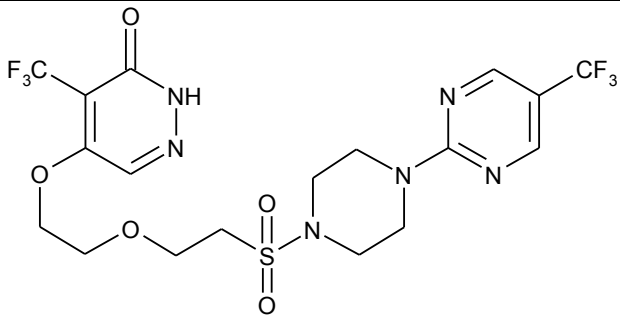
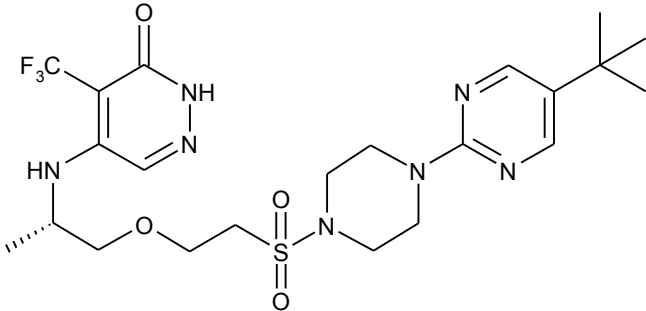
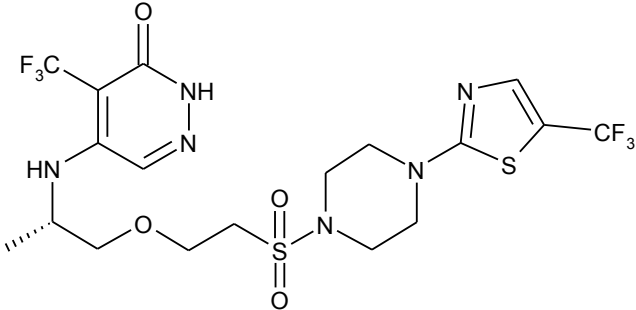
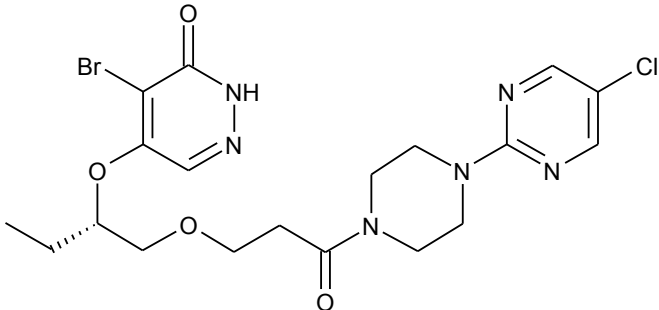
Таблиця Е11 (продовження)

Приклад №	Структура	МС (М+Н) ⁺
717	 2-((1-(3-((S)-2-((6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно)пропокси)пропанойл)піролідін-3-іл)аміно)тіазол-5-карбонітрил	486,15
718	 2-((1-(3-((S)-2-((6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл)аміно)пропокси)пропанойл)піролідін-3-іл)окси)тіазол-5-карбонітрил	487,13
719	 5-(((2S)-1-(3-Оксо-3-(3-((5-(трифторметил)тіазол-2-іл)аміно)піролідін-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	395,15

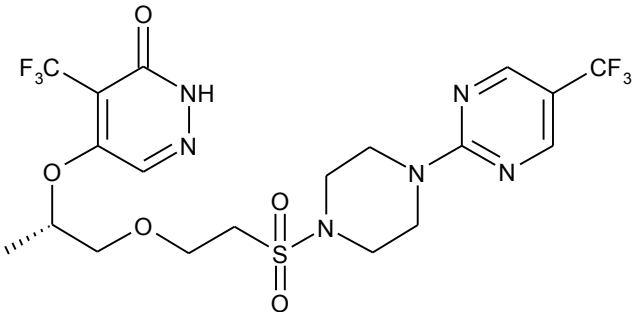
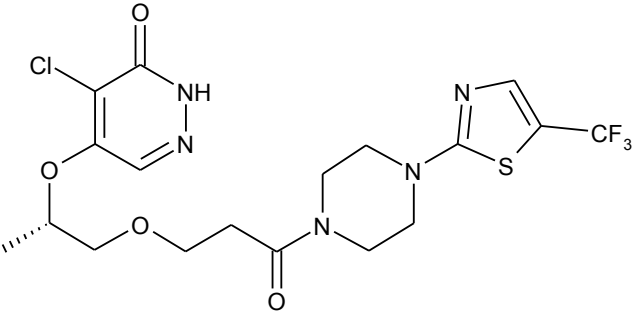
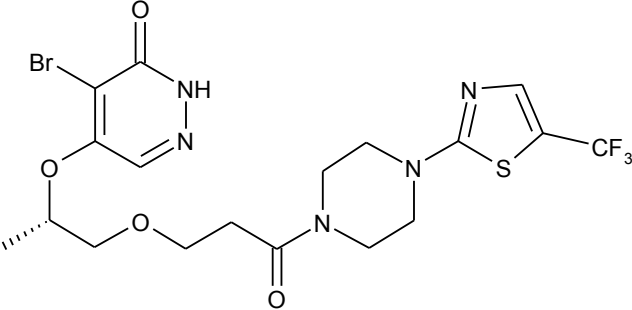
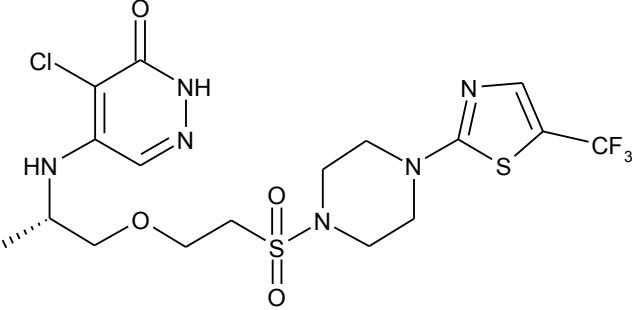
Таблиця Е11 (продовження)

Приклад №	Структура	МС (М+Н) ⁺
720	 5-(((2S)-1-(3-Оксо-3-(3-((5-(трифторметил)тіазол-2-іл)окси)піролідин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	530,12
721	 (S)-5-((1-(3-(4-(5-Хлортіазол-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	495,11
722	 (S)-5-((1-(3-Оксо-3-(4-(5-(трифторметил)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	530,13
723	 (S)-5-((1-(3-(4-(5-Хлортіазол-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропокси)пропан-2-іл)окси)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	496,10

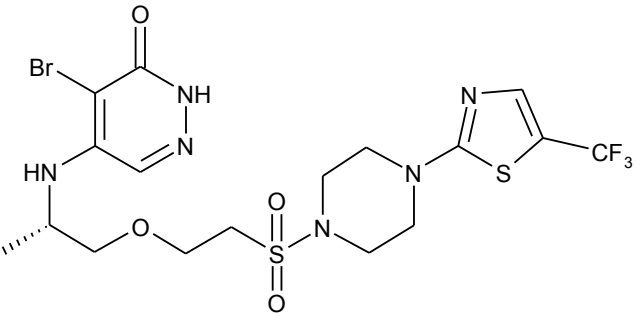
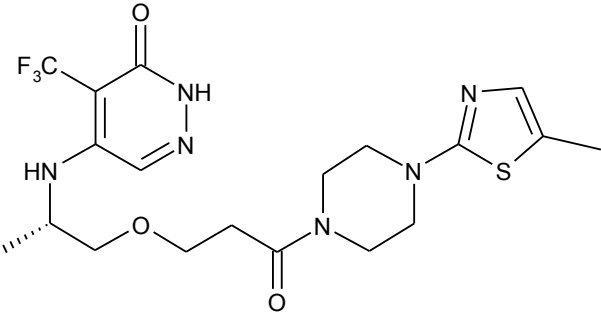
Таблиця Е11 (продовження)

Приклад №	Структура	МС (M+H) ⁺
724	 4-(трифторметил)-5-(2-(2-((4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)сульфоніл)етокси)етокси)піридазин-3(2H)-он	547,11
725	 (S)-5-((1-(2-((4-(5-(Трет-бутил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)сульфоніл)етокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	548,22
726	 (S)-4-(трифторметил)-5-((1-(2-((4-(5-(трифторметил)тіазол-2-іл)піперазин-1-іл)сульфоніл)етокси)пропан-2-іл)аміно)піридазин-3(2H)-он	565,20
727	 (S)-4-Бром-5-((1-(3-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксoproпокси)бутан-2-іл)окси)піридазин-3(2H)-он	515,07

Таблиця Е11 (продовження)

Приклад №	Структура	МС (M+H) ⁺
728	 (S)-4-(трифторметил)-5-((1-(2-((4-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)сульфоніл)етокси)пропан-2-іл)окси)піридазин-3(2H)-он	561,13
729	 (S)-4-хлор-5-((1-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)тіазол-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)окси)піридазин-3(2H)-он	496,10
730	 (S)-4-Бром-5-((1-(3-оксо-3-(4-(5-(трифторметил)тіазол-2-іл)піперазин-1-іл)пропокси)пропан-2-іл)окси)піридазин-3(2H)-он	540,10
731	 (S)-4-хлор-5-((1-(2-((4-(5-(трифторметил)тіазол-2-іл)піперазин-1-іл)сульфоніл)етокси)пропан-2-іл)аміно)піридазин-3(2H)-он	531,00

Таблиця Е11 (продовження)

Приклад №	Структура	МС (M+H) ⁺
732	 (S)-4-Бром-5-((1-(2-((4-(5-(трифторметил)тіазол-2-іл)піперазин-1-іл)сульфоніл)етокси)пропан-2-іл)аміно)піридазин-3(2H)-он	575,00
733	 (S)-5-((1-(3-(4-(5-метилтіазол-2-іл)піперазин-1-іл)-3-оксипропокси)пропан-2-іл)аміно)-4-(трифторметил)піридазин-3(2H)-он	475,20

#Абсолютна стереохімія довільно визначена.

- 5 *Абсолютна стереохімія була визначена на основі рентгенівської кристалічної структури білка, отриманої в прикладі 18, ізомеру В, яка підтвердила (S)-абсолютну стереохімію і, як було виявлено, є більш активним енантіомером.

Приклад А. Ферментний аналіз на інгібування PARP7

- Зсув зонда А, біотинілювання зонда, який зв'язується з активним сайтом TIPARP, вимірювали за допомогою аналізу перенесення енергії часороздільної флуоресценції (TR-FRET). 20 нл кривої доза-відповідь кожної тестованої сполуки наносили на чорні 384-лункові планшети ProxiPlate з полістиролу (Perkin Elmer) з використанням Mosquito (TTP Labtech). Реакції проводили в об'ємі 8 мкл, додаючи 6 мкл TIPARP і зонда А в буфері для аналізу (20 mM HEPES pH = 8, 100 mM NaCl, 0,1 % бичачий сироватковий альбумін, 2 mM DTT і 0,002 % Tween20), інкубуючи з тестованою сполукою при 25 °C протягом 30 хв, потім додавали 2 мкл ULight-anti 6xHis і стрептавідину, міченого LANCE Eu-W1024 (Perkin Elmer). Кінцеві концентрації TIPARP і зонда А становили 6 нМ і 2 нМ, відповідно. Кінцева концентрація стрептавідину, міченого ULight-anti 6xHis і LANCE Eu-W1024, становила 4 нМ і 0,25 нМ, відповідно. Реакційні суміші інкубували при 25 °C протягом додаткових 30 хвилин, потім зчитували на планшет-рідері Envision, обладнаному верхнім дзеркалом LANCE/DELFIА (Perkin Elmer), використовуючи збудження 320 нм і випускання 615 нм і 665 нм з затримкою 90 мкс. Відношення емісії 665/615 нм розраховували для кожної лунки, щоб визначити кількість комплексу TIPARP і зонда А в кожній лунці. Контрольні лунки, що містять негативний контроль 0,25 % носія ДМСО або позитивний контроль 100 мкМ прикладу 190, використовували для розрахунку % інгібування, як описано нижче:

$$\% \text{ інгібування} = 100 \times \frac{\text{TRF}_{\text{cmpd}} - \text{TRF}_{\text{min}}}{\text{TRF}_{\text{max}} - \text{TRF}_{\text{min}}},$$

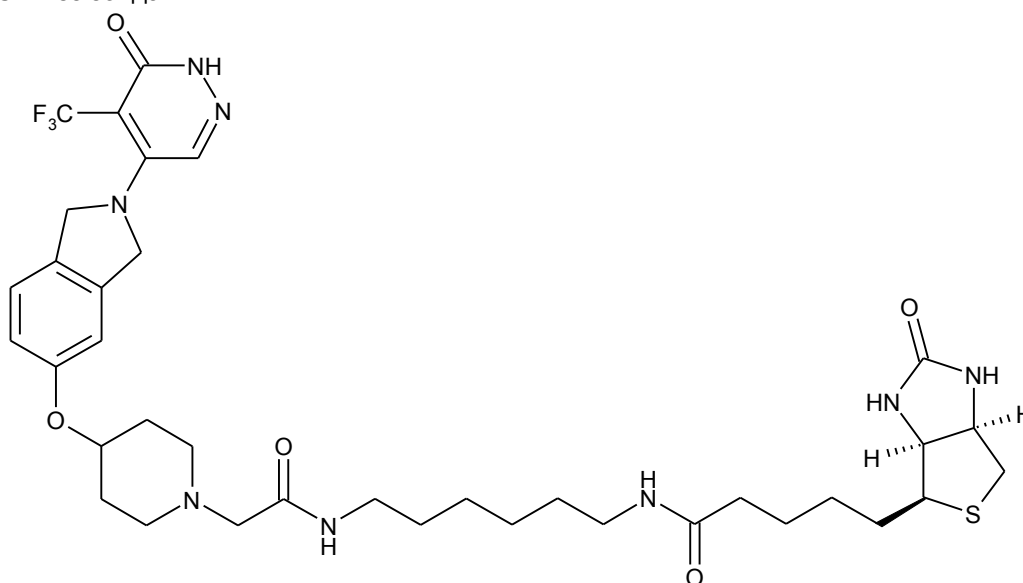
де TRF_{compd} являє собою відношення TR-FRET для обробленої сполукою лунки, TRF_{min} являє собою відношення TR-FRET з лунки позитивного контролю, обробленої прикладом 190, і TRF_{max} являє собою відношення TR-FRET з лунки з негативним контролем, обробленої ДМСО.

Значення % інгібування були нанесені на графік як функція концентрації сполуки, і для отримання значень IC_{50} була застосована наступна 4-параметрична підгонка:

$$Y = \text{низ} + \frac{(\text{верх} - \text{низ})}{\left(1 + \left(\frac{X}{IC_{50}}\right)^{\text{Коефіцієнт Гілла}}\right)}$$

де верх і низ зазвичай можуть плавати, але можуть бути зафіксовані на 100 або 0 відповідно при підборі з 3 параметрами. Коефіцієнт Гілла зазвичай може бути плаваючим, але також може бути зафіксований на рівні 1 при підгонці з 3 параметрами. Y являє собою % інгібування, X являє собою концентрацію сполуки.

Синтез зонда А



Стадія 1: 5-(5-гідрокси-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин 5-хлор-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (2,8 г, 8,52 ммоль, 1,00 екв.), 2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-олу гідроброміду (4,27 г, 19,76 ммоль, 1,00 екв.) і TEA (10 мл) в етанолі (40 мл) перемішували протягом 1 год при 60 °C. Отриманий розчин екстрагували 2 x 100 мл етилацетату, і органічні шари об'єднували і концентрували при зниженому тиску з отриманням 4,5 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС :[M+H]⁺ 428,23.

Стадія 2: трет-бутил-4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл]окси)піперидин-1-карбоксилату

Розчин 5-(5-гідрокси-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (4,5 г, 10,53 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил-4-йодпіперидин-1-карбоксилату (20 г, 64,28 ммоль, 8,00 екв.), карбонату калію (15 г, 108,53 ммоль, 10,00 екв.) і ДМФА (50 мл) перемішували протягом 2 днів при 80 °C. Отриманий розчин екстрагували 2 x 200 мл етилацетату, і органічні шари об'єднували і концентрували при зниженому тиску. Залишок наносили на силікагелеву колонку, елюючи етилацетатом/петролейним етером, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (2 г, 31 %) у вигляді жовтої олії. РХ-МС :[M+H]⁺ 611,15.

Стадія 3: 5-[5-(Піперидин-4-ілокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-он

Розчин трет-бутил-4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл]окси)піперидин-1-карбоксилату (2 г, 3,27 ммоль, 1,00 екв.), діоксану/HCl (5 мл) і діоксану (45 мл) перемішували протягом 6 год при 25 °C.

Отриману в результаті суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок наносили на колонку з силікагелем і елюювали етилацетат/петролейним етером з отриманням 1 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС :[M+H]⁺ 511,28.

Стадія 4: трет-бутил-2-[4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл]окси)піперидин-1-іл]ацетат

Розчин 5-[5-(піперидин-4-ілокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл]-4-(трифторметил)-2-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-2,3-дигідропіридазин-3-ону (1 г, 1,96 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил-2-хлорацетату (450 мг, 2,99 ммоль, 3,00 екв.), DIPEA (5 мл) і дихлорметану (10 мл) перемішували протягом ночі при 25 °С. Залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (540 мг, 44 %) у вигляді жовтої олії. РХ-МС :[M+H]⁺ 625,20.

Стадія 5: 2-[4-([2-[6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл]окси)піперидин-1-іл]гідрохлорид

Розчин трет-бутил-2-[4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл]окси)піперидин-1-іл]ацетату (540 мг, 0,86 ммоль, 1,00 екв.) і діоксану/HCl (8 мл) перемішували протягом ночі при 25 °С. Отриману в результаті суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням 200 мг (53 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС :[M+H]⁺ 439,31.

Стадія 6. Трет-бутил-N-(6-[5-[(3aS,4S,6aR)-2-оксо-гексагідро-1H-тієно[3,4-d]імідазолідиніл-4-іл]пентанамідо]гексил)карбамат

Розчин 5-[(3aS,4S,6aR)-2-оксо-гексагідро-1H-тієно[3,4-d]імідазолідиніл-4-іл]пентанової кислоти (реагент був придбаний у торговельної компанії Beijing Dragon Rui, 976 мг, 3,99 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (1,55 г, 11,99 ммоль, 3,00 екв.), NATU (1,82 г, 4,79 ммоль, 1,20 екв.), трет-бутил-N-(6-аміногексил)карбамату (864 мг, 3,99 ммоль, 1,00 екв.) в ДМФА (15 мл) перемішували протягом ночі при 25 °С. Потім реакційну суміш погасили додаванням 50 мл води. Тверді речовини збирали фільтрацією з отриманням 1,5 г (85 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС :[M+H]⁺ 443,26.

Стадія 7: 5-[(3aS,4S,6aR)-2-оксо-гексагідро-1H-тієно[3,4-d]імідазолідиніл-4-іл]-N-(6-аміногексил)пентанаміду гідрохлорид

Розчин трет-бутил-N-(6-[5-[(3aS,4S,6aR)-2-оксо-гексагідро-1H-тієно[3,4-d]імідазолідиніл-4-іл]пентанамідо]гексил)карбамату (800 мг, 1,81 ммоль, 1,00 екв.) в хлороводні/діоксані (20 мл) перемішували протягом ночі при 25 °С. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням 600 мг (88 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеної олії сірого кольору. РХ-МС :[M+H]⁺ 343,21.

Стадія 8. 5-[(3aS,4S,6aR)-2-оксо-гексагідро-1H-тієно[3,4-d]імідазолідиніл-4-іл]-N-(6-[2-[4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл]окси)піперидин-1-іл]ацетамідо]гексил)пентанамід

Розчин 2-[4-([2-[6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигідропіридазин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл]окси)піперидин-1-іл]гідрохлориду (175 мг, 0,40 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (258 мг, 2,00 ммоль, 5,00 екв.), NATU (228 мг, 0,60 ммоль, 1,50 екв.), 5-[(3aS,4S,6aR)-2-оксо-гексагідро-1H-тієно[3,4-d]імідазолідиніл-4-іл]-N-(6-аміногексил)пентанаміду гідрохлориду (228 мг, 0,60 ммоль, 1,50 екв.) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 4 год при 25 °С. Неочищений продукт очищали С18 обернено-фазною хроматографією, елюючи H₂O/CH₃CN, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (118,3 мг, 39 %). РХ-МС: [M+H]⁺ 763,35.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ: 12,52 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,81 – 7,68 (м, 2H), 7,26 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,91 (дд, J = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 6,45 – 6,39 (м, 1H), 6,36 (с, 1H), 4,91 (д, J = 6,1 Гц, 4H), 4,45 (м, 1H), 4,26 (м, 1H), 4,17 – 4,08 (м, 1H), 3,14 – 2,96 (м, 5H), 2,91 (с, 2H), 2,82 (дд, J = 12,4, 5,1 Гц, 1H), 2,73 – 2,63 (м, 2H), 2,58 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 2,33 (ддд, J = 11,8, 9,4, 3,1 Гц, 2H), 2,11 – 1,90 (м, 4H), 1,76 – 1,54 (м, 3H), 1,57 – 1,20 (м, 13H).

дані IC₅₀ для прикладів сполук наведені нижче в Таблиці А-1 ("+" означає < 0,1 мкМ; "++" означає ≥ 0,1 мкМ < 1 мкМ; і "+++" означає ≥ 1 мкМ).

Таблиця А-1

Дані IC₅₀ для сполук прикладів

Приклад №	IC ₅₀
1	+
2	+

Таблиця А-1 (продовження)

Приклад №	IC ₅₀
3	+
4	+
5	++
6	++
7	++
8	++
9	++
10	++
11	+
12	++
13	+
14	+
15	+
16	++
17	+
18A	++
18B	+
19	+
20	+
21	+
22	+
23	+
24	+
25	+
26	+
27	++
28	+
29	+
30A	+++
30B	+
31	+++
32	+
33	+
34	+
35A	+++
35B	++
36A	+++
36B	+
37	+
38A	+
38B	+
39	+
40	++
41	+
42	+
43	+
44	+
45	+
46	+
47	+
48	+
49	+
50	+
51	+

Таблиця А-1 (продовження)

Приклад №	IC ₅₀
52	+
53	+
54	+
55	+
56A	+
56B	++
57A	++
57B	+
57C	++
57D	++
58	+
59	+
60	++
61	+
62	+
63	+
64A	+++
64B	+
65	+
66	+
67	+
68	+
69	+
70	+
71	++
72A	+
72B	+
73	+
74	+
75	+
76	+
77	+
78	+
79A	+
79B	+
79C	+
79D	+
80A	++
80B	++
81A	++
81B	+++
82A	+
82B	++
83	++
84	++
85	+
86	++
87	+
88	+
89	+
90	+
91	++
92	+
93A	+

Таблиця А-1 (продовження)

Приклад №	IC ₅₀
93B	++
94A	+
94B	+
95A	+
95B	+
96A	+
96B	+
97	+
98	+
99	++
100A	+
100B	+
101	+
102	+
103	++
104	+++
105	++
106	+
107	+
108	++
109	++
110	+
111	++
112A	++
112B	+++
113	+
114	+++
115	+
116	+
117	++
118	+
119	+
120	+++
121A	+
121B	+
122	+
123A	+
123B	+
124	+
125	+
126	+
127	+
128A	+
128B	+
129A	++
129B	+
130	++
131	++
132	++
133	+
134	+++
135	+
136	+
137A	+

Таблиця А-1 (продовження)

Приклад №	IC ₅₀
137В	+
138	+++
139	+
140А	+
140В	++
141А	+
141В	+
141С	++
141D	++
142	+++
143	+++
144А	+
144В	++
145А	+
145В	+
146А	+
146В	+
147А	+
147В	+
147С	++
147D	+
148А	+
148В	++
148С	+
148D	+
149А	+
149В	+
149С	+
149D	+
150	+
151	++
152	++
153	++
154	++
155	++
156	++
157	++
158	++
159	+++
160	+
161	++
162	++
163	+++
164	+
165	+++
166	+++
167	++
168	++
169	+
170	+
171	+++
172	++
173	++
174	+

Таблиця А-1 (продовження)

Приклад №	IC ₅₀
175	+++
176	+++
177	+
178	+
179	++
180	+
181	+
182	+++
183	+++
184	+++
185	+++
186	+++
187	+++
188	++
189	++
190	+
191	+++
192	+
193	+
194	+
195	+
196	+
197	+
198	+
199	+
200	+
201	+
202	+
203	+
204	++
205	+
206	+
207	+++
208	+++
209	+
210	++
211	+
212	++
213	++
214	+
215	+
216	+
217	++
218	+
219	+
220	++
221	+++
222	+
223	+
224	+
225	+
226	+
227	+
228	+

Таблиця А-1 (продовження)

Приклад №	IC ₅₀
229	+
230	++
231	+++
232	+
233	+
234	+
235	+++
236	+
237	+
238	+
239	+++
240	++
241	++
242	++
243	+++
244	++
245	+
246	+++
247	+++
248	+++
249	++
250	++
251	+++
252	+
253	++
254	++
255	+++
256	+++
257	+++
258	+++
259	+++
260	+
261	++
262	+++
263	+
264	+++
265	+
266	+
267	+
268	+
269	+
270	+
271	+
272	+++
273	+
274	+
275	+++
276	+++
277	++
278	++
279	+
280	++
281	++
282	++

Таблиця А-1 (продовження)

Приклад №	IC ₅₀
283	++
284	+
285	+
286	+
287	+++
288	+
289	+
290	++
291	++
292	+++
293	+++
294	+
295	++
296	++
297	++
298	+
299	+
300	++
301	++
302	++
303	+
304	+
305	+
306	+
307	++
308	++
309	++
310	+++
311	++
312	++
313	+
314	++
315	++
316	++
317	++
318	++
319	++
320	+
321	+
322	++
323	+
324	++
325	++
326	+
327	++
328	+
329	+
330	+++
331	+
332	++
333	+
334	++
335	++
336	+

Таблиця А-1 (продовження)

Приклад №	IC ₅₀
337	+
338	+
339	+
340	+
341	+
342	+++
343	+++
344	++
345	+++
346	+
347	+
348	+
349	+
350	++
351	++
352	+
353	+
354	++
355	+
356	++
357	+
358	+
359	+
360	+++
361	+
362	++
363	+++
364	+++
365	+
366	+
367	+
368	+
369	++
370	+
371	++
372	+++
373	+
374	+
375	+
376	+
377	+
378	+
379	+
380	+
381	+
382	+
383	+
384	+
385	++
386	+
387	+++
388	+
389	++
390	+

Таблиця А-1 (продовження)

Приклад №	IC ₅₀
391	+++
392	+
393	++
394	+
395	+
396	+++
397	+
398	+
399	++
400	+
401	+
402	+
403	+
404	++
405	+
406	+++
407	+
408	+
409	++
410	+
411	+
412	+
413	+
414	++
415	+
416	++
417	++
418	+++
419	+
420	+++
421	++
422	+++
423	+
424	+++
425	+++
426	+
427	+
428	++
429	+
430	++
431	+
432	++
433	+
434	+++
435	+
436	++
437	+
438	+++
439	+
440	+
441	+
442	+
443	+
444	+

Таблиця А-1 (продовження)

Приклад №	IC ₅₀
445	+
446	+
447	+
448	++
449	++
450	+
451	++
452	+
453	+
454	+
455	+
456	+
457	+
458	+
459	++
460	+
461	+
462	+
463	+
464	+++
465	+
466	+
467	+
468	+
469	+
470	+
471	+
472	+++
473	+
474	+
475	+
476	++
477	+
478	++
479	++
480	+
481	+
482	+
483	+
484	+
485	+
486	+
487	++
488	+
489	+++
490	+
491	+
492	+
493	+
494	+
495	+
496	+
497	+++
498	+++

Таблиця А-1 (продовження)

Приклад №	IC ₅₀
499	+
500	+
501	+
502	+++
503	+
504	+
505	+
506	+
507	+
508	+
509	+
510	+
511	+
512	+
513A	+
513B	++
514A	+++
514B	+
515A	+++
515B	+
516	+
517	+
518A	+++
518B	+
519	+
520	+
521	+
522	+
523	+
524	++
525	+
526	++
527A	+
527B	+++
528A	+
528B	+
529	+
530A	+
530B	++
530C	++
530D	+
531	+
532A	+
532B	++
533	+
534	+
535	+
536	+
537A	+++
537B	+
538A	++
538B	+
539A	+
539B	++

Таблица А-1 (продовження)

Приклад №	IC ₅₀
539C	+
539D	++
540	++
541	+
542	+
543A	+
543B	+
543C	+
543D	++
544A	+
544B	++
544C	+
544D	++
545A	++
545B	++
545C	+
545D	+
546A	+
546B	+
546C	+
546D	+
547	+
548	+
549	+
550	+
551	+
552	+
553	+
554	+
555	+
556	++
557	+
558	+
559	+
560A	+
560B	++
560C	+
560D	++
561	+
562	+
563	+
564	+
565A	++
565B	++
565C	+
565D	+
566A	+++
566B	+++
566C	++
566D	+++
567A	+
567B	+
567C	+
567D	+

Таблиця А-1 (продовження)

Приклад №	IC ₅₀
568A	+
568B	+
568C	+
568D	+
569	++
570A	+
570B	++
571A	+
571B	++
571C	+++
571D	++
572A	+
572B	++
573A	+
573B	+
573C	+
573D	+
574A	++
574B	++
574C	+
574D	+
575A	+++
575B	+++
575C	++
575D	+++
576A	+
576B	+
577A	+
577B	+
578A	+
578B	+
579	+
580A	++
580B	++
580C	+
580D	+
581A	+
581B	+
581C	+
581D	+
582A	+++
582B	++
582C	+++
582D	+++
583A	+
583B	+++
584	+
585	+
586	+
587	+
588	+
589	+
590	+
591A	+

Таблиця А-1 (продовження)

Приклад №	IC ₅₀
591В	+
592	+
593	+
594	+
595	+
596	+
597	+
598	+
599	+
600	+
601	+
602	+
603	+
604	+
605	+
606	+
607	+
608	+
609	+
610	+
611	+
612А	+
612В	+
612С	+++
612D	+++
613	+
614А	+++
614В	+
614С	+
614D	+
615	++
616	+
617А	+
617В	+
618	+
619А	+
619В	+
620	+
621А	++
621В	+
622	+
623	+
624	+
625	+
626	+
627	+
628	+++
629	+
630	+++
631	+
632	+
633	+
634	+
635	+

Таблиця А-1 (продовження)

Приклад №	IC ₅₀
636	++
637	+
638	++
639	+++
640	+
641	++
642	++
643	+
644	+
645	+
646	+
647	+
648	+++
649	+
650	+
651	+
652	+
653	+++
654	+
655	+
656	+
657	+
658	+
659	+
660	+
661	+
662	+
663	+
664	+
665	+
666	+
667	+++
668	+
669	+
670	+
671	+
672	++
673	+
674	+
675	+
676	+
677	+
678	+
679	+
680	+
681	+
682	+
683	+
684	+
685	+
686	+
687	+
688	+
689	++

Таблиця А-1 (продовження)

Приклад №	IC ₅₀
690	+
691	+
692	++
693	+
694	
695	+
696	+
697	++
698	+
699	+
700	+
701	+
702	+
703	++
704	+
705	++
706	+
707	+
708	+
709	+
710	++
711	+
712	+
713	+
714	+
715	+
716	+
717	+
718	+
719	+
720	+
721	+
722	+
723	+
724	+
725	+
726	+
727	+
728	+
729	++
730	++
731	+
732	+
733	+

Приклад В: Ампліфікація PARP7 при різних типах раку

- 5 Фіг. 1 ілюструє, що ампліфікація PARP7 відбувається при раку з найбільшою частотою в легенях, стравоході, яєчниках, шийному відділі, а також в голові та шиї (верхній травний тракт). Фіг. 1А ілюструє ампліфікацію PARP7 в зразках первинної пухлини TCGA. Наведені тут результати повністю або частково засновані на загальнодоступних даних, отриманих від TCGA Research Network: <https://www.cancer.gov/tcga>. Програма «Атлас геному раку» збрала, охарактеризувала і проаналізувала зразки раку з більше ніж 11000 первинних форм раку і

зіставила нормальні зразки, які охоплюють 33 типи раку. Ген PARP7 розташований на хромосомі 3 (3q25) в області, яка часто ампліфікує при злоякісних пухлинах плоскоклітинної гістології (Gao et al. 2013, Cerami et al. 2012). Див. також: Gao et al., Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. Sci. Signal, 6, pl1 (2013); i Cerami et al., The cBio Cancer Genomics Portal: An Open Platform for Exploring Multidimensional Cancer Genomics Data. Cancer Discov 2, 401-4 (2012).

Фіг. 1В ілюструє, що ампліфікації числа копій PARP7 відповідають підвищеним рівням експресії мРНК PARP7 в зразках плоскоклітинної пухлини легені TCGA. Зразки пацієнтів включали 198 зразків із диплоїдом, 234 зразка з коефіцієнтом ампліфікації > 1 і 92 з коефіцієнтом ампліфікації > 2.

Приклад С: Інгібування зростання ракових клітин обробкою інгібіторами PARP7

Фіг. 2 ілюструє дозозалежне зниження зростання клітин раку легень NCI-H1373. Таблиця А-2 і таблиця А-3 (нижче) представляють концентрацію, яка викликає 50 % інгібування зростання (GI₅₀) у панелі ліній ракових клітин зі сполукою 18В і сполукою 561. Клітини висівали в 384-лункові планшети з заздалегідь заданою щільністю в середовищі, що містить фетальну бичачу сироватку. Клітини обробляли сполукою або несучим середовищем (ДМСО) через 24 години і збирали планшети нульового дня для аналізу. Планшети з тестованою сполукою інкубували безперервно протягом 72 годин (Таблиця А-2) або 144 годин (Таблиця А-3). Зростання клітин оцінювали за допомогою люмінесцентного аналізу життєздатності клітин (CellTiter-Glo, Promega). GI₅₀ визначали шляхом коригування кількості клітин в нульовий момент часу (час обробки) і побудови даних як відсотка зростання відносно клітин, оброблених несучим середовищем.

Дані GI₅₀ для прикладу сполуки наведені нижче в Таблиці А-2 ("+" означає < 0,1 мкМ; "++" означає ≥ 0,1 мкМ і < 1 мкМ; і "+++" означає ≥ 1 мкМ).

Таблиця А-2

Інгібування зростання в різних лініях ракових клітин

Клітинна лінія	Первинна локалізація	Гістологічний підтип	GI ₅₀ сполуки 18В
JHOS-2	яєчник	аденокарцинома	+
NCI-H1373	легеня	аденокарцинома	+
SCC-25	верхній травний тракт	плоскоклітинна карцинома	+
TE-8	стравохід	плоскоклітинна карцинома	+
NCI-H2347	легеня	аденокарцинома	+
TYK-nu	яєчник	недиференційована карцинома	+
COLO-680N	стравохід	плоскоклітинна карцинома	+
NCI-H1437	легеня	аденокарцинома	+
T3M-10	легеня	великоклітинна карцинома	+
HCC1937	молочна залоза	протокова карцинома	+
EFE-184	ендометрій	не вказано	+
Paпс 03.27	підшлункова залоза	протокова карцинома	+
CAL 27	верхній травний тракт	плоскоклітинна карцинома	+
EBC-1	легеня	плоскоклітинна карцинома	+
YD-10B	верхній травний тракт	плоскоклітинна карцинома	+
YH-13	центральна нервова система	астроцитом IV ступеню	+
NCI-H596	легеня	змішана залозисто-плоскоклітинна карцинома	+
NCI-H1963	легеня	дрібноклітинна карцинома	+
TUHR10TKB	нирка	не вказано	+
NCI-H647	легеня	змішана залозисто-плоскоклітинна карцинома	+
GSU	шлунок	аденокарцинома	+
IA-LM	легеня	великоклітинна карцинома	+
MDA-MB-468	молочна залоза	не вказано	+
SW 900	легеня	плоскоклітинна карцинома	+
NCI-H1930	легеня	дрібноклітинна карцинома	+

Таблиця А-2 (продовження)

Клітинна лінія	Первинна локалізація	Гістологічний підтип	GI ₅₀ сполуки 18В
Caki-1	нирка	світлоклітинна нирково-клітинна карцинома	+
HCC1599	молочна залоза	протокова карцинома	++
HCC-2279	легеня	аденокарцинома	++
LXF-289	легеня	аденокарцинома	++
OVISe	яєчник	світлоклітинна карцинома	++
Hs 578T	молочна залоза	протокова карцинома	++
HCC1187	молочна залоза	протокова карцинома	++
COR-L105	легеня	аденокарцинома	++
NCI-H2066	легеня	дрібноклітинна карцинома	++
HCC827	легеня	аденокарцинома	++
SK-BR-3	молочна залоза	не вказано	++
HCC-1195	легеня	змішана залозисто-плоскоклітинна карцинома	++
CFPAC-1	підшлункова залоза	протокова карцинома	++
NCI-H1975	легеня	недрібноклітинна карцинома	++
HDQ-P1	молочна залоза	протокова карцинома	++
NCI-H2081	легеня	не вказано	++
KMBC-2	сечовипускальний канал	не вказано	++
NCI-H2228	легеня	аденокарцинома	++
LS123	товста кишка	аденокарцинома	++
KMRC-3	нирка	світлоклітинна нирково-клітинна карцинома	++
LUDLU-1	легеня	плоскоклітинна карцинома	++
SNU-719	шлунок	не вказано	++
SW620	товста кишка	аденокарцинома	++
EN	ендометрій	не вказано	++
GSS	шлунок	аденокарцинома	++
FaDu	верхній травний тракт	плоскоклітинна карцинома	++
NCI-H441	легеня	аденокарцинома	++

NT: Не тестували.

Таблиця А-3

Інгібування зростання в різних лініях ракових клітин зі сполукою 561

Клітинна лінія	Тип раку	GI ₅₀ сполуки 561
TYK-nu	низькодиференційована аденокарцинома яєчників	+
Caki-1	світлоклітинна нирково-клітинна карцинома	+
SCC-25	плоскоклітинна карцинома язика	+
GCT	недиференційована плеоморфна саркома	+
NCI-H647	залозисто-плоскоклітинна карцинома легені	+
NCI-H1373	аденокарцинома легені	+
EBC-1	плоскоклітинна карцинома легені	+
NCI-H2347	аденокарцинома легені	+
Paпс 03.27	аденокарцинома підшлункової залози	+
HCC827	аденокарцинома легені	+
TUHR10TKB	нирковоклітинна карцинома	+
IA-LM	великоклітинна карцинома легені	+

Таблиця А-3 (продовження)

Клітинна лінія	Тип раку	GI ₅₀ сполуки 561
CFPAC-1	протокова аденокарцинома підшлункової залози	++
COR-L105	аденокарцинома легені	++
SW900	плоскоклітинна карцинома легені	++
NCI-H2066	плоскоклітинна карцинома легені	+++
TE-11	плоскоклітинна карцинома стравоходу	+++
MSTO-211H	двофазна мезотеліома	+++
NCI-H2009	аденокарцинома легені	+++
SK-LU-1	аденокарцинома легені	+++
NCI-H2087	аденокарцинома легені	+++
NCI-H1930	дрібноклітинна карцинома легені	+++
H4	нейроглиома	+++
LN-18	гліобластома	+++
CAL-27	плоскоклітинна карцинома язика	+++
A101D	меланома	+++
ACC-MESO-1	мезотеліома	+++
AGS	аденокарцинома шлунку	+++
COLO 680N	плоскоклітинна карцинома стравоходу	+++
HCC1954	протокова карцинома молочної залози	+++
HPAF-II	аденокарцинома підшлункової залози	+++
HT-1080	фібросаркома	+++
KALS-1	гліобластома	+++
KMBC-2	карцинома сечового міхура	+++
KMRC-3	світлоклітинна ниркова карцинома	+++
MCAS	муциозна цистаденокарцинома яєчників	+++
MDA-MB-468	аденокарцинома молочної залози	+++
NCI-H1437	аденокарцинома легені	+++
NCI-H1648	аденокарцинома легені	+++
NCI-H1944	аденокарцинома легені	+++
NCI-H1963	дрібноклітинна карцинома легені	+++
NCI-H2291	аденокарцинома легені	+++
NCI-H2444	недрібноклітинний рак легені	+++
NCI-H441	папілярна аденокарцинома легені	+++
NUGC-3	аденокарцинома шлунку	+++
SCaBER	плоскоклітинна карцинома сечового міхура	+++
SF126	мультиформна гліобластома	+++
SK-MEL-2	злоякісна меланома	+++
SK-MES-1	плоскоклітинна карцинома легені	+++
SNU-840	злоякісна пухлина Бреннера яєчників	+++
T84	аденокарцинома товстої кишки	+++
YD-10B	плоскоклітинна карцинома язика	+++

Приклад D: Індукція рівня бета-інтерферону шляхом лікування інгібіторами PARP7

- 5 Фіг. 3 ілюстрована індукція рівнів інтерферону-бета (IFN- β) інгібіторами PARP7 клітинами раку товстої кишки миші CT26 і макрофагами миші RAW264.7 в присутності агоніста STING, DMXAA. Клітини CT26 поміщали в 96-лунковий планшет і залишали для прикріплення протягом ночі. Клітини спільно обробляли дозою-титруванням інгібітора PARP7 і 50 мкг/мл DMXAA протягом 24 годин, супернатант збирали і негайно обробляли за допомогою твердофазного ІФА (Invivogen, lueh-mifnb) відповідно до інструкції набору. Межа виявлення визначається як 2х
- 10 найменша концентрація стандартної кривої (LOD = 16 пг/мл). Концентрації IFN- β , інтерпольовані за стандартною кривою, і нелінійний регресійний аналіз виконували з використанням 4-параметричної підгонки (змінний кутовий коефіцієнт) в GraphPad Prism.

Приклад E: Індукція фосфорилування STAT1 обробкою інгібіторами PARP7

- 15 Фіг. 4 ілюструє індукцію фосфорилування STAT1 інгібітором PARP7 в клітинах раку товстої кишки миші CT26 і макрофагах миші RAW264.7. Клітини CT26 поміщали в 6-лункові чашки і

залишали для прикріплення протягом ночі. Клітини обробляли інгібітором PARP7 (максимальна доза 5 мкМ, серійне розведення 1:3) або бета-інтерфероном (10 нг/мл) протягом 24 годин перед збором шляхом зіскоблювання на лід у буфері для лізису RIPA (Millipore, 20-188) з HALT-протеазою і інгібітором фосфатази (Thermo, 78444). Лізати (30 мкг) піддавали вестерн-блоту з використанням розбавлених первинних антитіл 1:1000 (Cell Signaling Technologies, 9167, 9172 і 5174). Після промивання TBST блоти інкубували із вторинним антитілом (Licor, 926-32211), розведеним у співвідношенні 1:15000 в блокувальному буфері, а потім сканували з використанням Licor Odyssey CLx Imager.

Приклад F: Проліферація клітин CT26 в присутності інгібіторів PARP7

Фіг. 5 ілюструє, що інгібітори PARP7 не інгібує проліферацію клітин CT26 *in vitro*. Клітини CT26 висівали в 384-лунковий планшет і залишали для прилипання протягом декількох годин перед обробкою сполукою 18B. Клітини інкубували зі сполукою протягом 4 днів перед обробкою реагентом CellTiter-Glo (Promega). Люмінесценцію вимірювали за допомогою Perkin Elmer Envision, і відсоток інгібування розраховували з використанням середнього значення носія (ДМСО) як 0 % інгібування. Аналіз методом нелінійної регресії виконували з використанням 4-параметричної підгонки (змінний кутовий коефіцієнт) у GraphPad Prism.

Приклад G: Інгібування зростання пухлини обробкою інгібіторами PARP7

Фіг. 6 ілюструє, що інгібітори PARP7 значно знижують зростання пухлини в сингенних моделях мишей (A) CT26 і (B) 4T1. Для дослідження CT26 мишам BALB/c підшкірно в правий бік інокулювали клітини CT26 для розвитку пухлини. Через чотири дні після інокуляції пухлини 36 мишей з розміром пухлини в діапазоні від 40-55 мм³ (середній розмір пухлини 47 мм³) вибирали і розділяли на 3 групи з використанням стратифікованою рандомізації по 12 мишей в кожній групі на основі їх об'єму пухлини. Лікування починали з наступного дня після рандомізації (визначали день рандомізації як день 0) і обробляли несучим середовищем (0,5 % метилцелюлоза + 0,2 % Tween 80), сполукою 98 (500 мг / кг SC QD*21 день), сполукою 93A (100 мг/кг SC BID*21 день), відповідно. Розміри пухлини вимірювали три рази на тиждень під час лікування. Усі дослідження було припинено на 21 день.

Для дослідження 4T1 самиць мишей BALB/c ортотопічно інокулювали в жирову подушку молочної залози клітинами 4T1-luc2-1A4 для розвитку пухлини. Через п'ять днів після інокуляції пухлини 45 мишей з розміром пухлини в діапазоні від 63-88 мм³ (середній розмір пухлини 67 мм³) вибирали і розділяли на 3 групи з використанням стратифікованої рандомізації по 15 мишей в кожній групі на основі їх об'єму пухлини. Лікування починали з наступного дня після рандомізації (визначали день рандомізації як D0) та обробляли несучим середовищем (0,5 % метилцелюлоза + 0,2 % Tween 80), сполукою 98 (500 мг/кг SC QD*21 день), сполукою 93A (100 мг/кг SC BID*21 день), відповідно. Розміри пухлини вимірювали три рази на тиждень під час лікування. Усі дослідження було припинено на D20.

На графік наносили середній об'єм пухлини і SEM для обох досліджень. Статистична значущість, розрахована з використанням двосторонніх непарних t-критеріїв, в яких кожну експериментальну групу порівнювали з контролем-несучим середовищем, позначена зірочкою. Статистичні дані проводили по групах із втратою менше 20 % тварин (D21 для CT26, D17 для 4T1).

Приклад H: Інгібування зростання пухлини пероральним введенням інгібітора PARP7

Дія сполуки 561 на зростання пухлини вивчали на ксенотрансплантаті раку легень людини NCI-H1373 і сингенній моделі раку товстої кишки CT26 миші.

Для дослідження NCI-H1373 мишам SCID підшкірно в правий бік інокулювали клітини NCI-H1373 для розвитку пухлини. Через 5 днів зростання пухлини мишей з пухлинами 89–148 мм³ рандомізували в групи лікування із середнім об'ємом пухлини 121 мм³. Лікування починали на наступний день після рандомізації (день рандомізації визначали як день 0) і обробляли несучим середовищем (50 % лабразол) або сполукою 561 (62,5, 125, 250 і 500 мг/кг) один раз на день протягом 28 днів через шлунковий зонд. Об'єм пухлини визначали штангенциркулем кожні 2–3 дні. На графік наносили середній об'єм пухлини і SEM. QD: один раз на день; PO: пероральним введенням. Статистична значущість розраховується з використанням двофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з подальшими пост-тестами Бонферроні, в яких групи обробки порівнювали з контролем несучого середовища (**** P < 0,0001). Фіг. 7A ілюструє, що введення інгібітора PARP7 зі сполуки 561 один раз на день значно знижує зростання пухлини в ксенотрансплантаті раку легень людини NCI-H1373. У моделі клітин раку легень людини NCI-H1373 на мишах сполука 561 в дозах від 62,5 до 500 мг/кг, які вводяться один раз на день протягом 28 днів, викликала повну регресію пухлини при всіх рівнях доз.

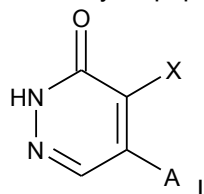
Для дослідження CT26 мишам BALB/c підшкірно в правий бік інокулювали клітини CT26 для розвитку пухлини. Після 5 днів інокуляції клітин мишей з пухлинами 36–79 мм³ рандомізовані в

групи лікування із середнім об'ємом пухлини 54 мм³. Лікування починали з наступного дня після рандомізації (день рандомізації визначався як день 0) і обробляли несучим середовищем (25 або 50 % лабразола) або сполукою 561 BID (2 рази на день кожні 12 годин) в дозах від 125 до 500 мг/кг або QD (один раз на день) в дозі 500 мг/кг протягом 21 дня через пероральний зонд або підшкірно голкою. Об'єм пухлини визначали штангенциркулем кожні 2–3 дні. На графік наносили середній об'єм пухлини і SEM. BID: два рази на день; PO: пероральним введенням; QD: один раз на день; SC: підшкірно. Перші дві дози несучого середовища і сполуки 561 500 мг/кг в групах QD вводили підшкірної ін'єкцією. Статистичний аналіз інгібування зростання пухлини (TGI) виконували, коли щонайменше 8 з 10 мишей залишалися в групі несучого середовища (день 16). Статистична значущість розраховується з використанням двофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з подальшими пост-тестами Бонферроні, в яких групи обробки порівнювали з контролем несучого середовища (**** P < 0,0001). Фіг.7В ілюструє, що введення інгібітора PARP7 сполуки 561 один або два рази на день значно знижує зростання пухлини в сингенній моделі раку товстої кишки миші CT26.

Для фахівців у цій області техніки з попереднього опису будуть очевидні різні модифікації винаходу, на додаток до описаних у цьому документі. Також мається на увазі, що такі модифікації входять в обсяг прикладеної формули винаходу. Кожне згадування, зокрема, всі патенти, патентні заявки і публікації, цитовані в цій заявці, включені в даний документ в усій повноті в якості посилання.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

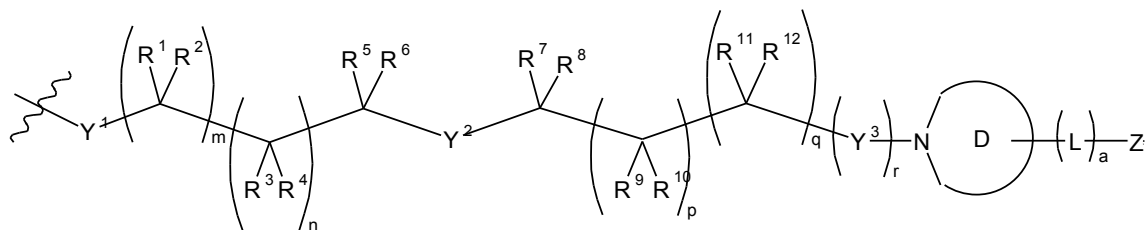
1. Сполука формули I



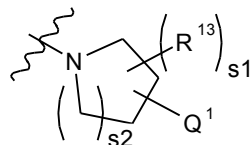
або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій:

X являє собою Cl, Br, CH₃, CF₃, CN, OCH₃, етил, циклопропіл, SCH₃ або ізопропіл;

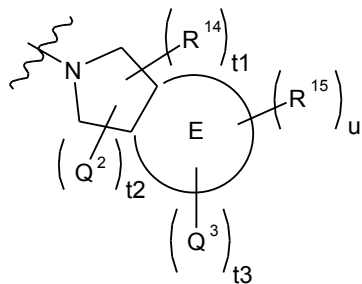
A являє собою групу, що має формулу, вибрану з (A-1), (A-2) і (A-3):



(A-1)



, (A-2)



, (A-3);

Y^1 , Y^2 і Y^3 , кожний незалежно, вибрані з O, S, NR^Y , $C(=O)$, $C(=O)O$, $C(=O)NR^Y$, $S(=O)$, $S(=O)_2$, $S(=O)NR^Y$, $S(=O)_2NR^Y$ або $NR^YC(=O)NR^Y$, причому кожний R^Y незалежно являє собою H або C_{1-4} алкіл;

5 L являє собою C_{1-3} алкілен, O, S, NR^Y , $C(=O)$, $C(=O)O$, $C(=O)NR^Y$, $S(=O)$, $S(=O)NR^Y$ або $NR^YC(=O)NR^Y$;

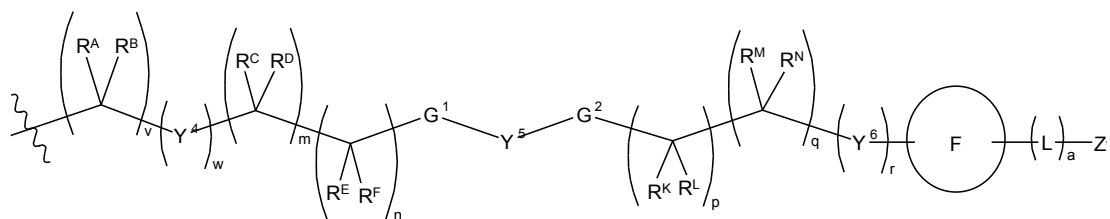
Z являє собою H, Cu^Z , галоген, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{1-6} галогеналкіл, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ і $S(O)_2NR^cR^d$; де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл і C_{1-6} галогеналкіл із Z, кожний необов'язково, заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з Cu^Z , галогену, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ і $S(O)_2NR^cR^d$;

15 Cu^Z вибраний з C_{6-10} арилу, C_{3-7} циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу і 4-10-членного гетероциклоалкілу, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ і $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, де алкіл, C_{2-6} алкеніл і C_{2-6} алкініл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ і $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

25 кільце D являє собою моноциклічну або поліциклічну 4-10-членну гетероциклоалкільную групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ і $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, де цей C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл і C_{2-6} алкініл, кожний необов'язково, заміщені 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними з галогену, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ і $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

30 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} і R^{12} , кожний незалежно, вибрані з H, галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{6-10} арилу, C_{3-7} циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкілу, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-4} алкілу, 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкілу, 4-10-членного гетероциклоалкіл- C_{1-4} алкілу, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ і $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл, 5-10-членний гетероарил- C_{1-4} алкіл і 4-10-членний гетероциклоалкіл- C_{1-4} алкіл із зазначених R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} і R^{12} , кожний необов'язково, заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ і $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

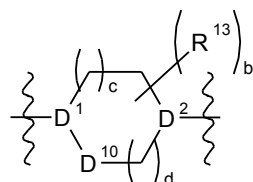
- або R^1 і R^3 разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють C_{5-10} циклоалкільне кільце або 5-10-членне гетероциклоалкільне кільце, кожне з яких необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ і $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;
- або R^3 і R^5 разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють C_{5-10} циклоалкільне кільце або 5-10-членне гетероциклоалкільне кільце, кожне з яких необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ і $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;
- або R^7 і R^9 разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють C_{5-10} циклоалкільне кільце або 5-10-членне гетероциклоалкільне кільце, кожне з яких необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ і $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;
- або R^9 і R^{11} разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють C_{5-10} циклоалкільне кільце або 5-10-членне гетероциклоалкільне кільце, кожне з яких необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ і $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;
- або R^5 і R^7 разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, і разом із Y^2 утворюють 5-10-членне гетероциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ і $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;
- або R^1 і R^3 разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;
або R^3 і R^5 разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;
або R^7 і R^9 разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;
або R^9 і R^{11} разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;
або R^9 , R^{10} , R^{11} і R^{12} разом утворюють потрійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;
- R^{13} , R^{14} і R^{15} , кожний незалежно, вибрані з H, галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{6-10} арилу, C_{3-7} циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкілу, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-4} алкілу, 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкілу, 4-10-членного гетероциклоалкіл- C_{1-4} алкілу, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ і $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл, 5-10-членний гетероарил- C_{1-4} алкіл і 4-10-членний гетероциклоалкіл- C_{1-4} алкіл із зазначених R^{13} , R^{14} і R^{15} , кожний необов'язково, заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ і $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;
- кільце E являє собою моно- або поліциклічне кільце, вибране з C_{6-10} арилу, C_{3-7} циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу і 4-10-членного гетероциклоалкілу;
 Q^1 , Q^2 і Q^3 кожний являє собою групу формули (B-1):



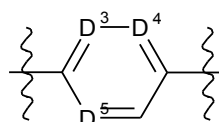
, (B-1)

Y^4 , Y^5 і Y^6 , кожний незалежно, вибрані з O, S, NR^Y , $C(=O)$, $C(=O)O$, $C(=O)NR^Y$, $S(=O)$, $S(=O)_2$, $S(=O)NR^Y$, $S(=O)_2NR^Y$ або $NR^YC(=O)NR^Y$;

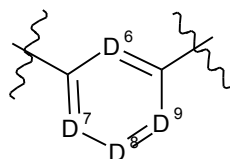
G^1 являє собою $-C(R^G)(R^H)-$ або групу формул (C-1), (C-2) або (C-3):



5 , (C-1)



, (C-2)



, (C-3)

- 10 G^2 являє собою $-C(R^I)(R^J)-$ або групу формули (C-1), (C-2) або (C-3);
 R^A , R^B , R^C , R^D , R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J , R^K , R^L , R^M і R^N , кожний незалежно, вибрані з H, галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{6-10} арила, C_{3-7} циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкілу, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-4} алкілу, 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкілу, 4-10-членного гетероциклоалкіл- C_{1-4} алкілу, CN, NO_2 , OR^{a5} ,
15 SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$ і $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл, 5-10-членний гетероарил- C_{1-4} алкіл і 4-10-членний гетероциклоалкіл- C_{1-4} алкіл із зазначених R^A , R^B , R^C , R^D , R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J , R^K , R^L , R^M і R^N , кожний необов'язково, заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$ і $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;
20 або R^G і R^I разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, і разом із Y^5 утворюють 5-10-членне гетероциклоалкільне кільце, необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ і $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;
30 або R^C і R^E разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;
або R^E і R^G разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;
або R^I і R^K разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;
35 або R^K і R^M разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;
або R^K , R^L , R^M і R^N разом утворюють потрійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;
 D^1 і D^2 , кожний незалежно, вибрані з N і CH;

6алкінілу, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, C(O)R^{b7}, C(O)NR^{c7}R^{d7}, C(O)OR^{a7}, OC(O)R^{b7}, OC(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)R^{b7}, NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)OR^{a7}, C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}, S(O)R^{b7}, S(O)NR^{c7}R^{d7}, S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7} і S(O)₂NR^{c7}R^{d7};

або R^{c6} і R^{d6} разом із атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членну гетероциклоалکیلну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно
5
вибраними з CN, галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, C(O)R^{b7}, C(O)NR^{c7}R^{d7}, C(O)OR^{a7}, OC(O)R^{b7}, OC(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)R^{b7}, NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)OR^{a7}, C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}, S(O)R^{b7}, S(O)NR^{c7}R^{d7}, S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7} і S(O)₂NR^{c7}R^{d7};

10 R^{a7}, R^{b7}, R^{c7} і R^{d7} незалежно вибрані з H, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₆₋₁₀арилу, C₃₋₇циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀арил-C₁₋₄алкілу, C₃₋₇циклоалкіл-C₁₋₄алкілу, 5-10-членного гетероарил-C₁₋₄алкілу і 4-10-членного гетероциклоалкіл-C₁₋₄алкілу, причому зазначені C₁₋₆алкіл, C₁₋₆галогеналкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, C₆₋₁₀арил, C₃₋₇циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил-C₁₋₄алкіл, C₃₋₇циклоалкіл-C₁₋₄алкіл, 5-10-членний гетероарил-C₁₋₄алкіл і 4-10-членний гетероциклоалкіл-C₁₋₄алкіл, кожний необов'язково, заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно
15
вибраними з OH, CN, аміно, галогену, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкілу і C₁₋₆галогеналкокси;

кожний R^e, R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4}, R^{e5}, R^{e6} і R^{e7} незалежно вибраний з H, C₁₋₄алкілу і CN;

20 а дорівнює 0 або 1;

б дорівнює 0, 1, 2 або 3;

с дорівнює 0, 1 або 2;

д дорівнює 0, 1 або 2;

т дорівнює 0 або 1;

25 п дорівнює 0 або 1;

р дорівнює 0 або 1;

q дорівнює 0 або 1;

г дорівнює 0 або 1;

s1 дорівнює 0, 1 або 2;

30 s2 дорівнює 0, 1, 2 або 3;

t1 дорівнює 0 або 1;

t2 дорівнює 0 або 1;

t3 дорівнює 0 або 1;

и дорівнює 0, 1, 2 або 3;

35 v дорівнює 0 або 1; та

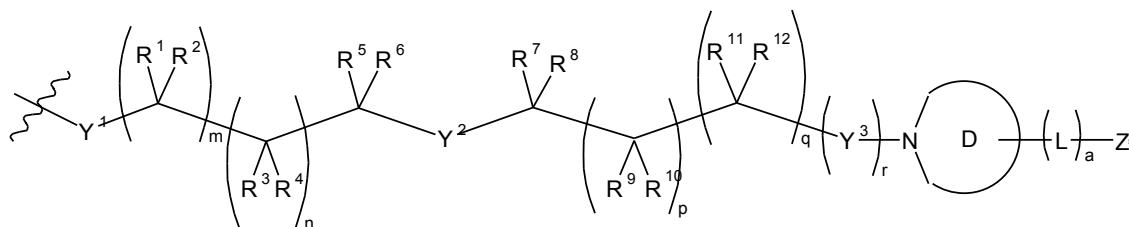
w дорівнює 0 або 1;

причому будь-яка вищезазначена гетероарильна або гетероциклоалکیلна група містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, що утворюють кільце, незалежно вибрані з O, N і S; а також
при цьому один або більше атомів C або N, які утворюють кільце, будь-якої вищезазначеної
40 гетероциклоалکیلної групи необов'язково заміщені оксо (=O) групою.

2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

X являє собою Cl, Br, CH₃, CF₃, CN, OCH₃, етил, циклопропіл, SCH₃ або ізопропіл;

A являє собою групу, яка має формулу (A-1):



, (A-1)

45 1)

Y¹, Y² і Y³, кожний незалежно, вибрані з O, S, NR^Y, C(=O), C(=O)O, C(=O)NR^Y, S(=O), S(=O)₂, S(=O)NR^Y, S(=O)₂NR^Y або NR^YC(=O)NR^Y, причому кожний R^Y незалежно являє собою H або C₁₋₄алкіл;

50 L являє собою C₁₋₃алкілен, O, S, NR^Y, C(=O), C(=O)O, C(=O)NR^Y, S(=O), S(=O)NR^Y або NR^YC(=O)NR^Y;

Z являє собою H, Cy^Z, галоген, C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, C₁₋₆галогеналкіл, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a,

- NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b і S(O)₂NR^cR^d; де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл і С₁₋₆галогеналкіл із Z, кожний необов'язково, заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з Су^Z, галогену, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b і S(O)₂NR^cR^d;
- Су^Z вибраний з С₆₋₁₀арила, С₃₋₇циклоалкілу, 5-10-членного гетероарила і 4-10-членного гетероциклоалкілу, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, С₁₋₆галогеналкілу, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} і S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, де алкіл, С₂₋₆алкеніл і С₂₋₆алкініл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} і S(O)₂NR^{c1}R^{d1};
- кільце D являє собою моноциклічну або поліциклічну 4-10-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними з галогену, С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, С₁₋₆галогеналкілу, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} і S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, де цей С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл і С₂₋₆алкініл, кожний необов'язково, заміщені 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними з галогену, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} і S(O)₂NR^{c2}R^{d2};
- R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ і R¹², кожний незалежно, вибрані з H, галогену, С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, С₁₋₆галогеналкілу, С₆₋₁₀арила, С₃₋₇циклоалкілу, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкілу, С₆₋₁₀арил-С₁₋₄алкілу, С₃₋₇циклоалкіл-С₁₋₄алкілу, 5-10-членного гетероарил-С₁₋₄алкілу, 4-10-членного гетероциклоалкіл-С₁₋₄алкілу, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} і S(O)₂NR^{c3}R^{d3}; де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, С₁₋₆галогеналкіл, С₆₋₁₀арил, С₃₋₇циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, С₆₋₁₀арил-С₁₋₄алкіл, С₃₋₇циклоалкіл-С₁₋₄алкіл, 5-10-членний гетероарил-С₁₋₄алкіл і 4-10-членний гетероциклоалкіл-С₁₋₄алкіл із зазначених R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ і R¹², кожний необов'язково, заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, С₁₋₆галогеналкілу, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} і S(O)₂NR^{c3}R^{d3};
- або R¹ і R³ разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють С₅₋₁₀циклоалкільне кільце або 5-10-членне гетероциклоалкільне кільце, кожне з яких необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, С₁₋₆галогеналкілу, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} і S(O)₂NR^{c3}R^{d3};
- або R³ і R⁵ разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють С₅₋₁₀циклоалкільне кільце або 5-10-членне гетероциклоалкільне кільце, кожне з яких необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, С₁₋₆галогеналкілу, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} і S(O)₂NR^{c3}R^{d3};
- або R⁷ і R⁹ разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють С₅₋₁₀циклоалкільне кільце або 5-10-членне гетероциклоалкільне кільце, кожне з яких необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, С₁₋

- 6галогеналкілу, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} і S(O)₂NR^{c3}R^{d3};
- 5 або R⁹ і R¹¹ разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють C₅₋₁₀-циклоалکیلне кільце або 5-10-членне гетероциклоалکیلне кільце, кожне з яких необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆галогеналкілу, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} і S(O)₂NR^{c3}R^{d3};
- 10 або R⁵ і R⁷ разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, і разом із Y² утворюють 5-10-членне гетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆галогеналкілу, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} і S(O)₂NR^{c3}R^{d3};
- 15 або R¹ і R³ разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані; або R³ і R⁵ разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані; або R⁷ і R⁹ разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані; або R⁹ і R¹¹ разом утворюють подвійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані; або R⁹, R¹⁰, R¹¹ і R¹² разом утворюють потрійний зв'язок між атомами карбону, до яких вони приєднані;
- 20 кожний R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} і R^{d3} незалежно вибраний з H, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₆₋₁₀арилу, C₃₋₇циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀арил-C₁₋₄алкілу, C₃₋₇циклоалкіл-C₁₋₄алкілу, 5-10-членного гетероарил-C₁₋₄алкілу і 4-10-членного гетероциклоалкіл-C₁₋₄алкілу, причому зазначені C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, C₆₋₁₀арил, C₃₋₇циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил-C₁₋₄алкіл, C₃₋₇циклоалкіл-C₁₋₄алкіл, 5-10-членний гетероарил-C₁₋₄алкіл і 4-10-членний гетероциклоалкіл-C₁₋₄алкіл з зазначених R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} і R^{d3} необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄галогеналкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, C(O)R^{b7}, C(O)NR^{c7}R^{d7}, C(O)OR^{a7}, OC(O)R^{b7}, OC(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)R^{b7}, NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)OR^{a7}, C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}, S(O)R^{b7}, S(O)NR^{c7}R^{d7}, S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7} і S(O)₂NR^{c7}R^{d7};
- 35 або R^c і R^d разом із атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членну гетероциклоалکیلну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з CN, галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, C(O)R^{b7}, C(O)NR^{c7}R^{d7}, C(O)OR^{a7}, OC(O)R^{b7}, OC(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)R^{b7}, NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)OR^{a7}, C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}, S(O)R^{b7}, S(O)NR^{c7}R^{d7}, S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7} і S(O)₂NR^{c7}R^{d7};
- 40 або R^{c1} і R^{d2} разом із атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членну гетероциклоалکیلну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з CN, галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, C(O)R^{b7}, C(O)NR^{c7}R^{d7}, C(O)OR^{a7}, OC(O)R^{b7}, OC(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)R^{b7}, NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)OR^{a7}, C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}, S(O)R^{b7}, S(O)NR^{c7}R^{d7}, S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7} і S(O)₂NR^{c7}R^{d7};
- 45 або R^{c2} і R^{d2} разом із атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членну гетероциклоалکیلну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з CN, галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, C(O)R^{b7}, C(O)NR^{c7}R^{d7}, C(O)OR^{a7}, OC(O)R^{b7}, OC(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)R^{b7}, NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)OR^{a7}, C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}, S(O)R^{b7}, S(O)NR^{c7}R^{d7}, S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7} і S(O)₂NR^{c7}R^{d7};
- 50 або R^{c3} і R^{d3} разом із атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членну гетероциклоалکیلну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з CN, галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, C(O)R^{b7}, C(O)NR^{c7}R^{d7}, C(O)OR^{a7}, OC(O)R^{b7}, OC(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)R^{b7}, NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)OR^{a7}, C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}, S(O)R^{b7}, S(O)NR^{c7}R^{d7}, S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7} і S(O)₂NR^{c7}R^{d7};
- 55 або R^{a7}, R^{b7}, R^{c7} і R^{d7} незалежно вибрані з H, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу,
- 60

С₆₋₁₀арилу, С₃₋₇циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, С₆₋₁₀арил-С₁₋₄алкілу, С₃₋₇циклоалкіл-С₁₋₄алкілу, 5-10-членного гетероарил-С₁₋₄алкілу і 4-10-членного гетероциклоалкіл-С₁₋₄алкілу, причому зазначені С₁₋₆алкіл, С₁₋₆галогеналкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, С₆₋₁₀арил, С₃₋₇циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, С₆₋₁₀арил-С₁₋₄алкіл, С₃₋₇циклоалкіл-С₁₋₄алкіл, 5-10-членний гетероарил-С₁₋₄алкіл і 4-10-членний гетероциклоалкіл-С₁₋₄алкіл, кожний необов'язково, заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з ОН, CN, аміно, галогену, С₁₋₆алкілу, С₁₋₆алкокси, С₁₋₆галогеналкілу і С₁₋₆галогеналкокси;

кожний R^e, R^{e1}, R^{e2}, R^{e3} і R^{e7} незалежно вибраний з Н, С₁₋₄алкілу і CN;

а дорівнює 0 або 1;

т дорівнює 0 або 1;

п дорівнює 0 або 1;

р дорівнює 0 або 1;

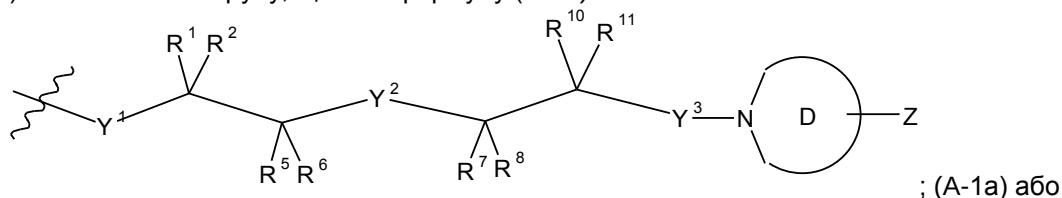
q дорівнює 0 або 1;

г дорівнює 0 або 1;

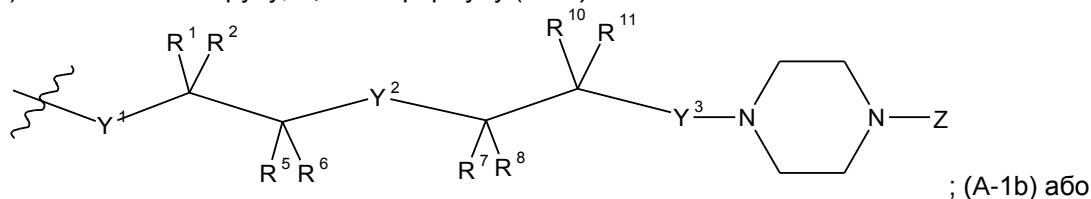
причому будь-яка вищезазначена гетероарильна або гетероциклоалкільна група містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, що утворюють кільце, незалежно вибрані з О, N і S; а також при цьому один або більше атомів С або N, які утворюють кільце, будь-якої вищезазначеної гетероциклоалкільної групи необов'язково заміщені оксо (=O) групою.

3. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

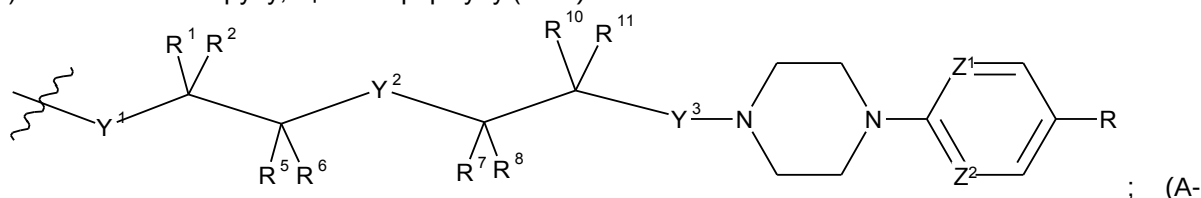
а) А являє собою групу, що має формулу (A-1a):



б) А являє собою групу, що має формулу (A-1b):

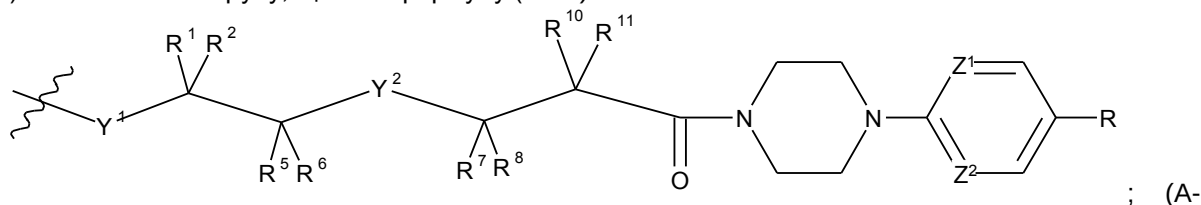


в) А являє собою групу, що має формулу (A-1c):



де Z¹ і Z², кожний незалежно, вибрані з N і CH, і де R являє собою CN, Cl або CF₃; або

д) А являє собою групу, що має формулу (A-1d):



де Z¹ і Z², кожний незалежно, вибрані з N і CH, і де R являє собою CN, Cl або CF₃.

4. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де L являє собою NR^Y або О.

5. Сполука за будь-яким із пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Х являє собою CF₃, CH₃, CN, Cl або Br.

6. Сполука за будь-яким із пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

а) Y¹ являє собою NR^Y або О; або

б) Y¹ являє собою NR^Y, О або S; або

- c) Y^1 являє собою NR^Y ; або
d) Y^1 являє собою O.
7. Сполука за будь-яким із пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:
a) Y^2 являє собою NR^Y або O; або
5 b) Y^2 являє собою NR^Y , O або S; або
c) Y^2 являє собою O.
8. Сполука за будь-яким із пп. 1-7 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:
a) Y^3 являє собою $C(=O)$; або
b) Y^3 являє собою $C(=O)$ або $S(=O)_2$.
10 9. Сполука за будь-яким із пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:
a) R^Y являє собою H або C_{1-4} алкіл; або
b) R^Y являє собою метил; або
c) R^Y являє собою H.
10. Сполука за будь-яким із пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:
15 a) Z являє собою H, Cy^Z , галоген, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, CN, NO_2 , OR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, NR^cR^d і $NR^cC(O)R^b$; причому зазначені C_{1-6} алкіл і C_{1-6} галогеналкіл із Z, кожний необов'язково, заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з Cy^Z , галогену, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d і $NR^cC(O)R^b$; або
b) Z являє собою Cy^Z .
20 11. Сполука за будь-яким із пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:
a) Cy^Z вибраний з 5-10-членного гетероарилу і 4-10-членного гетероциклоалкілу, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$,
25 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ і $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, причому зазначені алкіл, C_{2-6} алкеніл і C_{2-6} алкініл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$,
30 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ і $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; або
b) Cy^Z являє собою 5-10-членний гетероарил, необов'язково заміщений CN, CF_3 або Cl; або
c) Cy^Z являє собою 5-10-членний гетероарил, необов'язково заміщений CN, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, галоген або $NR^{c1}R^{d1}$, причому C_{1-6} алкіл необов'язково заміщений CN або $NR^{c1}R^{d1}$; або
35 d) Cy^Z являє собою піридиніл або піримідиніл, кожний з яких необов'язково заміщений CN, CF_3 або Cl.
12. Сполука за будь-яким із пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:
a) кільце D являє собою моноциклічну або поліциклічну 4-10-членну гетероциклоалкільную групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, NO_2 , OR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, причому зазначений C_{1-6} алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними з галогену, CN, NO_2 , OR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}R^{d2}$ і $NR^{c2}C(O)R^{b2}$; або
40 b) кільце D являє собою моноциклічну 4-10-членну гетероциклоалкільную групу; або
c) кільце D являє собою піперазиніл; або
45 d) кільце D являє собою піперазиніл, дигідропіридазиніл, діазепаніл, піролідиніл або гексагідропіроло[3,2-b]пірол-1(2H)-іл.
13. Сполука за будь-яким із пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:
a) R^1 являє собою H, галоген, OR^{a3} , C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил, 5-10-членний гетероарил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл, причому зазначені C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил, 5-10-членний гетероарил або C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл
50 необов'язково заміщені OR^{a3} або $NR^{c3}R^{d3}$; або
b) R^1 являє собою H, галоген, OR^{a3} , C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл, 5-10-членний гетероарил- C_{1-4} алкіл або 4-10-членний гетероциклоалкіл- C_{1-4} алкіл, причому зазначені C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил, 5-10-членний гетероарил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл, 5-10-членний гетероарил- C_{1-4} алкіл або 4-10-членний гетероциклоалкіл- C_{1-4} алкіл
55 необов'язково заміщені OR^{a3} або $NR^{c3}R^{d3}$; або
c) R^1 являє собою C_{1-6} алкіл; або
d) R^1 являє собою C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений OR^{a3} ; або
e) R^1 являє собою H; або
f) R^1 являє собою метил, етил або ізопропіл; або
60 g) R^1 являє собою метоксиметил або гідроксиметил; або

- [illegible]

а) R^{12} являє собою Н, галоген, OR^{a3} , C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил, 5-10-членний гетероарил або C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл, причому зазначені C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил, 5-10-членний гетероарил або C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл необов'язково заміщені OR^{a3} або $NR^{c3}R^{d3}$; або

б) R^{12} являє собою Н.

5 25. Сполука за будь-яким із пп. 1-14, 16 і 18-24 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

а) R^3 і R^5 разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють C_{5-10} циклоалکیلне кільце або 5-10-членне гетероциклоалکیلне кільце, кожне з яких необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ і $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; або

б) R^3 і R^5 разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють C_{5-10} циклоалکیلне кільце або 5-10-членне гетероциклоалکیلне кільце; або

15 с) R^3 і R^5 разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють тетрагідрофуранільне кільце; або

д) R^3 і R^5 разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють циклобутильне або цикlopентильне кільце.

26. Сполука за будь-яким із пп. 1-16, 18 і 20-25 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

20 а) R^5 і R^7 разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, і разом із Y^2 утворюють 5-10-членне гетероциклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ і $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; або

25 б) R^5 і R^7 разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, і разом із Y^2 утворюють 5-10-членне гетероциклоалکیلне кільце; або

с) R^5 і R^7 разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, і разом із Y^2 утворюють тетрагідрофуранільне кільце або тетрагідропіранільне кільце; або

30 д) R^5 і R^7 разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, і разом із Y^2 утворюють тетрагідрофуранільне кільце, тетрагідропіранільне кільце або піролідинільне кільце.

27. Сполука за будь-яким із пп. 1, 2 і 4-26 або її фармацевтично прийнятна сіль, де m дорівнює 1.

28. Сполука за будь-яким із пп. 1, 2 і 4-27 або її фармацевтично прийнятна сіль, де n дорівнює 0.

35 29. Сполука за будь-яким із пп. 1, 2 і 4-28 або її фармацевтично прийнятна сіль, де p дорівнює 1.

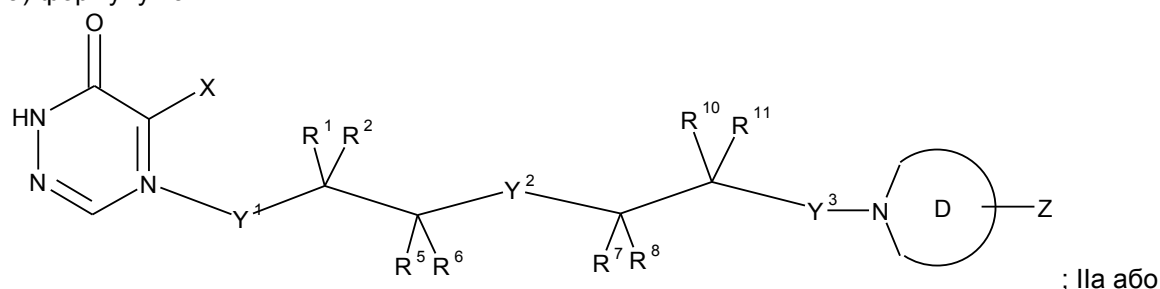
30. Сполука за будь-яким із пп. 1, 2 і 4-29 або її фармацевтично прийнятна сіль, де q дорівнює 0.

31. Сполука за будь-яким із пп. 1, 2 і 4-30 або її фармацевтично прийнятна сіль, де r дорівнює 1.

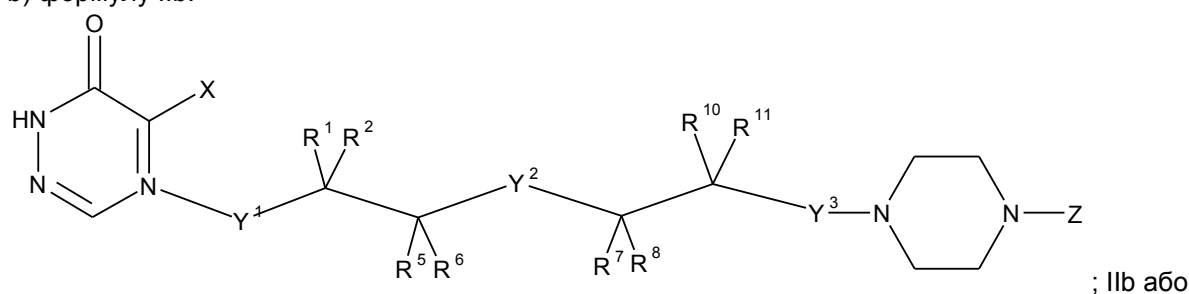
32. Сполука за будь-яким із пп. 1, 2 і 4-31 або її фармацевтично прийнятна сіль, де a дорівнює 0.

33. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка має:

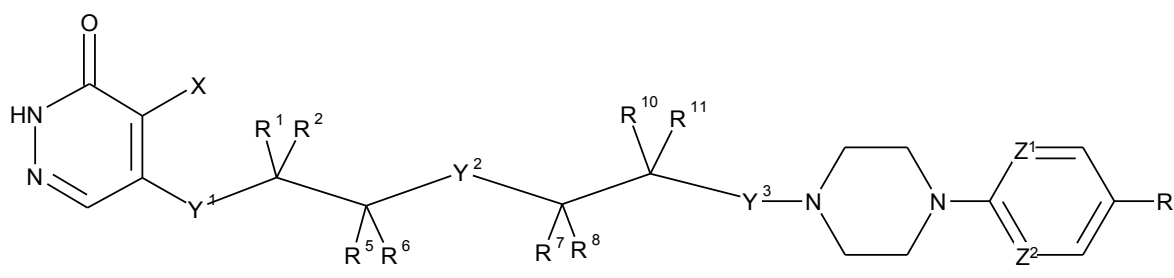
40 а) формулу IIa:



б) формулу IIb:



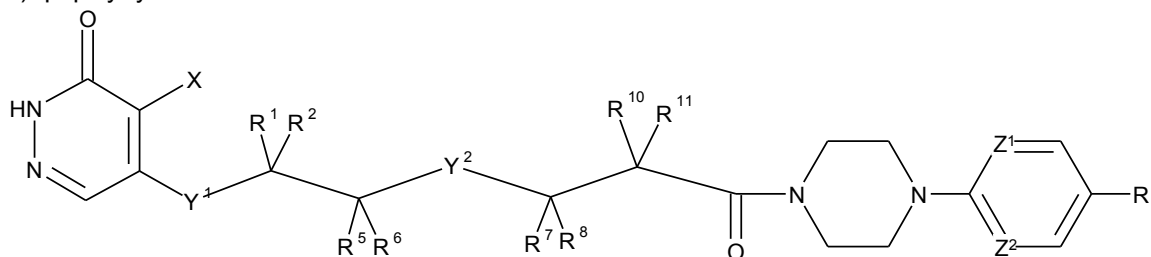
с) формулу IIc:



IIs

де Z¹ і Z², кожний незалежно, вибрані з N і CH, і де R являє собою CN, Cl або CF₃; або

d) формулу IIId:



5

; IIId

де Z¹ і Z², кожний незалежно, вибрані з N і CH, і де R являє собою CN, Cl або CF₃.

34. Сполука за п. 1, де сполука являє собою 5-[[[(2S)-1-(3-оксо-3-[4-[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]пропокси)пропан-2-іл]аміно]-4-(трифторметил)-2,3-дигідропіридазин-3-он або його фармацевтично прийнятну сіль.

10 35. Сполука за п. 34, де сполука є кристалічною.

36. Сполука за п. 34 або 35, де сполука має:

а) щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 5,8, близько 10,8, близько 11,9 і близько 17,2 градуса 2-тета; або

15 б) щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 5,8, близько 10,8, близько 11,9, близько 13,3, близько 13,5, близько 15,5 і близько 17,2 градусів 2-тета.

37. Сполука за будь-яким із пп. 34-36, де сполука має термограму ДСК, що характеризується наявністю ендотермічного піку при температурі близько 174 °C.

38. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-37 або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

20 39. Сполука за будь-яким із пп. 1-37 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у лікуванні раку у пацієнта, який потребує цього.

40. Сполука для застосування за п. 39, де зазначений рак являє собою рак молочної залози, рак центральної нервової системи, рак ендометрія, рак нирки, рак товстої кишки, рак легень, рак стравоходу, рак яєчників, рак підшлункової залози, рак передміхурової залози, рак шлунка, рак голови та шиї (рак верхніх відділів шлунково-кишкового тракту і дихальних шляхів), рак сечовивідних шляхів або рак товстої кишки.

25

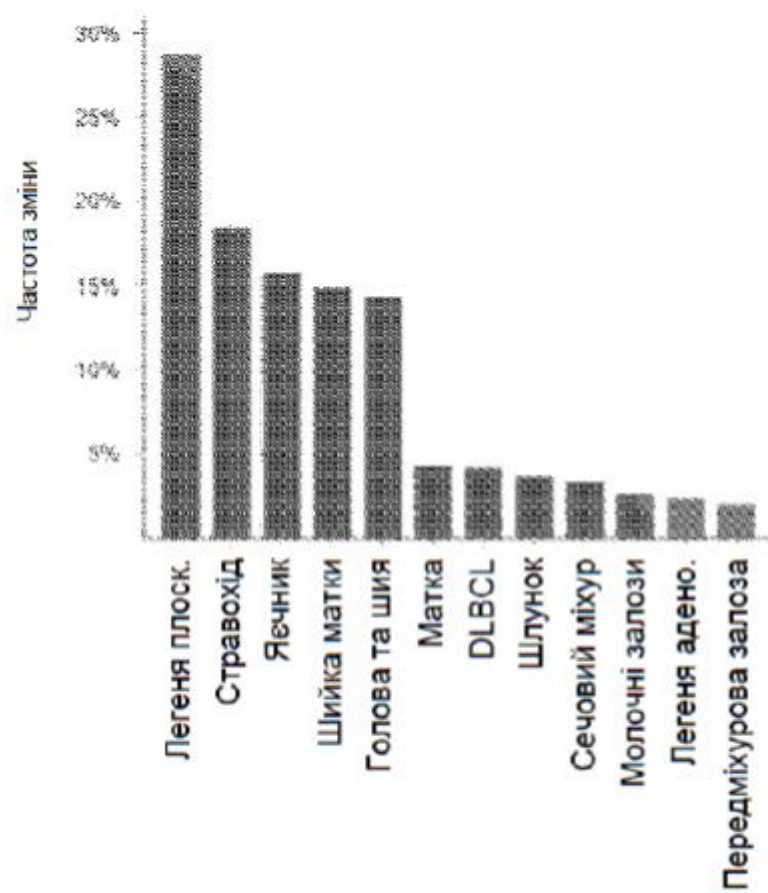


Fig. 1

1.

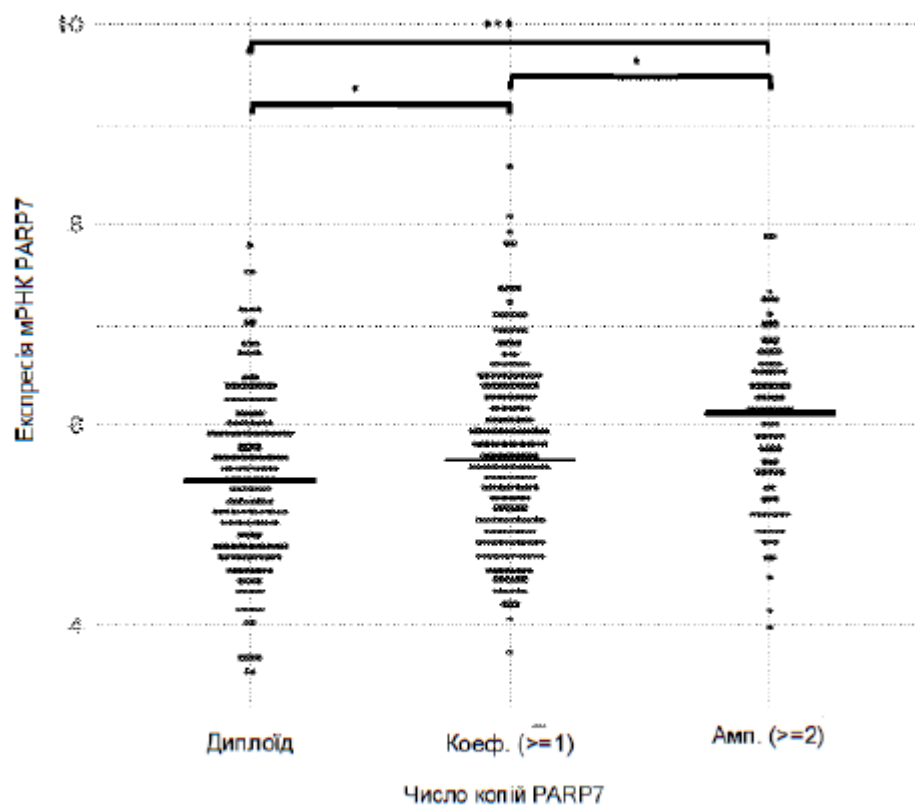
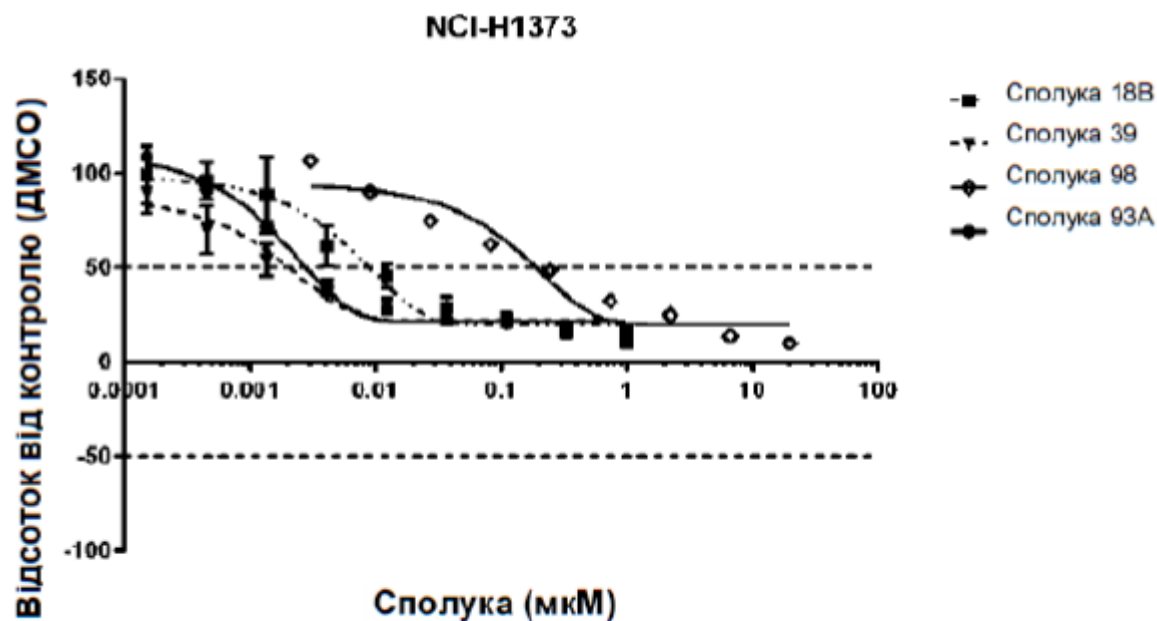
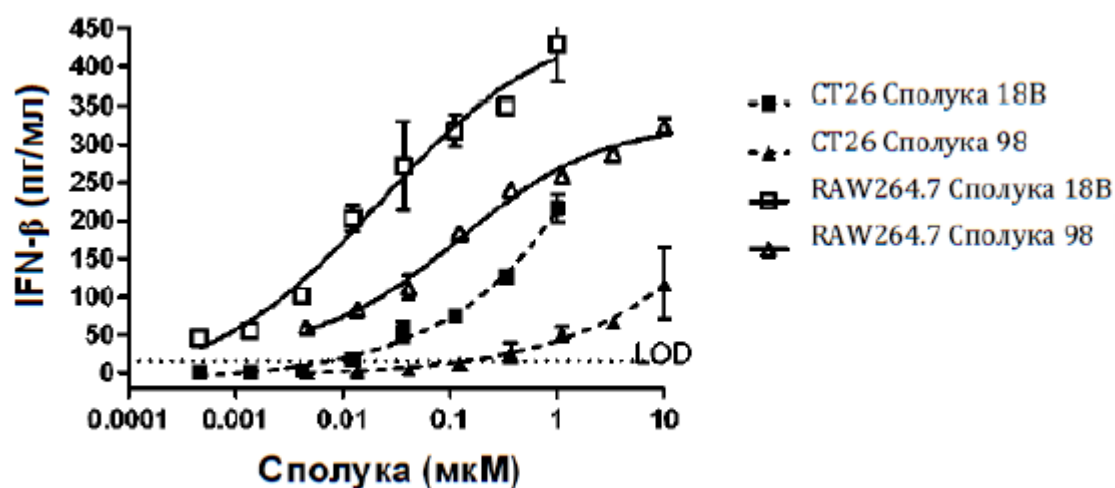


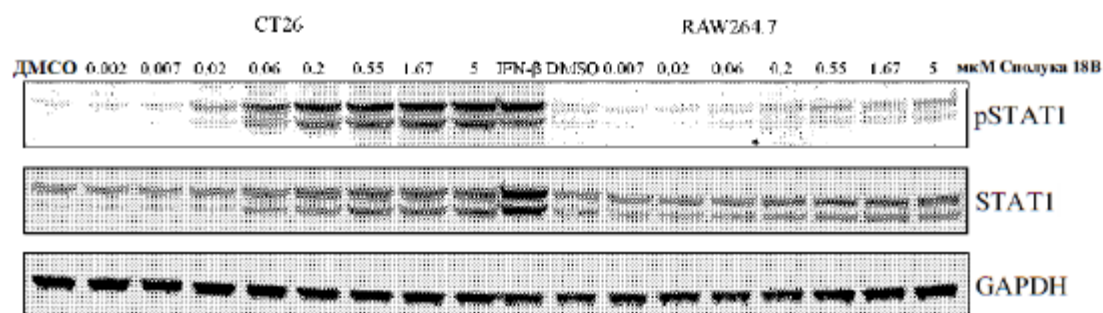
Fig. 1B



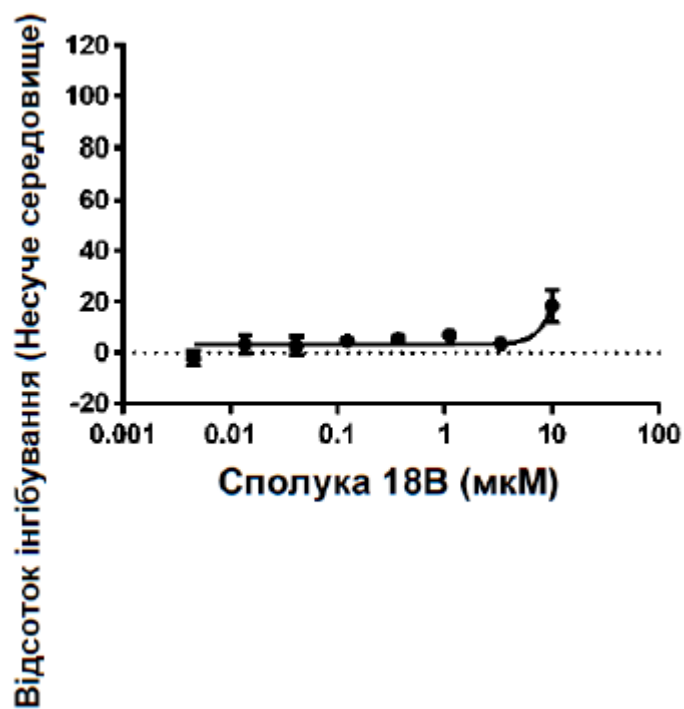
Фіг. 2



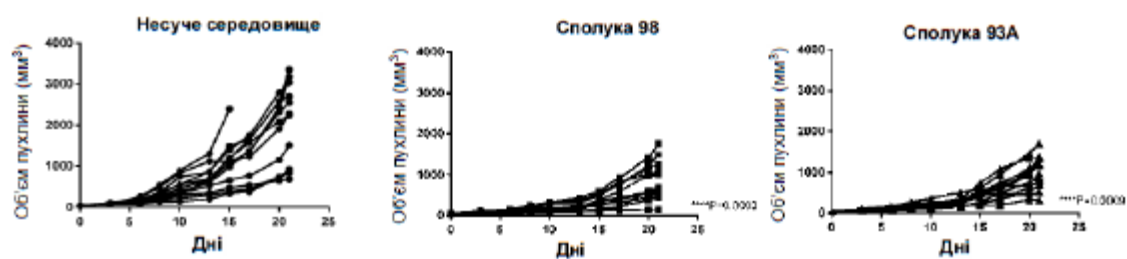
Фіг. 3



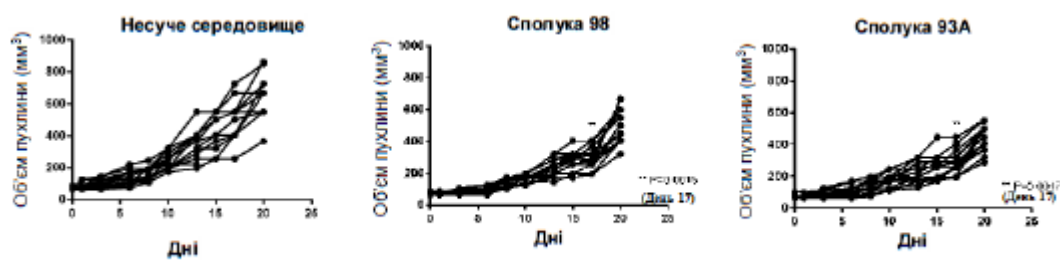
Фіг. 4



Фіг. 5



Фіг. 6А



Фіг. 6В

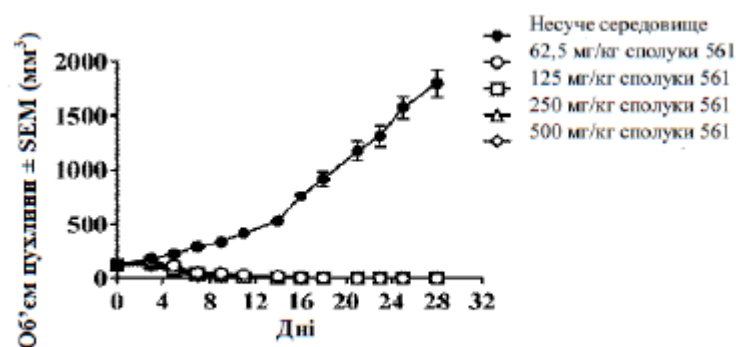


Fig. 7A

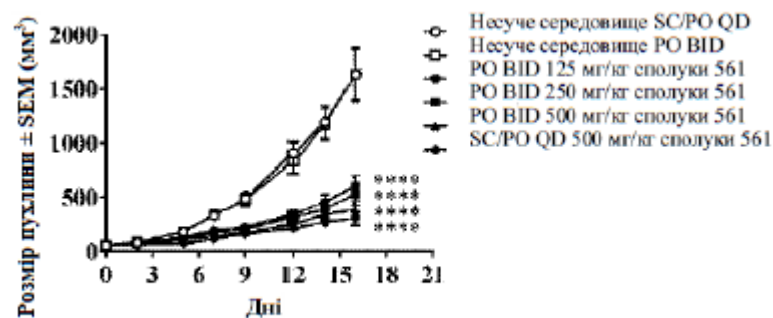


Fig. 7B

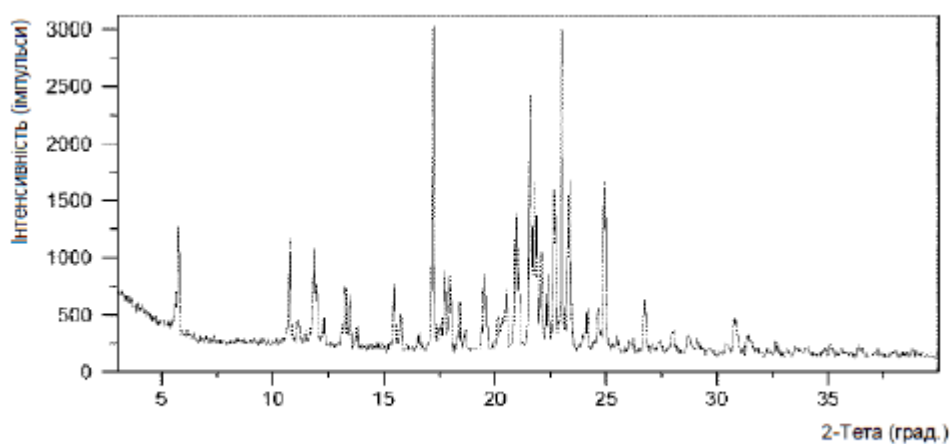


Fig. 8

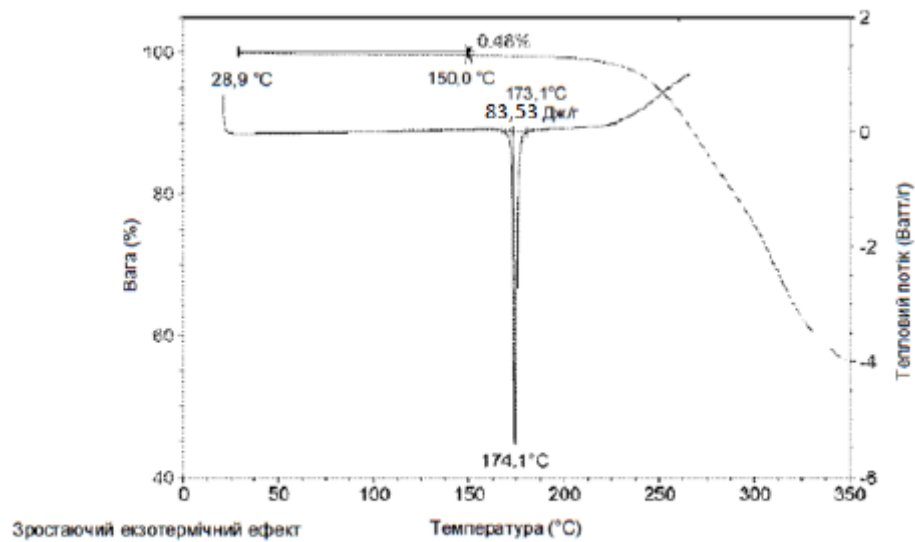


Fig. 9

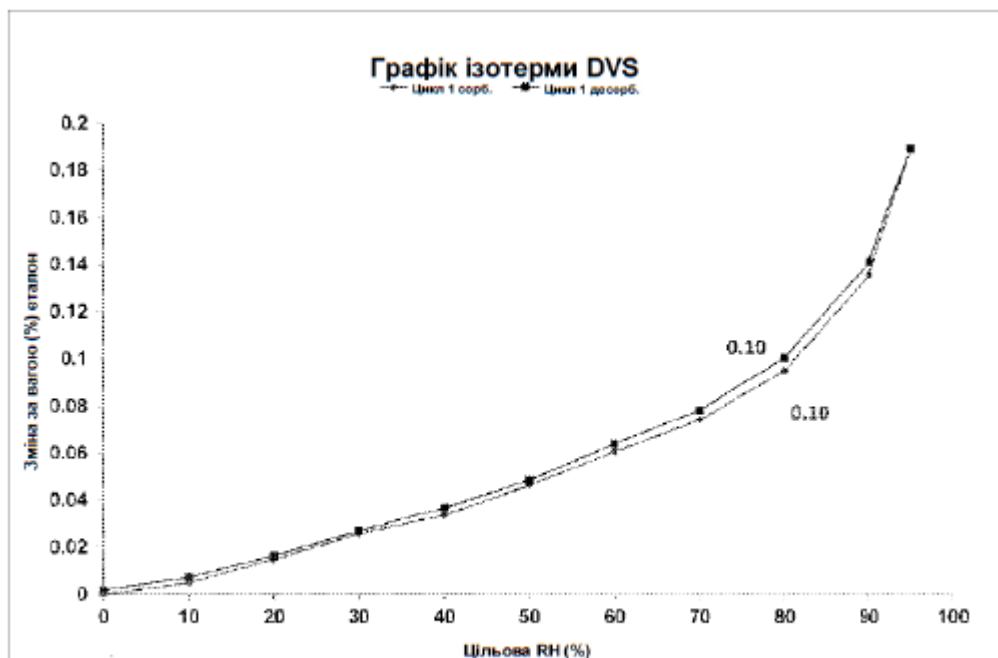


Fig. 10