

(19) C2 (11) 125731 (13) UA

(98) ТОВ "Фірма "Пахаренко і партнери", а/с 78, м. Київ, 03150

(85) 2020-03-04

(74) Шамріна Олена Олексіївна, (UA)

(45) [2022-05-25]

(43) [2020-06-10]

(24) 2022-05-26

(22) 2018-08-02

(12) Патент України (на 20 р.)

(21) a202001558

(46) 2022-05-25

(86) 2018-08-02 PCT/EP2018/071039

(30) 62/541,627 2017-08-04 US

(54) ДИГІДРООКСАДІАЗИНОНИ DIHYDROOXADIAZINONE

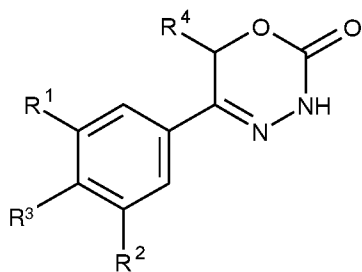
(56) WO 2014/164704 A2, 09.10.2014 2 WO 2017/0278541 A1, 16.02.2017 2 WO 02/072103 A1, 19.09.2002 2 DE 199 29 787 A1, 04.01.2001 2 EP 0 080 296 A1, 01.06.1983 2 US 4 158 094 A, 12.06.1979 2 EP 2 281 822 A1, 09.02.2011 2

(71) DE БАЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ DE БАЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ DE BAYER AKTIENGESELLSCHAFT DE БАЕР ФАРМА АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ DE БАЕР ФАРМА АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ DE BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT US ЗЕ БРОД ІНСТІТУТ, ІНК. US ЗЕ БРОД ІНСТІТУТ, ІНК. US THE BROAD INSTITUTE, INC. US ДАНА-ФАРБЕР КЕНСЕР ІНСТІТУТ, ІНК. US ДАНА-ФАРБЕР КЕНСЕР ІНСТІТУТ, ІНК. US DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.

(72) DE Еллерманн Мануель DE Эллерманн Мануэль DE Ellermann, Manuel DE Градл Штефан Ніколаус DE Градл Штефан Ніколаус DE Gradl, Stefan, Nikolaus DE Копітц Шарлотте Крістіне DE Копитц Шарлотте Кристине DE Kopitz, Charlotte, Christine DE Ланге Мартін DE Ланге Мартин DE Lange, Martin DE Терстееген Адриан DE Терстееген Адриан DE T ersteegen, Adrian DE Лінау Філіп DE Линау Филип DE Lienau, Philip DE Хегель-Хартунг Кріста DE Хегель-Хартунг Кріста DE Hegele-Hartung, Christa DE Сюльцле Детлев DE Сюльцле Детлев DE Sülzle, Detlev US Левіс Тімоті А. US Л евіс Тімоті А. US Lewis, Timothy, A. US Греуліч Хейді US Греуліч Хейди US Greulich, Heidi US Ву Сяоун US Ву Ся оун US Wu, Xiaoyun US Мейерсон Меттью US Мейерсон Мэттью US Meyerson, Matthew US Бургін Алекс US Бургин Алекс US Burgin, Alex

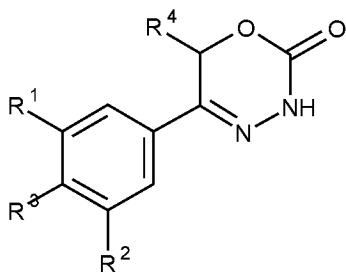
(73) DE БАЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ DE БАЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ DE BAYER AKTIENGESELLSCHAFT DE БАЕР ФАРМА АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ DE БАЕР ФАРМА АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ DE BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT US ЗЕ БРОД ІНСТІТУТ, ІНК. US ЗЕ БРОД ІНСТІТУТ, ІНК. US THE BROAD INSTITUTE, INC. US ДАНА-ФАРБЕР КЕНСЕР ІНСТІТУТ, ІНК. US ДАНА-ФАРБЕР КЕНСЕР ІНСТІТУТ, ІНК. US DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.

Даний винахід стосується дигідрооксидіазинонів загальної формули (1):



в яких R¹, R², R³ та R⁴, є такими як визначено у даному документі, способів одержання вказаних сполук, проміжних сполук, придатних для одержання вказаних сполук, фармацевтичних композицій та комбінацій, що містять вказані сполуки, та застосування вказаних сполук для одержання фармацевтичних композицій для лікування або профілактики захворювань, зокрема, гіперпроліферативних захворювань, як окремого агента або у комбінації із іншими активними інгредієнтами.

The present invention provides dihydrooxydiazinone compounds of general formula (I): (I), in which R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 , are as defined herein, methods of preparing said compounds, intermediate compounds useful for preparing said compounds, pharmaceutical compositions and combinations comprising said compounds and the use of said compounds for manufacturing pharmaceutical compositions for the treatment or prophylaxis of diseases, in particular of hyperproliferative diseases, as a sole agent or in combination with other active ingredients.



Даний винахід стосується дигідрооксadiaзинонів загальної формули (I) як описано та визначено у даному документі, способів одержання вказаних сполук, фармацевтичних композицій та застосування вказаних сполук для лікування або профілактики захворювань, зокрема, гіперпроліферативних захворювань.

ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВИНАХОДУ

Кожного року рак вбиває понад 550000 людей в США та понад 8 мільйонів людей по всьому світу. Нові агенти, включаючи малі молекули, молекули, що впливають на тканино-специфічні умови росту, та імунomodulators, показали гарні результати у пенії групи пацієнтів, у яких рак мав специфічні геномні мутації або інші характеристики. Нажаль, багато пацієнтів з раком все ще залишаються без ефективного лікування.

Одним з підходів до ідентифікації нових протиракових агентів є фенотипічний скринінг, з метою виявлення нових малих молекул, що проявляють значну селективність до ліній ракових клітин, та прогнозуючі хіміо-геномні показники для ідентифікації властивостей клітини, асоційованих із відповіддю на лікарський засіб. У 1990-х роках, Вайнштайн та колеги продемонстрували, що цитотоксичний профіль сполуки може бути використаний для ідентифікації клітинних характеристик, таких як профіль експресії генів та кількість копій ДНК, які корелюють із чутливістю до лікарських засобів. Здатність ідентифікувати властивості ліній ракових клітин, які передають свою відповідь малим молекулам, значно підвищилась в останні роки завдяки автоматичному тестуванню із високою пропускну здатністю чутливості до хіміотерапії великих груп клітинних ліній, разом із порівнювальною характеристикою геномного та фенотипічного профілю клітинних ліній. Фенотипічні спостереження чутливості малих молекул можуть бути прив'язані до експресійних панелей або соматичних змін, як у випадку із трансузмаб-чутливим HER2-ампліфікованим раком молочної залози або ерлотиніб-чутливим EGFR-мутантним раком легень.

Фенотипічний скринінг ідентифікував, що деякі сполуки, відомі у літературі як PDE3 інгібітори, є придатними для лікування певних видів раку. Співекспресія PDE3A та/або PDE3B та Schlafen 12 (SLFN12) полінуклеотидів або поліпептидів зазвичай є необхідною умовою для чутливості клітин. Виявилось, що PDE3A/B інгібітори, які викликають чутливість до лікарських засобів, стабілізують утворення комплексу між PDE3A або PDE3B та SLFN12. PDE3A/B інгібітори, які не викликають чутливості до лікарських засобів, зазвичай не стабілізують PDE3A або PDE3B – SLFN12 комплекс.

Деякі PDE-3 інгібітори, таких як мілринон, цілостазол та левосимендан, були затверджені на проведення клінічних випробувань для лікування серцево-судинних хвороб або тромбоемболії (анагредід), проте не стосуються раку. Останні огляди якості PDE інгібіторів (Nature Reviews Drug Discovery 13, 290–314, (2014)) рідко згадують рак. Деякі PDE3 інгібітори відомі із публікацій WO 2014/164704, WO 2017/027854 та WO 2017/134231.

Особливо серцевий шлях дії, що опосередковує небажані ефекти PDE-3 інгібіторів (Movsesian & Kukreja, S.H. Francis et al. (eds.), Phosphodiesterases as Drug Targets, Handbook of Experimental Pharmacology 204, 2011; p 237ff), може обмежити їх терапевтичне застосування при використанні PDE3-інгібіторів на коротко- та/або довгостроковій основі, наприклад, у пацієнтів з раком, та яким потрібне придатне терапевтичне вікно.

Деякі дигідрооксadiaзинони відомі, однак, попередній рівень техніки не описує сполуки дигідрооксadiaзинонів загальної формули (I) даного винаходу, як описано та визначено у даному документі.

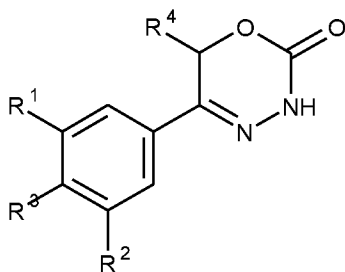
РЕЗЮМЕ ВИНАХОДУ

Наразі з'ясували, та це складає щонайменше частину основи даного винаходу, що сполуки даного винаходу мають неочікувані та бажані властивості.

Зокрема, неочікувано виявили, що сполуки даного винаходу інгібують проліферацію клітин пухлини із значеннями $IC_{50} < 100$ nM, наприклад, у HeLa клітинах. Окрім цього, сполуки потребують більшої концентрації для PDE3A та/або PDE3B інгібування, коли значення IC_{50} для ферментативного PDE3A та/або PDE3B інгібування може становити у 2,5 рази більше, ніж значення IC_{50} для проліферації клітин пухлини. Без прив'язки до теорії, ця різниця у інгібувальних властивостях може бути пов'язана із індукуванням комплексу PDE3A-SLFN12 та/або покращеними фармакокінетичними параметрами *in vitro* або *in vivo*, та/або покращеними фізикохімічними властивостями, та/або покращеними фармакологічними властивостями безпечності. З такими бажаними властивостями, описані у даному документі, сполуки можуть бути використані для лікування або профілактики гіперпроліферативних захворювань, таких як рак.

Даний винахід стосується сполук загальної формули (I), що регулюють утворення комплексу PDE3A- та/або PDE3B-SLFN12, способів їх одержання, фармацевтичної композиції та їх застосування, та способів лікування або профілактики захворювань, зокрема, гіперпроліферативних захворювань, зокрема раку. Ці та інші ознаки даного винаходу описані у даному документі.

Згідно з першим аспектом, даний винахід стосується сполук загальної формули (I) :



, формула (I)

де

R¹ вибрано з наступних: атом водню, атом галогену, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та C₁-C₃-галоалкокси;

R² вибрано з наступних: атом водню та атом галогену;

R³ вибрано з наступних:

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: гідрокси, C₁-C₄-алкокси та 3-7-членний гетероциклоалкіл,

C₂-C₆-алкеніл, необов'язково заміщений C₁-C₄-алкокси,

C₃-C₉-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси,

C₅-C₉-циклоалкеніл, необов'язково заміщений гідрокси,

3-9-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O-, -S-, -S(O)-, S(O)₂ та -NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково додатково містить місточкову групу, вибрану з -O-, -NR⁹-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -NR⁹-CH₂-, та -CH₂-NR⁹-;

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково заміщено одним, двома або трьома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

оксо(=O);

ціано;

гідрокси;

C₁-C₃-алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;

C₁-C₃-галоалкіл;

C₁-C₃-алкокси;

C₁-C₃-галоалкокси;

C(O)NR⁵R⁶ та

NR⁵R⁶,

5-9-членний гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: оксо (=O), C₁-C₃-алкіл, -C(O)R⁵R⁶ та атом галогену,

арил, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4-ма замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галоалкокси та NR⁵R⁶,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, ціано, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси, гідрокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

та NR⁷R⁸;

R⁴ вибрано з наступних: атом водню та C₁-C₃-алкіл;

R⁵/R⁶ незалежно вибрано з наступних: атом водню, C₁-C₆-алкіл, -C₁-C₅-алкілен-O-C₁-C₅-алкіл, -C₁-C₅-алкілен-S-C₁-C₅-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл та C₃-C₅-гетероциклоалкіл;

R⁷/R⁸ незалежно вибрані з наступних:

атом водню, за умови, що R⁷=R⁸ = водень є виключеними,

C₁-C₆-алкіл,

необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, ціано, гідрокси, C(O)NR⁵R⁶, NR⁵R⁶,

C₁-C₃-алкокси,

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з наступних: C₁-C₃-алкіл, оксо (=O), гідрокси та C₁-C₃-гідроксиалкіл;

3-7-членний гетероциклоалкіл який необов'язково заміщено C₁-C₃-алкіл або оксо (=O)

гетероарил, який необов'язково заміщено C₁-C₃-алкілом;

-C₁-C₅-алкілен-O-C₁-C₅-алкіл,

-C₁-C₅-алкілен-S-C₁-C₅-алкіл,

-C₁-C₅-алкілен-NR⁵-C₁-C₅-алкіл,
C₃-C₆-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси, та
3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, де
вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: C₁-C₃-алкіл та гідрокси,
R⁹ означає атом водню або C₁-C₃-алкіл або зв'язок;
або їх стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль, або їх суміш.

Сполуки придатні для лікування пацієнта, що хворіє на рак, чутливий до дії модулятора
фосфодієстерази 3A/B (PDE3A/B), шляхом виявлення співекспресії mPHK, полінуклеотидів або
поліпептидів PDE3A та/або PDE3B та Schlafen 12 (SLFN12) та/або SLFN12L, та/або відсутності
зменшення експресії mPHK, полінуклеотидів або поліпептидів CREB3L1 в ракових клітинах такого
пацієнта.

ВИЗНАЧЕННЯ ТЕРМІНІВ

Доки не зазначено протилежне, всі технічні та наукові терміни, використані у даній заявці, мають
загальноприйняті у галузі, до якої відноситься винахід, значення. Наступні посилання надають
загальні визначення багатьох термінів, використаних у даному винаході: Singleton et al., Dictionary of
Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology
(Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991); та
Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991). Як використано у даному документі,
наступні терміни мають нижченаведені значення, доки не зазначено протилежне.

Наведені структурні формули включають всі дозволені обертання навколо зв'язків.

Термін "заміщений" означає, що один або більше атомів водню на вказаному атомі або групі,
замінені із вибором вказаної групи, за умови, що не перевищується нормальна валентність
зазначеного атому за наявних умов. Дозволені комбінації замісників та/або змінних.

Термін "необов'язково заміщений" означає, що кількість замісників може довінювати нулю або
мати інше значення. Доки не зазначено протилежне, можливо, що необов'язково заміщені групи
заміщені найбільшою можливою кількістю необов'язкових замісників при заміні атому водню
замінником, що не є воднем, на будь-якому вільному атомі вуглецю або азоту. Зазвичай, за наявності
кількість необов'язкових замісників становить 1, 2, 3, зокрема, 1 або 2.

Як використано у даному документі, термін "один або більше", наприклад, при визначенні
замісників сполуки загальної формули (I) даного винаходу, означає "1, 2, 3, 4 або 5, зокрема 1, 2, 3 або
4, більш бажано 1, 2 або 3, ще більш бажано 1 або 2".

Як використано у даному документі, оксо замісник означає атом кисню, зв'язаний із атомом
вуглецю або сірки за допомогою подвійного зв'язку.

Термін "кільцевий замісник" означає замісник, приєднаний до ароматичного або неароматичного
кільця, який заміщає доступний атом водню у кільці.

Складний замісник складається з більше ніж однієї частини, наприклад, (C₁-C₄-алкіл)-O-(C₁-C₄-
алкіл)-, дефіс на початку або наприкінці такого складного замісника вказує на місце приєднання
вказаного складного замісника до решти молекули. Коли складний замісник заміщено, то вказаний
замісник може бути приєднаний до будь-якого придатного атому вуглецю складного замісника.

Коли кільце, що містить атоми вуглецю та необов'язково один або більше гетероатомів, таких як
азот, кисень або сірка, заміщене замісником, для вказаний замісник може бути приєднаний до будь-
якого придатного положення вказаного кільця, а саме, до придатного атому вуглецю та/або
придатного гетероатому.

Термін "містить", при використанні у даному описі, включає "складається з".

Коли у даному тексті стосовно будь-якого показника зазначено "як вказано у даному документі", це
означає, що це може згадуватись будь-де по тексті.

Терміни, як вказано у даному документі, мають наступні значення:

Термін "атом галогену" означає атом фтору, хлору, броду або йоду, зокрема, атом фтору, хлору
або броду.

Термін "C₁-C₆-алкіл" означає лінійну або розгалужену, насичену, моновалентну вуглеводневу
групу, що містить 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл,
втор-бутіл, ізобутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил, 2-метилбутіл, 1-метилбутіл, 1-етилпропіл,
1,2-диметилпропіл, нео-пентил, 1,1-диметилпропіл, гексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил,
3-метилпентил, 4-метилпентил, 1-етилбутіл, 2-етилбутіл, 1,1-диметилбутіл, 2,2-диметилбутіл,
3,3-диметилбутіл, 2,3-диметилбутіл, 1,2-диметилбутіл або 1,3-диметилбутіл, або їх ізомер.
Зокрема, вказана група містить 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю ("C₁-C₄-алкіл"), наприклад, метил, етил,
пропіл, ізопропіл, бутіл, втор-бутіл ізобутіл або трет-бутіл, більш бажано 1, 2 або 3 атоми вуглецю
("C₁-C₃-алкіл"), наприклад, метил, етил, н-пропіл або ізопропіл.

Термін "алкілен" походить від терміну "алкіл" та є бівалентною складовою, названою шляхом
додавання "ен" до терміну "алкіл" наприклад, "метил" стає "метилен", означає "-CH₂-" складовою, таким
чином відкриті зв'язки розгалужених складових розташовані у відповідних кінцях найдовшого ланцюга.

Термін "C₁-C₆-галоалкіл" означає лінійну або розгалужену, насичену, моновалентну вуглеводневу

групу в яких термін "C₁-C₆-алкіл" є таким як наведено вище, та в якій заміщені один або більше атомів водню, однаково або по різному, атомом галогену. Зокрема, вказаний атом галогену є атомом фтору. Вказаний C₁-C₆-галоалкіл означає, наприклад, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторетил, 2,2-дифторетил, 2,2,2-трифторетил, пентафторетил, 3,3,3-трифторпропіл або 1,3-дифторпропан-2-іл, більш бажано, трифторметил.

Термін "C₁-C₆-алкокси" означає лінійну або розгалужену, насичену, моновалентну групу формули (C₁-C₆-алкіл)-O-, в якій термін "C₁-C₆-алкіл" є таким як наведено вище, наприклад, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, ізобутокси, трет-бутокси, пентилокси, ізопентилокси або н-гексилокси, або їх ізомер.

Термін "C₁-C₆-галоалкокси" означає лінійну або розгалужену, насичену, моновалентну групу C₁-C₆-алкокси, як наведено вище, в якій заміщені один або більше атомів водню, однаково або по різному, атомом галогену. Зокрема, вказаний атом галогену є атомом фтору. Вказана C₁-C₆-галоалкокси група означає, наприклад, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси або пентафторетокси.

Термін "C₂-C₆-алкеніл" означає лінійну або розгалужену, моновалентну вуглеводневу групу, яка містить один або два подвійні зв'язки, та яка містить 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, зокрема 2 або 4 атоми вуглецю ("C₂-C₄-алкеніл"), зрозуміло, що у випадку, коли вказаний алкеніл містить більше ніж один подвійний зв'язок, такі подвійні зв'язки можна розділити або кон'югувати. Вказаний алкеніл означає, наприклад, етеніл (або "виніл"), проп-2-ен-1-іл (або "аліл"), проп-1-ен-1-іл, бут-3-еніл, бут-2-еніл, бут-1-еніл, пент-4-еніл, пент-3-еніл, пент-2-еніл, пент-1-еніл, гекс-5-еніл, гекс-4-еніл, гекс-3-еніл, гекс-2-еніл, гекс-1-еніл, проп-1-ен-2-іл (або "ізопропеніл"), 2-метилпроп-2-еніл, 1-метилпроп-2-еніл, 2-метилпроп-1-еніл, 1-метилпроп-1-еніл, 3-метилбут-3-еніл, 2-метилбут-3-еніл, 1-метилбут-3-еніл, 3-метилбут-2-еніл, 2-метилбут-2-еніл, 1-метилбут-2-еніл, 3-метилбут-1-еніл, 2-метилбут-1-еніл, 1-метилбут-1-еніл, 1,1-диметилпроп-2-еніл, 1-етилпроп-1-еніл, 1-пропілвиніл, 1-ізопропілвиніл, 4-метилпент-4-еніл, 3-метилпент-4-еніл, 2-метилпент-4-еніл, 1-метилпент-4-еніл, 4-метилпент-3-еніл, 3-метилпент-3-еніл, 2-метилпент-3-еніл, 1-метилпент-3-еніл, 4-метилпент-2-еніл, 3-метилпент-2-еніл, 2-метилпент-2-еніл, 1-метилпент-2-еніл, 4-метилпент-1-еніл, 3-метилпент-1-еніл, 2-метилпент-1-еніл, 1-метилпент-1-еніл, 3-етилбут-3-еніл, 2-етилбут-3-еніл, 1-етилбут-3-еніл, 3-етилбут-2-еніл, 2-етилбут-2-еніл, 1-етилбут-2-еніл, 3-етилбут-1-еніл, 2-етилбут-1-еніл, 1-етилбут-1-еніл, 2-пропілпроп-2-еніл, 1-пропілпроп-2-еніл, 2-ізопропілпроп-2-еніл, 1-ізопропілпроп-2-еніл, 2-пропілпроп-1-еніл, 1-пропілпроп-1-еніл, 2-ізопропілпроп-1-еніл, 1-ізопропілпроп-1-еніл, 3,3-диметилпроп-1-еніл, 1-(1,1-диметилетил)етеніл, бута-1,3-діеніл, пента-1,4-діеніл або гекса-1,5-діеніл. Зокрема, вказана група означає виніл або аліл, пропеніл-, ізопропеніл-, бутеніл- або ізобутеніл.

Термін "C₂-C₆-алкініл" означає лінійну або розгалужену, моновалентну вуглеводневу групу, яка містить один потрійний зв'язок, та яка містить 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, зокрема 2 або 3 атомів вуглецю ("C₂-C₃-алкініл"). Вказаний C₂-C₆-алкініл означає, наприклад, етиніл, проп-1-уніл, проп-2-уніл (або "пропаргіл"), бут-1-ініл, бут-2-ініл, бут-3-ініл, пент-1-ініл, пент-2-ініл, пент-3-ініл, пент-4-ініл, гекс-1-ініл, гекс-2-ініл, гекс-3-ініл, гекс-4-ініл, гекс-5-ініл, 1-метилпроп-2-ініл, 2-метилбут-3-ініл, 1-метилбут-3-ініл, 1-метилбут-2-ініл, 3-метилбут-1-ініл, 1-етилпроп-2-ініл, 3-метилпент-4-ініл, 2-метилпент-4-ініл, 1-метилпент-4-ініл, 2-метилпент-3-ініл, 1-метилпент-3-ініл, 4-метилпент-2-ініл, 1-метилпент-2-ініл, 4-метилпент-1-ініл, 3-метилпент-1-ініл, 2-етилбут-3-ініл, 1-етилбут-3-ініл, 1-етилбут-2-ініл, 1-пропілпроп-2-ініл, 1-ізопропілпроп-2-ініл, 2,2-диметилбут-3-ініл, 1,1-диметилбут-3-ініл, 1,1-диметилбут-2-ініл або 3,3-диметилбут-1-ініл. Зокрема, вказаний алкініл означає етиніл, проп-1-ініл або проп-2-ініл.

Термін "C₃-C₉-циклоалкіл" означає насичене, моновалентне, моно- або біциклічне вуглеводневе кільце, яке містить 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомів вуглецю. Вказаний C₃-C₉-циклоалкіл означає, наприклад, моноциклічне вуглеводневе кільце, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил або циклооктил, він також означає конденсовані-, містковані- та спіро-циклоалкільні кільцеві системи, наприклад, біциклічне вуглеводневе кільце, наприклад, біцикло[4,2,0]октил, біцикло[2,2,1]гептил або октагідропенталеніл, а також спіроциклоалкільні системи, як визначено нижче.

Термін "спіроциклоалкіл" означає насичену, моновалентну біциклічну вуглеводневу групу, в якій два кільця ділять між собою спільний кільцевий атом вуглецю, та де вказана біциклічна вуглеводнева група містить 5, 6, 7, 8 або 9 атомів вуглецю, де вказаний спіроциклоалкіл може бути приєднаний до решти молекули через один з атомів вуглецю, окрім спіро атому вуглецю. Вказаний спіроциклоалкіл означає, наприклад, спіро[2,2]пентил, спіро[2,3]гексил, спіро[2,4]гептил, спіро[2,5]октил, спіро[2,6]ноніл, спіро[3,3]гептил, спіро[3,4]октил, спіро[3,5]ноніл, спіро[3,6]децил, спіро[4,4]ноніл, спіро[4,5]децил, спіро[4,6]ундецил або спіро[5,5]ундецил.

Термін "C₅-C₆-циклоалкеніл" означає отриманий циклопентеніл, циклогексеніл, цикlopентадієніл та циклогексадієніл.

Термін "C₄-C₉-циклоалкеніл" означає моновалентне, моно- або біциклічний вуглеводневе кільце,

яке містить 4, 5, 6, 7, 8 або 9 атомів вуглецю та один подвійний зв'язок. Зокрема, вказане кільце містить 4, 5 або 6 атомів вуглецю ("C₄-C₆-циклоалкеніл"). Вказаний C₄-C₆-циклоалкеніл означає, наприклад, моноциклічне вуглеводневе кільце, наприклад, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл або циклооктеніл, або місткову кільцеву систему, а також біциклічне вуглеводневе кільце, наприклад, біцикло[2,2,1]гепт-2-еніл або біцикло[2,2,2]окт-2-еніл, біцикло[3,1,0]гекс-2-еніл.

Терміни "3-9-членний гетероциклоалкіл" та "3-6-членний гетероциклоалкіл" означають насичений гетероцикл із 3, 4, 5, 6, 7, 8 або 9 кільцевими атомами відповідно, 3, 4, 5 або 6 кільцевими атомами в цілому, який містить один або два ідентичні або різні кільцеві гетероатоми, вибрані з N, O та S, де вказаний гетероциклоалкіл приєднаний до решти молекули через будь-який атом вуглецю або гетероатом. Він також включає біциклічні кільцеві системи, які є конденсованими- або місткованими- або спіро-системами, як зазначено нижче. Він також включає сполуки формули (I), які потенційно містять групу NR⁷R⁸, де N-атом належить кільцю, утвореному завдяки зв'язку між R⁷ та R⁸ з утворення неароматичного кільця, включаючи N-атом, до якого вони приєднані. Термін "гетероциклоалкан". Як використано у даному документі, стосується сполуки, яка складається з гетероциклоалкілу, як визначено у даному документі, та атому водню, до якого приєднано вказаний гетероциклоалкіл, із однією валентністю.

Вказаний гетероциклоалкіл, не обмежуючись зазначеним, може означати 3- або 4-членне кільце, таке як азаціклопропіл, оксаціклопропіл, азетидиніл, оксетаніл або тіетаніл, наприклад; або 5-членне кільце, таке як тетрагідрофураніл, 1,3-діоксоланіл, тіоланіл, піролідиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл, 1,1-діоксидотіоланіл, 1,2-оксазолідиніл, 1,3-оксазолідиніл або 1,3-тіазолідиніл, наприклад; або 6-членне кільце, таке як тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, піперидиніл, морфолініл, дитаніл, тіоморфолініл, піперазиніл, 1,3-діоксаніл, 1,4-діоксаніл або 1,2-оксазинаніл, або конденсована система як азабіцикло[3,1,0]гексан-3-іл, наприклад.

Зокрема, "4-6-членний гетероциклоалкіл" означає 4-6-членний гетероциклоалкіл, як зазначено вище, що містить один кільцевий атом азоту або том кисню або атом сірки, та коли він містить атом азоту, він також може необов'язково містити один додатковий кільцевий гетероатом, вибраний з: N, O, S. Більш бажано, "5- або 6-членний гетероциклоалкіл" означає моноциклічний, насичений гетероцикл із 5 або 6 кільцевими атомами, що містить один кільцевий атом азоту та необов'язково один додатковий кільцевий гетероатом, вибраний з: N, O. Вказаний гетероциклоалкіл приєднано до решти молекули через будь-який атом вуглецю або, у разі наявності, через будь-який атом азоту. Обидва варіанти можуть включати біциклічні кільцеві системи, як зазначено вище.

Термін "частково ненасичений 3-9-членний гетероциклоалкіл" означає моноциклічний, ненасичений, неароматичний гетероцикл із 5, 6, 7, 8 або 9 кільцевими атомами, який містить один або два подвійні зв'язки, та один або два ідентичні або різні кільцеві гетероатоми, вибрані з: N, O, S; можливо, що частково ненасичений гетероциклоалкіл приєднано до решти молекули через будь-який атом вуглецю або, у разі наявності, атом азоту. Термін "частково ненасичений гетероциклоалкан", як використано у даному документі, стосується сполуки, яка складається з частково ненасиченого гетероциклоалкілу, як визначено у даному документі, та атому водню, до якого приєднано вказаний частково ненасичений гетероциклоалкіл, з однією валентністю.

Вказаний частково ненасичений гетероциклоалкіл означає, наприклад, 4H-піраніл, 2H-піраніл, 3,6-дигідро-2H-піран-4-іл, 5,6-дигідро-2H-піран-3-іл, тетрагідропіридиніл, наприклад, 1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл, дигідропіридиніл, наприклад, 1,6-дигідропіридиніл, 6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл, 2,5-дигідро-1H-піроліл, [1,3]діоксоліл, 4H-[1,3,4]тіадіазиніл, 2,5-дигідрофураніл, 2,3-дигідрофураніл, 2,5-дигідротіофеніл, 2,3-дигідротіофеніл, 4,5-дигідрооксазоліл або 4H-[1,4]тіазиніл.

Термін "конденсований гетероциклоалкіл" означає біциклічний, насичений гетероцикл із 6, 7, 8 або 9 кільцевими атомами, або відповідно 5, 6 або 7 кільцевими атомами, в яких два кільця ділять два суміжні кільцеві атоми, де "конденсований гетероциклоалкіл" містить один або два ідентичні або різні кільцеві гетероатоми, вибрані з: N, O, S; можливо, що частково ненасичений гетероциклоалкіл приєднано до решти молекули через будь-який атом вуглецю, або, у разі наявності, атом азоту.

Вказаний конденсований гетероциклоалкіл означає, наприклад, 3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-іл, 3-азабіцикло[3,2,0]гептан-3-іл, азабіцикло[3,3,0]октил, азабіцикло[4,3,0]ноніл, діазабіцикло[4,3,0]ноніл, оксазабіцикло[4,3,0]ноніл або тіазабіцикло[4,3,0]ноніл.

Термін "місткований гетероциклоалкіл" означає біциклічний, насичений гетероцикл із 7, 8 або 9 кільцевими атомами, або відповідно 7 кільцевими атомами, в яких два кільця ділять два спільні кільцеві атоми, що не є суміжними, де "місткований гетероциклоалкіл" містить один або два ідентичні або різні кільцеві гетероатоми, вибрані з: N, O, S; можливо, що частково ненасичений гетероциклоалкіл приєднано до решти молекули через будь-який атом вуглецю або, у разі наявності, атом азоту. Вказаний місткований гетероциклоалкіл означає, наприклад, азабіцикло[2,2,1]гептил, оксазабіцикло[2,2,1]гептил, тіазабіцикло[2,2,1]гептил, діазабіцикло[2,2,1]гептил, азабіцикло[2,2,2]октил, діазабіцикло[2,2,2]октил, оксазабіцикло[2,2,2]октил, тіазабіцикло[2,2,2]октил, азабіцикло[3,2,1]октил, діазабіцикло[3,2,1]октил, оксазабіцикло[3,2,1]октил, тіазабіцикло[3,2,1]октил, азабіцикло[3,3,1]ноніл,

діазабіцикло[3,3,1]ноніл, оксазабіцикло[3,3,1]ноніл, тіазабіцикло[3,3,1]ноніл, азабіцикло[4,2,1]ноніл, діазабіцикло[4,2,1]ноніл, оксазабіцикло[4,2,1]ноніл, тіазабіцикло[4,2,1]ноніл.

Термін "гетероспіроциклоалкіл" means а біциклічний, насичений гетероцикл із 6, 7, 8 або 9 кільцевими атомами, в яких два кільця поділяють один спільний кільцевий атом вуглецю, де "гетероспіроциклоалкіл" містить один або два ідентичні або різні кільцеві гетероатоми, вибрані з: N, O, S; можливо, що гетероспіроциклоалкіл приєднано да решти молекули через будь-який атом вуглецю, окрім спіро атому вуглецю, або, у разі наявності, атом азоту. Вказаний гетероспіроциклоалкіл означає, наприклад, азаспіро[2,3]гексил, азаспіро[3,3]гептил, оксаазаспіро[3,3]гептил, тіаазаспіро[3,3]гептил, 2лямбда⁶-тіа-6-азаспіро[3,3]гептан-2,2-діон, оксаспіро[3,3]гептил, оксазаспіро[5,3]ноніл, оксазаспіро[4,3]октил, діазаспіро[3,3]гептил, тіазаспіро[3,3]гептил, тіазаспіро[4,3]октил, або один з наступних гомологічних каркасів, таких як спіро[3,4]-, спіро[4,4]-, спіро[2,4]-, спіро[2,5]-, спіро[2,6]-, спіро[3,5]-, спіро[3,6]-, спіро[4,5]- та спіро[4,6]-.

Термін "арил" стосується ароматичної моноциклічної, біциклічної (2 конденсовані кільця), трициклічної (3 конденсовані кільця) або поліциклічної (два або більше конденсовані кільця) вуглеводневої кільцевої системи, що містить 6-20 (наприклад, 6-10) кільцевих атомів вуглецю. Невичерпні приклади арильних груп включають феніл або нафтіл (наприклад, 1-нафтіл, 2-нафтіл тощо).

Термін "гетероарил" означає моновалентне моноциклічне або біциклічне ароматичне кільце, що містить 5, 6, 8, 9 або 10 кільцевих атомів ("5-10-членний гетероарил"), зокрема 5, 6, 9 або 10 кільцевих атомів, яке містить щонайменше один кільцевий гетероатом та необов'язково 1, 2 або 3 додаткових кільцевих гетероатоми, вибрані з: N, O та/або S, та яке приєднано до решти молекули через кільцевий атом вуглецю або гетероатом. Термін "гетероарен", як використано у даному документі, стосується сполуки, яка складається з гетероарилу, як визначено у даному документі, та атому водню, до якого вказаний гетероарил приєднано чрез його одну валентність.

Вказаний гетероарил може означати 5-членний гетероарил, такий як, наприклад, тієніл, фураніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, тріазоліл, тіадіазоліл або тетразоліл; або 6-членний гетероарил, такий як, наприклад, піридиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл або тріазиніл; або трициклічний гетероарил, такий як, наприклад, карбазоліл, акридиніл або феназиніл; або 9-членний гетероарил, такий як, наприклад, бензофураніл, бензотієніл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, бензотріазоліл, індазоліл, індоліл, ізоіндоліл, індолізиніл або пуриніл; або 10-членний гетероарил, такий як, наприклад, хінолініл, хіназолініл, ізохінолініл, цинолініл, фталазиніл, хіноксалініл або птеридиніл.

В цілому, та доки не зазначено протилежне, гетероарил або гетероарилен включають всі їх можливі ізомерні форми, наприклад: таутомери та позиційні ізомери, залежно від точки приєднання до решти молекули. Таким чином, в деяких ілюстративних невичерпних прикладах, термін піридиніл включає піридин-2-іл, піридин-3-іл та піридин-4-іл; або термін тієніл включає тієн-2-іл та тієн-3-іл.

Зокрема, гетероарил означає 2H-пірол-1-іл, 1H-піразол-4-іл, 1H-піразол-5-іл, необов'язково заміщений одним або двома метилами, 1,2-тіазол-4-іл, 1,3-тіазол-5-іл, піридин-3-іл, піридин-4-іл та піридин-5-іл, де кожна група необов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, метил, трифторметил, метокси та NH₂, 1H-індол-6-іл, 1H-індазол-6-іл, та 1H-бензімідазол-6-іл, де кожна група необов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, метил, трифторметил, метокси та NH₂.

Зокрема, гетероарил означає:

2H-пірол-1-іл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом водню, ціано та метил,

1H-піразол-4-іл, необов'язково заміщений одним або двома метилами,

1H-піразол-5-іл, необов'язково заміщений одним або двома метилами,

1,2-тіазол-4-іл необов'язково заміщений одним або двома метилами,

1,3-тіазол-5-іл необов'язково заміщений одним або двома метилами,

піридин-3-іл, та піридин 5-іл, де кожна група необов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, метил, трифторметил, метокси та NH₂,

1H-індол-6-іл, 1H-індазол-6-іл, та 1H-бензімідазол-6-іл.

Більш бажано, гетероарил є піридинілом, необов'язково заміщеним аміно, або піразолілом, необов'язково заміщеним дифторметилом або трифторметилом.

Ще більш бажано, гетероарил означає:

4-піридиніл, заміщений аміно, або

1H-піразол-4-іл або 1H-піразол-1-іл, необов'язково заміщений дифторметилом або трифторметилом.

Термін "C₁-C₆", як використано у даному тексті, наприклад, в контексті визначення "C₁-C₆-алкіла", "C₁-C₆-галоалкіла", "C₁-C₆-алкокси" або "C₁-C₆-галоалкокси" означає алкіл, що має визначену кількість атомів вуглецю 1-6, тобто, 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю.

Більш того, як використано у даному документі, термін "C₃-C₈", наприклад, в контексті визначення "C₃-C₈-циклоалкіла", означає циклоалкіл, що має визначену кількість атомів вуглецю 3-8, тобто, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомів вуглецю.

При зазначенні діапазону значень, вказаний діапазон включає кожне значення та під-значення, всередині вказаного діапазону.

Наприклад:

"C₁-C₆" включає C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅ та C₅-C₆;

"C₂-C₆" включає C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅ та C₅-C₆;

"C₃-C₁₀" включає C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₃-C₁₀, C₃-C₉, C₃-C₈, C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₁₀, C₄-C₉, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₁₀, C₅-C₉, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉ та C₉-C₁₀;

"C₃-C₈" включає C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₃-C₈, C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₈, C₆-C₇ та C₇-C₈;

"C₃-C₆" включає C₃, C₄, C₅, C₆, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅ та C₅-C₆;

"C₄-C₈" включає C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₈, C₆-C₇ та C₇-C₈;

"C₄-C₇" включає C₄, C₅, C₆, C₇, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₇, C₅-C₆ та C₆-C₇;

"C₄-C₆" включає C₄, C₅, C₆, C₄-C₆, C₄-C₅ та C₅-C₆;

"C₅-C₁₀" включає C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₅-C₁₀, C₅-C₉, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉ та C₉-C₁₀;

"C₆-C₁₀" включає C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉ та C₉-C₁₀.

Доки конкретно не зазначено або не очевидно із контексту, як використано у даному документі, термін "приблизно" означає всередині діапазону нормальної толерантності у галузі, наприклад, в рамках 2 стандартних відхилень від середнього. Приблизно можна розуміти як 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 %, 0,1 %, 0,05 % або 0,01 % від вказаного значення. Доки інше не зрозуміло із контексту, всі числові значення, наведені у даному документі, модифіковані терміном приблизно.

Під "агентом" розуміють будь-яку маленьку молекулу хімічної сполуки, антитіла, молекули нуклеїнової кислоти або поліпептиду, або її фрагменти.

Під "покращенням" розуміють зменшення, пригнічення, пом'якшення, послаблення, призупинка або стабілізація розвитку або прогресу захворювання.

Під "аналогом" розуміють молекулу, що не є ідентичною, проте має аналогічну функцію або структурні властивості. Наприклад, поліпептидний аналог зберігає біологічну активність відповідного природного поліпептиду, маючи певні біохімічні модифікації, які покращують функції аналогу, порівняно із природним поліпептидом. Такі біохімічні модифікації можуть підвищити в аналогу резистентність до протеаз, проникність мембран або період напів-життя, при цьому не змінюючи, наприклад, зв'язування ліганду. Аналог може включати неприродну амінокислоту.

У цьому описі, "містить", "включає" та "має" тощо можуть мати значення, описані в патентному законі США; "складається по суті з" також має значення, описані в патентному законі США, та цей термін є нічим не обмежений, дозволяючи присутність більшої кількості ніж зазначено, доки основні або нові характеристики того що перелічують, не змінюються цією надлишковою присутністю, проте виключає варіанти втілення попереднього рівня техніки.

"Виявляти" стосується ідентифікації присутності, відсутності або кількості аналіту, що виявляють. В певних варіантах втілення, аналіз представлено PDE3A або SLFN12 поліпептидом.

"Захворювання" означає певний стан або хворобу, що пошкоджує або перешкоджає нормальному функціонуванню клітини, тканини або органу. Приклади захворювань включають гіперпроліферативний розлад, рак такого типу як, наприклад, аденокарцинома, рак молочної залози, цервікальний рак, рак печінки, рак легень та меланома.

"Ефективна кількість" означає кількість сполуки, описаної у даному документі, потрібної для полегшення симптомів захворювання, порівняно із пацієнтом, якого не лікували. Ефективна кількість активних сполук, використана для використання даного винаходу для терапевтичного лікування захворювання, різниться залежно від шляху введення, віку, маси тіла та загального стану здоров'я. В результаті, лікар або ветеринар підбирає потрібну кількість та режим дозування. Така кількість називається "ефективною" кількістю. У інших варіантах втілення, PDE3A модулятор є сполукою формули (I).

Як використано у даному документі, термін "група, що відходить" означає атом або групу атомів, заміщених у хімічній реакції як стабільні, забираючи із собою зв'язані електрони. Зокрема, таку групу, що відходить, вибрано з наступних: група, яка містить: галід, зокрема, фторид, хлорид, бромід або йодид, (метилсульфоніл)окси, [(трифторметил)сульфоніл]окси, [(нонафторбутил)сульфоніл]окси,

(фенілсульфоніл)окси, [(4-метилфеніл)сульфоніл]окси, [(4-бромфеніл)сульфоніл]окси, [(4-нітрофеніл)сульфоніл]окси, [(2-нітрофеніл)сульфоніл]окси, [(4-ізопропілфеніл)сульфоніл]окси, [(2,4,6-триізопропілфеніл)сульфоніл]окси, [(2,4,6-триметилфеніл)сульфоніл]окси, [(4-трет-бутилфеніл)сульфоніл]окси та [(4-метоксифеніл)сульфоніл]окси.

"Модулятор" означає будь-який агент, що зв'язує поліпептид та змінює біологічну функцію або активність поліпептиду. Модулятор включає, без обмеження, агенти, що знижують або блокують юіологічну функцію або активність поліпептиду (наприклад, "інгібітор"). Наприклад, модулятор може інгібувати каталітичну активність поліпептиду. Модулятор включає, без обмеження, агенти, що підвищують або знижують зв'язування поліпептиду із іншим агентом. Наприклад, модулятор може прискорювати зв'язування поліпептиду до іншого поліпептиду.

Доки конкретно не зазначено або не очевидно із контексту, як використано у даному документі, термін "або" потрібно розуміти як інклюзивний.

Коли у даному документі використовують множинну форму слів сполуки, солі, поліморфи, гідрати, сольвати тощо, вона також включає і однину сполука, сіль, поліморф, ізомер, гідрат, сольват тощо.

"Стабільна сполука" або "стабільна структура" означає сполуку, яка може вижити після її виділення до пеного ступеню чистоти з реакційної суміші, та формування у ефективний терапевтичний агент.

Термін "проліки" означає сполуки, які можуть самі по собі бути біологічно активними або неактивними, про перетворюються (наприклад, метаболічно або гідролітично) на сполуки даного винаходу протягом їх перебування всередині тіла. Похідні сполуки 6 та їх солі, що перетворюються на сполуку 6 або її сіль у біологічній системі (біопрекурсори або проліки), є частиною даного винаходу. Вказаною біологічною системою може бути, наприклад, організм ссавця, зокрема, людина. Біопрекурсор перетворюється, наприклад, на сполуку формули (I) або її сіль, внаслідок метаболічних процесів.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль(солі)" сполуки формули (I) включають ті солі, що походять від фармацевтично прийнятних неорганічних та органічних кислот та солей. Наприклад, дивитись S. M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Як використано у даному документі, термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується солі, утвореної додаванням фармацевтично прийнятної кислоти або основи на сполуку, описану у даному документі.

Як використано у даному документі, термін "фармацевтично прийнятна" стосується сполуки, прийнятої для використання у фрмацевтиці з огляду на токсичність та не вступе у негативну взаємодію із активним інгредієнтом.

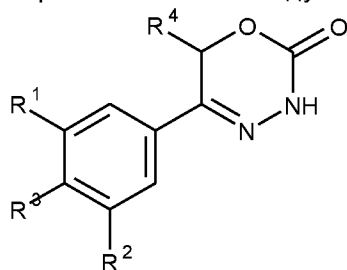
Доки конкретно не зазначено або не очевидно із контексту, як використано у даному документі, коли наведено діапазон, верхня та нижня границі також є включеними. Діапазони наведені у даному документі, вважаються умовними для всіх значень всередині діапазону. Наприклад, діапазон 1-50 включає будь-яке число, комбінацію чисел або під-діапазон з наступних чисел: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 або 50.

"Порівнювальний" означає стандартну або контрольну умову.

Перелік хімічних сполук у будь-якому визначенні перемінної, включає визначення цієї перемінної як будь-якої окремої групи або комбінації перелічених груп. Перелік варіантів втілення перемінної або аспекту включає визначення цього варіанту втілення як будь-якого окремого варіанту втілення так і у комбінації із будь-якими іншими варіантами втілення або їх частинами.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Перший аспект винаходу стосується сполук формули (I)



, формула (I)

де

R¹ вибрано з наступних: атом водню, атом галогену, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та C₁-C₃-галоалкокси група;

R² вибрано з наступних: атом водню та атом галогену;

R³ вибрано з наступних:

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: гідрокси, C₁-C₄-алкокси та 3-7-членний гетероциклоалкіл,

C₂-C₆-алкеніл, необов'язково заміщений C₁-C₄-алкокси,
C₃-C₉-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси,
C₅-C₉-циклоалкеніл, необов'язково заміщений гідрокси,
3-9-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O-, -S-, -S(O)-, S(O)₂ та -NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково додатково містить місточкову групу, вибрану з -O-, -NR⁹-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -NR⁹-CH₂-, та -CH₂-NR⁹-;

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;
оксо(=O);
ціано;
гідрокси;
C₁-C₃-алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;
C₁-C₃-галоалкіл;
C₁-C₃-алкокси;
C₁-C₃-галоалкокси;
C(O)NR⁵R⁶ та
NR⁵R⁶,

5-9-членний гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: оксо(=O), C₁-C₃-алкіл, -C(O)R⁵R⁶ та атом галогену,

арил, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4-ма замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галоалкокси група та NR⁵R⁶,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, ціано, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси, гідрокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом; та NR⁷R⁸;

R⁴ вибрано з наступних: атом водню та C₁-C₃-алкіл;

R⁵/R⁶ незалежно вибрано з наступних: атом водню, C₁-C₆-алкіл, -C₁-C₅-алкілен-O-C₁-C₅-алкіл, -C₁-C₅-алкілен-S-C₁-C₅-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл та C₃-C₅-гетероциклоалкіл;

R⁷/R⁸ незалежно вибрані з атому водню, за умови, що R⁷=R⁸ = не є воднем,

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, ціано, гідрокси, C(O)NR⁵R⁶, NR⁵R⁶,

C₁-C₃-алкокси,

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками та вказані замісники незалежно вибрані з C₁-C₃-алкіл, оксо(=O), гідрокси, та C₁-C₃-гідроксиалкіл;

3-7-членний гетероциклоалкіл який необов'язково заміщено C₁-C₃-алкіл або оксо(=O)

гетероарил, який необов'язково заміщений C₁-C₃-алкілом;

-C₁-C₅-алкілен-O-C₁-C₅-алкіл,

-C₁-C₅-алкілен-S-C₁-C₅-алкіл,

-C₁-C₅-алкілен-NR⁵-C₁-C₅-алкіл,

C₃-C₆-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси, та

3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: C₁-C₃-алкіл та гідрокси,

R⁹ означає атом водню або C₁-C₃-алкіл або зв'язок;

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольову або солі, або їх суміші.

Винахід базується щонайменше частково на виявленні того, що сполуки формули (I) є PDE3A- або PDE3B-SLFN12 комплексними модуляторами.

Відповідно, у наступному варіанті втілення також стосується способів вибору пацієнта, як такого що має рак, який є чутливим до PDE3A- або PDE3B-SLFN12 комплексного модулятора, зокрема, сполуки формули (I), де способів вибору включає виявлення співекспресії PDE3A та/або PDE3B та Schlafen 12 (SLFN12) поліпептидів або полінуклеотидів, у раковій клітині такого пацієнта.

У наступному варіанті втілення, винахід стосується визначення того чи зменшилась експресія CREB3L1 або SLFN12 полінуклеотиду або поліпептиду або її не можна визначити у раковій клітині, яка стала резистентною до PDE3A- та/або PDE3B-SLFN12 комплексного модулятора з метою запобігання нефективного лікування сполукою формули (I).

Відповідно, винахід стосується способів, які включають наступні стадії:

визначення пацієнтів, що мають злоякісну пухлину, яка чутлива до лікування PDE3A- та/або PDE3B-SLFN12 комплексним модулятором, зокрема, сполукою формули (I), на основі рівня експресії PDE3A та/або PDE3B та SLFN12 у біологічному зразку пацієнта, що містить ракову клітину

введення ефективної кількості сполуки формули (I).

У певних варіантах втілення, винахід стосується способів, які включають наступні стадії:

визначення пацієнтів, що мають злоякісну пухлину, резистентну до лікування PDE3A- та/або PDE3B-SLF12 комплексним модулятором, зокрема, лікування сполукою формули (I), на основі відсутності або зменшення рівня експресії CREB3L1 або SLFN12 порівняно із контролем, та їх наступне виключення з програми лікування сполукою формули (I).

Форми та солі сполуки

Для сполуки формули (I) можливе існування у вільній формі, наприклад, як вільна основа або вільна кислота, або як цвітеріон, або у вільній формі солі. Вказана сіль може бути будь-якою сіллю, органічною або неорганічною адитивною сіллю, зокрема, будь-якою фармацевтично прийнятною органічною або неорганічною адитивною сіллю, що комерційно використовують у фармацевтиці, або яку використовують, наприклад, для виділення або очистки сполуки даного винаходу.

Сіль, наприклад, може бути утворена між аніоном та позитивно зарядженим замісником (наприклад, аміно) сполуки, описаної у даному документі. Придатні аніони включають хлорид, бромід, йодид, сульфат, нітрат, фосфат, цитрат, метансульфат, трифторацетат та ацетат. Окрім цього, сіль також може бути утворена між катіоном та негативно зарядженим замісником (наприклад, карбоксилат) сполуки, описаної у даному документі. Придатні катіони включають іон натрію, іон калію, іон магнію, іон кальцію та катіон амонію, такий як іон тетраметиламонію. Приклади вродіків включають C₁₋₆-алкіл естери карбонових кислот, які при введенні пацієнту здатні забезпечити активні сполуки.

Прийнятна фармацевтично прийнятна сіль сполуки даного винаходу може бути, наприклад, кислотно-адитивна сіль сполуки даного винаходу, що несе атом азоту, в ланцюгу або у кільці, наприклад, яка є достатньо основною, наприклад, кислотно-адитивна сіль неорганічної кислоти або "мінеральної кислоти", наприклад, хлорводневої, бромводневої, йодводневої, сірчаної, сульфамінової, дисірчаної, фосфорної або азотної кислоти, або органічної кислоти, наприклад, мурашиної, оцтової, ацетооцтової, піровиноградної, трифтороцтової, пропіонової, масляної, гексанової, гептанової, ундеканової, лауринової, бензойної, саліцилової, 2-(4-гідроксibenzoїл)-бензойної, камфорої, фенілакрилової, циклопентанпропіонової, диглюконової, 3-гідрокси-2-naphthoic, ніотинової, памоевої, пектинової, 3-фенілпропіонової, триметилоцтової, 2-гідроксietансульфонової, ітаконової, трифторметансульфонової, додецилсірчаної, етансульфонової, бензолсульфонової, паратолуолсульфонової, метансульфонової, 2-нафталенсульфонової, нафталіндисульфанонової, камфорсульфонової кислоти, лимонної, винної, стеаринової, молочної, оксалінової, малінової, бурштинової, яблучної, адипінової, альгінової, малеїнової, фумарової, D-глюконової, мигдалевої, аскорбінової, глюкогоптанової, гліцерофосфорної, паспарагінової, сульфосаліцилової або тіоціанової кислоти.

Додаткові приклади прийнятих кислих солей включають ацетат, адипат, альгінат, аспартат, бензоат, бензолсульфат, бісульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфат, диглюконат, додецилсульфат, етансульфат, форміат, фумарат, глюкогоптанат, гілколат, гемісульфат, гептанат, гексанат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксietансульфат, лактат, малеат, малонат, метансульфат, 2-нафталенсульфат, нікотинат, нітрат, пальмоат, pectinate, персульфат, 3-фенілпропіонат, фосфат, пікрат, півалат, пропіонат, саліцилат, сукцинат, сульфат, тартрат, тіоціанат, тозилат та ундеканат. Інші кислоти, такі як оксалінова, які самі по собі не є фармацевтично прийнятними, можуть бути застосовані у виготовленні солей, придатних як проміжні сполуки у одержанні сполуки даного винаходу, та їх фармацевтично прийнятих кислотно-адитивних солей.

Більше того, інші придатні фармацевтично прийнятні солі сполуки формули (I), які є достатньо кислими, є солями лужних металів, наприклад, натрію або калію, солями лужно-земельних металів, наприклад, кальцію, магнію або стронцію, або алюмінію або цинку, або солями амонію, що походять від амонію або органічного первинного, вторинного або третинного аміну, що містить 1-20 атомів вуглецю, такого як етиламін, диетиламін, триетиламін, етилдiзопропіламін, моноетаноламін, диетаноламін, триетаноламін, дициклогексиламін, диметиламіноетанол, диетиламіноетанол, тріс(гідроксиметил)амінометан, прокаїн, дибензиламін, N-метилморфолін, аргінін, лізин, 1,2-етилендіамін, N-метилпіперидин, N-метил-глюкамін, N, N-диметил-глюкамін, N-етил-глюкамін, 1,6-гексанедіамін, глюкозамін, саркозин, сериол, 2-аміно-1,3-пропандіол, 3-аміно-1,2-пропандіол, 4-аміно-1,2,3-бутантріол, або сіллю четвертинного амонію, що містить 1-20 атомів вуглецю, наприклад, тетраметиламонію, тетраетиламонію, тетра(н-пропіл)амонію, тетра(н-бутил)амонію, N-бензил-N,N,N-триметиламонію, холіну або бензалконію.

У певних варіантах втілення, солі, що походять від відповідних основ, включають солі лужних металів (наприклад, натрію), лужно-земельних металів (наприклад, магнію), амонію та N-(алкілу)⁴⁺. Даний винахід також передбачає кватернізацію будь-яких основних азот-вмісних груп сполуки, описаної у даному документі. Розчинні у воді або олії або дисперговані продукти можуть бути одержані такою кватернізацією. Солі сполуки будь-якої описаної у даному документі сполуки можуть бути амінокислотні солі карбокислих груп (наприклад, солі L-аргініну, -лізину, -гістидину).

Перелік придатних солей можна знайти у Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack

Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418; Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977); та "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use A Handbook; Wermuth, C. G. and Stahl, P. H. (eds.) Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002 [ISBN 3-906390-26-8], кожен з яких включено у даний опис за допомогою посилань.

Фахівцям у галузі зрозуміло, що кислотно-адитивні солі заявлених сполук можна одержати шляхом реагування сполуки з відповідною неорганічною або органічною кислотою за будь-яким з відомих способів. Альтернативно, солі лужних та лужно-земельних металів кислотних сполук даного винаходу одержують шляхом реагування сполуки даного винаходу з відповідною основою за допомогою різноманітних способів.

Даний винахід включає всі можливі солі сполуки даного винаходу як окремі солі, або як будь-яку суміш вказаних солей, у будь-якому співвідношенні.

Нейтральні форми сполуки можуть бути відновлені шляхом реагування солі із основою або кислотою та виділення батьківської сполуки стандартним шляхом. Батьківська форма сполуки відрізняється від ріжних форм солей певними фізичними властивостями, такими як розчинність у полярних розчинниках, проте з іншого боку солі еквівалентні батьківській формі для цілей даного винаходу.

У даному тексті, зокрема у експериментальній частині, для синтезу проміжних сполук та сполук прикладів даного винаходу, коли сполука зазначена як сольова форма відповідної основи або кислоти, конкретний стехіометричний склад вказаної сольової форми, одержаної відповідним способом одержання та/або очистки, у більшості випадків є невідомим.

Доки не вказано протилежне, суфікси хімічних назв або структурних формул, що відносяться до солей, таких як "гідрохлорид", "трифторацетат", "натрієва сіль" або " x HCl", " x CF₃COOH", " x Na+", наприклад, означають сіль стехіометрія якої не визначена.

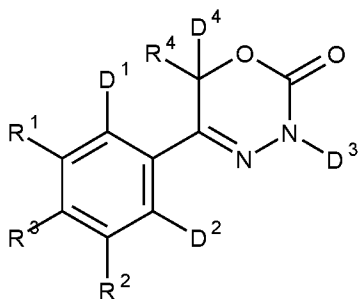
Це також стосується випадків, в яких для синтезу проміжних сполук та сполук прикладів даного винаходу, одержаних відповідним способом одержання та/або очистки, як сольвати, такі як гідрати, із (у разі зазначення) невідомим стехіометричним складом.

Окрім сольових форм, даний винахід стосується сполук у формі проліків. Проліки сполуки, описаної у даному документі, є сполуками, підданими хімічним змінам у фізіологічних умовах з одержанням сполуки даного винаходу. Окрім цього, проліки можуть бути перетворені на сполуки даного винаходу хімічними або біохімічними способами у середовищі *ex vivo*. Наприклад, проліки можуть бути повільно перетворені на сполуки даного винаходу, при знаходженні у трансдермальному пластрі із придатним ферментом або хімічним реагентом. Проліки часто використовують завдяки тому, що у деяких випадках, їх легше ввести, ніж батьківський лікарський засіб. Наприклад, вони можуть бути більш біодоступними при оральному введенні, ніж батьківський лікарський засіб. Проліки також можуть мати кращу розчинність у фармакологічних композиціях, порівняно із батьківським лікарським засобом. У галузі відомо безліч похідних пролікарських засобів, наприклад, на основі гідролітичного розщеплення або окислювальної активації пролікарського засобу. Невичерпним прикладом пролікарського засобу є сполука даного винаходу, яку вводять як естер ("пролікарський засіб"), який потім метаболічно гідролізується до карбонової кислоти, тобто, активної речовини. Додаткові приклади включають пептидильні похідні сполуки даного винаходу.

Сполуки даного винаходу можуть існувати як гідрат або сольват, де сполуки даного винаходу містять полярні розчинники, зокрема, воду, метанол або етанол, наприклад, як структурний елемент кришталевої решітки сполуки. Для більшості полярних розчинників, зокрема води, можливо існування у стехіометричному або нестехіометричному співвідношенні. У випадку стехіометричних сольватів, наприклад, гідрат, гемі-, (семі-), моно-, сескві-, ди-, три-, тетра-, пента- тощо, можливими є сольвати або гідрати, відповідно. Даний винахід включає всі такі гідрати або сольвати.

Даний винахід також включає різні гідратні та сольватні форми сполуки.

Сполуки даного винаходу також можуть включати неприродні співвідношення атомних ізоотопів щодо одного або більше атомів, що складають такі сполуки. Наприклад, сполуки можуть бути радіоміченими радіоактивними ізоотопами, такими як, наприклад тритій (³H), йод-125 (¹²⁵I) або вуглець-14 (¹⁴C). Всі ізоотопні варіанти сполуки даного винаходу, радіоактивні або ні, включені у рамки даного винаходу. Зокрема, сполуки формули (I), що містять дейтерій.



формула (Ia)

Формула (Ia) показує положення D^1 , D^2 , D^3 та D^4 в яких будь-який атом водню може бути замінено атомом дейтерію. Окрім цього, у залишках R^1 - R^4 , якщо ці залишки містять гетероатом-Н або вуглець-Н зв'язок, вільний для хімічної реакції, така заміна може бути можливою. Атоми водню можуть бути замінені атомами дейтерію, використовуючи відомі фахівцям у галузі способи, для одержання гетероатом -D або вуглець-D зв'язок. Також кожен R^1 , R^2 або R^4 сам по собі може бути дейтерієм, замість водню.

Таким чином, один аспект винаходу включає ті сполуки, де незалежно будь-який R^1 , R^2 або R^4 є дейтерієм, та/або будь-який атом водню, як показано у Формулі (I), замінено атомом дейтерію, та/або будь-який R^1 , R^2 , R^3 або R^4 несе атом дейтерію у хімічно доступному положенні або будь-якій комбінації положень, дейтерованих одночасно.

Термін "ізотопний варіант" сполуки або реагенту означає сполуку із неприродним співвідношенням одного або більше ізотопів, що складають таку сполуку. Термін "ізотопний варіант сполуки загальної формули (I)" означає сполуку загальної формули (I) із неприродним співвідношенням одного або більше ізотопів, що складають таку сполуку. Вираз "неприродне співвідношення" означає співвідношення такого ізотопу, що є більшим за його природний вміст. Природний вміст ізотопів у цьому контексті описано у "Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70 (1), 217-235, 1998. Приклади таких ізотопів включають стабільні та радіоактивні ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору, хлору, бромов та йоду, такі як ^2H (дейтерій), ^3H (тритій), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I та ^{131}I , відповідно.

Для лікування та/або профілактики захворювань, зазначених у даному документі, ізотопні варіант(и) сполуки загальної формули (I) можуть містити дейтерій ("дейтерій-вмісні сполуки загальної формули (I)"). Ізотопні варіанти сполуки загальної формули (I), в які включені один або більше радіоактивних ізотопів, таких як ^3H або ^{14}C , є придатними, наприклад, для досліджень тканинного розподілення лікарського засобу та/або субстрату. Ці ізотопи є бажаними, зокрема, завдяки легкості їх введення та виявлення. Позитрон-активні ізотопи, такі як ^{18}F або ^{11}C , можуть бути включені в сполуку загальної формули (I). Ці ізотопні варіанти сполуки загальної формули (I) є придатними для *in vivo* сканування. Дейтерій-вмісні та ^{13}C -вмісні сполуки загальної формули (I) можуть бути використані у мас-спектрометрії для пре-клінічних або клінічних досліджень.

Ізотопні варіанти сполуки загальної формули (I) можуть бути одержані за відомими фахівцю у галузі способами, такими як описані на Схемах та/або Прикладах даного опису, шляхом заміщення реагента на його ізотопний варіант, бажано на дейтерій-вмісний реагент. Залежно від бажаних місць дейтерування, у деяких випадках дейтерій з D_2O може бути включений безпосередньо у сполуки або у реагенти, придатні для синтезу таких сполук. Дейтерій (газ) також є придатним реагентом для включення дейтерію у молекули. Каталітичне дейтерування олефінових зв'язків є прямим шляхом до включення дейтерію. Металеві каталізатори (тобто, Pd, Pt та Rh) у присутності газу дейтерію можуть бути використані для прямої заміни дейтерію на водень у функціональних групах, що містять вуглеводні. Багато дейтерованих реагентів та синтетичних будівних блоків є комерційно наявними від компаній, наприклад, C/D/N Isotopes, Quebec, Канада; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, США; та CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, США.

Термін "дейтерій-вмісна сполука загальної формули (I)" означає сполуку загальної формули (I), в якій один або більше атомів водню замінено одним або більше атомами дейтерію, та в яких вміст дейтерію у кожному дейтерованому положенні сполуки загальної формули (I) є вищим за природний вміст дейтерію, який становить приблизно 0,015 %. Зокрема, у дейтерій-вмісній сполуці загальної формули (I) вміст дейтерію у кожному дейтерованому положенні сполуки загальної формули (I) є вищим за 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 % або 80 %, бажано є вищим за 90 %, 95 %, 96 % або 97 %, ще більш бажано є вищим за 98 % або 99 %. Зрозуміло, що вміст дейтерію у кожному дейтерованому положенні є незалежним від вмісту дейтерію у інших дейтерованих положеннях.

Селективне включення одного або більше атомів дейтерію у сполуку загальної формули (I) може змінити фізикохімічні властивості (такі як, наприклад кислотність [C. L. Perrin, et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490], основність [C. L. Perrin et al., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641], ліпофільність [B. Testa et al., Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271]) та/або метаболічний профіль молекули, та може призвести

до зміни у співвідношенні батьківської сполуки до метаболітів, або у кількості утворених метаболітів. Такі зміни можуть призвести до певних терапевтичних переваг та, таким чином, можуть бути бажаними за певних умов. Були публікації стосовно понижених рівнів метаболізму та металочного перемикання, де змінюється співвідношення метаболітів (A. E. Mutlib et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102). Ці зміни відносно батьківського лікарського засобу та метаболітів можуть мати важливі наслідки щодо фармакодинаміки, толерантності та ефективності дейтерій-вмісної сполуки загальної формули (I). У деяких випадках, заміщення дейтерію зменшує або виключає утворення небажаного або токсичного метаболіту, та підвищує утворення бажаного метаболіту (наприклад, Nevirapine: A. M. Sharma et al., *Chem. Res. Toxicol.*, 2013, 26, 410; Efavirenz: A. E. Mutlib et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102). У інших випадках, головним ефектом дейтерування є уповільнення швидкості системного кліренсу. В результаті, підвищується період біологічного напів-життя сполуки. Потенційні клінічні переваги включають здатність підтримувати однаковий системний вплив наряду із пониженими піковими значеннями та підвищеними залишковими концентраціями. Це приведе до зменшення побічних ефектів та покращення ефективності, залежно від фармакокінетичного/фармакодинамічного взаємозв'язку конкретної сполуки. ML-337 (C. J. Wenthur et al., *J. Med. Chem.*, 2013, 56, 5208) та Оданакатиб (K. Kassahun et al., WO2012/112363) є прикладами такого ефекту дейтерію. Також були описані інші випадки, в яких знижена швидкість метаболізму приводила до підвищення активності лікарського засобу без зміни швидкості системного кліренсу (наприклад, рофекоксиб: F. Schneider et al., *Arzneim. Forsch. / Drug. Res.*, 2006, 56, 295; талапревір: F. Maltais et al., *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 7993). Дейтеровані лікарські засоби, що проявляють цей ефект, можуть мати зменшені дозування (наприклад, меншу кількість доз або меншу дозу для досягнення бажаного ефекту) та/або створювати менше метаболічне навантаження.

Сполука загальної формули (I) може мати чисельні потенційні місця для атаки метаболізму. Для оптимізації вищеописаних ефектів на фізикохімічні властивості та метаболічний профіль, можуть бути вибрані дейтерій-вмісні сполуки загальної формули (I) з певною панеллю однієї або більше замінів дейтерій-водень. Зокрема, атоми дейтерію дейтерій-вмісних сполук загальної формули (I) приєднані до атому вуглецю та/або розташовані в таких положеннях сполуки загальної формули (I).

У деяких аспектах, сполуки Формули (I) можуть бути ізомерами. "Ізомери" є різними сполуками із однаковою молекулярною формулою. "Стереοізомери" є ізомерами, які відрізняються тільки просторовим розташуванням атомів. Як використано у даному документі, термін "ізомер" включає будь-які та всі геометричні ізомери та стереοізомери. Наприклад, "ізомери" включають геометричні цис- та транс-ізомери з подвійним зв'язком, також називають E- та Z-ізомери; R- та S-енантіомери; діастереοмери, (d)-ізомери та (l)-ізомери, їх рацемічні суміші; та їх інші суміші, що входять в рамки даного винаходу.

Символ  означає зв'язок, що може бути простим або подвійним зв'язком, як описано у даному документі. У даному документі наведено різні геометричні ізомери та їх суміші, які є результатом розташування замісників відносно подвійного зв'язку вуглець-вуглець або розташування замісників відносно карбоциклічного кільця. Замісники відносно подвійного зв'язку вуглець-вуглець позначені як такі, що знаходяться у "Z" або "E" конфігурації, де терміни "Z" та "E" використовують згідно стандартів IUPAC. Доки не зазначено протилежне, структури із позначенням подвійного зв'язку включають як "E", так і "Z" ізомери.

Замісники відносно подвійного зв'язку вуглець-вуглець альтернативно позначають як "цис" або "транс", де "цис" означає замісники, що знаходяться на одній стороні відносно подвійного зв'язку, та "транс" означає замісники, що знаходяться на протилежній стороні відносно подвійного зв'язку. Розташування замісників відносно карбоциклічного кільця також позначають як "цис" або "транс". Термін "цис" означає замісники, що знаходяться на одній стороні із площиною кільця, та термін "транс" означає замісники, що знаходяться на протилежній стороні відносно площини кільця. Суміші сполук, де замісники розташовані як на одній стороні із площиною кільця, так і на протилежній стороні відносно площини кільця позначають як "цис/транс".

Сполуки даного винаходу необов'язково містять один або більше асиметричних центри, залежно від розташування та природи бажаних замісників, наприклад, атоми вуглецю, що мають 4 різні замісники. Можливо, що один або більше асиметричних атомів вуглецю присутні у (R) або (S) конфігурації, що приведе до утворення рацемічних сумішей у випадку одного асиметричного центру, та діастереοмерних сумішей у випадку багатьох асиметричних центрів. Термін "(±)" використовують для позначення рацемічної суміші. У певних випадках, асиметрія присутня тільки внаслідок обмеженого обертання навколо певного зв'язку, наприклад, центральний зв'язок приєднаний до двох заміснених ароматичних кілець певних сполук. Коли сполука є енантіοмером, стереохімія біля кожного хірального вуглецю позначається як (R) або (S). Виділені сполуки, чия абсолютна конфігурація невідома, позначаються як (+) або (-), залежно від напрямку (право- або лівообертальні) в якому вони обертають площу поляризованого світла при довжині хвилі натрієвого дублету, D-лінії. Певні сполуки, описані у даному документі, містять один або більше асиметричні центри, та таким чином дають

енантіомери, діастереомери, а інші стереоізомерні форми, які можуть бути визначені, відносно абсолютної стереохімії по кожному асиметричному атому, як (R)- або (S)-. Хімічні сполуки, фармацевтичні композиції та способи даного винаходу включають всі можливі ізомери, включаючи рацемічні суміші, оптично по суті чисті форми та суміші проміжних сполук.

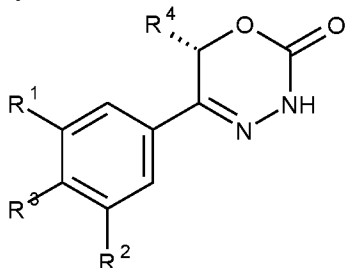
Бажані сполуки є сполуками, що мають більш бажану біологічну активність. Виділені, чисті або частково очищені ізомери та стереоізомери або рацемічні або діастереомерні суміші сполуки також входять в рамки даного винаходу. Очистка та виділення таких матеріалів здійснюють за стандартними способами у галузі, включаючи хіральну рідинну хроматографію високого тиску (ВЕРХ), утворення та кристалізацію хіральних солей, або одержують асиметричним синтезом.

Оптичні ізомери можуть бути одержані роздаленням рацемічних сумішей за стандартними способами, наприклад, шляхом утворення діастереоізомерних солей, використовуючи оптично активну кислоту або основу або утворення ковалентних діастереомерів. Приклади відповідних кислот включають винну, діацетилвинну, дитолуолвинну та камфорсульфонову кислоту. Суміші діастереоізомерів можуть бути розділені на окремі діастереомери на основі їх фізичних та/або хімічних відмінностей за відомими у галузі способами, наприклад, хроматографією або фракційною кристалізацією. Оптично активні основи або кислоти після цього відділяють від діастереомерних солей. Інший спосіб розділення оптичних ізомерів включає використання хіральної хроматографії (наприклад, ВЕРХ колонки з використанням хіральної фази), з або без традиційної дериватизації, оптимальної підбраної з метою максимального розділення енантіомерів. Придатні ВЕРХ колонки з використанням хіральної фази є комерційно наявними, наприклад, виробництва Daicel, наприклад, Chiracel OD та Chiracel OJ, які можна підібрати за стандартними методиками. Також використовують ферментативне розділення з або без дериватизації. Оптично активні сполуки даного винаходу також можуть бути одержані хіральним синтезом, використовуючи оптично активні вихідні матеріали.

Для розмежування різних типів ізомерів використовують правила відбору IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

Даний винахід включає всі можливі стереоізомери сполуки даного винаходу як окремі стереоізомери, або як будь-яку суміш вказаних стереоізомерів, наприклад, (R)- або (S)- ізомери, у будь-якому співвідношенні. Бажаним є стереоізомер, який показує бажаний ефект. Для сполук формули (I), де R⁴=метил, було виявлено, що сполуки, які містять вказаний метил у S-конфігурації, мають значно кращий фармакологічний вплив.

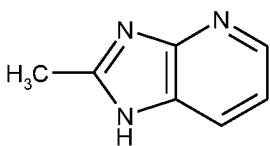
Таким чином, один аспект винаходу для конфігурації алкілу у R⁴, винахід бажано включає ті сполуки, в яких R⁴=C₁-C₃-алкіл, більш бажано R⁴=метил із S-конфігурацією як показано у Формулі (Ia)



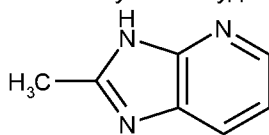
Формула (Ia)

Виділення окремого стереоізомеру, наприклад, окремого енантіомер або окремого діастереомеру, сполуки даного винаходу здійснюють будь-яким придатним способом, таким як хроматографія, зокрема, хіральна хроматографія.

Більше того, сполука даного винаходу може існувати як таутомери. Наприклад, будь-яка сполука даного винаходу, яка містить залишок імідазопіридину як гетероарил, наприклад, може існувати як 1H таутомер або 3H таутомер, або навіть як суміш з будь-якою кількістю двох таутомерів, зокрема:



таутомер



таутомер

Даний винахід включає всі можливі таутомери сполуки даного винаходу як окремі таутомери, або як будь-яку суміш вказаних таутомерів, у будь-якому співвідношенні.

Також, сполуки даного винаходу потенційно можуть існувати як N-оксиди, в яких щонайменше один азот сполуки даного винаходу є окисленим. Даний винахід включає всі такі хімічно можливі N-оксиди.

Більше того, даний винахід всі можливі кристалічні форми або поліморфи сполуки даного винаходу, як окремий поліморф або як суміш більше ніж одного поліморфу, у будь-якому співвідношенні.

Більше того, даний винахід також включає проліки сполуки даного винаходу. Термін "проліки" означає сполуки, які можуть самі по собі бути біологічно активними або неактивними, проте петеворюються (наприклад, метаболічно або гідролітично) на сполуки даного винаходу всередині тіла.

Таким чином, даний винахід включає проліки сполуки Формули (I).

У ще одному варіанті втілення, даний винахід включає стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати або солі, або їх суміш сполуки формули (I).

У іншому варіанті втілення, даний винахід включає стереоізомери, таутомери, гідрати, сольвати або солі, або їх суміш сполуки формули (I).

У наступному варіанті втілення, даний винахід включає стереоізомери, таутомери, сольвати або солі, або їх суміш сполуки формули (I).

У ще одному варіанті втілення, даний винахід включає стереоізомери, таутомери, сольвати або солі, або їх суміш сполуки формули (I).

У ще одному варіанті втілення, даний винахід включає стереоізомери, таутомери або солі, або їх суміш сполуки формули (I).

Наступні аспекти та варіанти втілення

Згідно з варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ вибрано з наступних: атом водню, атом галогену, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та C₁-C₃-галоалкокси;

R² вибрано з наступних: атом водню та атом галогену;

R³ вибрано з наступних:

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: гідрокси, C₁-C₄-алкокси та 3-7-членний гетероциклоалкіл,

C₂-C₆-алкеніл, необов'язково заміщений C₁-C₄-алкокси,

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси,

C₅-C₇-циклоалкеніл, необов'язково заміщений гідрокси

3-7-членний-гетероциклоалкіл, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з -O-, S(O)₂ та -NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

ціано;

гідрокси;

C₁-C₃-алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;

C₁-C₃-алкокси;

C(O)NR⁵R⁶ та

NR⁵R⁶;

5-7-членний-гетероциклоалкіл, який містить гетероатом, вибраний з наступних: -O-, -S- та -NR⁹-, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: C₁-C₃-алкіл, -C(O)R⁵R⁶ та атом галогену,

арил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси та NR⁵R⁶,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, ціано, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

та NR⁷R⁸;

R⁴ вибрано з наступних: атом водню та C₁-C₃-алкіл;

R⁵ /R⁶ незалежно вибрано з наступних: атом водню та C₁-C₆-алкіл;

R⁷ /R⁸ незалежно вибрані з

атом водню, за умови, що R⁷=R⁸ = не є воднем,

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений одним, двома, трьома або чотирма замісниками та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, ціано, гідрокси, C(O)NR⁵R⁶, NR⁵R⁶,

C₁-C₃-алкокси,

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково додатково заміщений одним або двома замісниками та вказані замісники незалежно вибрані з C₁-C₃-алкіл, оксо (=O), гідрокси та C₁-C₃-гідроксиалкіл;

3-7-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-, необов'язково додатково заміщений C₁-C₃-алкілом,

гетероарил, необов'язково додатково заміщений C₁-C₃-алкілом

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси, або C₁-C₃-алкіл та

3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вказаний

замісник незалежно вибрано з наступних: C₁-C₃-алкіл та гідрокси,

R⁹ означає атом водню або C₁-C₃-алкіл або зв'язок;

або їх стереоізомерів, таутомерів, N-оксидів, гідратів, сольватів або солей, або їх суміші.

Згідно з варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули

(I):

де

R¹ вибрано з наступних: атом водню, атом галогену, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, та C₁-C₃-галоалкокси група;

R² вибрано з наступних: атом водню та атом галогену;

R³ вибрано з наступних:

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: гідрокси, C₁-C₄-алкокси та 3-7-членний гетероциклоалкіл,

C₂-C₆-алкеніл, необов'язково заміщений C₁-C₄-алкокси,

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси,

C₅-C₇-циклоалкеніл,

3-7-членний гетероциклоалкіл, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

ціано;

гідрокси;

C₁-C₃-алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;

C₁-C₃-алкокси; та

C(O)NR⁵R⁶

5-7-членний-гетероциклоалкіл, який містить гетероатом, вибраний з наступних: -O- та -NR⁹-, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: C₁-C₃-алкіл та атом галогену,

арил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та NR⁵R⁶,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси та NR⁵R⁶;

та NR⁷R⁸, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

R⁴ вибрано з наступних: атом водню та C₁-C₃-алкіл;

R⁵/R⁶ незалежно вибрано з наступних: атом водню та C₁-C₆-алкіл;

R⁷/R⁸ незалежно вибрані з

атом водню, за умови, що R⁷=R⁸ = не є воднем,

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, ціано, гідрокси, NR⁵R⁶,

C₁-C₃-алкокси,

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково додатково заміщений одним або двома замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з C₁-C₃-алкілу, оксо (=O), гідрокси та C₁-C₃-гідроксиалкілу;

3-7-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-, необов'язково додатково заміщений C₁-C₃-алкілом,

гетероарил, необов'язково додатково заміщений C₁-C₃-алкілом,

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси або C₁-C₃-алкілом, та

3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: C₁-C₃-алкіл та гідрокси,

R⁹ означає атом водню або C₁-C₃-алкіл або зв'язок;

або їх стереоізомерів, таутомерів, N-оксидів, гідратів, сольватів або солей, або їх суміші.

Згідно з варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули

(I):

де

R¹ вибрано з наступних: атом водню, атом галогену, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та C₁-C₃-галоалкокси;

R² вибрано з наступних: атом водню та атом галогену;

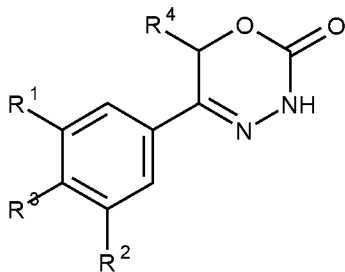
R³ вибрано з наступних:

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: гідрокси, C₁-C₄-алкокси та 3-7-членний гетероциклоалкіл,

C₂-C₆-алкеніл, необов'язково заміщений C₁-C₄-алкокси,

C₄-C₆-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси

C_5 - C_7 -циклоалкеніл,
 3-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-,
 та вказаний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:
 атом галогену;
 ціано;
 гідрокси
 C_1 - C_3 -алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;
 5-6-членний-гетероциклоалкіл, який містить гетероатом, вибраний з наступних: -O- та -NR⁹-, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: C_1 - C_3 -алкіл та атом галогену,
 арил, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C_1 - C_3 -алкіл, C_1 - C_3 -галоалкіл та NR⁵R⁶,
 моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену, C_1 - C_3 -алкіл, C_1 - C_3 -галоалкіл, C_1 - C_3 -алкокси та NR⁵R⁶;
 та NR⁷R⁸, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;
 R⁴ вибрано з наступних: атом водню та C_1 - C_3 -алкіл;
 R⁵/R⁶ незалежно вибрано з наступних: атом водню та C_1 - C_6 -алкіл;
 R⁷/R⁸ незалежно вибрані з атом водню, за умови, що R⁷=R⁸ = не є воднем,
 C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:
 атом галогену, гідрокси,
 C_1 - C_3 -алкокси,
 C_3 - C_6 -циклоалкіл, необов'язково додатково заміщений одним або двома замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з C_1 - C_3 -алкілу та C_1 - C_3 -гідроксиалкілу;
 4-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-, необов'язково додатково заміщений C_1 - C_3 -алкілом,
 гетероарил, необов'язково додатково заміщений C_1 - C_3 -алкілом;
 C_3 - C_6 -циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси або C_1 - C_3 -алкілом,
 3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: C_1 - C_3 -алкіл та гідрокси, та
 R⁹ означає атом водню або C_1 - C_3 -алкіл або зв'язок;
 або їх стереоізомерів, таутомерів, N-оксидів, гідратів, сольватів або солей, або їх суміші.
 Згідно з варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):



, формула (I)

де

R¹ вибрано з наступних: атом водню, атом галогену, ціано, C_1 - C_3 -алкіл, C_1 - C_3 -галоалкіл та C_1 - C_3 -галоалкокси;
 R² вибрано з наступних: атом водню та атом галогену,
 R³ вибрано з наступних: атом галогену,
 C_2 - C_6 -алкеніл,
 C_3 - C_6 -циклоалкіл
 C_5 - C_6 -циклоалкеніл,
 C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену та C_1 - C_3 -алкіл, гідрокси, NR⁵R⁶, C_1 - C_3 -галоалкіл та C_1 - C_3 -галоалкокси,
 C_5 - C_7 -гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: оксо (=O), C_1 - C_3 -алкіл та атом галогену,
 арил, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4-ма замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано

з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галоалкокси та NR⁵R⁶,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, ціано, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси та NR⁵R⁶;

та NR⁷R⁸,

R⁴ вибрано з наступних: атом водню та C₁-C₃-алкіл,

R⁵/R⁶ незалежно вибрано з наступних: атом водню, C₁-C₆-алкіл, -C₁-C₅-алкілен-O-C₁-C₅-алкіл, -C₁-C₅-алкілен-S-C₁-C₅-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл та C₃-C₅-гетероциклоалкіл,

R⁷/R⁸ незалежно вибрано з наступних: атом водню, та C₁-C₆-алкіл, -C₁-C₅-алкілен-O-C₁-C₅-алкіл, -C₁-C₅-алкілен-S-C₁-C₅-алкіл, -C₁-C₅-алкілен-NR⁵-C₁-C₅-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₅-гетероциклоалкіл, або R⁷ та R⁸ разом утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членне кільце, яке необов'язково містить один або два додаткових гетероатоми вибрані з групи, яка складається з наступних: -O-, -S- та -NR⁹,

та який необов'язково заміщено 1, 2 або 3 рази замісником, вибраним з атому галогену, C₁-C₃-алкілу, гідрокси, ціано, оксо (=O) та NR⁵R⁶,

та якщо R⁷ та R⁸ разом утворюють 5-, 6- або 7-членне кільце, вказане кільце може необов'язково містити місточкову групу, вибрану з -O-, -NR⁹-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-, -NR⁹-CH₂-;

R⁹ означає атом водню або C₁-C₃-алкіл,

або їх стереоізомерів, таутомерів, N-оксидів, гідратів, сольватів або солей, або їх суміші.

Згідно з варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули

(I):

де

R¹ вибрано з наступних: атом водню, атом галогену, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-галоалкокси;

R² вибрано з наступних: атом водню та атом галогену,

R³ вибрано з наступних: атом галогену,

C₂-C₄-алкеніл,

C₅-C₆-циклоалкеніл,

C₃-C₆-гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену та C₁-C₃-алкіл;

C₅-C₆-гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: оксо (=O), C₁-C₃-алкіл та атом галогену;

арил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та NR⁵R⁶;

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, ціано, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси та NR⁵R⁶;

та NR⁷R⁸;

R⁴ вибрано з наступних: атом водню та C₁-C₃-алкіл;

R⁵/R⁶ незалежно вибрано з наступних: атом водню, C₁-C₆-алкіл, -C₁-C₃-алкілен-O-C₁-C₃-алкіл, -C₁-C₃-алкілен-S-C₁-C₃-алкіл та C₃-C₅-гетероциклоалкіл,

R⁷/R⁸ незалежно вибрано з наступних: атом водню та C₁-C₆-алкіл, -C₁-C₃-алкілен-O-C₁-C₃-алкіл, -C₁-C₃-алкілен-S-C₁-C₃-алкіл, -C₁-C₃-алкілен-NR⁵-C₁-C₃-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₅-гетероциклоалкіл, або R⁷ та R⁸ разом утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членне кільце, яке необов'язково містить один або два додаткових гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з наступних: -O-, -S- та -NR⁹,

та який необов'язково заміщено 1, 2 або 3 рази замісником, вибраним з атому галогену, C₁-C₃-алкілу, гідрокси, ціано, оксо (=O) та NR⁵R⁶,

R⁹ означає атом водню або C₁-C₃-алкіл,

або їх стереоізомерів, таутомерів, N-оксидів, гідратів, сольватів або солей, або їх суміші.

Згідно з другим варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ вибрано з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл та C₁-C₃-галоалкіл;

R² вибрано з наступних: атом водню та атом галогену,

R³ вибрано з наступних: атом галогену,

C₂-C₄-алкеніл,

C₅-C₆-циклоалкеніл,

C₃-C₆-гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену та C₁-C₃-алкіл;

C₅-C₆-гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений оксо групою (=O);

феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та NR⁵R⁶;

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, ціано, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси та NR⁵R⁶;

та NR⁷R⁸;

R⁴ вибрано з наступних: атом водню та метил;

R⁵/R⁶ незалежно вибрано з наступних: атом водню та C₁-C₃-алкіл;

R⁷/R⁸ незалежно вибрано з наступних: атом водню, C₃-C₅-циклоалкіл та C₁-C₆-алкіл;

або R⁷ та R⁸ разом утворюють 4-, 5- або 6-членне кільце, яке необов'язково містить один додатковий атом кисню,

та який необов'язково заміщено один раз або двічі замісником, вибраним з атому галогену та C₁-C₃-алкілу;

або їх стереоізомерів, таутомерів, N-оксидів, гідратів, сольватів або солей, або їх суміші.

Згідно третього варіанту втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ вибрано з наступних: CF₃, -CH₃, -OCF₃ та атом фтору,

R² вибрано з наступних: атом водню

R³ вибрано з наступних: атом галогену,

C₂-C₄-алкеніл,

C₅-C₆-циклоалкієніл,

C₃-C₆-гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену та C₁-C₃-алкіл;

C₅-C₆-гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений оксо групою (=O);

феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та NR⁵R⁶;

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, ціано, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси та NR⁵R⁶;

та NR⁷R⁸;

R⁴ вибрано з наступних: атом водню та C₁-C₃-алкіл;

R⁵/R⁶ незалежно вибрано з наступних: атом водню та C₁-C₃-алкіл;

R⁷/R⁸ незалежно вибрано з наступних: атом водню та C₁-C₆-алкіл;

або R⁷ та R⁸ разом утворюють 4-, 5- або 6-членне кільце, яке необов'язково містить один додатковий атом кисню,

та який необов'язково заміщено один раз або двічі замісником, вибраним з атому галогену та C₁-C₃-алкілу;

або їх стереоізомерів, таутомерів, N-оксидів, гідратів, сольватів або солей, або їх суміші.

Згідно четвертого варіанту втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ вибрано з наступних: CF₃, -CH₃, -OCF₃ та атом фтору,

R² вибрано з наступних: атом водню

R³ вибрано з наступних:

атом галогену,

проп-1-ен-1-іл, необов'язково заміщений метилом,

піперидин-1-іл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом фтору та метил;

морфолін-4-іл, необов'язково заміщений одним або двома метилами,

піролідін-1-іл, необов'язково заміщений одним або двома атомами галогену,

1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл, необов'язково заміщений метилом,

азитидин-1-іл,

3,6-дигідро-1H-піран-4-іл,

6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом водню та метил,

циклопент-1-ен-1-іл,

феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, метил, етил, CF₃, CF₂H, метокси, CF₃O, NH₂ та NHCH₃,

2H-пірол-1-іл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом водню, ціано та метил,

1Н-піразол-4-іл, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: метил, етил або CF_3 ,

1Н-піразол-5-іл, необов'язково заміщений метилом,

1,2-оксазол-4-іл, необов'язково заміщений одним або двома метилами,

1,2-тіазол-4-іл, необов'язково заміщений метилом,

1,3-тіазол-5-іл, необов'язково заміщений метилом,

піридин-3-іл, піридин-4-іл та піридин 5-іл, кожен необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, метил, CF_3 , метокси та NH_2 ,

піримідин-5-іл, необов'язково заміщений метилом,

1Н-індол-6-іл,

1Н-індазол-6-іл, необов'язково заміщений метилом,

1Н-бензімідазол-6-іл, необов'язково заміщений метилом,

$\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)$, $\text{NH}(\text{C}_3\text{H}_7)$, $\text{NH}(\text{C}_4\text{H}_9)$, $\text{NCH}_3(\text{C}_4\text{H}_9)$, $\text{NH}(\text{C}_5\text{H}_{11})$, $\text{NH}(\text{циклопентил})$, $\text{NCH}_3(\text{циклопентил})$;

R^4 вибрано з наступних: атом водню та C_1 - C_3 -алкіл;

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R^1 вибрано з наступних: атом водню, атом галогену, C_1 - C_3 -алкіл та C_1 - C_3 -галоалкіл

R^2 вибрано з наступних: атом водню та атом галогену;

R^3 вибрано з наступних:

C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: гідрокси, C_1 - C_4 -алкокси та 3-7-членний гетероциклоалкіл,

C_2 - C_6 -алкеніл, необов'язково заміщений C_1 - C_3 -алкокси,

C_3 - C_7 -циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси,

C_5 - C_6 -циклоалкеніл, необов'язково заміщений гідрокси,

3-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

оксо(=O);

ціано;

гідрокси;

C_1 - C_3 -алкіл, необов'язково заміщений гідрокси;

5-7-членний гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: C_1 - C_3 -алкіл та атом галогену,

арил, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4-ма замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C_1 - C_3 -алкіл, C_1 - C_3 -галоалкіл, C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_3 -галоалкокси та NR⁵R⁶,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений одним або двома замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, C_1 - C_3 -алкіл, ціано, C_1 - C_3 -галоалкіл, C_1 - C_3 -алкокси, гідрокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

та NR⁷R⁸;

R^4 вибрано з наступних: атом водню та C_1 - C_3 -алкіл;

R^5/R^6 незалежно вибрано з наступних: атом водню та C_1 - C_6 -алкіл;

R^7/R^8 незалежно вибрані з

атом водню, за умови, що $\text{R}^7=\text{R}^8$ = не є воднем,

C_1 - C_6 -алкіл,

необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, ціано та гідрокси,

C_1 - C_3 -алкокси,

C_3 - C_7 -циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з C_1 - C_3 -алкіл у, гідрокси та C_1 - C_3 -гідроксиалкілу;

3-7-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений C_1 - C_3 -алкілом

гетероарил, необов'язково додатково заміщений C_1 - C_3 -алкілом;

C_3 - C_6 -циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси, та

3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, де вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: C_1 - C_3 -алкіл та гідрокси,

R^9 означає атом водню або C_1 - C_3 -алкіл або зв'язок;

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ вибрано з наступних: атом водню, атом галогену, C₁-C₃-алкіл та C₁-C₃-галоалкіл;

R² вибрано з наступних: атом водню та атом галогену;

R³ вибрано з наступних:

3-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

гідрокси

C₁-C₃-алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;

арил, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, та C₁-C₃-галоалкіл,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

та NR⁷R⁸;

R⁴ вибрано з наступних: атом водню та C₁-C₃-алкіл;

R⁵/R⁶ незалежно вибрано з наступних: атом водню та C₁-C₃-алкіл;

R⁷/R⁸ незалежно вибрані з

атом водню, за умови, що R⁷=R⁸ = не є воднем,

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, гідрокси,

C₁-C₃-алкокси,

C₃-C₅-циклоалкіл, необов'язково додатково заміщений одним або двома замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з C₁-C₃-алкілу та C₁-C₃-гідроксиалкілу;

5-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-, необов'язково додатково заміщений C₁-C₃-алкілом,

гетероарил, необов'язково додатково заміщений C₁-C₃-алкілом;

C₃-C₆-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси або C₁-C₃-алкілом

4-5-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: C₁-C₃-алкіл та гідрокси, та

R⁹ означає атом водню або C₁-C₃-алкіл або зв'язок;

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

R¹ вибрано з наступних: CF₃ та атом фтору;

R² означає атом водню;

R³ вибрано з наступних:

арил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену та C₁-C₃-галоалкіл,

моноциклічний гетероарил, заміщений замісником, вибраним з наступних: C₁-C₃-галоалкіл та NR⁵R⁶;

та NR⁷R⁸;

R⁴ вибрано з наступних: атом водню та метил;

R⁵/R⁶ означає атом водню або метил;

R⁷/R⁸ незалежно вибрані з

атом водню, за умови, що R⁷=R⁸ = не є воднем,

C₁-C₃-алкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, гідрокси та метокси,

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ вибрано з наступних: атом водню, атом фтору, ціано, метил, OCF₃, CHF₂ та CF₃,

R² вибрано з наступних: атом водню або атом фтору;

R³ вибрано з наступних:

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений замісником, де вказаний замісник вибрано з наступних: 2-гідрокси, метокси та морфоліно;

C₂-C₆-алкеніл, необов'язково заміщений метокси;

циклогексил, необов'язково заміщений гідрокси;

C₅-C₇-циклоалкеніл;

3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, де вказані замісники незалежно вибрані з наступних: атом фтору, -C(O)NH₂, гідрокси, метил, етил, гідроксиметил, ціано та аміно;

частково ненасичений 5-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений метилом;

феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, вказані замісники незалежно вибрані з наступних: метил, етил, атом фтору, атом хлору, аміно, гідрокси, метокси, ціано, дифторметил, трифторметил та метиламіно;

5-членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, де вказані замісники незалежно вибрані з наступних: метил, етил, трифторметил, дифторметил та ціано,

6-членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або двома замісниками вказані замісники незалежно вибрані з наступних: метил, атом фтору, атом хлору, трифторметил, аміно та метокси,

біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений метилом;

NR⁷R⁸:

де R⁷R⁸ незалежно вибрані з атому водню,

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, де вказані замісники незалежно вибрані з наступних: аміно, метокси, етокси, ціано, гідрокси, трифторметил, циклопропіл, 2,2-диметилциклопропіл, 1-гідроксициклобутил, 3-гідроксициклобутил, метилоксетаніл, оксоланіл, оксаніл, метилоксаніл, тетрагідрофураніл, охопіролідиніл, оксопіперидиніл, етил-1H-імідазоліл, 1H-піразоліл, 1H-імідазоліл, 1-метил-1H-піразоліл, піразиніл, піридиніл, піримідиніл,

C₅-C₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси, 4-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений метилом,

R⁴ означає атом водню або метил

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ вибрано з наступних: атом водню, атом фтору, ціано, CH₃, OCF₃, CHF₂ та CF₃,

R² вибрано з наступних: атом водню (багато прикладів) або атом фтору;

R³ вибрано з наступних:

метил, пропан-2-іл, 2-метилпропіл, 2-гідроксипропан-2-іл, 3,3-диметилбутил, 3-метоксипропіл,

-CH₂-(морфолін-4-іл),

проп-1-ен-2-іл, 2-метилпроп-1-ен-1-іл, 3,3-диметилбут-1-ен-1-іл, 3-метоксипроп-1-ен-1-іл,

4-гідроксициклогексил,

Циклопент-1-ен-1-іл, Циклогекс-1-ен-1-іл, біцикло[2,2,1]гепт-2-ен-2-іл

оксан-3-іл, 3,3-дифторазетидин-1-іл, азетидин-3-карбоксамід, 2-гідроксiazетидин-1-іл, 3-гідрокси-3-метилазетидин-1-іл, 2-(гідроксиметил)азетидин-1-іл, 3-ціано-3-метилазетидин-1-іл, 2,4-диметилазетидин-1-іл, -2⁶-тіа-6-азаспіро[3,3]гептан-2,2-діон, 3-гідроксипіролідин-1-іл, 3,3-дифторпіролідин-1-іл, 3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-іл, 1-аміно-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-іл, 4-фторпіперидин-1-іл, 4,4-фторпіперидин-1-іл, 4-ціано-піперидин-1-іл, 4-фтор-4-метилпіперидин-1-іл, 4-етил-4-гідроксипіперидин-1-іл, 4-гідроксипіперидин-1-іл, 3-гідроксипіперидин-1-іл, 3-амінокарбонілупіперидин-1-іл, морфолін-4-іл, 2-метилморфолін-4-іл, 2,6-диметилморфолін-4-іл, 4-метилпіперазин-1-іл,

2,5-дигідрофуран-3-іл, 5,6-дигідро-2H-піран-3-іл, 3,6-дигідро-2H-піран-4-іл, 1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл, 1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл, 6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл,

феніл, 2-метилфеніл, 2-етилфеніл, 2-фторфеніл, 2-амінофеніл, 2-гідроксифеніл, 2-метоксифеніл, 2,4-диметилфеніл, 2-фтор-4-метилфеніл, 2-фтор-4-амінофеніл, 4-ціано-2-метилфеніл, 2-хлор-4-фторфеніл, 2,3-дифторфеніл, 2-фтор-3-амінофеніл, 2,5-дифторфеніл, 2,6-дифторфеніл, 4-фтор-6-метилфеніл, (2-дифторметил)феніл, 2-ціанофеніл, 2,4-дифторфеніл, 3-амінофеніл, 3-фторфеніл, 3-гідроксифеніл, 3,4-дифторфеніл, 3-аміно-4-метилфеніл, 3-аміно-4-хлорфеніл, 3-аміно-4-фторфеніл, 3-фтор-4-метилфеніл, 4-аміно-3-фторфеніл, 4-фтор-3-метилфеніл, 4-фтор-3-гідроксифеніл, 3-гідрокси-4-метилфеніл, 4-метилфеніл, 4-фторфеніл, 4-хлорфеніл, 4-(дифторметил)феніл, 4-(трифторметил)феніл, 4-ціанофеніл, 4-амінофеніл, 4-(метиламіно)феніл, 4-гідроксифеніл, 4-метоксифеніл, 3,5-дифторфеніл, 2,4,5-трифторфеніл, 2,3,4-трифторфеніл, 3,4,5-трифторфеніл, 3-аміно-4,6-дифторфеніл,

1H-піразол-4-іл, 1-метил-1H-піразол-4-іл, 1-етил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл, 1H-піразол-4-іл, 1-(пропан-2-іл)-1H-піразол-4-іл, 1-(дифторметил)-1H-піразол-4-іл, 1-метил-1H-піразол-5-іл, 3-метил-1H-піразол-4-іл, 1,3-диметил-1H-піразол-4-іл, 3,5-диметил-1H-піразол-4-іл, 1-метил-3-(трифторметил)-

1H-піразол-4-іл, 3-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл, 1-метил-5-ціано-1H-пірол-2-іл, 1-етил-1H-імідазол-4-іл, 4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл, 3,5-диметил-1,2-оксазол-4-іл, 1,2-тіазол-4-іл, 2-метил-1,3-тіазол-5-іл, 5-(трифторметил)тіофен-2-іл, 5-ціано-4-метил-тіофен-2-іл, 5-(трифторметил)тіофен-3-іл, піридин-2-іл, 5-метил-піридин-2-іл, 5-хлор-піридин-2-іл, 5-фтор-піридин-2-іл, піридин-3-іл, 4-метилпіридин-3-іл, 2-метилпіридин-3-іл, 6-фторпіридин-3-іл, 6-метилпіридин-3-іл, 6-(трифторметил)піридин-3-іл, 6-амінопіридин-3-іл, 6-метоксипіридин-3-іл, 5-фтор-6-метилпіридин-3-іл, 2-метокси-6-метилпіридин-3-іл, піридин-4-іл, 2-метилпіридин-4-іл, 2-метоксипіридин-4-іл, 2-амінопіридин-4-іл, 3-метилпіридин-4-іл, піримідин-5-іл, 2-метилпіримідин-5-іл, 1-бензотіофен-2-іл, імідазо[1,2-а]піридин-6-іл, 1-метил-1H-бензімідазол-6-іл, 1-метил-1H-індазол-6-іл, 1H-індазол-6-іл, 1H-індол-6-іл, 1H-індол-5-іл, метиламіно, етиламіно, (пропан-2-іл)аміно, пропіламіно, бутиламіно, трет-бутиламіно, пентиламіно, етил(метил)аміно, (бутил)метиламіно, амінокарбонілметил, (2-аміноетил)аміно, (2-метилпропіл)аміно, (3-метилбутил)аміно, (2-метоксиетил)аміно, (2-етоксиетил)аміно, (3-метоксипропіл)аміно, (3-ціанопропіл)аміно, (2-гідроксипропіл)аміно, (2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно, (2-метоксипропіл)аміно, (2-етоксипропіл)аміно, (3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл)аміно, (2-метокси-2-метилпропіл)аміно, (2-метоксибутил)аміно, (3-гідроксибутил)аміно, (1-гідроксибутан-2-іл)аміно, (4-гідроксибутан-2-іл)аміно, (1-гідроксипентан-2-іл)аміно, (3-гідрокси-3-метилбутил)аміно, (2-гідрокси-3-метоксипропіл)аміно, (циклопропілметил)аміно, (1-циклопропілетил)аміно, ((1-гідроксициклобутил)метил)аміно, (1-гідрокси-4-метилпентан-2-іл)аміно, (1,3-дигідрохубутан-2-іл)аміно, (2,2-диметилциклопропіл)метил]аміно, (дициклопропілметил)аміно, (3-гідроксициклобутил)аміно, [1-(гідроксиметил)циклобутил]метил, циклопентиламіно, (2-гідроксициклопентил)аміно, (циклопентил)(метил)аміно, (4-гідроксициклогексил)аміно, біцикло[2,2,1]гептан-2-іл]аміно, [(3-метилоксетан-3-іл)метил]аміно, (оксетан-3-іл)аміно, (оксолан-3-іл)метил]аміно, (тетрагідрофуран-2-ілметил)аміно, (оксан-4-іл)аміно, ((оксан-4-іл)метил)аміно, ((4-метилоксан-4-іл)метил)аміно, (3-метилоксетан-3-іл)метил]аміно, [(5-охопіролідин-2-іл)метил]аміно, [(6-оксopіперидин-3-іл)метил]аміно, [(1-метил-1H-імідазол-2-іл)метил]аміно, [2-(1H-піразол-1-іл)етил]аміно, [2-(1H-імідазол-5-іл)етил]аміно, (3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл)аміно, [(1-метил-1H-піразол-5-іл)метил]аміно, [(1H-піразол-3-іл)метил]аміно, [(1-метил-1H-піразол-3-іл)метил]аміно, [(1-метил-1H-піразол-4-іл)метил]аміно, [(піразин-2-іл)метил]аміно, [(піридин-3-іл)метил]аміно, [(піримідин-5-іл)метил]аміно, [(піримідин-2-іл)метил]аміно,

R⁴ означає атом водню або метил

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ вибрано з наступних: CF₃ та атом фтору,

R² вибрано з наступних: атом водню

R³ вибрано з наступних:

атом галогену,

проп-1-ен-1-іл, необов'язково заміщений метилом,

піперидин-1-іл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник

незалежно вибрано з наступних: атом фтору та метил

морфолін-4-іл, необов'язково заміщений одним або двома метилами,

піролідин-1-іл, необов'язково заміщений одним або двома атомами галогену,

1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл, необов'язково заміщений метилом,

азитидин-1-іл,

3,6-дигідро-1H-піран-4-іл,

6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен

замісник незалежно вибрано з наступних: атом водню та метил,

циклопент-1-ен-1-іл,

феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з

наступних: атом галогену, гідрокси, метил, етил, CF₃, CF₂H, метокси, CF₃O, NH₂ та NHCH₃,

2H-пірол-1-іл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом водню, ціано та метил,

1H-піразол-4-іл, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: метил, етил або CF₃,

1H-піразол-5-іл, необов'язково заміщений метилом,

1,2-оксазол-4-іл, необов'язково заміщений одним або двома метилами,

1,2-тіазол-4-іл, необов'язково заміщений метилом,

1,3-тіазол-5-іл, необов'язково заміщений метилом,

піридин-3-іл, піридин-4-іл та піридин-5-іл, кожна група необов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, метил, CF₃, метокси та NH₂,

піримідин-5-іл, необов'язково заміщений метилом,
1Н-індол-6-іл,
1Н-індазол-6-іл, необов'язково заміщений метилом,
1Н-бензімідазол-6-іл, необов'язково заміщений метилом,
NH(C₂H₅), NH(C₃H₇), NH(C₄H₉), NCH₃(C₄H₉), NH(C₅H₁₁), NH(циклопентил), NCH₃(циклопентил);
R⁴ вибрано з наступних: атом водню та метил;
або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де сполуку вибрано з наступних:

5-[4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-3-фторфеніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4'-фтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[3-фтор-4-(морфолін-4-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[3-фтор-4-(4-фтор-4-метилпіперидин-1-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[3-фтор-4-(4-фторпіперидин-1-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(4'-фтор-2-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(3',4'-дифтор-2-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(4'-фтор-2,2'-диметилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(3,6-дигідро-2Н-піран-4-іл)-3-метилфеніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[3-метил-4-(1Н-піразол-4-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[3-метил-4-(6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[3-метил-4-(піридин-3-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[3-метил-4-(піримідин-5-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(3'-фтор-2-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(рац)-6-метил-5-(3,4,5-трифторфеніл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(рац)-5-[3,5-дифтор-4-(морфолін-4-іл)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(рац)-5-[3,5-дифтор-4-[(2S)-2-метилморфолін-4-іл]феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(рац)-5-(4-бромфеніл)-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
(рац)-6-метил-5-[4-(морфолін-4-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[3,5-дифтор-4-(морфолін-4-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
2-(морфолін-4-іл)-5-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)бензонітрил,
3-хлор-2-(морфолін-4-іл)-5-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)бензонітрил,
5-[4-[2,6-диметилморфолін-4-іл]-3-фторфеніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-5-(3-Фтор-4-морфолінофеніл)-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-5-(3,5-Дифтор-4-морфолінофеніл)-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-фторфеніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(2-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[3-метил-4-(2-метилпіримідин-5-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[3-метил-4-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(2,4'-дифторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4'-хлор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(6-метилпіридин-3-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(піридин-3-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4'-аміно-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[3'-гідрокси-4'-метил-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[3-(трифторметил)-4-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4'-фтор-3'-гідрокси-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[5'-аміно-2',4'-дифтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4'-аміно-3'-фтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(6-амінопіридин-3-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[3'-аміно-4'-хлор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[3'-аміно-4'-метил-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[3'-аміно-2'-фтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4'-аміно-2'-фтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(1Н-індазол-6-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(5-фтор-6-метилпіридин-3-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(1,2-тіазол-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
1-метил-5-[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифторметил)феніл]-1Н-пірол-2-

карбонітрил,

[illegible]

5-(2-фтор-2',4'-диметилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(2,3'-дифтор-4'-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(2,2'-дифторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(2,2',6'-трифторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(2-фтор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(2,3'-дифторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[3-фтор-4-(4-метилпіридин-3-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (рац)-5-(3-фтор-4-морфолінофеніл)-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (6S)-6-метил-5-[4-(морфолін-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (6S)-5-(-[(3-хлор-4-(морфолін-4-іл)-5-(трифторметил)феніл)-])-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 6S)-5-(-[(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)-])-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (6S)-5-(-[(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)-])-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-хлор-3-(трифторметокси)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(4-хлор-3-метилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (рац)-6-метил-5-(4-морфоліно-3-(трифторметил)феніл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-[1-метил-3-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-(3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[3-(трифторметил)-4-[3-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл]феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-(1-етил-1Н-піразол-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-[циклопентил(метил)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-[бутил(метил)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (6S)-5-[4'-фтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-(циклопентиламіно)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-(циклопентиламіно)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он та
 5-[3'-фтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
 або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.
 Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):
 де сполуку вибрано з наступних:
 5-[4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-3-фторфеніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4'-фтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[3-фтор-4-(морфолін-4-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[3-фтор-4-(4-фтор-4-метилпіперидин-1-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[3-фтор-4-(4-фторпіперидин-1-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(4'-фтор-2-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(3',4'-дифтор-2-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(4'-фтор-2,2'-диметилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-(3,6-дигідро-2Н-піран-4-іл)-3-метилфеніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[3-метил-4-(1Н-піразол-4-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[3-метил-4-(6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[3-метил-4-(піридин-3-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[3-метил-4-(піримідин-5-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(3'-фтор-2-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (рац)-6-метил-5-(3,4,5-трифторфеніл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (рац)-5-[3,5-дифтор-4-(морфолін-4-іл)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (рац)-5-[3,5-дифтор-4-[(2S)-2-метилморфолін-4-іл]феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (рац)-6-метил-5-[4-(морфолін-4-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[3,5-дифтор-4-(морфолін-4-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 2-(морфолін-4-іл)-5-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)бензонітрил,
 3-хлор-2-(морфолін-4-іл)-5-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)бензонітрил,
 5-[4-[2,6-диметилморфолін-4-іл]-3-фторфеніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (6S)-5-(3-фтор-4-морфолінофеніл)-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (6S)-5-(3,5-Дифтор-4-морфолінофеніл)-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-фторфеніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,

[illegible]

5-(2-фтор-4'-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(2-фторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-(2-амінопіридин-4-іл)-3-фторфеніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(3'-аміно-2-фторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4'-(диформетил)-2-фторбіфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[3-фтор-4-(піридин-4-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[3-фтор-4-(2-метилпіримідин-5-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[3-фтор-4-(2-метоксипіридин-4-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[3-фтор-4-(2-метилпіридин-3-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[3-фтор-4-(6-метилпіридин-3-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(2,2',4',5'-тетрафторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(2,2',3',4'-тетрафторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(2,2',5'-трифторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 2'-фтор-4'-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)біфеніл-4-карбонітрил,
 5-(2'-аміно-2-фторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(3'-аміно-2-фтор-4'-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(2-фтор-3'-гідроксибіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(2-фтор-4'-гідроксибіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(2-фтор-2'-гідроксибіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(2,3',4'-трифторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[3-фтор-4-(піридин-3-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(2,2',3'-трифторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(2,3',5'-трифторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(2,2',4'-трифторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(2-фтор-2',4'-диметилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(2,3'-дифтор-4'-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(2,2'-дифторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(2,2',6'-трифторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(2-фтор-2'-метоксидіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(2,3'-дифторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[3-фтор-4-(4-метилпіридин-3-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (рац)-5-(3-Фтор-4-морфолінофеніл)-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (6S)-6-метил-5-[4-(морфолін-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (6S)-5-(-[(3-хлор-4--(морфолін-4-іл)-5-(трифторметил)феніл)-])-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 6S)-5-(-[(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)-])-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (6S)-5-(-[(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)-])-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-хлор-3-(трифторметокси)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(4-хлор-3-метилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (рац)-6-метил-5-(4-морфоліно-3-(трифторметил)феніл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-[1-метил-3-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-(3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-{3-(трифторметил)-4-[3-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл]феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-(1-етил-1Н-піразол-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-{4-[циклопентил(метил)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-{4-[бутил(метил)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (6S)-5-[4'-фтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-(циклопентиламіно)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-(циклопентиламіно)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он та
 5-[3'-фтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
 або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.
 Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):
 де сполуку вибрано з наступних:
 5-[4-метил-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-{4-[3-метоксипроп-1-ен-1-іл]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (рац)-5-[4'-гідрокси-2-(трифторметил)-2',3',4',5'-тетрагідро[1,1'-біфеніл]-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-

1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(5,6-дигідро-2Н-піран-3-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(імідазо[1,2-а]піридин-6-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-[3,3-диметилбут-1-ен-1-іл]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[3-(трифторметил)-4-[5-(трифторметил)тіофен-3-іл]феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-[1-(дифторметил)-1Н-піразол-4-іл]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(проп-1-ен-2-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(1-бензотіофен-2-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(2,5-дигідрофуран-3-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(Циклопент-1-ен-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(1-етил-1Н-імідазол-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
3-метил-5-[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифторметил)феніл]тіофен-2-карбонітрил,
5-[4-[1-(пропан-2-іл)-1Н-піразол-4-іл]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(рац)-5-[4-(біцикло[2,2,1]гепт-2-ен-2-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[2'-фтор-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[3-(Трифторметил)-4-[5-(трифторметил)тіофен-2-іл]феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(5-метилпіридин-2-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(5-фторпіридин-2-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(піридин-2-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[2'-(Дифторметил)-2-фтор[1,1'-біфеніл]-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(2,4'-Дифтор-2'-метил[1,1'-біфеніл]-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
2'-фтор-2-метил-4'-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)[1,1'-біфеніл]-4-карбонітрил,
5-[4-(2-Метилпроп-1-ен-1-іл)-3-(трифторметокси)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-5-[4-(2-амінопіридин-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-6-метил-5-[4-(піридин-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-6-метил-5-[4-(6-метилпіридин-3-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-5-[2'-фтор-4'-метил-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-6-метил-5-[2',4',5'-трифтор-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-6-метил-5-[2',3',4'-трифтор-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-5-[2',5'-дифтор-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
4'-[(6S)-6-метил-2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл]-2'-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-2-карбонітрил,
(6S)-5-[4-(1Н-індол-5-іл)-3-(трифторметил)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-5-[4'-гідрокси-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-5-[3'-гідрокси-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-5-[3'-аміно-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-5-[2',4'-дифтор-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-5-[3'-фтор-4'-метил-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-5-[2'-фтор-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-5-[2'-метокси-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-5-[3'-фтор-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-

2-он,
 (6S)-6-метил-5-[4-(4-метилпіридин-3-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (6S)-6-метил-5-[4-(3-метилпіридин-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (6S)-6-метил-5-[4-(2-метилпіридин-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (6S)-5-[4-(1Н-індол-6-іл)-3-(трифторметил)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (6S)-5-[2'-етил-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (6S)-5-[4-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-(трифторметил)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (6S)-5-[4'-метокси-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (6S)-6-метил-5-[4'-метил-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (6S)-5-{4-[1-(дифторметил)-1Н-піразол-4-іл]-3-(трифторметил)-феніл}-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-{4-[1-(дифторметил)-1Н-піразол-4-іл]-3-(трифторметил)-феніл}-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4'-фтор-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-{4-[1-(дифторметил)-1Н-піразол-4-іл]-3-фтор-5-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-{3-(дифторметил)-4-[1-(дифторметил)-1Н-піразол-4-іл]феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (6S)-6-метил-5-{4-[(морфолін-4-іл)метил]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-{4-[(морфолін-4-іл)метил]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[2-(дифторметил)-4'-фтор[1,1'-біфеніл]-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4'-хлор-2-(дифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[3-(дифторметил)-4-(6-метилпіридин-3-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-(Циклопент-1-ен-1-іл)-3-(дифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[3-(дифторметил)-4-(1Н-піразол-4-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-(3-гідрокси-3-метилазетидин-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (рац)-5-[4-[[3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-{4-[(оксан-4-іл)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-[[цис/транс)-3-гідроксициклобутил]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-{4-[(рац)-2,4-Диметилазетидин-1-іл]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-{4-[(цис або транс)-2,4-Диметилазетидин-1-іл]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-[[3,3,3-Трифтор-2(S)-гідроксипропіл]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-{4-[(2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-[(транс)-4-гідроксициклогексил]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-{4-[(Циклопропілметил)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-[[3-Метилоксетан-3-іл)метил]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 -{4-[(3-Метоксипропіл)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-[[3-(рац)-Оксолан-2-іл]метил]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-[[2(R)-2-гідроксипропіл]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-[[3(R)-3-гідроксибутил]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,

5-[4-[(2S)-2-гідроксипропіл]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-[(1-гідроксициклобутил)метил]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-[(3-метилбутил)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-[(2-метилпропіл)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-[(2-метоксиетил)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-[Етил(метил)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(трет-бутиламіно)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-[(2R)-оксолан-2-іл]метил]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-[(піразин-2-іл)метил]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(4-гідроксипіперидин-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-[(2S)-1-гідроксибутан-2-іл]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(3-гідроксипіперидин-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (рацемічна суміш),
(рац)-1-[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифторметил)феніл]піперидине-3-карбоксамід,
5-[4-[(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-[(1R, 2R, 4R)-біцикло[2,2,1]гептан-2-іл]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-[(3S)-3-гідроксипіролідин-1-іл]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(рац)-5-[4-[(2-гідрокси-3-метоксипропіл)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-[(1-метил-1H-піразол-5-іл)метил]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-[(1H-піразол-3-іл)метил]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-[[2-(1H-піразол-1-іл)етил]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
1-[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифторметил)феніл]піперидине-4-карбонітрил,
(рац)-5-[4-[(1-циклопропілетил)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(рац)-5-[4-[(2-етоксипропіл)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(рац)-5-[4-[(2-метоксипропіл)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(3-етоксиазетидин-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-[(піримідин-2-іл)метил]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-[(оксолан-3-іл)метил]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (рацемічна суміш),
5-[4-[(2S)-4-гідроксибутан-2-іл]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(рац)-5-[4-[(6-оксопіперидин-3-іл)метил]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(рац)-5-[4-[[2,2-диметилциклопропіл]метил]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-[(1-(гідроксиметил)циклобутил)метил]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-[(2S)-2-(гідроксиметил)азетидин-1-іл]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
3-метил-1-[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифторметил)феніл]азетидине-3-карбонітрил,
5-[4-(3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-

2-он,
 5-[4-(4-етил-4-гідроксипіперидин-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 4-[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифторметил)аніліно]бутаннітрил,
 6-[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифтор-метил)феніл]-2-лямбда⁶-тіа-6-азаспіро[3,3]гептан-2,2-діон,
 N²-[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифторметил)феніл]гліцинамід,
 5-{4-[(3R)-3-гідроксипіролідин-1-іл]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-{4-[(2-метокси-2-метилпропіл)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
 5-[4-([(2S)-оксолан-2-іл]метил)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-{4-[(2-етоксиетил)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-[(1S, 2R)-2-гідроксициклопентил]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-{4-[(оксетан-3-іл)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-{3-(дифторметил)-4-[1-(пропан-2-іл)-1Н-піразол-4-іл]феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[3-фтор-4-(морфолін-4-іл)-5-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (6S)-6-метил-5-{3-(трифторметил)-4-[3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (6S)-6-метил-5-{3-(трифторметил)-4-[4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-(3-Метоксипропіл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-(2-метилпропіл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-(3,3-диметилбутил)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-(Пропан-2-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (рац)-5-{4-[оксан-3-іл]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (транс)-5-{4-[4-гідроксициклогексил]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (транс ізомер),
 (сис)-5-{4-[4-гідроксициклогексил]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-{4-[(2-аміноетил)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он - сіль соляної кислоти,
 5-{4-[1-аміно-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-іл]-3-(трифторметил)-феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он - сіль соляної кислоти,
 5-[4-(метиламіно)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (6S)-6-метил-5-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-(2-гідроксипропан-2-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (6S)-5-[4-(3,3-дифторазетидин-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он та
 (6S)-5-[4-(3-гідрокси-3-метилазетидин-1-іл)-3-(трифторметил)-феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
 або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.
 Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):
 де сполуку вибрано з наступних:
 5-[4-(4,4-Дифторпіперидин-1-іл)-3-фторфеніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
 5-[4'-фтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(4'-фтор-2-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(3',4'-Дифтор-2-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
 5-[4'-хлор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-(1,2-Тіазол-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
 5-[4-(2-Метил-1,3-тіазол-5-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
 5-[4-(Пропіламіно)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
 5-[4'-Фтор-2-(трифторметокси)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
 (6S)-5-[4'-фтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-(Циклопентиламіно)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
 5-{4-[1-(дифторметил)-1Н-піразол-4-іл]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,

5-[4-(2,5-Дигідрофуран-3-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
 5-[4-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
 (6S)-5-[4-(2-амінопіридин-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он та
 (6S)-5-[4-[1-(дифторметил)-1Н-піразол-4-іл]-3-(трифторметил)-феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-[(Морфолін-4-іл)метил]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
 (цис/транс)-5-[4-[[3-гідроксициклобутил]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
 5-[4-[[3,3,3-Трифтор-2(S)-гідроксипропіл]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-[(2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-[(2-Метоксиетил)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-[(Піразин-2-іл)метил]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
 он
 (6S)-6-метил-5-{3-(трифторметил)-4-[3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-(2-метилпропіл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он and
 (6S)-5-[4-(3-гідрокси-3-метилазетидин-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
 або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.
 Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):
 де сполуку вибрано з наступних:
 5-[4-(4,4-Дифторпіперидин-1-іл)-3-фторфеніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
 5-(3',4'-Дифтор-2-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
 5-[4-(1,2-Тіазол-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
 5-[4-(2-Метил-1,3-тіазол-5-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
 5-[4-(Пропіламіно)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
 5-[4'-Фтор-2-(трифторметокси)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
 5-[4-(Циклопентиламіно)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
 5-[4-(2,5-Дигідрофуран-3-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
 5-[4-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
 5-[4-[(Морфолін-4-іл)метил]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
 (цис/транс)-5-[4-[[3-гідроксициклобутил]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
 5-[4-[(Піразин-2-іл)метил]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
 5-[4-(2-метилпропіл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
 (6S)-5-[4-(3-гідрокси-3-метилазетидин-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
 або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.
 Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):
 де де сполуку вибрано з наступних:
 5-[4'-фтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(4'-фтор-2-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4'-хлор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (6S)-5-[4-[1-(дифторметил)-1Н-піразол-4-іл]-3-(трифторметил)-феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-[[3,3,3-Трифтор-2(S)-гідроксипропіл]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-[(2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-[(2-Метоксиетил)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (6S)-5-[4'-фтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 он,
 5-[4-[1-(дифторметил)-1Н-піразол-4-іл]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (6S)-5-[4-(2-амінопіридин-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он та

(6S)-6-метил-5-{3-(трифторметил)-4-[3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]феніл}-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I): де сполуку вибрано з наступних:

5-[4'-фтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,

5-(4'-фтор-2-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,

5-[4'-хлор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он та

(6S)-5-[4'-фтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I): де сполуку вибрано з наступних:

(6S)-5-{4-[1-(дифторметил)-1H-піразол-4-іл]-3-(трифторметил)-феніл}-6-метил-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,

5-[4-{[3,3-Трифтор-2(S)-гідроксипропіл]аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,

5-[4-{[2-гідрокси-2-метилпропіл]аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,

5-{4-{[2-Метоксиетил]аміно}-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,

5-{4-[1-(дифторметил)-1H-піразол-4-іл]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,

(6S)-5-[4-(2-амінопіридин-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он та

(6S)-6-метил-5-{3-(трифторметил)-4-[3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]феніл}-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де сполуку вибрано з наступних:

5-[4'-фтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,

5-(4'-фтор-2-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,

5-[4'-хлор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,

(6S)-5-{4-[1-(дифторметил)-1H-піразол-4-іл]-3-(трифторметил)-феніл}-6-метил-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,

5-[4-{[3,3-Трифтор-2(S)-гідроксипропіл]аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,

5-[4-{[2-гідрокси-2-метилпропіл]аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он та

5-{4-{[2-Метоксиетил]аміно}-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де сполуку вибрано з наступних:

(6S)-5-[4'-фтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,

5-{4-[1-(дифторметил)-1H-піразол-4-іл]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,

(6S)-5-[4-(2-амінопіридин-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он та

(6S)-6-метил-5-{3-(трифторметил)-4-[3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]феніл}-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де сполука представлена

(6S)-5-[4'-фтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-оном,

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де сполука представлена

5-{4-[1-(дифторметил)-1Н-піразол-4-іл]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-оном,

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де сполука представлена

(6S)-5-[4-(2-амінопіридин-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-оном та

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де сполука представлена

(6S)-6-метил-5-{3-(трифторметил)-4-[3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-оном,

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де сполука представлена

5-[4'-фтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-оном,

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де сполука представлена

5-(4'-фтор-2-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-оном,

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де сполука представлена

5-[4'-хлор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-оном,

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де сполука представлена

(6S)-5-{4-[1-(дифторметил)-1Н-піразол-4-іл]-3-(трифторметил)-феніл}-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де сполука представлена

5-[4-{[3,3,3-Трифтор-2(S)-гідроксипропіл]аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де сполука представлена

5-{4-[(2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-оном

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де сполука представлена

5-{4-[(2-Метоксиетил)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-оном,

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук, конкретно описаної у розділі приклади, або її стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ вибрано з наступних: атом водню, атом галогену, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та C₁-C₃-галоалкокси;

R^2 вибрано з наступних: атом водню та атом галогену;
 R^3 вибрано з наступних:
 C_1 - C_6 -алкіл необов'язково заміщений одним або двома замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: гідрокси, C_1 - C_4 -алкокси та 3-7-членний гетероциклоалкіл,
 C_2 - C_6 -алкеніл необов'язково заміщений C_1 - C_4 -алкокси,
 C_3 - C_9 -циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси,
 C_5 - C_9 -циклоалкеніл, необов'язково заміщений гідрокси
3-9-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O-, -S-, -S(O)-, S(O)₂ та -NR⁹-,
та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково додатково містить місточкову групу, вибрану з -O-, -NR⁹-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -NR⁹-CH₂- та -CH₂-NR⁹-;
та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:
атом галогену;
оксо(=O);
ціано;
гідрокси;
 C_1 - C_3 -алкіл, необов'язково заміщений гідрокси;
 C_1 - C_3 -галоалкіл;
 C_1 - C_3 -алкокси;
 C_1 - C_3 -галоалкокси;
C(O)NR⁵R⁶ та NR⁵R⁶
5-9-членний гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: оксо(=O), C_1 - C_3 -алкіл, -C(O)R⁵R⁶ та атом галогену,
арил, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4-ма замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C_1 - C_3 -алкіл, C_1 - C_3 -галоалкіл, C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_3 -галоалкокси та NR⁵R⁶,
моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, C_1 - C_3 -алкіл, ціано, C_1 - C_3 -галоалкіл, C_1 - C_3 -алкокси, гідрокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;
та NR⁷R⁸;
 R^4 означає атом водню;
 R^5 /R⁶ незалежно вибрано з наступних: атом водню, C_1 - C_6 -алкіл, - C_1 - C_5 -алкілен-O- C_1 - C_5 -алкіл, - C_1 - C_5 -алкілен-S- C_1 - C_5 -алкіл, C_3 - C_6 -циклоалкіл та C_3 - C_5 -гетероциклоалкіл;
 R^7 /R⁸ незалежно вибрані з наступних:
атом водню, за умови, що R^7 =R⁸ = не є воднем,
 C_1 - C_6 -алкіл,
необов'язково заміщений одним, двома, трьома та чотирма замісниками та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:
атом галогену, ціано, гідрокси, C(O)NR⁵R⁶, NR⁵R⁶,
 C_1 - C_3 -алкокси,
 C_3 - C_7 -циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з C_1 - C_3 -алкілу, оксо(=O), гідрокси та C_1 - C_3 -гідроксиалкілу;
3-7-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений C_1 - C_3 -алкілом або оксо(=O)
гетероарил, який необов'язково заміщено C_1 - C_3 -алкілом;
- C_1 - C_5 -алкілен-O- C_1 - C_5 -алкіл,
- C_1 - C_5 -алкілен-S- C_1 - C_5 -алкіл,
- C_1 - C_5 -алкілен-NR⁵- C_1 - C_5 -алкіл,
 C_3 - C_6 -циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси, та
3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: C_1 - C_3 -алкіл та гідрокси,
 R^9 означає атом водню або C_1 - C_3 -алкіл або зв'язок;
або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.
Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):
де
 R^1 вибрано з наступних: атом водню, атом галогену, ціано, C_1 - C_3 -алкіл, C_1 - C_3 -галоалкіл та C_1 - C_3 -галоалкокси група;
 R^2 вибрано з наступних: атом водню та атом галогену,
 R^3 вибрано з наступних: атом галогену,

C₂-C₆-алкеніл,
C₃-C₆-циклоалкіл
C₅-C₆-циклоалкеніл,

C₃-C₇-гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену та C₁-C₃-алкіл, гідрокси, NR⁵R⁶, C₁-C₃-галоалкіл та C₁-C₃-галоалкокси,

C₅-C₇-гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: оксо (=O), C₁-C₃-алкіл та атом галогену,

арил, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4-ма замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галоалкокси та NR⁵R⁶.

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, ціано, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси, гідрокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

та NR⁷R⁸,

R⁴ означає атом водню,

R⁵/R⁶ незалежно вибрано з наступних: атом водню, C₁-C₆-алкіл, -C₁-C₅-алкілен-O-C₁-C₅-алкіл, -C₁-C₅-алкілен-S-C₁-C₅-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл та C₃-C₅-гетероциклоалкіл,

R⁷/R⁸ незалежно вибрано з наступних: атом водню та C₁-C₆-алкіл, -C₁-C₅-алкілен-O-C₁-C₅-алкіл, -C₁-C₅-алкілен-S-C₁-C₅-алкіл, -C₁-C₅-алкілен-NR⁵-C₁-C₅-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₅-гетероциклоалкіл, або R⁷ та R⁸ разом утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членне кільце, яке необов'язково містить один або два додаткових гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з наступних: -O-, -S- та -NR⁹-,

та які необов'язково заміщені 1, 2 або 3 рази замісником, вибраним з атому галогену, C₁-C₃-алкілу, гідрокси, ціано, оксо (=O) та NR⁵R⁶,

та якщо R⁷ та R⁸ разом утворюють 5-, 6- або 7-членне кільце, вказане кільце може необов'язково містити місточкову групу, вибрану з -O-, -NR⁹-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-, -NR⁹-CH₂-;

R⁹ означає атом водню або C₁-C₃-алкіл,

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з іншим варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ вибрано з наступних: атом водню, атом галогену, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та C₁-C₃-галоалкокси;

R² вибрано з наступних: атом водню та атом галогену;

R³ вибрано з наступних:

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: гідрокси, C₁-C₄-алкокси та 3-7-членний гетероциклоалкіл,

C₂-C₆-алкеніл, необов'язково заміщений C₁-C₄-алкокси,

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси,

C₅-C₇-циклоалкеніл, необов'язково заміщений гідрокси,

3-7-членний-гетероциклоалкіл, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з -O-, S(O)₂ та -NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

ціано;

гідрокси;

C₁-C₃-алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;

C₁-C₃-алкокси;

C(O)NR⁵R⁶ та

NR⁵R⁶;

5-7-членний-гетероциклоалкіл, який містить гетероатом, вибраний з наступних: -O-, -S- та -NR⁹-, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: C₁-C₃-алкіл та атом галогену,

арил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси та NR⁵R⁶,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, ціано, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

та NR⁷R⁸;

R⁴ означає атом водню;

R⁵/R⁶ незалежно вибрано з наступних: атом водню та C₁-C₆-алкіл;
R⁷/R⁸ незалежно вибрані з атому водню, за умови, що R⁷=R⁸ = не є воднем,
C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, ціано, гідрокси, C(O)NR⁵R⁶, NR⁵R⁶,
C₁-C₃-алкокси,
C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково додатково заміщений одним або двома замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з C₁-C₃-алкілу, оксо (=O), гідрокси та C₁-C₃-гідроксиалкілу;
3-7-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-, необов'язково додатково заміщений C₁-C₃-алкілом,
гетероарил, необов'язково додатково заміщений C₁-C₃-алкілом
C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси або C₁-C₃-алкілом, та
3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, де вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: C₁-C₃-алкіл та гідрокси,
R⁹ означає атом водню або C₁-C₃-алкіл, або зв'язок;
або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з іншим варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де
R¹ вибрано з наступних: атом водню, атом галогену, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та C₁-C₃-галоалкокси;

R² вибрано з наступних: атом водню та атом галогену;

R³ вибрано з наступних:

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: гідрокси, C₁-C₄-алкокси та 3-7-членний гетероциклоалкіл,
C₂-C₆-алкеніл, необов'язково заміщений C₁-C₄-алкокси,
C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси,
C₅-C₇-циклоалкеніл, необов'язково заміщений гідрокси,
3-7-членний-гетероциклоалкіл, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з -O-, S(O)₂ та -NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

ціано;

гідрокси;

C₁-C₃-алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;

C₁-C₃-алкокси;

C(O)NR⁵R⁶ та

NR⁵R⁶;

5-7-членний-гетероциклоалкіл, який містить гетероатом, вибраний з наступних: -O-, -S- та -NR⁹-, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: C₁-C₃-алкіл та атом галогену,

арил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси та NR⁵R⁶,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, ціано, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

та NR⁷R⁸;

R⁴ означає C₁-C₃-алкіл;

R⁵/R⁶ незалежно вибрано з наступних: атом водню та C₁-C₆-алкіл;

R⁷/R⁸ незалежно вибрані з

атому водню, за умови, що R⁷=R⁸ = не є воднем,

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, ціано, гідрокси, C(O)NR⁵R⁶, NR⁵R⁶,

C₁-C₃-алкокси,

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково додатково заміщений одним або двома замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з C₁-C₃-алкілу, оксо (=O), гідрокси та C₁-C₃-гідроксиалкілу;

3-7-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-, необов'язково додатково заміщений C₁-C₃-алкілом,

гетероарил, необов'язково додатково заміщений C₁-C₃-алкілом,

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси або C₁-C₃-алкілом та 3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, де вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: C₁-C₃-алкіл та гідрокси,

R⁹ означає атом водню або C₁-C₃-алкіл або зв'язок;

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з іншим варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ вибрано з наступних: атом водню, атом галогену, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-галоалкокси;

R² вибрано з наступних: атом водню та атом галогену,

R³ вибрано з наступних:

атом галогену

C₂-C₄-алкеніл,

C₅-C₆-циклоалкеніл,

C₃-C₆-гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену та C₁-C₃-алкіл;

C₅-C₆-гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: оксо (=O), C₁-C₃-алкіл та атом галогену;

арил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та NR⁵R⁶;

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, ціано, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

та NR⁷R⁸;

R⁴ означає атом водню,

R⁵/R⁶ незалежно вибрано з наступних: атом водню, C₁-C₆-алкіл, -C₁-C₃-алкілен-O-C₁-C₃-алкіл, -C₁-C₃-алкілен-S-C₁-C₃-алкіл та C₃-C₅-гетероциклоалкіл,

R⁷/R⁸ незалежно вибрані з

атом водню, за умови, що R⁷=R⁸ = не є воднем,

та C₁-C₆-алкіл, -C₁-C₃-алкілен-O-C₁-C₃-алкіл, -C₁-C₃-алкілен-S-C₁-C₃-алкіл, -C₁-C₃-алкілен-NR⁵-C₁-C₃-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₅-гетероциклоалкіл,

або R⁷ та R⁸ разом утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членне кільце, яке необов'язково містить один або два додаткових гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з наступних: -O-, -S- та -NR⁹-,

та яке необов'язково заміщено 1, 2 або 3 рази замісником, вибраним з атому галогену, C₁-C₃-алкілу, гідрокси, ціано, оксо (=O) та NR⁵R⁶,

R⁹ означає атом водню або C₁-C₃-алкіл,

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з іншим варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ вибрано з наступних: CF₃, -CH₃, -OCF₃ та атом фтору,

R² вибрано з наступних: атом водню

R³ вибрано з наступних: атом галогену,

C₂-C₄-алкеніл,

C₅-C₆-циклоалкієніл,

C₃-C₆-гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену та C₁-C₃-алкіл;

C₅-C₆-гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений оксо групою (=O);

феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та NR⁵R⁶;

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, ціано, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси та NR⁵R⁶;

та NR⁷R⁸;

R⁴ означає атом водню,

R⁵/R⁶ незалежно вибрано з наступних: атом водню та C₁-C₃-алкіл; та

R⁷/R⁸ незалежно вибрано з наступних: атом водню та C₁-C₆-алкіл;

або R⁷ та R⁸ разом утворюють 4-, 5- або 6-членне кільце, яке необов'язково містить один додатковий атом кисню,

та яке необов'язково заміщено один раз або двічі замісником, вибраним з атому галогену та C₁-C₃-алкілу;

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ вибрано з наступних: CF₃, -CH₃, -OCF₃ та атом фтору,

R² вибрано з атому водню

R³ вибрано з наступних:

атом галогену,

проп-1-ен-1-іл, необов'язково заміщений метилом,

піперидин-1-іл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом фтору та метил

морфолін-4-іл, необов'язково заміщений одним або двома метилами,

піролідин-1-іл, необов'язково заміщений одним або двома атомами галогену,

1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл, необов'язково заміщений метилом,

азитидин-1-іл,

3,6-дигідро-1H-піран-4-іл,

6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом водню та метил,

циклопент-1-ен-1-іл,

феніл, необов'язково заміщений one, two or three substituents та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, метил, етил, CF₃, CF₂H, метокси, CF₃O, NH₂ та NHCH₃,

2H-пірол-1-іл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом водню, ціано та метил,

1H-піразол-4-іл, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: метил, етил або CF₃,

1H-піразол-5-іл, необов'язково заміщений метилом,

1,2-оксазол-4-іл, необов'язково заміщений одним або двома метилами,

1,2-тіазол-4-іл, необов'язково заміщений метилом,

1,3-тіазол-5-іл, необов'язково заміщений метилом,

піридин-3-іл, піридин-4-іл та піридин-5-іл, кожна група необов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, метил, CF₃, метокси та NH₂,

піримідин-5-іл, необов'язково заміщений метилом,

1H-індол-6-іл,

1H-індазол-6-іл, необов'язково заміщений метилом,

1H-бензімідазол-6-іл, необов'язково заміщений метилом,

NH(C₂H₅), NH(C₃H₇), NH(C₄H₉), NCH₃(C₄H₉), NH(C₅H₁₁), NH(циклопентил), NCH₃(циклопентил);

R⁴ означає атом водню,

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ вибрано з наступних: CF₃, -CH₃, -OCF₃ та атом фтору,

R² вибрано з наступних: атом водню

R³ вибрано з наступних:

проп-1-ен-1-іл, необов'язково заміщений метилом,

піперидин-1-іл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом фтору та метил

морфолін-4-іл, необов'язково заміщений одним або двома метилами,

піролідин-1-іл, необов'язково заміщений одним або двома атомами галогену,

1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл, необов'язково заміщений метилом,

азитидин-1-іл,

3,6-дигідро-1H-піран-4-іл,

6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом водню та метил,

циклопент-1-ен-1-іл,

феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, метил, етил, CF₃, CF₂H, метокси, CF₃O, NH₂ та NHCH₃,

2H-пірол-1-іл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом водню, ціано та метил,

1Н-піразол-4-іл, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: метил, етил або CF_3 ,

1Н-піразол-5-іл, необов'язково заміщений метилом,

1,2-оксазол-4-іл, необов'язково заміщений одним або двома метилами,

1,2-тіазол-4-іл, необов'язково заміщений метилом,

1,3-тіазол-5-іл, необов'язково заміщений метилом,

піридин-3-іл, піридин-4-іл та піридин-5-іл, кожна група необов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, метил, CF_3 , метокси та NH_2 ,

піримідин-5-іл, необов'язково заміщений метилом,

1Н-індол-6-іл,

1Н-індазол-6-іл, необов'язково заміщений метилом,

1Н-бензімідазол-6-іл, необов'язково заміщений метилом,

$\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)$, $\text{NH}(\text{C}_3\text{H}_7)$, $\text{NH}(\text{C}_4\text{H}_9)$, $\text{NCH}_3(\text{C}_4\text{H}_9)$, $\text{NH}(\text{C}_5\text{H}_{11})$, $\text{NH}(\text{циклопентил})$, $\text{NCH}_3(\text{циклопентил})$;

R^4 означає атом водню,

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з іншим варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R^1 вибрано з наступних: атом водню, атом галогену, C_1 - C_3 -алкіл, C_1 - C_3 -галоалкіл, та C_1 - C_3 -галоалкокси;

R^2 вибрано з наступних: атом водню та атом галогену;

R^3 вибрано з наступних:

C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: гідрокси, C_1 - C_4 -алкокси та 3-7-членний гетероциклоалкіл,

C_2 - C_6 -алкеніл, необов'язково заміщений C_1 - C_4 -алкокси,

C_3 - C_7 -циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси,

C_5 - C_7 -циклоалкеніл,

3-7-членний гетероциклоалкіл, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та - NR^9 -,

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

ціано;

гідрокси;

C_1 - C_3 -алкіл необов'язково додатково заміщений гідрокси;

C_1 - C_3 -алкокси; та

$\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$

5-7-членний-гетероциклоалкіл, який містить гетероатом, вибраний з наступних: -O-, та - NR^9 -, який є частково ненасиченим, та необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: C_1 - C_3 -алкіл та атом галогену,

арил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C_1 - C_3 -алкіл, C_1 - C_3 -галоалкіл та NR^5R^6 ,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену, C_1 - C_3 -алкіл, C_1 - C_3 -галоалкіл, C_1 - C_3 -алкокси та NR^5R^6 , за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

та NR^7R^8 ;

R^4 означає атом водню;

R^5/R^6 незалежно вибрано з наступних: атом водню та C_1 - C_6 -алкіл;

R^7/R^8 незалежно вибрані з наступних:

атом водню, за умови, що $\text{R}^7=\text{R}^8$ = не є воднем,

C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, ціано, гідрокси, NR^5R^6 ,

C_1 - C_3 -алкокси,

C_3 - C_7 -циклоалкіл, необов'язково додатково заміщений одним або двома замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з наступних: C_1 - C_3 -алкіл, оксо ($=\text{O}$), гідрокси та C_1 - C_3 -гідроксиалкіл;

3-7-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та - NR^9 -, необов'язково додатково заміщений C_1 - C_3 -алкілом,

гетероарил, необов'язково додатково заміщений C_1 - C_3 -алкілом,

C_3 - C_7 -циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси або C_1 - C_3 -алкілом, та

3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, де

вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: C₁-C₃-алкіл та гідрокси,

R⁹ означає атом водню або C₁-C₃-алкіл або зв'язок;

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з іншим варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ вибрано з наступних: атом водню, атом галогену, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, та C₁-C₃-галоалкокси;

R² вибрано з наступних: атом водню та атом галогену;

R³ вибрано з наступних:

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: гідрокси, C₁-C₄-алкокси та 3-7-членний гетероциклоалкіл,

C₂-C₆-алкеніл, необов'язково заміщений C₁-C₄-алкокси,

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси,

C₅-C₇-циклоалкеніл,

3-7-членний гетероциклоалкіл, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

ціано;

гідрокси;

C₁-C₃-алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;

C₁-C₃-алкокси; та

C(O)NR⁵R⁶

5-7-членний-гетероциклоалкіл, який містить гетероатом, вибраний з наступних: -O- та -NR⁹-, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: C₁-C₃-алкіл та атом галогену,

арил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та NR⁵R⁶,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

та NR⁷R⁸;

R⁴ означає C₁-C₃-алкіл;

R⁵/R⁶ незалежно вибрано з наступних: атом водню та C₁-C₆-алкіл;

R⁷/R⁸ незалежно вибрані з наступних:

атом водню, за умови, що R⁷=R⁸ = не є воднем,

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, ціано, гідрокси, NR⁵R⁶,

C₁-C₃-алкокси,

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково додатково заміщений одним або двома замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з C₁-C₃-алкілу, оксо (=O), гідрокси та C₁-C₃-гідроксиалкілу;

3-7-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-, необов'язково додатково заміщений C₁-C₃-алкілом,

гетероарил, необов'язково додатково заміщений C₁-C₃-алкілом,

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси, або C₁-C₃-алкілом та

3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, де вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: C₁-C₃-алкіл та гідрокси,

R⁹ означає атом водню або C₁-C₃-алкіл або зв'язок;

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ вибрано з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл та C₁-C₃-галоалкіл;

R² вибрано з наступних: атом водню та атом галогену,

R³ вибрано з наступних: атом галогену,

C₂-C₄-алкеніл,

C₅-C₆-циклоалкієніл,

C₃-C₆-гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену та C₁-C₃-алкіл;

C_5-C_6 -гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений оксо ($=O$);
 феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, C_1-C_3 -алкіл, C_1-C_3 -галоалкіл та NR^5R^6 ;
 моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, C_1-C_3 -алкіл, ціано, C_1-C_3 -галоалкіл, C_1-C_3 -алкокси та NR^5R^6 ;
 та NR^7R^8 ;
 R^4 означає атом водню,
 R^5/R^6 незалежно вибрано з наступних: атом водню та C_1-C_3 -алкіл; та
 R^7/R^8 незалежно вибрано з наступних: атом водню, C_3-C_5 -циклоалкіл та C_1-C_6 -алкіл;
 або R^7 та R^8 разом утворюють 4-, 5- або 6-членне кільце, яке необов'язково містить один додатковий атом кисню,
 та яке необов'язково заміщено один раз або двічі замісником, вибраним з атому галогену та C_1-C_3 -алкілу;
 або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.
 Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):
 де
 R^1 вибрано з наступних: атом водню, атом галогену, C_1-C_3 -алкіл, C_1-C_3 -галоалкіл та C_1-C_3 -галоалкокси;
 R^2 вибрано з наступних: атом водню та атом галогену;
 R^3 вибрано з наступних:
 C_1-C_6 -алкіл, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: гідрокси, C_1-C_4 -алкокси та 3-7-членний гетероциклоалкіл,
 C_2-C_6 -алкеніл, необов'язково заміщений C_1-C_4 -алкокси,
 C_4-C_6 -циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси,
 C_5-C_7 -циклоалкеніл,
 3-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та - NR^9 -,
 та вказаний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:
 атом галогену;
 ціано;
 гідрокси
 C_1-C_3 -алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;
 5-6-членний-гетероциклоалкіл, який містить гетероатом, вибраний з наступних: -O- та - NR^9 -, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: C_1-C_3 -алкіл та атом галогену,
 арил, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C_1-C_3 -алкіл, C_1-C_3 -галоалкіл та NR^5R^6 ;
 моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену, C_1-C_3 -алкіл, C_1-C_3 -галоалкіл, C_1-C_3 -алкокси та NR^5R^6 , за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;
 та NR^7R^8 ;
 R^4 означає атом водню;
 R^5/R^6 незалежно вибрано з наступних: атом водню та C_1-C_6 -алкіл;
 R^7/R^8 незалежно вибрані з атом водню, за умови, що $R^7=R^8$ = не є воднем,
 C_1-C_6 -алкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:
 атом галогену, гідрокси,
 C_1-C_3 -алкокси,
 C_3-C_6 -циклоалкіл, необов'язково додатково заміщений одним або двома замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з C_1-C_3 -алкілу та C_1-C_3 -гідроксиалкілу;
 4-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та - NR^9 -, необов'язково додатково заміщений C_1-C_3 -алкілом,
 гетероарил, необов'язково додатково заміщений C_1-C_3 -алкілом;
 C_3-C_6 -циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси або C_1-C_3 -алкілом,
 3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: C_1-C_3 -алкіл та гідрокси, та
 R^9 означає атом водню або C_1-C_3 -алкіл або зв'язок;
 або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ вибрано з наступних: атом водню, атом галогену, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та C₁-C₃-галоалкокси;

R² вибрано з наступних: атом водню та атом галогену;

R³ вибрано з наступних:

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: гідрокси, C₁-C₄-алкокси та 3-7-членний гетероциклоалкіл,

C₂-C₆-алкеніл необов'язково заміщений C₁-C₄-алкокси,

C₄-C₆-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси,

C₅-C₇-циклоалкеніл,

3-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

ціано;

гідрокси,

C₁-C₃-алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;

5-6-членний-гетероциклоалкіл, який містить гетероатом, вибраний з наступних: -O- та -NR⁹-, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: C₁-C₃-алкіл та атом галогену,

арил, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та NR⁵R⁶,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

та NR⁷R⁸;

R⁴ означає C₁-C₃-алкіл;

R⁵/R⁶ незалежно вибрано з наступних: атом водню та C₁-C₆-алкіл;

R⁷/R⁸ незалежно вибрані з наступних:

атом водню, за умови, що R⁷=R⁸ = не є воднем,

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, гідрокси,

C₁-C₃-алкокси,

C₃-C₆-циклоалкіл, необов'язково додатково заміщений одним або двома замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з C₁-C₃-алкіл та C₁-C₃-гідроксиалкілу;

4-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-, необов'язково додатково заміщений C₁-C₃-алкілом,

гетероарил, необов'язково додатково заміщений C₁-C₃-алкілом;

C₃-C₆-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси або C₁-C₃-алкілом

3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, де вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: C₁-C₃-алкіл та гідрокси, та

R⁹ означає атом водню або C₁-C₃-алкіл або зв'язок;

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ вибрано з наступних: CF₃ та атом фтору,

R² вибрано з наступних: атом водню

R³ вибрано з наступних:

атом галогену,

проп-1-ен-1-іл, необов'язково заміщений метилом,

піперидин-1-іл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом фтору та метил

морфолін-4-іл, необов'язково заміщений одним або двома метилами,

піролідин-1-іл, необов'язково заміщений одним або двома атомами галогену,

1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл, необов'язково заміщений метилом,

азитидин-1-іл,

3,6-дигідро-1H-піран-4-іл,

6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом водню та метил,

циклопент-1-ен-1-іл,

феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, метил, етил, CF_3 , CF_2H , метокси, CF_3O , NH_2 та NHCH_3 ,

2H-пірол-1-іл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом водню, ціано та метил,

1H-піразол-4-іл, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: метил, етил або CF_3 ,

1H-піразол-5-іл, необов'язково заміщений метилом,

1,2-оксазол-4-іл, необов'язково заміщений одним або двома метилами,

1,2-тіазол-4-іл, необов'язково заміщений метилом,

1,3-тіазол-5-іл, необов'язково заміщений метилом,

піридин-3-іл, піридин-4-іл та піридин-5-іл, кожна група необов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, метил, CF_3 , метокси та NH_2 ,

піримідин-5-іл необов'язково заміщений метилом,

1H-індол-6-іл,

1H-індазол-6-іл необов'язково заміщений метилом,

1H-бензімідазол-6-іл необов'язково заміщений метилом,

$\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)$, $\text{NH}(\text{C}_3\text{H}_7)$, $\text{NH}(\text{C}_4\text{H}_9)$, $\text{NCH}_3(\text{C}_4\text{H}_9)$, $\text{NH}(\text{C}_5\text{H}_{11})$, $\text{NH}(\text{циклопентил})$, $\text{NCH}_3(\text{циклопентил})$;

R^4 означає атом водню,

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R^1 вибрано з наступних: атом водню, атом галогену, C_1 - C_3 -алкіл та C_1 - C_3 -галоалкіл;

R^2 вибрано з наступних: атом водню та атом галогену;

R^3 вибрано з наступних:

C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: гідрокси, C_1 - C_4 -алкокси та 3-7-членний гетероциклоалкіл,

C_2 - C_6 -алкеніл, необов'язково заміщений C_1 - C_3 -алкокси,

C_3 - C_7 -циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси,

C_5 - C_6 -циклоалкеніл, необов'язково заміщений гідрокси

3-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

оксо(=O) група ;

ціано;

гідрокси;

C_1 - C_3 -алкіл, необов'язково заміщений гідрокси;

5-7-членний гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: C_1 - C_3 -алкіл та атом галогену,

арил, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4-ма замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C_1 - C_3 -алкіл, C_1 - C_3 -галоалкіл, C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_3 -галоалкокси група та NR^5R^6 ,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, C_1 - C_3 -алкіл, ціано, C_1 - C_3 -галоалкіл, C_1 - C_3 -алкокси, гідрокси та NR^5R^6 , за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

та NR^7R^8 ;

R^4 означає атом водню;

R^5/R^6 незалежно вибрано з наступних: атом водню та C_1 - C_6 -алкіл;

R^7/R^8 незалежно вибрані з

атом водню, за умови, що $\text{R}^7=\text{R}^8$ = не є воднем,

C_1 - C_6 -алкіл,

необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, ціано, та гідрокси,

C_1 - C_3 -алкокси,

С₃-С₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з С₁-С₃-алкіл у, гідрокси та С₁-С₃-гідроксиалкілу;

3-7-членний гетероциклоалкіл, який необов'язково заміщено С₁-С₃-алкілом

гетероарил, необов'язково додатково заміщений С₁-С₃-алкілом;

С₃-С₆-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси, та

3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, де вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: С₁-С₃-алкіл та гідрокси,

R⁹ означає атом водню або С₁-С₃-алкіл або зв'язок;

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ вибрано з наступних: атом водню, атом галогену, С₁-С₃-алкіл та С₁-С₃-галоалкіл;

R² вибрано з наступних: атом водню та атом галогену;

R³ вибрано з наступних:

С₁-С₆-алкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: гідрокси, С₁-С₄-алкокси та 3-7-членний гетероциклоалкіл,

С₂-С₆-алкеніл, необов'язково заміщений С₁-С₃-алкокси,

С₃-С₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси,

С₅-С₆-циклоалкеніл, необов'язково заміщений гідрокси,

3-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщено 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

оксо(=O);

ціано;

гідрокси;

С₁-С₃-алкіл, необов'язково заміщений гідрокси;

5-7-членний гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: С₁-С₃-алкіл та атом галогену,

арил, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4-ма замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, С₁-С₃-алкіл, С₁-С₃-галоалкіл, С₁-С₃-алкокси, С₁-С₃-галоалкокси група та NR⁵R⁶,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений одним або двома замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, С₁-С₃-алкіл, ціано, С₁-С₃-галоалкіл, С₁-С₃-алкокси, гідрокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

та NR⁷R⁸;

R⁴ означає С₁-С₃-алкіл;

R⁵/R⁶ незалежно вибрано з наступних: атом водню та С₁-С₆-алкіл;

R⁷/R⁸ незалежно вибрані з

атом водню, за умови, що R⁷=R⁸ = не є воднем,

С₁-С₆-алкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, ціано та гідрокси,

С₁-С₃-алкокси,

С₃-С₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками та вказані замісники незалежно вибрані з С₁-С₃-алкіл, гідрокси та С₁-С₃-гідроксиалкілу;

3-7-членний гетероциклоалкіл, який необов'язково заміщено С₁-С₃-алкілом,

гетероарил, необов'язково додатково заміщений С₁-С₃-алкілом;

С₃-С₆-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси, та

3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, де вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: С₁-С₃-алкіл та гідрокси,

R⁹ означає атом водню або С₁-С₃-алкіл або зв'язок;

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ вибрано з наступних: атом водню, атом галогену, С₁-С₃-алкіл та С₁-С₃-галоалкіл;

R² вибрано з наступних: атом водню та атом галогену;

R³ вибрано з наступних:

3-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

гідрокси

C₁-C₃-алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;

арил, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси та C₁-C₃-галоалкіл,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

та NR⁷R⁸;

R⁴ означає атом водню;

R⁵/R⁶ незалежно вибрано з наступних: атом водню та C₁-C₃-алкіл;

R⁷/R⁸ незалежно вибрані з наступних:

атом водню, за умови, що R⁷=R⁸ = не є воднем,

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений 1 або 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, гідрокси,

C₁-C₃-алкокси,

C₃-C₅-циклоалкіл, необов'язково додатково заміщений одним або двома замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з C₁-C₃-алкіл та C₁-C₃-гідроксиалкіл;

5-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-, необов'язково додатково заміщений C₁-C₃-алкілом,

гетероарил, необов'язково додатково заміщений C₁-C₃-алкілом;

C₃-C₆-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси або C₁-C₃-алкілом,

4-5-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: C₁-C₃-алкіл та гідрокси, та

R⁹ означає атом водню або C₁-C₃-алкіл або зв'язок;

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ вибрано з наступних: атом водню, атом галогену, C₁-C₃-алкіл та C₁-C₃-галоалкіл;

R² вибрано з наступних: атом водню та атом галогену;

R³ вибрано з наступних:

3-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

гідрокси

C₁-C₃-алкіл необов'язково додатково заміщений гідрокси;

арил, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси та C₁-C₃-галоалкіл,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

та NR⁷R⁸;

R⁴ означає C₁-C₃-алкіл;

R⁵/R⁶ незалежно вибрано з наступних: атом водню та C₁-C₃-алкіл;

R⁷/R⁸ незалежно вибрані з наступних:

атом водню, за умови, що R⁷=R⁸ = не є воднем,

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений 1 або 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, гідрокси,

C₁-C₃-алкокси,

C₃-C₅-циклоалкіл, необов'язково додатково заміщений одним або двома замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з C₁-C₃-алкіл та C₁-C₃-гідроксиалкілу;

5-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-, необов'язково додатково заміщений C₁-C₃-алкілом,

гетероарил, необов'язково додатково заміщений С₁-С₃-алкілом;
С₃-С₆-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси або С₁-С₃-алкілом
4-5-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: С₁-С₃-алкіл та гідрокси, та
R⁹ означає атом водню або С₁-С₃-алкіл або зв'язок;
або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.
Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де
R¹ вибрано з наступних: CF₃ та атом фтору;
R² означає атом водню;
R³ вибрано з наступних:
арил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену та С₁-С₃-галоалкіл,
моноциклічний гетероарил, заміщений замісником, вибраним з наступних: С₁-С₃-галоалкіл та NR⁵R⁶;
та NR⁷R⁸;
R⁴ означає атом водню;
R⁵/R⁶ означає атом водню або метил;
R⁷/R⁸ незалежно вибрані з наступних:
атом водню, за умови, що R⁷=R⁸ = не є воднем,
С₁-С₃-алкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 4 замісниками та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:
атом галогену, гідрокси та метокси,
або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.
Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де
R¹ вибрано з наступних: CF₃ та атом фтору;
R² означає атом водню;
R³ вибрано з наступних:
арил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену та С₁-С₃-галоалкіл,
моноциклічний гетероарил, заміщений замісником, вибраним з наступних: С₁-С₃-галоалкіл та NR⁵R⁶;
та NR⁷R⁸;
R⁴ означає С₁-С₃-алкіл;
R⁵/R⁶ означає атом водню або метил;
R⁷/R⁸ незалежно вибрані з наступних:
атом водню, за умови, що R⁷=R⁸ = не є воднем,
С₁-С₃-алкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:
атом галогену, гідрокси та метокси,
або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.
Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де
R¹ вибрано з наступних: CF₃ та атом фтору;
R² означає атом водню;
R³ вибрано з наступних:
арил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену та С₁-С₃-галоалкіл,
моноциклічний гетероарил, заміщений замісником, вибраним з наступних: С₁-С₃-галоалкіл та NR⁵R⁶;
та NR⁷R⁸;
R⁴ означає метил;
R⁵/R⁶ означає атом водню або метил;
R⁷/R⁸ незалежно вибрані з наступних:
атом водню, за умови, що R⁷=R⁸ = не є воднем,
С₁-С₃-алкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:
атом галогену, гідрокси та метокси,

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ вибрано з наступних: CF₃ та атом фтору;

R² означає атом водню;

R³ вибрано з наступних:

арил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену та C₁-C₃-галоалкіл,

моноциклічний гетероарил, заміщений замісником, вибраним з наступних: C₁-C₃-галоалкіл та NR⁵R⁶;

та NR⁷R⁸;

R⁴ означає метил, що має S-конфігурацію;

R⁵/R⁶ означає атом водню або метил;

R⁷/R⁸ незалежно вибрані з

атом водню, за умови, що R⁷=R⁸ = не є воднем,

C₁-C₃-алкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, гідрокси та метокси,

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ означає CF₃, атом фтору, OCF₃ або CH₃,

R² означає атом водню,

R³ вибрано з наступних:

C₁-C₄-алкіл,

феніл, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, де вказані замісники вибрані з атому галогену,

4-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, де вказані замісники вибрано з атому галогену, метилу або гідрокси,

5-членний гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим,

гетероарил, необов'язково заміщений C₁-C₃-галоалкіл, NH₂, метил, атом хлору, C₁-C₃-галоалкіл, та NR⁷R⁸,

R⁷/R⁸ незалежно вибрані з наступних:

атом водню, за умови, що R⁷=R⁸ = не є воднем,

C₄-C₅-циклоалкіл або C₁-C₄-алкіл, необов'язково заміщений один або більше раз замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з атому галогену, гідрокси, гетероциклоалкілу або гетероарилу, та

R⁴ означає атом водню або метил

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ означає CF₃, атом фтору, OCF₃ або CH₃,

R² означає атом водню,

R³ вибрано з наступних:

C₁-C₄-алкіл,

феніл, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, де вказані замісники вибрані з атому фтору або атому хлору,

4-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, де вказані замісники вибрані з атому фтору, метилу або гідрокси,

5-членний гетероциклоалкіл який є частково ненасиченим,

гетероарил, необов'язково заміщений наступними: NH₂, метил, атом хлору, трифторметил та дифторметил,

NR⁷R⁸,

R⁷/R⁸ незалежно вибрані з

атом водню, за умови, що R⁷=R⁸ = не є воднем,

C₄-C₅-циклоалкіл або C₁-C₄-алкіл, необов'язково заміщено один або більше раз замісниками та вказані замісники незалежно вибрані з атому фтору, гідрокси, гетероциклоалкілу або гетероарилу та

R⁴ означає атом водню або метил,

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R^1 означає CF_3 або CH_3 ,

R^2 означає атом водню,

R^3 вибрано з наступних: феніл, необов'язково заміщений атомом галогену, гетероарил, необов'язково заміщений C_1 - C_3 -галоалкілом або NR^7R^8 ,

R^7/R^8 незалежно вибрані з

атом водню, за умови, що $R^7=R^8 =$ не є воднем,

або C_1 - C_4 -алкіл, необов'язково заміщено один або більше раз замісниками та вказані замісники незалежно вибрані з атому галогену, гідрокси або C_1 - C_3 -алкокси та

R^4 означає атом водню або метил

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R^1 означає CF_3 або CH_3 ,

R^2 означає атом водню,

R^3 вибрано з наступних: феніл, необов'язково заміщений атомом фтору або атомом хлору, піридил або піразоліл, необов'язково заміщений CHF_2 або CF_3 , або NR^7R^8 ,

R^7/R^8 незалежно вибрані з наступних:

атом водню, за умови, що $R^7=R^8 =$ не є воднем,

або C_2 - C_4 -алкіл необов'язково заміщено один або більше раз замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з атому фтору, гідрокси або метокси та

R^4 означає атом водню або метил

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R^1 означає CF_3 ,

R^2 означає атом водню

R^3 вибрано з наступних: феніл, необов'язково заміщений атомом галогену, або гетероарил, необов'язково заміщений C_1 - C_3 -галоалкілом, та

R^4 означає атом водню або метил

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R^1 означає CF_3 ,

R^2 означає атом водню

R^3 вибрано з наступних: феніл, необов'язково заміщений атомом галогену, або гетероарил, необов'язково заміщений CHF_2 або CF_3 та

R^4 означає атом водню або метил

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R^1 означає CF_3 ,

R^2 означає атом водню

R^3 вибрано з наступних: феніл, необов'язково заміщений атомом галогену, або гетероарил, необов'язково заміщений C_1 - C_3 -галоалкілом та

R^4 означає атом водню,

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R^1 означає CF_3 ,

R^2 означає атом водню

R^3 вибрано з наступних: феніл, необов'язково заміщений атомом галогену, або гетероарил, необов'язково заміщений C_1 - C_3 -галоалкілом та

R^4 означає метил

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ означає CF₃,

R² означає атом водню

R³ вибрано з наступних: феніл, необов'язково заміщений атомом галогену, або 5-членний гетероарил, необов'язково заміщений C₁-C₃-галоалкілом, та

R⁴ означає атом водню або метил

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ означає CF₃,

R² означає атом водню

R³ вибрано з наступних: а феніл необов'язково заміщений атомом галогену або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений C₁-C₃-галоалкілом, та

R⁴ означає атом водню або метил

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ означає CF₃,

R² означає атом водню

R³ вибрано з наступних:

феніл, заміщений атомом фтору або атомом хлору,

піразоліл, заміщений CHF₂ або CF₃ та

піридин, заміщений NH₂ або NHCH₃.

R⁴ означає атом водню або метил,

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ означає CF₃,

R² означає атом водню

R³ вибрано з наступних:

феніл, заміщений атомом фтору,

піразоліл, заміщений CHF₂ або CF₃ та

піридин, заміщений NH₂ або NHCH₃.

R⁴ означає атом водню або метил,

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ означає CF₃,

R² означає атом водню

R³ вибрано з наступних:

феніл, заміщений атомом фтору або атомом хлору,

піразоліл, заміщений CHF₂ або CF₃ та

піридин, заміщений NH₂ або NHCH₃.

R⁴ означає атом водню,

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ означає CF₃,

R² означає атом водню

R³ вибрано з наступних:

феніл, заміщений атомом фтору;

піразоліл, заміщений CHF₂ або CF₃ та

піридин, заміщений NH₂ або NHCH₃;

R⁴ означає атом водню;

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ означає CF₃,

R² означає атом водню

R³ вибрано з наступних:

феніл, заміщений атомом фтору або атомом хлору,

піразоліл, заміщений CHF₂ або CF₃ та

піридин, заміщений NH₂ або NHCH₃.

R⁴ означає метил,

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ означає CF₃,

R² означає атом водню

R³ вибрано з наступних:

феніл, заміщений атомом фтору,

піразоліл, заміщений CHF₂ або CF₃ та

піридин, заміщений NH₂ або NHCH₃.

R⁴ означає метил,

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ означає CF₃,

R² означає атом водню

R³ вибрано з наступних: феніл, заміщений атомом фтору, або 1H-піразол-4-іл або 1H-піразол-1-іл, заміщені CHF₂ або CF₃ та

R⁴ означає атом водню або метил,

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ означає CF₃,

R² означає атом водню

R³ вибрано з наступних: феніл, заміщений атомом фтору, або 1H-піразол-4-іл або 1H-піразол-1-іл, заміщені CHF₂ або CF₃ та

R⁴ означає атом водню,

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ означає CF₃,

R² означає атом водню

R³ вибрано з наступних: феніл, заміщений атомом фтору, або 1H-піразол-4-іл або 1H-піразол-1-іл, заміщені CHF₂ або CF₃ та

R⁴ означає метил,

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ означає CF₃,

R² означає атом водню

R³ вибрано з наступних: феніл, заміщений атомом фтору, або 1H-піразол-4-іл, заміщений CHF₂, або 1H-піразол-1-іл, заміщений CF₃ та

R⁴ означає атом водню або метил

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ означає CF₃,

R² означає атом водню

R³ вибрано з наступних: феніл, заміщений атомом фтору, або 1H-піразол-4-іл, заміщений CHF₂, або 1H-піразол-1-іл, заміщений CF₃ та

R⁴ означає атом водню

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Згідно з наступним варіантом втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I):

де

R¹ означає CF₃,

R² означає атом водню

R³ вибрано з наступних: феніл, заміщений атомом фтору, або 1H-піразол-4-іл, заміщений CHF₂, або 1H-піразол-1-іл, заміщений CF₃ та

R⁴ означає метил

або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, або їх суміші.

Наступні варіанти втілення даного винаходу:

У наступному варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, де:

R¹ означає атом водню, атом галогену, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл або C₁-C₃-галоалкокси, та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R¹ означає атом водню, атом галогену, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл або C₁-C₃-галоалкокси та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R¹ означає атом водню, атом фтору, метил, трифторметил, або трифторметокси та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У наступному варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R¹ означає атом водню та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У наступному варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R¹ означає атом галогену та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У наступному варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R¹ означає C₁-C₃-галоалкіл та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У наступному варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R¹ означає CHF₂ або CF₃ та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У наступному варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R¹ означає атом фтору або трифторметил та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У наступному варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R¹ означає атом фтору та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У наступному варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R¹ означає трифторметил та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У наступних варіантах втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, якщо R¹ та R² кожен незалежно означає атом галогену (наприклад, F та/або Cl) та R⁴ означає метил, тоді R³ не є морфолінілом.

У наступних варіантах втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, якщо R¹ та R² кожен незалежно означає атом галогену (наприклад, F та/або Cl) або C₁-C₃-галоалкіл та R⁴ означає метил, тоді R³ не є морфолінілом.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення,

даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R^2 означає атом водню або атом галогену та їх стереоізмери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У наступному варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R^1 означає атом фтору або трифторметил та R^2 означає атом водню або метил та їх стереоізмери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У наступному варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R^1 означає трифторметил та R^2 означає атом водню та їх стереоізмери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У наступному варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R^1 означає атом фтору та R^2 означає атом водню та їх стереоізмери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У наступному варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R^2 означає атом водню та їх стереоізмери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R^3 вибрано з наступних:

C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: гідрокси, C_1 - C_4 -алкокси, та 3-7-членний гетероциклоалкіл,

C_2 - C_6 -алкеніл, необов'язково заміщений C_1 - C_4 -алкокси,

C_3 - C_9 -циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси,

C_5 - C_9 -циклоалкеніл, необов'язково заміщений гідрокси

3-9-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O-, -S-, -S(O)-, S(O)₂ та -NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково додатково містить місточкову групу, вибрану з -O-, -NR⁹-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -NR⁹-CH₂-, та -CH₂-NR⁹-;

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

оксо(=O);

ціано;

гідрокси;

C_1 - C_3 -алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;

C_1 - C_3 -галоалкіл;

C_1 - C_3 -алкокси;

C_1 - C_3 -галоалкокси;

C(O)NR⁵R⁶ та

NR⁵R⁶

5-9-членний гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та тата необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: оксо (=O), C_1 - C_3 -алкіл, -C(O)R⁵R⁶ та атом галогену,

арил, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4-ма замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C_1 - C_3 -алкіл, C_1 - C_3 -галоалкіл, C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_3 -галоалкокси та NR⁵R⁶,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, C_1 - C_3 -алкіл, ціано, C_1 - C_3 -галоалкіл, C_1 - C_3 -алкокси, гідрокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом; та NR⁷R⁸; та їх стереоізмери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R^3 вибрано з наступних:

C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: гідрокси, C_1 - C_4 -алкокси та 3-7-членний гетероциклоалкіл,

C_2 - C_6 -алкеніл, необов'язково заміщений C_1 - C_4 -алкокси,

C_3 - C_9 -циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси,

C_5 - C_9 -циклоалкеніл, необов'язково заміщений гідрокси,

3-9-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O-

, -S-, -S(O)-, S(O)₂, та -NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково додатково містить місточкову групу, вибрану з -O-, -NR⁹-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -NR⁹-CH₂- та -CH₂-NR⁹-;

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

оксо(=O);

ціано;

гідрокси;

C₁-C₃-алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;

C₁-C₃-галоалкіл;

C₁-C₃-алкокси;

C₁-C₃-галоалкокси;

C(O)NR⁵R⁶ та

NR⁵R⁶

5-9-членний гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: оксо(=O), C₁-C₃-алкіл, -C(O)R⁵R⁶ та атом галогену,

арил, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4-ма замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галоалкокси та NR⁵R⁶,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, ціано, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси, гідрокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридинілом; та

NR⁷R⁸;

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R³ вибрано з наступних:

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: гідрокси, C₁-C₄-алкокси та 3-7-членний гетероциклоалкіл,

C₂-C₆-алкеніл, необов'язково заміщений C₁-C₄-алкокси,

C₃-C₉-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси,

C₅-C₉-циклоалкеніл, необов'язково заміщений гідрокси

3-9-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O-, -S-, -S(O)-, S(O)₂ та -NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково додатково містить місточкову групу, вибрану з -O-, -NR⁹-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -NR⁹-CH₂- та -CH₂-NR⁹-;

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

оксо(=O);

ціано;

гідрокси;

C₁-C₃-алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;

C₁-C₃-галоалкіл;

C₁-C₃-алкокси;

C₁-C₃-галоалкокси;

C(O)NR⁵R⁶ та

NR⁵R⁶

5-9-членний гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: оксо(=O), C₁-C₃-алкіл, -C(O)R⁵R⁶ та атом галогену,

арил, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4-ма замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галоалкокси та NR⁵R⁶,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, ціано, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси, гідрокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-2-ілом, піридин-3-ілом та піридин-4-ілом; та

NR⁷R⁸; та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення,

даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

якщо будь-який R^3 означає складову гетероциклоалкілу, вказану складову необов'язково заміщено 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом фтору;
оксо(=O);
ціано;
гідрокси;
C₁-C₃-алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;
C₁-C₃-галоалкіл;
C₁-C₃-алкокси;
C₁-C₃-галоалкокси;
C(O)NR⁵R⁶ та NR⁵R⁶

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

якщо будь-який R^3 означає складову гетероциклоалкілу, вказану складову необов'язково заміщено 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом фтору;
ціано;
гідрокси;
C₁-C₃-алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;
C₁-C₃-алкокси;
C(O)NR⁵R⁶ та
NR⁵R⁶;

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

якщо будь-який R^3 означає складову гетероциклоалкілу, вказану складову необов'язково заміщено 1 або 2 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом фтору;
ціано;
гідрокси;
C₁-C₃-алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;
C₁-C₃-алкокси; та
C(O)NR⁵R⁶

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

якщо будь-який R^3 означає складову гетероциклоалкілу, вказану складову необов'язково заміщено 1 або 2 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом фтору;
ціано;
гідрокси;
C₁-C₃-алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;
та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

якщо будь-який R^3 означає складову гетероциклоалкілу, вказану складову необов'язково заміщено 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом фтору;
оксо(=O);
ціано;
гідрокси;
C₁-C₃-алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;
та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

якщо будь-який R^3 означає складову гетероциклоалкілу, вказану складову необов'язково заміщено 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом фтору;
гідрокси;
C₁-C₃-алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R³ вибрано з наступних:

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: гідрокси, C₁-C₄-алкокси та 3-7-членний гетероциклоалкіл,

C₂-C₆-алкеніл, необов'язково заміщений C₁-C₄-алкокси,

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси,

C₅-C₇-циклоалкеніл, необов'язково заміщений гідрокси

3-7-членний-гетероциклоалкіл, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з -O-, S(O)₂ та -NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

ціано;

гідрокси;

C₁-C₃-алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;

C₁-C₃-алкокси;

C(O)NR⁵R⁶ та

NR⁵R⁶;

5-7-членний-гетероциклоалкіл, який містить гетероатом, вибраний з наступних: -O-, -S- та -NR⁹-, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: C₁-C₃-алкіл, -C(O)R⁵R⁶ та атом галогену,

арил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси та NR⁵R⁶,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, ціано, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом; та NR⁷R⁸;

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R³ вибрано з наступних:

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: гідрокси, C₁-C₄-алкокси та 3-7-членний гетероциклоалкіл,

C₂-C₆-алкеніл, необов'язково заміщений C₁-C₄-алкокси,

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси,

C₅-C₇-циклоалкеніл,

3-7-членний гетероциклоалкіл, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

ціано;

гідрокси;

C₁-C₃-алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;

C₁-C₃-алкокси; та

C(O)NR⁵R⁶

5-7-членний гетероциклоалкіл, який містить гетероатом, вибраний з наступних: -O- та -NR⁹-, який є частково ненасиченим, та необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: C₁-C₃-алкіл та атом галогену,

арил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та NR⁵R⁶,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом; та NR⁷R⁸;

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R³ вибрано з наступних:

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: гідрокси, C₁-C₄-алкокси та 3-7-членний гетероциклоалкіл,

C₂-C₆-алкеніл, необов'язково заміщений C₁-C₄-алкокси,

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси,

C₅-C₇-циклоалкеніл,

3-7-членний гетероциклоалкіл, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

ціано;

гідрокси;

C₁-C₃-алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;

C₁-C₃-алкокси; та

C(O)NR⁵R⁶

5-7-членний-гетероциклоалкіл, який містить гетероатом, вибраний з наступних: -O- та -NR⁹-, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: C₁-C₃-алкіл та атом галогену,

арил, заміщений with 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та NR⁵R⁶,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом; та NR⁷R⁸;

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

3-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

ціано;

гідрокси

C₁-C₃-алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;

5-6-членний-гетероциклоалкіл, який містить гетероатом, вибраний з наступних: -O- та -NR⁹-, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: C₁-C₃-алкіл та атом галогену,

арил, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та NR⁵R⁶,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

та NR⁷R⁸;

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

3-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

ціано;

гідрокси

C₁-C₃-алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;

5-6-членний-гетероциклоалкіл, який містить гетероатом, вибраний з наступних: -O- та -NR⁹-, який є частково ненасиченим, та необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: C₁-C₃-алкіл та атом галогену,

арил, заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та NR⁵R⁶,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

та NR⁷R⁸;

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення,

даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R^3 вибрано з наступних:

C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: гідрокси, C_1 - C_4 -алкокси та 3-7-членний гетероциклоалкіл,

C_2 - C_6 -алкеніл, необов'язково заміщений C_1 - C_3 -алкокси,

C_3 - C_7 -циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси,

C_5 - C_6 -циклоалкеніл, необов'язково заміщений гідрокси,

3-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

оксо(=O);

ціано;

гідрокси;

C_1 - C_3 -алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;

5-7-членний гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: C_1 - C_3 -алкіл та атом галогену,

арил, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4-ма замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C_1 - C_3 -алкіл, C_1 - C_3 -галоалкіл, C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_3 -галоалкокси та NR⁵R⁶,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, C_1 - C_3 -алкіл, ціано, C_1 - C_3 -галоалкіл, C_1 - C_3 -алкокси, гідрокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом; та

NR⁷R⁸;

and їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R^3 вибрано з наступних:

C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: гідрокси, C_1 - C_4 -алкокси та 3-7-членний гетероциклоалкіл,

C_2 - C_6 -алкеніл необов'язково заміщений C_1 - C_3 -алкокси,

C_3 - C_7 -циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси,

C_5 - C_6 -циклоалкеніл, необов'язково заміщений гідрокси

3-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

оксо(=O);

ціано;

гідрокси;

C_1 - C_3 -алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;

5-7-членний гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: C_1 - C_3 -алкіл та атом галогену,

арил, заміщений 1, 2, 3 або 4-ма замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C_1 - C_3 -алкіл, C_1 - C_3 -галоалкіл, C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_3 -галоалкокси та NR⁵R⁶,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений одним або двома замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, C_1 - C_3 -алкіл, ціано, C_1 - C_3 -галоалкіл, C_1 - C_3 -алкокси, гідрокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом; та

NR⁷R⁸;

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R^3 вибрано з наступних:

C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: гідрокси, C_1 - C_4 -алкокси та 3-7-членний гетероциклоалкіл,

C₂-C₆-алкеніл, необов'язково заміщений C₁-C₃-алкокси,
C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси,
C₅-C₆-циклоалкеніл, необов'язково заміщений гідрокси,
3-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщено 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

оксо(=O);

ціано;

гідрокси;

C₁-C₃-алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;

5-7-членний гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: C₁-C₃-алкіл та атом галогену,

арил, заміщений 1, 2, 3 або 4-ма замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галоалкокси та NR⁵R⁶,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений одним або двома замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, ціано, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси, гідрокси, та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом; та

NR⁷R⁸;

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R³ вибрано з наступних:

3-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

гідрокси

C₁-C₃-алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;

арил, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси та C₁-C₃-галоалкіл,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

та NR⁷R⁸;

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R³ вибрано з наступних:

3-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

гідрокси

C₁-C₃-алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;

феніл, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси та C₁-C₃-галоалкіл,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

та NR⁷R⁸;

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R³ вибрано з наступних:

3-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та -

NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

гідрокси

C₁-C₃-алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;

феніл, заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси та C₁-C₃-галоалкіл,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

та NR⁷R⁸;

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R³ вибрано з наступних:

арил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену та C₁-C₃-галоалкіл,

моноциклічний гетероарил заміщений замісником, вибраним з наступних: C₁-C₃-галоалкіл та NR⁵R⁶;

та NR⁷R⁸;

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R³ вибрано з наступних:

феніл, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену та C₁-C₃-галоалкіл,

моноциклічний гетероарил, заміщений замісником, вибраним з наступних: C₁-C₃-галоалкіл та NR⁵R⁶;

та NR⁷R⁸;

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких R³ вибрано з наступних:

метил, пропан-2-іл, 2-метилпропіл, 2-гідроксипропан-2-іл, 3,3-диметилбутил, 3-метоксипропіл,

-CH₂-(морфолін-4-іл),

проп-1-ен-2-іл, 2-метилпроп-1-ен-1-іл, 3,3-диметилбут-1-ен-1-іл, 3-метоксипроп-1-ен-1-іл,

4-гідроксициклогексил,

Циклопент-1-ен-1-іл, Циклогекс-1-ен-1-іл, біцикло[2,2,1]гепт-2-ен-2-іл

оксан-3-іл, 3,3-дифторазетидин-1-іл, азетидин-3-карбоксамід, 2-гідроксiazетидин-1-іл, 3-гідрокси-3-метилазетидин-1-іл, 2-(гідроксиметил)азетидин-1-іл, 3-ціано-3-метилазетидин-1-іл, 2,4-диметилазетидин-1-іл, -2лямбда⁶-тіа-6-азаспіро[3,3]гептан-2,2-діон, 3-гідроксипіролідин-1-іл, 3,3-дифторпіролідин-1-іл, 3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-іл, 1-аміно-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-іл, 4-фторпіперидин-1-іл, 4,4-фторпіперидин-1-іл, 4-ціано-піперидин-1-іл, 4-фтор-4-метилпіперидин-1-іл, 4-етил-4-гідроксипіперидин-1-іл, 4-гідроксипіперидин-1-іл, 3-гідроксипіперидин-1-іл, 3-амінокарбонілупіперидин-1-yl, морфолін-4-іл, 2-метилморфолін-4-іл, 2,6-диметилморфолін-4-іл, 4-метилпіперазин-1-іл,

2,5-дигідрофуран-3-іл, 5,6-дигідро-2H-піран-3-іл, 3,6-дигідро-2H-піран-4-іл, 1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл, 1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл, 6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл,

феніл, 2-метилфеніл, 2-етилфеніл, 2-фторфеніл, 2-амінофеніл, 2-гідроксифеніл, 2-метоксифеніл, 2,4-диметилфеніл, 2-фтор-4-метилфеніл, 2-фтор-4-амінофеніл, 4-ціано-2-метилфеніл, 2-хлор-4-фторфеніл, 2,3-дифторфеніл, 2-фтор-3-амінофеніл, 2,5-дифторфеніл, 2,6-дифторфеніл, 4-фтор-6-метилфеніл, (2-диформетил)феніл, 2-ціанофеніл, 2,4-дифторфеніл, 3-метилфеніл, 3-амінофеніл, 3-фторфеніл, 3-гідроксифеніл, 3,4-дифторфеніл, 3-аміно-4-метилфеніл, 3-аміно-4-хлорфеніл, 3-аміно-4-фторфеніл, 3-фтор-4-метилфеніл, 4-аміно-3-фторфеніл, 4-фтор-3-метилфеніл, 4-фтор-3-гідроксифеніл, 3-гідрокси-4-метилфеніл, 4-метилфеніл, 4-фторфеніл, 4-хлорфеніл, 4-(диформетил)феніл, 4-(триформетил)феніл, 4-ціанофеніл, 4-амінофеніл, 4-(метиламіно)феніл, 4-гідроксифеніл, 4-метоксифеніл, 3,5-дифторфеніл, 2,4,5-трифторфеніл, 2,3,4-трифторфеніл, 3,4,5-трифторфеніл, 3-аміно-4,6-дифторфеніл,

1H-піразол-4-іл, 1-метил-1H-піразол-4-іл, 1-етил-а 3-(триформетил)-1H-піразол-1-іл, 1H-піразол-4-іл, 1-(пропан-2-іл)-1H-піразол-4-іл, 1-(диформетил)-1H-піразол-4-іл, 1-метил-1H-піразол-5-іл, 3-метил-1H-піразол-4-іл, 1,3-диметил-1H-піразол-4-іл, 3,5-диметил-1H-піразол-4-іл, 1-метил-3-(триформетил)-1H-піразол-4-yl group, 3-(триформетил)-1H-піразол-4-іл, 1-метил-5-ціано-1H-пірол-2-іл, 1-етил-1H-

імідазол-4-іл, 4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл, 3,5-диметил-1,2-оксазол-4-іл, 1,2-тіазол-4-іл, 2-метил-1,3-тіазол-5-іл, 5-(трифторметил)тіофен-2-іл, 5-ціано-4-метил-тіофен-2-іл, 5-(трифторметил)тіофен-3-іл,

піридин-2-іл, 5-метил-піридин-2-іл, 5-хлор-піридин-2-іл, 5-фтор-піридин-2-іл, піридин-3-іл, 4-метилпіридин-3-іл, 2-метилпіридин-3-іл, 6-фторпіридин-3-іл, 6-метилпіридин-3-іл, 6-(трифторметил)піридин-3-іл, 6-амінопіридин-3-іл, 6-метоксипіридин-3-іл, 5-фтор-6-метилпіридин-3-іл, 2-метокси-6-метилпіридин-3-іл, а піридин-4-іл, 2-метилпіридин-4-іл, 2-метоксипіридин-4-іл, 2-амінопіридин-4-іл, 3-метилпіридин-4-іл, піримідин-5-іл, 2-метилпіримідин-5-іл,

1-бензотіофен-2-іл, імідазо[1,2-а]піридин-6-іл, 1-метил-1Н-бензімідазол-6-іл, 1-метил-1Н-індазол-6-іл, 1Н-індазол-6-іл, 1Н-індол-6-іл, 1Н-індол-5-іл,

метиламіно, етиламіно, (пропан-2-іл)аміно, пропіламіно, бутиламіно, трет-бутиламіно, пентиламіно, етил(метил)аміно, (бутил)метиламіно, амінокарбонілметил, (2-аміноетил)аміно, (2-метилпропіл)аміно, (3-метилбутил)аміно, (2-метоксиетил)аміно, (2-етоксиетил)аміно, (3-метоксипропіл)аміно, (3-ціанопропіл)аміно, (2-гідроксипропіл)аміно, (2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно, (2-метоксипропіл)аміно, (2-етоксипропіл)аміно, (3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл)аміно, (2-метокси-2-метилпропіл)аміно, (2-метоксибутил)аміно, (3-гідроксибутил)аміно, (1-гідроксибутан-2-іл)аміно, (4-гідроксибутан-2-іл)аміно, (1-гідроксипентан-2-іл)аміно, (3-гідрокси-3-метилбутил)аміно, (2-гідрокси-3-метоксипропіл)аміно, (циклопропілметил)аміно, (1-циклопропілетил)аміно, ((1-гідроксициклобутил)метил)аміно, (1-гідрокси-4-метилпентан-2-іл)аміно, (1,3-дигідрохубутан-2-іл)аміно, (2,2-диметилциклопропіл)метил]аміно, (дициклопропілметил)аміно, (3-гідроксициклобутил)аміно, [1-(гідроксиметил)циклобутил]метил group, Циклопентиламіно, (2-гідроксициклопентил)аміно, (циклопентил)(метил)аміно, (4-гідроксициклогексил)аміно, біцикло[2,2,1]гептан-2-іл]аміно, [(3-метилоксетан-3-іл)метил]аміно, (оксетан-3-іл)аміно, (оксолан-3-іл)метил]аміно, (тетрагідрофуран-2-іл)метил]аміно, (оксан-4-іл)аміно, ((оксан-4-іл)метил)аміно, ((4-метилоксан-4-іл)метил)аміно, (3-метилоксетан-3-іл)метил]аміно, [(5-охопіролідин-2-іл)метил]аміно, [(6-оксопіперидин-3-іл)метил]аміно, [(1-метил-1Н-імідазол-2-іл)метил]аміно, [2-(1Н-піразол-1-іл)етил]аміно, [2-(1Н-імідазол-5-іл)етил]аміно, (3-(1Н-імідазол-1-іл)пропіл)аміно, [(1-метил-1Н-піразол-5-іл)метил]аміно, [(1Н-піразол-3-іл)метил]аміно, [(1-метил-1Н-піразол-3-іл)метил]аміно, [(1-метил-1Н-піразол-4-іл)метил]аміно, [(піразин-2-іл)метил]аміно, [(піридин-3-іл)метил]аміно, [(піримідин-5-іл)метил]аміно, [(піримідин-2-іл)метил]аміно,

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких арил R^3 означає феніл, необов'язково заміщений 1 або 2 атомами фтору, атомами хлору або трифторметилом, та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких арил R^3 означає феніл, which is заміщений атомом фтору та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких R^3 означає феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C_1 - C_3 -алкіл, C_1 - C_3 -галоалкіл, C_1 - C_3 -алкокси та NR^5R^6 ;

моно- або біциклічний гетероарил необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену, C_1 - C_3 -алкіл, ціано, C_1 - C_3 -галоалкіл, C_1 - C_3 -алкокси та NR^5R^6 , за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

та NR^7R^8 ;

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких R^3 означає

моноциклічний гетероарил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену, C_1 - C_3 -алкіл, ціано, C_1 - C_3 -галоалкіл, C_1 - C_3 -алкокси та NR^5R^6 ;

або NR^7R^8 ; та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких R^3 означає

моноциклічний гетероарил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену, C_1 - C_3 -алкіл, C_1 - C_3 -галоалкіл та NR^5R^6 ;

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких R^3 означає

заміщений гетероциклоалкіл, такий як 4,4-дифторпіперидин-1-іл,

гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим, такий як 2,5-дигідрофуран-3-іл,

заміщений феніл, такий як 4-фторфеніл, 3,4-дифторфеніл, 4-хлорфеніл, заміщений гетероарил, такий як 1,2-тіазол-4-іл, 2-метил-1,3-тіазол-5-іл, 1-(дифторметил)-1Н-піразол-4-іл, 3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл, 5-хлорпіридин-2-іл, 2-амінопіридин-4-іл, (морфолін-4-іл)метил, 2-гідрокси-2-метилпропіл, 2-метилпропіл, (піразин-2-іл)метил, 3-гідрокси-3-метилазетидин-1-іл,

та

NR⁷R⁸, такий як 4-(пропіламіно), 4-(циклопентиламіно); [3-гідроксициклобутил]аміно, [3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]аміно, 2-метоксиетил)аміно,

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких R³ означає C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений one or two substituents та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: гідрокси, C₁-C₄-алкокси та 3-7-членний гетероциклоалкіл та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких R³ означає C₂-C₆-алкеніл, необов'язково заміщений C₁-C₄-алкокси, та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких R³ означає C₃-C₉-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси, та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких R³ означає C₅-C₉-циклоалкеніл, C₅:150,201, C₇:154(місткований), необов'язково заміщений гідрокси, та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких R³ означає 3-9-членний-гетероциклоалкіл, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з -O-, -S-, -S(O)-, S(O)₂, та -NR⁹-

та вказаний гетероциклоалкіл може необов'язково додатково містити місточкову групу, вибрану з -O-, -NR⁹-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -NR⁹-CH₂- та -CH₂-NR⁹-;

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

оксо(=O);

ціано;

гідрокси;

C₁-C₃-алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з гідрокси;

C₁-C₃-галоалкіл;

C₁-C₃-алкокси;

C₁-C₃-галоалкокси;

C₁-C₃-гідроксиалкокси;

C(O)NR⁵R⁶ та NR⁵R⁶;

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких R³ означає 5-9-членний-гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O-, -S- та -NR⁹, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: оксо (=O), C₁-C₃-алкіл та атом галогену, та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких R³ означає

арил, необов'язково заміщений 1, 3 або 4 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену,

гідрокси,

ціано,

C₁-C₃-алкіл,

C₁-C₃-галоалкіл,

C₁-C₃-алкокси,

C₁-C₃-галоалкокси та
NR⁵R⁶,

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких R³ означає моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену,
C₁-C₃-алкіл,
ціано,
C₁-C₃-галоалкіл,
C₁-C₃-алкокси,
гідрокси та
NR⁵R⁶;

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких R³ означає 5-9-членний-гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O-, -S- та -NR⁹, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: оксо (=O), C₁-C₃-алкіл та атом галогену, та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких R³ означає арил, необов'язково заміщений 1, 3 або 4 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену,
гідрокси,
ціано,
C₁-C₃-алкіл,
C₁-C₃-галоалкіл,
C₁-C₃-алкокси,
C₁-C₃-галоалкокси та
NR⁵R⁶,

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких R³ означає моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену,
C₁-C₃-алкіл,
ціано,
C₁-C₃-галоалкіл,
C₁-C₃-алкокси,
гідрокси, та
NR⁵R⁶;

де гетероциклоалкіл означає 6-членне кільце,

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких R³ означає 5-9-членний-гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O-, -S- та -NR⁹, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: оксо (=O), C₁-C₃-алкіл та атом галогену, та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких R³ означає арил, необов'язково заміщений 1, 3 або 4 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену,
гідрокси,
ціано,
C₁-C₃-алкіл,
C₁-C₃-галоалкіл,
C₁-C₃-алкокси,
C₁-C₃-галоалкокси та

NR⁵R⁶,

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких R³ означає моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену,

C₁-C₃-алкіл,

ціано,

C₁-C₃-галоалкіл,

C₁-C₃-алкокси,

гідрокси, та

NR⁵R⁶;

де гетероциклоалкіл означає 5-членне кільце,

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких R³ означає NR⁷R⁸; та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких R³ означає NR⁷R⁸; та R⁷ /R⁸ незалежно вибрані з

атому водню, за умови, що R⁷=R⁸ = не є воднем,

C₁-C₆-алкілу, необов'язково заміщеного 1, 2, 3 або 4 замісниками та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, ціано, гідрокси, C(O)NR⁵R⁶, NR⁵R⁶,

C₁-C₃-алкокси,

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками та вказані замісники незалежно вибрані з C₁-C₃-алкілу, оксо (=O), гідрокси та C₁-C₃-гідроксиалкілу;

3-7-членний гетероциклоалкіл, який необов'язково заміщено C₁-C₃-алкілом або оксо (=O),

гетероарил, який необов'язково заміщено C₁-C₃-алкілом;

-C₁-C₅-алкілен-O-C₁-C₅-алкіл,

-C₁-C₅-алкілен-S-C₁-C₅-алкіл,

-C₁-C₅-алкілен-NR⁵-C₁-C₅-алкіл,

C₃-C₆-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси, та

3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: C₁-C₃-алкіл та гідрокси,

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких R³ означає NR⁷R⁸; та

R⁷ /R⁸ незалежно вибрані з

атому водню, за умови, що R⁷=R⁸ = не є воднем,

C₁-C₆-алкілу, необов'язково заміщеного 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, ціано, гідрокси, C(O)NR⁵R⁶, NR⁵R⁶,

C₁-C₃-алкокси,

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково додатково заміщений одним або двома замісниками та вказані замісники незалежно вибрані з C₁-C₃-алкіл, оксо (=O), гідрокси та C₁-C₃-гідроксиалкіл;

3-7-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-, необов'язково додатково заміщений C₁-C₃-алкілом,

гетероарил, необов'язково додатково заміщений C₁-C₃-алкілом

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси або C₁-C₃-алкілом та

3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: C₁-C₃-алкіл та гідрокси,

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R³ означає атом галогену,

C₂-C₆-алкеніл,

C₃-C₆-циклоалкіл

C₅-C₆-циклоалкеніл,

C₃-C₇-гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену та C₁-C₃-алкіл, гідрокси, NR⁵R⁶, C₁-C₃-галоалкіл та C₁-

С₃-галоалкокси,

С₅-С₇-гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений with 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: оксо (=O), С₁-С₃-алкіл та атом галогену,

арил, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4-ма замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, С₁-С₃-алкіл, С₁-С₃-галоалкіл, С₁-С₃-алкокси, С₁-С₃-галоалкокси група та NR⁵R⁶,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, С₁-С₃-алкіл, ціано, С₁-С₃-галоалкіл, С₁-С₃-алкокси, гідрокси та NR⁵R⁶;

та NR⁷R⁸.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R³ означає С₂-С₆-алкеніл,

С₃-С₆-циклоалкіл

С₅-С₆-циклоалкеніл,

С₃-С₇-гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену та С₁-С₃-алкіл, гідрокси, NR⁵R⁶, С₁-С₃-галоалкіл та С₁-С₃-галоалкокси,

С₅-С₇-гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений with 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: оксо (=O), С₁-С₃-алкіл та атом галогену,

арил, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4-ма замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, С₁-С₃-алкіл, С₁-С₃-галоалкіл, С₁-С₃-алкокси, С₁-С₃-галоалкокси група та NR⁵R⁶,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, С₁-С₃-алкіл, ціано, С₁-С₃-галоалкіл, С₁-С₃-алкокси, гідрокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

та NR⁷R⁸.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R³ означає атом галогену,

С₂-С₆-алкеніл,

С₅-С₆-циклоалкіл, необов'язково частково ненасичений,

С₃-С₆-гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену та С₁-С₃-алкіл,

С₅-С₆-гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: оксо (=O), С₁-С₃-алкіл та атом галогену,

арил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, С₁-С₃-алкіл, С₁-С₃-галоалкіл, С₁-С₃-алкокси, ціано та NR⁵R⁶; та

моно- або біциклічний гетероарил необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, С₁-С₃-алкіл, ціано, С₁-С₃-галоалкіл, С₁-С₃-алкокси та NR⁵R⁶;

або NR⁷R⁸,

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R³ означає

С₂-С₆-алкеніл,

С₅-С₆-циклоалкіл, необов'язково частково ненасичений,

С₃-С₆-гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену та С₁-С₃-алкіл,

С₅-С₆-гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: оксо (=O), С₁-С₃-алкіл та атом галогену,

арил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, С₁-С₃-алкіл, С₁-С₃-галоалкіл, С₁-С₃-алкокси, ціано та NR⁵R⁶; та

моно- або біциклічний гетероарил необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, С₁-С₃-алкіл, ціано, С₁-С₃-галоалкіл, С₁-С₃-алкокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

або NR⁷R⁸,

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R^3 означає атом галогену,

C₂-C₆-алкеніл,

C₃-C₆-циклоалкіл

C₅-C₆-циклоалкеніл,

C₃-C₇-гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену та C₁-C₃-алкіл, гідрокси, NR⁵R⁶, C₁-C₃-галоалкіл та C₁-C₃-галоалкокси група,

C₅-C₇-гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: оксо (=O), C₁-C₃-алкіл та атом галогену,

феніл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4-ма замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галоалкокси група та NR⁵R⁶,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, ціано, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси, гідрокси та NR⁵R⁶;

та NR⁷R⁸,

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R^3 означає C₂-C₆-алкеніл,

C₃-C₆-циклоалкіл

C₅-C₆-циклоалкеніл,

C₃-C₇-гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену та C₁-C₃-алкіл, гідрокси, NR⁵R⁶, C₁-C₃-галоалкіл та C₁-C₃-галоалкокси,

C₅-C₇-гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений with 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: оксо (=O), C₁-C₃-алкіл та атом галогену,

феніл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4-ма замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галоалкокси та NR⁵R⁶,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, ціано, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси, гідрокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

та NR⁷R⁸,

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У ще одному варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R^3 означає атом галогену,

C₂-C₆-алкеніл,

C₅-C₆-циклоалкеніл,

C₃-C₆-гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену та C₁-C₃-алкіл,

C₅-C₆-гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений with 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: оксо (=O), C₁-C₃-алкіл та атом галогену,

феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси, ціано та NR⁵R⁶; та

моно- або біциклічний гетероарил необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, ціано, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси та NR⁵R⁶;

або NR⁷R⁸,

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У ще одному варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R^3 означає C₂-C₆-алкеніл,

C₅-C₆-циклоалкеніл,

C₃-C₆-гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник

незалежно вибрано з наступних: атом галогену та C₁-C₃-алкіл,

C₅-C₆-гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: оксо (=O), C₁-C₃-алкіл and атом галогену,

феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси, ціано та NR⁵R⁶; та

моно- або біциклічний гетероарил необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, ціано, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

або NR⁷R⁸,

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У ще одному варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R³ означає атом галогену,

C₂-C₆-алкеніл,

або NR⁷R⁸,

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У ще одному варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R³ означає C₂-C₆-алкеніл,

або NR⁷R⁸,

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У ще одному варіанті втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R³ означає C₃-C₆-циклоалкіл

C₅-C₆-циклоалкеніл,

C₃-C₇-гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену та C₁-C₃-алкіл, гідрокси, NR⁵R⁶, C₁-C₃-галоалкіл та C₁-C₃-галоалкокси,

C₅-C₇-гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: оксо (=O), C₁-C₃-алкіл та атом галогену,

феніл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4-ма замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галоалкокси та NR⁵R⁶,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, метилціано, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкоксиметокси, гідрокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У ще одному варіанті втілення першого аспекту, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R³ означає C₅-C₆-циклоалкіл,

C₅-C₆-циклоалкеніл, (циклопентеніл)

C₃-C₆-гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену та C₁-C₃-алкіл,

C₅-C₆-гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений with 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: оксо (=O), C₁-C₃-алкіл та атом галогену,

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У ще одному варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R³ означає

феніл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4-ма замісниками та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галоалкокси та NR⁵R⁶.

моно- або біциклічний гетероарил необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, ціано, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси, гідрокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У ще одному варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R³ означає
феніл, необов'язково заміщений атомом галогену,
моноциклічний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник
незалежно вибрано з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, ціано, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси,
гідрокси та

NR⁷R⁸;

де

R⁷, R⁸ незалежно вибрані з атому водню, C₂-C₃-алкілу, необов'язково заміщений 1 або 2
замісниками, незалежно вибраними з наступних: гідрокси, трифторметил або метокси.

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У ще одному варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті
втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R³ означає

феніл, необов'язково заміщений атомом галогену,
моноциклічний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник
незалежно вибрано з наступних: атом галогену, аміно та C₁-C₃-галоалкіл, та

NR⁷R⁸;

де

R⁷ означає атом водню, та R⁸ означає C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками,
незалежно вибраними з наступних: гідрокси, трифторметил або метокси.

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У ще одному варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті
втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R³ означає

феніл, необов'язково заміщений атомом галогену,
моноциклічний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник
незалежно вибрано з наступних: атом галогену, аміно та C₁-C₃-галоалкіл, та

NR⁷R⁸;

де

R⁷ означає атом водню та R⁸ означає C₂-C₃-алкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками,
незалежно вибраними з наступних: гідрокси, трифторметил або метокси.

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У ще одному варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті
втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R³ означає NR⁷R⁸;

де

R⁷ означає атом водню та R⁸ означає C₂-C₃-алкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками,
незалежно вибраними з наступних: гідрокси, трифторметил або метокси.

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У ще одному варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті
втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R³ означає

моноциклічний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками та кожен замісник
незалежно вибрано з наступних: аміно та C₁-C₃-галоалкіл, та

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення,
даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R³ вибрано з наступних:

арил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену та C₁-C₃-
галоалкіл,

моноциклічний гетероарил, заміщений замісником, вибраним з наступних: C₁-C₃-галоалкіл та
NR⁵R⁶;

та NR⁷R⁸;

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення,
даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R³ вибрано з наступних:

феніл, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом фтору або атом хлору та
CHF₂ та CF₃,

1H-піразол-4-іл, 1H-піразол-1-іл, піридин-4-іл, необов'язково заміщені замісником, вибраним з
наступних: CHF₂, CF₃ та NH₂;

-NH-(CH₂)-CH(OH)(CH₃), -NH-(CH₂)₂-O-CH₃, -NH-CH₂-CH(OH)CF₃;

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R³ вибрано з наступних:

феніл необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом фтору або атом хлору та CF₃,

1H-піразол-4-іл, 1H-піразол-1-іл, піридин-4-іл, необов'язково заміщені замісником, вибраним з наступних: CF₃ та NH₂;

-NH-(CH₂)-CH(OH)(CH₃), -NH-(CH₂)₂-O-CH₃, -NH-CH₂-CH(OH)CF₃;

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У ще одному варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R⁴ означає атом водню та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У ще одному варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R⁴ означає C₁-C₃-алкіл та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У ще одному варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R⁴ означає метил та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У наступному варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R⁴ означає C₁-C₃-алкіл із S-конфігурацією та його стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У наступному варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R⁴ означає метил із S-конфігурацією та його стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R⁵ /R⁶ незалежно вибрано з наступних: атом водню та C₁-C₆-алкіл та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R⁵/R⁶ незалежно вибрані з атому водню та метилу та їх стереоізомерів, таутомерів, N-оксидів, гідратів, сольватів та солей, та їх сумішей.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R⁵/R⁶ означає атом водню та його стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R⁷/R⁸ незалежно вибрані з

атом водню, за умови, що R⁷=R⁸ = не є воднем,

C₁-C₆-алкіл,

необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, ціано, гідрокси, C(O)NR⁵R⁶, NR⁵R⁶,

C₁-C₃-алкокси,

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками та вказані замісники незалежно вибрані з C₁-C₃-алкіл, оксо (=O), гідрокси та C₁-C₃-гідроксиалкілу;

3-7-членний гетероциклоалкіл, який необов'язково заміщено C₁-C₃-алкілом або оксо (=O),

гетероарил, який необов'язково заміщено C₁-C₃-алкілом;

-C₁-C₅-алкілен-O-C₁-C₅-алкіл,

-C₁-C₅-алкілен-S-C₁-C₅-алкіл,

-C₁-C₅-алкілен-NR⁵-C₁-C₅-алкіл,

C₃-C₆-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси, та

3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: C₁-C₃-алкіл та гідрокси,

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення,

даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R^7 означає атом водню та R^8 вибрано з наступних:

C_1 - C_6 -алкіл,

необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, ціано, гідрокси, $C(O)NR^5R^6$, NR^5R^6 ,

C_1 - C_3 -алкокси,

C_3 - C_7 -циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками та вказані замісники незалежно вибрані з C_1 - C_3 -алкіл, оксо ($=O$), гідрокси та C_1 - C_3 -гідроксиалкілу;

3-7-членний гетероциклоалкіл, який необов'язково заміщено C_1 - C_3 -алкілом або оксо ($=O$),

гетероарил, який необов'язково заміщено C_1 - C_3 -алкілом;

- C_1 - C_5 -алкілен- O - C_1 - C_5 -алкіл,

- C_1 - C_5 -алкілен- S - C_1 - C_5 -алкіл,

- C_1 - C_5 -алкілен- NR^5 - C_1 - C_5 -алкіл,

C_3 - C_6 -циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси, та

3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: C_1 - C_3 -алкіл та гідрокси,

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R^7/R^8 незалежно вибрані з наступних:

атом водню, за умови, що $R^7=R^8$ = не є воднем,

C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, ціано, гідрокси, $C(O)NR^5R^6$, NR^5R^6 ,

C_1 - C_3 -алкокси,

C_3 - C_7 -циклоалкіл, необов'язково додатково заміщений одним або двома замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з C_1 - C_3 -алкіл, оксо ($=O$), гідрокси та C_1 - C_3 -гідроксиалкіл;

3-7-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з - O - та - NR^9 -, необов'язково додатково заміщений C_1 - C_3 -алкілом,

гетероарил, необов'язково додатково заміщений C_1 - C_3 -алкілом

C_3 - C_7 -циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси або C_1 - C_3 -алкіл та

3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: C_1 - C_3 -алкіл та гідрокси,

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R^7 означає атом водню та R^8 вибрано з наступних:

C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, ціано, гідрокси, $C(O)NR^5R^6$, NR^5R^6 ,

C_1 - C_3 -алкокси,

C_3 - C_7 -циклоалкіл, необов'язково додатково заміщений одним або двома замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з C_1 - C_3 -алкілу, оксо ($=O$), гідрокси та C_1 - C_3 -гідроксиалкілу;

3-7-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми незалежно вибрані з - O - та - NR^9 -, необов'язково додатково заміщений C_1 - C_3 -алкілом,

гетероарил, необов'язково додатково заміщений C_1 - C_3 -алкілом

C_3 - C_7 -циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси або C_1 - C_3 -алкілом, та

3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: C_1 - C_3 -алкіл та гідрокси,

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R^7/R^8 незалежно вибрані з

атом водню, за умови, що $R^7=R^8$ = не є воднем,

C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, ціано, гідрокси, NR^5R^6 ,

C_1 - C_3 -алкокси,

C_3 - C_7 -циклоалкіл, необов'язково додатково заміщений одним або двома замісниками та вказані замісники незалежно вибрані з C_1 - C_3 -алкіл, оксо ($=O$), гідрокси та C_1 - C_3 -гідроксиалкілу;

3-7-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з - O -

та -NR⁹-, необов'язково додатково заміщений С₁-С₃-алкілом,
гетероарил, необов'язково додатково заміщений С₁-С₃-алкілом,
С₃-С₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси або С₁-С₃-алкілом, та
3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вказаний
замісник незалежно вибрано з наступних: С₁-С₃-алкіл та гідрокси,
та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення,
даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R⁷ означає атом водню та R⁸ вибрано з наступних:

С₁-С₆-алкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно
вибрано з наступних:

атом галогену, ціано, гідрокси, NR⁵R⁶,

С₁-С₃-алкокси,

С₃-С₇-циклоалкіл, необов'язково додатково заміщений одним або двома замісниками та вказані
замісники незалежно вибрані з С₁-С₃-алкіл, оксо (=O), гідрокси та С₁-С₃-гідроксиалкілу;

3-7-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O-
та -NR⁹-, необов'язково додатково заміщений С₁-С₃-алкілом,

гетероарил, необов'язково додатково заміщений С₁-С₃-алкілом

С₃-С₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси або С₁-С₃-алкілом, та

3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вказаний
замісник незалежно вибрано з наступних: С₁-С₃-алкіл та гідрокси,

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення,
даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R⁷/R⁸ незалежно вибрані з

атом водню, за умови, що R⁷=R⁸ = не є воднем,

С₁-С₆-алкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно
вибрано з наступних:

атом галогену, гідрокси,

С₁-С₃-алкокси,

С₃-С₆-циклоалкіл, необов'язково додатково заміщений одним або двома замісниками та вказані
замісники незалежно вибрані з С₁-С₃-алкіл та С₁-С₃-гідроксиалкілу;

4-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O-
та -NR⁹-, необов'язково додатково заміщений С₁-С₃-алкілом,

гетероарил, необов'язково додатково заміщений С₁-С₃-алкілом;

С₃-С₆-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси або С₁-С₃-алкілом,

3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вказаний
замісник незалежно вибрано з наступних: С₁-С₃-алкіл та гідрокси,

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення,
даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R⁷/R⁸ незалежно вибрані з наступних:

атом водню, за умови, що R⁷=R⁸ = не є воднем,

С₁-С₆-алкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно
вибрано з наступних:

атом галогену, гідрокси,

С₁-С₃-алкокси,

С₃-С₆-циклоалкіл, необов'язково додатково заміщений одним або двома замісниками та вказані
замісники незалежно вибрані з С₁-С₃-алкілу та С₁-С₃-гідроксиалкілу;

4-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O-
та -NR⁹-, необов'язково додатково заміщений С₁-С₃-алкілом,

гетероарил, необов'язково додатково заміщений С₁-С₃-алкілом;

С₃-С₆-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси або С₁-С₃-алкілом,

3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вказаний
замісник незалежно вибрано з наступних: С₁-С₃-алкіл та гідрокси,

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення,
даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R⁷/R⁸ незалежно вибрані з

атом водню, за умови, що R⁷=R⁸ = не є воднем,

С₁-С₆-алкіл,

необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з

наступних:

атом галогену, ціано, та гідрокси,

C₁-C₃-алкокси,

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками та вказані замісники незалежно вибрані з C₁-C₃-алкілу, гідрокси та C₁-C₃-гідроксиалкілу;

3-7-членний гетероциклоалкіл, який необов'язково заміщено C₁-C₃-алкілом,

гетероарил, необов'язково додатково заміщений C₁-C₃-алкілом;

C₃-C₆-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси, та

3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, де вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: C₁-C₃-алкіл та гідрокси,

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R⁷ означає атом водню та R⁸ вибрано з наступних:

C₁-C₆-алкіл,

необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, ціано, та гідрокси,

C₁-C₃-алкокси,

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками та вказані замісники незалежно вибрані з C₁-C₃-алкілу, гідрокси та C₁-C₃-гідроксиалкілу;

3-7-членний гетероциклоалкіл, який необов'язково заміщено C₁-C₃-алкілом

гетероарил, необов'язково додатково заміщений C₁-C₃-алкілом;

C₃-C₆-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси, та

3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, де вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: C₁-C₃-алкіл та гідрокси,

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R⁷/R⁸ незалежно вибрані з

атом водню, за умови, що R⁷=R⁸ = не є воднем,

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений 1 або 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, гідрокси,

C₁-C₃-алкокси,

C₃-C₅-циклоалкіл, необов'язково додатково заміщений одним або двома замісниками та вказані замісники незалежно вибрані з C₁-C₃-алкілу та C₁-C₃-гідроксиалкілу;

5-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один або два гетероатоми незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-, необов'язково додатково заміщений C₁-C₃-алкілом,

гетероарил, необов'язково додатково заміщений C₁-C₃-алкілом;

C₃-C₆-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси або C₁-C₃-алкілом,

4-5-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: C₁-C₃-алкіл та гідрокси,

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R⁷ означає атом водню та R⁸ вибрано з наступних:

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений 1 або 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, гідрокси,

C₁-C₃-алкокси,

C₃-C₅-циклоалкіл, необов'язково додатково заміщений одним або двома замісниками та вказані замісники незалежно вибрані з C₁-C₃-алкіл та C₁-C₃-гідроксиалкілу;

5-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-, необов'язково додатково заміщений C₁-C₃-алкілом,

гетероарил, необов'язково додатково заміщений C₁-C₃-алкілом;

C₃-C₆-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси або C₁-C₃-алкілом,

4-5-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, де вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: C₁-C₃-алкіл та гідрокси,

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R⁷/R⁸ незалежно вибрані з

атом водню, за умови, що R⁷=R⁸ = не є воднем,

C₁-C₃-алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або чотирма замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси та метокси, та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R⁷ означає атом водню та R⁸ вибрано з наступних:

C₁-C₃-алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або чотирма замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси та метокси,

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У ще одному варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R⁷ означає атом водню

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R⁷/R⁸ незалежно вибрані з

атом водню, за умови, що R⁷=R⁸ = не є воднем,

та C₁-C₆-алкіл

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R⁷/R⁸ незалежно вибрані з

атом водню, за умови, що R⁷=R⁸ = не є воднем,

та C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщено один раз або двічі замісником, незалежно вибраним з наступних: гідрокси, трифторметил та метокси

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У іншому варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R⁷/R⁸ незалежно вибрані з

атом водню, за умови, що R⁷=R⁸ = не є воднем,

та C₁-C₄-алкіл, необов'язково заміщений один раз або двічі замісником, незалежно вибраним з наступних: гідрокси та трифторметил,

та їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати та солі, та їх суміші.

У наступному варіанті втілення першого аспекту або будь-якому іншому похідному варіанті втілення, даний винахід стосується сполук формули (I), наведених вище, в яких:

R⁹ означає зв'язок, який зв'яже атом атозу, до якого приєднаний R⁹, із решткою молекули.

У іншому аспекті, винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить один або більше фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт та сполуку формули (I)

або її стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати, солі, або їх суміші.

У ще одному аспекті, винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить один або більше фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт та сполуку формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль або її проліки.

"Контроль" в контексті даного винаходу означає середнє значення репрезентативної панелі ракових клітин або ліній ракових клітин.

У різноманітних варіантах втілення будь-якого зазначено у даному документі аспекту, рак чутливий до PDE3A- та/або PDE3B-SLFN12 комплексного модулятора.

У різноманітних варіантах втілення, у пацієнта діагностували рак, чутливий до PDE3A- та/або PDE3B-SLFN12 комплексного модулятора.

У різноманітних варіантах втілення будь-якого зазначено у даному документі аспекту, раком є рак мозку (зокрема, гліома, більш бажано, гліобластома, астроцитом), рак молочної залози (зокрема, дуктальна карцинома та аденокарцинома), цервікальний рак, ГМЛ (зокрема, еритролейкемія), рак легень (зокрема, НДРЛ аденокарцинома та ДРЛ), рак шкіри (зокрема, меланома), рак стравоходу (зокрема, сквамозна карцинома), рак яєчників, (зокрема, тератоканцерома, аденокарцинома), рак підшлункової залози та рак простати.

У різноманітних варіантах втілення будь-якого зазначено у даному документі аспекту, раком є рак мозку, рак молочної залози, цервікальний рак, ГМЛ, рак легень, рак шкіри, рак стравоходу, рак яєчників, рак підшлункової залози and рак простати

У різноманітних варіантах втілення, раком є меланома, рак ендометрію-, рак легень, рак гематопоетичний-/лімфоїдний-, яєчників-, цервікальний-I, саркома м'яких тканин, лейоміосаркома, сечового тракту-, підшлункової залози-, тироїдний-, нирок-, гліобластома-, або рак молочної залози.

У різноманітних варіантах втілення, раком є рак шкіри, зокрема, меланома, аденокарцинома легень або цервікальний рак.

У різноманітних варіантах втілення будь-якого зазначено у даному документі аспекту, PDE3A- та/або PDE3B-SLFN12 комплексний модулятор вводять орально.

У різноманітних варіантах втілення будь-якого зазначено у даному документі аспекту, PDE3A- та/або PDE3B-SLFN12 комплексний модулятор вводять внутрішньовенною ін'єкцією.

Винахід стосується способів лікування пацієнтів з раком, ідентифікованим як чутливий до впливу PDE3A- та/або PDE3B-SLFN12 комплексного модулятора формули (I), шляхом виявлення співекспресії PDE3A та/або PDE3B та Schlafen 12 (SLFN12) полінуклеотидів або поліпептидів, та/або відсутності зменшення експресії CREB3L1 полінуклеотидів або поліпептидів у ракових клітинах.

Композиції та продукти, визначені винаходом, були виділені або отримані іншим чином стосовно нижченаведених прикладів. Інші ознаки та переваги винаходу стануть очевидними з детального опису та формули винаходу.

У конкретному наступному варіанті втілення першого аспекту, даний винахід стосується комбінацій двох або більше вищенаведених варіантів втілення під заголовком "наступні варіанти втілення першого аспекту даного винаходу".

Даний винахід стосується будь-якої суб-комбінації, в рамках будь-якого варіанту втілення або аспекту даного винаходу, вищенаведених сполук загальної формули (I).

Даний винахід стосується будь-якої суб-комбінації, в рамках будь-якого варіанту втілення або аспекту даного винаходу, проміжних сполук загальної формули (I).

Даний винахід стосується сполук загальної формули (I), описаних у розділі Приклади нижче.

Набори

Винахід також стосується наборів, що містять сполуку формули (I) та/або засоби характеризування чутливості або резистентності пацієнта до дії PDE3A- та/або PDE3B-SLFN12 комплексного модулятора, зокрема, сполуки формули (I).

Винахід також стосується наборів, що містять сполуку формули (I) у вигляді терапевтичної композиції, що містить ефективну кількість вказаної сполуки у наприклад, одиничній лікарській формі.

У деяких варіантах втілення, набір містить стерильний контейнер, який включає терапевтичну або діагностичну композицію; такі контейнери можуть бути представлені наступними: коробки, ампули, склянки, колби, пробірки, пакети, паучі, блістерні-пакування, або інші придатні форми контейнерів, відомі у галузі. Такі контейнери можуть бути виготовлені з пластику, скла, ламінованого папіру, металевої фольги або інших придатних для утримання медикаментів матеріалів.

У одному варіанті втілення, у разі потреби, набір також містить інструкцію для вимірювання PDE3A та/або PDE3B та SLFN12 та/або інструкцію для введення PDE3A- та/або PDE3B-SLFN12 комплексного модулятора пацієнту із злоякісною пухлиною, наприклад, вибрана злоякісна пухлина є чутливою до дії PDE3A- та/або PDE3B-SLFN12 комплексного модулятора.

У певних варіантах втілення, інструкції включають щонайменше одну з наступних: опис терапевтичного агента; графік введення доз для лікування або профілактики злоякісних пухлин або їх симптомів; правила безпеки; попередження; показання; протипоказання; інформацію про передозування; побічні реакції; тваринну фармакологію; клінічні дослідження; та/або посилання. Інструкції можуть бути надруковані безпосередньо на контейнері (за наявності) або як етикетка нанесена на контейнер, або наводитись на окремому листі, памфлеті, картці або книжці, що додається всередині або разом із контейнером.

Даний винахід застосовує, доки не зазначено протилежне, традиційні техніки молекулярної біології (включаючи рекомбінантні техніки), мікробіології, клітинної біології, біохімії та імунології, що є добре відомими фахівцю у галузі. Такі технології повністю описані в літературі, такий як "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", second edition (Sambrook, 1989); "Oligonucleotide Synthesis" (Gait, 1984); "Animal Cell Culture" (Freshney, 1987); "Methods in Enzymology" "Handbook of Experimental Immunology" (Weir, 1996); "Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells" (Miller and Calos, 1987); "Current Protocols in Molecular Biology" (Ausubel, 1987); "PCR: The Polymerase Chain Reaction", (Mullis, 1994); "Current Protocols in Immunology" (Coligan, 1991). Ці технології придатні для одержання полінуклеотидів та поліпептидів винаходу, та таким чином, використовуються у прикритті даного винаходу. Зокрема, придатні техніки для конкретних варіантів втілення описані у наступних розділах.

Наступні приклади наведені для забезпечення повного опису того як здійснювати та використовувати аналіз, скринінг та терапевтичні способи винаходу, проте не обмежують об'єм прав винаходу.

Загальний синтез сполуки формули (I)

Сполуки даного винаходу загальної формули (I) можуть бути одержані за наступними Схемами 1-9. Схеми та процедури, описані нижче, ілюструють шляхи синтезу сполуки загальної формули (I) винаходу, та не є обмежувальними. Фахівцю у галузі зрозуміло, що порядок трансформцій, наведений на Схемах 1-9, може бути модифікованим різними шляхами. Таким чином, порядок трансформцій, наведений на цих Схемах, не є обмежувальним. Окрім цього, взаємоперетворення

будь-яких замісників, R^1 , R^2 , R^3 або R^4 , може здійснюватись перед та/або після представлених трансформацій. Ці модифікації можуть бути представлені введенням захисних груп, розщепленням захисних груп, відновленням або окисленням функціональних груп, галогенуванням, металуванням, заміщенням або іншими реакціями, відомими фахівцям у галузі. Ці трансформації включають ті, які вводять функціональність, яка дозволяє наступне взаємоперетворення замісників. Придатні захисні групи та їх введення та розщеплення відомі фахівцям у галузі (дивитись, наприклад, T.W. Greene and P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Wiley 1999). Конкретні приклади описані у наступних параграфах.

Сім шляхів одержання сполук загальної формули (I) описані на Схемах 1-9.

Шляхи синтезу

Шлях 1: Синтез сполуки формули (I) реакцією, що каталізується перехідним металом, такою як сполучення Сузукі, сполучення Негіші, сполучення Кумади, сполучення Стілла, сполучення Бушвальда-Хартвіга, бажано сполученням Сузукі або нуклеофільним ароматичним заміщенням

Частина I: Синтез проміжної сполуки формули (II)

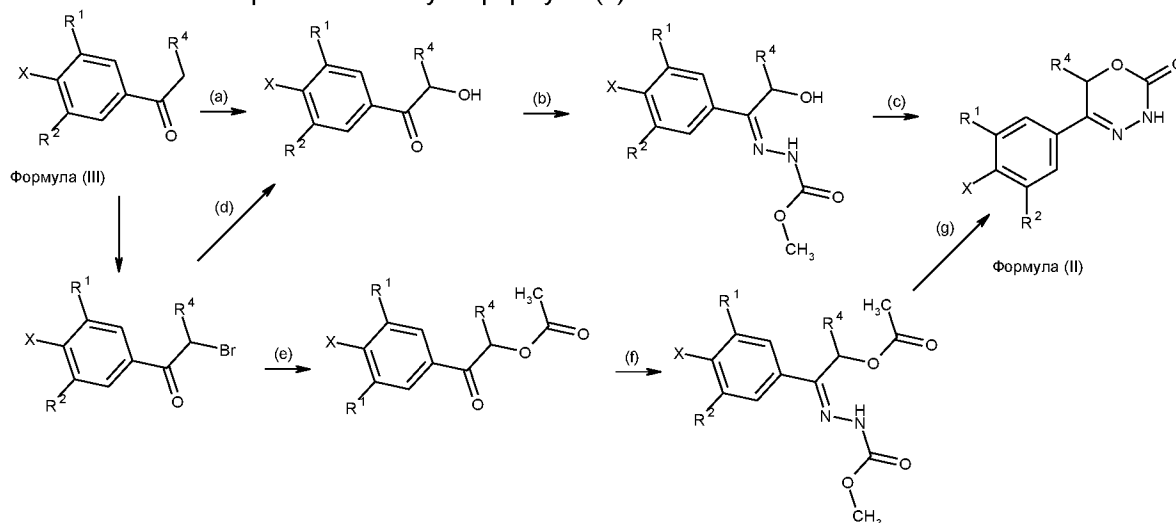


Схема 1

Схема 1: Шлях одержання проміжної сполуки формули (II), в яких R^1 , R^2 та R^4 мають вищенаведені значення; значення X є таким як зазначено нижче в контексті Схеми 2 та параграфів (i), (j), (k) для сполук формули (II).

(a) Гідрокси(тозилокси)йодо)бензол, ДМСО, вода, к.т., 18 год.; або йод, ДМСО, 60 °C, 18 год. Для одержання вихідного матеріалу для стадій (a) та (h) дивитись, наприклад, Схему 3.

(b) $H_2NNHCOOCH_3$, HCl (водн.), MeOH, к.т., 5 год.;

(c) карбонат калію, ацетонітрил, 60 °C, 18 год. або NaOEt/EtOH, 0 °C, 10 хв., або NaN, EtOH, 0 °C 10 хв.;

(d) форміат натрію, гідрокарбонат натрію, CH_3CN , вода, 65 °C, 24 год.;

(e) ацетат калію, йодид калію, 18 год., к.т.;

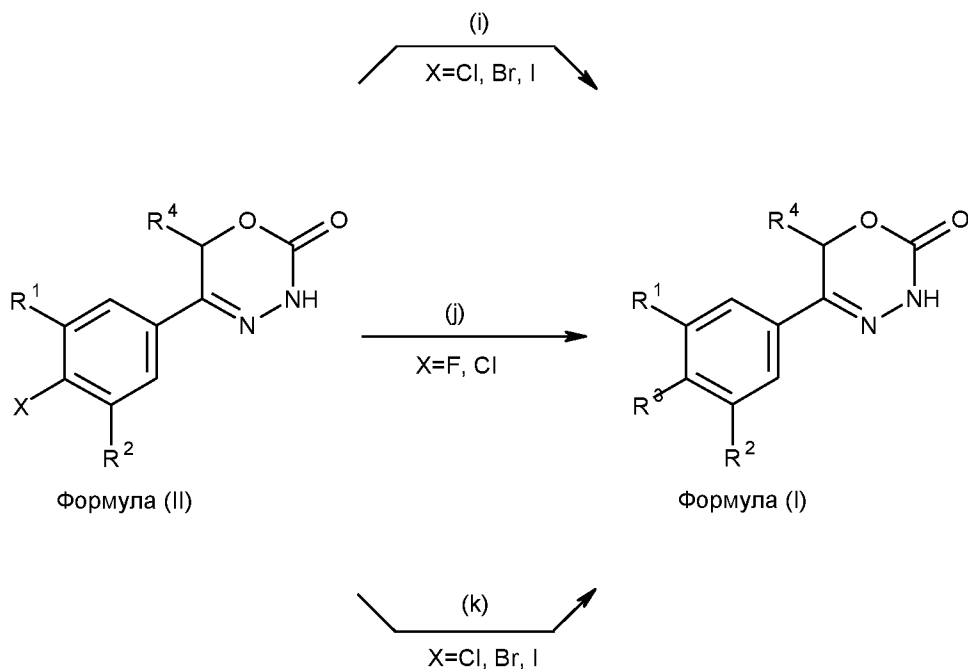
(f) $H_2NNHCOOCH_3$, HCl (водн.), MeOH, к.т., 5-18 год.;

(g) карбонат калію, CH_3CN , 60 °C, 18 год. або NaOEt/EtOH, 0 °C 10 хв., або NaN, EtOH, 0 °C 10 хв.;

(h) оцтова кислота, бром, бромоводень, 18 год., к.т.; Для одержання вихідного матеріалу для стадій (a) та (h) дивитись, наприклад, Схему 3.

Сполуки формули (II), що містять хіральні центри можуть бути необов'язково розділені за відомими фахівцю у галузі способами, такі як, наприклад, хіральна хроматографія, для одержання індивідуальних енантіомерів або діастереомерів.

Частина II: перетворення проміжної сполуки формули (II) на сполуки загальної формули (I):



(j), (k): $R^3=NR^7R^8$, необов'язково заміщений N-зв'язаний гетероциклоалкіл, частково ненасичений гетероциклоалкіл або гетероарил

(i): R^3 = необов'язково заміщений алкіл, алкеніл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл, частково ненасичений гетероциклоалкіл, арил, гетероарил

Схема 2

Схема 2: Шлях одержання сполук загальної формули (I) зі сполук Формули (II) в яких R^1 , R^2 та R^4 мають вищенаведені значення, в яких R^3 у загальній формулі (I) необов'язково заміщено алкіл, алкеніл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл, частково ненасичений гетероциклоалкіл, арил, ор гетероарил, як більш детально зазначено нижче у параграфі (i); або R^3 означає NR^7R^8 , або необов'язково заміщений N-зв'язаний гетероциклоалкіл, частково ненасичений гетероциклоалкіл ор гетероарил, як більш детально зазначено нижче у параграфі (j) та (k), відповідно; та в яких терміни "N-зв'язаний гетероциклоалкіл", "N-зв'язаний, частково ненасичений гетероциклоалкіл" та "N-зв'язаний гетероарил" стосуються 3-9-членного гетероциклоалкілу, 3-9-членного частково ненасиченого гетероциклоалкілу або гетероарилу, як визначено для R^3 наведена вище, зв'язана із іншою частиною молекули через атом азоту, який є кільцевим атомом вказаного гетероциклоалкілу, частково ненасичений гетероциклоалкіл або гетероарил.

(i) Шлях 1 сполучення Сузуки із борорганічними сполуками

Сполуки загальної формули (I), в яких R^3 означає R^x як визначено нижче для формул (IIIa), (IIIb) та (IIIc), можуть бути одержані шляхом реагування проміжної сполуки формули (II), в яких

X означає Cl, Br, I (як відображено на Схемі 2), або групу, вибрану з: (C_1 - C_4 -алкілсульфоніл)окси, (C_1 - C_4 -фторалкілсульфоніл)окси та (фенілсульфоніл)окси, де феніл, присутній у (фенілсульфоніл)окси, необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5-ма замісниками, кожен з яких незалежно вибрано з наступних: галоген, нітро, ціано, C_1 - C_4 -алкіл та C_1 - C_4 -алкокси;

R^1 або R^2 є такими як наведено вище, проте не є Cl, Br, I, та

R^4 є таким як наведено вище,

із бороновими кислотами $R^xB(OH)_2$ (формули (IIIa)), або бороновими естерами $R^xB(OR^y)_2$ (формули (IIIb)) або солями тетрафторборату R^xBF_4 (формули (IIIc)),

у присутності

основи, такої як, наприклад, карбонат калію або ацетат калію,

каталізатор паладію, такий як, дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію, тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0), паладію(II) ацетат/трісциклогексилфосфін, тріс(дифенілдіенацетон)дипаладію, біс(дифенілфосфін)фероценіл)паладію(II) хлорид, димер 1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-іліден(1,4-нафтохінон)паладію, аліл(хлор)(1,3-димезитіл-1,3-дигідро-2H-імідазол-2-іліден)паладію, паладію(II) ацетат/дициклогексил(2',4',6'-триізопропіл-біфеніл-2-іл)фосфін, адукт [1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) хлорид монодихлорметан, [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II), хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II), паладію (II) ацетат, (2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II), або хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II), як бажаний варіант втілення

хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II),
та, необов'язково, додатковий ліганд, такий як, наприклад, 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-
триізопропілбіфеніл,
у розчиннику, такому як, наприклад, діоксан, толуол або вода, або їх суміш, в атмосфері азоту або
аргону, при 80 °C-120 °C, протягом 2 год.- 7 діб;

де

R^x означає

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно
вибрано з наступних: гідрокси, C₁-C₄-алкокси та 3-7-членний гетероциклоалкіл; бажано метил,
необов'язково заміщений 3-7 членний гетероциклоалкіл,

C₂-C₆-алкеніл, необов'язково заміщений C₁-C₄-алкокси,

C₅-C₉-циклоалкеніл, необов'язково заміщений гідрокси,

3-9-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O-
, -S-, -S(O)-, S(O)₂ та -NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл, необов'язково додатково містить місточкову групу, вибрану з -O-, -
NR⁹-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -NR⁹-CH₂-, та -CH₂-NR⁹-;

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник
незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

оксо(=O);

ціано;

гідрокси;

C₁-C₃-алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;

C₁-C₃-галоалкіл;

C₁-C₃-алкокси;

C₁-C₃-галоалкокси;

C(O)NR⁵R⁶ та

NR⁵R⁶,

5-9-членний гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений 1, 2 або
3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: оксо (=O), C₁-C₃-алкіл, -C(O)R⁵R⁶ та
атом галогену,

арил, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4-ма замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано
з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-
галоалкокси та NR⁵R⁶,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен
замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, ціано, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-
алкокси, гідрокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

R^y означає C₁-C₆-алкіл, або

два залишки R^y разом означають C₂-C₆-алкілен, бажано -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-, з утворенням
пінакового естеру.

Як зрозуміло фахівцю у галузі, сполуки загальної формули (I) одержані, наприклад, сполученням
Сузукі, в яких R³ має властивості групи, яка містить олефіновий подвійний зв'язок (наприклад, якщо R³
означає алкеніл, циклоалкеніл або частково ненасичений гетероциклоалкіл), можуть бути перетворені
на сполуки, в яких R³ має властивості відповідної насиченої групи (наприклад, алкіл, циклоалкіл,
гетероциклоалкіл) за відомими фахівцю у галузі способами, такі як, наприклад, каталітична
гідрогенізація із використанням придатного каталізатора, такого як, наприклад, паладій на вуглеці.

(j) Шлях 1 за допомогою нуклеофільного ароматичного заміщення з метою введення R³ замісників,
вибраних з -NR⁷R⁸, N-зв'язаного гетероциклоалкілу, частково ненасиченого N-зв'язаного
гетероциклоалкілу та N-зв'язаного гетероарилу, де термін "N-зв'язаний" потрібно розуміти в контексті
Схеми 2,

Сполуки загальної формули (I), в яких R³ вибрано з наступних: -NR⁷R⁸, N-зв'язаний 3-9-членний
гетероциклоалкіл, N-зв'язаний, частково ненасичений 3-9-членний гетероциклоалкіл, та N-зв'язаний
гетероарил, де термін "N-зв'язаний" потрібно розуміти в контексті Схеми 2, та в яких терміни "3-9-
членний гетероциклоалкіл", "частково ненасичений 3-9-членний гетероциклоалкіл", та "гетероарил"
складаються з та необов'язково заміщенням визначено для вищенаведеного R³,

можуть бути одержані шляхом реагування проміжної сполуки формули (II), в яких

R⁴ має вищенаведене значення,

X означає F або Cl (як відображено на Схемі 2), та якщо X означає Cl, R¹ або R² не може бути F;
бажано X означає F;

R¹ та R² мають вищенаведені значення, за умови, що якщо X є Cl, R¹ або R² не можуть бути F, та
за умови, що щонайменше один з R¹ та R² проявляє електронакцепторний ефект; бажано, R¹ вибрано
з наступних: фтор, ціано, та -CF₃, та R² означає водень або фтор; більш бажано, R¹ означає -CF₃ та R²

означає водень;

з відповідним аміном, необов'язково у вигляді вільної основи або солі, такої як, наприклад, гідрохлоридна сіль, вибраним з HNR^7R^8 та циклічного аміну, що містить один N-H як кільцевий атом, де вказаний циклічний амін вибрано з 3-9-членного гетероциклоалкану, частково ненасиченого 3-9-членного гетероциклоалкану, та гетероарен, що містить один N-H як кільцевий атом, відповідно,

необов'язково у присутності основи, такої як, наприклад, триетиламін, DIPEA або карбонат цезію, в інертному розчиннику, такі як, наприклад, CH_3CN , DMF або ДМСО, при необов'язково підвищеній температурі в діапазоні від кімнатної до $160\text{ }^\circ\text{C}$, бажано $60\text{ }^\circ\text{C}$ - $150\text{ }^\circ\text{C}$, протягом 2 год.-7 діб;

де

R^7/R^8 незалежно вибрані з наступних:

атом водню, за умови, що $\text{R}^7=\text{R}^8 = \text{не є воднем}$,

C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, ціано, гідрокси, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, NR^5R^6 ,

C_1 - C_3 -алкокси,

C_3 - C_7 -циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з C_1 - C_3 -алкілу, оксо ($=\text{O}$), гідрокси та C_1 - C_3 -гідроксиалкілу;

3-7-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений C_1 - C_3 -алкілом або оксо ($=\text{O}$),

гетероарил, необов'язково заміщений C_1 - C_3 -алкілом;

- C_1 - C_5 -алкілен- O - C_1 - C_5 -алкіл,

- C_1 - C_5 -алкілен- S - C_1 - C_5 -алкіл,

- C_1 - C_5 -алкілен- NR^5 - C_1 - C_5 -алкіл,

C_3 - C_6 -циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси, та

3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщено 1 або 2 замісниками, вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: C_1 - C_3 -алкіл та гідрокси.

(к) Альтернативний шлях за допомогою реакції, каталізованої перехідним металом, бажано паладій каталізованого амінування, для введення R^3 замісників, вибраних з $-\text{NR}^7\text{R}^8$, N-зв'язаного гетероциклоалкілу, частково ненасиченого N-зв'язаного гетероциклоалкілу та N-зв'язаного гетероарилу, де термін "N-зв'язаний" є таким як описано в контексті Схеми 2,

Сполуки загальної формули (I), в яких R^3 вибрано з наступних: $-\text{NR}^7\text{R}^8$, N-зв'язаний 3-9-членний гетероциклоалкіл, N-зв'язаний, частково ненасичений 3-9-членний гетероциклоалкіл та N-зв'язаний гетероарил, де термін "N-зв'язаний" є таким як описано в контексті Схеми 2, та в яких терміни "3-9-членний гетероциклоалкіл", "частково ненасичений 3-9-членний гетероциклоалкіл" та "гетероарил" є визначеними та необов'язково заміщені як визначено для вищенаведеного R^3 ,

можуть бути одержані шляхом реагування проміжної сполуки формули (II), в яких

X є Cl, Br, I, (як відображено на Схемі 2), або група, вибрана з (C_1 - C_4 -алкілсульфоніл)окси, (C_1 - C_4 -фторалкілсульфоніл)окси та (фенілсульфоніл)окси, феніл присутній у (фенілсульфоніл)окси, необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5-ма замісниками, кожен з яких незалежно вибрано з наступних: галоген, нітро, ціано, C_1 - C_4 -алкіл та C_1 - C_4 -алкокси;

R^1 або R^2 є такими як наведено вище проте не є Cl, Br, I; бажано, R^1 означає $-\text{CF}_3$ та R^2 означає водень;

R^4 має вищенаведене значення,

з відповідним аміном, необов'язково у вигляді вільної основи або солі, такої як, наприклад, гідрохлоридна сіль, вибраним з HNR^7R^8 та циклічного аміну, що містить один N-H як кільцевий атом, де вказаний циклічний амін вибрано з 3-9-членного гетероциклоалкану, частково ненасиченого 3-9-членного гетероциклоалкану та гетероарену, що містить один N-H як кільцевий атом, відповідно,

у присутності основи, такі як, наприклад, калію фосфат або карбонат цезію, каталізатор паладію, такі як, наприклад, тріс(добензиліденацетон)дипаладію(0), ліганд, такий як, наприклад, 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл або 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтален, в інертному розчиннику, такі як, наприклад, діоксан або толуол, при підвищених температурах в діапазоні 60 - $160\text{ }^\circ\text{C}$, протягом 2 год.-7 діб;

де

R^7/R^8 незалежно вибрані з

атому водню, за умови, що $\text{R}^7=\text{R}^8 = \text{не є воднем}$,

C_1 - C_6 -алкілу, необов'язково заміщеного 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, ціано, гідрокси, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, NR^5R^6 ,

C_1 - C_3 -алкокси,

C_3 - C_7 -циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з C_1 - C_3 -алкілу, оксо ($=\text{O}$), гідрокси та C_1 - C_3 -гідроксиалкілу;

3-7-членний гетероциклоалкіл, який необов'язково заміщено C_1 - C_3 -алкілом або оксо ($=\text{O}$),

гетероарил, який необов'язково заміщено C_1 - C_3 -алкілом;

-C₁-C₅-алкілен-O-C₁-C₅-алкіл,
 -C₁-C₅-алкілен-S-C₁-C₅-алкіл,
 -C₁-C₅-алкілен-NR⁵-C₁-C₅-алкіл,

C₃-C₆-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси, та

3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщено 1 або 2 замісниками, вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: C₁-C₃-алкіл та гідрокси,

Таким чином, отримані сполуки формули (I), що містять хіральні центри, можуть бути необов'язково розділені хіральною хроматографією для одержання індивідуальних енантіомерів або діастереомерів.

Шлях 2

Частина I: Синтез проміжної сполуки формули (III) зі сполуки формули (IV):

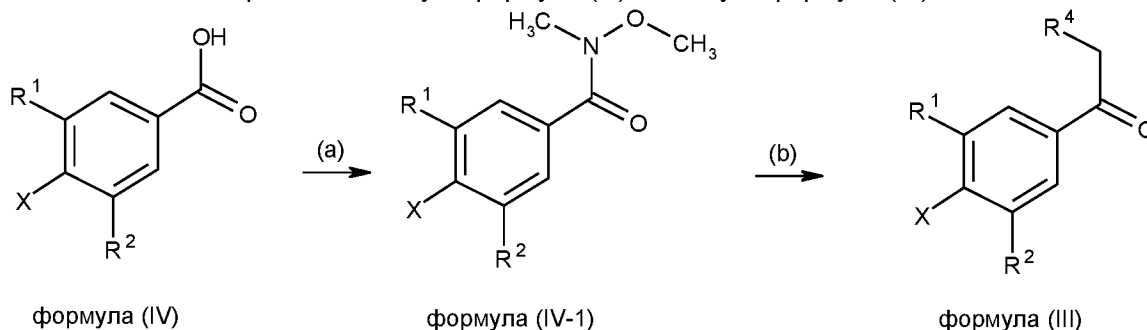


Схема 3

Схема 3: Шлях одержання проміжної сполуки формули (III) зі сполуки формули (IV), в яких R¹ та R² мають вищенаведені значення. Бензойні кислоти формули (IV) є добре відомими фахівцям у галузі та є комерційно наявними у різних структурних формах.

Стадія (а) (IV) - (IV-1)

Сполука формули (IV) та оксалілхлорид, у розчиннику такому як, наприклад, DMF/DCM, реагують в температурному діапазоні від 0 °C до кімнатної температури, протягом 1-20 год., потім HN(OCH₃)CH₃·HCl, Et₃N/CH₂Cl₂, додають при кімнатній температурі, та після цього суміш реагує протягом 1 год. - 3 діб;

Стадія (b) (IV-1) - (III)

Сполука (IV-1) та R⁴CH₂MgBr, в яких R⁴ є таким як наведено вище, у розчиннику такому як, наприклад, THF, реагують при в температурному діапазоні від 0 °C до кімнатної температури, протягом 1-20 год., з одержанням проміжної сполуки формули (III);

Частина II: Перетворення проміжної сполуки формули (III) на сполуки загальної формули (I)

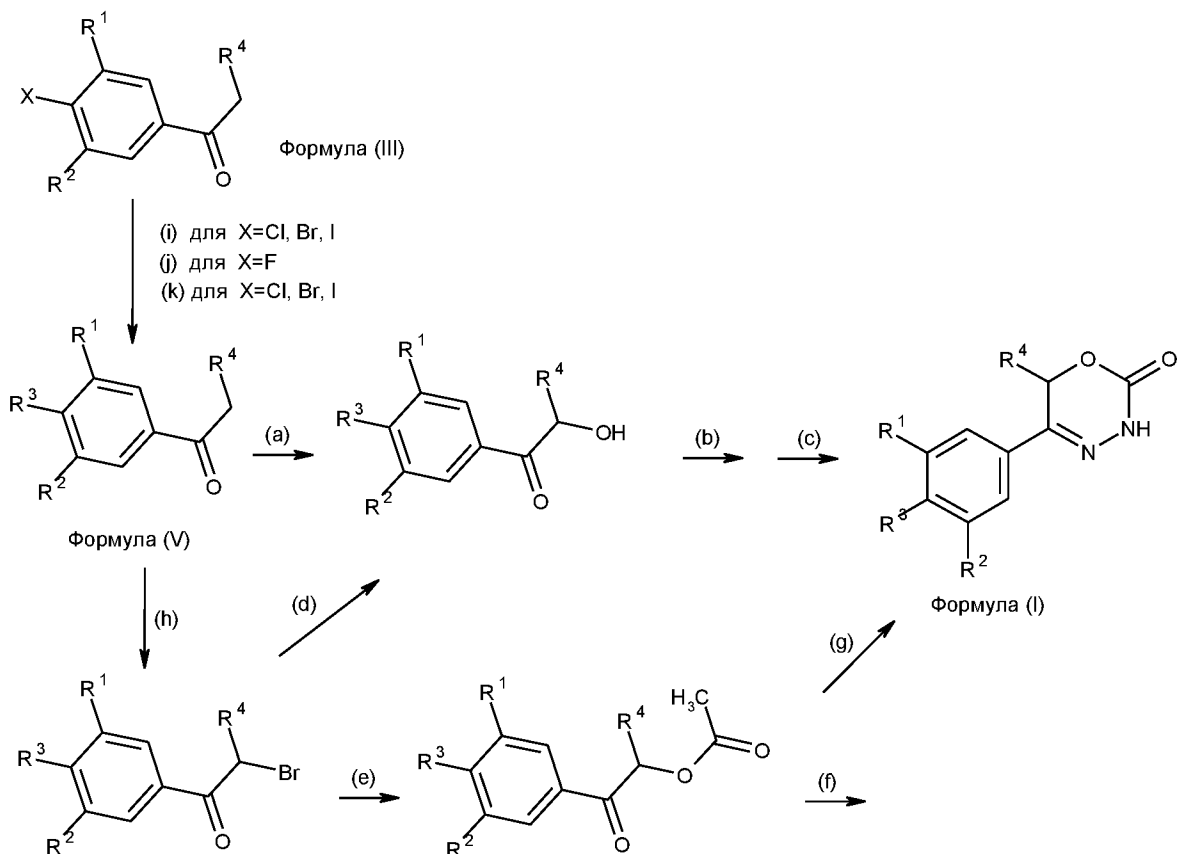


Схема 4

Схема 4: Шлях одержання сполук загальної формули (I) з проміжної сполуки формули (III) через проміжну сполуку формули (V), в яких R^1, R^2, R^3 та R^4 мають вищенаведені значення.

Проміжні сполуки формули (III) можуть бути перетворені на проміжні сполуки формули (V) як більш детально описано у наступних параграфах (i), (j) та (k):

(i) Шлях 1 сполучення Сузуки із борорганічними сполуками

Проміжні сполуки формули (V), в яких R^3 є R^x як визначено нижче для Формул (IIIa), (IIIb) та (IIIc), можуть бути одержані шляхом реагування проміжної сполуки формули (III), в яких

X є Cl, Br, I , (як відображено на Схемі 2), або група, вибрана з $(C_1-C_4\text{-алкілсульфоніл})\text{окси}$, $(C_1-C_4\text{-фторалкілсульфоніл})\text{окси}$ та $(\text{фенілсульфоніл})\text{окси}$, феніл, наявний у $(\text{фенілсульфоніл})\text{окси}$, необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5-ма замісниками, кожен з яких незалежно вибрано з наступних: галоген, нітро, ціано, $C_1-C_4\text{-алкіл}$ та $C_1-C_4\text{-алкокси}$;

R^1 або R^2 є такими як наведено вище, проте не є Cl, Br, I , та

R^4 є таким як наведено вище,

із бороновими кислотами $R^x B(OH)_2$ (формули (IIIa)), або бороновими естерами $R^x B(OR^y)_2$ (формули (IIIb)), або солями тетрафторборату $R^x BF_4$ (формули (IIIc)),

у присутності

основи, такої як, наприклад, карбонат калію або ацетат калію,

каталізатор паладію, такий як, наприклад, дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію, тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0), паладію(II) ацетат/трисциклогексилфосфін,

трис(дифенілдіенацетон)дипаладію, біс(дифенілфосфінфероценіл)паладію(II) хлорид, 1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-іліден(1,4-нафтохінон)паладію димер, аліл(хлор)(1,3-димезитіл-1,3-дигідро-2H-імідазол-2-іліден)паладію, паладію(II) ацетат/дициклогексил(2',4',6'-триізопропіл-біфеніл-2-іл)фосфін, [1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) хлорид монодихлорметан адукт, [1,1'-Біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II), хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II), паладію (II) ацетат та (2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II), як бажаний варіант втілення хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II),

та, необов'язково, додатковий ліганд, такий як, наприклад, 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфеніл,

у розчиннику, такому як, наприклад, діоксан, толуол або вода, або їх суміш, в атмосфері азоту або аргону, при $80^\circ C-120^\circ C$, протягом 2 год.-7 діб;

де

R^x означає

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: гідрокси, C₁-C₄-алкокси та 3-7-членний гетероциклоалкіл; бажано метил, необов'язково заміщений 3-7 членний гетероциклоалкіл,

C₂-C₆-алкеніл, необов'язково заміщений C₁-C₄-алкокси,

C₅-C₉-циклоалкеніл, необов'язково заміщений гідрокси,

3-9-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O-, -S-, -S(O)-, S(O)₂ та -NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково додатково містить місточкову групу, вибрану з -O-, -NR⁹-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -NR⁹-CH₂-, та -CH₂-NR⁹-;

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

оксо(=O);

ціано;

гідрокси;

C₁-C₃-алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;

C₁-C₃-галоалкіл;

C₁-C₃-алкокси;

C₁-C₃-галоалкокси;

C(O)NR⁵R⁶ та

NR⁵R⁶

5-9-членний гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: оксо(=O), C₁-C₃-алкіл, -C(O)R⁵R⁶ та атом галогену,

арил, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4-ма замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галоалкокси та NR⁵R⁶,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, ціано, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси, гідрокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

R^y означає C₁-C₆-алкіл, або два залишки R^y разом означають C₂-C₆-алкілен, бажано -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂- з утворенням пінакового естеру.

(j) Шлях 1 via нуклеофільне ароматичне заміщення для введення R³ замісників, вибраних з наступних: -NR⁷R⁸, N-зв'язаний гетероциклоалкіл, частково ненасичений N-зв'язаний гетероциклоалкіл та N-зв'язаний гетероарил, де термін "N-зв'язаний" є таким як описано в контексті Схеми 2,

Проміжні сполуки формули (V), в яких R³ вибрано з наступних: -NR⁷R⁸, N-зв'язаний 3-9-членний гетероциклоалкіл, N-зв'язаний, частково ненасичений 3-9-членний гетероциклоалкіл та N-зв'язаний гетероарил, де термін "N-зв'язаний" є таким як описано в контексті Схеми 2, та в яких терміни "3-9-членний гетероциклоалкіл", "частково ненасичений 3-9-членний гетероциклоалкіл", та "гетероарил" є визначеними та необов'язково заміщені як визначено для R³, наведено вище,

можуть бути одержані шляхом реагування проміжної сполуки формули (III), в яких

R⁴ має вищенаведене значення,

X є F або Cl (як відображено на Схемі 2), та якщо X є Cl, R¹ або R² не може бути F; бажано X є F;

R¹ та R² мають вищенаведені значення, за умови, що якщо X є Cl, R¹ або R² не може бути F, та за умови, що щонайменше один з R¹ та R² має електронполювальний ефект; бажано, R¹ вибрано з наступних: фтор, ціано, та -CF₃, та R² означає водень або фтор; більш бажано, R¹ є -CF₃ та R² означає водень;

з відповідним аміном, необов'язково у вигляді вільної основи або солі, такої як, наприклад, гідрохлоридна сіль, вибраним з HNR⁷R⁸ та циклічного аміну, що містить один N-H як кільцевий атом, де вказаний циклічний амін вибрано з наступних: гетероциклоалкан, частково ненасичений гетероциклоалкан та гетероарен, що містить один N-H як кільцевий атом, відповідно,

необов'язково у присутності основи, такої як, наприклад, триетиламін, DIPEA або карбонат цезію, в інертному розчиннику, такому як, наприклад, CH₃CN, DMF або ДМСО, при необов'язково підвищених температурах в діапазоні кімнатної до 160 °C, бажано від 60 °C до 150 °C, протягом 2 год. - 7 днів;

де

R⁷/R⁸ незалежно вибрані з

атом водню, за умови, що R⁷=R⁸ не є воднем,

C₁-C₆-алкіл,

необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, ціано, гідрокси, C(O)NR⁵R⁶, NR⁵R⁶,

C₁-C₃-алкокси,

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з C₁-C₃-алкілу, оксо(=O), гідрокси та C₁-C₃-гідроксиалкілу;

3-7-членний гетероциклоалкіл, який необов'язково заміщено C₁-C₃-алкілом або оксо (=O),

гетероарил, який необов'язково заміщено C₁-C₃-алкілом;

-C₁-C₅-алкілен-O-C₁-C₅-алкіл,

-C₁-C₅-алкілен-S-C₁-C₅-алкіл,

-C₁-C₅-алкілен-NR⁵-C₁-C₅-алкіл,

C₃-C₆-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси, та

3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: C₁-C₃-алкіл та гідрокси.

(к) Альтернативний Шлях через реакцію каталізовану перехідним металом, бажано паладій каталізоване амінування, для введення замісників R³, вибраних з наступних: -NR⁷R⁸, N-зв'язаний гетероциклоалкіл, частково ненасичений N-зв'язаний гетероциклоалкіл та N-зв'язаний гетероарил, де термін "N-зв'язаний" є таким як описано в контексті Схеми 2,

Проміжні сполуки формули (V), в яких R³ вибрано з наступних: -NR⁷R⁸, N-зв'язаний 3-9-членний гетероциклоалкіл, N-зв'язаний, частково ненасичений 3-9-членний гетероциклоалкіл та N-зв'язаний гетероарил, де термін "N-зв'язаний" є таким як описано в контексті Схеми 2, та в яких терміни "3-9-членний гетероциклоалкіл", "частково ненасичений 3-9-членний гетероциклоалкіл" та "гетероарил" складаються з та необов'язково заміщені як визначено для вищенаведеного R³,

можуть бути одержані шляхом реагування проміжної сполуки формули (III), в яких

X є Cl, Br, I, (як відображено на Схемі 2), або група, вибрана з (C₁-C₄-алкілсульфоніл)окси, (C₁-C₄-фторалкілсульфоніл)окси та (фенілсульфоніл)окси, феніл, наявний у (фенілсульфоніл)окси, є необов'язково заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5-ма замісниками, кожен з яких незалежно вибрано з наступних: галоген, нітро, ціано, C₁-C₄-алкіл та C₁-C₄-алкокси;

R¹ або R² є такими як наведено вище, проте не є Cl, Br, I; бажано, R¹ є -CF₃, та R² означає водень;

R⁴ має вищенаведене значення,

із відповідним аміном, необов'язково у вигляді вільної основи або солі, такої як, наприклад, гідрохлоридна сіль, вибрана з HNR⁷R⁸ та циклічний амін, що має один N-H як кільцевий атом, де вказаний циклічний амін вибрано з наступних: 3-9-членний гетероциклоалкан, частково ненасичений 3-9-членний гетероциклоалкан та гетероарен, що містить один N-H як кільцевий атом, відповідно,

у присутності основи, такої як, наприклад, фосфат калію або карбонат цезію, каталізатора паладію, такого як, наприклад, тріс(добензиліденацетон)дипаладію(0), ліганда, такого як, наприклад, 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл або 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтален, в інертному розчиннику, такому як, наприклад, діоксан або толуол, при підвищених температурах в діапазоні 60-160 °C, протягом 2 год.-7 діб;

де

R⁷/R⁸ незалежно вибрані з наступних:

атом водню, за умови, що R⁷=R⁸ = не є воднем,

C₁-C₆-алкіл,

необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, ціано, гідрокси, C(O)NR⁵R⁶, NR⁵R⁶,

C₁-C₃-алкокси,

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з C₁-C₃-алкіл у, оксо (=O), гідрокси та C₁-C₃-гідроксиалкілу;

3-7-членний гетероциклоалкіл, який необов'язково заміщено C₁-C₃-алкілом або оксо (=O),

а гетероарил, який необов'язково заміщено C₁-C₃-алкіл;

-C₁-C₅-алкілен-O-C₁-C₅-алкіл,

-C₁-C₅-алкілен-S-C₁-C₅-алкіл,

-C₁-C₅-алкілен-NR⁵-C₁-C₅-алкіл,

C₃-C₆-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси, та

3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: C₁-C₃-алкіл та гідрокси.

Наступне перетворення отриманої Сполуки формули (V) на сполуки загальної формули (I) може здійснюватись, наприклад, за наступною послідовністю реакцій згідно стадій (а) - (h):

Стадія (а)

Сполука формули (V) та гідрокси(тозилокси)йодо)бензол у розчиннику, такому як, наприклад, ДМСО, вода, взаємодіють при кімнатній температурі протягом 18 годин; або Сполука формули (V) та йод у розчиннику, такому як, наприклад, ДМСО, взаємодіють при 60 °C, протягом 18 годин

Стадія (b)

Продукт реакції зі Стадії (а), H₂NNHCOOCH₃, та HCl (водн.), взаємодіють у розчиннику, такому як,

наприклад, MeOH, при кімнатній температурі протягом 5 год.;

Стадія (с)

Продукт реакції зі Стадії (b) та карбонат калію взаємодіють у розчиннику, такому як, наприклад, ацетонітрил, при 60 °C протягом 18 годин, або Продукт реакції зі Стадії (b) та NaOEt/EtOH взаємодіють при 0 °C протягом 10 хв., або Продукт реакції зі Стадії (b) та NaN взаємодіють у EtOH при 0 °C протягом 10 хв.;

Стадія (d)

Продукт реакції зі Стадії (h), формиат натрію та гідрокарбонат натрію, взаємодіють у розчиннику, такому як, наприклад, CH₃CN, вода, при 65 °C протягом 24 год. З одержанням такого ж продукту, що і на Стадії (a), який потім може бути перетворений на Сполуку формули (I) через стадії (b) та (с);

Стадія (е)

Продукт реакції зі Стадії (h), ацетат калію та йодид калію взаємодіють протягом 18 годин при к. т.;

Стадія (f)

Продукт реакції зі Стадії (е), H₂NNHCOOCH₃ та HCl (водн.), взаємодіють у розчиннику, такому як, наприклад, MeOH, при к. т. протягом 5-18 год.;

Стадія (g)

Продукт реакції зі Стадії (f) та карбонат калію взаємодіють у розчиннику, такому як, наприклад, ацетонітрил, при 60 °C протягом приблизно 18 год., або Продукт реакції зі Стадії (f) та NaOEt/EtOH, взаємодіють при 0 °C протягом 10 хв., або Продукт реакції зі Стадії (f) та NaN, взаємодіють у розчиннику, такому як, наприклад, EtOH, при 0 °C протягом 10 хв. з одержанням Сполуки формули (I);

Стадія (h)

Сполука формули (V), оцтова кислота та бром, бромоводень взаємодіють протягом 18 год. при к. т.

Одержані сполуки загальної формули (I), якщо містять хіральні центри, можуть бути необов'язково розділені за допомогою хіральної хроматографії для одержання індивідуальних енантімерів або діастереомерів.

Шлях 3: Стереоселективний синтез проміжної сполуки формули (IIa), де R⁴ не є воднем

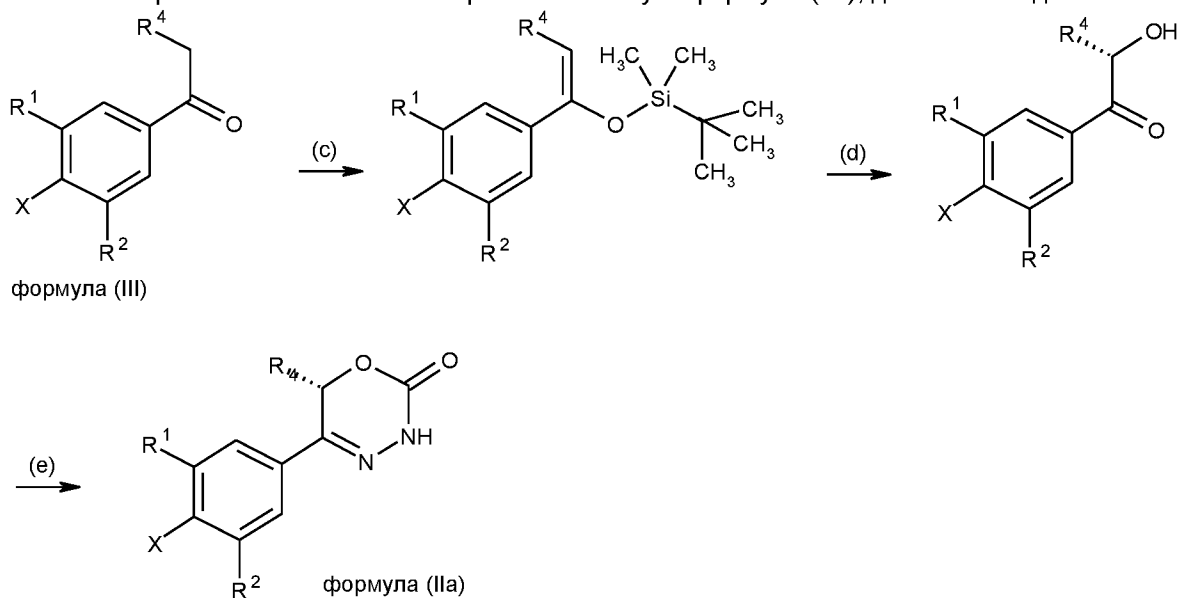


Схема 5

Схема 5: Стереоселективний шлях одержання проміжної сполуки формули (IIa), яка складає підгрупу проміжних сполук формули (II), з проміжної Сполуки формули (III), в яких R¹, R² та R⁴ мають вищенаведені значення, за умови, що R⁴ не є воднем.

(с) LiHMDS/THF, 1 год., -78 °C, тоді tBDMSCl (трет-бутилдиметилхлор силан), -78 °C до к. т., 15 год. - 2 доби;

(d) AD-Mix-α, CH₃SO₂NH₂/tBuOH/вода, 0 °C до к. т. протягом 15 год. - 2 доби;

(е) 1. H₂NNHCOOCH₃, HCl, MeOH; 2. NaOEt/EtOH або NaOMe/MeOH або NaN/EtOH;

Шлях 4: Стереоселективний синтез Сполуки формули (Ia)

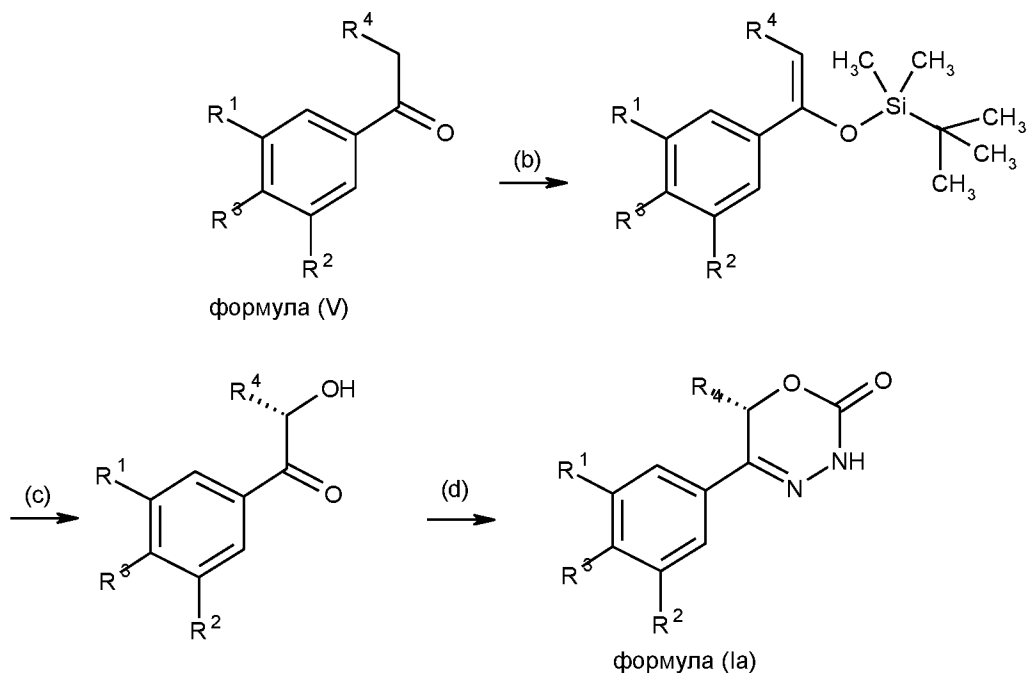


Схема 6

Схема 6: Стереоселективний шлях одержання Сполуки формули (Ia), яка складає підгрупу сполук загальної формули (I), з проміжної Сполуки формули (V), в якій R^1 , R^2 , R^3 та R^4 мають вищенаведені значення, за умови, що R^4 не є воднем.

(b) $LiHMDS/THF$, 1 год., $-78^\circ C$, тоді $tBDMSCl$ (трет-бутилдиметилхлор силан), $-78^\circ C$ до к.т., 15 год. - 2 доби;

(c) $AD-Mix-\alpha$, $CH_3SO_2NH_2/tBuOH/вода$, $0^\circ C$ до к.т., 15 год. - 2 доби;

(d) 1. метил гідразино-карбоксилат, HCl (водн.)/ $MeOH$, $60^\circ C$, 1 год.; 2. $NaOEt/EtOH$ або $NaOMe/MeOH$, к. т., 1-2 год.

Шлях 5: Синтез Сполуки формули (Ic)

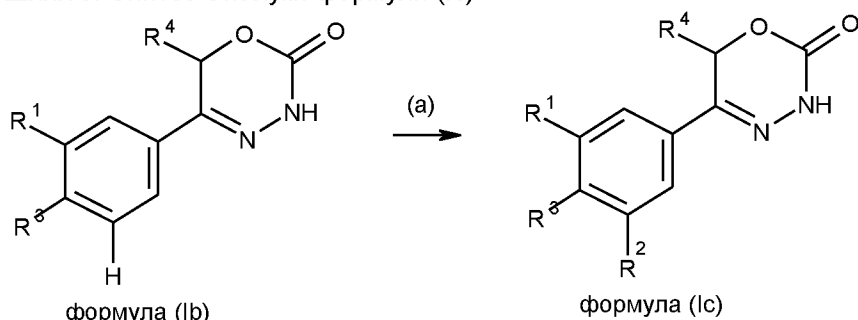


Схема 7

Схема 7: Шлях одержання Сполуки формули (Ic) зі Сполуки формули (Ib), в яких R^1 та R^4 мають вищенаведені значення, та $R^3 \in NR^7R^8$ або 3-7-членний гетероциклоалкіл. Обидві Формули (Ib) та (Ic) складають підгрупи загальної формули (I); Сполуки формули (Ib) легко одержати іншими шляхами синтезу, описаними у цьому розділі, та у нижченаведеній Експериментальній частині.

(a) N -хлор сукцинімід (NCS , 1-хлор-піролідін-2,5-діон), THF , к. т., 18 год., або $NaOCl/HOAc$, $10-15^\circ C$, 1-2 год.;

Шлях 6: Альтернативний синтез проміжної сполуки формули (II)

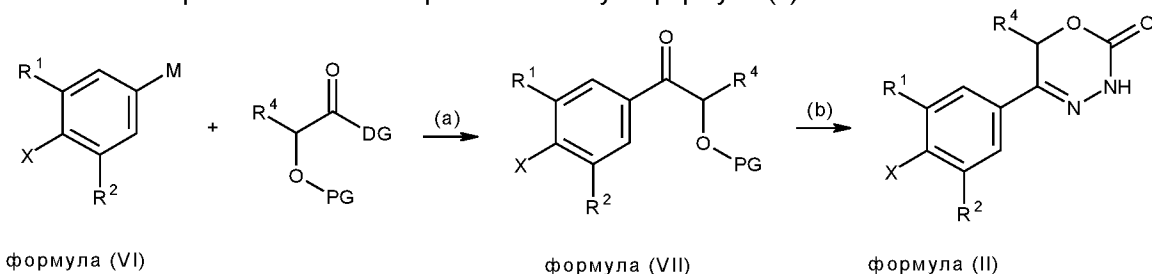


Схема 8

Схема 8: Шлях одержання проміжної сполуки формули (II) зі Сполук формули (VI) та (VII), в яких

R¹, R² та R⁴ мають вищенаведені значення, та M є метал-вмісною групою, такою як, наприклад, Li або MgBr, або MgCl; та X є F, Cl або Br; та DG є групою, що заміщається у Сполучі формули (VII) групами з Формули (VI), вибраними з морфолінілу або N(OCH₃)CH₃ (Амід Вайнреба); та PG є захисною шрупю, придатною для гідрокси груп, наприклад, три-(С₁-С₄-алкіл)-силіл, такі як, наприклад, трет-бутил-диметилсиліл. Сполуки формул (VI) та (VII) відомі фахівцю у галузі та можуть бути легко одержані з комерційно наявних попередників за відомими способами.

(a) THF, -20 °C - 20 °C, 1 год. - 24 год., (b) 1. H₂NNHCOOCH₃, HCl, MeOH; 2. TBAF (тетрабутиламонію фторид), THF; 3. NaOEt/EtOH або NaOMe/MeOH;

Сполуки формули (II) можуть бути перетворені на сполуки загальної формули (I) як описано вище в контексті Схеми 2.

Шлях 7: Альтернативний синтез сполук загальної формули (I)

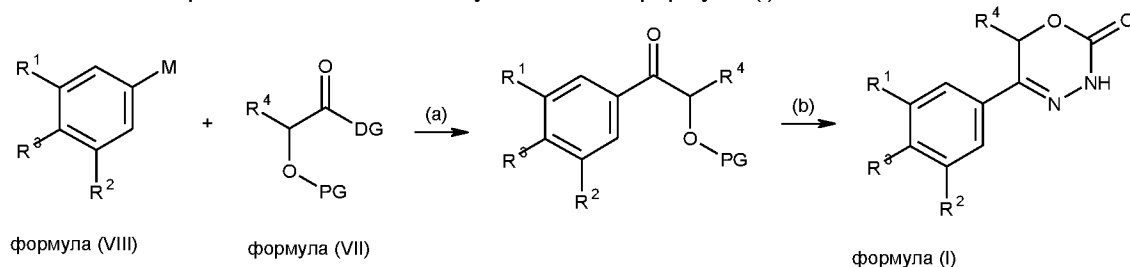


Схема 9

Схема 9: Шлях одержання сполук загальної формули (I) з Сполуки формул (VIII) та (VII), в яких R¹, R², R³ та R⁴ мають вищенаведені значення, та M є метал-вмісною групою, такою як, наприклад, Li або MgBr, або MgCl; та DG є групою, що заміщається у Сполучі формули (VII) групами з Формули (VIII), вибраними з морфолінілу або N(OCH₃)CH₃ (Амід Вайнреба); та PG є захисною шрупю, придатною для гідрокси груп, наприклад, три-(С₁-С₄-алкіл)-силіл, такі як, наприклад, трет-бутил-диметилсиліл. Сполуки формул (VIII) та (VII) відомі фахівцю у галузі та можуть бути легко одержані з комерційно наявних попередників за відомими способами.

(a) THF, -20 °C - 20 °C, 1 год. - 24 год., (b) 1. H₂NNHCOOCH₃, HCl, MeOH; 2. TBAF, THF; 3. NaOEt/EtOH або NaOMe/MeOH;

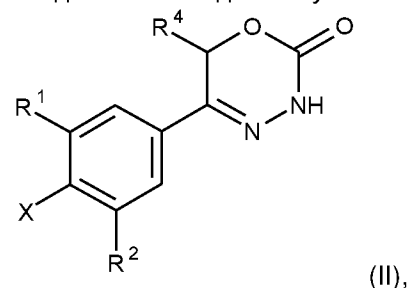
Деякі інші аспекти винаходу представлені шляхами синтезу згідно вищенаведених Схем 1-9, де R^x та/або R⁷/R⁸ відповідно визначають аналогічно вищенаведеному, проте обмежені пунктами 2-7.

Даний винахід також стосується способів одержання сполук даного винаходу загальної формули (I), де вказані способи включають стадії, описані в Експериментальній частині.

Даний винахід, зокрема, стосується способу одержання сполуки загальної формули (I) як визначено вище, де вказаний спосіб включає

АБО

Стадію А взаємодії сполуки загальної формули (II):



в яких

X є Cl, Br, I, або група, вибрана з наступних: (С₁-С₄-алкілсульфоніл)окси, (С₁-С₄-фторалкілсульфоніл)окси та (фенілсульфоніл)окси, де феніл, наявний у (фенілсульфоніл)окси, необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5-ма замісниками, кожен з яких незалежно вибрано з наступних: галоген, нітро, ціано, С₁-С₄-алкіл та С₁-С₄-алкокси;

R¹ вибрано з наступних: атом водню, атом фтору, ціано, С₁-С₃-алкіл, С₁-С₃-галоалкіл та С₁-С₃-галоалкокси;

R² вибрано з наступних: атом водню, атом фтору;

R⁴ вибрано з наступних: атом водню та С₁-С₃-алкіл;

в умовах сполучення, каталізованого перехідним металом, таких як, наприклад, сполучення Сузукі, сполучення Негіші, сполучення Кумада, сполучення Стілла,

бажано сполучення Сузукі, шляхом реагування проміжної сполуки формули (II) із борорганічною сполукою, вибраною з наступних:

боронова кислота формули (IIIa)

$(R^x)B(OH)_2$ (IIIa),
естер боронової кислоти формули
 $(R^x)B(OR^y)_2$ (IIIb),
та тетрафторборатна сіль формули
 $(R^x)BF_4$ (IIIc),
де

R^x означає C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: гідрокси, C_1 - C_4 -алкокси, та 3-7-членний гетероциклоалкіл; бажано, метил, необов'язково заміщений 3 - 7-членний гетероциклоалкіл,

C_2 - C_6 -алкеніл, необов'язково заміщений C_1 - C_4 -алкокси,

C_5 - C_9 -циклоалкеніл, необов'язково заміщений гідрокси,

3-9-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O-, -S-, -S(O)-, S(O)₂ та -NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл, необов'язково додатково містить місточкову групу, вибрану з -O-, -NR⁹-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -NR⁹-CH₂-, та -CH₂-NR⁹-;

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

оксо(=O);

ціано;

гідрокси;

C_1 - C_3 -алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;

C_1 - C_3 -галоалкіл;

C_1 - C_3 -алкокси;

C_1 - C_3 -галоалкокси;

C(O)NR⁵R⁶ та

NR⁵R⁶,

5-9-членний гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: оксо (=O), C_1 - C_3 -алкіл, -C(O)R⁵R⁶ та атом галогену,

арил, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4-ма замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C_1 - C_3 -алкіл, C_1 - C_3 -галоалкіл, C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_3 -галоалкокси та NR⁵R⁶,

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, C_1 - C_3 -алкіл, ціано, C_1 - C_3 -галоалкіл, C_1 - C_3 -алкокси, гідрокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

R^y означає C_1 - C_6 -алкіл, або два залишки R^y разом означають C_2 - C_6 -алкілен, бажано -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂- з утворенням пінаколового естеру,

у присутності основи, у бажаному варіанті втілення, карбонат калію або ацетат калію,

каталізатор паладію вибрано з наступних:

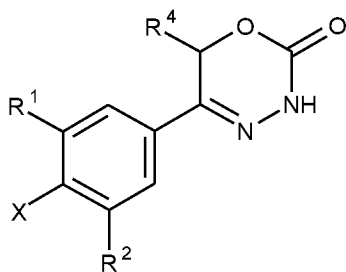
дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію, тетракістрифенілфосфінпаладію(0), паладію(II)
ацетат/трисциклогексилфосфін, трис(добензиліденацетон)дипаладію,
біс(дифенілфосфінфероценіл)паладію(II) хлорид, 1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-іліден(1,4-нафтохінон)паладію димер, аліл(хлор)(1,3-димезитіл-1,3-дигідро-2H-імідазол-2-іліден)паладію, паладію(II)
ацетат/дициклогексил(2',4',6'-триізопропіл-біфеніл-2-іл)фосфін, [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) хлорид монодихлорметановий адукт, [1,1'-Біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II), хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II), паладію (II) ацетат та (2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II), або хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II), як бажаний варіант втілення, хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II),

та, необов'язково, додатковий ліганд, такий як, наприклад, 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфеніл,

АБО

вказаний спосіб включає

Стадію В, презентовану взаємодією проміжної сполуки загальної формули (II):



(II),

в якій

R^4 має вищенаведене значення,

X є F або Cl, за умови, якщо X є Cl, R^1 або R^2 не означають F; бажано X є F;

R^1 вибрано з наступних: атом водню, атом галогену, ціано, C_1 - C_3 -алкіл, C_1 - C_3 -галоалкіл та C_1 - C_3 -галоалкокси;

бажано R^1 вибрано з наступних: атом фтору, ціано та $-CF_3$, та за умови, якщо X є Cl, R^1 не означає атом фтору; більш бажано, R^1 є $-CF_3$;

R^2 вибрано з наступних: атом водню та атом галогену, за умови, якщо X є Cl, R^2 не означає атом фтору; більш бажано, R^2 означає водень;

за умови, що щонайменше один з R^1 та R^2 має електроноакцепторний ефект;

R^4 вибрано з наступних: атом водню та C_1 - C_3 -алкіл;

із відповідним аміном, необов'язково у вигляді вільної основи або як сіль, така як, наприклад, гідрохлоридна сіль, вибраним з HNR^7R^8 та циклічного аміну, що містить один N-H як кільцевий атом, де вказаний циклічний амін вибрано з наступних: 3-9-членний гетероциклоалкан, частково ненасичений 3-9-членний гетероциклоалкан, та гетероарен, що містить один N-H як кільцевий атом, відповідно,

в яких

R^7/R^8 незалежно вибрані з наступних:

атом водню, за умови, що $R^7=R^8$ не є воднем,

C_1 - C_6 -алкіл,

необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, ціано, гідрокси, $C(O)NR^5R^6$, NR^5R^6 ,

C_1 - C_3 -алкокси,

C_3 - C_7 -циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з C_1 - C_3 -алкілу, оксо ($=O$), гідрокси та C_1 - C_3 -гідроксиалкілу;

3-7-членний гетероциклоалкіл, який необов'язково заміщено C_1 - C_3 -алкілом або оксо ($=O$),

гетероарил, який необов'язково заміщено C_1 - C_3 -алкілом;

$-C_1$ - C_5 -алкілен- O - C_1 - C_5 -алкіл,

$-C_1$ - C_5 -алкілен- S - C_1 - C_5 -алкіл,

$-C_1$ - C_5 -алкілен- NR^5 - C_1 - C_5 -алкіл,

C_3 - C_6 -циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси, та

3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: C_1 - C_3 -алкіл та гідрокси,

3-9-членний гетероциклоалкан, що містить один N-H як кільцевий атом, означає циклічний амін, що відповідає 3-9-членному гетероциклоалкілу, як визначено для R^3 вище, за умови, що він містить один N-H як кільцевий атом,

частково ненасичений 3-9-членний гетероциклоалкан, що містить один N-H як кільцевий атом, означає циклічний амін, що відповідає частково ненасиченому 3-9-членному гетероциклоалкілу, як визначено для R^3 вище, за умови, що він містить один N-H як кільцевий атом, та

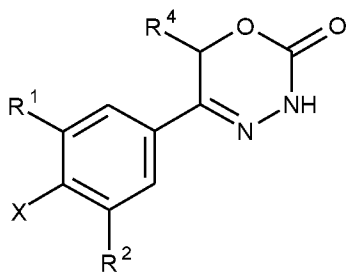
гетероарен, що містить один N-H як кільцевий атом, означає циклічний амін, що відповідає гетероарилу як визначено для R^3 вище, за умови, що він містить один N-H як кільцевий атом,

необов'язково у присутності основи, та необов'язково в присутності інертного розчинника, та при температурі в діапазоні від к. т. до 160 °C,

АБО

вказаний спосіб включає

Стадію С, яка включає взаємодію проміжної сполуки загальної формули (II):



(II),

в якій

X є Cl, Br, I, або групою, вибраною з (C₁-C₄-алкілсульфоніл)окси, (C₁-C₄-фторалкілсульфоніл)окси та (фенілсульфоніл)окси, де феніл, наявний у (фенілсульфоніл)окси, необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5-ма замісниками, кожен з яких незалежно вибрано з наступних: галоген, нітро, ціано, C₁-C₄-алкіл та C₁-C₄-алкокси;

R¹ вибрано з наступних: атом водню, атом фтору, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та C₁-C₃-галоалкокси;

R² вибрано з наступних: атом водню, атом фтору;

R⁴ вибрано з наступних: атом водню та C₁-C₃-алкіл;

з відповідним аміном, необов'язково необов'язково у вигляді вільної основи або як сіль, така як, наприклад, гідрохлоридна сіль, вибраним з HNR⁷R⁸ та циклічного аміну, що містить один N-H як кільцевий атом, де вказаний циклічний амін вибрано з наступних: 3-9-членний гетероциклоалкан, частково ненасичений 3-9-членний гетероциклоалкан, та гетероарен, що містить один N-H як кільцевий атом, відповідно,

в яких

R⁷/R⁸ незалежно вибрані з

атом водню, за умови, що R⁷=R⁸ = не є воднем,

C₁-C₆-алкіл,

необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, ціано, гідрокси, C(O)NR⁵R⁶, NR⁵R⁶,

C₁-C₃-алкокси,

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками та вказані замісники незалежно вибрані з C₁-C₃-алкілу, оксо (=O), гідрокси та C₁-C₃-гідроксиалкілу;

3-7-членний гетероциклоалкіл, який необов'язково заміщено C₁-C₃-алкілом або оксо (=O),

гетероарил, який необов'язково заміщено C₁-C₃-алкіл;

-C₁-C₅-алкілен-O-C₁-C₅-алкіл,

-C₁-C₅-алкілен-S-C₁-C₅-алкіл,

-C₁-C₅-алкілен-NR⁵-C₁-C₅-алкіл,

C₃-C₆-циклоалкіл необов'язково заміщений гідрокси, та

3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, вказаний замісник незалежно вибрано з наступних: C₁-C₃-алкіл та гідрокси,

3-9-членний гетероциклоалкан, що містить один N-H як кільцевий атом, означає циклічний амін, що відповідає 3-9-членному гетероциклоалкілу, як визначено для R³ вище, за умови, що він містить один N-H як кільцевий атом,

частково ненасичений 3-9-членний гетероциклоалкан, що містить один N-H як кільцевий атом, означає циклічний амін, що відповідає частково ненасиченому 3-9-членному гетероциклоалкілу, як визначено для R³ вище, за умови, що він містить один N-H як кільцевий атом, та

гетероарен, що містить один N-H як кільцевий атом, означає циклічний амін, що відповідає гетероарилу як визначено для R³ вище, за умови, що він містить один N-H як кільцевий атом,

у присутності основи, та каталізатору паладію, такі як, наприклад, тріс(добензиліденацетон)дипаладію(0), ліганду, такого як, наприклад, 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл або 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтален, в інертному розчиннику, та при температурі в діапазоні 60 °C-160 °C,

з одержанням Сполуки формули (I), використовуючи одну з зазначених стадій.

Деякі інші аспекти винаходу стосуються способів А, В або С, як зазначено вище, починаючи зі сполуки загальної формули (II), та забезпечуючи два альтернативні шляхи, де R^x та/або R⁷/R⁸ визначені аналогічно вищезазначеним, проте обмежені згідно пп. 2-7 або будь-яким з вищевказаних варіантів втілення.

В деяких аспектах, винахід стосується способів одержання сполуки загальної формули (I) як зазначено вище, де вказані способи включають

для сполуки (II): R¹ означає трифторметил та R² означає атом водню,

для Стадії А:

використовують умови сполучення Сузукі та каталізатор паладію представлено хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II), та ліганд представлено 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфенілом та/або

для Стадії В:

два залишки R^y разом означають -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂- з утворенням пінакового естеру, основа представлена карбонатом калію або ацетатом калію, та/або

для Стадії С:

каталізатор паладію представлено тріс(добензиліденацетон)дипаладію(0) та ліганд представлено 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфенілом або 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафталеном.

В деяких аспектах, винахід стосується способу як зазначено вище

де

для сполуки (II): R¹ означає трифторметил, та R² означає атом водню,

для Стадії А:

використовують умови сполучення Сузукі та каталізатор паладію представлено хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II), та ліганд представлено 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфенілом та/або

для Стадії В:

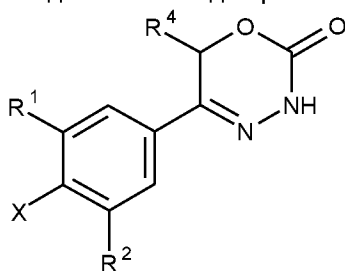
два залишки R^y разом означають -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂- з утворенням пінакового естеру, основа представлена карбонатом калію або ацетатом калію, та/або

для Стадії С:

каталізатор паладію представлено тріс(добензиліденацетон)дипаладію(0) та ліганд представлено 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфенілом або 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафталеном.

Даний винахід, зокрема, стосується способу одержання сполуки загальної формули (I) за будь-яким з пп. 1-8, де вказаний спосіб включає

Стадію А взаємодії проміжної сполуки загальної формули (II)



(II),

в яких R¹, R² та R⁴ мають значення як визначено для вищенаведеної сполуки загальної формули (I), та X=F, Cl, Br, I

із

а) якщо X=Cl, Br, I, та за умови, що R¹/R² не означає Cl, Br, I,

в умовах сполучення, каталізованого перехідним металом, таких як, наприклад, Сполучення Сузукі, Сполучення Негіші, Сполучення Кумада, Сполучення Стілла,

проте бажано Сполучення Сузукі

бороною кислотою Формули

(R^x)B(OH)₂ (IIIa)

де R^x означає

C₂-C₆-алкеніл,

C₅-C₆-циклоалкіл, необов'язково частково ненасичений,

C₃-C₇-гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену та C₁-C₃-алкіл, гідрокси, NR⁵R⁶, C₁-C₃-галоалкіл та C₁-C₃-галоалкокси,

C₅-C₇-гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: оксо, C₁-C₃-алкіл, -C(O)R⁵R⁶ та атом галогену,

арил, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4-ма замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галоалкокси та NR⁵R⁶;

та моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, ціано, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси, гідрокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

або бороновим естером Формули



де R^x є таким як визначено вище для боронової кислоти, та R^y означає C_1 - C_6 -алкіл, або два залишки R^y разом утворюють пінаколовий естер або інші придатні боронові естери, що застосовуються в такій реакції фахівцями у галузі/карбонат калію/каталізатор паладію з наступного переліку:

дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію, тетракістрифенілфосфінпаладію(0), паладію(II) ацетат/трисциклогексилфосфін, тріс(добензиліденацетон)дипаладію, біс(дифенілфосфінфероценіл)паладію(II) хлорид, 1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-іліден(1,4-нафтохінон)паладію димер, аліл(хлор)(1,3-димезитіл-1,3-дигідро-2H-імідазол-2-іліден)паладію, паладію(II) ацетат/дициклогексил(2',4',6'-триізопропіл-біфеніл-2-іл)фосфін, [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) хлорид монодихлорметан адукт, [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II), хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II), або (2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II), як бажаний варіант втілення хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II).

з одержанням Сполуки формули (I), де R^3 є R^x

або

б) якщо $X=F$, за умови, що R^1/R^2 проявляють, щонайменше частково, електроноакцепторний ефект, бажано R^1 є F, CF_3 , CN, та R^2 є F або CF_3 , ще більш бажано R^1 є F або CF_3 , $R^2=H$, F

для реагування із



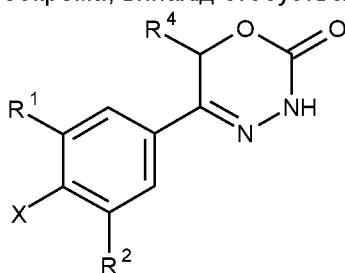
де R^7 та R^8 мають значення як визначено в будь-якому з пп. 1-7,

необов'язково у присутності основи, та необов'язково присутності інертного розчинника, та необов'язково з підігрівом наявної основи або розчинника до температури кипіння, бажано к. т. - 150 °C з одержанням Сполуки формули (I).

Придатний розчинник для вищенаведених способів є інертним розчинником, відомим фахівцям у галузі, таким як, наприклад, диметилформамід, або сумішшю діоксан/вода або будь-яким розчинником, описаним у розділі приклади.

Згідно наступного аспекту, даний винахід стосується проміжних сполук, придатних для одержання сполуки загальної формули (I), наведених вище.

Зокрема, винахід стосується проміжних сполук загальної формули (II):



(II),

в яких R^1 , R^2 та R^4 мають значення як визначено для вищенаведеної сполуки загальної формули (I), та $X=F$, Cl, Br, I за умови, якщо $X=Cl$, Br, I, R^1/R^2 не є Cl, Br, I.

Зокрема, винахід стосується проміжних сполук загальної формули (II), в яких R^1 вибрано з наступних: атом фтору, ціано, OCF_3 та $-CF_3$, R^2 означає атом водню або атом фтору, та R^4 означає атом водню або метил, бажано метил, що має (S)-конфігурацію.

Більш бажано, винахід стосується проміжних сполук загальної формули (II), в яких R^1 вибрано з наступних: атом фтору, ціано та трифторметил, R^2 означає атом водню або атом фтору, та R^4 означає атом водню або метил.

Більш бажано, винахід стосується проміжних сполук загальної формули (II), в яких R^1 означає атом фтору або трифторметил, R^2 означає атом водню або атом фтору, та R^4 означає атом водню або метил.

Ще більш бажано, винахід стосується проміжних сполук загальної формули (II), в яких R^1 означає трифторметил, R^2 означає атом водню, та R^4 означає атом водню або метил.

Зокрема, винахід також стосується проміжних сполук загальної формули (II) зокрема, проміжної сполуки 63, проміжної сполуки 64, проміжної сполуки 76, проміжної сполуки 65, проміжної сполуки 73, проміжної сполуки 66, проміжної сполуки 68 та проміжної сполуки 74, які наведені в експериментальному розділі.

Більше того, винахід стосується проміжних сполук загальної формули (II), зокрема проміжної сполуки 50, проміжної сполуки 57, проміжної сполуки 63, проміжної сполуки 64, проміжної сполуки 65, проміжної сполуки 66, проміжної сполуки 68, проміжної сполуки 73, проміжної сполуки 74, проміжної

сполуки 75 та проміжної сполуки 76, які наведені в експериментальному розділі.

Більше того, винахід стосується проміжних сполук загальної формули (II) Зокрема проміжної сполуки 49, проміжної сполуки 51, проміжної сполуки 57, проміжної сполуки 58, проміжної сполуки 62, проміжної сполуки 63, проміжної сполуки 64, проміжної сполуки 65, проміжної сполуки 66, проміжної сполуки 68, проміжної сполуки 73, проміжної сполуки 74, проміжної сполуки 75, проміжної сполуки 76 та проміжної сполуки 78, які наведені в експериментальному розділі.

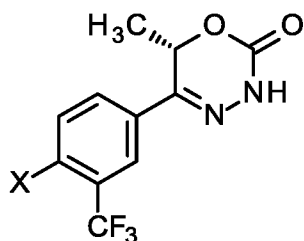
Ще більш бажано, винахід стосується проміжних сполук загальної формули (II), зокрема, проміжної сполуки 50, проміжної сполуки 57, проміжної сполуки 64, проміжної сполуки 66, проміжної сполуки 74, проміжної сполуки 75.

В наступному аспекті, винахід стосується проміжних сполук загальної формули (II), зокрема, проміжної сполуки 64, проміжної сполуки 66, проміжної сполуки 74 та проміжної сполуки 75.

В наступному аспекті винахід стосується проміжних сполук загальної формули (II), зокрема, проміжної сполуки 64, проміжної сполуки 74 та проміжної сполуки 75.

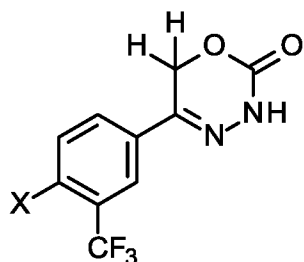
Одним з аспектів винаходу є спосіб одержання Сполуки формули (I), де вказаний спосіб включає АБО

Стадія А взаємодії проміжної сполуки формули (IIb):



(IIb),

або проміжної сполуки формули (IIc)



(IIc),

в яких X вибрано з Cl, Br та I

у реакції сполучення Сузукі,

із бороновою кислотою Формули (IIIId)

(R^x)B(OH)₂ (IIIId),

де R^x вибрано з наступних:

феніл, заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з наступних: атом фтору та атом хлору,

піразоліл, заміщений одним диформетилом або одним триформетилом, та

піридил, заміщений одним NH₂,

або

з бороновим естером Формули

(R^x)B(OR^y)₂ (IIIe),

де R^x є таким як визначено для вищенаведеної боронової кислоти Формули (IIIId), та R^y означає C₁-C₆-алкіл, або два залишки R^y разом утворюють C₂-C₆-алкілен, бажано -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂- з утворенням пінакового естеру,

у присутності основи, бажано карбонату калію, та каталізатора паладію, вибраного з:

дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію, тетракістрифенілфосфінпаладію(0), паладію(II) ацетат/трісциклогексилфосфін, тріс(добензиліденацетон)дипаладію, біс(дифенілфосфінфероценіл)паладію(II) хлорид, 1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-іліден(1,4-нафтохінон)паладію димер, аліл(хлор)(1,3-димезитіл-1,3-дигідро-2Н-імідазол-2-іліден)паладію, паладію(II) ацетат/дициклогексил(2',4',6'-триізопропіл-біфеніл-2-іл)фосфін, [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) хлорид монодихлорметановий адукт, [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II), хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II), та (2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II),

як бажаний варіант втілення хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-

аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II),

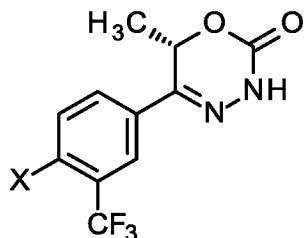
необов'язково у присутності додаткового ліганду, бажано 2-(дициклогексилфосфіно)-2'4',6'-триізопропілбіфеніл, у присутності розчинника, бажано діоксану або води, або їх суміші, при температурі в діапазоні 80 °C-120 °C,

з одержанням Сполуки формули (I), де R¹ означає трифторметил, R² означає атом водню, R³ означає R^x як визначено вище для Формули (IIId) та R⁴ означає атом водню або метил,

АБО

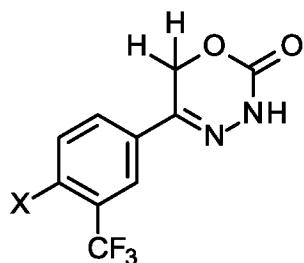
вказаний спосіб включає

Стадію В взаємодії проміжної сполуки формули (IIb):



(IIb),

або вказаної проміжної сполуки формули (IIc)



(IIc),

в яких X означає атом фтору,

із аміном HNR⁷R⁸

де R⁷ означає атом водню, та R⁸ означає 3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл, 2-гідрокси-2-метилпропіл або 2-метоксиетил,

або

із 1H-піразолом, заміщеним трифторметилом та незаміщеним у N-1,

необов'язково у присутності основи, бажано карбонату цезію, та необов'язково у присутності інертного розчинника, бажано DMF, та необов'язково підігрівання до температури кипіння наявної основи або розчинника, бажано к. т. - 150 °C

з одержанням Сполуки формули (I), де

R¹ є трифторметил, R² означає атом водню,

R³ означає NR⁷R⁸, де R⁷ означає водень та R⁸ означає 3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл, 2-гідрокси-2-метилпропіл або 2-метоксиетил,

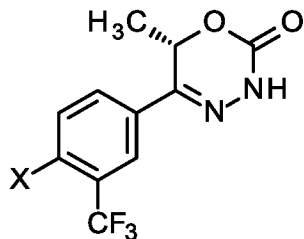
або R³ означає 1H-піразол-1-іл, заміщений трифторметилом,

та R⁴ означає атом водню або метил,

АБО

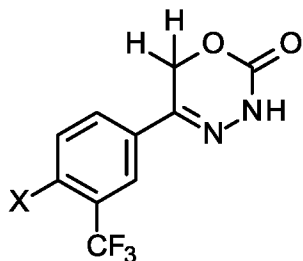
вказаний спосіб включає

Стадію С взаємодії проміжної сполуки формули (IIb):



(IIb),

або вказаної проміжної сполуки формули (IIc)



(IIc),

в яких X означає атом хлору,

із аміном, який є циклічним аміном, у бажаному варіанті втілення вибраним з 3-гідрокси-3-метилазетидину, 3,3-дифторазетидину, 4,4-дифторпіперидину та 3-(трифторметил)-1H-піразолу, у вигляді вільної основи або гідрохлоридної солі,

у присутності основи, у бажаному варіанті втілення фосфату калію, каталізатора паладію, бажано тріс(добензиліденацетон)дипаладію(0), ліганда, у бажаному варіанті втілення 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніла та у присутності інертного розчинника, у бажаному варіанті втілення 1,4-діоксану, при температурі в діапазоні 80 °C-120 °C,

з одержанням Сполуки формули (I), де

R¹ означає трифторметил, R² означає атом водню,

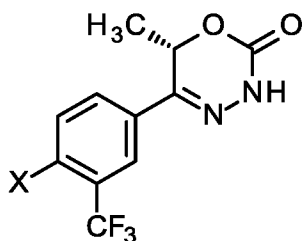
R³ означає групу, вибрану з 3-гідрокси-3-метилазетидин-1-ілу та 3,3-дифторазетидин-1-ілу,

та R⁴ означає атом водню або метил.

Один аспект винаходу стосується способу одержання сполуки формули (I), де вказаний спосіб включає

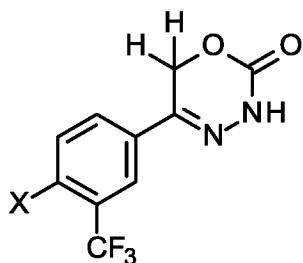
АБО

Стадію А взаємодії проміжної сполуки формули (IIb):



(IIb),

або проміжної сполуки формули (IIc)



(IIc),

в яких X вибрано з наступних: Cl, Br та I

у реакції сполучення Сузукі,

із бороновою кислотою Формули (IIId)

(R^x)B(OH)₂ (IIId),

де R^x вибрано з

феніл, заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл та NR⁵R⁶,

гетероарил, заміщений замісником, вибраним з C₁-C₃-алкілу, C₁-C₃-галоалкілу та NR⁵R⁶,

або

із бороновим естером формули

(R^x)B(OR^y)₂ (IIIf),

де R^x є таким як визначено для вищенаведеної боронової кислоти формули (IIId), та R^y означає C₁-C₆-алкіл, або два залишки R^y разом утворюють C₂-C₆-алкілен, у бажаному варіанті втілення -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂- з утворенням пінакового естеру,

у присутності основи, бажано карбонату калію, та каталізатору паладію, вибраного з:

дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію, тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0), паладію(II)
ацетат/трісциклогексилфосфін, тріс(добензиліденацетон)дипаладію,

біс(дифенілфосфінфероценіл)паладію(II) хлорид, 1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-іліден(1,4-нафтохінон)паладію димер, аліл(хлор)(1,3-димезитіл-1,3-дигідро-2Н-імідазол-2-іліден)паладію, паладію(II) ацетат/дициклогексил(2',4',6'-триізопропіл-біфеніл-2-іл)фосфін, [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) хлорид монодихлорметановий адукт, [1,1'-Біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II), хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II), та (2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II), як бажаний варіант втілення хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II),

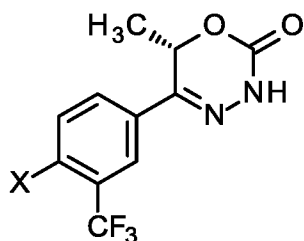
необов'язково у присутності додатковий ліганду, такого як, наприклад, 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфеніл, у присутності розчинника, такого як, наприклад, діоксан або вода, або їх суміші, при температурі в діапазоні 80 °C-120 °C,

з одержанням Сполуки формули (I), де R¹ означає трифторметил, R² означає атом водню, R³ означає R^x як визначено вище для Формули (IIId) та R⁴ означає атом водню або метил,

АБО

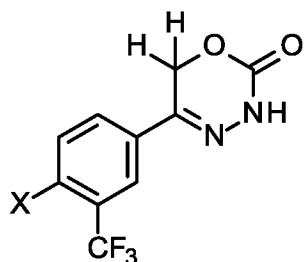
вказаний спосіб включає

Стадію В взаємодії проміжної сполуки формули (IIb):



(IIb),

або вказаної проміжної сполуки формули (IIc)



(IIc),

в яких X означає атом фтору,

із аміном HNR⁷R⁸

де R⁷ означає атом водню, та R⁸ вибрано з наступних:

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений замісником, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, гідрокси,

C₁-C₃-алкокси,

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково додатково заміщений 1 або 2 замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з C₁-C₃-алкілу, гідрокси та C₁-C₃-гідроксиалкілу;

3-7-членний гетероциклоалкіл, що містить 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з -O-, -S- та -NR⁹-, необов'язково додатково заміщений C₁-C₃-алкілом або оксо (=O);

гетероарил, необов'язково додатково заміщений C₁-C₃-алкілом;

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси або C₁-C₃-алкілом та

3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, де вказаний замісник незалежно вибрано з C₁-C₃-алкілу та гідрокси.

та має незаміщений тоам азоту у N-1,

необов'язково у присутності основи, такої як, наприклад, карбонат цезію, та необов'язково у присутності інертного розчинника, такого як, наприклад, DMF, та необов'язково підігрівання до температури кипіння наявної основи або розчинника, бажано к. т. - 150 °C

з одержанням сполуки формули (I), де

R¹ означає трифторметил, R² означає атом водню,

R³ означає NR⁷R⁸, де R⁷ означає водень, та R⁸ є таким як визначено вище,

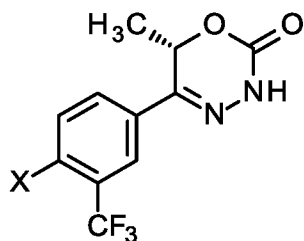
та R⁴ означає атом водню або метил.

Один додатковий аспект винаходу стосується способу одержання сполуки формули (I), де

вказаний спосіб включає

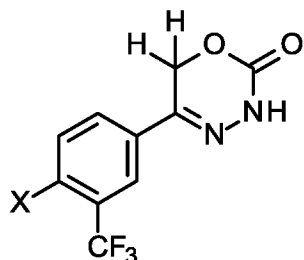
АБО

Стадію А взаємодії проміжної сполуки формули (IIb):



(IIb),

або проміжної сполуки формули (IIc)



(IIc),

в яких X вибрано з Cl, Br та I

в реакції сполучення Сузукі,

із бороною кислотою Формули (IIIId)

(R^x)B(OH)₂ (IIIId),

де R^x вибрано з наступних:

феніл, заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з наступних: атом фтору та атом хлору,

піразоліл, заміщений одним дифторметилом або одним трифторметилом, та

піридил, заміщений одним NH₂,

або

з бороновим естером Формули

(R^x)B(OR^y)₂ (IIIe),

де R^x є таким як визначено для вищенаведеної боронової кислоти Формули (IIIId), та R^y є C₁-C₆-алкіл, або два залишки R^y разом утворюють C₂-C₆-алкілен, у бажаному варіанті втілення -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂- з утворенням пінакового естеру,

у присутності основи, бажано карбонату калію, та каталізатору паладію, вибраного з:

дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію, тетракістрифенілфосфінпаладію(0), паладію(II) ацетат/трісциклогексилфосфін, тріс(добензиліденацетон)дипаладію, біс(дифенілфосфінфероценіл)паладію(II) хлорид, 1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-іліден(1,4-нафтохінон)паладію димер, аліл(хлор)(1,3-димезитіл-1,3-дигідро-2H-імідазол-2-іліден)паладію, паладію(II) ацетат/дициклогексил(2',4',6'-триізопропіл-біфеніл-2-іл)фосфін, [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) хлорид монодихлорметан адукт, [1,1'-Біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II), хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II), та (2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II), як бажаний варіант втілення хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II),

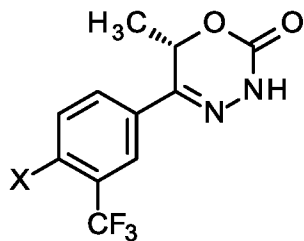
необов'язково у присутності додаткового ліганда, такого як, наприклад, 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфеніл, у присутності розчинника, такого як, наприклад, діоксан або вода, або їх суміші, при температурі в діапазоні 80 °C-120 °C,

з одержанням сполуки формули (I), де R¹ означає трифторметил, R² означає атом водню, R³ означає R^x як визначено вище для Формули (IIIId), та R⁴ означає атом водню або метил,

АБО

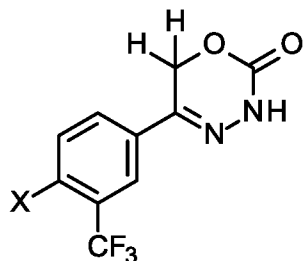
вказаний спосіб включає

Стадію В взаємодії проміжної сполуки формули (IIb):



(IIb),

або вказаної проміжної сполуки формули (IIc)



(IIc),

в яких X означає атом фтору,

з аміном HNR^7R^8 ,

де R^7 означає атом водню, та R^8 означає 3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл, 2-гідрокси-2-метилпропіл або 2-метоксиетил,

або з 1H-піразолом, заміщеним трифторметилом, та незаміщеним у N-1,

необов'язково у присутності основи, такої як, наприклад, карбонат цезію, та необов'язково у присутності інертного розчинника, такого як, наприклад, DMF, та необов'язково підігрівання до температури кипіння наявної основи або розчинника, бажано к. т. - 150 °C

з одержанням сполуки формули (I), де

R^1 означає трифторметил, R^2 означає атом водню,

R^3 означає NR^7R^8 , де R^7 означає водень та R^8 означає 3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл, 2-гідрокси-2-метилпропіл або 2-метоксиетил,

або R^3 означає 1H-піразол-1-іл, заміщений трифторметилом,

та R^4 означає атом водню або метил.

Згідно з іншим аспектом, даний винахід стосується застосування вказаної проміжної сполуки формули (II), (IIa) та (IIb) як наведено вище, для одержання вищенаведеної сполуки загальної формули (I).

Даний винахід стосується проміжних сполук, описаних у розділі Приклади у цьому описі, нижче.

Даний винахід стосується будь-якої під-комбінації в рамках будь-якого варіанту втілення або аспекту даного винаходу вищенаведених проміжних сполук загальної формули (I).

Сполуки загальної формули (I) даного винаходу можуть бути перетворені на будь-яку сіль, бажано фармацевтично прийнятну сіль, як описано у даному документі, будь-яким відомим фахівцю у галузі способом. Аналогічно, будь-яка сіль сполуки загальної формули (I) даного винаходу може бути перетворена на вільну сполуку, будь-яким відомим фахівцю у галузі способом.

ПРОМИСЛОВА ПРИДАТНІСТЬ

Сполуки загальної формули (I) даного винаходу демонструють цінний фармакологічний спектр дії, який не можна було передбачити. Неочікувано виявилось, що сполуки даного винаходу ефективно модулюють PDE3A, та таким чином можливо їх застосування для лікування або профілактики захворювання, більш бажано гіперпроліферативного захворювання, ще більш бажано раку, у людей та тварин. Більш бажано, сполуки Формули (I) є придатними для лікування пацієнтів з раком, чутливим до впливу комплексного модулятора фосфодіестерази 3A/B (PDE3A/B)-SLF12 шляхом виявлення співекспресії PDE3A та/або PDE3B та Schlafen 12 (SLFN12) та/або мPHK, полінуклеотидів або поліпептидів SLFN12L, та/або відсутності зменшення експресії мPHK, полінуклеотидів або поліпептидів CREB3L1 в раковій клітині таких пацієнтів.

Сполуки даного винаходу можуть бути використані для інгібування, блокування, послаблення, зменшення, тощо, клітинної проліферації та/або поділу клітин, та/або апоптозу. Цей спосіб включає введення ссавцю, включаючи людину, що цього потребує, кількості сполуки загальної формули (I) даного винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі, ізомеру, поліморфу, метаболіту, гідрату, сольвату або естеру, ефективною для лікування захворювання.

Сполуки формули (I) можуть, окрім цього, проявляти покращені фізикохімічні властивості та/або покращені фармакологічні властивості безпеки.

Таким чином, наступний аспект винаходу стосується сполук формули (I), що проявляють

покращені фізикохімічні властивості, порівняно із сполуками в галузі.

Інший аспект винаходу стосується тих сполук формули (I), що проявляють покращені фармакологічні властивості безпеки.

Подальші визначення термінів

"Зміна" означає зміну (підвищення або пониження) рівнів експресії або активності гену або поліпептиду, виявлену стандартними способами, такими як описані у даному документі. Як використано у даному документі, у одному варіанті втілення зміна включає приблизно 10 % зміну в рівнях експресії, бажано приблизно 25 % зміну, більш бажано приблизно 40 % зміну, та найбільш бажано приблизно 50 % або більше (наприклад, 60 % або більше, 70 % або більше, 80 % або більше, 90 % або більше) зміну в рівнях експресії. У певних варіантах втілення, зміна включає 10 % або менше (включаючи 10 %) зміну в рівнях експресії, бажано 25 % або менше (включаючи 25 %) зміну, більш бажано 40 % або менше (включаючи 40 %) зміну, та найбільш бажано 50 % або менше (включаючи 50 %) або більше зміну в рівнях експресії. У інших варіантах втілення, зміна включає 9 % - 11 % (включаючи 9 % та 11 %) зміну в рівнях експресії, бажано 10 %-25 % (включаючи 10 % та 25 %) зміну, більш бажано 25 % - 40 % (включаючи 25 % та 40 %) зміну, та найбільш бажано 40 %-50 % (включаючи 40 % - 50 %) або більше, ніж 50 % (включаючи 50 %) зміну в рівнях експресії. У інших варіантах втілення, зміна включає 9 % - 11 % (включаючи 9 % та 11 %) зміну в рівнях експресії, бажано 22 %-28 % (включаючи 22 % та 28 %) зміну, більш бажано 35 % - 45 % (включаючи 35 % та 45 %) зміну, та найбільш бажано 45 %-55 % (включаючи 45 % - 55 %) або більше, або дорівнює 55 % зміні в рівнях експресії

"Фрагмент" означає частину поліпептиду або молекули нуклеїнової кислоти. Така частина містить, бажано, щонайменше приблизно 10 %, приблизно 20 %, приблизно 30 %, приблизно 40 %, приблизно 50 %, приблизно 60 %, приблизно 70 %, приблизно 80 % або приблизно 90 % повної довжини контрольної молекули нуклеїнової кислоти або поліпептиду. У певних варіантах втілення, така частина містить, бажано, щонайменше 9 %-11 % (включаючи 9 % та 11 %), 18 %-22 % (включаючи 18 % та 22 %), 27 %-33 % (включаючи 27 % та 33 %), 36 %-44 % (включаючи 36 % та 44 %), 45 %-55 % (включаючи 45 % та 55 %), 54 %-66 % (включаючи 54 % та 66 %), 63 %-77 % (включаючи 63 % та 77 %), 72 %-88 % (включаючи 72 % та 88 %), або 81 %-99 % (включаючи 81 % та 99 %) повної довжини контрольної молекули нуклеїнової кислоти або поліпептиду. Фрагмент може містити приблизно 10, приблизно 20, приблизно 30, приблизно 40, приблизно 50, приблизно 60, приблизно 70, приблизно 80, приблизно 90, приблизно 100, приблизно 200, приблизно 300, приблизно 400, приблизно 500, приблизно 600, приблизно 700, приблизно 800, приблизно 900 або приблизно 1000 нуклеотидів або амінокислот. У певних варіантах втілення, фрагмент може містити 9-11, приблизно 18-22, 27-33, 36-44, 45-55, 54-66, 63-77, 72-88, 81-99, 90-110, 180-220, 270-330, 360-440, 450-550, 540-660, 630-770, 720-880, 810-990 або 900-1100 нуклеотидів або амінокислот (включаючи для кожного згадане обмеження, наприклад, для "9-11" включаючи 9 та 11).

"Гематopoетичне гіперпроліферативне захворювання" також відоме як міопрولیферативне захворювання, включає, наприклад, хворобу Вакеса, есенціальний тромбоцитоз, тромбоцитоз, первинний мієлофіброз, тощо.

"Гіперпроліферативне захворювання" включає, проте не обмежується наступними: псоріаз, келоїд та інша гіперплазія, що уражує шкіру, доброякісні гіперпроліферативні захворювання, гематopoетичні гіперпроліферативні захворювання (включаючи хворобу Вакеса, есенціальний тромбоцитоз, первинний мієлофіброз), доброякісна гіперплазія простати (BPH), рак (зокрема, метастатичні або злоякісні пухлини, більш бажано, тверді пухлини та гематологічні пухлини).

"Доброякісні гіперпроліферативні захворювання" включають, наприклад, ендометріоз, лейоміома та доброякісна гіперплазія простати.

"Маркер" або "біомаркер" означає будь-який протеїн або полінуклеотид, що має зміну рівня експресії або активності (наприклад, на рівні протеїну або мРНК), пов'язану із захворюванням. У певних варіантах втілення, маркер винаходу означає поліпептид або полінуклеотид PDE3A/PDE3B або SLFN12 або CREB3L1.

"Модулятор" означає будь-який агент, що зв'язує поліпептид та змінює біологічну функцію або активність поліпептиду. Модулятор включає, не обмежуючись, агенти, що знижують або виключають біологічну функцію або активність поліпептиду (наприклад, "інгібітор"). Наприклад, модулятор може інгібувати каталітичну активність поліпептиду. Модулятор включає, не обмежуючись, агенти, що підвищують або зменшують зв'язування поліпептиду із іншим агентом. Наприклад, модулятор може сприяти зв'язуванню поліпептиду із іншим поліпептидом. У деяких варіантах втілення, модулятором PDE3A/PDE3B поліпептиду є сполука формули (I).

"Тверді пухлини" включають, наприклад, рак молочних залоз, мозку, шлунково-кишкового тракту, очей, голови та шиї, печінки, паращитоподібної залози, репродуктивних органів, респіраторного тракту, шкіри, щитоподібної залози, сечового тракту, та їх віддалених метастазів. Ці захворювання також включають лімфоми, саркоми та лейкомію.

Приклади раку молочної залози включають, проте не обмежуються наступними: інвазивна

дуктальна карцинома, інвазивна лобулярна карцинома, дуктальна карцинома in situ, та лобулярна карцинома in situ.

Приклади "раку мозку" включають, проте не обмежуються наступними: гліома мозкового стовбура та гапофталмічна гліома, церебелярна та церебральна астроцитома, медулобластома, епендімома, а також нейроектодермальна та шишкоподібна пухлина.

Пухлини "шлунково-кишкового тракту" включають, проте не обмежуються наступними: анальний, рак товстого кишечника, колоректальний, езофагальний, рак жовчного міхура, шлунковий рак, рак підшлункової залози, ректальний, рак тонкого кишечника та рак слинних залоз.

"Рак очей" включає, проте не обмежується, внутрішньоочною меланомою та ретінобластомою.

"Рак голови та шиї" включає, проте не обмежується наступними: ларінгеальний рак, гіпофарінгеальний рак, назофарінгеальний рак, орофарінгеальний рак, рак губ та ротової порожнини та рак сквамозних клітин.

Приклади "раку печінки" включають, проте не обмежується, гепатоклітинною карциномою (карцинома клітин печінки з або без фіброламельярного варіанту), холангіокарциномою (карцинома внутрішньо печінкового жовчного протоку), та змішаною гепатоклітинною холангіокарциномою.

Приклади раку "респіраторного тракту" включають, проте не обмежуються наступними: дрібноклітинна та не дрібноклітинна карцинома легень, а також бронхіальна аденома та плевралеogeneва бластома.

"Репродуктивні органи" включають жіночі та чоловічі репродуктивні органи.

"Пухлини жіночих репродуктивних органів" включають, проте не обмежуються наступними: ендометріальний, цервікальний, оваріальний, вагінальний рак та рак вульви, а також саркома матки. "Пухлини чоловічих репродуктивних органів" включають, проте не обмежуються, раком простати та тестікул.

"Рак шкіри" включає, проте не обмежується наступними: сквамозна карцинома, Саркома Капоші, злоякісна меланома (меланома), рак шкіри з клітин Меркеля та немеланомний рак шкіри.

"Пухлини сечового тракту" включають, проте не обмежуються, раком сечового міхура, пеніальним раком, раком нирок, ниркових лоханок, сечоводу, уретри та папілярний рак нирок людини.

"Лімфони" включають, проте не обмежуються наступними: СНІД-асоційована лімфома, не-Ходжкінська лімфома, Т-клітинна лімфома шкіри, лімфома Буркіта, Ходжкінська лімфома та лімфома ЦНС.

"Саркоми" включають, проте не обмежуються наступними: саркома м'яких тканин, остеосаркома, злоякісна фіброзна гістіоцитома, лімфосаркома та рабдоміосаркома.

"Лейкемія" включає, проте не обмежується наступними: гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ), гостра лімфобластична лейкемія, хронічний лімфолейкоз, хронічна мієлогенна лейкемія, та волосатоклітинний лейкоз.

"Пацієнт" означає ссавець, включаючи, проте не обмежуючись людиною або, наприклад, великою рогатою худобою, конями, собаками, вівцями або кошачими.

Як використано у даному документі, терміни "обробляти", "лікувати" тощо стосується зменшення проявів або полегшення стану захворювання та/або симптомів, пов'язаних з ним. Зрозуміло, що лікування захворювання або стану не передбачає того, що стан або захворювання буде повністю вилікованим.

Будь-які композиції або способи, наведені у даному документі, можуть бути об'єднані з будь-якими іншими композиціями та способами, наведеними у даному документі.

Термін "обробка" або "лікування" як зазначено у даному документі використовують традиційно, наприклад, піклування або допомога пацієнту з метою подолання, полегшення, одуження, покращення стану захворювання, такого як, наприклад, карцинома. Ці захворювання описані у людей, проте також існують із подібною етіологією у інших ссавців, та можуть лікуватись шляхом введення фармацевтичної композиції даного винаходу.

Сполуки даного винаходу можуть бути використані, зокрема, для лікування та запобігання, тобто, профілактики, гіперпроліферативних захворювань, більш бажано раку, наприклад, гематологічного раку та росту пухлин та метастазів, зокрема, в твердих пухлинах та гематологічному раку всіх місць та стадій, з попередньою обробкою пухлини або без неї.

Загалом, застосування хіміотерапевтичних агентів та/або протиракових агентів у комбінації із сполукою або фармацевтичною композицією даного винаходу забезпечить:

кращу ефективність у зменшенні росту пухлини або навіть зникнення пухлини, порівняно із введенням кожного агента по одній,

введення меншої кількості хіміотерапевтичних агентів,

хіміотерапевтичне лікування, що добре переноситься пацієнтом з мінімальною кількістю небажаних фармакологічних ускладнень, порівняно із тим, що спостерігають при роздільному використанні цих агентів та іншими комбінованими терапіями,

лікування більш широкого спектру різних видів раку у ссавців, зокрема, людей,

кращу відповідь серед пацієнтів, що лікують,

довгий період виживання серед пацієнтів, що лікують, порівняно із стандартними хіміотерапевтичними агентами,

уповільнення прогресування пухлини, та/або

щонайменше такої ж ефективності та переносимості пацієнтами, що і при окремому використанні агентів, порівняно із ситуаціями, коли комбіновані терапії протираковими агентами проявляють антагоністичний ефект.

У іншому аспекті, клітина знаходиться *in vitro*. У іншому варіанті втілення, клітина знаходиться *in vivo*.

Необов'язково, терапевтичний агент проти неоплазії (наприклад, сполуки загальної формули (I)) може бути введено у комбінації із будь-яким іншим терапевтичним агентом проти неоплазії або традиційним хіміотерапевтичним агентом, таким як, наприклад, алкілувальний агент; такі способи відомі фахівцям у галузі та описані у Remington's Pharmaceutical Sciences by E. W. Martin. У разі потреби, агенти винаходу вводять у комбінації із будь-якою традиційною терапією проти неоплазії, включаючи проте не обмежуючись хірургією, опроміненням або хіміотерапією для лікування неоплазії (наприклад, меланома, аденокарцинома легень або цервікальний рак).

Даний винахід також стосується сполук формули (I) для способів лікування гіперпроліферативних захворювань, більш бажано раку, включаючи гематологічний рак та тверді пухлини.

У одному варіанті втілення, винахід стосується вищезазначених способів лікування, де пухлини вибирають з вищенаведеного переліку, більш бажано пухлинами є: пухлини ануса, мозку, молочної залози, кісток, центральної та периферичної нервової системи, товстого кишковика, очей, нирок, ендокринних залоз (наприклад, щитоподібної та кори надниркової залози), ендометрію, стравоходу, шлунково-кишкового тракту (включаючи шлунково-кишкові стромальні пухлини), зародкових клітин, голови та шиї, нирок, печінки, гортані та гіпофарінксу, легень, мезотеліома, підшлункової залози, простати, прямої кишки, репродуктивних органів (наприклад, цервікальний, яєчників, простати), дихальних шляхів, тонкого кишковика, шкіри, м'яких тканин, шлунку, тестікул, щитоподібної залози, паращитоподібної залози, сечоводу, уrogenітального тракту, вагіни та вульви, та сполучних тканин, та метастази цих пухлин. Злоякісні пухлини включають спадковий рак, представлений ретінобластомою та пухлиною Вілмса.

У іншому варіанті втілення, винахід стосується способів лікування раку або застосування сполуки Формула (I) для лікування раку, де вказаний рак вибрано з наступних: рак мозку, наприклад, гліома, більш бажано, астроцитома або гліобластома; рак молочної залози, більш бажано, дуктальна карцинома, аденокарцинома; цервікальний рак; лейкемія, наприклад, гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ); рак легень, більш бажано, недрібноклітинний рак легень (НДРЛ) або дрібноклітинний рак легень (ДРЛ); рак шкіри, більш бажано, меланома; рак стравоходу, більш бажано, сквамозна карцинома; рак яєчників, більш бажано, тератокарцинома, аденокарцинома; рак підшлункової залози та рак простати.

У іншому варіанті втілення винахід стосується способів лікування раку або застосування сполуки Формула (I) для лікування раку, де вказаний рак вибрано з наступних: гліома, більш бажано, астроцитома або гліобластома; дуктальна карцинома молочної залози, аденокарцинома молочної залози; цервікальний рак; гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ); недрібноклітинний рак легень (НДРЛ), дрібноклітинний рак легень (ДРЛ), меланома, сквамозна карцинома, тератокарцинома яєчників, аденокарцинома яєчників, рак підшлункової залози та рак простати.

У одному варіанті втілення винахід стосується способів лікування раку або застосування сполуки Формула (I) для лікування раку, де вказаний рак вибрано з наступних: меланома, ГМЛ, цервікальний рак та рак яєчників, більш бажано тератокарцинома яєчників.

У одному варіанті втілення винахід стосується способів лікування раку або застосування сполуки Формула (I) для лікування раку, де вказаний рак вибрано з наступних: меланома та цервікальний рак.

У одному варіанті втілення винахід стосується способів лікування раку або застосування сполуки Формула (I) для лікування раку, де вказаний рак означає меланому.

Ці захворювання є добре охарактеризованими у людей, проте також існують із подібною етіологією у інших ссавців, та можуть лікуватись шляхом введення фармацевтичної композиції даного винаходу.

Термін "обробка" або "лікування" як використано у даному тексті, використовують традиційно, наприклад, піклування або допомога пацієнту з метою подолання, полегшення, одуження, покращення стану захворювання, такого як, наприклад, рак.

Сполуки даного винаходу можуть бути використані, зокрема, у терапії та запобіганні, тобто, профілактиці, гіперпроліферативних захворювань, більш бажано раку.

Згідно наступного аспекту, даний винахід стосується сполук загальної формули (I), як наведено вище, або їх стереоізомерів, таутомерів, N-оксидів, гідратів, сольватів, та солей, зокрем, їх фармацевтично прийнятних солей, або їх сумішей для застосування у лікуванні або профілактиці захворювання, зокрема, гіперпроліферативних захворювань.

Фармацевтична активність сполук даного винаходу може бути представлена через їх активність у модулюванні фосфодієстерази 3A/B (PDE3A/B).

Таким чином, наступний аспект винаходу стосується способу лікування, що включає введення Сполуки формули (I) або її фармацевтичної композиції пацієнту, що страждає від раку, чутливого до лікування PDE3A/PDE3B модулятором.

Інший аспект винаходу стосується способу лікування, що включає наступні стадії:

отримання ракових клітин від пацієнта,

виявлення співекспресії PDE3A та/або

виявлення співекспресії PDE3B

та виявлення співекспресії мРНК полінуклеотидів або поліпептидів Schlafen 12 (SLFN12) та/або SLFN12L,

та/або відсутності зменшення експресії мРНК, полінуклеотидів або поліпептидів CREB3L1 у вказаних ракових клітинах,

підсумовування загальних результатів, чи зібрані дані вказують на те, що зазначені ракові клітини є чутливими до обробки сполукою формули (I),

та введення Сполуки формули (I) вказаному пацієнту.

Згідно наступного аспекту, даний винахід стосується застосування сполук загальної формули (I), як описано вище, або їх стереоізомерів, таутомерів, N-оксидів, гідратів, сольватів та солей, зокрема, фармацевтично прийнятних солей, або їх сумішей, для лікування або профілактики захворювання, зокрема, гіперпроліферативного захворювання, зокрема, раку.

Згідно наступного аспекту, даний винахід стосується Сполуки формули (I), описаної вище, або її стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, зокрема, фармацевтично прийнятної солі, або їх суміші, для лікування або профілактики захворювання, зокрема, гіперпроліферативного захворювання, зокрема, раку.

Згідно наступного аспекту, даний винахід стосується застосування сполук загальної формули (I), як описано вище, або їх стереоізомерів, таутомерів, N-оксидів, гідратів, сольватів та солей, зокрема, фармацевтично прийнятних солей, або їх сумішей, у Спосіб лікування або профілактики захворювання, зокрема, гіперпроліферативного захворювання, зокрема, раку.

Згідно наступного аспекту, даний винахід стосується застосування Сполуки формули (I), описаної вище, або її стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, зокрема, фармацевтично прийнятної солі, або їх суміші, для одержання фармацевтичної композиції, бажано лікарського засобу, для профілактики або лікування захворювання, зокрема, гіперпроліферативних захворювань, зокрема, раку.

Згідно наступного аспекту, даний винахід стосується способу лікування або профілактики захворювання, зокрема гіперпроліферативних захворювань, зокрема раку, який включає введення ефективної кількості сполуки загальної формули (I), як описано вище, або її стереоізомерів, таутомерів, N-оксидів, гідратів, сольватів та солей, зокрема, фармацевтично прийнятних солей, або їх сумішей пацієнту, який цього потребує.

ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

Згідно наступного аспекту, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, зокрема, лікарського засобу, що містить сполуку загальної формули (I), описану вище, або її стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або солі, зокрема, фармацевтично прийнятні солі, або їх суміші, та один або більше ексципієнтів, зокрема, один або більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів. Використовують традиційних виробників таких фармацевтичних композицій у відповідних дозованих формах.

Даний винахід більше того стосується фармацевтичних композицій, зокрема, лікарських засобів, які містять щонайменше одну сполуку даного винаходу, разом з одним або більше фармацевтично придатним ексципієнтом, та їх застосування для вищенаведених цілей.

Сполуки даного винаходу можуть мати системну та/або локальну активність. З цією метою, їх можна вводити придатним чином, наприклад, орально, парентерально, легенево, назально, сублінгвально, лінгвально, букально, ректально, вагінально, дермально, трансдермально, у кон'юнктиву, у вухо або як імплант або стент.

Для цих шляхів введення, сполуки даного винаходу вводять у придатних дозованих формах.

Для орального введення, сполуки даного винаходу формують у дозовані форми, відомі у галузі, які доставляють сполуки винаходу швидко та/або модифікованим чином, наприклад, таблетки (таблетки з покриттям та без, наприклад, з кишечним покриттям або покриттям з контрольованим вивільненням, що розчиняються із затримкою або є нерозчинними), орально дезінтеруючі таблетки, плівки/прокладки, плівки/ліофілізати, капсули (наприклад, тверді або м'які желатинові капсули), покриті цукром таблетки, гранули, пелети, порошки, емульсії, суспензії, аерозолі або розчини. Сполуки даного винаходу можуть бути включені у кристалічному та/або аморфізованому та/або розчиненому вигляді у вказану дозовану форму.

Парентеральне введення може бути здійснене з уникненням стадії абсорбції (наприклад, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, інтракардіально, інтраспінально або інтралюмбарно) або із включенням абсорбції (наприклад, внутрішньом'язово, підшкірно, внутрішньошкірно, черезшкірно або

інтраперитоніально). Форми придатні для парентерального введення включають, серед інших, препаративні фіорми для для ін'єкції та інфузії у вигляді розчину, суспензії, емульсії, ліофілізату або стерильного порошку.

Приклади придатні для інших шляхів введення включають фармацевтичні форми для інгаляцій [серед інших, порошкові інгалятори, небулайзери], назальні краплі, назальні розчини, назальні спреї; таблетки/плівки/прокладки/капсули для лінгвального, сублінгвального або букального введення; супозиторії; очні краплі, очні мазі, очні ванночки, очні включення, вушні краплі, вушні спреї, вушні порошки, вушні-промивання, вушні тампони; вагінальні капсули, водні суспензії (лосьйони, мікстури для збовтування), ліпофільні суспензії, емульсії, мазі, креми, трансдермальні терапевтичні системи (такі як, наприклад, патчі), молочко, пасти, піни, пилові порошки, імпланти або стенти.

Сполуки даного винаходу можуть бути включені у зазначені форми для введення. Це можна зробити відомим способом, шляхом змішування із фармацевтично прийнятним ексципієнтом. Фармацевтично прийнятний ексципієнт включає, серед інших:

наповнювачі та носії (наприклад целюлоза, мікрокристалічна целюлоза (наприклад, Avicel®), лактоза, маніт, крохмаль, фосфат кальцію (наприклад, Di-Cafos®)),

бази на основі мазі (наприклад, вазелінове масло, парафіни, тригліцериди, воски, вовняний віск, спирти вовняного воску, лінолін, гідрофільна мазь, поліетиленгліколі),

основи для супозиторіїв (наприклад, поліетиленгліколі, масло какао, твердий жир),

розчинники (наприклад, вода, етанол, ізопропанол, гліцерин, пропіленгліколь, тригліцериди із середньою довжиною ланцюга, жирні олії, рідкі поліетиленгліколі, парафіни),

поверхнево-активні речовини, емульгатори, дисперсанти або змочувачі (наприклад, додецилсульфат натрію), лецитин, фосфоліпіди, жирні спирти (наприклад, Lanette®), естери жирних кислот та сорбітану (наприклад, Span®), естери жирних кислот та поліоксиетилensorбітану (наприклад, Tween®), гліцериди жирних кислот та поліоксиетилену (наприклад, Cremophor®), естери жирних кислот та поліоксиетилену, етери жирних спиртів та поліоксиетилену, естери жирних кислот та гліцерину, полоксамери (наприклад, Pluronic®),

буфери, кислоти та луги (наприклад, фосфати, карбонати, лимонна кислота, оцтова кислота, соляна кислота, розчин гідроксиду натрію, амонію карбонат, трометамол, триетаноламін),

агенти, що надають ізотонічності (наприклад, глюкоза, натрію хлорид),

адсорбенти (наприклад, високодисперсні силікати),

агенти, що підвищують в'язкість, гель-утворювачі, клеї та/або зв'язувальні агенти (наприклад, полівинілпіролідон, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза-натрію, крохмаль, карбомери, поліакрилові кислоти (наприклад, Carbopol®); альгірати, желатин),

дезінтегратори (наприклад, модифікований крохмаль, карбоксиметилцелюлоза-натрію, натрію крохмаль гліколат (наприклад, Explotab®), поперечно-зв'язаний полівинілпіролідон, кроскармелоза-натрію (наприклад, AcDiSol®)),

регулятори текучості, лубріканти, гліданти та антиадгезивний агент (наприклад, стеарат магнію, стеаринова кислота, тальк, високо-дисперсні силікати (наприклад, Aerosil®)),

покривні матеріали (наприклад, цукор, шелак) та плівко-утворювачі для плівки або дифузних мембран, що швидко розчиняються або модифікованим чином (наприклад, полівинілпіролідони (наприклад, Kollidon®), полівініловий спирт, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, етилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлози фталат, целюлози ацетат, целюлози ацетатфталат, поліакрилати, поліметакрилати, такі як, наприклад, Eudragit®)),

матеріали капсул (наприклад, желатин, гідроксипропілметилцелюлоза),

штучні полімери (наприклад, полілактиди, полігліколіди, поліакрилати, поліметакрилати (наприклад, Eudragit®), полівинілпіролідони (наприклад, Kollidon®), полівінілові спирти, полівінілацетати, поліетиленоксиди, поліетиленгліколі та їх співполімери та блокспівполімери),

пластифікатори (наприклад, поліетиленгліколі, пропіленгліколь, гліцерин, тріацетин, тріацетил цитрат, дибутил фталат),

покращувачі проникнення,

стабілізатори (наприклад, антиоксиданти, наприклад, аскорбінова кислота, аскорбіл палмітат, натрію аскорбат, бутилгідроксианізол, бутилгідрокситолуол, пропілгалат),

консерванти (наприклад, парабени, сорбінова кислота, тіомерсал, бензалконію хлорид, хлоргексидин ацетат, натрію бензоат),

барвники (наприклад, неорганічні пігменти такі як, наприклад, оксиди заліза, діоксин титану),

ароматизатори, підсолоджувачі, маскувачі смаку та/або запаху.

Даний винахід більше того стосується фармацевтичної композиції, що містить щонайменше одну сполуку даного винаходу, разом із одним або більше фармацевтично прийнятними ексципієнтами, та їх застосуванню згідно винаходу.

КОМБІНАЦІЇ

Згідно з іншим аспектом, даний винахід стосується фармацевтичних комбінацій, зокрема

лікарських засобів, що містять щонайменше одну сполуку загальної формули (I) даного винаходу та щонайменше один або більше додаткових активних інгредієнтів, зокрема, для лікування та/або профілактики гіперпроліферативного захворювання, раку.

Зокрема, даний винахід стосується фармацевтичної комбінації, що містить:

один або більше перший активний інгредієнт, зокрема, сполуки загальної формули (I) як наведено вище, та

один або більше наступний активний інгредієнт, зокрема, агент проти гіперпроліферативного захворювання, раку.

Термін "комбінація" даного винаходу використовують як відомо фахівцям у галузі, зазначена комбінація може бути фіксованою комбінацією, нефіксованою комбінацією або набором частин.

"Фіксована комбінація" даного винаходу використовують як відомо фахівцям у галузі, та визначається як комбінація де, наприклад, перший активний інгредієнт, тобто одна або більше сполуки загальної формули (I) даного винаходу, та наступний активний інгредієнт наявні разом в одній дозованій одиниці або у монопрепараті. Прикладом "фіксованої комбінації" є фармацевтична композиція, де перший активний інгредієнт та наступний активний інгредієнт наявні у домішку для одночасного введення, так як, наприклад, у композиції. Іншим прикладом "фіксованої комбінації" є фармацевтична комбінація, де перший активний інгредієнт та наступний активний інгредієнт наявні у одній дозованій одиниці проте не змішані.

Нефіксована комбінація або "набір частин" даного винаходу використовують як відомо фахівцям у галузі, та визначається як комбінація де, наприклад, перший активний інгредієнт та наступний активний інгредієнт наявні у більше ніж одній дозованій одиниці. Прикладом нефіксованої комбінації або набору частин є комбінація, де перший активний інгредієнт та наступний активний інгредієнт присутні роздільно. Для компонентів нефіксованої комбінації або набору частин можливе наступне введення: окремо, послідовно, одночасно, конкурентно або в хронологічному порядку.

Сполуки даного винаходу можуть бути введені як єдиний фармацевтичний агент або у комбінації із одним або більше інших фармацевтично активних інгредієнтів, де комбінація не викликає неприйнятних побічних ефектів. Даний винахід також стосується фармацевтичних комбінацій. Наприклад, сполуки даного винаходу можна комбінувати із відомими протипраковими агентами, де зазначені протипракові агенти включають, проте не обмежуються наступними:

131I-chTNT, абарелікс, абемацикліб, абіратерон, акалабрутиніб, акларубіцин, адаліумаб, адотрастузумаб емтанзин, афатиніб, афліберцепт, алдеслейкін, алектиніб, алемтузумаб, алендронова кислота, алітретиніол, алтретамін, амифостин, аміноглутетимід, гексил амінолевулінат, амбрубіцин, амсакрин, анастрозол, анцестим, анетол дитіолетіон, анетумаб равтанзин, ангіотензин II, антитромбін III, апалутамід, апрелітант, арцитумомаб, аоглабін, триоксид арсенію, аспарагіназа, атезоліумаб, авелумаб, аксікабаген цилолейцел, акситиніб, азацитидин, базиліксімаб, белотекан, бендамустин, безілесомаб, беліностаб, бевацизумаб, бексаротен, бікалутамід, бісантрен, блейоміцин, блінатумомаб, бортезоміб, босутиніб, бусерелін, брентуксімаб ведотин, брігатиніб, бусульфат, кабазітаксел, кабозантиніб, кальцитонін, фоліант кальцію, левофолінат кальцію, капецитабін, капромаб, карбамазепін карбоплатини, карбохінон, карфілзоміб, кармофур, кармустин, катумаксомаб, целекоксиб, целмолейкін, церитиніб, цетуксімаб, хлорамбуцил, хлормадинон, хлорметин, цидофовір, цинакальцет, цисплатина, кладрибін, клодронова кислота, клофарабін, кобіметиніб, копанлізіб, крісантаспаз, крізотиніб, циклофосфамід, ципротерон, цитарабін, дакарбазин, дактіноміцин, даратумумаб, дарбепоедин альфа, дабрафеніб, дасатиніб, даунорубіцин, децитабін, дегарелікс, денілейкін дифтитокс, деносумаб, депреотид, деслорелін, діангідрогалактитол, дексразоксан, діброспідіум хлорид, діклофенак, динутуксімаб, доцетаксель, доласетрон, доксифлуридин, доксорубіцин, доксорубіцин + естрон, дронабінол, дурвалумаб, екулізумаб, едреколомаб, еліптініум ацетат, елотузумаб, елтромбопаг, енасіденіб, ендостатин, еноцитабін, ензалутамід, епірубіцин, епітіостанол, епоедин альфа, епоедин бета, епоедин зета, ептаплатин, ерібулін, ерлотиніб, езоіепразол, естрадіол, естрамустин, етинілестрадіол, етопозид, еверолімум, ексеместан, фадрозол, фентанін, філгастім, флуоксиместерон, флоксурин, флударабін, фторурацил, флутамід, фолінова кислота, форместан, фосапрепітант, фотемустин, фулвестрант, гадоутрол, гадотерідол, меглумін гадотероїї кислоти, гадоверсетамід, гадокетова кислота, нітрат галію, ганірелікс, гефітініб, гемцитабін, гемтузумаб, глукіпрідаза, глутоксим, GM-CSF, гoserелін, гранісетрон, фактор стимулювання колоній гранулоцитів, гістаміну дигідрохлорид, гістрелін, гідроксикарбамід, зерна I-125, лансопразол, ібандронова кислота, ібрігумомаб тіуксетан, ібрутиніб, ідарубіцин, іфосфамід, іматиніб, іміквімод, імпросульфат, індісетрон, інкадронова кислота, інгенол мебутат, інотузумаб озогаміцин, інтерферон альфа, інтерферон бета, інтерферон гама, іобітрідол, іобенгуан (123I), іомепрол, іпіліумаб, іринотекан, ітраконазол, іксабепілон, іксазоміб, лінреотид, лінсопразол, лапатиніб, ласохолін, леналідомід, ленватиніб, леногастим, лентинан, летрозол, леупрорелін, левамизол, левоноргестрел, левотироксин натрію, лізурид, лобоплатина, ломустин, лонідамін, лутетіум Lu 177 дотатат, масопрокол, медроксипрогестерон, мегестрол, меларсопрол, мелфалан, мепітіостан, меркаптопурин, месна, метадон, метотрексат, метокссален, метиламінолевулінат, метилпреднізолон,

метилтестостерон, метирозин, мідостаурин, міфамуртид, мілтефозин, міріплатин, мітобронітол, мітогуазон, мітолактол, мітоміцин, мітотан, мітоксантрон, могамулізумаб, молграмостим, мопідамол, морфіну гідрохлорид, морфіну сульфат, мвасі, набілон, набіксимолс, нафарелін, налоксон + пентазоцин, налтрексон, нартогастим, нецитумумаб, недаплатин, неларабін, нератиніб, неридронова кислота, нетупітант/палоносетрон, ніволумаб, пентетреотид, нілотиніб, нілутамід, німоразол, німотузумаб, німустин, нінтеданіб, нірапаріб, нітракрин, ніволумаб, обінутузумаб, октреотид, офатумумаб, олапариб, оларатумаб, омацетаксин мепесукцинат, омепразол, ондансетрон, опрелвекін, орготеїн, орілотимод, осімертиніб, оксаліплатин, оксикодон, оксиметолон, озогаміцин, терапія геном р53, паклітаксел, палбоцикліб, паліфермін, зерна паладію-103, палоносетрон, памідренова кислота, панітумумаб, панобіностат, пантопразол, пазопаніб, пегаспаргаза, PEG-епоетин бета (метокси PEG-епоетин бета), пембролізумаб, пегфілгастим, пегінтерферон альфа-2b, пембролізумаб, пемтрексед, пентазоцин, пентостатин, пепломіцин, перфллубутан, перфосфамід, пертузумаб, піцібаніл, пілокарпін, пірарубіцин, піксантрон, плериксафор, плікаміцин, поліглусам, поліестрадіол фосфат, полівінілпіролідон + натрію гіалуронат, полісахарид-К, помалідомід, понатиніб, порфімер натрію, пралатрексат, преднімустин, преднізон, прокарбазин, прокодазол, пропранолол, квінаголід, рабепразол, ракотумомаб, радію-223 хлорид, радотиніб, ралоксіфен, ралтітрексед, рамосетрон, рамуцирумаб, ранімустин, расбуріказа, разоксан, рефаметиніб, регорафеніб, рібоцикліб, риседронова кислота, ренію-186 етідронат, рітуксімаб, ролапітант, ромідепсин, роміпlostим, ромуртид, рукапариб, самарію (153Sm) лексідронам, сарграмостим, сарілумаб, сатумомаб, секретин, сілтуксімаб, сіпулейцел-Т, сізофіран, собузоксан, натрію гліцидідазол, сонідегіб, сорафеніб, станозолол, стрептозоцин, сунітиніб, талапорфін, талімоген лагерпарепвек, тамібаротен, тамоксіфен, тапентадол, тазонермін, тецелейкін, технецію (99mTc) нофетумомаб мерпентан, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-октреотид, тегафур, тегафур + гімерацил + отерацил, темопорфін, темозоломід, темсіролімус, теніпозид, тестостерон, тетрофосмін, талідомід, тіотепа, тімалфасин, тіротропін альфа, тіогуанін, тісагенлеклейцел, тоцилізумаб, топотекан, тореміфен, тозітумомаб, трабектедин, траметиніб, трамадол, трастузумаб, трастузумаб емтанзин, треосульфат, третиноїн, трифлуридин + типірацил, трилостан, трипторелін, траметиніб, трофосфамід, тромбопоетин, триптофан, убенімекс, валатиніб, валрубіцин, вандетаніб, вапреотид, вемурафеніб, вінбластин, вінкрисдин, віндесин, вінфлунін, вінорелбін, вісмодегіб, воріностат, ворозол, скляні мікросфери ітрію-90, зіностатин, зіностатин стімаламер, золедренова кислота, зорубіцин.

На основі стандартних лабораторних технологій для оцінки придатності сполук для лікування гіперпроліферативних захворювань, більш бажано раку, за допомогою стандартних тестів на токсичність та фармакологічних аналізів для визначення вищезазначених умов лікування у свавців, та шляхом порівняння цих результатів із результатами відомих активних інгредієнтів або лікарських засобів, що використовують для лікування зазначених станів, може бути легко визначена ефективна доза сполуки даного винаходу для лікування кожного бажаного стану. Кількість активного інгредієнта, що вводять для лікування одного з цих станів, може сильно різнитись залежно від певної сполуки та використаної дозованої одиниці, шляху введення, тривалості лікування, віку та статі пацієнта, що лікують, та природи та поширення хвороби, що лікують.

Загальна кількість активного інгредієнта зазвичай знаходиться в діапазоні від приблизно 0,001 мг/кг до приблизно 500 мг/кг маси тіла на добу, зокрема від приблизно 0,001 мг/кг до приблизно 200 мг/кг маси тіла на добу, та більш бажано від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 50 мг/кг маси тіла на добу. Клінічно придатні графіки дозування знаходяться в діапазоні від 1-3 рази на добу до 1 разу кожні 4 тижні. Окрім цього, є можливість здійснювати "канікули від ліків", коли пацієнт не отримує лікарського засобу протягом певного періоду часу, що надає перевагу у загальному балансі між фармакологічним ефектом та толерантністю. Дозована одиниця може містити від приблизно 0,5 мг до приблизно 1500 мг активного інгредієнта, та може бути введена один або більше раз на добу, або менше ніж раз на добу. Середня добова доза для введення шляхом ін'єкції, включаючи внутрішньовенні, внутрішньом'язові, підшкірні та парентеральні ін'єкції, та застосування інфузії, бажано становить від 0,01 до 200 мг/кг загальної маси тіла. Середня добова доза при ректальному введенні бажано становить від 0,01 до 200 мг/кг загальної маси тіла. Середня добова доза при вагінальному введенні бажано становить від 0,01 до 200 мг/кг загальної маси тіла. Середня добова доза при місцевому введенні бажано становить від 0,1 до 200 мг, що вводять 1-4 рази на добу. При трансдермальному введенні для підтримки біжної концентрації ліків, бажано добова доза становить 0,01-200 мг/кг. Середня добова доза при інгаляції бажано становить від 0,01 до 100 мг/кг загальної маси тіла. При оральному введенні режим дозування може бути 1 або 2 або 3 рази на добу, та діапазон дози як наведено вище.

Звісно конкретна вихідна та подільші дози для кожного пацієнта будуть різнитись залежно від природи та важкості стану, що буде визначати лікар, залежно від активності конкретної сполуки, віку та загального стану здоров'я пацієнта, тривалості введення, шляху введення, швидкості виведення лікарського засобу, комбінацій лікарських засобів тощо. Бажаний шлях лікування та кількість доз сполуки діного винаходу або її фармацевтично прийнятної солі або естеру, або її композиції буде

визначатись фахівцем у галузі, використовуючи відомі тести для лікування.

ПРИКЛАДИ

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ РОЗДІЛ

Форми ЯМР піків зазначають по мірі їх появи у спектрі, можливі ефекти вищого порядку не враховували.

Дані ¹H-ЯМР вибраної сполуки наведені у вигляді переліку піків ¹H-ЯМР. В цих даних, для кожного сигналу піку значення δ наводять у млн. ч., після наведення інтенсивності сигналу у круглих дужках. Значення δ інтенсивності пар від різних піків розділені комами. Таким чином, перелік піків описано за загальною формою: δ_1 (інтенсивність₁), δ_2 (інтенсивність₂), ..., δ_i (інтенсивність_i), ..., δ_n (інтенсивність_n).

Інтенсивність точного сигналу корелює із висотою (у см) сигналу у роздрукованому ЯМР спектрі. При порівнянні із іншими сигналами, ці дані корелюють із реальними співвідношеннями інтенсивності сигналів. У випадку широких сигналів, показують більше ніж один пік, або центр сигналу поряд із їх відносною інтенсивністю, порівняно із найбільш інтенсивним сигналом відображеним у спектрі. Перелік піків ¹H-ЯМР є однаковим із класичною роздруківкою ¹H-ЯМР, та таким чином зазвичай містить всі піки, перелічені у класичній розшифровці ЯМР. Більше того, подібно до класичних ¹H-ЯМР роздруківок, переліки піків можуть показувати сигнали розчинника, сигнали стереоізомерів певної сполуки, піки домішок, ¹³C сателітні піки та/або бокові полоси обертання. Піки стереоізомерів, та/або піки домішок зазвичай відображаються із меншою інтенсивністю, порівняно із піками бажаної сполуки (наприклад, із чистотою >90 %). Такі стереоізомери та/або домішки можуть бути типовими для конкретного процесу одержання, та таким чином їх піки можуть допомогти визначити відновлення процесу одержання на основі "відбитків пальців побічних продуктів". Експерт, який рахує піки бажаної сполуки за відомими способами (MestReC, ACD симуляція, або шляхом застосування емпірично розраховані очікувані результати), може виділити піки бажаної сполуки, необов'язково використовуючи додаткові фільтри інтенсивності. Така операція є подібною до підставки піків у класичній ¹H-ЯМР розшифровці. Детальний опис даних ЯМР у вигляді переліку піків можна знайти у публікації "Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications" (посилання <http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>, № опису у базі даних 605005, 2014, 1 серпня 2014). У способі підставлення піків, як описано у описі № 605005, параметр "мінімальна висота" може бути встановлена в діапазоні 1 % - 4 %. Однак, залежно від хімічної структури та/або концентрації вимірюваної сполуки може існувати необхідність встановити параметр "мінімальна висота" <1 %.

Хімічні назви надавали, використовуючи програмне забезпечення ACD/Name від ACD/Labs. У деяких випадках загально прийняті назви комерційно наявних реагентів використовували замість назв, генерованих ACD/Name.

Наступна таблиця 1 наводить перелік аббревіатур, використаних у цьому розділі та у розділі Приклади, оскільки далі по тексту їх визначення не наводиться. Інші аббревіатури мають загально прийняті значення, відомі фахівцям у галузі.

Таблица 1

Аббревіатури

[α]	Значення питомого обертання
EtOH	Етанол
THF	Тетрагідрофуран
DAD	детектор діодних променів
δ	ЯМР зсув у млн. ч.
д	дублет (панель сполучення ЯМР)
DMCO	диметилсульфоксид
M	Молярна або молекулярна маса
ESI	Електро-спрей іонізація (MS)
LiHMDS	літію 1,1,1,3,3,3-гаксаметилдисилазан-2-ід
PX-MC	Рідинна Хроматографія із Масспектрометрією
м	мультиплет (Панель сполучення ЯМР)
MC	Масспектрометрія
МГц	мегагертц
ЯМР	Ядерно-магнітний резонанс
к	квартет (Панель сполучення ЯМР)
R _t , Rt	Час утримання
К.т.	кімнатна температура
с	синглет (Панель сполучення ЯМР)
т	триплет (Панель сполучення ЯМР)

ВЕРХ	Високоєфективна Рідинна Хроматографія
УФ	ультрафіолет
WL	Довжина хвилі
DIPEA	N,N-діізопропілетиламін
ВЕРХ-МС	Високоєфективна Рідинна Хроматографія - Мас-спектроскопія
pH	Потенціал водню
MTBE	Метил трет-бутиловий етер
EtOAc, EA	Етилацетат
MeCN, ACN	Ацетонітрил
Et	Етил
Me	Метил
Pr	Пропіл
АМС	Автоматична медична хімія
DMF	Диметилформамід
MeOH	метанол
HOAc	Оцтова кислота
PE	Петролейний етер
DCM	дихлорметан
J	Константа сполучення (у спектрі ЯМР)
NaOMe	натрію метоксид
NaOEt	натрію етоксид
HCl	соляна кислота, хлорид водню
Вод.	водний
Pd/C	Паладій на вуглеці
IPA	Ізопропіловий спирт
об.:об.	Об'ємне співвідношення

Різні аспекти винаходу, описані у цій заявці проілюстровані наступними Прикладами, які не обмежують винахід жодним чином.

Приклади експериментів, описані у даному документі, ілюструють даний винахід, проте не обмежують його.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ РОЗДІЛ - ЗАГАЛЬНА ЧАСТИНА

Всі реагенти, синтез яких не описано у експериментальній частині, є або комерційно наявними, або є відомими сполуками, або можуть бути отримані з відомих сполук відомими у галузі способами.

Сполуки та проміжні сполуки, одержані за Способами винаходу можуть потребувати очистки. Очистка органічних сполук є відомою для фахівців у галузі, та очистка однієї сполуки може здійснюватись кількома шляхами. У деяких випадках, очистка може бути непотрібною. У деяких випадках, сполуки можуть бути очищені кристалізацією. У деяких випадках, домішки видаляють, використовуючи придатний розчинник. У деяких випадках, сполуки можуть бути очищені хроматографією, зокрема, флеш колоночною хроматографією, використовуючи, наприклад, попередньо запаковані картриджі із силікагелем, наприклад, картриджі Biotage SNAP KP-Sil® або KP-NH® у комбінації із автоочисною системою Biotage (SP4® або Isolera Four®) та елюентами, такими як, наприклад, градієнти гексане/етилацетат або DCM/метанол. У деяких випадках, сполуки очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком, використовуючи, наприклад, автоочисник Waters, оснащений детектором діодних променів та/або онлайн електроспрей іоназичієм мас-спектрометром у комбінації із придатною попередньо заповненою колонкою зворотної фази та елюентами, такими як, наприклад, градієнти води та ацетонітрилу, що можуть містити добавки, такі як, наприклад, трифтороцтова кислота, мурашина кислота або водний розчин аміаку.

У деяких випадках, вищеописані способи очистки можуть дати ті сполуки даного винаходу, які проявляють достатню лужну або кислотну функціональність у формі солі, так як, наприклад, у випадку сполуки даного винаходу, що є достатньо основною, трифторацетат або форміат, наприклад, або у випадку сполуки даного винаходу, що є достатньо кислотною, сіль амонію, наприклад. Сіль цього типу може бути перетворена на вільну основу або кислоту, відповідно, різними відомими у галузі способами, або можуть використовуватись як солі у подальших біологічних аналізах. Потрібно розуміти, що конкретна форма (наприклад, сіль, вільна основа тощо) сполуки даного винаходу є виділеною та як описано у даному документі необов'язково є єдиною формою в якій вказана сполука може застосовуватись у біологічному дослідженні для одержання кількісних характеристик біологічної активності.

Стандартні процедури ВЕРХ-МС

Аналітичну ВЕРХ-МС здійснювали як описано нижче. Маси (м/з) зазначали від позитивної електро-

спрей іонізації, доки не зазначену негативну (ESI-). У більшості випадків використовували Спосіб 1. Якщо не цей спосіб, тоді зазначали інший.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ РОЗДІЛ – ОСНОВНІ ПРОЦЕДУРИ

Аналітичні способи РХ-МС:

Спосіб 1:

Пристрій: Waters Acquity UPPX-MC SingleQuad; колонка: Acquity BEPX BEH C18 1,7 мкм, 50 × 2,1 мм; елюент А: вода + 0,1 об. % мурашина кислота (99 %), елюент В: ацетонітрил; градієнт: 0-1,6 хв. 1-99 % В, 1,6-2,0 хв. 99 % В; потік 0,8 мл/хв.; температура: 60 °С; DAD скан: 210-400 нм.

Спосіб 2:

Пристрій: Waters Acquity UPPX-MC SingleQuad; Колонка: Acquity BEPX BEH C18 1,7 мкм, 50 × 2,1 мм; елюент А: вода + 0,2 об. % водний розчин аміаку (32 %), елюент В: ацетонітрил; градієнт: 0-1,6 хв. 1-99 % В, 1,6-2,0 хв. 99 % В; потік 0,8 мл/хв.; температура: 60 °С; DAD скан: 210-400 нм.

Спосіб 3:

Пристрій: SHIMADZU LCMC - UFLC 20-AD-LCMC 2020 MC детектор; Колонка: Waters Atlantis dC18 3 мкм, 2,1 × 100 мм; елюент А: вода + 0,1 % мурашина кислота (об./об.), елюент В: ацетонітрил + 0,1 % мурашина кислота (об./об.); градієнт: 0-5,00 хв. 5-100 % В 5,00-5,40 хв. 100 % В; потік: 0,6 мл/хв.; температура: 40 °С; PDA скан: 210-420 нм.

Спосіб 4:

Пристрій: Waters Acquity BEPXMС SingleQuad; Колонка: Phenomenex Kinetix-ХВ C18 1,7мкм, 2,1 × 100 мм; елюент А: вода + 0,1 % мурашина кислота (об./об.), елюент В: ацетонітрил + 0,1 % мурашина кислота (об./об.); градієнт: 0-5,30 хв. 5-100 % В, 5,30-5,80 хв. 100 % В; потік: 0,6 мл/хв.; температура: 40 °С; PDA скан: 200-400 нм.

Спосіб 5:

Тандем Рідинна Хроматографія/Масспектрометрія (РХ/МС) здійснювали на сепараційному модулі Waters 2795 та масдетекторі 3100 з колонкою Waters Symmetry C18 (3,5 мкм, 4,6 × 100 мм) з градієнтом 0-100 % CH₃CN у воді протягом 2,5 хв. з постіною 0,1 % мурашиною кислотою.

Способи препаративної РХ-МС:

Доки не зазначено протилежне, сполуки очищали, використовуючи мас-ініційовану препаративна ВЕРХ з УФ датчиком (Автоматична система очистки Waters; Колонка: Waters XBridge C18 5μ 100 × 30 мм; DAD скан: 210-400 нМ, потік: 150 мл/хв.) або препаративну ВЕРХ з УФ датчиком (насос: Labomatic HD-5000 або HD-3000, головка HDK 280, градієнтний модуль низького тиску ND-B1000; ручний кран дозатор: Rheodyne 3725i038; детектор: Knauer Azura UVD 2,15; колектор: Labomatic Labocol Vario-4000; колонка: Chromatorex RP C-18 10 мкм, 125 × 30 мм, потік: 70 мл/хв.)

Кислотні умови: Елюент А: вода + 0,1 об. % мурашина кислота, Елюент В: ацетонітрил + 0,1 об. % мурашина кислота;

Лужні умови: Елюент А: вода + 0,2 Об. % водний розчин аміаку (32 %), Елюент В: ацетонітрил;

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ РОЗДІЛ - ОСНОВНІ ПРОЦЕДУРИ

Основні деталі

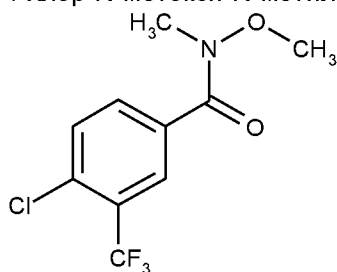
Всі реакції здійснювали в атмосфері азоту (N₂). Всі реагенти та розчинники постачали з комерційних джерел та використовували у незмінному вигляді. Спектр ядерно-магнітного резонансу (ЯМР) записували на спектрометрі Bruker (300 або 400 МГц ¹H, 75 або 101 МГц ¹³C). Хімічні зсуви протонів та вуглецю записували у млн. ч. (δ) з посиланням на розчинник ЯМР. Дані доповідали наступним чином: хімічні зсуви, мультиплетність (ш = широкий, с = синглет, д = дублет, т = триплет, к = квартет, м = мультиплет; констант(и) сполучення у Гц). Флеш-хроматографію здійснювали, використовуючи 40-60 мкм Силікагель (60 Å меш) на Teledyne Isco Combiflash Rf або

Biotage Isolera. Аналітичну тонко-шарову хроматографію (ТШХ) здійснювали на EM Reagent 0,25 мм силікагель 60-F планшетах.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ РОЗДІЛ - ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ

Проміжна сполука 1

4-хлор-N-метокси-N-метил-3-(трифторметил)бензамід



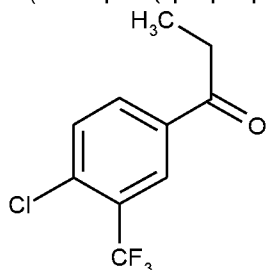
Суміш 15 г (66,7 ммоль) 4-хлор-3-трифторметил бензойної кислоти (CAS 1737-36-6) у 100 мл DCM охолоджували на крижаній бані перед додаванням 6,73 мл (80 ммоль) оксалілхлорида та краплі DMF.

Реакційну суміш перемішували протягом ночі, нагрівали до кімнатної температури перед концентруванням та додаванням CHCl_3 , після чого концентрували (двічі) для видалення оксалілхлорид. Неочищений продукт розчиняли у 100 мл CH_2Cl_2 . В окремій колбі, 7,14 г N, O-диметилгідроксиламіну HCl (73,3 ммоль) додавали до 100 мл CH_2Cl_2 та 37 мл Et_3N (266 ммоль). Після перемішування протягом 15 хв., суміш фільтрували та додавали до розчину хлорангідриду та суміш перемішували 3 доби. Після цього реакційну суміш переносили у сортувальну воронку та CH_2Cl_2 промивали водою, після цього водним розчином NaHCO_3 , перед висушуванням та концентруванням до олії. Хроматографія з 0-20 % EtOAc у гексані дала 14,1 г вказаної у заголовку сполуки у вигляді олії (79 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,08 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,85 (дд, $J=8,1, 1,8$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,39 (с, 3H). Масс 268 ($\text{M}+1$) $^+$.

Проміжна сполука 2

1-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)пропан-1-он

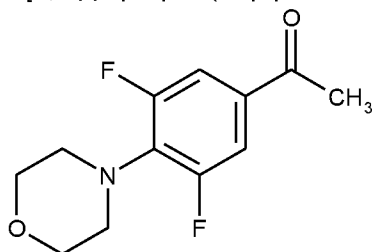


4-хлор-N-метокси-N-метил-3-(трифторметил)бензамід (14,1 г, 52,6 ммоль, проміжна сполука 1) розчиняли у 200 мл THF та охолоджували на крижаній бані перед додавання краплями 44 мл 3 M розчину EtMgBr (132 ммоль, етер). Після завершення додавання крижану баню убрали та реакційну суміш перемішували протягом 3 годин перед охолодженням на крижаній бані та гасінням розчином NH_4Cl . Суміш переносили у сортувальну воронку, та додавали EtOAc та воду. Органічний шар розділяли та висушували та концентрували до коричневої твердої речовини. Хроматографія з 0-10 % EtOAc у гексані дала 10,1 г продукту у вигляді білої твердої речовини (81 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,29 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,08 (дд, $J=8,3, 1,9$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,03 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,27 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -62,87.

Проміжна сполука 3

1-[3,5-Дифтор-4-(морфолін-4-іл)феніл]етанон



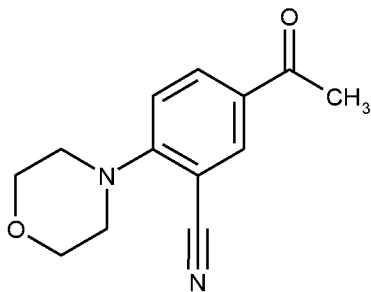
Розчин морфоліну (480 мкл, 5,6 ммоль) та 1-(3,4,5-трифторфеніл)етанон (440 мг, 2,53 ммоль, CAS 220141-73-1) у N, N-діізопропілетиламіні (660 мкл, 3,8 ммоль) перемішували при 100 °C протягом ночі. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, розводили водою та тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази концентрували в вакуумі з одержанням 560 мг (42 % вихід) бажаної вказаної у заголовку сполуки, яку використовували на наступній стадії без подальшої очистки.

PX-МС (Спосіб 1): Ч.у. = 1,06 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 242 [$\text{M}+1$] $^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ [млн.ч.]: 2,491 (4,95), 2,496 (10,90), 2,500 (16,00), 2,505 (11,73), 2,509 (5,31), 2,597 (0,55), 3,224 (1,82), 3,230 (1,81), 3,236 (2,59), 3,244 (1,94), 3,247 (2,03), 3,328 (4,68), 3,681 (3,37), 3,693 (3,40), 3,705 (3,03), 7,584 (2,54), 7,587 (1,37), 7,589 (1,06), 7,609 (1,43), 7,612 (2,54).

Проміжної сполуки 4

5-Ацетил-2-(морфолін-4-іл)бензонітрил

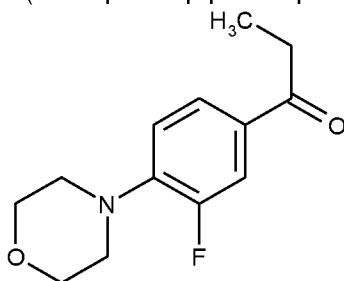


Розчин морфоліну (5,3 мл) та 5-ацетил-2-фторбензонітрилу (2,00 г, 12,3 ммоль CAS: 288309-07-9) у N, N-діізопропілетиламіні (6,4 мл) перемішували при 100 °С протягом ночі. Для виділення продукту реакції, реакційну суміш концентрували в вакуумі, розводили водою та тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази концентрували в вакуумі, з одержанням 3,00 г (кільк.) бажаної вказаної у заголовку сполуки, яку використовували на наступній стадії без подальшої очистки.

PX-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,90 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 231 $[M+H]^+$

Проміжна сполука 5

1-(3-Фтор-4-морфолінофеніл)пропан-1-он

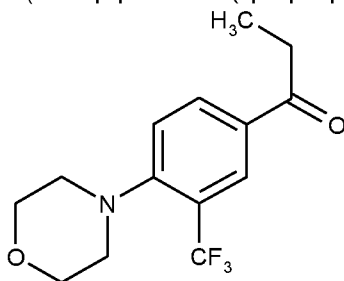


До колби об'ємом 1 л з одним горлом додавали 40 г 3,4-дифторпропіофенону (235 ммоль, CAS 23384-72-7), 400 мл CH_3CN , 250 мл морфоліну (2,86 моль), та 50 мл DIPEA (360 ммоль) та розчин нагрівали при 100 °С протягом ночі. Наступного дня реакційну суміш охолоджували та концентрували. Суміш розчиняли у CH_2Cl_2 та кілька разів промивали водою, потім сольовим розчином, та висушували ($MgSO_4$), фільтрували та концентрували. Більшу частину неочищеного продукту розчиняли у прибіл. 1 л гарячого гексана, та охолоджували протягом ночі. Під час фільтрування, більша частина кристалів знаходилась у вихідних розчинах. Вихідні розчини концентрували та повторно кристалізували з гексану. Загалом одержували 52,5 г сухої білої твердої речовини (94 %).

^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,72 (дд, $J=8,4$, 1,9 Гц, 1H), 7,66 (дд, $J=14,0$, 2,0 Гц, 1H), 6,93 (т, $J=8,5$ Гц, 1H), 3,94 - 3,85 (м, 4H), 3,26 - 3,17 (м, 4H), 2,94 (к, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,23 (т, $J=7,3$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ -121,48. МС: 238 $[M+H]^+$

Проміжної сполуки 6

1-(4-Морфоліно-3-(трифторметил)феніл)пропан-1-он

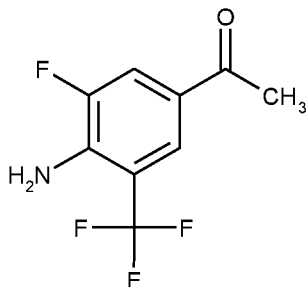


Розчин 10 г 1-(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)пропан-1-ону (45 ммоль, CAS 239107-27-8), 40 мл морфоліну (450 ммоль) та 16 мл DIPEA (90 ммоль) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом ночі. Наступного дня додавали ще 20 мл морфоліну та 10 мл DIPEA, та нагрівання продовжували кілька годин перед охолодженням та концентруванням. Воду додавали до неочищеної реакційної суміші, яку потім промивали кілька раз CH_2Cl_2 , об'єднані CH_2Cl_2 шари промивали сольовим розчином, висушували та концентрували. Хроматографія з 0-20 % EtOAc у гексані дала 6,0 г продукту у вигляді білої твердої речовини (46 %).

^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,25 (с, 1H), 8,13 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,87 (с, 4H), 3,05 (с, 4H), 3,02 - 2,95 (м, 2H), 1,25 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ -60,02. МС: 288 $(M+1)^+$.

Проміжна сполука 7

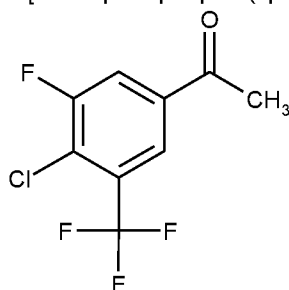
1-[4-аміно-3-фтор-5-(трифторметил)феніл]етан-1-он



До розчину 4-бром-2-фтор-6-(трифторметил)бензоламіну (21,60 г, 83,7 ммоль, CAS 875664-46-3) у 250 мл 1,4-діоксана додавали трибутил(1-етоксивиніл)станан, 45,35 г (125,6 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0), 4,84 г (4,19 ммоль). Отриману суміш перемішували при 120 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, додавали 100 мл розчину хлорводневої кислоти (1 М). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом наступних 4 годин. Після завершення реакції, реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, водою та висушували над безводним сульфатом натрію. Розчинник видаляли у вакуумі, та залишок очищали на силікагелевій хроматографічній колонці (РЕ/ЕА=5:1) з одержанням 16,00 г (69,8 %) продукту у вигляді жовтої твердої речовини. МС(ІЕРпоз): m/z = 222 (M+H)+.

Проміжна сполука 8

1-[4-хлор-3-фтор-5-(трифторметил)феніл]етан-1-он

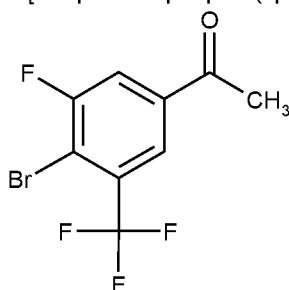


До розчину 1-[4-аміно-3-фтор-5-(трифторметил)феніл]етан-1-ону (15,80 г, 71,4 ммоль, проміжної сполуки 7) у 200 мл ацетонітрилу додавали хлорид міді(II), 12,49 г (92,9 ммоль), трет-бутил нітрит, 9,58 г (92,9 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після завершення реакції, додавали крижану воду та отриману суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали насиченим розчином хлориду амонію, сольовим розчином та висушували над безводним сульфатом натрію. Розчинник видаляли у вакуумі, залишок очищали на силікагелевій хроматографічній колонці (етилацетат: петролейний етер = 1: 20) з одержанням 16,0 г (83,8 %) продукту у вигляді жовтої олії.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [млн. ч.] = 8,26 (д, 1H), 8,07 (с, 1H), 2,65 (с, 3H)

Проміжна сполука 9

1-[4-Бром-3-фтор-5-(трифторметил)феніл]етан-1-он

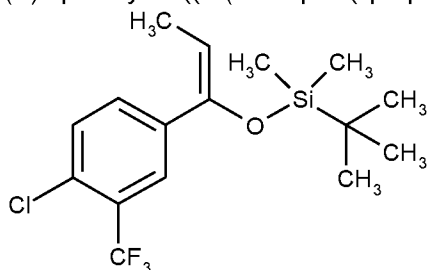


До розчину 1-(4-аміно-3-фтор-5-(трифторметил)феніл)етанону, 15,00 г (67,8 ммоль, проміжної сполуки 7), бромтрихлорметан, 26,90 г (135,7 ммоль), та нітрит натрію, 23,40 г (339,1 ммоль), у 300 мл дихлорметан/вода (об.:об. = 1:1) додавали НОАс, 81,46 г (1,4 моль), однією порцією. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після завершення реакції, реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, вода та висушували над безводним сульфатом натрію. Розчинник видаляли у вакуумі, та залишок очищали на силікагелевій хроматографічній колонці (РЕ/ЕА=10:1) з одержанням 16,70 г (86 %) продукту у вигляді жовтої олії.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ [млн. ч.] = 8,09-8,03 (м, 1H), 7,86 (дд, 1H), 2,64 (с, 3H)

Проміжна сполука 10

(Е)-трет-бутил((1-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)проп-1-ен-1-іл)окси)диметилсилан

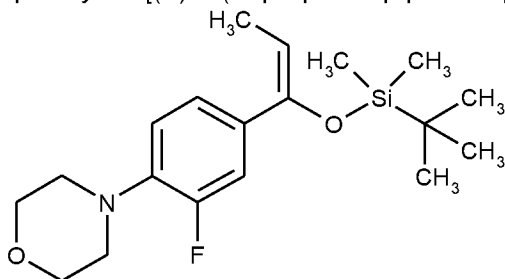


1-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)пропан-1-он (10,1 г, 42,6 ммоль, проміжна сполука 2) розчиняли у 80 мл THF та охолоджували на сухій крижаній бані перед додаванням 42,6 мл (42,6 ммоль) 1 N гексаметилдисилазан літію (у THF). Через годину, розчин 6,42 г трет-бутилдиметилсилану (42,6 ммоль) у 10 мл THF краплями додавали та реакційну суміш перемішували, нагрівали до кімнатної температури. Через 3 доби, реакційну суміш концентрували та додавали гексан, та суміш перемішували 30 хв. перед фільтруванням та концентруванням. Хроматографія з гексаном на силікагелі, попередньо підготовленому з Et₃N, дала 11,2 г продукту (75 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,80 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,33 (к, J=6,9 Гц, 1H), 1,77 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,02 (с, 9H), 0,00 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -62,68.

Проміжна сполука 11

трет-бутил-[(Е)-1-(3-фтор-4-морфоліно-феніл)проп-1-енокси]-диметил-силан

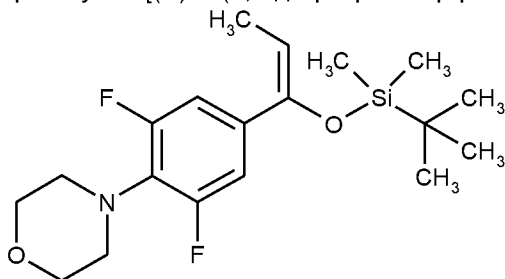


Розчин 749 мг (3,16 ммоль) 1-(3-фтор-4-морфолінофеніл)пропан-1-ону (проміжної сполуки 5) розчинений у 10 мл THF, охолоджували на сухій крижаній бані при -78 °С та до неї додавали 3,16 мл (3,16 ммоль) 1 N THF розчину LiHMDS. Після перемішування з охолодженням протягом години, додавали розчин 476 мг (3,16 ммоль) трет-бутилдиметилсиліл хлориду (tBDMSCl) розчинений у 2 мл THF, та розчин перемішували протягом ночі, нагрівали до кімнатної температури. Через 2 доби, додавали приблизно 50 мл гексану, суміш фільтрували над короткою пробкою силікагелю, попередньо обробленого певною кількістю Et₃N у гексані. Елюювання з гексаном та 5 % EtOAc у гексані давало 670 мг чистої олії (60 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,19 - 7,09 (м, 2H), 6,86 (т, J=8,6 Гц, 1H), 5,16 (к, J=6,7 Гц, 1H), 3,95 - 3,80 (м, 4H), 3,17 - 3,05 (м, 4H), 1,73 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,01 (с, 9H), 0,00 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -123,51.

Проміжна сполука 12

трет-бутил-[(Е)-1-(3,5-дифтор-4-морфоліно-феніл)проп-1-енокси]-диметил-силан

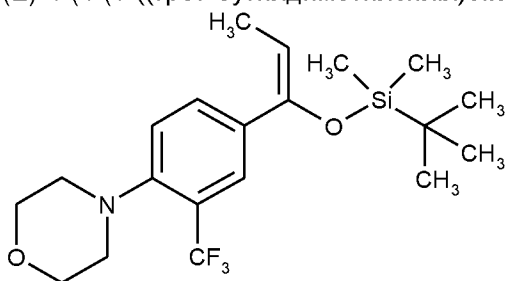


Розчин 2,20 г (8,61 ммоль) 1-(3,5-дифтор-4-морфолінофеніл)пропан-1-ону (проміжної сполуки 3) розчиняли у 20 мл THF та охолоджували на крижаній бані при -78 °С. До цієї суміші додавали 8,61 мл (8,61 ммоль) 1 N (THF) розчину LiHMDS. Розчин перемішували охолоджуючи протягом години перед додаванням 1,29 г (8,61 ммоль) TBDMSCl, розчиняли у 10 мл THF, та крижану баню убрали та перемішування продовжували протягом ночі. Наступного дня додавали гексан та суміш фільтрували над короткою пробкою силікагелю, попередньо обробленого Et₃N у гексані. Елюювання з гексаном та 5 % EtOAc у гексані дало 2,94 г продукту (89 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,94 (д, J=10,4 Гц, 2H), 5,20 (к, J=6,8 Гц, 1H), 3,90 - 3,74 (м, 4H), 3,22 (с, 4H), 1,73 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,02 (с, 9H), 0,02 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -120,79.

Проміжна сполука 13

(E)-4-(4-(1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)проп-1-ен-1-іл)-2-(трифторметил)феніл)морфолін

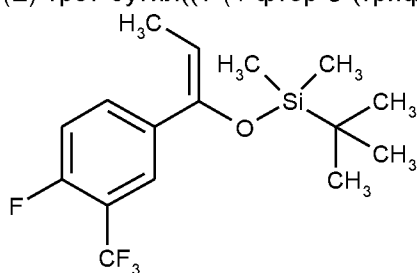


Розчин 5,00 г (17,4 ммоль) 1-(4-морфоліно-3-(трифторметил)феніл)пропан-1-ону (проміжної сполуки 6) розчиняли у 30 мл THF та охолоджували на крижаній бані при -78 °С. Туди додавали 17,4 мл (17,4 ммоль) 1 N (THF) розчину LiHMDS. Розчин перемішували охолоджуючи протягом години перед додаванням 2,62 г (17,4 ммоль) TBDMSCl, розчиняли у 5 мл THF, та крижану баню убрали та перемішування продовжували протягом ночі. Наступного дня додавали приблизно 200 мл гексану та суміш перемішували декілька годин перед фільтруванням та концентруванням. Хроматографія з 0-10 % EtOAc у гексані на колонці, попередньо обробленій Et₃N дала 4,87 г продукту у вигляді чистої олії (70 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,74 (с, 1H), 7,60 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,28 (д, J=7,0 Гц, 1H), 5,27 (к, J=6,6 Гц, 1H), 3,85 (с, 4H), 2,95 (с, 4H), 1,76 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,02 (с, 9H), -0,00 (с, 6H).

Проміжна сполука 14

(E)-трет-бутил((1-(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)проп-1-ен-1-іл)окси)диметилсилан

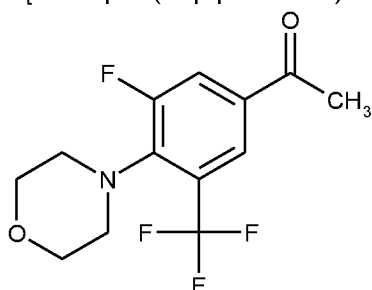


Розчин 4-фтор-3-трифторметилпропіофенону (12 г, 55 ммоль, CAS 239107-27-8) розчиняли у 60 мл THF та охолоджували на сухій крижаній бані перед додаванням 60 мл (60 ммоль) 1 N гексаметилдисилазану літію (у THF). Через годину, розчин 9,0 г трет-бутилдиметилсилану (60 ммоль) краплями додавали у 15 мл THF та реакційну суміш перемішували, нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Наступного дня, реакційну суміш концентрували та перемішували у 500 мл гексану протягом 30 хв. перед фільтруванням та концентруванням. Хроматографія з гексаном на силікагелі, попередньо підготовленому Et₃N, дала 15,3 г продукту (84 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,71 (дд, J=6,9, 2,1 Гц, 1H), 7,62 (ддд, J=7,3, 4,7, 2,2 Гц, 1H), 7,13 (т, J=9,4 Гц, 1H), 5,26 (к, J=6,9 Гц, 1H), 1,76 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,02 (с, 9H), -0,00 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -61,49 (д, J=12,7 Гц), -116,85 (к, J=12,8 Гц).

Проміжна сполука 15

1-[3-Фтор-4-(морфолін-4-іл)-5-(трифторметил)феніл]етан-1-он

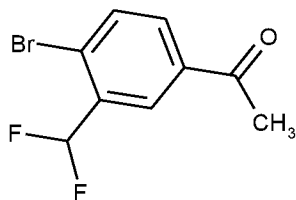


До розчину 1-(4-бром-3-фтор-5-(трифторметил)феніл)етанону, 16,00 г (56,1 ммоль, проміжної сполуки 9, у 300 мл толуолу додавали морфолін, 9,78 г (112,3 ммоль), карбонату цезію, 54,87 г (168,4 ммоль), тріс(дифенілдіенацетон)дипаладію, 2,57 г (2,8 ммоль), та 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтален, 1,75 г (2,8 ммоль). Отриману суміш перемішували при 80 °С протягом ночі в атмосфері азоту. Після охолодження до кімнатної температури, додавали воду, та екстрагували етилацетатом.

Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, та висушували над безводним сульфатом натрію, розчинник видаляли у вакуумі, та залишок очищали на силікагелевій хроматографічній колонці (PE/EA=5:1) з одержанням 10,10 г (58 %) продукту у вигляді жовтої олії. MS(ІЕРпоз): $m/z = 292$ ($M+H$)⁺.

Проміжна сполука 16

1-[4-Бром-3-(дифторметил)феніл]етан-1-он

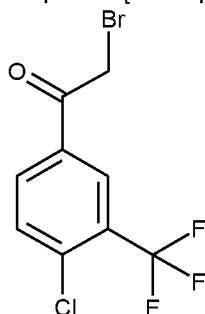


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно проміжній сполуці 7 з 1-бром-4-йодо-2-(трифторметил)бензолу (CAS 1261496-16-5).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [млн. ч.] = 8,18-8,10 (м, 1H), 8,07-8,00 (м, 1H), 8,00-7,90 (м, 1H), 7,40-7,03 (м, 1H), 2,63 (с, 3H)

Проміжна сполука 17

2-Бром-1-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]етанон

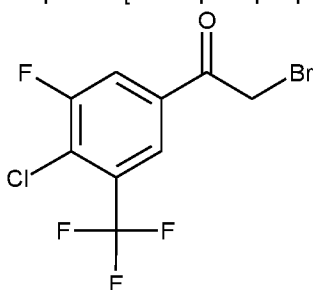


1-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]етанон (3,76 г, 16,9 ммоль, CAS 129825-11-2) розчиняли у оцтовій кислоті (15,5 мл), та додавали бром (870 мкл, 17 ммоль) та бромоводень (46 мкл, 840 мкмоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш виливали у крижану воду, доводять до рН 5 водним розчином гідрокарбонату натрію, коричневий осад відфільтровували, промивали водою та висушували, з одержанням 3,50 г неочищеної вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,29 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 301$ [$M+H$]⁺

Проміжна сполука 18

2-Бром-1-[4-хлор-3-фтор-5-(трифторметил)феніл]етан-1-он

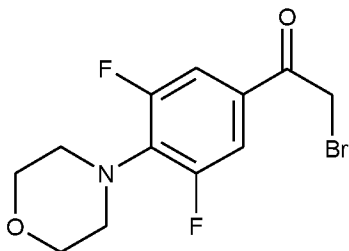


До розчину 1-[4-хлор-3-фтор-5-(трифторметил)феніл]етан-1-ону (15,00 г, 62 ммоль, Проміжної сполуки 8) у 300 мл НОАс додавали бромводневу кислоту, 0,03 г (0,3 ммоль), бром, 8,97 г (56,1 ммоль), Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після завершення реакції, додавали крижану воду та отриману суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином та висушували над безводним сульфатом натрію. Розчинник видаляли у вакуумі з одержанням 18 г (неочищеного) продукту у вигляді жовтої олії.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [млн. ч.] = 8,43-8,35 (м, 1H), 8,23-8,14 (м, 1H), 5,07 (с, 2H)

Проміжна сполука 19

2-Бром-1-[3,5-дифтор-4-(морфолін-4-іл)феніл]етанон

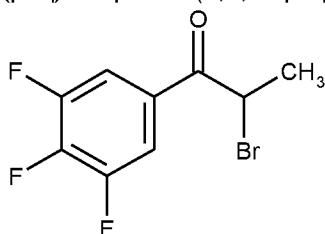


1-[3,5-дифтор-4-(морфолін-4-іл)феніл]етанон (540 мг, 2,24 ммоль, проміжної сполуки 3) розчиняли у оцтовій кислоті (5,3 мл) та додавали бром (120 мкл, 2,2 ммоль) та бромоводень (13 мкл, 48 % чистота, 110 мкмоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш виливали у крижану воду, доводили до pH 5 водним розчином гідрокарбонату натрію. Жовтий осад відфільтровували, промивали водою та висушували, з одержанням 580 мг (81 % вихід) неочищеної вказаної у заголовку сполуки.

PX-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,18 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 320 $[M+H]^+$

Проміжна сполука 20

(рац)-2-Бром-1-(3,4,5-трифторфеніл)пропан-1-он



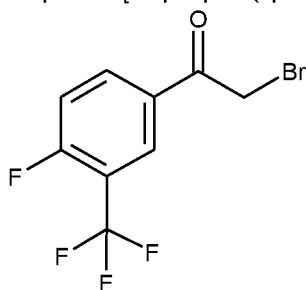
1-(3,4,5-трифторфеніл)пропан-1-он (1,48 г, 7,87 ммоль, CAS 220227-74-7) розчиняли у оцтовій кислоті (15 мл) та додавали бром (410 мкл, 7,9 ммоль) та бромоводень (89 мкл, 790 мкмоль, 48 % чистота). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш виливали у крижану воду, доводять до pH 5 водним розчином гідрокарбонату натрію та водну фазу екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу концентрували в вакуумі, з одержанням 1,6 г (кільк.) неочищеної вказаної у заголовку сполуки.

PX-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,33 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = маса не виявлена.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ млн. ч. 1,78 (д, $J=6,34$ Гц, 3 H) 5,85 (к, $J=6,59$ Гц, 1 H) 7,88-8,06 (м, 2 H).

Проміжна сполука 21

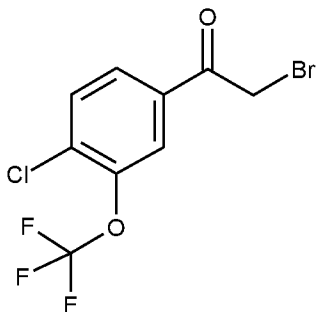
2-Бром-1-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]етанон



1-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]етанон (380 мкл, 100 % чистота, 2,4 ммоль, CAS 208173-24-4) розчиняли у оцтовій кислоті (3,7 мл) при кімнатній температурі. Бром (120 мкл, 100 % чистота, 2,4 ммоль) краплями додавали у реакційну суміш, яку перемішували протягом ночі, її колір змінювався з коричневого на оранжевий. Суміш концентрували при пониженому тиску та використовували як неочищений матеріал на наступній стадії.

Проміжна сполука 22

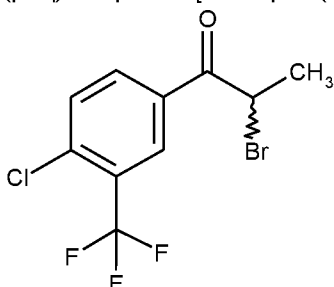
2-Бром-1-[4-хлор-3-(трифторметокси)феніл]етанон



1-[4-хлор-3-(трифторметокси)феніл]етанон (2,28 г, 9,56 ммоль, CAS 886501-62-8) розчиняли у оцтовій кислоті (5,0 мл, 87 ммоль) при кімнатній температурі. Бром (490 мкл, 9,6 ммоль) та бромоводневу кислоту (54 мкл, 48 % чистота, 480 мкмоль) краплями додавали у реакційну суміш, яку перемішували протягом ночі, її колір змінювався з коричневого на оранжевий. Суміш очищали на крижаній воді, доводили до pH 5 водним розчином карбонату натрію та тричі екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази концентрували при пониженому тиску та одержували у вигляді неочищеного матеріалу (2,80 г, 92 % вихід).

Проміжна сполука 23

(рац)-2-Бром-1-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]пропан-1-он

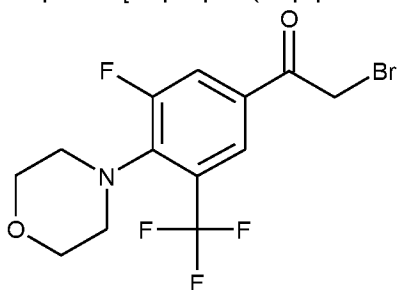


1-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]пропан-1-он (500 мг, 2,11 ммоль, Проміжної сполуки 2) розчиняли у оцтовій кислоті (5 мл), та додавали бром (109 мкл, 2,11 ммоль) та бромоводень (23,9 мкл, 0,21 ммоль, 48 % чистота). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при к. т. Потім реакційну суміш виливали у крижану воду, доводять до pH 5 насиченим водним NaHCO₃ та водну фазу екстрагували DCM (3 × 20 мл). Органічну фазу висушували над безводним MgSO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням 605 мг (86 % вихід, 95 % чистота) вказаної у заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої вільно-текучої олії.

РХМС (Спосіб 3, 1,7 хв.) 95 % @ к. т. = 1,34 хв., МС (ІЕРпоз): m/z = масу не виявляли ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 1,92 (д, J=6,6 Гц, 3H), 5,21 (к, J=6,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,12 (дд, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 8,35 (д, J=1,8 Гц, 1H).

Проміжна сполука 24

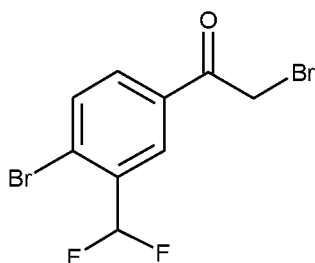
2-Бром-1-[3-фтор-4-(морфолін-4-іл)-5-(трифторметил)феніл]етан-1-он



Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно проміжній сполуці 19 з Проміжної сполуки 15. MS(ІЕРпоз): m/z = 370 (M+H)+.

Проміжна сполука 25

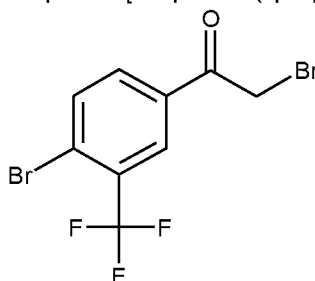
2-Бром-1-[4-бром-3-(дифторметил)феніл]етан-1-он



Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно проміжній сполуці 19 з Проміжної сполуки 16.

Проміжна сполука 26

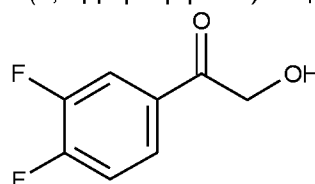
2-Бром-1-[4-бром-3-(трифторметил)феніл]етан-1-он



Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно проміжній сполуці 19 з 1-(4-бром-3-(трифторметил)феніл)етанону (CAS 120077-70-5).

Проміжна сполука 27

1-(3,4-Дифторфеніл)-2-гідроксиетанон

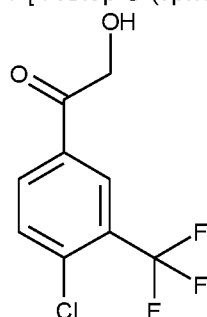


До розчину 2-бром-1-(3,4-дифторфеніл)етанону (1,62 г, 6,89 ммоль, CAS: 40706-98-7) у ацетонітрилі (9,3 мл), форміат натрію (563 мг, 8,27 ммоль), бікарбонат натрію (811 мг, 9,65 ммоль) та додавали воду (4,4 мл) та суміш перемішували протягом 24 годин при 65 °С. Органічну фазу відділяли. Водну фазу екстрагували тричі етилацетатом. Всі зібрані органічні фази випаровували та висушували у вакуумі. Очистка колоночною хроматографією (силікагель, гексан/етилацетат, градієнт: 12 % → 93 % етилацетат) дала вказану у заголовку сполуку (450 мг, 38 % вихід).

PX-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,77 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 173 [M+H]^+$

Проміжна сполука 28

1-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-гідроксиетанон

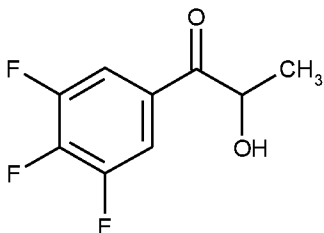


До розчину 2-бром-1-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]етанону (8,00 г, 26,5 ммоль, Проміжної сполуки 17) у ацетонітрилі (23 мл), додавали форміат натрію (1,8 г, 26,5 ммоль), гідрокарбонат натрію (2,23 г, 26,5 ммоль) та воду (8 мл), та суміш перемішували протягом 4 годин при 65 °С. Органічну фазу відділяли. Водну фазу екстрагували тричі етилацетатом. Всі зібрані органічні фази випаровували та висушували у вакуумі. Очистка колоночною хроматографією (силікагель, гексан/етилацетат, градієнт: 12 % → 92 % етилацетат) дала вказану у заголовку сполуку (700 мг, 11 % вихід) з чистотою 67 %.

PX-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,03 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 239 [M+H]^+$

Проміжна сполука 29

(рац)-2-гідрокси-1-(3,4,5-трифторфеніл)пропан-1-он



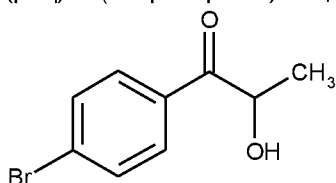
До розчину (рац)-2-бром-1-(3,4,5-трифторфеніл)пропан-1-ону (2,00 г, 7,49 ммоль, Проміжної сполуки 20) у ацетонітрилі (10 мл), додавали форміат натрію (611 мг, 8,99 ммоль), гідрокарбонат натрію (881 мг, 10,5 ммоль) та воду (4,8 мл), та суміш перемішували протягом 24 годин при 65 °С. Органічну фазу відділяли. Водну фазу екстрагували тричі етилацетатом. Всі зібрані органічні фази випаровували та висушували у вакуумі. Очистка колоночною хроматографією (силікагель, гексане/етилацетат, градієнт: 12 % → 100 % етилацетат) дала вказану у заголовку сполуку (1,62 г, кільк.).

PX-МС (Спосіб 2): Ч.у. = 0,94 хв.; МС (ІЕРнег): m/z = 203 [M-H]⁻

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 1,261 (15,24), 1,278 (16,00), 2,518 (0,60), 2,523 (0,43), 4,981 (0,51), 4,998 (2,16), 5,015 (3,40), 5,031 (2,17), 5,048 (0,51), 5,579 (5,93), 5,595 (5,34), 7,899 (0,42), 7,909 (2,91), 7,916 (0,61), 7,926 (3,03), 7,931 (3,03), 7,941 (0,58), 7,948 (2,94), 7,958 (0,42).

Проміжна сполука 30

(рац)-1-(4-Бромфеніл)-2-гідроксипропан-1-он

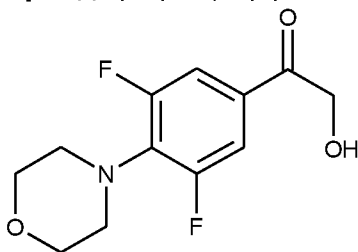


До розчину (рац)-2-бром-1-(4-бромфеніл)пропан-1-ону (2,78 г, 9,52 ммоль, CAS: 38786-67-3) у ацетонітрилі (13 мл), додавали форміат натрію (777 мг, 11,4 ммоль), гідрокарбонат натрію (1,12 г, 13,3 ммоль) та воду (6,1 мл), та суміш перемішували протягом 24 годин при 65 °С. Органічну фазу відділяли. Водну фазу екстрагували тричі етилацетатом. Всі зібрані органічні фази випаровували та висушували у вакуумі. Очистка колоночною хроматографією (силікагель, гексане/етилацетат градієнт: 2 % → 100 % етилацетат) дало вказану у заголовку сполуку (1,15 г, 53 % вихід).

PX-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,98 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 229 [M+H]⁺

Проміжна сполука 31

1-[3,5-Дифтор-4-(морфолін-4-іл)феніл]-2-гідроксиетанон

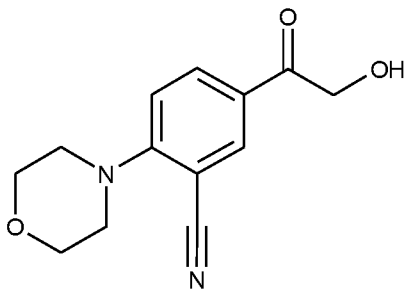


Розчин 2-бром-1-[3,5-дифтор-4-(морфолін-4-іл)феніл]етанону (580 мг, 50 % чистота, 0,90 ммоль, проміжної сполуки 19) у ацетонітрилі (1,5 мл) та воді (0,5 мл) перемішували протягом години у колбі для мікрохвильовки. Потім, додавали форміат натрію (61,6 мг, 0,906 ммоль) та гідрокарбонат натрію (76,1 мг, 0,906 ммоль) та перемішували 4 години при 65 °С. Реакційну суміш розводили водою та тричі екстрагували етилацетатом. Всі зібрані органічні фази випаровували та висушували у вакуумі. Очистка колоночною хроматографією (силікагель, гексане/етилацетат, градієнт: 12 % → 100 % етилацетат) дала вказану у заголовку сполуку 60,0 мг (26 % вихід).

PX-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,87 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 258 [M+H]⁺

Проміжна сполука 32

5-(гідроксиацетил)-2-(морфолін-4-іл)бензонітрил



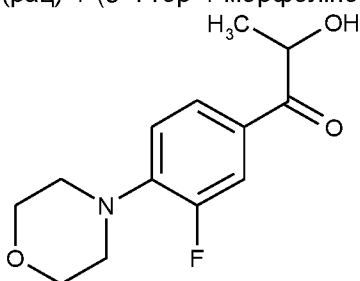
До розчину 5-ацетил-2-(морфолін-4-іл)бензонітрил (1,77 г, 7,68 ммоль, Проміжної сполуки 4) у ДМСО (36 мл) та воді (7,4 мл) додавали гідрокси(тозилокси)йодо]бензол (18,1 г, 46,1 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розводили водою та водну фазу екстрагували тричі етилацетатом. Об'єднані органічні фази концентрували в вакуумі та очищали колоночною хроматографією (силікагель, гексане/етилацетат, градієнт: 15 % → 100 % етилацетат) з одержанням вказаної у заголовку сполуки 570 мг (28 % вихід).

РХ-МС (Спосіб 1): Ч.у. = 0,73 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 247 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ млн. ч. 3,34-3,39 (м, 4 H) 3,71-3,81 (м, 4 H) 4,73 (д, $J=5,83$ Гц, 2 H) 5,12 (т, 1 H) 7,22 (д, $J=8,87$ Гц, 1 H) 8,07 (дд, $J=8,87, 2,03$ Гц, 1 H) 8,24 (д, $J=2,03$ Гц, 1 H).

Проміжна сполука 33

(рац)-1-(3-Фтор-4-морфолінофеніл)-2-гідроксипропан-1-он.

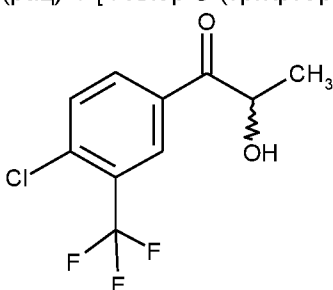


Згідно способу, описаного у літературі (Org. Lett. 2015, 17, 876), до 930 мг (3,91 ммоль) 1-(3-фтор-4-морфолінофеніл)пропан-1-ону (Проміжної сполуки 5) розчиненого у 6 мл сухого ДМСО, додавали 198 мг йоду (0,782 ммоль), реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом ночі. Наступного дня реакційну суміш охолоджували, додавали воду та суміш промивали кілька раз EtOAc, об'єднані EtOAc шари промивали сольовим розчином, висушували, коцентрували та хроматографували з 0-40 % EtOAc у гексані для виділення 240 мг продукту у вигляді жовтої олії, що твердішала з часом (24 %).

^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,62-7,70 (м, 2H), 6,95 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,07 (р, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,89 (с, 4H), 3,77 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 3,27 (с, 4H), 1,46 (д, $J=6,9$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ -120,60. МС: 254 $[M+H]^+$

Проміжна сполука 34

(рац)-1-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-гідроксипропан-1-он

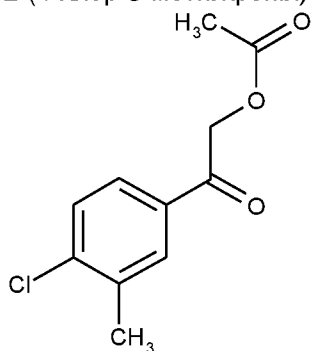


До розчину (рац)-2-бром-1-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]пропан-1-ону (605 мг, 1,82 ммоль, Проміжної сполуки 23) у MeCN (2,5 мл), додавали форміат натрію (149 мг, 2,19 ммоль), гідрокарбонат натрію (214 мг, 2,55 ммоль) та воду (1,25 мл), та суміш перемішували протягом 24 годин при 65 °С. Реакційну суміш розводили водою (10 мл) та потім екстрагували EtOAc (10 мл x 3). Органічні шари об'єднували, промивали тиосульфатом натрію (нас. вод. роз. 50 % розводили у H_2O), висушували над безводним $MgSO_4$, фільтрували та висушували у вакуумі з одержанням неочищеного залишку. Неочищений залишок очищали хроматографією Biotage Isolera™ (25 г KP-Sil, елювання з гептани-EtOAc, 1:0-1:1) з одержанням 404,4 мг (67 % вихід, >75 % чистота за ЯМР) вказаної у заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої вільно-текучої олії. РХМС (Спосіб 3, 1,7 хв.) 87 % @ Ч. у. = 1,10 хв., МС (ІЕРпоз): m/z = масу не виявляли ^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d) δ 1,46 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 3,55 (д,

$J=6,5$ Гц, 1H), 5,08-5,18 (м, 1H), 7,67 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,02 (дд, $J=2,0, 8,3$ Гц, 1H), 8,26 (д, $J=1,7$ Гц, 1H) [містить 10 % м./м. EtOAc та сліди гептана за ЯМР].

Проміжна сполука 35

2-(4-хлор-3-метилфеніл)-2-оксоетилацетат



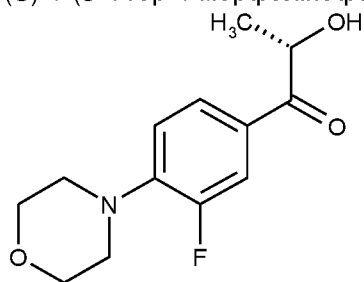
До розчину 2-бром-1-(4-хлор-3-метилфеніл)етанон (247 мг, 998 мкмоль, CAS 205178-80-9) у DMF (4,0 мл) додавали ацетат калію (294 мг, 2,99 ммоль) та йодид калію (166 мг, 998 мкмоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду та тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували та концентрували у вакуумі, з одержанням 200 мг (88 % вихід) неочищеної вказаної у заголовку сполуки.

PX-МС (Спосіб 1): Ч.у. = 1,16 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 227 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ [млн. ч.]: 2,147 (16,00), 2,408 (9,14), 2,728 (1,85), 2,888 (2,32), 5,444 (9,67), 7,597 (1,85), 7,618 (2,27), 7,780 (0,91), 7,784 (0,96), 7,799 (0,71), 7,804 (0,79), 7,962 (1,48), 7,966 (1,38).

Проміжна сполука 36

(S)-1-(3-Фтор-4-морфолінофеніл)-2-гідроксипропан-1-он

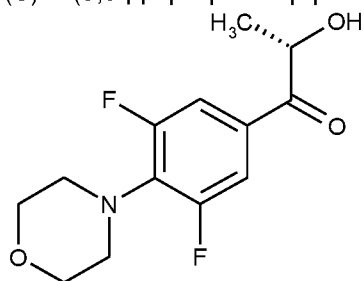


Згідно описаному в літературі способу (J. Org. Chem. 1992, 57, 5067), до 10 мл трет-бутанолу та 10 мл води додавали 190 мг метансульфонамід, та 2,7 г AD-mix- α (Aldrich) та суміш охолоджували на крижаній бані перед додаванням 670 мг трет-бутил-[(E)-1-(3-фтор-4-морфоліно-феніл)проп-1-енокси]-диметил-силана (Проміжної сполуки 11). Суміш охолоджували протягом декілька годин та нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Наступного дня суміш охолоджували на крижаній бані, додавали 2 г сульфиту натрію та перемішували 30 хв. Додавали воду та EtOAc, та виділяли, висушували та концентрували EtOAc. Хроматографія з 0-50 % EtOAc дала 363 мг білої твердої речовини (75 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,75 - 7,56 (м, 2H), 6,95 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,08 (к, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,90 (т, $J=4,5$ Гц, 4H), 3,77 (ш с, 1H), 3,34 - 3,17 (м, 4H), 1,46 (д, $J=7,0$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ - 120,60. МС: 254 $[M+H]^+$

Проміжна сполука 37

(S)-1-(3,5-Дифтор-4-морфолінофеніл)-2-гідроксипропан-1-он



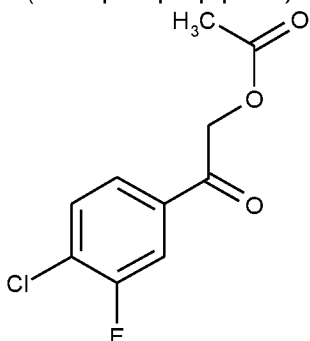
Згідно описаному в літературі способу (J. Org. Chem. 1992, 57, 5067), до 40 мл води та 40 мл трет-BuOH додавали 11,2 г AD-mix- α (Aldrich) та 760 мг метансульфонамід (8 ммоль). Суміш охолоджували на крижаній бані та до неї додавали 2,94 трет-бутил-[(E)-1-(3,5-дифтор-4-морфоліно-

феніл)проп-1-енокси]-диметил-силана (7,95 ммоль, Проміжної сполуки 12). Суміш тримали на крижаній бані протягом декількох годин перед нагріванням до кімнатної температури протягом ночі. Додавали воду та EtOAc, шар EtOAc висушували, коцентрували та хроматографували з 0-30 % EtOAc у гексані з виходом 1,68 г олії, яка твердішала протягом осадження (68 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,45 (д, $J=9,5$ Гц, 2H), 5,02 (р, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,83 (т, $J=4,4$ Гц, 4H), 3,65 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 3,38 (с, 4H), 1,46 (д, $J=7,0$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -119,20. MS: 272 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Проміжна сполука 38

2-(4-хлор-3-фторфеніл)-2-оксоетилацетат

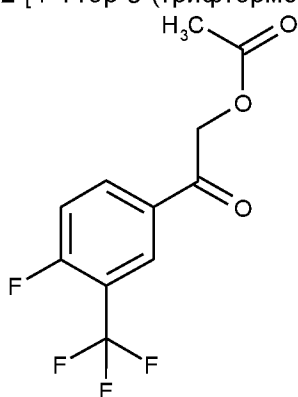


До розчину 2-бром-1-(4-хлор-3-фторфеніл)етанону (5,20 г, 20,7 ммоль, CAS 231297-62-4) у DMF (31 мл) додавали ацетат калію (4,06 г, 41,4 ммоль) та йодид калію (3,43 г, 20,7 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду та тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували та коцентрували у вакуумі, з одержанням 5,40 г (113 % вихід) неочищеної вказаної у заголовку сполуки.

PX-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,07 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 189 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Проміжна сполука 39

2-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-2-оксоетилацетат

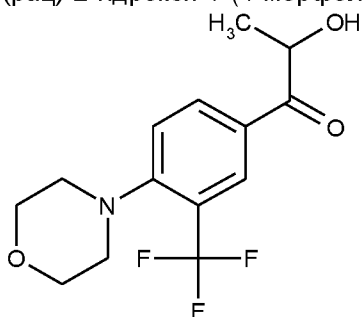


2-Бром-1-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]етанон (500 мг, 1,75 ммоль, Проміжна сполука 21) розчиняли у диметил формаміді (2,6 мл) в атмосфері азоту, додавали ацетат калію (516 мг, 5,26 ммоль) та йодид калію (291 мг, 1,75 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр, та фільтрат коцентрували при пониженому тиску. Неочищений матеріал використовували без подальшої очистки.

PX-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,14 хв.; МС (ІЕРneg): m/z = 263 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Проміжна сполука 40

(рац)-2-гідрокси-1-(4-морфоліно-3-(трифторметил)феніл)пропан-1-он

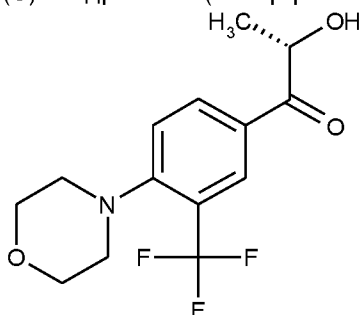


Розчин 200 мг 1-(4-морфоліно-3-(трифторметил)феніл)пропан-1-ону (0,7 ммоль, Проміжної сполуки 6) та 35 мг йоду (0,035 ммоль) нагрівали при 60 °С протягом ночі у 2 мл ДМСО. Після охолодження, реакційну суміш переносили у сортувальну воронку. Додавали воду та EtOAc, додавання розчину сульфату натрію розмивало колір. Шар EtOAc промивали сольовим розчином, висушували, коцентрували та хроматографували з 20-70 % EtOAc у гексані з виходом 104 мг прозорої жовтої олії (49 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,23 (с, 1H), 8,07 (д, J=10,5 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,13 (к, J=7,0 Гц, 1H), 3,93 - 3,81 (м, 4H), 3,74 (с, 1H), 3,10 (к, J=3,9 Гц, 4H), 1,47 (д, J=7,0 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -59,94. Масс 304 (M+1)+.

Проміжна сполука 41

(S)-2-гідрокси-1-(4-морфоліно-3-(трифторметил)феніл)пропан-1-он

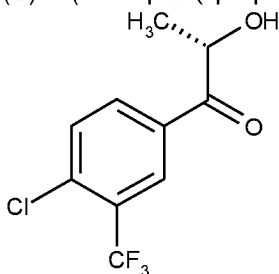


Згідно описаному в літературі способу (J. Org. Chem. 1992, 57, 5067), до 50 мл трет-бутанолу та 50 мл води додавали 1 г метансульфонамід у та 14 г AD-mix-α (Aldrich), та суміш охолоджували на крижаній бані перед додаванням 4,87 г (E)-4-(4-(1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)проп-1-ен-1-іл)-2-(трифторметил)феніл) морфоліну (Проміжної сполуки 13). Суміш охолоджували протягом декілька годин та нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Наступного дня суміш охолоджували на крижаній бані, додавали 10 г сульфату натрію та перемішували 30 хв. Додавали воду та EtOAc, та відділяли, висушували, та коцентрували EtOAc. Хроматографія з 0-50 % EtOAc дала 3,3 г білої твердої речовини (90 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,24 (с, 1H), 8,08 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,15 (с, 1H), 3,88 (с, 4H), 3,71 (с, 1H), 3,17 - 3,03 (м, 4H), 1,48 (д, J=7,0 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -59,94. MS: 304 (M+1)+.

Проміжна сполука 42

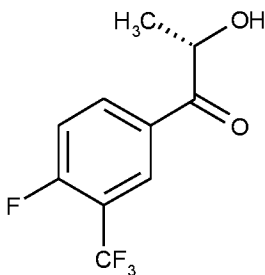
(S)-1-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)-2-гідроксипропан-1-он



Згідно описаному в літературі способу (J. Org. Chem. 1992, 57, 5067), до 150 мл трет-бутанолу та 150 мл води додавали 3 г метансульфонамід у та 45 г AD-mix-α (Aldrich), та суміш охолоджували на крижаній бані перед додаванням 11,2 г (E)-трет-бутил((1-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)проп-1-ен-1-іл)окси)диметилсилану (31,9 ммоль, Проміжної сполуки 10). Суміш охолоджували протягом декілька годин та нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Наступного дня суміш охолоджували на крижаній бані, додавали 30 г сульфату натрію та перемішували 30 хв. Суміш фільтрували та додавали воду та EtOAc, та відділяли, висушували та коцентрували EtOAc. Хроматографія з 0-25 % EtOAc дала 5,2 г блідно-жовтої олії (65 %). Масс 253 (M+1)+.

Проміжна сполука 43

(S)-1-(4-Фтор-3-(трифторметил)феніл)-2-гідроксипропан-1-он

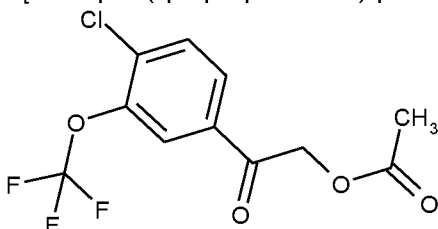


Згідно описаному в літературі способу (J. Org. Chem. 1992, 57, 5067), до 90 мл трет-бутанолу та 90 мл води додавали 1,8 г метансульфонамід та 26 г AD-mix- α (Aldrich), суміш охолоджували на крижаній бані перед додаванням 6,0 г (Е)-трет-бутил((1-(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)проп-1-ен-1-іл)окси)диметилсилан (18 ммоль, Проміжної сполуки 14). Суміш охолоджували протягом декілька годин та нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Наступного дня суміш охолоджували на крижаній бані, додавали 18 г сульфїту натрію та перемішували 30 хв. Додавали воду та CH_2Cl_2 та відділяли, висушували, та концентрували CH_2Cl_2 перед хроматографією з 0-30 % EtOAc, яка дала 3,5 г продукту у вигляді олії (82 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,25 (дд, $J=6,7, 1,7$ Гц, 1H), 8,17 (ддд, $J=8,3, 4,6, 2,2$ Гц, 1H), 7,38 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,15 (к, $J=6,5$ Гц, 1H), 3,62 (с, 1H), 1,48 (д, $J=7,0$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ - 61,78 (д, $J=12,5$ Гц), -104,89 (к, $J=12,5$ Гц). Масс 237 (M+1)+.

Проміжна сполука 44

2-[4-хлор-3-(трифторметокси)феніл]-2-оксоетилацетат

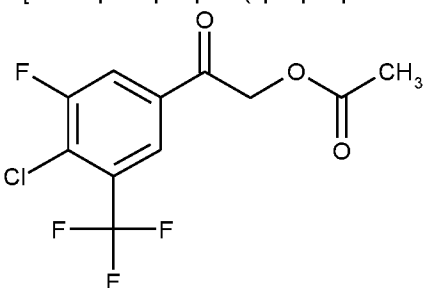


2-бром-1-[4-хлор-3-(трифторметокси)феніл]етанон (2,80 г, 8,82 ммоль, Проміжна сполука 22) розчиняли у ацетонітрил (4,8 мл) в атмосфері азоту, додавали ацетат калію (2,60 г, 26,5 ммоль) та йодид калію (1,46 г, 8,82 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Неочищений матеріал 2,50 г (96 % вихід) використовували без подальшої очистки.

PX-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,14 хв.; МС (ІЕРнег): m/z = 263 [M-H] $^-$

Проміжна сполука 45

2-[4-хлор-3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-2-оксоетилацетат

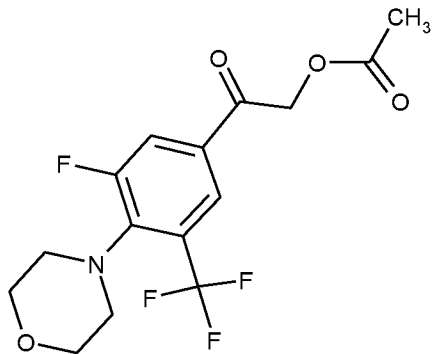


До розчину 2-бром-1-[4-хлор-3-фтор-5-(трифторметил)феніл]етан-1-ону (18 г, 56 ммоль, Проміжної сполуки 18) у 200 мл N, N-диметилформамід додавали ацетат калію, 11,1 г (113 ммоль), йодид калію, 9,4 г (56,3 ммоль), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення реакції, додавали крижану воду, та отриману суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином та висушували над безводним сульфатом натрію. Розчинник видаляли у вакуумі з одержанням 16,4 г (неочищеного) продукту у вигляді жовтої олії.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ [млн. ч.] = 8,39-8,31 (м, 1H), 8,13 (с, 1H), 5,54 (с, 2H), 2,16 (с, 3H)

Проміжна сполука 46

2-[3-Фтор-4-(морфолін-4-іл)-5-(трифторметил)феніл]-2-оксоетилацетат

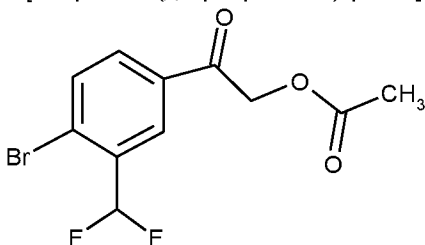


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно проміжній сполуці 45 з Проміжної сполуки 24.

MS(ІЕРпоз): $m/z = 350$ ($M+H$)⁺.

Проміжна сполука 47

2-[4-Бром-3-(дифторметил)феніл]-2-оксоетилацетат



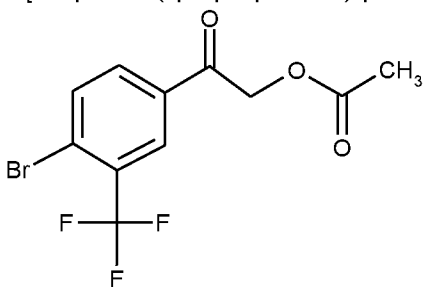
Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно до Проміжної сполуки 45 з Проміжної сполуки

25.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [млн. ч.] = 8,14 (с, 1H), 8,08-7,96 (м, 2H), 7,40-7,03 (м, 1H), 5,51 (с, 2H), 2,16 (с, 3H)

Проміжна сполука 48

2-[4-Бром-3-(трифторметил)феніл]-2-оксоетилацетат

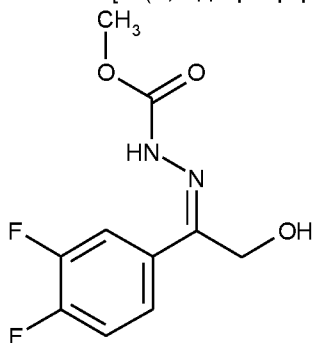


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно до Проміжної сполуки 45 з Проміжної сполуки

26.

Проміжна сполука 49

Метил 2-[1-(3,4-дифторфеніл)-2-гідроксиетиліден]гідразинкарбоксилат

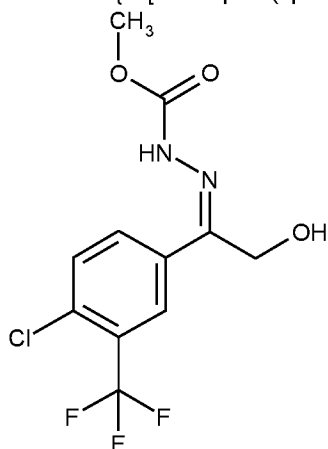


1-(3,4-дифторфеніл)-2-гідроксиетанон (1,20 г, 6,97 ммоль, Проміжна сполука 27) розчиняли у метанолі. Метил гідразинкарбоксилат (1,13 г, 12,5 ммоль) та водний розчин хлорводневої кислоти (1N) додавали до значення pH 5,5. Реакційну суміш перемішували 5 годин при кімнатній температурі та концентрували у вакуумі, з одержанням неочищеної вказаної у заголовку сполуки (2,4 г, кільк.), яку використовували на наступній стадії без подальшої очистки.

PX-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,85 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 245$ [$M+H$]⁺

Проміжної сполуки 50

Метил 2-{1-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-гідроксиетиліден}гідазинкарбоксилат

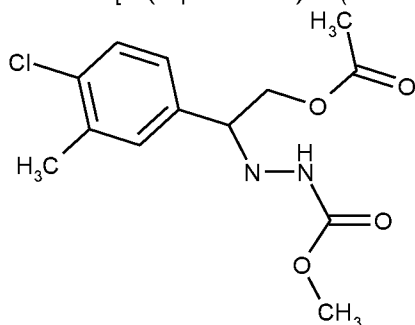


До розчину 1-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-гідроксиетанону (700 мг, 2,93 ммоль, Проміжної сполуки 28) у метанолі (7,0 мл) додавали метил гідазинкарбоксилат (396 мг, 4,40 ммоль) та доводили водним розчином хлорводневої кислоти (1N) до pH 5,5. Реакційну суміш перемішували 24 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, з одержанням 1,2 г неочищеної вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,04 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 311 [M+H]^+$

Проміжна сполука 51

Метил 2-[2-(ацетилокси)-1-(4-хлор-3-метилфеніл)етиліден]гідазинкарбоксилат

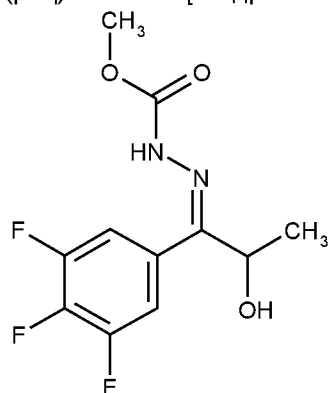


До розчину 2-(4-хлор-3-метилфеніл)-2-оксоетилацетату (2,80 г, 12,4 ммоль, Проміжної сполуки 35) у метанолі (32,0 мл) додавали метил гідазинкарбоксилат (1,78 г, 19,8 ммоль) та доводили до значення pH 5,5 водним розчином хлорводневої кислоти (1N). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, з одержанням 3,6 г (98 % вихід) неочищеної вказаної у заголовку сполуки, яку використовували на наступній стадії без подальшої очистки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,17 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 299 [M+H]^+$

Проміжна сполука 52

(рац)-Метил 2-[2-гідрокси-1-(3,4,5-трифторфеніл)пропіліден]гідазинкарбоксилат



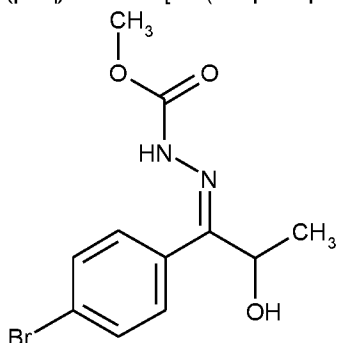
(рац)-2-гідрокси-1-(3,4,5-трифторфеніл)пропан-1-он (1,62 г, 7,94 ммоль, Проміжної сполуки 29) розчиняли у метанолі. Метил гідазинкарбоксилат (1,29 г, 14,3 ммоль) та водний розчин хлорводневої кислоти (1N) додавали до досягнення значення pH 5,5. Реакційну суміш перемішували 24 годин при кімнатній температурі та концентрували у вакуумі, та залишок очищали колоночною хроматографією

(силікагель, гексане/етилацетат, градієнт: 12 % → 100 % етилацетат), що дало вказану у заголовку сполуку (950 мг, 43 % вихід).

РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,03 хв.; МС (ІЕРneg): m/z = 275 [M-H]⁻

Проміжна сполука 53

(рац)-етил 2-[-1-(4-бромфеніл)-2-гідроксипропіліден]гідразинкарбоксилат

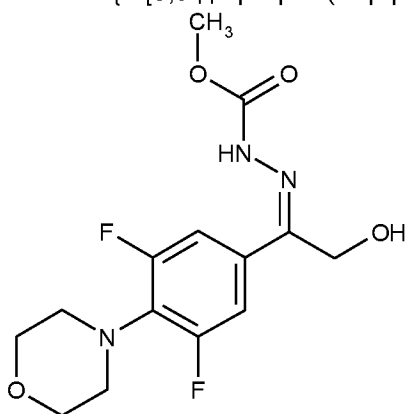


(рац)-1-(4-Бромфеніл)-2-гідроксипропан-1-он (1,15 г, 5,02 ммоль, Проміжної сполуки 30) розчиняли у метанолі. Метил гідразинкарбоксилат (814 мг, 9,04 ммоль) та водний розчин хлорводневої кислоти (1N) додавали до значення рН 5,5. Реакційну суміш перемішували 24 години при кімнатній температурі та концентрували у вакуумі. Очистка колоночною хроматографією (силікагель, гексане/етилацетат градієнт: 2 % → 100 % етилацетат) дала вказану у заголовку сполуку (600 мг, 40 % вихід).

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,05 хв.; МС (ІЕРpoz): m/z = 229 [M+H]⁺

Проміжна сполука 54

Метил 2-{1-[3,5-дифтор-4-(морфолін-4-іл)феніл]-2-гідроксиетиліден}гідразинкарбоксилат

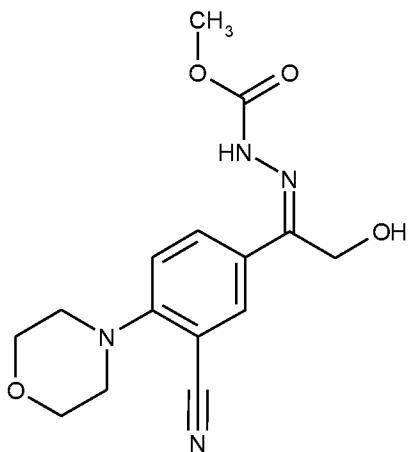


1-[3,5-Дифтор-4-(морфолін-4-іл)феніл]-2-гідроксиетанон (460 мг, 1,79 ммоль, Проміжної сполуки 31) розчиняли у метанолі (4,0 мл). Метил гідразинкарбоксилат (290 мг, 3,22 ммоль) та водний розчин хлорводневої кислоти (18 мкл, 1,0 M, 18 мкмоль) додавали до значення рН 5,5. Реакційну суміш перемішували 5 годин при кімнатній температурі та концентрували у вакуумі, з одержанням неочищеної вказаної у заголовку сполуки (30 мг, 5 % вихід), яку використовували на наступній стадії без подальшої очистки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,91 хв.; МС (ІЕРpoz): m/z = 330 [M+H]⁺

Проміжна сполука 55

Метил 2-{1-[3-ціано-4-(морфолін-4-іл)феніл]-2-гідроксиетиліден}гідразинкарбоксилат

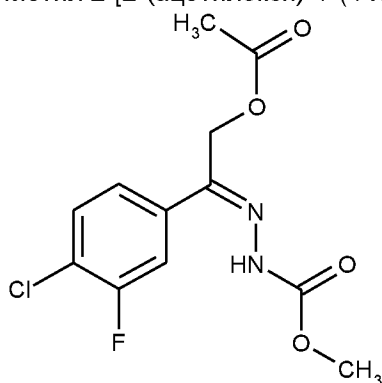


5-(гідроксиацетил)-2-(морфолін-4-іл)бензонітрил (570 мг, 2,31 ммоль, Проміжної сполуки 32) розчиняли у метанолі. Метил гідразинкарбоксилат (375 мг, 4,17 ммоль) та водний розчин хлорводневої кислоти (1N) додавали до значення pH 5,5. Реакційну суміш перемішували 24 годин при кімнатній температурі та потім коцентрували у вакуумі, з одержанням неочищеної вказаної у заголовку сполуки 600 мг (81 % вихід), яку використовували на наступній стадії без подальшої очистки.

PX-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,80 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 319 [M+H]^+$

Проміжна сполука 56

Метил 2-[2-(ацетилокси)-1-(4-хлор-3-фторфеніл)етиліден]гідразинкарбоксилат

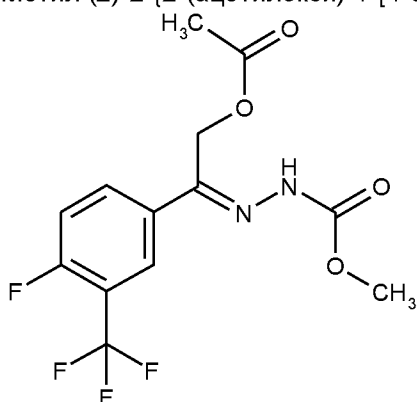


2-(4-хлор-3-фторфеніл)-2-оксоетилацетат (5,40 г, 23,4 ммоль, Проміжної сполуки 38) розчиняли у метанолі (16 мл, 380 ммоль). Метил гідразинкарбоксилат (3,80 г, 42,1 ммоль) та водний розчин хлорводневої кислоти (1N) додавали до значення pH 5,5. Реакційну суміш перемішували 24 години при кімнатній температурі та коцентрували у вакуумі, з одержанням неочищеної вказаної у заголовку сполуки (7 г, кільк.), яку використовували на наступній стадії без подальшої очистки.

PX-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,11 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 303 [M+H]^+$

Проміжна сполука 57

Метил (2)-2-[2-(ацетилокси)-1-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]етиліден]гідразинкарбоксилат



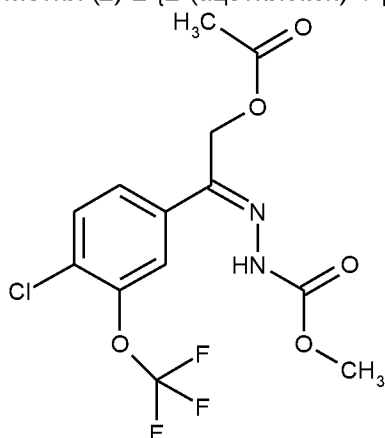
2-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-2-оксоетилацетат (95,0 мг, 360 мкмоль, Проміжна сполука 39) розчиняли у метанолі (2,0 мл) та підкислювали до pH 5 водним розчином хлорводневої кислоти (1M). Потім додавали метил гідразинкарбоксилат (32,4 мг, 360 мкмоль) та суміш перемішували 72 години при кімнатній температурі. Суміш коцентрували та неочищений матеріал використовували без

подальшої очистки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,15 хв.; МС (ІЕРneg): m/z = 335 [M-H]⁻

Проміжна сполука 58

Метил (2)-2-{2-(ацетилокси)-1-[4-хлор-3-(трифторметокси)феніл]етиліден}гідазин-карбоксилат

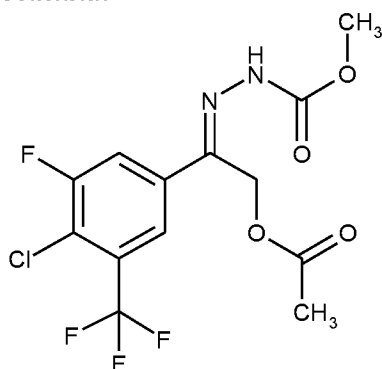


2-[4-хлор-3-(трифторметокси)феніл]-2-оксоетилацетат (2,50 г, 8,43 ммоль, Проміжна сполука 44) розчиняли у метанолі (11 мл, 270 ммоль) та підкислювали до pH 5 водним розчином хлорводневої кислоти (1M). Потім додавали метил гідазинкарбоксилат (1,37 г, 15,2 ммоль) та суміш перемішували 1 години при кімнатній температурі. Суміш концентрували та неочищений матеріал 2,2 г (71 % вихід) використовували без подальшої очистки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,26 хв.; МС (ІЕРneg): m/z = 367 [M-H]⁻

Проміжна сполука 59

Метил (2Z)-2-{2-(ацетилокси)-1-[4-хлор-3-фтор-5-(трифторметил)феніл]етиліден}гідазин-1-карбоксилат

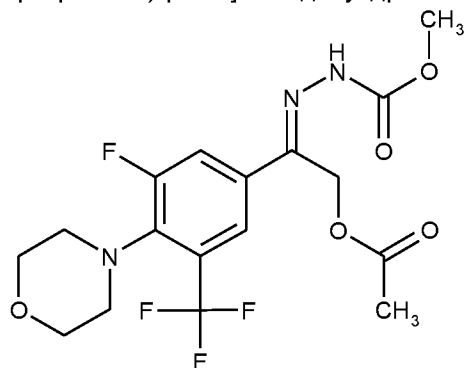


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно проміжній сполуці 58 з Проміжної сполуки 45.

МС (ІЕРпоз): m/z = 371 (M+H)⁺

Проміжна сполука 60

Метил (2Z)-2-{2-(ацетилокси)-1-[3-фтор-4-(морфолін-4-іл)-5-(трифторметил)феніл]етиліден}гідазин-1-карбоксилат

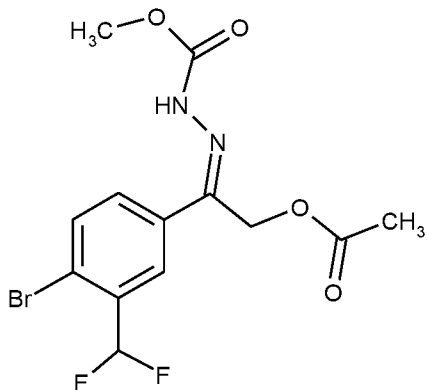


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно проміжній сполуці 58 з Проміжної сполуки 46.

MS(ІЕРпоз): m/z = 422 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 61

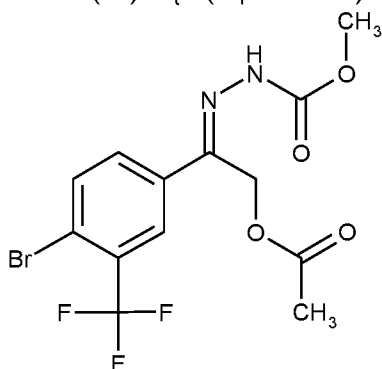
Метил (2E)-2-{2-(ацетилокси)-1-[4-бром-3-(дифторметил)феніл]етиліден}гідазин-1-карбоксилат



Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно проміжній сполуці 58 з Проміжної сполуки 47.
МС (ІЕРпоз): $m/z = 379$ $[M+H]^+$.

Проміжна сполука 62

Метил (2Z)-2-{2-(ацетилокси)-1-[4-бром-3-(трифторметил)феніл]етиліден}гідазин-1-карбоксилат

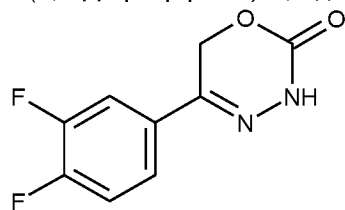


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно проміжній сполуці 58 з Проміжної сполуки 48.

MS(ІЕРпоз): $m/z = 398$ $(M+H)^+$.

Проміжна сполука 63

5-(3,4-Дифторфеніл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



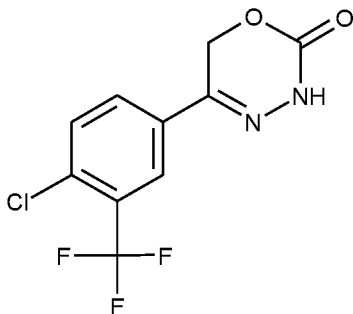
До розчину метил 2-[1-(3,4-дифторфеніл)-2-гідроксиетиліден]гідазинкарбоксилату (2,40 г, 9,83 ммоль, Проміжна сполука 49) у ацетонітрилі (20 мл) додавали карбонат калію (2,04 г, 14,7 ммоль), та суміш перемішували при 60 °С протягом ночі. Реакційну суміш концентрували в вакуумі та розводили водою. Осад відфільтровували, промивали водою та висушували, з одержанням 1,20 г (58 % вихід) бажаної вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,87 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 213$ $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [млн. ч.]: 2,074 (0,66), 2,518 (0,81), 2,523 (0,52), 5,354 (16,00), 7,514 (0,58), 7,535 (1,33), 7,539 (0,65), 7,555 (1,45), 7,561 (1,43), 7,568 (1,29), 7,572 (1,29), 7,580 (2,74), 7,585 (1,75), 7,595 (0,49), 7,607 (0,41), 7,747 (0,91), 7,752 (0,87), 7,767 (0,94), 7,772 (0,94), 7,778 (0,92), 7,782 (0,85), 7,798 (0,79), 7,801 (0,73), 11,168 (2,49).

Проміжна сполука 64

5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



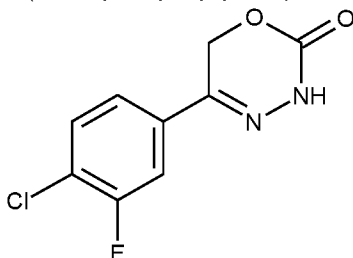
До розчину метил 2-{1-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-гідроксиетиліден} гідазинкарбоксилату (1,10 г, 3,54 ммоль, Проміжної сполуки 50) у ацетонітрилі (9 мл) додавали карбонат калію (489 мг, 3,54 ммоль), та суміш перемішували 3 години при 60 °С. Реакційну суміш розводили водою та концентрували у вакуумі. Осад відфільтровували, промивали водою та висушували, з одержанням 700 мг (71 % вихід, 90 % чистота) бажаної вказаної у заголовку сполуки.

PX-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,11 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 279 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [млн. ч.]: 2,074 (4,51), 2,518 (0,60), 2,523 (0,42), 5,427 (16,00), 7,827 (1,88), 7,848 (2,46), 7,979 (1,39), 7,984 (1,44), 8,000 (1,05), 8,005 (1,14), 8,081 (2,49), 8,087 (2,21), 11,267 (1,72).

Проміжна сполука 65

5-(4-хлор-3-фторфеніл)-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



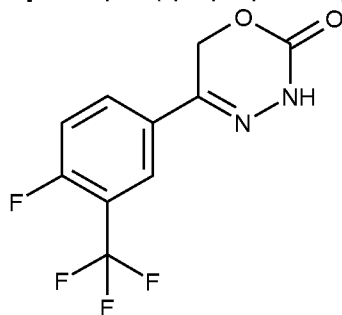
До розчину метил 2-[2-(ацетилокси)-1-(4-хлор-3-фторфеніл)етиліден] гідазинкарбоксилату (4,15 г, 13,7 ммоль, Проміжної сполуки 56) у етанолі (21 мл) додавали натрію етанолат (7,7 мл, 21 % у EtOH, 21 ммоль) та суміш перемішували 17 годин при к. т. Додавали воду, осад відфільтровували та висушували з одержанням 1,60 г (51 % вихід) бажаної вказаної у заголовку сполуки.

PX-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,97 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 229 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [млн. ч.]: 2,518 (0,57), 5,361 (16,00), 7,571 (1,23), 7,575 (1,31), 7,593 (1,77), 7,597 (1,79), 7,675 (2,38), 7,695 (2,83), 7,716 (3,58), 7,720 (2,03), 7,742 (2,00), 7,747 (1,86), 11,223 (1,69).

Проміжна сполука 66

5-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



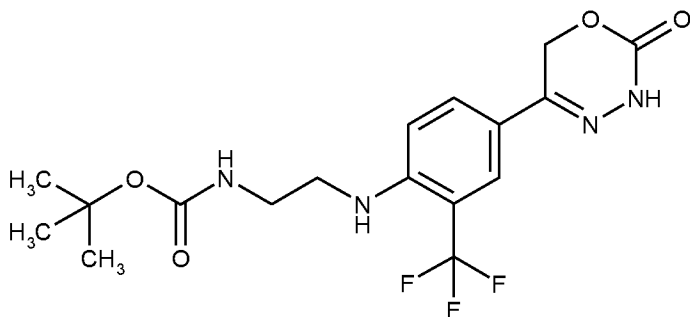
Метил (2)-2-[2-(ацетилокси)-1-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]етиліден] гідазинкарбоксилат (3,30 г, 9,81 ммоль, Проміжної сполуки 57) суспендували у етанолі (83 мл) в атмосфері азоту та додавали розчин етилату натрію у етанолі (5,5 мл, 21 % чистота, 15 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Реакційну суміш розводили насиченим водним розчином хлориду амонію та водою, та перемішували протягом години. Осаджений продукт відфільтровували. Відфільтрований осад промивали водою та висушували у вакуумі з одержанням 2,50 г (95 % чистота) вказаної у заголовку сполуки.

PX-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,03 хв.; МС (ІЕРнег): m/z = 261 $[M-H]^-$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [млн. ч.]: 1,228 (0,61), 1,246 (1,18), 1,264 (0,57), 2,327 (0,49), 2,669 (0,50), 4,164 (0,49), 4,181 (0,47), 4,631 (1,19), 5,421 (16,00), 7,617 (1,38), 7,640 (2,05), 7,665 (1,50), 8,028

(2,22), 8,045 (2,02), 8,060 (1,16), 8,066 (1,06), 8,072 (1,26), 8,081 (1,28), 8,088 (1,01), 8,094 (1,06), 11,215 (0,91).

Проміжна сполука 67
трет-бутил {2-[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифторметил)аніліно]етил} карбамат



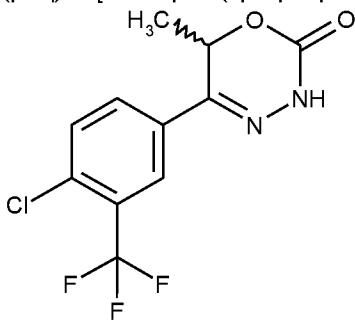
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (150 мг, 572 мкмоль, Проміжна сполука 66) розчиняли у ДМСО (500 мкл) та додавали трет-бутил (2-аміноетил)карбамат (200 мкл, 1,3 ммоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом 16 годин додавали ДМСО (2 мл) та воду (0,5 мл). Суміш екстрагували тричі з МТВЕ, та об'єднані органічні фази висушували у вакуумі. Осад суспендували у дихлорметані, фільтрували та промивали МТВЕ. Осад розчиняли у етилацетаті, промивали насиченим водним розчином хлориду амонію, потім органічні фази коцентрували у вакуумі. Осад суспендували у МТВЕ, фільтрували та промивали МТВЕ та водою. Після висушування у вакуумі 95,0 мг (95 % чистота, 39 % вихід) одержували вказану у заголовку сполуку.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,12 хв.; МС (ІЕРпоз): м/з = 403 [М+Н]⁺

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 1,376 (16,00), 2,518 (0,78), 2,522 (0,49), 3,137 (0,54), 3,152 (0,62), 3,247 (0,60), 3,261 (0,54), 5,299 (4,30), 6,043 (0,46), 6,916 (0,51), 6,939 (0,52), 7,051 (0,45), 7,733 (1,74), 7,752 (0,41), 10,884 (1,04).

Проміжна сполука 68

(рац)-5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

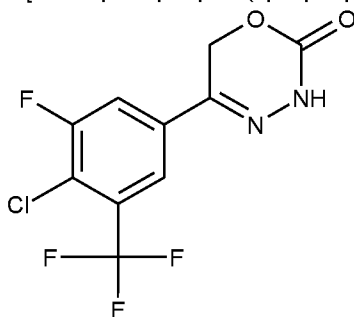


До розчину (рац)-1-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-гідроксипропан-1-ону (400 мг, 1,19 ммоль, Проміжної сполуки 34) у МеОН (1,2 мл) додавали метил гідразінокарбоксилат (118 мг, 1,31 ммоль) та 0,1М водний розчин хлорангідриду (2 краплі, 2,02 мкмоль). Отриману суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом години. Реакційну суміш концентрували в вакуумі та залишковий матеріал азеотропували з МеОН (x2). Додавали свіжопідготовлений метанольний розчин NaOMe [Na (109 мг, 4,75 ммоль) розкладений у МеОН (3,1 мл)] та суміш перемішували при к. т. протягом 2 годин. Додавали додатковий свіжопідготовлений метанольний розчин NaOMe [Na (109 мг, 4,75 ммоль), розкладений у МеОН (3,1 мл)], та суміш перемішували при к. т. протягом додаткових 2 годин. Додавали АсОН (506 мкл, 8,84 ммоль) та розчин концентрували, та розділяли між EtOAc та водою. EtOAc виділяли, промивали сольовим розчином, висушували над безводним MgSO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного залишку. Залишок очищали Biotage Isolera™ хроматографією (25 г KP-Sil, елюювали з гептан-EtOAc, 1:0-1:1). Отриману неочищену тверду речовину повторно очищали Biotage Isolera™ хроматографією (10 г KP-Sil, елюювали з гептан-EtOAc, 1:0-1:1) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (185,7 мг, 49 % вихід, 92 % чистота) у вигляді жовтуватої твердої речовини. РХМС (Спосіб 3, 2 хв.) 94 % @ Ч. у. = 1,14 хв., МС (ІЕРпоз): м/з = 292,8 (М+Н)⁺ [Слабка іонізація] РХМС (Спосіб 4, 7 хв.) 92 % @ Ч. у. = 3,18 хв., МС (ІЕРпоз): м/з = 292,9 (М+Н)⁺ [Слабка іонізація] ¹Н ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 1,63 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 5,53 (к, J=7,0 Гц, 1Н), 7,59 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,73 (дд, J=2,1, 8,4 Гц, 1Н), 7,99 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 8,20 (ш. с, 1Н). Хіральний аналіз: Колонка: Целюлоза-3 25 см, Рухома фаза: 20 % IPA: 80 % CO₂, Швидкість потоку: 4 мл/хв., УФ при 280 нМ, Час запису: 7 хв., Нег. іон МС

РХ-МС (Спосіб 4, 7 хв.): Ч. у. = 3,18 хв.; МС (ІЕРпоз): м/з = 293 [М+Н]⁺

Проміжна сполука 69

5-[4-хлор-3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

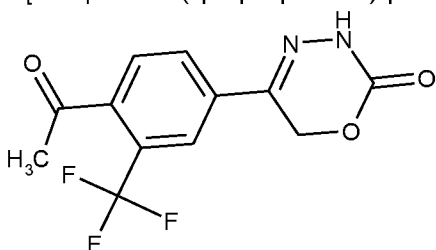


До розчину метил (2Z)-2-{2-(ацетилокси)-1-[4-хлор-3-фтор-5-(трифторметил)феніл]етиліден}гідазин-1-карбоксилату (20 г, 36 % чистота, Проміжної сполуки 59) у 200 мл етанолу, додавали гідрид натрію, 0,39 г (9,7 ммоль, 60 % чистота), потім отриману суміш перемішували при 0 °С протягом 2 годин в атмосфері азоту. Після завершення реакції, суміш підкислювали до рН=1 за допомогою НСІ (1N). Розчинник видаляли у вакуумі, залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії зворотньої фази С18: [Рухома фаза А: Waters(0,1 % NH₄HCO₃), Рухома фаза В: АСN; Швидкість потоку: 80 мл/хв.; Градієнт: 40 % В-70 % В за 25 хв.] з одержанням 2,01 г (34,4 %) продукту у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [млн. ч.] = 11,35 (ш с, 1H), 8,07 (дд, 1H), 7,97 (с, 1H), 5,43 (с, 2H)

Проміжної сполуки 70

5-[4-Ацетил-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

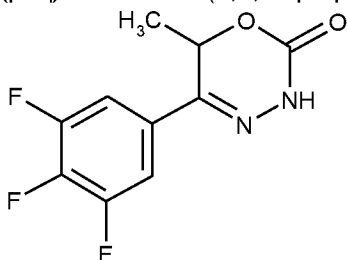


До розчину 5-[4-бром-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-ону (500 мг, 1,5 ммоль, Проміжної сполуки 78), у 30 мл 1,4-діоксана додавали трибутил(1-етоксвиніл)станан, 838 мг (2,3 ммоль), та тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0), 89 мг (0,08 ммоль). Отриману суміш перемішували при 110 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, додавали 15 мл розчину хлорводневої кислоти (1 М). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом наступних 4 годин. Після завершення реакції, реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, водою та висушували над безводним сульфатом натрію. Розчинник видаляли у вакуумі, та залишок очищали на силікагелевій хроматографічній колонці (РЕ/ЕА=3:1) з одержанням 320 мг (65 %) продукту у вигляді жовтої твердої речовини.

MS(ІЕРпоз): m/z = 287 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 71

(рац)-6-Метил-5-(3,4,5-трифторфеніл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



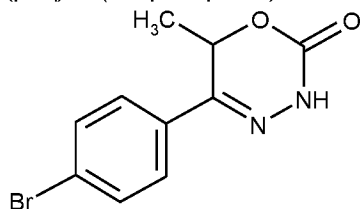
До розчину (рац)-метил 2-[2-гідрокси-1-(3,4,5-трифторфеніл)пропіліден] гідазинкарбоксилат (95,0 мг, 344 мкмоль, Проміжної сполуки 52) у толуолі (2,0 мл) додавали карбонат калію (143 мг, 1,03 ммоль) та цю суміш перемішували при 50 °С протягом ночі. Реакційну суміш концентрували в вакуумі та залишок розводили дихлорметаном. Осад відфільтровували та промивали дихлорметан. Фільтрат концентрували в вакуумі та залишок очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком, з одержанням 5,00 мг (95 % чистота, 6 % вихід) бажаної вказаної у заголовку сполуки.

PX-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,02 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 245 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 1,400 (16,00), 1,417 (15,92), 2,074 (1,45), 2,518 (9,20), 2,523 (6,26), 5,768 (1,18), 5,785 (4,51), 5,802 (4,43), 5,820 (1,15), 7,668 (0,50), 7,679 (3,67), 7,695 (3,93), 7,702 (4,09), 7,719 (3,89), 7,730 (0,53), 11,337 (5,65).

Проміжна сполука 72

(рац)-5-(4-Бромфеніл)-6-метил-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



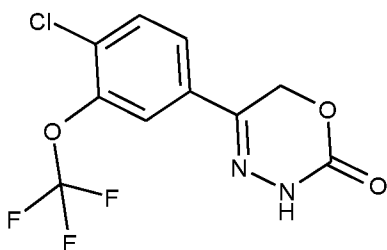
(рац)-Метил 2-[-1-(4-бромфеніл)-2-гідроксипропіліден]гідазинкарбоксилат (600 мг, 1,99 ммоль, Проміжної сполуки 53) та карбонат калію (826 мг, 5,98 ммоль) розчиняли у ацетонітрилі (9 мл) та суміш перемішували при 50 °С протягом ночі. Реакційну суміш концентрували в вакуумі та залишок розводили дихлорметаном. Осад відфільтровували та фільтрат концентрували в вакуумі, з одержанням 430 мг (95 % чистота, 76 % вихід) бажаної вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,04 хв.; МС (ІЕРнег): м/з = 269 [M-H]⁻

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 1,404 (14,54), 1,421 (14,87), 2,518 (1,89), 2,523 (1,26), 5,754 (1,10), 5,758 (0,51), 5,771 (4,34), 5,789 (4,17), 5,806 (1,06), 7,647 (0,53), 7,650 (2,93), 7,652 (2,17), 7,656 (1,32), 7,667 (2,22), 7,673 (16,00), 7,677 (3,81), 7,681 (3,98), 7,684 (15,37), 7,691 (2,09), 7,701 (1,39), 7,705 (2,06), 7,707 (2,93), 11,196 (1,47).

Проміжна сполука 73

5-[4-хлор-3-(трифторметокси)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



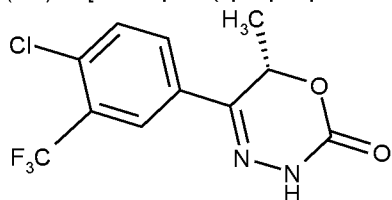
Метил (2)-2-[2-(ацетилокси)-1-[4-хлор-3-(трифторметокси)феніл]етиліден]гідазин-карбоксилат (892 мг, 2,42 ммоль, Проміжної сполуки 58) розчиняли у етанол (10 мл) та охолоджували до 0 °С. Гідрид натрію (290 мг, 60 % чистота, 7,26 ммоль) повільно додавали та суміш перемішували при 0 °С протягом 10 хв. Розчинник видаляли у вакуумі та додавали воду. Водну фазу екстрагували тричі етилацетатом. Об'єднані органічні фази фільтрували через резистентний до води фільтр та концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією з одержанням 160 мг (90 % чистота, 20 % вихід) бажаної вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,15 хв.; МС (ІЕРпоз): м/з = 295 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 1,154 (0,47), 1,172 (0,89), 1,190 (0,49), 1,987 (1,79), 2,518 (1,28), 2,523 (0,86), 4,034 (0,40), 5,393 (16,00), 7,734 (1,70), 7,739 (1,86), 7,755 (3,02), 7,760 (3,48), 7,803 (5,56), 7,825 (2,96), 7,844 (1,95), 7,848 (2,51), 7,851 (1,79), 11,245 (3,27).

Проміжна сполука 74

(6S)-5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он

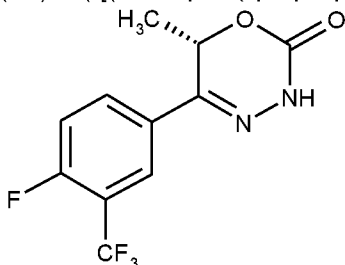


До 5,0 г (S)-1-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)-2-гідроксипропан-1-ону (Проміжної сполуки 42) у 20 мл MeOH додавали 1,94 г метил гідазинкарбоксилату (21,6 ммоль) та 12 крапель 0,1 N розчину HCl (J. Med. Chem. 1992, 35, 163), та суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом години. Після охолодження, реакційну суміш концентрували, додавали MeOH та концентрували для видалення HCl та води (двічі). До цієї суміші додавали розчин NaOMe (2,26 г Na (98,4 ммоль) розкладений у 60 мл MeOH). Через 1 годину 40 хв. додавали 5,9 мл HOAc (98 ммоль) та розчин концентрували та розділяли між EtOAc та водою. Видаляли EtOAc, висушували, та концентрували. Хроматографія з 0-20 % EtOAc у гексані, після чого рекристалізація з CH₂Cl₂ та гексаном дала 3,55 г продукту у вигляді білої твердої речовини (62 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,46 (с, 1H), 8,02 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,75 (дд, $J=8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,56 (к, $J=7,0$ Гц, 1H), 1,65 (д, $J=7,0$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -62,93. РХ-МС (Спосіб 5): Масс 293 ($\text{M}+1$) $^+$. Хіральний аналіз SFC (Колонка: ChiralPak AS-H, 250 $\times$ 4,6 мм, 5 мкм, Модифікатор рухомої фази: 100 % Метанол, Градієнт: 5-50 % Метанол протягом 10 хв., Швидкість потоку: 4 мл/хв., Зворотній тиск: 100 бар, Температура колонки: 40 $^\circ\text{C}$. УФ-виявлення здійснювали при 200-400 нм) показав час утримання розділених енантіомерів на 5,54 та 5,95 хв. у співвідношенні 98,9:1,1.

Проміжна сполука 75

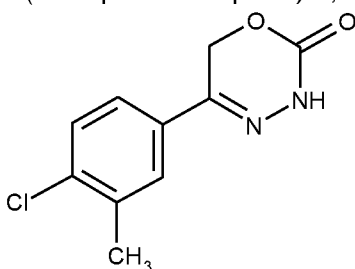
(6S)-5-(-[(4-Фтор-3-(трифторметил)феніл)-])6-метил-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



До 3,4 г (S)-1-(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)-2-гідроксипропан-1-ону (14 ммоль, Проміжної сполуки 43) у 15 мл MeOH та 1,41 г метил гідразинкарбоксилату (15,7 ммоль) додавали 9 крапель 0,1 N розчину HCl (J. Med. Chem. 1992, 35, 163) та суміш кип'ятили із зворотнім холодильником 1 годину. Після охолодження, реакційн суміш концентрували, додавали MeOH та концентрували для видалення HCl та води (двічі). До цієї суміші додавали розчин NaOMe (1,64 г Na (71,5 ммоль) розкладений у 45 мл MeOH). Через 2 години м 4,3 мл HOAc (72 ммоль) та розчин концентрували та розділяли між EtOAc та водою. EtOAc видаляли, висушували, та концентрували. Хроматографія з 10-40 % EtOAc у гексані дала продукт у вигляді олії, яка тверділа під час відстоювання протягом ночі, 2,25 г (57 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,57 (с, 1H), 7,95 (дд, $J=6,6, 2,0$ Гц, 1H), 7,85 (ддд, $J=8,3, 4,4, 2,3$ Гц, 1H), 7,31 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,56 (к, $J=7,0$ Гц, 1H), 1,65 (д, $J=7,0$ Гц, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -61,68 (д, $J=12,6$ Гц), -110,74 (к, $J=12,7$ Гц). РХ-МС (Спосіб 5): Масс 277 ($\text{M}+1$) $^+$.

Проміжна сполука 76

5-(4-хлор-3-метилфеніл)-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



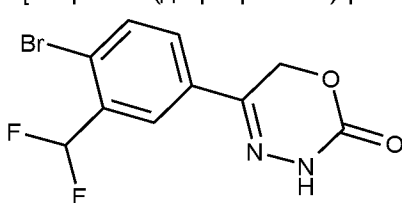
До розчину метил 2-[2-(ацетилокси)-1-(4-хлор-3-метилфеніл)етиліден]гідразин-карбоксилату (3,60 г, 12,1 ммоль, Проміжної сполуки 51) у ацетонітрилі (63 мл) додавали карбонат калію (1,67 г, 12,1 ммоль) та суміш перемішували протягом 3 годин при 50 $^\circ\text{C}$. Реакційну суміш розводили водою та концентрували у вакуумі. Осад відфільтровували, промивали водою, перемішували у МТВЕ, відфільтровували та висушували, з одержанням 500 мг (19 % вихід, 97 % чистота) бажаної вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,04 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 225 [$\text{M}+1$] $^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ [млн. ч.]: 2,074 (0,97), 2,363 (14,47), 2,518 (0,67), 2,522 (0,51), 5,344 (16,00), 7,485 (2,22), 7,506 (4,13), 7,548 (1,82), 7,553 (1,83), 7,569 (0,93), 7,574 (1,01), 7,701 (2,51), 7,705 (2,30), 11,114 (1,64).

Проміжна сполука 77

5-[4-Бром-3-(дифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он

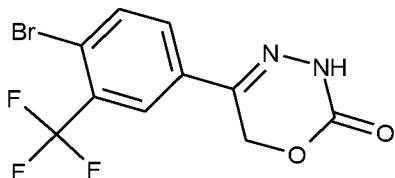


До розчину метил 2-(2-ацетокси-1-(4-бром-3-(дифторметил)феніл)етиліден)-гідразинкарбоксилат, 8 г (21,0 ммоль, Проміжної сполуки 61), у 100 мл етанолу, додавали гідрид натрію, 0,8 г (33,3 ммоль).

Отриману суміш перемішували при 0 °С протягом 3 годин. Після завершення реакції (моніторили за допомогою ТШХ), реакційну суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, вода та висушували над безводним сульфатом натрію. Розчинник видаляли у вакуумі та залишок очищали на силікагелевій хроматографічній колонці (петролейний етер: етилацетат = 3:1) з одержанням 4,2 г продукту, у вигляді жовтої твердої речовини. 100 мг очищали препаративною ВЕРХ [Колонка : Xbridge преп. C18 5мкм 19*150 м ; Рухома фаза А: Waters (0,1 % NH₄HCO₃), Рухома фаза В: ACN; Швидкість потоку: 20 мл/хв.; Градієнт: 30 % В-55 % В за 8 хв.; 254 & 220 нм; t=7,12 хв.] з одержанням 44,4 мг продукту у вигляді білої твердої речовини. MS(ІЕРпоз): m/z = 303 (M-H)+.

Проміжна сполука 78

5-[4-Бром-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



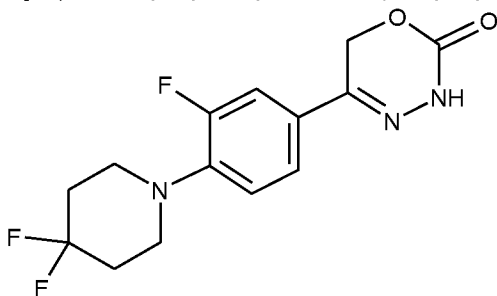
До розчину метил 2-(2-ацетокси-1-(4-бром-3-(трифторметил)феніл)етиліден)-гідразинкарбоксилату, 1,4 г (2,7 ммоль, Проміжної сполуки 62), у 50 мл етанолу, додавали гідрід натрію, 0,2 г (4,1 ммоль, 60 % чистота) при 0 °С. Отриману суміш перемішували при 0 °С протягом 2 годин в атмосфері азоту. Після завершення реакції, рН доводили до 6~7 1N розчином соляної кислоти, потім додавали воду та отриману суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над безводним натрієм. Розчинник видаляли у вакуумі та залишок очищали на силікагелевій хроматографічній колонці (ЕА/РЕ=1/1) з одержанням 0,43 г (49 %) продукту у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [млн. ч.] = 11,27 (с, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,88 (дд, 1H), 5,43 (с, 2H)

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ РОЗДІЛ - ПРИКЛАДИ

Приклад 1

5-[4-(4,4-Дифторпіперидин-1-іл)-3-фторфеніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



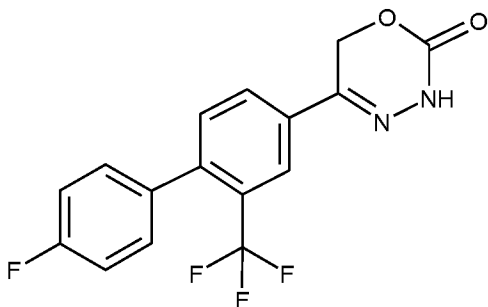
До розчину 5-(3,4-дифторфеніл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-ону (160 мг, 754 мкмоль, Проміжної сполуки 63) у N, N-діізопропілетиламіні (530 мкл, 3,1 ммоль) додавали 4,4-дифторпіперидин гідрохлорид (1:1) (357 мг, 2,26 ммоль) та невелику кількість карбонату кальцію. Реакційну суміш перемішували протягом 6 діб при 110 °С. Потім додавали воду та водну фазу екстрагували тричі етилацетатом. Об'єднані органічні фази фільтрували через резистентний до води фільтр та концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 25,0 мг (95 % чистота, 10 % вихід) бажаної вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. =1,09 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 314 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 2,069 (0,91), 2,074 (2,12), 2,082 (1,38), 2,104 (1,99), 2,118 (2,69), 2,132 (1,99), 2,153 (1,38), 2,166 (0,91), 2,518 (4,19), 2,523 (2,66), 3,206 (3,71), 3,221 (4,90), 3,234 (3,52), 5,307 (16,00), 7,126 (1,37), 7,148 (2,40), 7,170 (1,61), 7,448 (1,73), 7,453 (2,00), 7,469 (1,37), 7,475 (2,17), 7,482 (2,44), 7,487 (1,47), 7,517 (2,05), 7,523 (1,78), 11,025 (5,03).

Приклад 3

5-[4'-Фтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



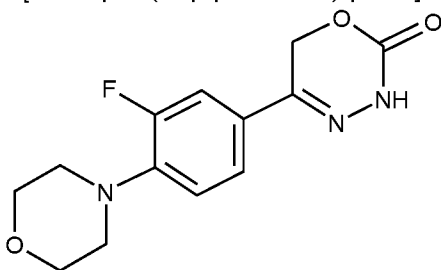
До 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-ону (90,0 мг, 323 мкмоль, Проміжної сполуки 64), (4-фторфеніл)боронової кислоти (45,2 мг, 323 мкмоль), карбонату калію (89,3 мг, 646 мкмоль) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2'4'6'-триізопропілбіфенілу (9,24 мг, 19,4 мкмоль) у 1,4-діоксані (830 мкл) та води (250 мкл) (атмосфера азоту) додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (7,62 мг, 9,69 мкмоль) та суміш перемішували 2 години при 80 °С. Реакційну суміш виливали у воду та тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази фільтрували через резистентний до води фільтр та концентрували у вакуумі. Залишок розводили ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком, з одержанням 39,0 мг (90 % чистота, 32 % вихід) бажаної вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,25 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 339 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [млн. ч.] = 11,25 (с, 1H), 8,10 (д, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,41-7,35 (м, 2H), 7,35-7,28 (м, 2H), 5,47 (с, 2H)

Приклад 4

5-[3-Фтор-4-(морфолін-4-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



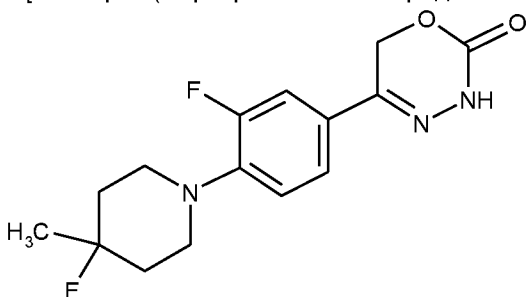
5-(3,4-дифторфеніл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (160 мг, 754 мкмоль, Проміжної сполуки 63) у морфоліні (3,3 мл, 38 ммоль) перемішували 18 годин при 110 °С. Реакційну суміш концентрували в вакуумі та очищали колоночною хроматографією (силікагель, гексане/етилацетат, градієнт: 25 % $\rightarrow$ 100 % етилацетат) з одержанням вказаної у заголовку сполуку (47,0 мг, 21 % вихід) з чистотою 95 %.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,84 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 280 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [млн. ч.]: 1,988 (0,44), 2,518 (1,55), 2,523 (1,03), 3,063 (4,44), 3,075 (5,51), 3,087 (4,72), 3,730 (4,99), 3,741 (5,47), 3,752 (4,67), 5,304 (16,00), 5,759 (0,42), 7,052 (1,25), 7,075 (2,47), 7,097 (1,51), 7,457 (1,53), 7,463 (2,35), 7,470 (2,13), 7,475 (2,25), 7,480 (1,82), 7,483 (1,59), 7,507 (2,04), 7,512 (1,63), 11,017 (4,58).

Приклад 5

5-[3-Фтор-4-(4-фтор-4-метилпіперидин-1-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



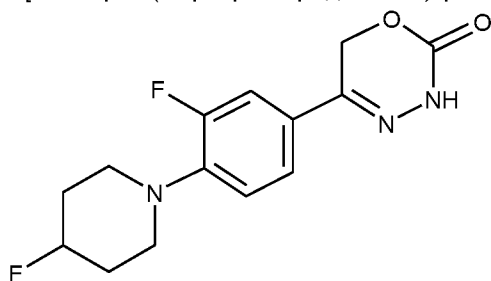
До розчину 5-(3,4-дифторфеніл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-ону (149 мг, 702 мкмоль, проміжної сполуки 63) у N, N-діізопропілетиламіні (490 мкл, 2,8 ммоль) додавали 4-фтор-4-метилпіперидин гідрохлорид (1:1) (216 мг, 1,40 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 3 діб при 100 °С. Потім додавали воду та водну фазу екстрагували тричі етилацетатом. Об'єднані органічні фази фільтрували через резистентний до води фільтр та концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 39,0 мг (95 % чистота, 17 % вихід) бажаної вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,12 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 310 [M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [млн. ч.]: 1,38 (д, $J=21,60$ Гц, 3 H) 1,87 (м, 4 H) 2,90-3,06 (м, 2 H) 3,27 (м, $J=12,42$ Гц, 2 H) 5,30 (с, 2 H) 7,05-7,18 (м, 1 H) 7,40-7,54 (м, 2 H) 11,00 (с, 1 H).

Приклад 6

5-[3-Фтор-4-(4-фторпіперидин-1-іл)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



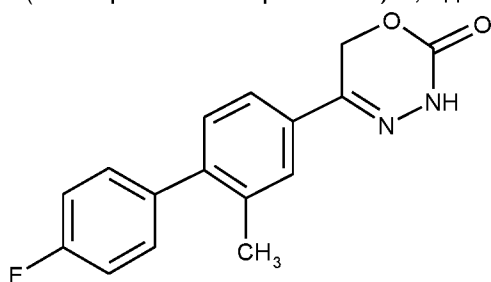
До розчину 5-(3,4-дифторфеніл)-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-ону (102 мг, 481 мкмоль, Проміжної сполуки 63) у N, N-діізопропілетиламіні (330 мкл, 1,9 ммоль) додавали 4-фторпіперидин гідрохлорид (1:1) (134 мг, 962 мкмоль) та реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом суботи, неділі. Потім додавали ацетонітрил та суміш перемішували при 90 °C знову протягом суботи, неділі. Потім додавали воду та водну фазу екстрагували тричі етилацетатом. Об'єднані органічні фази фільтрували через резистентний до води фільтр та концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 20,0 мг (95 % чистота, 13 % вихід) бажаної вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,03 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 296 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [млн. ч.]: 1,809 (0,47), 1,818 (0,74), 1,826 (0,82), 1,835 (1,03), 1,843 (1,16), 1,851 (1,22), 1,860 (0,99), 1,868 (1,02), 1,877 (0,69), 1,886 (0,41), 1,950 (0,61), 1,960 (0,64), 1,971 (0,74), 1,981 (0,63), 1,993 (0,47), 2,004 (0,69), 2,014 (0,75), 2,024 (0,63), 2,036 (0,73), 2,045 (0,62), 2,058 (0,46), 2,075 (5,42), 2,518 (2,16), 2,523 (1,42), 3,026 (0,83), 3,036 (1,01), 3,044 (0,97), 3,055 (1,64), 3,067 (1,34), 3,074 (1,35), 3,084 (1,06), 3,198 (1,12), 3,221 (1,46), 3,247 (0,76), 4,783 (0,50), 4,791 (0,63), 4,800 (0,48), 4,905 (0,50), 4,913 (0,62), 4,922 (0,49), 5,299 (16,00), 7,083 (0,99), 7,107 (2,27), 7,129 (1,56), 7,435 (1,65), 7,440 (2,08), 7,459 (4,84), 7,492 (2,10), 7,497 (1,72), 11,007 (4,72).

Приклад 7

5-(4'-Фтор-2-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



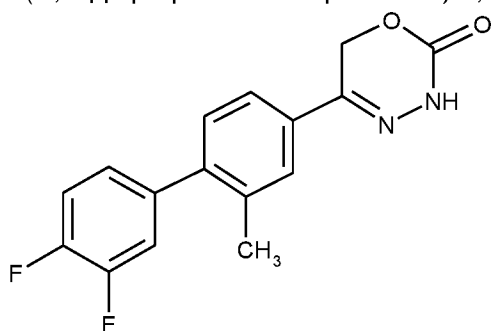
Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 76 з 4-фторфенілборонової кислоти.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,21 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 285 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [млн. ч.]: 11,09 (с, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,60 (дд, 1H), 7,41 (т, 2H), 7,32-7,26 (м, 3H), 5,38 (с, 2H), 2,26 (с, 3H)

Приклад 8

5-(3',4'-Дифтор-2-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



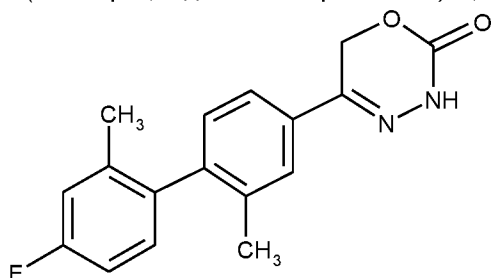
Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 76.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,24 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 303 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [млн. ч.]: 2,074 (0,85), 2,278 (15,36), 2,518 (1,87), 2,523 (1,22), 5,384 (16,00), 7,204 (0,69), 7,208 (0,73), 7,215 (0,75), 7,219 (0,89), 7,226 (0,88), 7,229 (0,87), 7,236 (0,80), 7,240 (0,65), 7,301 (3,13), 7,320 (3,58), 7,477 (0,97), 7,483 (1,70), 7,497 (1,08), 7,505 (2,78), 7,511 (1,94), 7,526 (1,78), 7,532 (2,39), 7,554 (0,81), 7,599 (1,61), 7,602 (1,77), 7,619 (1,34), 7,622 (1,60), 7,666 (3,03), 11,103 (4,86).

Приклад 9

5-(4'-Фтор-2,2'-диметилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



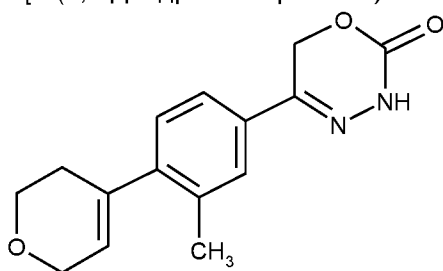
Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 76.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,28 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 299 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [млн. ч.]: 1,173 (0,74), 1,232 (0,71), 2,000 (16,00), 2,027 (14,86), 2,323 (0,49), 2,327 (0,66), 2,331 (0,50), 2,522 (3,19), 2,665 (0,49), 2,669 (0,66), 2,673 (0,50), 5,389 (13,67), 7,076 (1,45), 7,082 (1,74), 7,092 (2,67), 7,097 (1,77), 7,103 (2,09), 7,108 (2,77), 7,128 (0,46), 7,145 (2,99), 7,165 (3,29), 7,173 (1,61), 7,179 (1,47), 7,199 (1,43), 7,204 (1,39), 7,579 (1,67), 7,582 (1,73), 7,599 (1,52), 7,602 (1,62), 7,672 (3,16), 11,082 (4,13).

Приклад 10

5-[4-(3,6-Дигідро-2Н-піран-4-іл)-3-метилфеніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



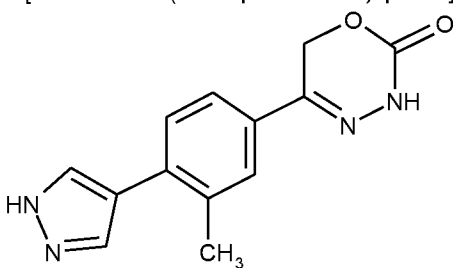
Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 76.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,94 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 273 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [млн. ч.]: 2,266 (1,67), 2,273 (2,29), 2,278 (2,32), 2,284 (1,79), 2,291 (1,33), 2,304 (16,00), 2,518 (1,39), 2,523 (0,91), 3,798 (2,85), 3,812 (6,11), 3,825 (2,73), 4,182 (1,67), 4,188 (4,45), 4,195 (4,45), 4,202 (1,71), 5,334 (15,96), 5,675 (1,70), 5,678 (2,51), 5,682 (1,73), 7,174 (3,10), 7,193 (3,46), 7,495 (1,62), 7,499 (1,80), 7,515 (1,35), 7,520 (1,65), 7,553 (3,14), 11,038 (4,63).

Приклад 11

5-[3-Метил-4-(1Н-піразол-4-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



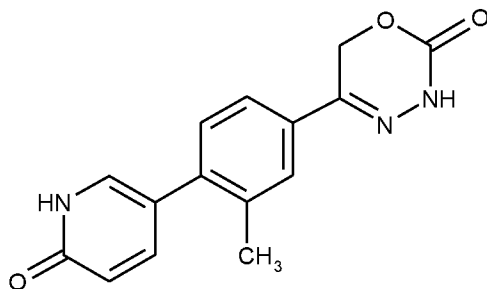
Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 76.

РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 0,69 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 257 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [млн. ч.]: 2,074 (1,80), 2,327 (0,48), 2,425 (16,00), 2,522 (1,35), 2,539 (1,74), 2,669 (0,43), 5,356 (14,98), 7,490 (2,11), 7,511 (4,61), 7,538 (2,33), 7,542 (2,46), 7,559 (0,99), 7,562 (1,17), 7,606 (3,22), 7,811 (0,62), 8,060 (0,61), 11,033 (5,10), 13,065 (0,47).

Приклад 12

5-[3-Метил-4-(6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



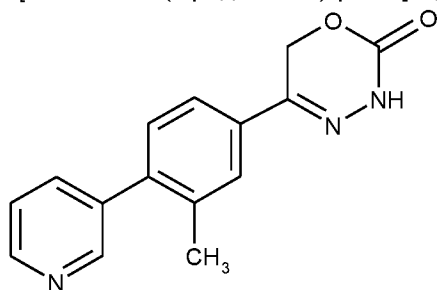
Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 76.

РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 0,62 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 284 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 1,052 (0,76), 1,070 (0,42), 2,073 (4,95), 2,251 (0,91), 2,299 (15,80), 2,322 (0,85), 2,327 (1,18), 2,518 (3,08), 2,523 (2,05), 2,539 (1,31), 2,665 (0,58), 2,669 (0,82), 2,673 (0,58), 5,363 (16,00), 6,385 (3,14), 6,408 (3,19), 7,273 (3,32), 7,293 (3,74), 7,392 (2,30), 7,398 (2,52), 7,504 (2,67), 7,511 (2,34), 7,528 (2,45), 7,535 (2,25), 7,555 (1,76), 7,559 (1,92), 7,576 (1,45), 7,580 (1,67), 7,626 (3,23), 7,629 (2,90), 11,073 (5,50).

Приклад 13

5-[3-Метил-4-(піридин-3-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



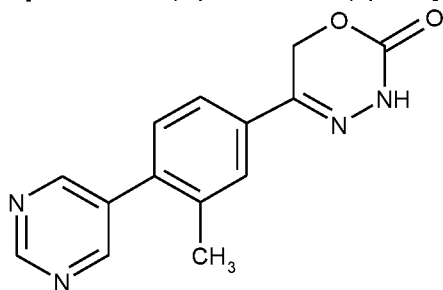
Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 76.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,63 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 269 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 0,881 (0,51), 0,897 (0,57), 1,149 (0,58), 1,154 (0,62), 1,166 (0,64), 1,171 (0,76), 1,190 (0,46), 1,232 (1,40), 1,237 (0,80), 1,245 (0,59), 1,249 (1,17), 1,254 (0,57), 1,987 (1,11), 2,286 (14,79), 2,518 (2,63), 2,522 (1,86), 3,565 (14,67), 5,395 (16,00), 6,302 (0,81), 6,552 (0,70), 6,926 (0,50), 7,339 (3,03), 7,359 (3,43), 7,478 (1,32), 7,480 (1,35), 7,490 (1,34), 7,492 (1,40), 7,498 (1,50), 7,500 (1,52), 7,510 (1,45), 7,512 (1,47), 7,632 (1,61), 7,636 (1,75), 7,652 (1,35), 7,656 (1,55), 7,700 (2,93), 7,703 (2,67), 7,821 (1,27), 7,825 (1,67), 7,831 (1,30), 7,841 (1,16), 7,846 (1,52), 7,851 (1,09), 8,589 (2,72), 8,594 (4,18), 8,598 (2,45), 8,606 (1,96), 8,609 (1,78), 11,112 (4,34).

Приклад 14

5-[3-Метил-4-(піримідин-5-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



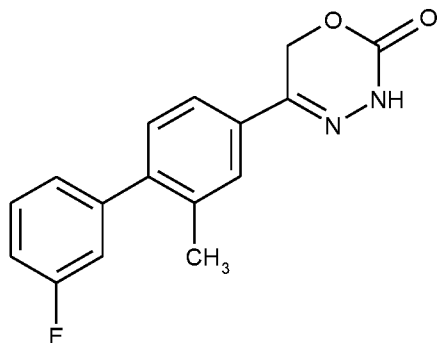
Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 76.

РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 0,73 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 269 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 2,319 (12,30), 2,332 (0,49), 2,518 (1,72), 2,523 (1,21), 2,669 (0,43), 5,403 (12,20), 7,419 (2,41), 7,439 (2,83), 7,663 (1,35), 7,667 (1,42), 7,683 (1,09), 7,686 (1,22), 7,730 (2,45), 8,899 (16,00), 9,229 (6,75), 11,138 (3,44).

Приклад 15

5-(3'-Фтор-2-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



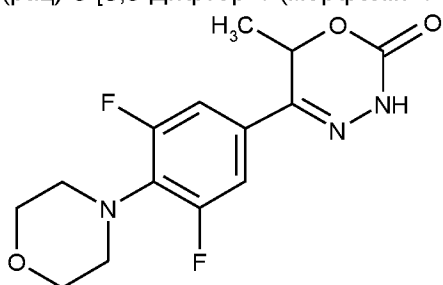
Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 76.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,21 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 285 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [млн. ч.]: 2,075 (2,59), 2,281 (15,90), 2,518 (2,55), 2,523 (1,79), 5,387 (16,00), 7,195 (1,20), 7,197 (2,06), 7,200 (1,75), 7,212 (1,77), 7,215 (3,98), 7,219 (3,51), 7,228 (1,73), 7,234 (1,62), 7,237 (1,60), 7,240 (1,45), 7,245 (1,67), 7,250 (1,96), 7,257 (0,46), 7,305 (3,31), 7,325 (3,65), 7,476 (0,88), 7,492 (1,19), 7,494 (1,03), 7,499 (1,04), 7,503 (0,54), 7,506 (0,46), 7,511 (1,00), 7,514 (1,02), 7,517 (1,02), 7,533 (0,76), 7,603 (1,67), 7,607 (1,80), 7,623 (1,38), 7,627 (1,60), 7,670 (3,10), 11,099 (4,72).

Приклад 17

(рац)-5-[3,5-Дифтор-4-(морфолін-4-іл)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



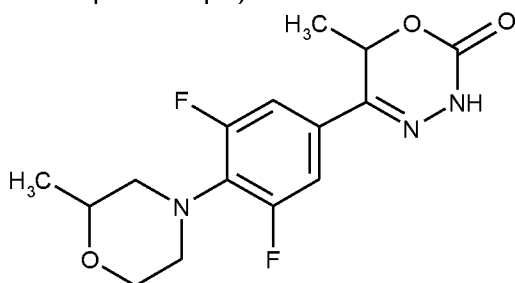
(рац)-6-метил-5-(3,4,5-трифторфеніл)-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (50,0 мг, 205 мкмоль, проміжна сполука 71) у морфоліні (0,45 мл) перемішували при 100 °С протягом ночі. Реакційну суміш концентрували в вакуумі та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком, що дало вказану у заголовку сполуку 15,0 мг (95 % чистота, 22 % вихід).

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,97 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 312 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [млн. ч.]: 1,232 (0,71), 1,380 (14,79), 1,397 (16,00), 1,411 (3,93), 2,075 (2,64), 2,332 (3,00), 2,336 (1,36), 2,518 (14,71), 2,523 (9,79), 2,673 (3,00), 2,678 (1,29), 3,069 (0,93), 3,079 (2,00), 3,090 (2,00), 3,170 (7,79), 3,181 (5,86), 3,675 (8,79), 3,686 (9,57), 3,698 (8,14), 3,735 (1,93), 3,747 (3,07), 3,758 (1,79), 5,730 (1,07), 5,748 (4,36), 5,765 (4,29), 5,783 (1,07), 5,805 (1,07), 5,823 (1,07), 7,167 (0,57), 7,185 (0,50), 7,386 (0,71), 7,394 (1,07), 7,409 (6,36), 7,437 (6,21), 7,452 (0,79), 7,460 (0,57), 11,198 (9,64).

Приклад 18

5-[3,5-Дифтор-4-[2-метилморфолін-4-іл]феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (Суміш стереоізомерів)



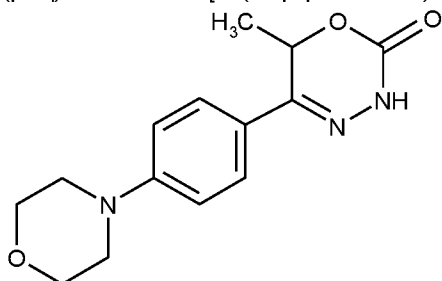
(рац)-6-метил-5-(3,4,5-трифторфеніл)-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (100 мг, 70 % чистота, 287 мкмоль, проміжна сполука 71) та (рац)-2-метилморфолін (87,0 мг, 860 мкмоль) розчиняли у ацетонітрилі (1,0 мл), та суміш перемішували при 100 °С протягом ночі. Реакційну суміш концентрували в вакуумі та залишок екстрагували тричі етилацетатом. Об'єднані органічні шари концентрували в вакуумі та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 22,0 мг (95 % чистота, 22 % вихід) бажаної вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,09 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 326 $[M+H]^+$

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 1,075 (15,75), 1,091 (16,00), 1,123 (3,56), 1,125 (3,68), 1,139 (3,64), 1,141 (3,72), 1,232 (0,45), 1,379 (13,42), 1,396 (14,69), 1,409 (5,24), 1,417 (1,51), 2,336 (0,82), 2,518 (14,28), 2,523 (9,17), 2,539 (1,72), 2,563 (0,45), 2,678 (0,82), 2,808 (1,06), 2,813 (0,94), 2,839 (1,84), 2,844 (1,35), 2,867 (1,47), 2,872 (1,39), 3,082 (0,70), 3,112 (2,21), 3,155 (2,91), 3,186 (1,88), 3,259 (0,45), 3,290 (0,86), 3,582 (0,78), 3,590 (1,02), 3,609 (2,46), 3,618 (2,25), 3,628 (1,47), 3,636 (2,01), 3,645 (1,96), 3,669 (1,23), 3,675 (1,23), 3,686 (0,53), 3,699 (0,82), 3,812 (1,96), 3,816 (1,64), 3,833 (1,27), 3,839 (1,60), 3,865 (0,74), 3,892 (0,57), 5,731 (0,94), 5,748 (3,72), 5,765 (3,76), 5,782 (1,06), 5,809 (1,02), 5,827 (0,98), 7,165 (0,70), 7,181 (0,74), 7,362 (0,41), 7,384 (0,78), 7,391 (1,15), 7,406 (5,77), 7,434 (5,57), 7,449 (0,74), 7,457 (0,49), 11,196 (9,70).

Приклад 20

(рац)-6-Метил-5-[4-(морфолін-4-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



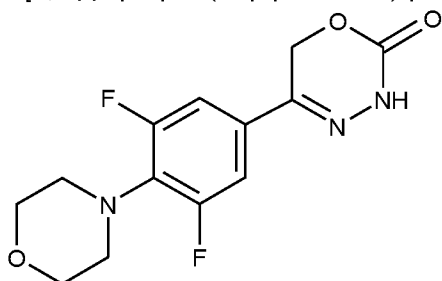
До (рац)-5-(4-бромфеніл)-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (78,0 мг, 290 мкмоль, проміжної сполуки 72) у THF (1,3 мл), додавали морфолін (51 мкл, 580 мкмоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-діізопропоксибіфеніл (6,76 мг, 14,5 мкмоль) (атмосфера аргону) та наприкінці біс(триметилсиліл)амід літію (930 мкл, 1,0 М, 930 мкмоль) та дициклогексилфосфіно-2',6'-діізопропіл-1,1'-біфеніл(2-(2-аміноетил)феніл)паладію(II) (11,8 мг, 14,5 мкмоль). Суміш перемішували 4 години при 80 °С у мікрохвильовій пічці. Реакційну суміш розводили метанолом, відфільтровували та концентрували у вакуумі. Залишок розводили ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 15,0 мг (95 % чистота, 18 % вихід) бажаної вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,83 хв.; МС (ІЕРпоз): м/з = 276 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 1,357 (1,77), 1,384 (15,47), 1,402 (16,00), 1,419 (0,41), 2,318 (0,53), 2,456 (0,44), 2,461 (0,71), 2,466 (0,86), 2,470 (1,04), 2,518 (6,00), 2,523 (4,11), 2,660 (0,50), 3,140 (0,41), 3,152 (0,56), 3,164 (0,56), 3,186 (7,42), 3,198 (9,17), 3,211 (7,96), 3,718 (8,70), 3,731 (9,94), 3,743 (8,01), 5,695 (1,09), 5,712 (4,58), 5,729 (4,55), 5,746 (1,09), 6,973 (7,78), 6,996 (8,28), 7,596 (9,38), 7,619 (8,43), 10,895 (5,71).

Приклад 21

5-[3,5-Дифтор-4-(морфолін-4-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



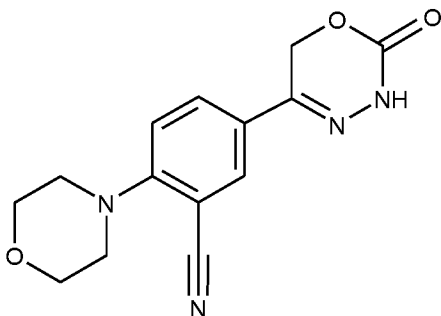
Метил 2-{1-[3,5-дифтор-4-(морфолін-4-іл)феніл]-2-гідроксиетиліден} гідразинкарбоксилат (70,0 мг, 213 мкмоль, проміжна сполука 54) та карбонат калію (88,1 мг, 0,64 ммоль) розчиняли у ацетонітрилі (0,5 мл) та суміш перемішували 4 годин при 65 °С. Реакційну суміш розводили водою та тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари концентрували в вакуумі та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 49,0 мг (95 % чистота, 74 % вихід) бажаної вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,93 хв.; МС (ІЕРпоз): м/з = 298 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 2,074 (2,47), 2,518 (7,37), 2,523 (5,54), 2,674 (0,72), 3,167 (5,67), 3,178 (4,32), 3,621 (0,42), 3,674 (6,41), 3,687 (7,16), 3,697 (5,99), 5,304 (16,00), 7,367 (0,58), 7,382 (3,99), 7,410 (3,94), 7,425 (0,58), 7,433 (0,42), 11,140 (4,55).

Приклад 22

2-(Морфолін-4-іл)-5-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)бензонітрил



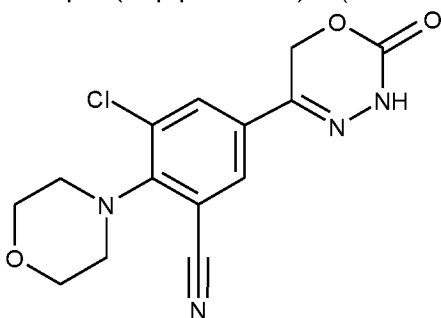
До розчину метил 2-{1-[3-ціано-4-(морфолін-4-іл)феніл]-2-гідроксиетиліден} гідразинкарбоксилату (600 мг, 1,88 ммоль, проміжної сполуки 55) у ацетонітрилі (5 мл) додавали карбонат калію (781 мг, 5,65 ммоль), та суміш перемішували при 60 °С протягом ночі. Реакційну суміш розводили водою та тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари концентрували в вакуумі. Залишок обробляли дихлорметаном. Осад відфільтровували з одержанням вказаної у заголовку сполуки 150 мг (95 % чистота, 26 % вихід).

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,80 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 287 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ [млн. ч.]: 2,074 (0,44), 2,518 (1,22), 2,523 (0,84), 2,994 (3,48), 3,238 (4,31), 3,250 (5,44), 3,262 (4,75), 3,752 (5,00), 3,764 (5,40), 3,775 (4,58), 5,338 (16,00), 7,215 (3,21), 7,238 (3,38), 7,933 (2,04), 7,938 (2,41), 7,954 (1,74), 7,960 (2,39), 7,990 (4,64), 7,995 (3,60), 11,083 (4,34).

Приклад 23

3-хлор-2-(морфолін-4-іл)-5-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)бензонітрил



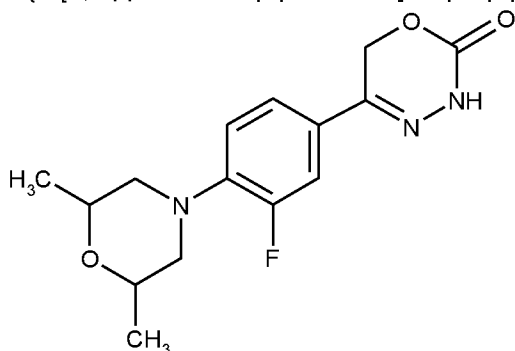
До розчину 2-(морфолін-4-іл)-5-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)бензонітрилу (60,0 мг, 210 мкмоль, Приклад 22) у THF (2,1 мл) додавали 1-хлорпіролідін-2,5-діон (30,8 мг, 231 мкмоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували в вакуумі та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 14,0 мг (95 % чистота, 20 % вихід) бажаної вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,94 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 321 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ [млн. ч.]: 2,518 (1,02), 2,523 (0,70), 3,323 (1,86), 3,328 (16,00), 3,345 (1,66), 3,730 (1,64), 3,741 (1,83), 3,752 (1,47), 5,353 (4,79), 7,998 (1,28), 8,003 (2,14), 8,019 (2,05), 8,024 (1,33), 11,224 (1,46).

Приклад 24

5-{4-[2,6-Диметилморфолін-4-іл]-3-фторфеніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



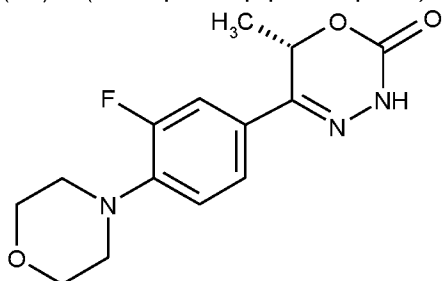
До розчину 5-(3,4-дифторфеніл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-ону (70,0 мг, 330 мкмоль, Проміжної сполуки 63) у N, N-діізопропілетиламіні (570 мкл) додавали 2,6-диметилморфолін (57,0 мг, 495 мкмоль), та реакційну суміш перемішували протягом 5 дьб при 120 °С. Реакційну суміш концентрували в вакуумі та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 6,00 мг (95 % чистота, 6 % вихід) бажаної вказаної у заголовку сполуки.

PX-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,04 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 308 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [млн. ч.]: 1,115 (16,00), 1,131 (15,50), 1,209 (2,57), 1,225 (2,74), 2,075 (0,62), 2,336 (1,01), 2,383 (1,51), 2,412 (2,18), 2,439 (1,79), 2,518 (11,75), 2,523 (8,39), 2,678 (0,95), 3,359 (2,07), 3,717 (0,90), 3,722 (1,01), 3,732 (1,06), 3,738 (1,23), 3,742 (1,23), 3,748 (1,12), 3,758 (1,01), 3,764 (0,84), 5,303 (14,10), 5,348 (0,39), 7,044 (1,01), 7,067 (2,01), 7,089 (1,23), 7,445 (1,45), 7,450 (1,79), 7,463 (1,90), 7,467 (3,13), 7,499 (1,79), 7,504 (1,40), 11,010 (4,31).

Приклад 25-1

(6S)-5-(3-Фтор-4-морфолінофеніл)-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



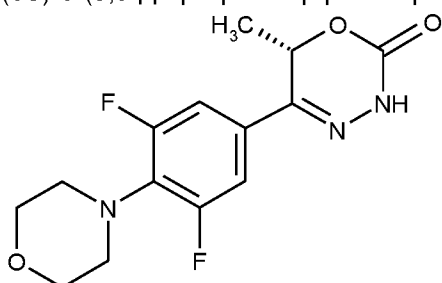
Згідно описаному в літературі способу (J. Med. Chem. 1990, 35, 163), до 320 мг 1-(3-фтор-4-морфолінофеніл)-2-гідроксипропан-1-ону (1,26 ммоль, Проміжної сполуки 36) у 2 мл EtOH та 2 краплях 0,1 N HCl додавали 113 мг (1,26 ммоль) метил гідразинкарбоксилату, та реакційну суміш кип'ятили із зворотнім холодильником. Через 40 хв. додавали ще 11 мг метил гідразинкарбоксилату та нагрівання продовжували ще 20 хв. Після охолодження, суміш концентрували, та після цього додавали MeOH двічі для видалення залишку води та кислоти. Неочищений продукт розчиняли у 1 мл EtOH та до неочищеної суміші додавали розчин NaOEt (289 мг натрію розкладеного у 4 мл EtOH), та суміш перемішували 2 години перед фільтруванням. Тверду речовину додавали до суміші злегка підкисленої (HCl) води та EtOAc. Шар EtOAc відділяли, висушували та концентрували з одержанням 125 мг (34 %) продукту у вигляді брудно-білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,28 (с, 1H), 7,44 (д, $J=14,1$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=12,5$ Гц, 1H), 6,94 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,50 (к, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,97 - 3,81 (м, 4H), 3,25 - 3,05 (м, 4H), 1,62 (д, $J=7,0$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -120,67. PX-МС (Спосіб 5): 294 $[M+H]^+$

За допомогою SCF хроматографії розділяли енантіомери: Колонка: ChiralPak AS-H, 250 $\times$ 4,6 мм, 5 мкм, модифікатор рухомої фази: 100 % метанол, Градієнт: 5-50 % метанол протягом 10 хв., швидкість потоку: 4 мл/хв., зворотній тиск: 100 бар, температура колонки: 40 $^\circ\text{C}$. УФ-виявлення здійснювали при 200-400 нм. Час утримання розділених енантіомерів: 6,58 та 6,92 хв. Аналіз продукту з енантіоселективного синтезу показав співвідношення 2,5 (6,58 хв.):97,5 (6,93 хв.).

Приклад 25-2

(6S)-5-(3,5-Дифтор-4-морфолінофеніл)-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



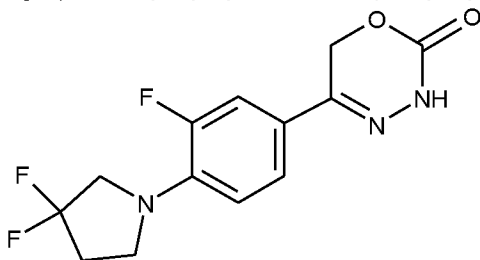
Згідно описаному в літературі способу (J. Med. Chem. 1990, 35, 163), до 1 г (S)-1-(3,5-дифтор-4-морфолінофеніл)-2-гідроксипропан-1-ону (5,34 ммоль, Проміжної сполуки 37) у 5 мл MeOH та 3 краплі 0,1 N HCl додавали 481 мг метил гідразинкарбоксилату (5,34 ммоль), та реакційну суміш кип'ятили із зворотнім холодильником 3 години перед охолодженням, концентрували та двічі додавали більше MeOH та концентрували для видалення залишків води та HCl. Невелику частину неочищеного продукту розчиняли у приблизно 10 мл MeOH, тверду речовину фільтрували та промивали MeOH, збирали 935 мг твердої речовини. Цю тверду речовину перемішували у 6 мл EtOH та до неї додавали розчин NaOEt (600 мг Na розкладений у 15 мл EtOH). Всі тверді речовини швидко розчинялись, проте через 30 хв. утворювався значний осад, його фільтрували та промивали холодним EtOH. 490 мг твердої речовини розчиняли у EtOAc, промивали підкисленою (HCl) водою, шар EtOAc висушували та концентрували до 433 мг білої твердої речовини (51 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,44 (с, 1H), 7,17 (д, $J=9,9$ Гц, 2H), 5,44 (к, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,92 - 3,75 (м, 4H), 3,29 (с, 4H), 1,62 (д, $J=7,0$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -118,99. PX-МС (Спосіб 5): 312 $[M+H]^+$

За допомогою SCF хроматографії розділяли енантіомери: Колонка: ChiralPak AS-H, 250×4,6 мм, 5 мкм, модифікатор рухомої фази: 100 % метанол, градієнт: 5-50 % метанол протягом 10 хв., швидкість потоку: 4 мл/хв., зворотній тиск: 100 бар, температура колонки: 40 °С. УФ-виявлення при 200-400 нм. Час утримання розділених енантіомерів: 5,77 та 5,92 хв. Аналіз продукту з енантіоселективного синтезу показав тільки пік 5,92 хв.

Приклад 26

5-[4-(3,3-Дифторпіролідін-1-іл)-3-фторфеніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



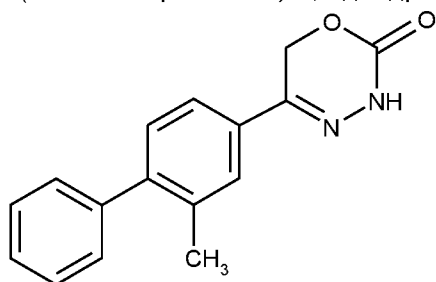
До розчину 5-(3,4-дифторфеніл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-ону (115 мг, 542 мкмоль, Проміжної сполуки 63) у N, N-діізопропілетиламіні (280 мкл, 1,6 ммоль) та ацетонітрилі (1,0 мл, 19 ммоль) додавали 3,3-дифторпіролідину гідрохлорид (1:1) (233 мг, 1,63 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при 95 °С, потім 10 діб при к. т. Після цього додавали воду та водну фазу екстрагували тричі етилацетатом. Об'єднані органічні фази фільтрували через резистентний до води фільтр та концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 25,0 мг (95 % чистота, 15 % вихід) бажаної вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,06 хв.; МС (ІЕРпоз): м/з = 300 [M+H]⁺

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 2,074 (3,04), 2,440 (0,55), 2,459 (1,13), 2,477 (1,85), 2,518 (3,17), 2,522 (2,01), 2,530 (1,21), 2,549 (0,59), 3,593 (1,52), 3,596 (1,61), 3,611 (2,90), 3,615 (2,95), 3,629 (1,52), 3,632 (1,46), 3,802 (1,13), 3,808 (1,21), 3,835 (2,28), 3,842 (2,33), 3,869 (1,15), 3,875 (1,12), 5,283 (16,00), 6,811 (1,40), 6,833 (2,27), 6,856 (1,52), 7,407 (1,79), 7,412 (2,06), 7,428 (1,56), 7,433 (2,03), 7,450 (2,39), 7,455 (1,74), 7,488 (2,10), 7,493 (1,91), 10,945 (4,54).

Приклад 27

5-(2-Метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



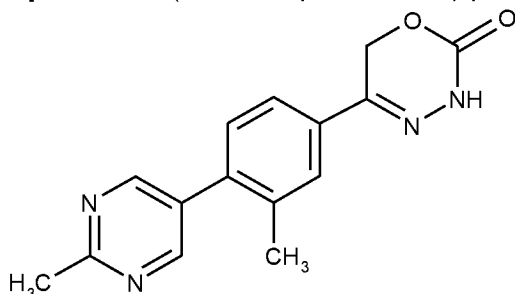
Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 76.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,19 хв.; МС (ІЕРпоз): м/з = 267 [M+H]⁺

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 2,273 (14,45), 2,518 (2,88), 2,522 (1,87), 5,385 (16,00), 7,279 (2,96), 7,299 (3,38), 7,350 (2,25), 7,353 (3,50), 7,357 (1,60), 7,364 (0,99), 7,370 (5,69), 7,374 (4,65), 7,383 (0,75), 7,388 (2,34), 7,395 (0,58), 7,404 (1,42), 7,407 (1,78), 7,411 (0,82), 7,445 (3,64), 7,449 (1,40), 7,461 (2,34), 7,464 (4,34), 7,469 (1,00), 7,478 (0,65), 7,482 (1,54), 7,485 (0,91), 7,596 (1,46), 7,599 (1,58), 7,615 (1,21), 7,619 (1,47), 7,661 (2,73), 7,665 (2,41), 11,083 (4,11).

Приклад 28

5-[3-Метил-4-(2-метилпіримідин-5-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



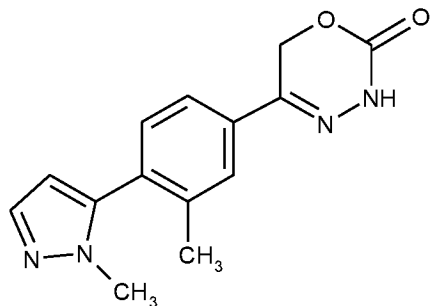
Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 76.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,80 хв.; МС (ІЕРпоз): м/з = 283 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 2,075 (0,60), 2,309 (14,06), 2,322 (0,90), 2,327 (1,04), 2,332 (0,75), 2,517 (3,94), 2,522 (2,64), 2,665 (0,81), 2,669 (1,16), 2,674 (1,14), 2,684 (16,00), 5,396 (12,61), 7,384 (2,72), 7,404 (3,11), 7,645 (1,46), 7,649 (1,64), 7,665 (1,20), 7,669 (1,43), 7,713 (2,82), 8,762 (14,78), 11,125 (4,23).

Приклад 29

5-[3-Метил-4-(1-метил-1H-піразол-5-іл)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



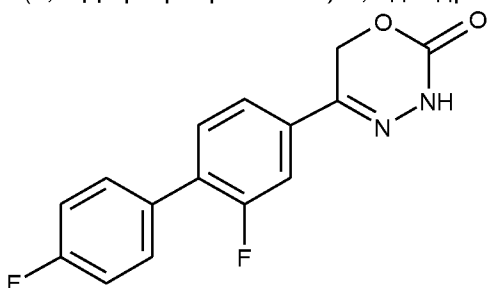
Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 76.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,84 хв.; МС (ІЕРпоз): м/з = 271 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 2,180 (10,00), 2,518 (1,44), 2,522 (0,92), 3,607 (16,00), 5,396 (9,67), 6,307 (3,52), 6,311 (3,58), 7,347 (1,98), 7,367 (2,26), 7,509 (3,43), 7,513 (3,50), 7,622 (1,08), 7,626 (1,14), 7,642 (0,91), 7,646 (1,00), 7,717 (1,97), 11,136 (2,85).

Приклад 30

5-(2,4'-Дифторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



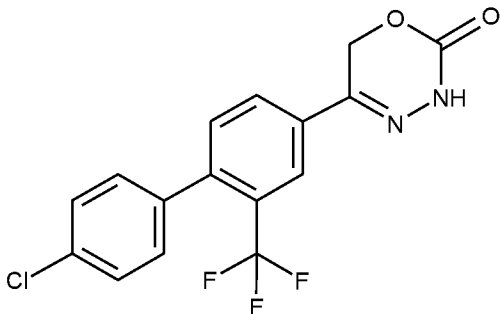
Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 65.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,16 хв.; МС (ІЕРпоз): м/з = 289 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 2,518 (1,62), 2,523 (1,13), 5,402 (16,00), 7,322 (3,02), 7,327 (0,94), 7,338 (1,15), 7,344 (6,59), 7,350 (1,08), 7,361 (0,99), 7,366 (3,44), 7,615 (0,62), 7,627 (1,86), 7,634 (4,89), 7,637 (3,92), 7,644 (5,15), 7,650 (6,98), 7,658 (1,19), 7,664 (3,32), 7,667 (3,42), 11,200 (4,60).

Приклад 31

5-[4'-хлор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



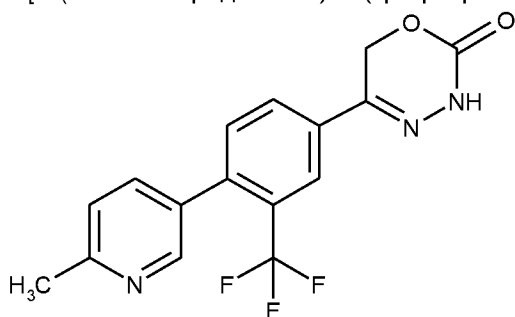
До 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-ону (107 мг, 384 мкмоль, Проміжної сполуки 64), 2-(4-хлорфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (137 мг, 576 мкмоль), карбонату калію (106 мг, 768 мкмоль) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2'',4'',6'-триізопропілбіфенілу (11,0 мг, 23,0 мкмоль) у 1,4-діоксані (990 мкл) та воді (300 мкл) (атмосфера азоту) додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2'',4'',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (9,06 мг, 11,5 мкмоль), та суміш перемішували 2 години при 80 °С. Реакційну суміш виливали у воду та тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази відфільтровували крізь резистентний до води фільтр та концентрували у вакуумі. Залишок розводили із ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком, з одержанням 41,0 мг (95 % чистота, 29 % вихід) бажаної вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,33 хв.; МС (ІЕРпоз): м/з = 355 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [млн. ч.] = 11,26 (с, 1H), 8,11 (д, 1H), 8,02 (дд, 1H), 7,56-7,50 (м, 3H), 7,36 (д, 2H), 5,47 (с, 2H)

Приклад 32

5-[4-(6-Метилпіридин-3-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



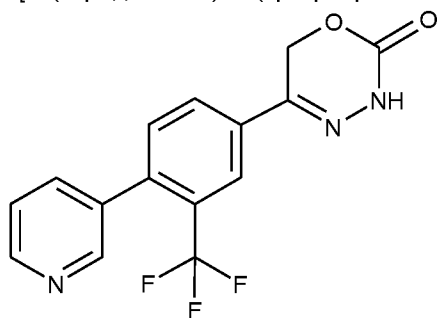
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (95,0 мг, 341 мкмоль, Проміжна сполука 64), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин (112 мг, 511 мкмоль), карбонат калію (94,2 мг, 682 мкмоль) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (9,75 мг, 20,5 мкмоль) суспендували у 870 мкл 1,4-діоксану та 260 мкл води. Суміш дегазували із азотом протягом 5 хв. Потім, додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (8,05 мг, 10,2 мкмоль). Азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом 2 годин у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком, з одержанням 21,0 мг (95 % чистота, 17 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,78 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 336 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 2,074 (3,23), 2,327 (0,93), 2,331 (0,67), 2,518 (3,71), 2,523 (2,56), 2,539 (16,00), 2,669 (0,92), 2,673 (0,67), 5,477 (14,23), 7,357 (2,41), 7,377 (2,68), 7,545 (2,26), 7,566 (2,43), 7,660 (1,42), 7,666 (1,42), 7,680 (1,24), 7,686 (1,25), 8,029 (1,51), 8,033 (1,59), 8,049 (1,34), 8,052 (1,48), 8,128 (3,04), 8,133 (2,84), 8,396 (2,36), 8,401 (2,32), 11,260 (4,73).

Приклад 33

5-[4-(Піридин-3-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



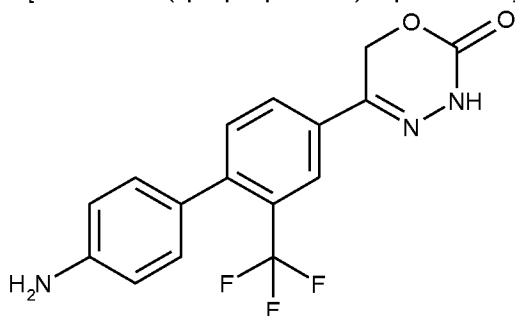
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (86,0 мг, 309 мкмоль, Проміжної сполуки 64), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин (94,9 мг, 463 мкмоль), карбонат калію (85,3 мг, 617 мкмоль) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (8,83 мг, 18,5 мкмоль) суспендували у 790 мкл 1,4-діоксана та 240 мкл води. Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього, додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (7,29 мг, 9,26 мкмоль). Азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом 2 годин у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком, з одержанням 55,0 мг (95 % чистота, 53 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 0,93 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 322 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 1,232 (0,44), 2,327 (0,81), 2,331 (0,60), 2,518 (3,34), 2,522 (2,08), 2,669 (0,82), 2,673 (0,60), 5,485 (16,00), 7,502 (1,57), 7,504 (1,58), 7,514 (1,64), 7,516 (1,65), 7,521 (1,79), 7,523 (1,76), 7,533 (1,79), 7,535 (1,79), 7,580 (2,69), 7,600 (2,89), 7,791 (1,75), 7,811 (1,50), 8,046 (1,84), 8,050 (1,92), 8,066 (1,64), 8,070 (1,77), 8,145 (3,63), 8,148 (3,42), 8,545 (2,93), 8,550 (2,86), 8,654 (2,67), 8,658 (2,74), 8,666 (2,69), 8,670 (2,53), 11,271 (5,14).

Приклад 34

5-[4'-аміно-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



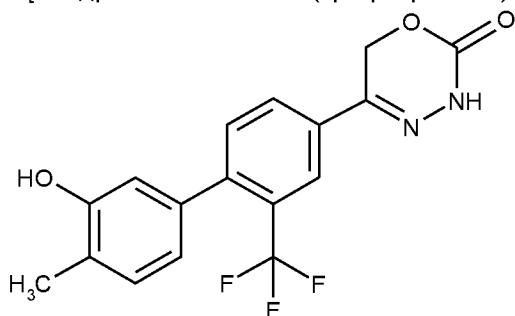
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (95,0 мг, 341 мкмоль, Проміжну сполуку 64), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)анілін (112 мг, 511 мкмоль), карбонат калію (94,2 мг, 682 мкмоль) та 2-(іциклогексилфосфіно)-2'',4'',6''-триізопропілбіфеніл (9,75 мг, 20,5 мкмоль) суспендували у 870 мкл 1,4-діоксану та 260 мкл води. Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього, додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2'',4'',6''-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (8,05 мг, 10,2 мкмоль). Азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом 2 годин у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком, з одержанням 15,0 мг (95 % чистота, 12 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 0,98 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 336 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 2,518 (2,00), 2,522 (1,38), 5,314 (6,31), 5,444 (16,00), 6,589 (0,68), 6,596 (5,91), 6,601 (1,80), 6,612 (1,95), 6,617 (6,48), 6,623 (0,68), 6,989 (4,19), 7,010 (3,67), 7,425 (2,50), 7,445 (2,66), 7,929 (1,64), 7,932 (1,70), 7,949 (1,45), 7,953 (1,59), 8,037 (3,39), 8,041 (3,14), 11,191 (5,48).

Приклад 35

5-[3'-гідрокси-4'-метил-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



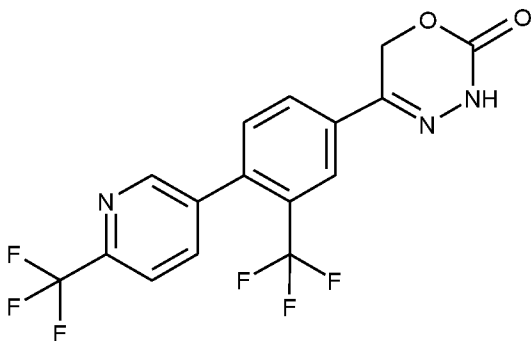
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (97,0 мг, 348 мкмоль, Проміжна сполука 64), (3-гідрокси-4-метилфеніл)боронова кислота (79,4 мг, 522 мкмоль), карбонат калію (96,2 мг, 696 мкмоль) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2'',4'',6''-триізопропілбіфеніл (9,96 мг, 20,9 мкмоль) суспендували у 890 мкл 1,4-діоксану та 270 мкл води. Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього, додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2'',4'',6''-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (8,22 мг, 10,4 мкмоль). Азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом 2 годин у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком, з одержанням 41,0 мг (90 % чистота, 30 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,12 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 351 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 2,074 (1,11), 2,123 (1,92), 2,160 (15,29), 2,518 (1,75), 2,523 (1,16), 5,459 (16,00), 6,635 (1,73), 6,654 (1,85), 6,737 (3,58), 6,948 (0,43), 6,952 (0,40), 7,110 (2,75), 7,129 (2,57), 7,447 (2,70), 7,467 (2,86), 7,964 (1,82), 7,968 (1,89), 7,984 (1,62), 7,988 (1,75), 8,067 (3,65), 8,071 (3,42), 9,362 (0,76), 9,495 (7,97), 11,225 (5,99).

Приклад 36

5-[3-(Трифторметил)-4-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



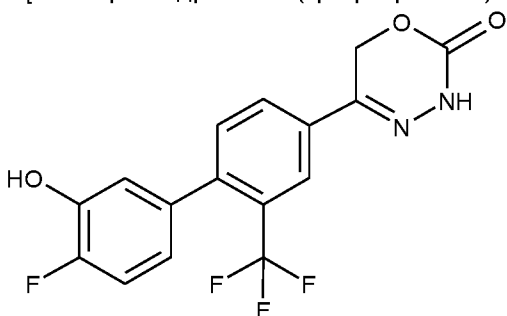
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (95,0 мг, 341 мкмоль, Проміжної сполуки 64), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-(трифторметил)піридин (140 мг, 511 мкмоль), карбонат калію (94,2 мг, 682 мкмоль) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (9,75 мг, 20,5 мкмоль) суспендували у 870 мкл 1,4-діоксану та 260 мкл води. Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього, додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (8,05 мг, 10,2 мкмоль). Азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом 2 годин у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком, з одержанням 59,0 мг (95 % чистота, 42 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,20 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 390 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 2,074 (2,93), 2,518 (1,68), 2,522 (1,10), 5,496 (16,00), 7,660 (2,40), 7,680 (2,60), 8,044 (2,01), 8,046 (2,07), 8,064 (3,56), 8,066 (3,56), 8,084 (1,65), 8,088 (1,73), 8,109 (2,17), 8,133 (0,98), 8,138 (0,97), 8,178 (3,24), 8,182 (3,03), 8,774 (2,61), 11,297 (4,59).

Приклад 37

5-[4'-Фтор-3'-гідрокси-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



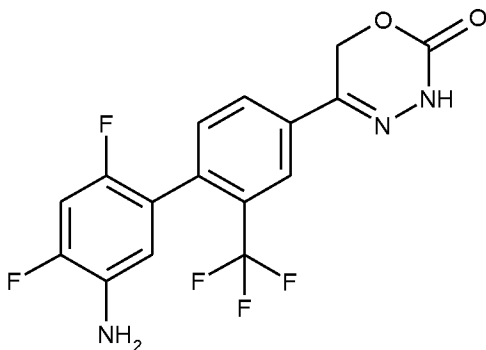
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (90,0 мг, 323 мкмоль, Проміжної сполуки 64), (4-фтор-3-гідроксифеніл)боронову кислоту (75,5 мг, 485 мкмоль), карбонат калію (89,3 мг, 646 мкмоль) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (9,24 мг, 19,4 мкмоль) суспендували у 1,5 мл 1,4-діоксана та 500 мкл води. Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього, додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (7,62 мг, 9,69 мкмоль). Азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом 2 годин у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком, з одержанням 38,0 мг (95 % чистота, 32 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,04 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 355 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 2,074 (3,59), 2,461 (0,40), 2,466 (0,50), 2,471 (0,66), 2,518 (2,53), 2,522 (1,58), 5,462 (16,00), 6,709 (0,76), 6,714 (0,90), 6,719 (0,91), 6,725 (0,90), 6,730 (0,96), 6,735 (1,01), 6,740 (0,91), 6,746 (0,85), 6,887 (1,58), 6,893 (1,52), 6,909 (1,60), 6,914 (1,47), 7,189 (2,17), 7,210 (2,15), 7,217 (2,27), 7,238 (2,02), 7,483 (2,61), 7,503 (2,77), 7,975 (1,74), 7,980 (1,80), 7,995 (1,55), 7,999 (1,65), 8,077 (3,52), 8,081 (3,23), 10,097 (2,17), 11,238 (5,47).

Приклад 38

5-[5'-аміно-2',4'-дифтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



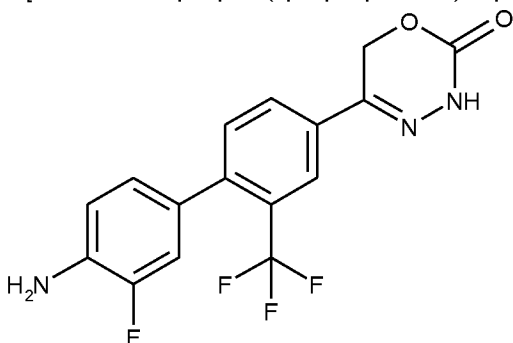
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (94,0 мг, 337 мкмоль, Проміжна сполука 64), гідрохлорид (5-аміно-2,4-дифторфеніл)боронової кислоти (1:1) (106 мг, 506 мкмоль), карбонат калію (140 мг, 1,01 ммоль) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (9,65 мг, 20,2 мкмоль) суспендували у 1,5 мл 1,4-діоксана та 500 мкл води. Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього, додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл][2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (7,96 мг, 10,1 мкмоль). Азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом 2 годин у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком, з одержанням 62,0 мг (95 % чистота, 47 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,08 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 372 $[M+H]^+$

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 2,074 (9,18), 2,518 (1,73), 2,523 (1,22), 5,154 (5,11), 5,468 (16,00), 6,634 (1,32), 6,653 (1,50), 6,658 (1,44), 6,678 (1,30), 7,125 (1,76), 7,150 (1,95), 7,154 (1,94), 7,177 (1,76), 7,501 (2,48), 7,521 (2,63), 7,995 (1,70), 7,999 (1,76), 8,015 (1,51), 8,019 (1,66), 8,093 (3,39), 8,097 (3,16), 11,249 (4,52).

Приклад 39

5-[4'-аміно-3'-фтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



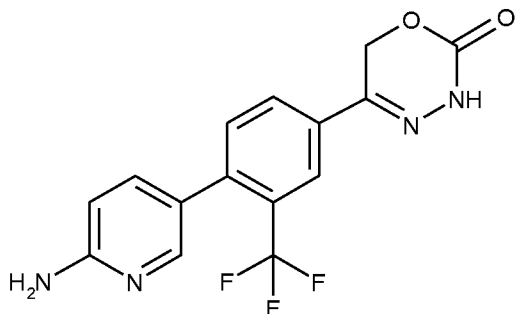
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (98,0 мг, 352 мкмоль, Проміжна сполука 64), 2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)анілін (125 мг, 528 мкмоль), карбонат калію (97,2 мг, 703 мкмоль) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (10,1 мг, 21,1 мкмоль) суспендували у 900 мкл 1,4-діоксану та 270 мкл води. Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього, додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл][2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (8,30 мг, 10,6 мкмоль). Азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом 2 годин у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком, з одержанням 41,0 мг (90 % чистота, 30 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,04 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 354 $[M+H]^+$

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 1,245 (5,29), 2,074 (13,20), 2,327 (1,00), 2,331 (0,72), 2,518 (3,88), 2,523 (2,65), 2,669 (1,01), 2,673 (0,74), 5,391 (6,65), 5,451 (16,00), 6,787 (1,32), 6,808 (2,68), 6,830 (2,53), 6,852 (2,30), 6,856 (2,25), 6,872 (1,01), 6,877 (1,07), 6,968 (1,65), 6,973 (1,50), 6,999 (1,63), 7,469 (2,58), 7,489 (2,73), 7,694 (0,50), 7,949 (1,74), 7,953 (1,79), 7,969 (1,55), 7,973 (1,65), 8,054 (3,57), 8,058 (3,33), 11,213 (2,58).

Приклад 40

5-[4-(6-амінопіридин-3-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



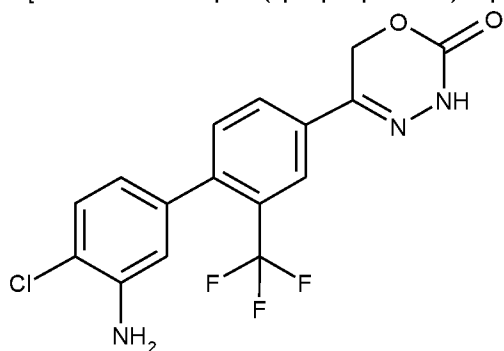
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (80,0 мг, 287 мкмоль, Проміжна сполука 64), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-амін (94,8 мг, 431 мкмоль), карбонат калію (79,4 мг, 574 мкмоль) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (8,21 мг, 17,2 мкмоль) суспендували у 740 мкл 1,4-діоксану та 220 мкл води. Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього, додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (6,78 мг, 8,61 мкмоль). Азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом 2 годин у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком, з одержанням 34,0 мг (95 % чистота, 33 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 0,85 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 337 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 2,074 (1,71), 2,518 (2,18), 2,522 (1,50), 5,454 (16,00), 6,179 (6,07), 6,487 (3,09), 6,489 (3,09), 6,509 (3,08), 6,511 (3,03), 7,348 (1,30), 7,354 (1,31), 7,369 (1,22), 7,374 (1,23), 7,479 (2,34), 7,500 (2,49), 7,852 (2,54), 7,858 (2,51), 7,967 (1,55), 7,971 (1,61), 7,988 (1,36), 7,991 (1,49), 8,072 (3,19), 8,076 (2,96), 11,216 (5,06).

Приклад 41

5-[3'-аміно-4'-хлор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



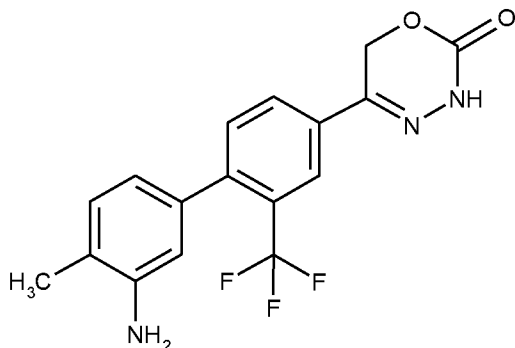
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (94,0 мг, 337 мкмоль, Проміжна сполука 64), (3-аміно-4-хлорфеніл)боронову кислоту (86,7 мг, 506 мкмоль), карбонат калію (93,3 мг, 675 мкмоль) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (9,65 мг, 20,2 мкмоль) суспендували у 870 мкл 1,4-діоксану та 260 мкл води. Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього, додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (7,96 мг, 10,1 мкмоль). Азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом 2 годин у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком, з одержанням 46,0 мг (95 % чистота, 35 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,18 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 370 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 2,074 (16,00), 5,460 (7,51), 5,512 (2,42), 6,452 (0,76), 6,457 (0,77), 6,473 (0,78), 6,478 (0,78), 6,728 (1,65), 6,733 (1,55), 7,234 (2,26), 7,255 (2,09), 7,460 (1,24), 7,480 (1,31), 7,973 (0,83), 7,977 (0,87), 7,993 (0,74), 7,997 (0,80), 8,071 (1,68), 8,075 (1,54), 11,234 (1,84).

Приклад 42

5-[3'-аміно-4'-метил-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



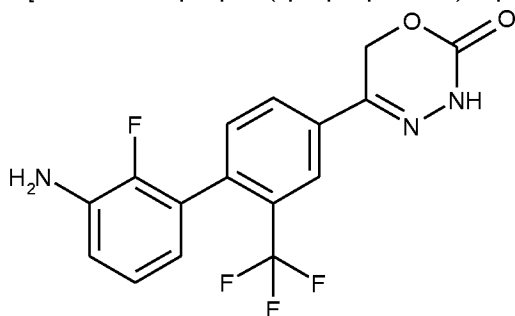
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (102 мг, 366 мкмоль, Проміжної сполуки 64), (3-аміно-4-метилфеніл)боронова кислота (82,9 мг, 549 мкмоль), карбонат калію (101 мг, 732 мкмоль) and 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (10,5 мг, 22,0 мкмоль) суспендували у 940 мкл 1,4-діоксану та 280 мкл води. Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього, додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (8,64 мг, 11,0 мкмоль). Азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом 2 годин у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком, з одержанням 81,0 мг (95 % чистота, 60 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,10 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 350 [M+H]^+$

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 2,074 (2,86), 2,086 (13,85), 2,518 (1,16), 2,523 (0,79), 4,975 (4,73), 5,454 (16,00), 6,388 (1,53), 6,406 (1,61), 6,555 (3,24), 6,558 (3,06), 6,955 (2,54), 6,975 (2,44), 7,420 (2,52), 7,440 (2,64), 7,947 (1,68), 7,951 (1,73), 7,968 (1,48), 7,971 (1,62), 8,051 (3,40), 8,054 (3,14), 11,213 (5,28).

Приклад 43

5-[3'-аміно-2'-фтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



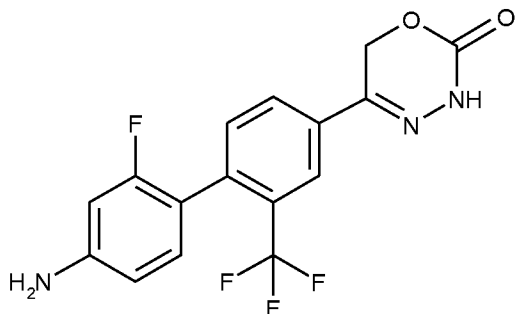
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (80,2 мг, 288 мкмоль, Проміжної сполуки 64), 2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)анілін (102 мг, 432 мкмоль), карбонат калію (79,6 мг, 576 мкмоль) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (8,23 мг, 17,3 мкмоль) суспендували у 740 мкл 1,4-діоксану та 220 мкл води. Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього, додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (6,79 мг, 8,64 мкмоль). Азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом 2 годин у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували використовуючи резистентний до води фільтр, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком, з одержанням 51,0 мг (95 % чистота, 48 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,04 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 354 [M+H]^+$

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 2,074 (16,00), 2,323 (0,46), 2,327 (0,60), 2,331 (0,45), 2,518 (2,03), 2,522 (1,33), 2,665 (0,44), 2,669 (0,59), 2,673 (0,43), 5,253 (4,94), 5,472 (13,69), 6,369 (0,89), 6,385 (1,64), 6,401 (0,86), 6,797 (0,79), 6,801 (0,82), 6,817 (1,69), 6,821 (1,64), 6,838 (1,19), 6,842 (1,07), 6,896 (1,87), 6,916 (2,66), 6,936 (1,09), 7,493 (2,29), 7,513 (2,43), 7,992 (1,64), 7,995 (1,68), 8,016 (1,57), 8,096 (3,24), 8,099 (3,06).

Приклад 44

5-[4'-аміно-2'-фтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



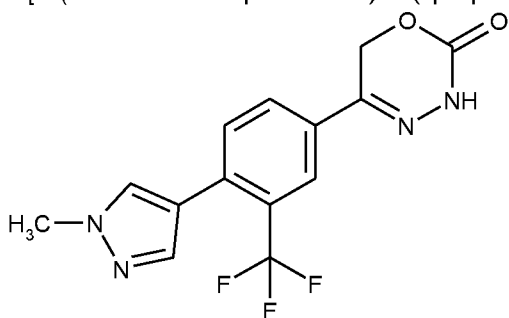
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (82,0 мг, 294 мкмоль, Проміжна сполука 64), 3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)анілін (105 мг, 441 мкмоль), карбонат калію (81,3 мг, 589 мкмоль) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (8,42 мг, 17,7 мкмоль) суспендували у 760 мкл 1,4-діоксана та 230 мкл води. Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього, додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (6,95 мг, 8,83 мкмоль). Азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом 2 годин у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 9,00 мг (95 % чистота, 8 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,00 хв.; МС (ІЕНег): m/z = 352 [M-H]⁻

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 2,074 (0,73), 2,332 (1,24), 2,336 (0,55), 2,518 (5,59), 2,522 (3,67), 2,539 (0,67), 2,673 (1,24), 2,678 (0,55), 5,454 (16,00), 5,603 (5,98), 6,363 (1,85), 6,368 (2,13), 6,394 (1,58), 6,399 (2,43), 6,409 (2,88), 6,415 (1,70), 6,430 (2,52), 6,435 (2,09), 6,882 (1,31), 6,905 (2,31), 6,925 (1,15), 7,441 (2,40), 7,461 (2,55), 7,951 (1,70), 7,955 (1,76), 7,971 (1,49), 7,975 (1,61), 8,057 (3,49), 8,062 (3,22), 11,215 (5,56).

Приклад 45

5-[4-(1-Метил-1H-піразол-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



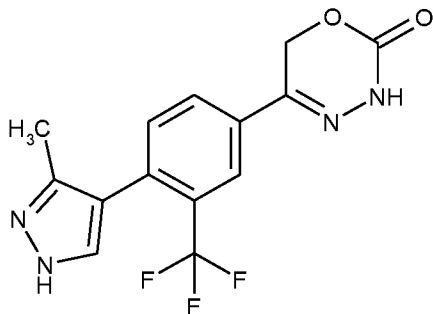
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (94,0 мг, 337 мкмоль, Проміжна сполука 64), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол (105 мг, 506 мкмоль), карбонат калію (93,3 мг, 675 мкмоль) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (9,65 мг, 20,2 мкмоль) суспендували у 870 мкл 1,4-діоксана та 260 мкл води. Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього, додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (7,96 мг, 10,1 мкмоль). Азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом 2 годин у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком, з одержанням 47,0 мг (95 % чистота, 41 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 0,91 хв.; МС (ІЕПоз): m/z = 325 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 2,522 (0,64), 3,888 (0,63), 3,903 (16,00), 5,441 (11,08), 7,621 (1,97), 7,636 (3,95), 7,949 (1,37), 7,952 (1,44), 7,973 (4,85), 8,061 (2,56), 8,065 (2,43), 11,204 (2,04).

Приклад 46

5-[4-(3-Метил-1H-піразол-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



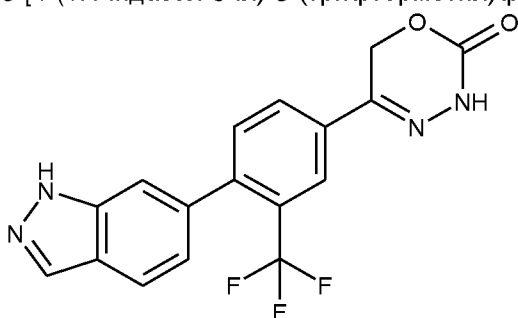
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (80,0 мг, 287 мкмоль, Проміжної сполуки 64), (3-метил-1H-піразол-4-іл)боронова кислота (54,2 мг, 431 мкмоль), карбонат калію (79,4 мг, 574 мкмоль) and 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (8,21 мг, 17,2 мкмоль) суспендували у 740 мкл 1,4-діоксана та 220 мкл води. Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього, додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (6,78 мг, 8,61 мкмоль). Азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом 2 годин у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком, з одержанням 17,0 мг (95 % чистота, 17 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

PX-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 0,83 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 325 $[M+H]^+$

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 2,050 (1,20), 2,074 (0,83), 2,137 (2,21), 2,322 (0,54), 2,327 (0,73), 2,331 (0,53), 2,518 (2,70), 2,522 (1,78), 2,539 (1,91), 2,665 (0,54), 2,669 (0,74), 2,673 (0,54), 5,453 (16,00), 7,376 (0,65), 7,473 (1,29), 7,493 (1,38), 7,952 (1,89), 7,955 (1,96), 7,972 (1,69), 7,976 (1,81), 8,077 (3,55), 11,210 (4,03), 12,800 (0,50).

Приклад 47

5-[4-(1H-Індазол-6-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



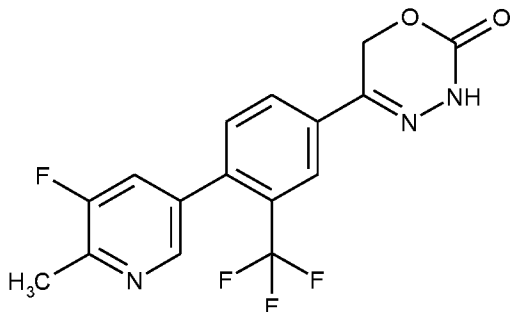
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (115 мг, 413 мкмоль, Проміжна сполука 64), 1H-індазол-6-ілборонова кислота (100 мг, 619 мкмоль), карбонат калію (114 мг, 825 мкмоль) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (11,8 мг, 24,8 мкмоль) суспендували у 1,1 мл 1,4-діоксана та 320 мкл води. Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього, додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (9,74 мг, 12,4 мкмоль). Азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом 2 годин у нагрівачі. Внаслідок неповного перетворення знову додавали 1H-індазол-6-ілборонову кислоту (66 мг, 408 мкмоль) та хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (324,3 мг, 412,9 мкмоль) та суміш нагрівали при 80 °С протягом ночі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком, з одержанням 38,0 мг (95 % чистота, 24 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

PX-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,00 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 361 $[M+H]^+$

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 2,074 (4,84), 2,518 (1,55), 2,523 (1,01), 5,489 (16,00), 7,051 (1,77), 7,072 (1,89), 7,468 (3,18), 7,575 (2,44), 7,596 (2,61), 7,824 (2,77), 7,845 (2,62), 8,017 (1,64), 8,021 (1,68), 8,037 (1,41), 8,041 (1,54), 8,126 (3,35), 8,131 (3,20), 8,147 (3,03), 11,252 (2,35), 13,190 (1,81).

Приклад 48

5-[4-(5-Фтор-6-метилпіридин-3-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



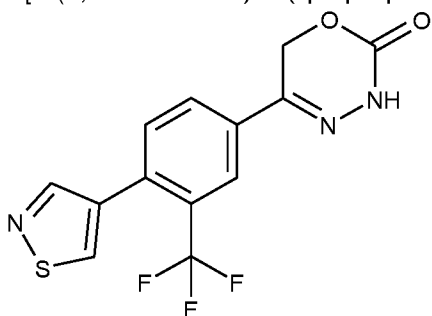
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (95,0 мг, 341 мкмоль, Проміжної сполуки 64), (5-фтор-6-метилпіридин-3-іл)боронову кислоту (79,2 мг, 511 мкмоль), карбонат калію (94,2 мг, 682 мкмоль) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (9,75 мг, 20,5 мкмоль) суспендували у 1,5 мл 1,4-діоксана та 510 мкл води. Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього, додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (8,05 мг, 10,2 мкмоль). Азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом 2 годин у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком, з одержанням 16,0 мг (95 % чистота, 13 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

PX-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,10 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 354 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 2,074 (2,62), 2,518 (9,97), 2,522 (5,37), 2,526 (8,33), 2,673 (0,58), 5,428 (3,94), 5,482 (16,00), 7,594 (2,25), 7,615 (2,41), 7,715 (1,42), 7,719 (1,42), 7,741 (1,41), 7,745 (1,42), 7,830 (0,46), 7,852 (0,60), 8,047 (1,49), 8,050 (1,57), 8,067 (1,31), 8,071 (1,46), 8,083 (0,62), 8,089 (0,55), 8,142 (2,98), 8,146 (2,76), 8,281 (2,75), 11,276 (3,96).

Приклад 49

5-[4-(1,2-Тіазол-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



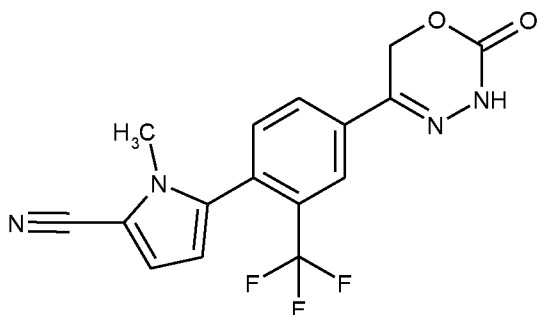
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (108 мг, 388 мкмоль, Проміжна сполука 64), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,2-тіазол (123 мг, 581 мкмоль), карбонат калію (107 мг, 775 мкмоль) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (11,1 мг, 23,3 мкмоль) суспендували у 1,7 мл 1,4-діоксана та 580 мкл води. Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього, додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (9,15 мг, 11,6 мкмоль). Азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом 2 годин у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком, з одержанням 49,0 мг (95 % чистота, 37 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

PX-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,03 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 328 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 2,074 (0,96), 2,518 (0,74), 2,523 (0,54), 5,477 (16,00), 7,648 (2,03), 7,668 (2,24), 8,029 (1,38), 8,033 (1,43), 8,050 (1,22), 8,053 (1,32), 8,137 (2,69), 8,141 (2,50), 8,644 (4,81), 9,156 (5,87), 11,267 (1,51).

Приклад 50

1-Метил-5-[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифторметил)феніл]-1H-пірол-2-карбонітрил



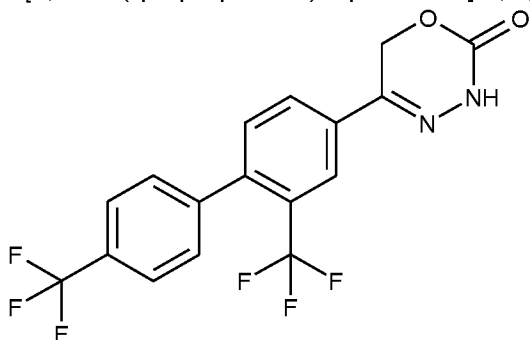
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (133 мг, 476 мкмоль, Проміжної сполуки 64), (5-ціано-1-метил-1H-пірол-2-іл)боронову кислоту (107 мг, 714 мкмоль), карбонат калію (132 мг, 953 мкмоль) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (13,6 мг, 28,6 мкмоль) суспендували у 2,1 мл 1,4-діоксана та 710 мкл води. Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього, додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (11,2 мг, 14,3 мкмоль). Азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом 2 годин у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком, з одержанням 100 мг (95 % чистота, 57 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

PX-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,11 хв.; МС (ІЕРneg): m/z = 347 [M-H]⁻

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 2,074 (1,15), 2,518 (1,22), 2,522 (0,78), 3,330 (16,00), 3,635 (0,51), 5,482 (14,16), 6,264 (2,68), 6,274 (2,75), 7,064 (5,04), 7,074 (4,86), 7,673 (2,28), 7,693 (2,48), 8,060 (1,59), 8,064 (1,68), 8,080 (1,40), 8,083 (1,53), 8,159 (3,14), 8,162 (3,01), 11,303 (4,44).

Приклад 51

5-[2,4'-Біс(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



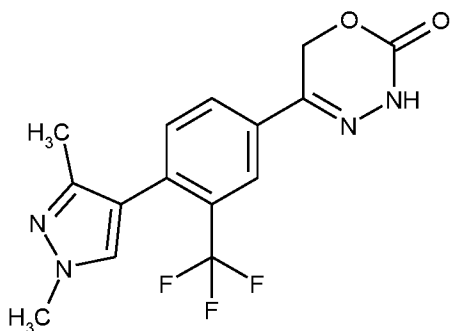
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (118 мг, 424 мкмоль, Проміжна сполука 64), 4,4,5,5-тетраметил-2-[4-(трифторметил)феніл]-1,3,2-діоксаборолан (173 мг, 635 мкмоль), карбонат калію (117 мг, 847 мкмоль) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (12,1 мг, 25,4 мкмоль) суспендували у 1,9 мл 1,4-діоксана та 630 мкл води. Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього, додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (10,0 мг, 12,7 мкмоль). Азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом 2 годин у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком, з одержанням 41,0 мг (95 % чистота, 24 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

PX-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,34 хв.; МС (ІЕРneg): m/z = 387 [M-H]⁻

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 2,074 (0,60), 2,518 (1,30), 2,522 (0,87), 5,485 (16,00), 7,558 (2,86), 7,573 (4,04), 7,578 (4,21), 7,592 (4,18), 7,840 (4,85), 7,861 (4,14), 8,040 (1,89), 8,044 (1,99), 8,064 (1,84), 8,139 (3,75), 8,142 (3,55), 11,272 (5,26).

Приклад 52

5-[4-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



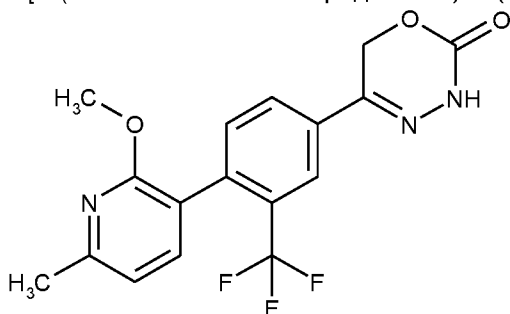
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (105 мг, 377 мкмоль, Проміжна сполука 64), 1,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол (126 мг, 565 мкмоль), карбонат калію (104 мг, 754 мкмоль) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (10,8 мг, 22,6 мкмоль) суспендували у 1,5 мл 1,4-діоксана та 500 мкл води. Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього, додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (8,90 мг, 11,3 мкмоль). Азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом 2 годин у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком, з одержанням 46,0 мг (95 % чистота, 34 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 0,93 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 339 $[M+H]^+$

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 2,016 (16,00), 2,518 (0,93), 2,522 (0,63), 3,331 (14,15), 5,451 (11,97), 7,476 (1,92), 7,497 (2,06), 7,657 (3,25), 7,951 (1,30), 7,955 (1,34), 7,971 (1,16), 7,975 (1,25), 8,070 (2,59), 8,074 (2,44), 11,213 (3,27).

Приклад 53

5-[4-(2-Метокси-6-метилпіридин-3-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



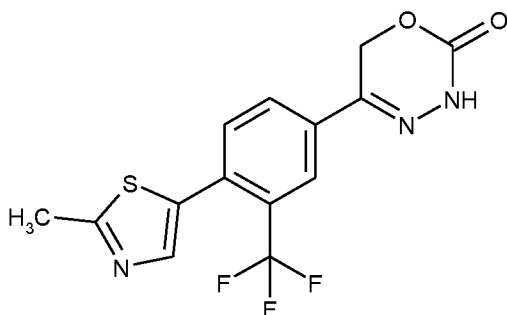
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (150 мг, 538 мкмоль, Проміжна сполука 64), (2-метокси-6-метилпіридин-3-іл)боронова кислота (135 мг, 808 мкмоль), карбонат калію (149 мг, 1,08 ммоль) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (15,4 мг, 32,3 мкмоль) суспендували у 2,4 мл 1,4-діоксана та 810 мкл води. Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього, додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (12,7 мг, 16,2 мкмоль). Азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом 2 годин у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком, з одержанням 87,0 мг (95 % чистота, 42 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,24 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 366 $[M+H]^+$

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 2,073 (2,23), 2,456 (14,29), 2,522 (0,48), 3,335 (16,00), 5,464 (12,60), 6,926 (2,62), 6,944 (2,85), 7,446 (2,39), 7,453 (2,89), 7,466 (2,72), 7,471 (2,82), 7,970 (1,51), 7,974 (1,61), 7,990 (1,37), 7,994 (1,51), 8,069 (3,06), 8,072 (2,92), 11,230 (4,14).

Приклад 54

5-[4-(2-Метил-1,3-тіазол-5-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



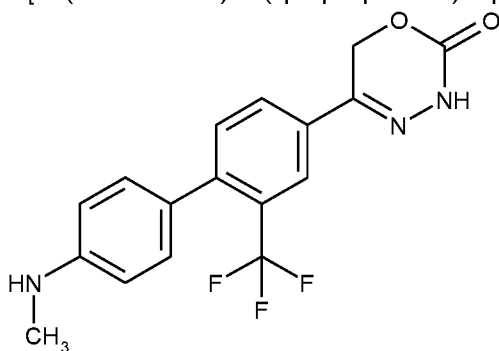
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (115 мг, 413 мкмоль, Проміжної сполуки 64), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3-тіазол (139 мг, 619 мкмоль), карбонат калію (114 мг, 825 мкмоль) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (11,8 мг, 24,8 мкмоль) суспендували у 1,9 мл 1,4-діоксана та 620 мкл води. Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього, додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (9,74 мг, 12,4 мкмоль). Азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом 2 годин у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком, з одержанням 31,0 мг (95 % чистота, 21 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,02 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 342 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 2,074 (3,55), 2,518 (1,43), 2,522 (0,95), 2,715 (16,00), 5,462 (12,09), 7,675 (5,53), 7,694 (2,05), 8,007 (1,29), 8,012 (1,33), 8,028 (1,10), 8,032 (1,17), 8,125 (2,43), 8,130 (2,27), 11,280 (1,79).

Приклад 55

5-[4'-(Метиламіно)-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



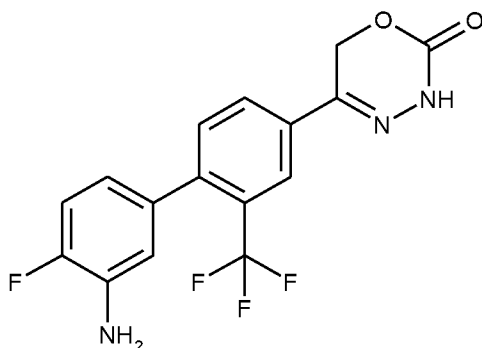
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (167 мг, 599 мкмоль, Проміжної сполуки 64), N-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)анілін (210 мг, 899 мкмоль), карбонат калію (166 мг, 1,20 ммоль) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (17,1 мг, 36,0 мкмоль) суспендували у 2,7 мл 1,4-діоксана та 900 мкл води. Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього, додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (14,1 мг, 18,0 мкмоль). Азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом 2 годин у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком, з одержанням 41,0 мг (95 % чистота, 19 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,08 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 350 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 2,074 (1,18), 2,518 (1,55), 2,522 (1,04), 2,701 (10,67), 2,714 (10,49), 5,447 (16,00), 5,897 (0,58), 5,909 (1,81), 5,922 (1,81), 5,934 (0,57), 6,578 (5,57), 6,599 (6,07), 7,068 (4,60), 7,089 (4,12), 7,436 (2,75), 7,456 (2,97), 7,935 (1,84), 7,939 (1,91), 7,955 (1,71), 7,959 (1,79), 8,045 (3,75), 8,049 (3,51), 11,196 (6,11).

Приклад 56

5-[3'-аміно-4'-фтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



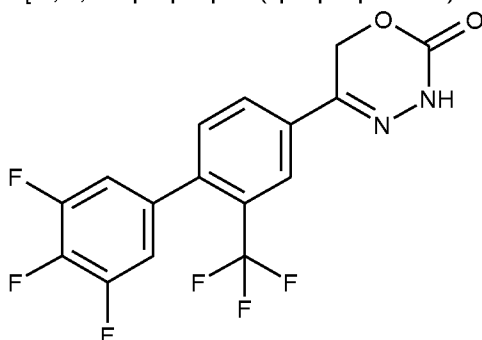
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (90,0 мг, 323 мкмоль, Проміжної сполуки 64), (3-аміно-4-фторфеніл)боронову кислоту (75,1 мг, 485 мкмоль), карбонат калію (89,3 мг, 646 мкмоль) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (9,24 мг, 19,4 мкмоль) суспендували у 830 мкл 1,4-діоксана та 250 мкл води. Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього, додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (7,62 мг, 9,69 мкмоль). Азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом 2 годин у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком, з одержанням 41,0 мг (95 % чистота, 34 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

PX-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,09 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 354 $[M+H]^+$

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 2,075 (1,25), 2,518 (1,63), 2,523 (1,10), 5,295 (5,00), 5,458 (16,00), 6,412 (0,70), 6,417 (0,82), 6,422 (0,84), 6,432 (0,92), 6,438 (0,92), 6,442 (0,85), 6,448 (0,80), 6,694 (1,51), 6,699 (1,50), 6,715 (1,54), 6,720 (1,48), 7,017 (1,89), 7,038 (1,92), 7,046 (2,02), 7,067 (1,81), 7,452 (2,49), 7,473 (2,66), 7,960 (1,65), 7,964 (1,75), 7,981 (1,48), 7,984 (1,64), 8,062 (3,35), 8,066 (3,21), 11,226 (1,14).

Приклад 58

5-[3',4',5'-Трифтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



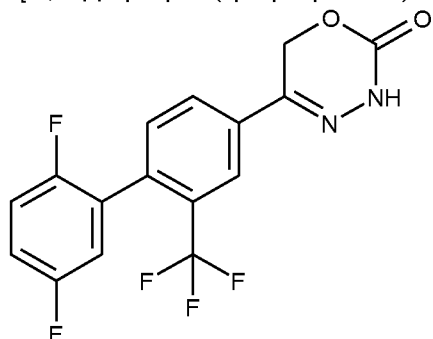
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (115 мг, 413 мкмоль, Проміжна сполука 64), (3,4,5-трифторфеніл)боронова кислота (109 мг, 619 мкмоль), карбонат калію (114 мг, 825 мкмоль) та дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-іл)біфеніл-2-іл]фосфан (11,8 мг, 24,8 мкмоль) суспендували у 1,4-діоксані (1,9 мл) та воді (620 мкл). Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього, додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (9,74 мг, 12,4 мкмоль). Знову азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом ночі у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Неочищений матеріал очищали флеш-хроматографією, використовуючи колонку із силікагелем, градієнт гексане/етилацетат 12-100 %. Одержані фракції продукту концентрували, та залишок суспендували у суміші 10 мл гексана та 1 мл трет-бутилметилового етера. Осаджений продукт фільтрували. Відфільтрований осад промивали з гексаном та висушували у вакуумі з одержанням 96,0 мг (95 % чистота, 59 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

PX-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,32 хв.; МС (ІЕРneg): m/z = 373 $[M-H]^-$

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 1,154 (0,48), 1,172 (0,93), 1,189 (0,47), 1,986 (1,46), 2,518 (1,55), 2,523 (1,01), 5,475 (16,00), 5,488 (0,51), 7,388 (1,93), 7,405 (2,31), 7,409 (2,33), 7,426 (2,00), 7,557 (2,42), 7,578 (2,58), 8,028 (1,60), 8,032 (1,69), 8,049 (1,42), 8,052 (1,62), 8,116 (3,22), 8,120 (2,98), 11,275 (4,90).

Приклад 59

5-[2',5'-Дифтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



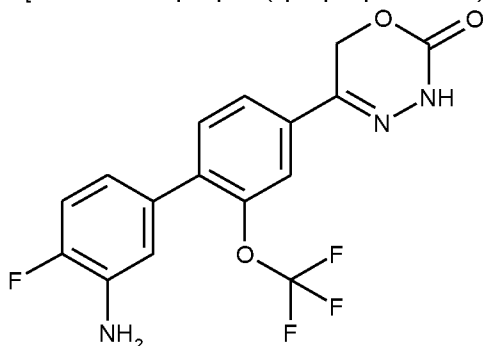
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (115 мг, 413 мкмоль, Проміжної сполуки 64), (2,5-дифторфеніл)боронова кислота (97,8 мг, 619 мкмоль), карбонат калію (114 мг, 825 мкмоль) та дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-іл)біфеніл-2-іл]фосфан (11,8 мг, 24,8 мкмоль) суспендували у 1,4-діоксані (1,9 мл) та воді (620 мкл). Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього, додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (9,74 мг, 12,4 мкмоль). Знову азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом ночі у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Неочищений матеріал очищали флеш-хроматографією, використовуючи колонку із силікагелем, градієнт гексане/етилацетат 12-100 %. Одержані фракції продукту концентрували та залишок суспендували у суміші 10 мл гексану та 1 мл трет-бутилметилового етеру. Осаджений продукт фільтрували. Відфільтрований осад промивали з гексаном та висушували у вакуумі з одержанням 95,0 мг (95 % чистота, 61 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,23 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 357 $[M+H]^+$

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 2,518 (1,91), 2,523 (1,24), 5,482 (16,00), 7,284 (0,71), 7,293 (0,71), 7,299 (1,21), 7,313 (0,64), 7,320 (0,66), 7,370 (1,06), 7,376 (2,19), 7,381 (1,30), 7,388 (2,61), 7,393 (2,36), 7,397 (1,70), 7,408 (1,66), 7,588 (2,39), 7,608 (2,55), 8,042 (1,66), 8,045 (1,74), 8,062 (1,47), 8,066 (1,61), 8,134 (3,31), 8,138 (3,06), 11,275 (4,91).

Приклад 60

5-[3'-аміно-4'-фтор-2-(трифторметокси)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



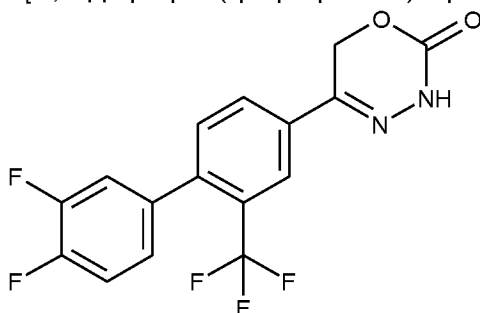
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметокси)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (105 мг, 356 мкмоль, Проміжної сполуки 73), (3-аміно-4-фторфеніл)боронова кислота (82,8 мг, 535 мкмоль), карбонат калію (98,5 мг, 713 мкмоль) та дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-іл)біфеніл-2-іл]фосфан (10,2 мг, 21,4 мкмоль) суспендували у 1,4-діоксані (910 мкл) та воді (270 мкл). Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (8,41 мг, 10,7 мкмоль). Знову азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом ночі у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Неочищений матеріал очищали флеш-хроматографією, використовуючи колонку із силікагелем, градієнт гексане/етилацетат 12-100 %. Одержані фракції продукту концентрували та залишок суспендували у суміші 10 мл гексану та 1 мл трет-бутилметилового етеру. Осаджений продукт фільтрували. Відфільтрований осад промивали з гексаном та висушували у вакуумі з одержанням 51,0 мг (90 % чистота, 35 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,12 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 370 $[M+H]^+$

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 1,172 (0,48), 1,987 (0,76), 2,518 (1,80), 2,523 (1,13), 5,306 (5,02), 5,419 (16,00), 6,591 (1,05), 6,596 (1,16), 6,601 (1,20), 6,607 (1,22), 6,611 (1,28), 6,617 (1,36), 6,622 (1,21), 6,628 (1,21), 6,870 (2,07), 6,875 (2,02), 6,891 (2,11), 6,897 (2,03), 7,063 (2,07), 7,084 (1,98), 7,091 (2,14), 7,112 (1,90), 7,545 (4,04), 7,555 (0,51), 7,566 (4,74), 7,745 (1,91), 7,750 (3,58), 7,756 (2,74), 7,760 (3,47), 7,764 (2,97), 7,766 (4,07), 7,771 (1,30), 11,205 (5,80).

Приклад 61

5-[3',4'-Дифтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



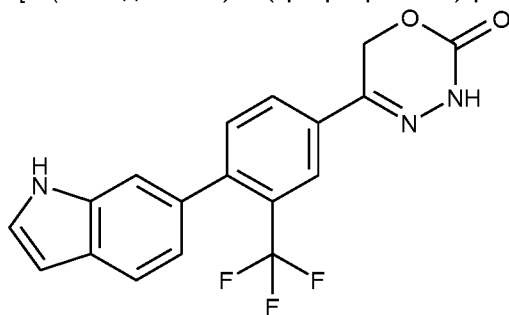
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (120 мг, 431 мкмоль, Проміжна сполука 64), (3,4-дифторфеніл)боронова кислота (136 мг, 861 мкмоль), карбонат калію (119 мг, 861 мкмоль) та дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-іл)біфеніл-2-іл]фосфан (12,3 мг, 25,8 мкмоль) суспендували у 1,4-діоксані (1,9 мл) та воді (650 мкл). Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (10,2 мг, 12,9 мкмоль). Знову азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом ночі у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Неочищений матеріал очищали флеш-хроматографією, використовуючи колонку із силікагелем, градієнт гексане/етилацетат 12-100 %. Одержані фракції продукту концентрували та залишок суспендували у суміші 10 мл гексану та 1 мл трет-бутилметилового етеру. Осаджений продукт відфільтровували. Відфільтрований осад промивали з гексаном та висушували у вакуумі з одержанням 103 мг (95 % чистота, 64 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

PX-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,27 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 357 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 2,518 (1,54), 2,522 (0,94), 5,474 (16,00), 5,758 (0,65), 7,188 (0,95), 7,204 (0,99), 7,466 (0,85), 7,471 (0,86), 7,485 (0,95), 7,493 (1,14), 7,499 (0,95), 7,514 (1,84), 7,535 (2,22), 7,541 (3,81), 7,562 (4,67), 7,583 (0,86), 8,015 (1,87), 8,018 (1,97), 8,035 (1,65), 8,038 (1,80), 8,110 (3,71), 8,114 (3,49), 11,262 (5,28).

Приклад 62

5-[4-(1Н-Індол-6-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



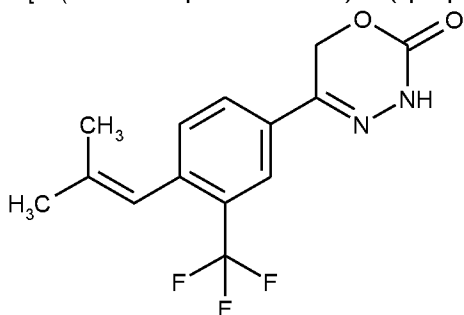
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (109 мг, 391 мкмоль, Проміжна сполука 64), 1Н-індол-6-ілборонову кислоту (94,5 мг, 587 мкмоль), карбонат калію (108 мг, 782 мкмоль) та дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-іл)біфеніл-2-іл]фосфан (11,2 мг, 23,5 мкмоль) суспендували у 1,4-діоксані (1,8 мл) та воді (500 мкл). Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (9,23 мг, 11,7 мкмоль). Знову азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом ночі у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 69,0 мг (95 % чистота, 47 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

PX-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,17 хв.; МС (ІЕРneg): m/z = 358 [M-H]⁻

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 2,074 (1,77), 2,518 (1,22), 2,522 (0,80), 5,480 (16,00), 6,478 (1,51), 6,480 (1,82), 6,483 (1,90), 6,485 (2,79), 6,488 (2,05), 6,490 (1,81), 6,493 (1,60), 6,944 (1,76), 6,946 (1,75), 6,964 (1,86), 6,966 (1,84), 7,351 (3,49), 7,421 (2,64), 7,428 (3,33), 7,435 (2,70), 7,539 (2,53), 7,559 (2,71), 7,587 (3,29), 7,608 (3,02), 7,986 (1,66), 7,989 (1,76), 8,006 (1,46), 8,010 (1,62), 8,102 (3,35), 8,107 (3,22), 11,227 (7,36).

Приклад 63

5-[4-(2-Метилпроп-1-ен-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



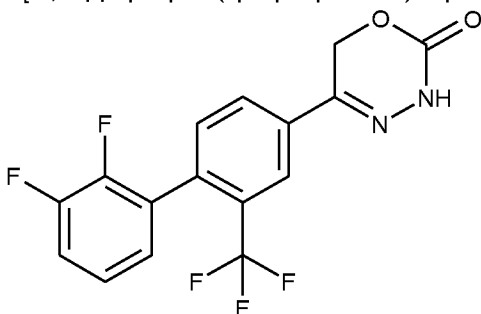
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (112 мг, 402 мкмоль, Проміжна сполука 64), 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-метилпроп-1-ен-1-іл)-1,3,2-діоксаборолан (110 мг, 603 мкмоль), карбонат калію (111 мг, 804 мкмоль) та дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-іл)біфеніл-2-іл]фосфан (11,5 мг, 24,1 мкмоль) суспендували у 1,4-діоксані (1,8 мл) та воді (600 мкл). Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (9,49 мг, 12,1 мкмоль). Знову азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом ночі у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 43,0 мг (95 % чистота, 34 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

PX-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,27 хв.; МС (ІЕРнег): m/z = 297 [M-H]⁻

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 1,700 (10,62), 1,703 (10,58), 1,912 (9,28), 1,915 (9,39), 2,518 (1,56), 2,522 (1,02), 5,422 (16,00), 6,379 (1,51), 7,457 (2,02), 7,478 (2,17), 7,916 (1,43), 7,920 (1,55), 7,940 (1,44), 7,988 (2,99), 7,992 (2,72), 11,182 (4,02).

Приклад 64

5-[2',3'-Дифтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (130 мг, 467 мкмоль, Проміжної сполуки 64), (2,3-дифторфеніл)боронову кислоту (111 мг, 700 мкмоль), карбонат калію (129 мг, 933 мкмоль) та дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-іл)біфеніл-2-іл]фосфан (13,3 мг, 28,0 мкмоль) суспендували у 1,4-діоксані (2,1 мл) та воді (700 мкл). Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (11,0 мг, 14,0 мкмоль). Знову азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом ночі у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Неочищений матеріал очищали флеш-хроматографією, використовуючи колонку із силікагелем, градієнт гексане/етилацетат 12-100 %. Одержані фракції продукту концентрували та залишок суспендували у суміші 10 мл гексану та 1 мл трет-бутилметилового етеру. Осаджений продукт фільтрували. Відфільтрований осад промивали з гексаном та висушували у вакуумі з одержанням 81,0 мг (95 % чистота, 46 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

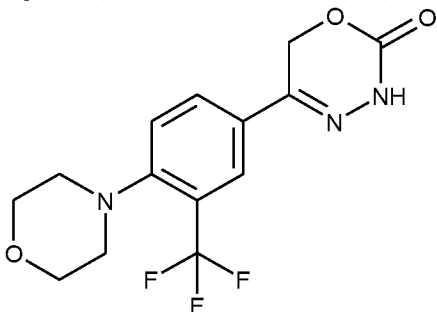
PX-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,22 хв.; МС (ІЕРнег): m/z = 355 [M-H]⁻

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 1,172 (0,73), 1,986 (1,43), 2,518 (1,33), 2,523 (0,87), 5,486

(16,00), 7,168 (0,70), 7,187 (1,29), 7,203 (0,90), 7,292 (0,55), 7,295 (0,52), 7,305 (0,63), 7,308 (0,67), 7,313 (1,02), 7,325 (1,01), 7,329 (0,91), 7,332 (0,62), 7,336 (0,50), 7,345 (0,54), 7,349 (0,47), 7,527 (0,47), 7,531 (0,49), 7,550 (0,94), 7,557 (0,62), 7,567 (0,56), 7,573 (0,95), 7,576 (0,86), 7,594 (0,49), 7,597 (0,47), 7,612 (2,25), 7,633 (2,43), 8,052 (1,60), 8,056 (1,65), 8,073 (1,41), 8,077 (1,51), 8,149 (3,16), 8,153 (2,90), 11,280 (4,37).

Приклад 65

5-[4-(Морфолін-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



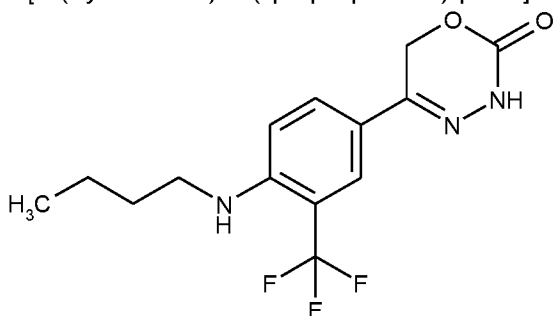
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (100 мг, 381 мкмоль, Проміжна сполука 66) розчиняли у ДМСО (1,0 мл) та додавали морфолін (170 мкл, 1,9 ммоль). Суміш перемішували при 80 °С протягом ночі та потім при 150 °С протягом ночі. Реакційну суміш розводили ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 20,0 мг (95 % чистота, 15 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,03 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 330 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 2,074 (0,49), 2,331 (0,67), 2,518 (4,11), 2,522 (2,52), 2,539 (0,51), 2,673 (0,68), 2,897 (4,65), 2,908 (5,70), 2,919 (4,90), 3,699 (5,05), 3,711 (5,60), 3,721 (4,98), 5,396 (16,00), 7,596 (1,76), 7,618 (1,98), 7,938 (1,29), 7,943 (1,97), 7,962 (6,78), 11,134 (4,65).

Приклад 66

5-[4-(Бутиламіно)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



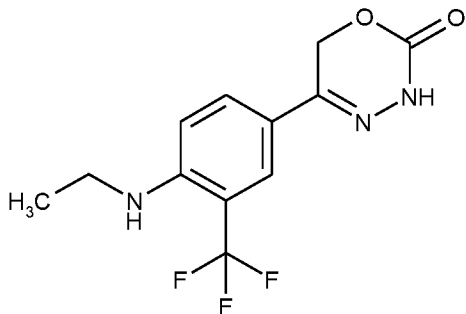
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (105 мг, 401 мкмоль, Проміжна сполука 66) розчиняли у ДМСО (1,0 мл), та додавали бутан-1-амін (44 мкл, 440 мкмоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом 2 годин. Додавали ще бутан-1-аміну (44 мкл, 440 мкмоль) та перемішування продовжували при 100 °С протягом ночі. Реакційну суміш розводили ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 77,0 мг (95 % чистота, 58 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,27 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 316 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 0,879 (5,19), 0,897 (13,15), 0,915 (6,10), 1,297 (1,33), 1,315 (2,20), 1,334 (2,25), 1,353 (1,52), 1,372 (0,43), 1,487 (0,71), 1,506 (1,67), 1,518 (1,27), 1,524 (2,25), 1,542 (1,41), 1,560 (0,50), 2,518 (1,62), 2,522 (1,02), 3,216 (1,04), 3,233 (2,23), 3,249 (2,24), 3,265 (1,01), 5,289 (16,00), 5,903 (0,75), 5,917 (1,49), 5,931 (0,73), 6,861 (2,11), 6,882 (2,20), 7,719 (4,74), 7,742 (1,52), 7,747 (1,15), 10,869 (4,91).

Приклад 67

5-[4-(Етиламіно)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



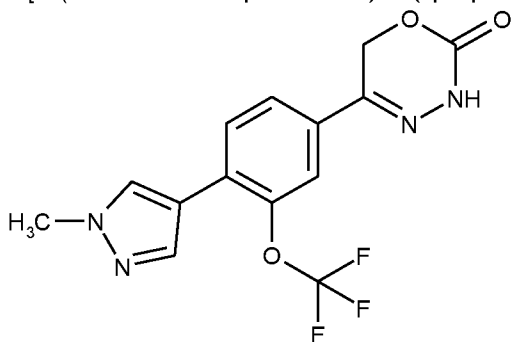
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (155 мг, 591 мкмоль, Проміжної сполуки 66) розчиняли у ДМСО (1,0 мл), та додавали етанамін (330 мкл, 2,0 М у тетрагідрофурані, 650 мкмоль). Суміш перемішували при 60 °С протягом ночі. Знову додавали етанамін (180 мкл, 2,0 М у тетрагідрофурані, 355 мкмоль) та перемішування продовжували при 60 °С протягом ночі. Другий раз додавали етанамін (180 мкл, 2,0 М у тетрагідрофурані, 355 мкмоль) та знову нагрівали при 60 °С протягом ночі. Реакційну суміш розводили ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 75,0 мг (95 % чистота, 42 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,08 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 288 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 1,121 (5,12), 1,139 (12,23), 1,156 (5,23), 2,074 (1,79), 2,518 (2,25), 2,522 (1,36), 3,247 (0,59), 3,264 (1,98), 3,280 (2,39), 3,297 (1,97), 3,314 (0,66), 5,292 (16,00), 5,905 (0,72), 5,919 (1,42), 5,933 (0,71), 6,865 (2,11), 6,887 (2,22), 7,725 (3,88), 7,751 (1,46), 7,756 (1,12), 10,873 (4,44).

Приклад 68

5-[4-(1-Метил-1Н-піразол-4-іл)-3-(трифторметокси)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



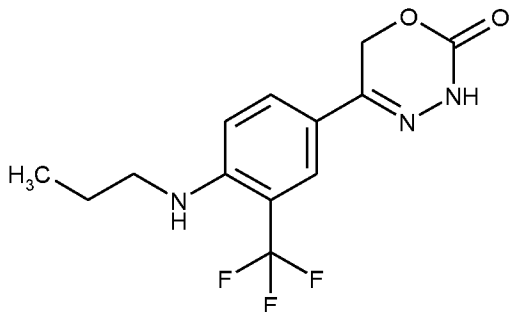
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметокси)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (135 мг, 458 мкмоль, Проміжної сполуки 73), (1-метил-1Н-піразол-4-іл)боронову кислоту (86,6 мг, 687 мкмоль), карбонат калію (127 мг, 916 мкмоль) та дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-іл)біфеніл-2-іл]фосфан (13,1 мг, 27,5 мкмоль) суспендували у 1,4-діоксані (1,5 мл) та воді (500 мкл). Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (10,8 мг, 13,7 мкмоль). Знову азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 60 °С протягом 2 годин у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 21,0 мг (95 % чистота, 13 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,95 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 341 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 1,154 (0,52), 1,172 (0,91), 1,190 (0,57), 1,231 (0,74), 1,987 (1,41), 2,323 (0,77), 2,326 (1,01), 2,331 (0,76), 2,539 (0,74), 2,665 (0,77), 2,669 (1,01), 2,673 (0,74), 3,910 (16,00), 5,397 (11,22), 7,686 (1,50), 7,690 (1,70), 7,706 (1,73), 7,710 (2,31), 7,731 (2,73), 7,847 (3,32), 7,867 (2,56), 7,921 (5,07), 8,187 (4,85), 11,160 (4,16).

Приклад 69

5-[4-(Пропіламіно)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



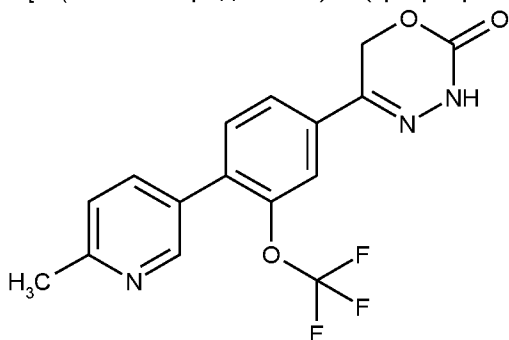
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (125 мг, 477 мкмоль, Проміжної сполуки 66) розчиняли у ДМСО (1,0 мл), та додавали пропан-1-амін (43 мкл, 520 мкмоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом 18 год. Знову додавали пропан-1-амін (43 мкл, 520 мкмоль) та перемішування продовжували при 100 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш розводили ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 62,0 мг (95 % чистота, 41 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,18 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 302 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 0,866 (4,91), 0,885 (12,24), 0,903 (5,74), 1,525 (1,47), 1,543 (2,53), 1,561 (2,53), 1,579 (1,44), 2,518 (2,77), 2,522 (2,03), 3,183 (1,10), 3,198 (2,27), 3,217 (2,34), 3,233 (1,14), 5,289 (16,00), 5,935 (0,76), 5,950 (1,51), 5,964 (0,79), 6,865 (2,02), 6,887 (2,14), 7,717 (5,83), 7,740 (1,63), 7,745 (1,23), 10,871 (4,72).

Приклад 70

5-[4-(6-Метилпіридин-3-іл)-3-(трифторметокси)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



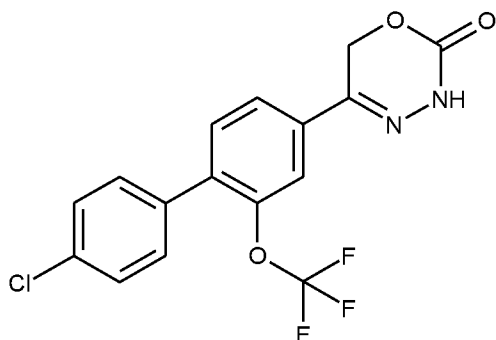
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметокси)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (90,0 мг, 305 мкмоль, Проміжної сполуки 73), (6-метилпіридин-3-іл)боронову кислоту (62,8 мг, 458 мкмоль), карбонат калію (84,4 мг, 611 мкмоль) та дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-іл)біфеніл-2-іл]фосфан (8,74 мг, 18,3 мкмоль) суспендували у 1,4-діоксані (780 мкл) та воді (240 мкл). Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (10,8 мг, 13,7 мкмоль). Знову азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 60 °С протягом 2 годин у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 21,0 мг (95 % чистота, 19 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,04 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 352 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 2,327 (0,93), 2,331 (0,69), 2,518 (4,00), 2,523 (2,78), 2,536 (16,00), 2,669 (0,96), 2,673 (0,70), 5,439 (14,58), 7,388 (2,55), 7,408 (2,74), 7,692 (3,17), 7,714 (4,28), 7,808 (2,01), 7,812 (3,15), 7,822 (2,47), 7,829 (6,74), 7,834 (3,20), 7,848 (1,94), 7,854 (2,01), 8,577 (2,82), 8,581 (2,84), 11,239 (4,67).

Приклад 71

5-[4'-хлор-2-(трифторметокси)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



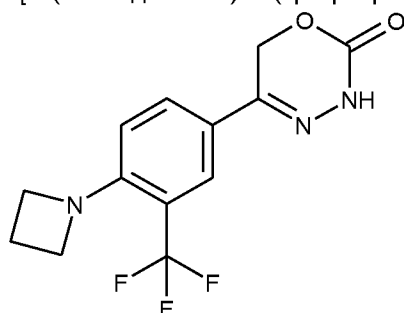
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметокси)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (135 мг, 458 мкмоль, Проміжної сполуки 73), (4-хлорфеніл)боронову кислоту (107 мг, 687 мкмоль), карбонат калію (127 мг, 916 мкмоль) та дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-іл)біфеніл-2-іл]фосфан (13,1 мг, 27,5 мкмоль) суспендували у 1,4-діоксані (1,5 мл) та воді (500 мкл). Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (10,8 мг, 13,7 мкмоль). Знову азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 60 °С протягом 2 годин у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 44,0 мг (95 % чистота, 25 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,37 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 371 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 2,074 (0,80), 2,518 (3,98), 2,522 (2,72), 5,435 (16,00), 7,522 (0,44), 7,526 (3,04), 7,533 (1,36), 7,543 (2,03), 7,549 (9,55), 7,554 (2,06), 7,565 (1,96), 7,569 (10,05), 7,575 (2,12), 7,586 (1,42), 7,592 (3,22), 7,651 (3,61), 7,661 (0,48), 7,672 (4,83), 7,795 (1,81), 7,799 (3,79), 7,805 (2,72), 7,809 (3,36), 7,813 (2,75), 7,816 (3,69), 7,820 (1,38), 11,235 (4,85).

Приклад 72

5-[4-(Азетидин-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



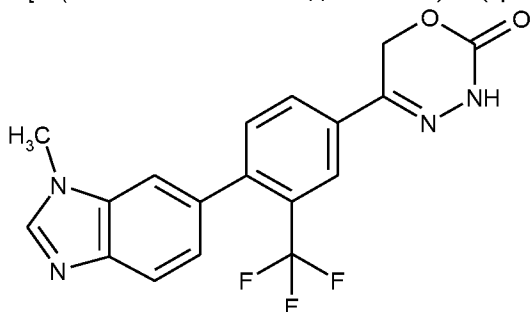
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (100 мг, 381 мкмоль, Проміжної сполуки 66) розчиняли у ДМСО (1,0 мл) та додавали азетидин (57 мкл, 840 мкмоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом 3 діб. Реакційну суміш розводили ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 37,0 мг (95 % чистота, 31 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,14 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 300 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 2,074 (0,56), 2,260 (0,51), 2,278 (1,44), 2,297 (2,23), 2,316 (1,60), 2,322 (0,64), 2,327 (0,58), 2,335 (0,65), 2,518 (1,50), 2,523 (1,06), 4,067 (2,57), 4,085 (4,57), 4,103 (2,46), 5,305 (16,00), 6,588 (2,04), 6,609 (2,12), 7,737 (1,31), 7,742 (1,84), 7,764 (5,76), 10,908 (3,53).

Приклад 73

5-[4-(1-Метил-1Н-бензімідазол-6-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



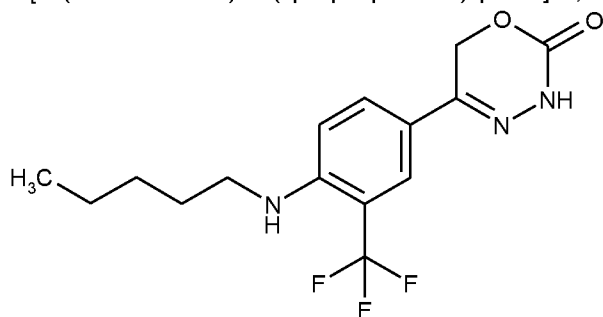
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (136 мг, 488 мкмоль, Проміжної сполуки 64), (1-метил-1Н-бензімідазол-6-іл)боронову кислоту (129 мг, 732 мкмоль), карбонат калію (135 мг, 976 мкмоль) та дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-іл)біфеніл-2-іл]фосфан (14,0 мг, 29,3 мкмоль) суспендували у 1,4-діоксані (2,2 мл) та воді (730 мкл). Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (11,5 мг, 14,6 мкмоль). Знову азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом 3 годин у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 90,4 мг (50 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 0,92 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 375 [M+H]^+$

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 1,154 (0,66), 1,171 (1,28), 1,189 (0,61), 1,987 (2,41), 2,518 (1,12), 2,522 (0,72), 3,885 (1,32), 4,017 (0,54), 4,034 (0,56), 4,061 (16,00), 5,494 (9,20), 7,074 (1,10), 7,095 (1,15), 7,587 (1,46), 7,607 (1,58), 7,630 (2,17), 7,808 (1,88), 7,810 (1,85), 7,829 (1,81), 7,830 (1,78), 8,033 (0,99), 8,036 (1,03), 8,053 (0,85), 8,057 (0,93), 8,119 (3,84), 8,122 (3,57), 8,137 (1,94), 8,142 (1,83), 11,258 (3,14).

Приклад 74

5-[4-(Пентиламіно)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



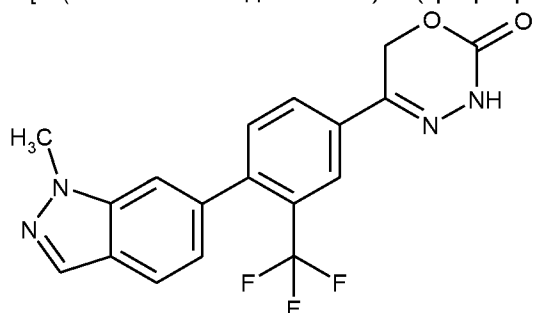
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (115 мг, 439 мкмоль, Проміжної сполуки 66) розчиняли у ДМСО (920 мкл), та додавали пентан-1-амін (55 мкл, 480 мкмоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом 18 годин. Знову додавали пентан-1-амін (55 мкл, 480 мкмоль) та перемішування продовжували при 100 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш розводили ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 71,0 мг (95 % чистота, 47 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,35 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 330 [M+H]^+$

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 0,847 (2,92), 0,864 (9,07), 0,881 (3,05), 1,282 (2,81), 1,291 (4,88), 1,300 (3,93), 1,309 (2,93), 1,331 (0,52), 1,504 (0,45), 1,522 (1,41), 1,539 (2,00), 1,557 (1,36), 2,518 (1,91), 2,522 (1,17), 3,206 (1,06), 3,223 (2,26), 3,240 (2,27), 3,256 (1,03), 5,289 (16,00), 5,914 (0,82), 5,928 (1,62), 5,943 (0,80), 6,855 (2,16), 6,877 (2,28), 7,718 (5,77), 7,742 (1,64), 10,870 (5,21).

Приклад 75

5-[4-(1-Метил-1Н-індазол-6-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (114 мг, 409 мкмоль, Проміжної сполуки 64), (1-метил-1Н-індазол-6-іл)боронову кислоту (108 мг, 614 мкмоль), карбонат калію (113 мг, 818 мкмоль) та дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-іл)біфеніл-2-іл]фосфан (11,7 мг, 24,5 мкмоль) суспендували у 1,4-діоксані (1,8 мл) та воді (610 мкл). Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (9,66 мг, 12,3 мкмоль). Знову азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом 18 годин у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи

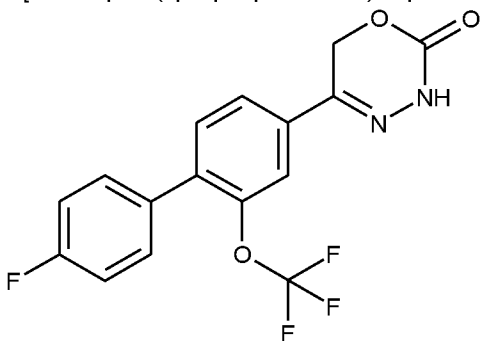
резистентний до води фільтр та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 63,0 мг (90 % чистота, 37 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС Спосіб 1): Ч. у. = 1,10 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 375 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 1,154 (0,66), 1,171 (1,28), 1,189 (0,61), 1,987 (2,41), 2,518 (1,12), 2,522 (0,72), 3,885 (1,32), 4,017 (0,54), 4,034 (0,56), 5,494 (9,20), 7,074 (1,10), 7,095 (1,15), 7,587 (1,46), 7,607 (1,58), 7,630 (2,17), 7,808 (1,88), 7,810 (1,85), 7,829 (1,81), 7,830 (1,78), 8,033 (0,99), 8,036 (1,03), 8,053 (0,85), 8,057 (0,93), 8,119 (3,84), 8,122 (3,57), 8,137 (1,94), 8,142 (1,83), 11,258 (3,14).

Приклад 76

5-[4'-Фтор-2-(трифторметокси)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



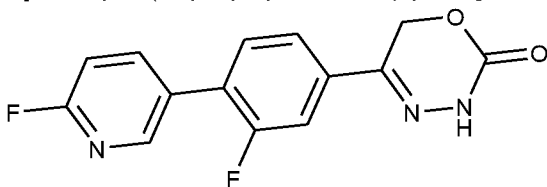
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметокси)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (180 мг, 611 мкмоль, Проміжної сполуки 73), (4-фторфеніл)боронову кислоту (128 мг, 916 мкмоль), карбонат калію (169 мг, 1,22 ммоль) та дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-іл)біфеніл-2-іл]фосфан (17,5 мг, 36,7 мкмоль) суспендували у 1,4-діоксані (1,6 мл) та воді (470 мкл). Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (14,4 мг, 18,3 мкмоль). Знову азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 60 °С протягом 2 годин у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та висушували у вакуумі. Її очищали хроматографією з одержанням 121 мг (95 % чистота, 53 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,28 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 355 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 1,172 (0,72), 1,987 (1,44), 2,518 (1,57), 2,523 (1,10), 5,433 (16,00), 7,325 (2,97), 7,331 (0,88), 7,341 (1,10), 7,347 (6,45), 7,353 (1,07), 7,364 (1,01), 7,369 (3,40), 7,543 (3,25), 7,549 (1,30), 7,557 (3,71), 7,566 (3,07), 7,573 (1,08), 7,579 (2,79), 7,640 (3,66), 7,661 (4,66), 7,785 (1,97), 7,789 (3,47), 7,794 (1,05), 7,797 (2,31), 7,801 (3,17), 7,806 (4,24), 11,225 (4,88).

Приклад 77

5-[3-Фтор-4-(6-фторпіридин-3-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

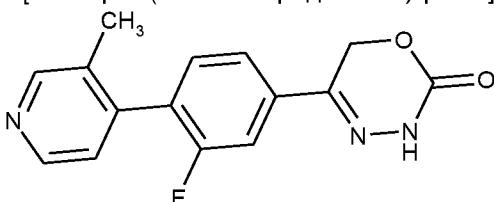


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно процедурі, описаної у Прикладі 3 з 5-(4-хлор-3-фторфеніл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-ону (Проміжної сполуки 65) та 4-фторпіридин-3-іл боронової кислоти.

РХ-МС (Спосіб 11): Ч. у. = 0,91 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 290 $[M+H]^+$

Приклад 78

5-[3-Фтор-4-(3-метилпіридин-4-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

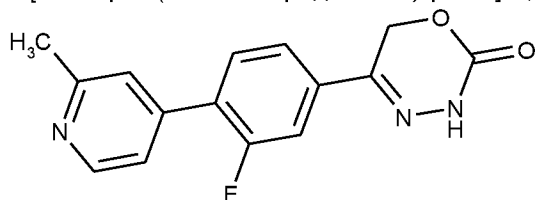


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 65.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,53 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 286 $[M+H]^+$

Приклад 79

5-[3-Фтор-4-(2-метилпіридин-4-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

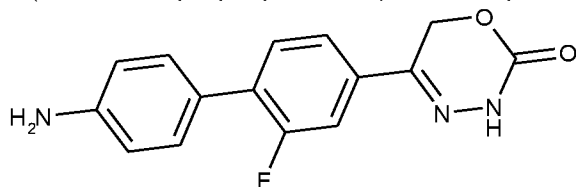


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 65.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,50 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 286 $[M+H]^+$

Приклад 80

5-(4'-аміно-2-фторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

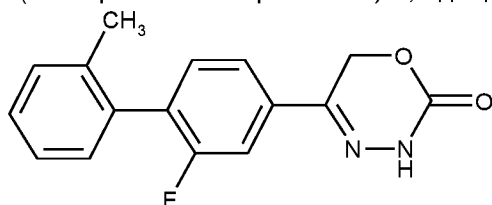


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 65.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,72 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 286 $[M+H]^+$

Приклад 81

5-(2-Фтор-2'-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

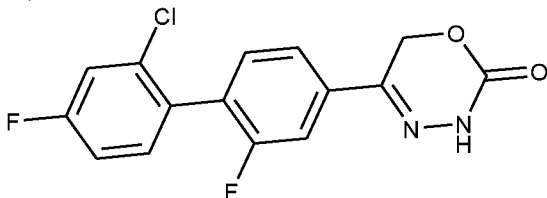


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 65.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,15 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 285 $[M+H]^+$

Приклад 82

5-(2'-хлор-2,4'-дифторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

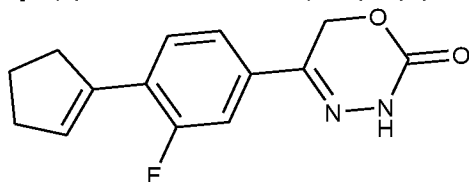


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 65.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,16 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 323 $[M+H]^+$

Приклад 83

5-[4-(Циклопент-1-ен-1-іл)-3-фторфеніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

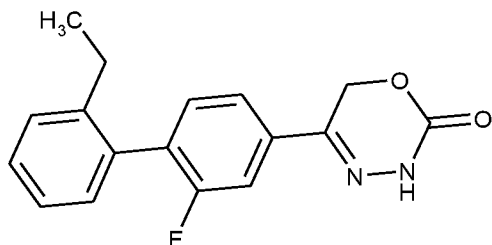


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 65.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,19 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 261 $[M+H]^+$

Приклад 84

5-(2'-етил-2-фторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

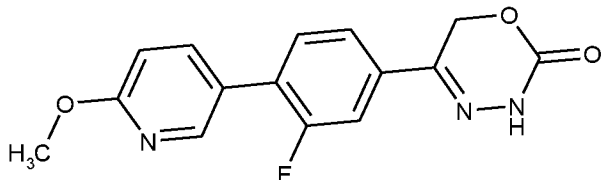


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 65.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,21 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 299 $[M+H]^+$

Приклад 85

5-[3-Фтор-4-(6-метоксипіридин-3-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

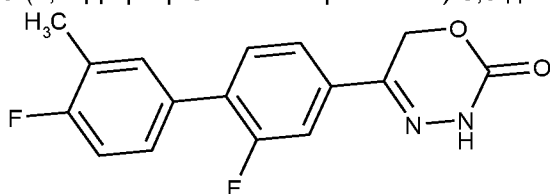


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 65.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,97 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 302 $[M+H]^+$

Приклад 86

5-(2,4'-Дифтор-3'-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

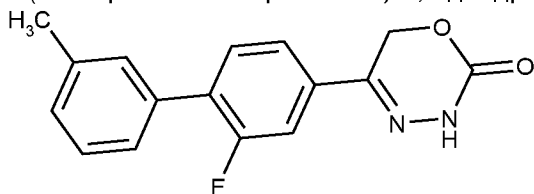


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 65.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,20 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 303 $[M+H]^+$

Приклад 87

5-(2-Фтор-3'-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

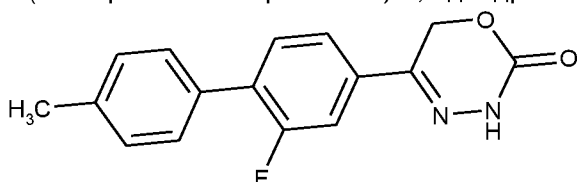


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 65.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,18 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 285 $[M+H]^+$

Приклад 88

5-(2-Фтор-4'-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

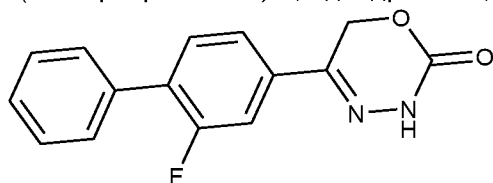


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 65.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,18 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 285 $[M+H]^+$

Приклад 89

5-(2-Фторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



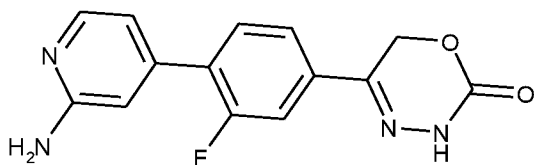
Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 65.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,09 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 271 [M+H]^+$

Наступні Приклади, а саме, Приклад 90 - Приклад 118, готували аналогічно Прикладу 89 з Проміжної сполуки 65 шляхом реагування з відповідною бороною кислотою або відповідним 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іловим естером, що мали комерційне походження, доки не зазначено протилежне.

Приклад 90

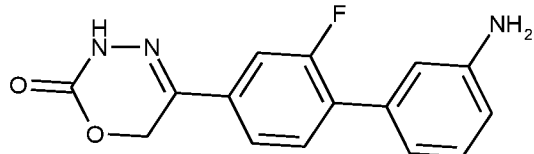
5-[4-(2-амінопіридин-4-іл)-3-фторфеніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,47 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 287 [M+H]^+$

Приклад 91

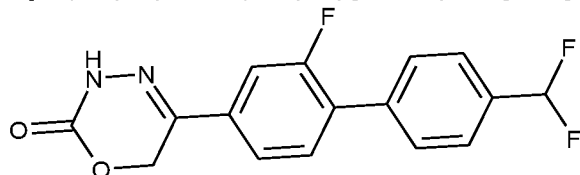
5-[4-(3-амінофеніл)-3-фтор-феніл]-3,6-дигідро-1,3,4-оксадіазин-2-он



РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,47 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 286 [M+H]^+$

Приклад 92

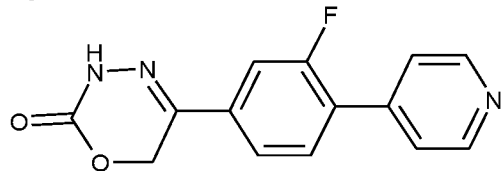
5-[4'-(Дифторметил)-2-фтор[1,1'-біфеніл]-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,10 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 321 [M+H]^+$

Приклад 93

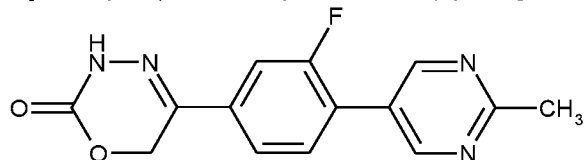
5-[3-Фтор-4-(піридин-4-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,50 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 272 [M+H]^+$

Приклад 94

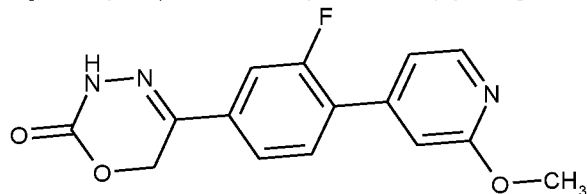
5-[3-Фтор-4-(2-метилпіримідин-5-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,72 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 287 [M+H]^+$

Приклад 95

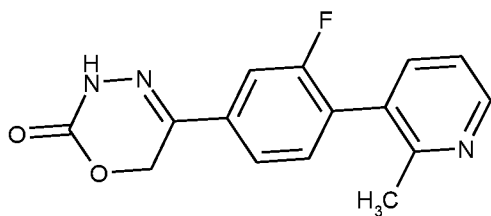
5-[3-Фтор-4-(2-метоксипіридин-4-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,95 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 302 [M+H]^+$

Приклад 96

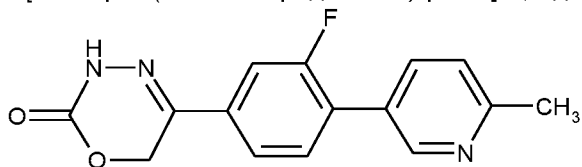
5-[3-Фтор-4-(2-метилпіридин-3-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,51 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 286 [M+H]^+$

Приклад 97

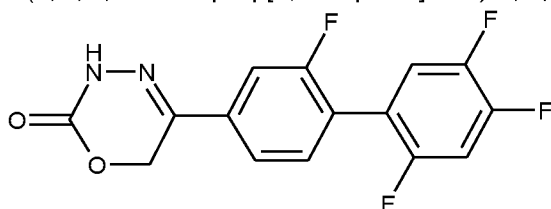
5-[3-Фтор-4-(6-метилпіридин-3-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,56 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 286 [M+H]^+$

Приклад 98

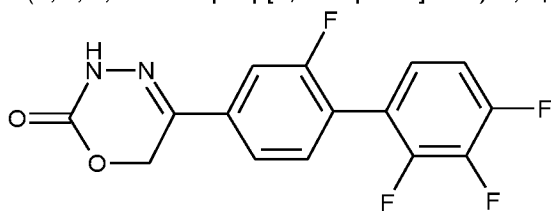
5-(2,2',4',5'-Тетрафтор[1,1'-біфеніл]-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,14 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 325 [M+H]^+$

Приклад 99

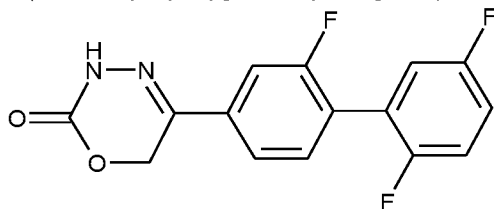
5-(2,2',3',4'-Тетрафтор[1,1'-біфеніл]-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,15 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 325 [M+H]^+$

Приклад 100

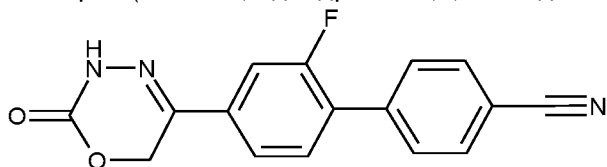
5-(2,2',5'-Трифтор[1,1'-біфеніл]-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,09 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 307 [M+H]^+$

Приклад 101

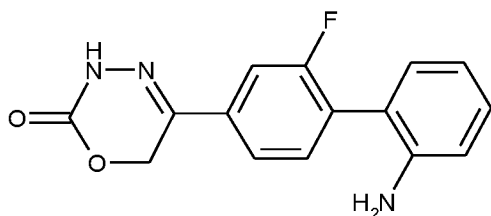
2'-Фтор-4'-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)[1,1'-біфеніл]-4-карбонітрил



РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,98 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 296 [M+H]^+$

Приклад 102

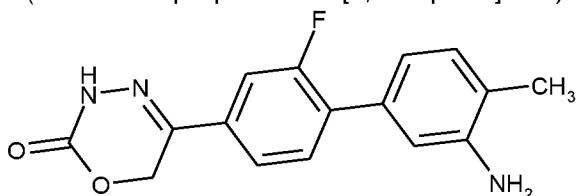
5-(2'-аміно-2-фтор[1,1'-біфеніл]-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,89 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 286 $[M+H]^+$

Приклад 103

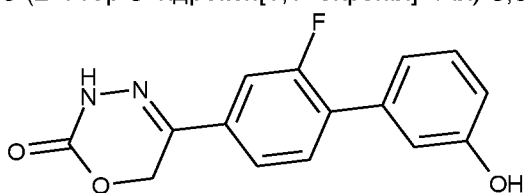
5-(3'-аміно-2-фтор-4'-метил[1,1'-біфеніл]-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,87 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 300 $[M+H]^+$

Приклад 104

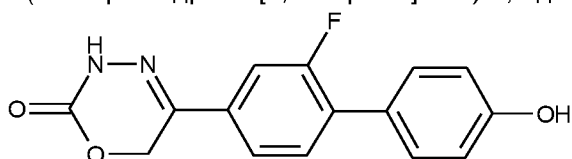
5-(2-Фтор-3'-гідрокси[1,1'-біфеніл]-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,86 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 287 $[M+H]^+$

Приклад 105

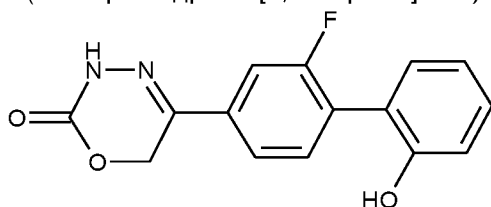
5-(2-Фтор-4'-гідрокси[1,1'-біфеніл]-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,82 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 287 $[M+H]^+$

Приклад 106

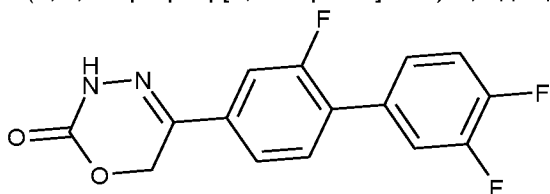
5-(2-Фтор-2'-гідрокси[1,1'-біфеніл]-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,90 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 287 $[M+H]^+$

Приклад 107

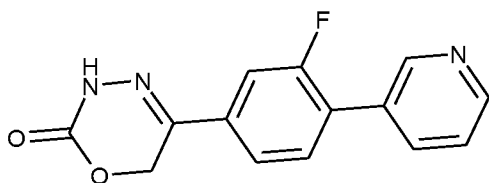
5-(2,3,4'-Трифтор[1,1'-біфеніл]-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,14 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 307 $[M+H]^+$

Приклад 108

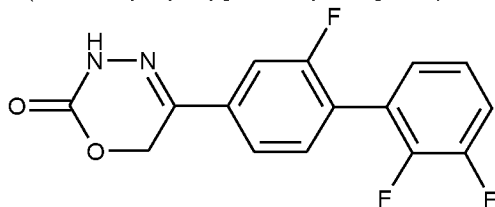
5-[3-Фтор-4-(піридин-3-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,59 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 272 [M+H]^+$

Приклад 109

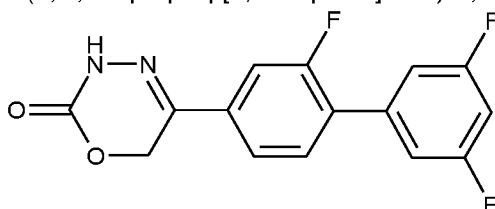
5-(2,2',3'-Трифтор[1,1'-біфеніл]-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,10 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 307 [M+H]^+$

Приклад 110

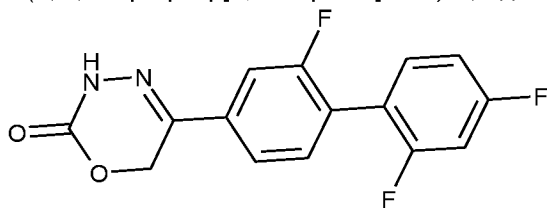
5-(2,3',5'-Трифтор[1,1'-біфеніл]-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,15 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 307 [M+H]^+$

Приклад 111

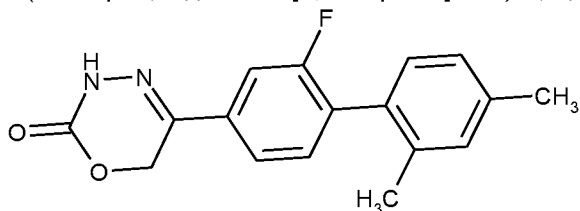
5-(2,2',4'-Трифтор[1,1'-біфеніл]-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,11 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 307 [M+H]^+$

Приклад 112

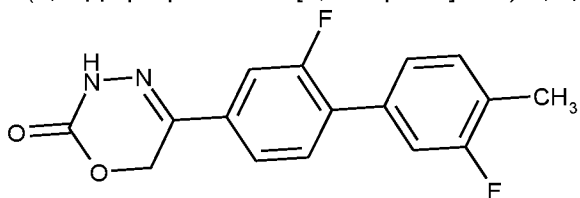
5-(2-Фтор-2',4'-диметил[1,1'-біфеніл]-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,23 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 299 [M+H]^+$

Приклад 113

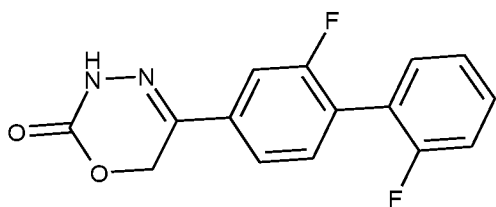
5-(2,3'-Дифтор-4'-метил[1,1'-біфеніл]-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,20 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 303 [M+H]^+$

Приклад 114

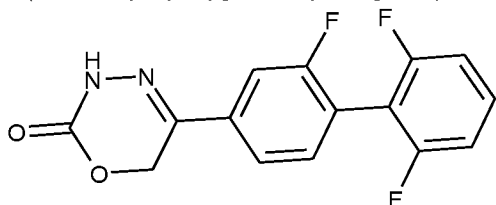
5-(2,2'-Дифтор[1,1'-біфеніл]-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,07 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 289 [M+H]^+$

Приклад 115

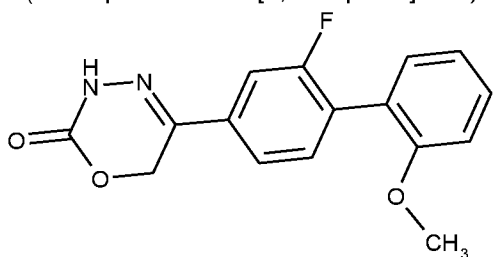
5-(2,2',6'-Трифтор[1,1'-біфеніл]-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,07 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 307 [M+H]^+$

Приклад 116

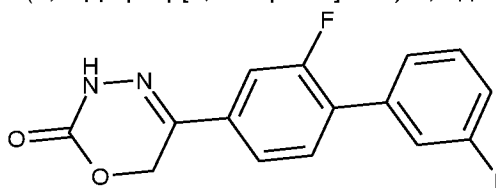
5-(2-Фтор-2'-метокси[1,1'-біфеніл]-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,07 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 301 [M+H]^+$

Приклад 117

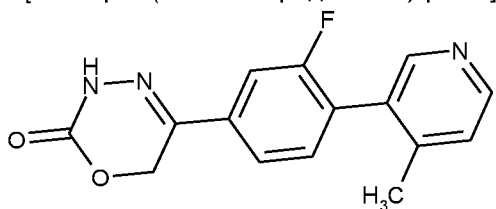
5-(2,3'-Дифтор[1,1'-біфеніл]-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,11 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 289 [M+H]^+$

Приклад 118

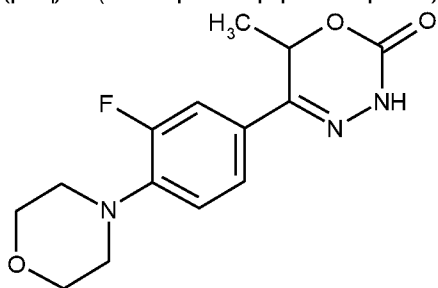
5-[3-Фтор-4-(4-метилпіридин-3-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,55 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 286 [M+H]^+$

Приклад 119

(рац)-5-(3-Фтор-4-морфолінофеніл)-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

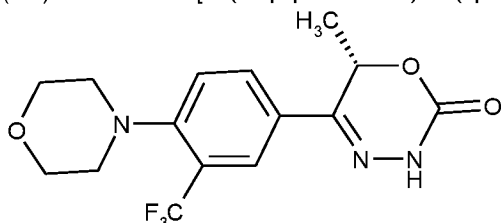


Згідно описаному в літературі способу (J. Med. Chem. 1990, 35, 163), до 370 мг (рац)-1-(3-фтор-4-морфолінофеніл)-2-гідроксипропан-1-ону (1,46 ммоль, Проміжної сполуки 33) у 4 мл EtOH та 5-6 крапель 0,1 N HCl додавали 131 мг (1,46 ммоль) метил гідразинкарбоксилату, та реакційну суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом години. Після охолодження, суміш концентрували, та після цього двічі додавали EtOH для видалення залишку води та кислоти. До неочищеної суміші додавали розчин NaOEt (350 мг натрію розкладеного у 5 мл EtOH) та суміш перемішували протягом ночі. Наступного дня тверду речовину відфільтровували та додавали до суміші підкисленої (HCl) води та EtOAc. Шар EtOAc відділяли, висушували та концентрували з одержанням 107 мг (25 %) продукту у вигляді жовтуватої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,19 (с, 1H), 7,44 (д, J=14,1 Гц, 1H), 7,30 (д, J=12,1 Гц, 1H), 6,94 (т, J=8,4 Гц, 1H), 5,50 (к, J=6,9 Гц, 1H), 3,90 (с, 4H), 3,19 (с, 4H), 1,62 (д, J=6,9 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -120,66. PX-МС (Спосіб 5): 294 [M+H]⁺

Приклад 120

(6S)-6-Метил-5-[4-(морфолін-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



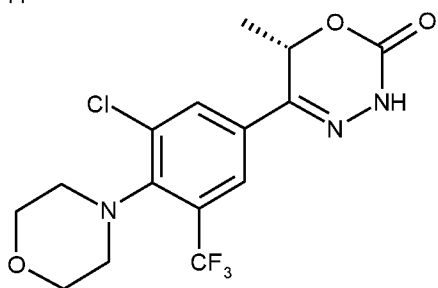
До 3,30 г (S)-2-гідрокси-1-(4-морфоліно-3-(трифторметил)феніл)пропан-1-ону (10,8 ммоль, Проміжної сполуки 41) та 972 мг метил гідразинкарбоксилату (10,8 ммоль) у 10 мл MeOH додавали 6 крапель 0,1 N HCl (водн.), та реакційну суміш кип'ятили із зворотнім холодильником температура 1 години. Після охолодження, суміш концентрували, додавали MeOH та концентрували для видалення води та HCl (двічі). Неочищену реакційну суміш розчиняли у са. 20 мл EtOH та додавали до розчину NaOEt (12,4 г натрію (54 ммоль) розкладеного у 30 мл EtOH). Через 90 хв., додавали 3 мл оцтової кислоти, що приводило до утворення значного осаду. Тверді речовини фільтрували та промивали EtOH, розчиняли у EtOAc та промивали водою. EtOAc висушували, коцентрували, з одержанням 980 мг вказаної у заголовку сполуки як білої твердої речовини (26 %), яку повторно кристалізували з EtOH.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,34 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,80 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,56 (к, J=6,9 Гц, 1H), 3,87 (с, 4H), 3,01 (с, 4H), 1,65 (д, J=6,9 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -60,29. ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 153,72, 148,98, 146,92, 129,73, 127,71, 127,11 (к, J=29,4 Гц), 125,04 (к, J=5,0, 4,4 Гц), 123,83, 119,53, 71,87, 67,12, 53,45, 17,36. МС: 344 (M+1)⁺.

Chiral SCF хроматографія separated the енантіомери: Колонка: ChiralPak AD-H, 250 × 4,6 mm, 5 μm, Модифікатор рухомої фази: 100 % Метанол, Градієнт: 3 to 50 % Метанол over 8 minutes, Швидкість потоку: 4 мл/хв., Зворотній тиск: 100 бар, Температура колонки: 40 °C. УФ-виявлення was from 200-400 nm. Ratio of peaks corresponding to енантіомери at 6,36 and 7,15 хв. was 99,61:0,39.

Приклад 121

(6S)-5-(-[3-хлор-4-(морфолін-4-іл)-5-(трифторметил)феніл]-)-6-метил-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он

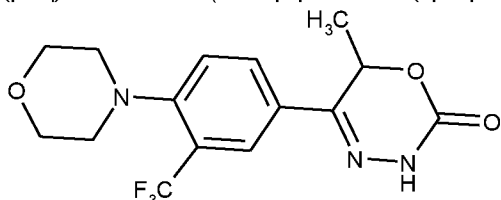


Розчин of 104 mg (0,304 ммоль) of (S)-6-метил-5-(4-морфоліно-3-(трифторметил)феніл)-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (Приклад 120) розчиняли у 2 мл HOAc and Розчин was cooled to 15-20 °C with an ice bath. To this додавали 0,295 мл of a NaOCl solution (10-15 % available хлор, Aldrich). After ca. 30 хв. another 100 мкл of NaOCl solution додавали. After another 30 хв. the reaction contents were transferred у сортувальну воронку along with вода and CH₂Cl₂. The CH₂Cl₂ layer відділяли and rinsed with a Na₂SO₃ solution, потім сольовим розчином, перед висушуванням та концентруванням. Хроматографія with 20-40 % EtOAc (двічі) дала 19 mg of clean product (17 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,25 (с, 1H), 7,86 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,83 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,53 (к, J=7,0 Гц, 1H), 3,88 (д, J=9,5 Гц, 2H), 3,84 - 3,63 (м, 4H), 2,74 (д, J=10,4 Гц, 2H), 1,65 (д, J=7,0 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -61,14. PX-МС (Спосіб 5): Масс 378 (M+1)⁺.

Приклад 126

(рац)-6-Метил-5-(4-морфоліно-3-(трифторметил)феніл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



Розчин of 100 mg of (рац)-2-гідрокси-1-(4-морфоліно-3-(трифторметил)феніл)пропан-1-он (0,33 ммоль, Проміжної сполуки 40), 33 mg of метил гідразинкарбоксилат (0,36 ммоль) and 2 краплі of 0,1 N HCl in 1 мл MeOH нагрівали при 60 °С протягом години. Після охолодження, the reaction концентрували, MeOH was двічі added followed by concentration для видалення residual вода and HCl. Неочищений продукт розчиняли у 1 мл MeOH and to it додавали а NaOMe solution (75 mg Na розкладений у 1 мл MeOH) and Розчин перемішували 2 h перед додаванням 200 мкл of HOAc. Осади dissolve with stirring and were transferred у сортувальну воронку with вода and EtOAc. The EtOAc layer відділяли, висушували, коцентрували and хроматографували with 20-50 % EtOAc з виходом 39 mg продукту у вигляді білої твердої речовини (35 %).

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,22 (с, 1H), 7,96 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,56 (к, J=7,0 Гц, 1H), 3,92 - 3,81 (м, 4H), 3,05 - 2,96 (м, 4H), 1,65 (д, J=7,0 Гц, 3H).

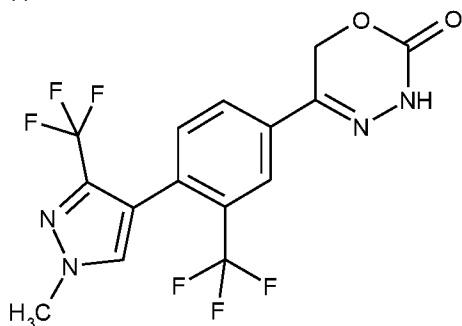
¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -60,29. PX-МС (Спосіб 5): 344 (M+1)+.

Chiral SCF хроматографія separated the енантіомери of Приклад 126: Колонка: ChiralPak AD-H, 250 × 4,6 mm, 5 μm, Модифікатор рухомої фази: 100 % Метанол, Градієнт: 3 to 50 % Метанол over 8 minutes, Швидкість потоку: 4 мл/хв., Зворотній тиск: 100 бар, Температура колонки: 40 °С. УФ-виявлення was from 200-400 нм. Retention time of енантіомери: 6,30 and 7,10 min.

The following Приклади Приклад 127 - Приклад 130 were prepared in analogy to Приклад 3 from Проміжної сполуки 64 by reacting with the respective corresponding боронова кислота or the corresponding 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл ester which were purchased from commercial sources unless stated otherwise.

Приклад 127

5-[4-[1-Метил-3-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

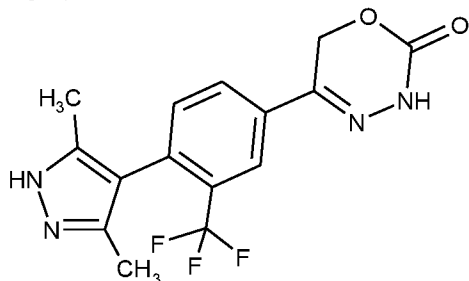


PX-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,09 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 393 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 2,518 (2,02), 2,522 (1,30), 3,987 (14,22), 5,464 (16,00), 7,511 (2,16), 7,531 (2,32), 7,986 (1,57), 7,990 (1,64), 8,007 (1,39), 8,010 (1,52), 8,063 (3,50), 8,094 (3,14), 8,098 (2,96), 11,253 (4,82).

Приклад 128

5-[4-(3,5-Диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



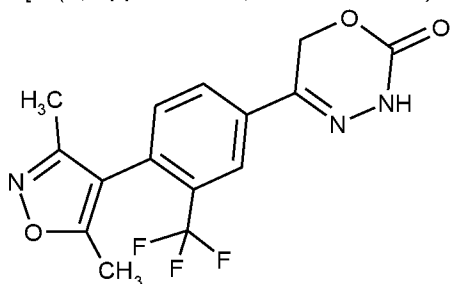
PX-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 0,85 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 339 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 1,875 (1,00), 1,947 (0,99), 2,518 (1,20), 2,523 (0,87), 2,539 (16,00), 5,462 (6,32), 7,370 (0,92), 7,390 (0,95), 7,962 (0,61), 7,966 (0,62), 7,983 (0,54), 7,986 (0,58), 8,085

(1,23), 8,089 (1,15), 11,215 (1,68), 12,345 (0,47).

Приклад 129

5-[4-(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он

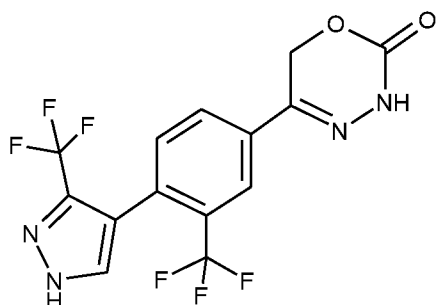


РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,04 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 340 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [млн. ч.]: 1,966 (16,00), 2,074 (7,48), 2,169 (12,93), 2,518 (0,86), 2,523 (0,59), 5,476 (12,53), 7,542 (1,69), 7,562 (1,79), 8,045 (1,11), 8,048 (1,16), 8,065 (0,99), 8,068 (1,09), 8,143 (2,21), 8,148 (2,04).

Приклад 130

5-[3-(Трифторметил)-4-[3-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл]феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он

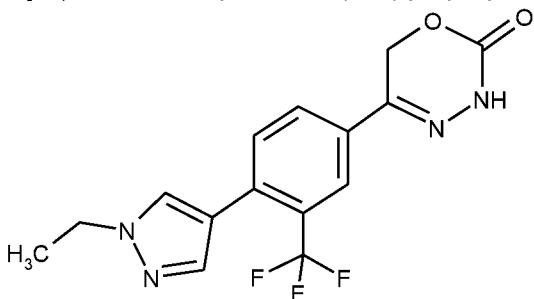


РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 0,95 хв.; МС (ІЕРнег): m/z = 377 $[M-H]^-$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [млн. ч.]: 2,074 (1,45), 2,518 (1,64), 2,523 (1,09), 5,466 (16,00), 7,513 (2,08), 7,533 (2,23), 7,984 (1,53), 7,988 (1,58), 8,004 (1,34), 8,008 (1,47), 8,081 (3,12), 8,094 (3,11), 8,098 (2,90), 11,248 (1,64).

Приклад 131

5-[4-(1-етил-1H-піразол-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (120 мг, 431 мкмоль, Проміжної сполуки 64), (1-етил-1H-піразол-4-іл)боронову кислоту (90,4 мг, 646 мкмоль), карбонат калію (119 мг, 861 мкмоль) та дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-іл)біфеніл-2-іл]фосфан (12,3 мг, 25,8 мкмоль) суспендували у 1,4-діоксані (1,9 мл) та воді (650 мкл). Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (10,2 мг, 12,9 мкмоль). Знову азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом ночі у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 45,0 мг (95 % чистота, 29 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

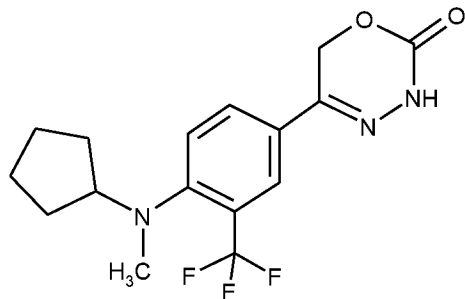
РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,00 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 339 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [млн. ч.]: 1,388 (6,84), 1,406 (14,43), 1,424 (6,92), 2,075 (1,76), 2,518 (3,48), 2,523 (2,49), 4,168 (1,84), 4,187 (5,81), 4,205 (5,52), 4,223 (1,78), 5,443 (16,00), 7,639 (2,44), 7,648 (4,66), 7,660 (2,64), 7,949 (1,60), 7,953 (1,67), 7,969 (1,37), 7,974 (1,48), 8,017 (4,66), 8,061 (3,08), 8,066

(2,91), 11,201 (3,48).

Приклад 132

5-{4-[Циклопентил(метил)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



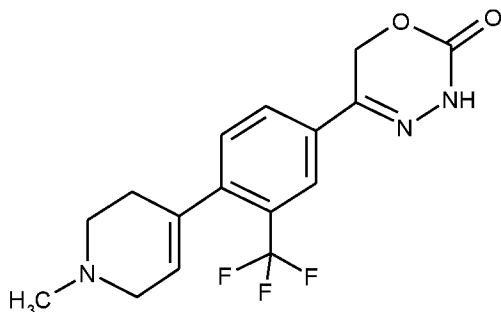
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (100 мг, 381 мкмоль, Проміжної сполуки 66) розчиняли у ДМСО (1,0 мл), та додавали N-метилциклопентанамін (99 мкл, 840 мкмоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом 3 діб. Реакційну суміш розводили ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 2,40 мг (95 % чистота, 2 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,41 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 342 [M+H]^+$

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 1,326 (0,78), 1,345 (1,03), 1,354 (1,09), 1,374 (1,03), 1,393 (0,48), 1,457 (0,54), 1,466 (0,74), 1,473 (1,26), 1,485 (1,36), 1,492 (1,20), 1,503 (1,05), 1,572 (0,50), 1,586 (0,99), 1,603 (1,42), 1,613 (1,14), 1,624 (0,76), 1,647 (0,76), 1,665 (0,99), 1,677 (1,14), 1,694 (1,05), 1,705 (0,76), 2,332 (0,80), 2,518 (4,29), 2,523 (3,01), 2,539 (0,78), 2,565 (16,00), 3,496 (0,68), 3,513 (0,97), 3,532 (0,62), 5,396 (14,95), 7,641 (1,63), 7,663 (1,88), 7,927 (4,79), 7,932 (2,46), 7,943 (1,61), 7,948 (0,85), 11,124 (3,94).

Приклад 133

5-[4-(1-Метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



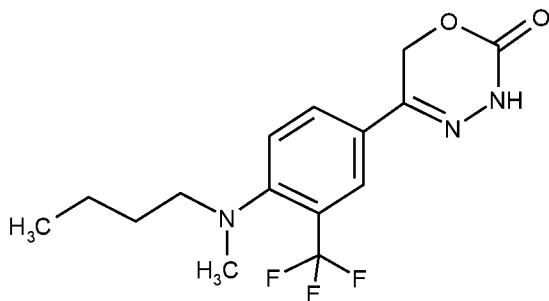
У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (109 мг, 391 мкмоль, Проміжної сполуки 64), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин (131 мг, 587 мкмоль), карбонат калію (108 мг, 782 мкмоль) та дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-іл)біфеніл-2-іл]фосфан (11,2 мг, 23,5 мкмоль) суспендували у 1,4-діоксані (1,5 мл) та воді (500 мкл). Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (9,23 мг, 11,7 мкмоль). Знову азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом ночі у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 61,0 мг (95 % чистота, 44 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,56 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 340 [M+H]^+$

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 2,075 (0,64), 2,276 (15,55), 2,311 (2,18), 2,316 (2,25), 2,322 (1,96), 2,518 (1,45), 2,523 (1,12), 2,536 (2,66), 2,549 (4,64), 2,563 (1,94), 2,951 (3,63), 2,958 (3,57), 5,418 (16,00), 5,563 (1,89), 7,431 (2,37), 7,451 (2,55), 7,910 (1,67), 7,914 (1,76), 7,931 (1,43), 7,934 (1,64), 7,981 (3,40), 7,985 (3,07).

Приклад 134

5-[4-[Бутил(метил)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



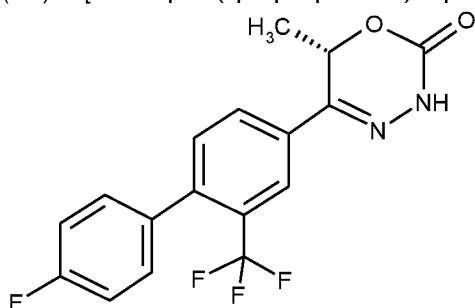
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (100 мг, 381 мкмоль, Проміжної сполуки 66) розчиняли у ДМСО (1,0 мл), та додавали N-метилбутан-1-амін (99 мкл, 840 мкмоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом 3 діб. Реакційну суміш розводили ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 32,0 мг (95 % чистота, 24 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,37 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 330 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 0,814 (4,69), 0,833 (11,78), 0,850 (5,68), 1,223 (1,11), 1,240 (1,92), 1,260 (2,01), 1,279 (1,38), 1,297 (0,42), 1,361 (0,68), 1,375 (0,99), 1,380 (1,33), 1,399 (1,84), 1,413 (0,85), 1,418 (1,11), 1,435 (0,42), 2,323 (0,49), 2,327 (0,72), 2,332 (0,52), 2,518 (2,56), 2,523 (1,91), 2,673 (16,00), 2,943 (2,08), 2,962 (2,58), 2,980 (1,98), 5,382 (15,03), 7,517 (1,94), 7,538 (2,11), 7,890 (1,22), 7,895 (1,63), 7,920 (3,73), 7,925 (1,96), 11,095 (4,03).

Приклад 135

(6S)-5-[4'-Фтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



У реакційній колбі, (6S)-5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (96,0 мг, 328 мкмоль, Проміжної сполуки 74), (4-фторфеніл)боронову кислоту (68,9 мг, 492 мкмоль), карбонат калію (90,7 мг, 656 мкмоль) та дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-іл)біфеніл-2-іл]фосфан (9,38 мг, 19,7 мкмоль) суспендували у 1,4-діоксані (1,5 мл) та воді (500 мкл). Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (7,74 мг, 9,84 мкмоль) додавали. Знову азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом ночі у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 65,0 мг (95 % чистота, 53 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

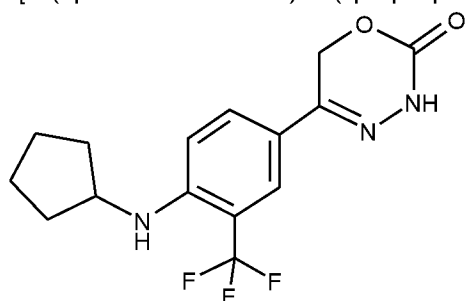
Кут обертання: -303,9° (ДМСО, 1,0000 г/100 мл, 20 °С, 589 нм)

РХ-МС (Спосіб 2): Ч.у. = 1,28 хв.; МС (ІЕРнег): m/z = 351 $[M-H]^-$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [млн. ч.] = 11,32 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,05 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,35-7,28 (м, 2H), 5,98-5,92 (м, 1H), 1,47 (д, 3H)

Приклад 136

5-[4-(Циклопентиламіно)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



5-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (100 мг, 381 мкмоль,

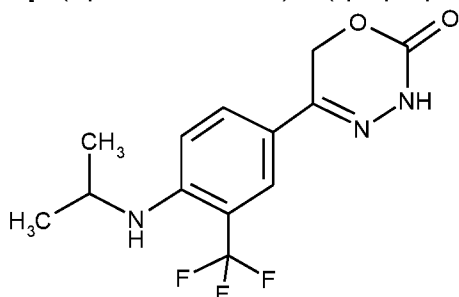
Проміжної сполуки 66) розчиняли у ДМСО (1,0 мл), та додавали циклопентанамін (83 мкл, 840 мкмоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом 3 діб. Реакційну суміш розводили ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 59,0 мг (95 % чистота, 45 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,30 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 328 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 1,498 (0,84), 1,515 (1,31), 1,531 (1,56), 1,546 (2,28), 1,556 (2,19), 1,574 (1,62), 1,581 (1,20), 1,589 (1,27), 1,593 (1,23), 1,605 (0,51), 1,609 (0,52), 1,614 (0,67), 1,629 (0,56), 1,633 (0,49), 1,637 (0,49), 1,659 (1,46), 1,674 (1,72), 1,688 (1,12), 1,959 (0,59), 1,976 (1,28), 1,988 (1,45), 2,005 (1,58), 2,018 (0,99), 2,074 (0,98), 2,518 (4,95), 2,523 (3,46), 3,916 (0,51), 3,932 (0,97), 3,948 (1,00), 3,963 (0,57), 5,108 (1,49), 5,125 (1,44), 5,301 (16,00), 6,942 (2,14), 6,964 (2,28), 7,738 (3,92), 7,744 (2,52), 7,766 (1,60), 7,771 (1,31), 10,898 (4,59).

Приклад 137

5-[4-(Пропан-2-іламіно)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



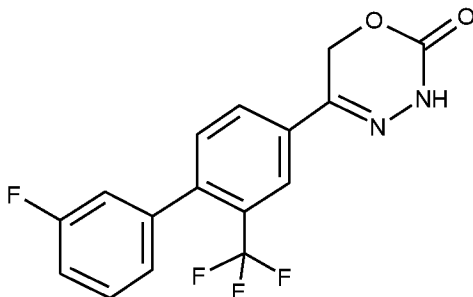
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (100 мг, 381 мкмоль, Проміжної сполуки 66) розчиняли у ДМСО (1,0 мл), та додавали пропан-2-амін (46 мкл, 550 мкмоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом 3 діб. Реакційну суміш розводили ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 35,0 мг (95 % чистота, 22 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,18 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 302 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 1,195 (15,78), 1,211 (16,00), 1,232 (0,44), 2,518 (2,46), 2,522 (1,54), 3,806 (0,43), 3,822 (0,66), 3,841 (0,67), 3,857 (0,44), 5,018 (1,03), 5,038 (1,00), 5,297 (12,01), 6,936 (1,55), 6,957 (1,64), 7,737 (3,71), 7,761 (1,17), 10,890 (3,44).

Приклад 138

5-[3'-Фтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



У реакційній колбі, 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (136 мг, 487 мкмоль, Проміжної сполуки 64), 2-(3-фторфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (162 мг, 731 мкмоль), карбонат калію (135 мг, 974 мкмоль) та дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-іл)біфеніл-2-іл]фосфан (13,9 мг, 29,2 мкмоль) суспендували у 1,4-діоксані (2,2 мл) та воді (370 мкл). Суміш дегазували азотом протягом 5 хв. Після цього додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (11,5 мг, 14,6 мкмоль). Знову азот пропускали крізь реакційну суміш. Її перемішували при 80 °С протягом 3 годин у нагрівачі. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 93,0 мг (95 % чистота, 54 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,23 хв.; МС (ІЕРнег): m/z = 337 $[M-H]^-$

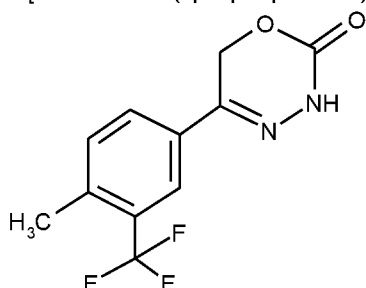
^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 1,153 (0,76), 1,171 (1,52), 1,189 (0,73), 1,986 (2,93), 2,518 (1,50), 2,522 (0,92), 4,016 (0,63), 4,034 (0,63), 5,475 (16,00), 7,171 (1,74), 7,192 (2,71), 7,199 (1,44), 7,223 (1,29), 7,284 (0,68), 7,288 (0,65), 7,290 (0,67), 7,305 (1,39), 7,311 (1,34), 7,325 (0,83), 7,327 (0,83), 7,331 (0,80), 7,334 (0,73), 7,490 (1,02), 7,505 (1,32), 7,509 (1,45), 7,524 (1,55), 7,530 (1,08), 7,538 (2,61), 7,545 (1,03), 7,558 (2,72), 8,014 (1,67), 8,019 (1,78), 8,035 (1,49), 8,038 (1,66), 8,113 (3,37), 8,118 (3,19), 11,259

(4,93).

Наступні сполуки Прикладів 139 - Прикладів 156 одержували аналогічно процедурі, описаній у Прикладі 3 з Проміжної сполуки 64, шляхом реагування із відповідною бороною кислотою або відповідним 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іловим естером, які поставлялись комерційно, доки не зазначено інше.

Приклад 139

5-[4-Метил-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

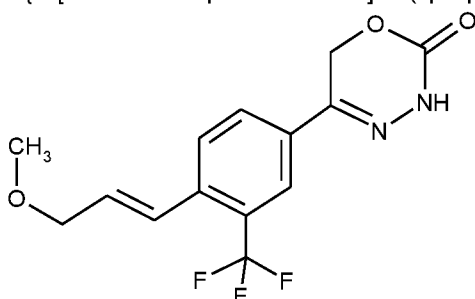


РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,08 хв.; МС (ІЕРнег): m/z = 257 [M-H]⁻

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 2,074 (0,96), 2,474 (6,67), 2,478 (6,66), 2,518 (0,94), 2,522 (0,57), 5,403 (16,00), 7,538 (1,74), 7,558 (1,96), 7,859 (1,42), 7,863 (1,50), 7,883 (1,33), 7,953 (2,78), 11,155 (3,34).

Приклад 140

5-{4-[3-Метоксипроп-1-ен-1-іл]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

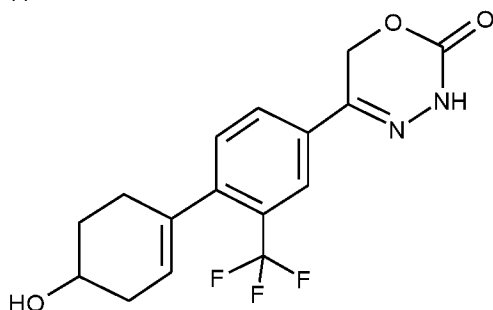


РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,08 хв.; МС (ІЕРнег): m/z = 313 [M-H]⁻

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 2,518 (1,27), 2,522 (0,83), 3,319 (16,00), 3,331 (13,80), 4,105 (1,72), 4,109 (1,86), 4,117 (1,86), 4,122 (1,83), 5,424 (7,79), 6,556 (0,61), 6,595 (0,81), 6,835 (0,54), 6,841 (0,55), 6,874 (0,42), 6,880 (0,42), 7,938 (4,05), 7,976 (1,82), 11,203 (2,37).

Приклад 141

(рац)-5-[4'-гідрокси-2-(трифторметил)-2',3',4',5'-тетрагідро[1,1'-біфеніл]-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

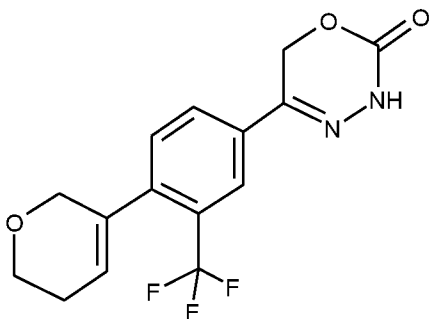


РХ-МС (Спосіб 2): Ч.у. = 0,93 хв.; МС (ІЕРнег): m/z = 339 [M-H]⁻

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 1,064 (1,48), 1,177 (0,71), 1,563 (0,63), 1,575 (0,49), 1,582 (0,52), 1,588 (0,73), 1,594 (0,86), 1,606 (0,49), 1,618 (0,79), 1,836 (0,79), 1,845 (0,83), 1,855 (0,66), 1,865 (0,64), 1,876 (0,64), 1,949 (0,50), 1,956 (0,57), 1,968 (0,55), 1,975 (0,55), 1,993 (0,63), 2,000 (0,66), 2,012 (0,68), 2,019 (0,62), 2,278 (2,23), 2,327 (0,73), 2,331 (0,71), 2,340 (0,87), 2,384 (0,68), 2,518 (0,85), 2,522 (0,55), 2,539 (0,51), 3,771 (0,43), 3,782 (0,68), 3,790 (0,85), 3,796 (0,78), 3,801 (0,82), 4,724 (4,22), 4,735 (3,92), 5,411 (16,00), 5,440 (1,74), 7,407 (2,63), 7,427 (2,78), 7,892 (1,82), 7,896 (1,93), 7,912 (1,60), 7,916 (1,79), 7,964 (3,75), 7,968 (3,41), 11,178 (5,86).

Приклад 142

5-[4-(5,6-Дигідро-2Н-піран-3-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

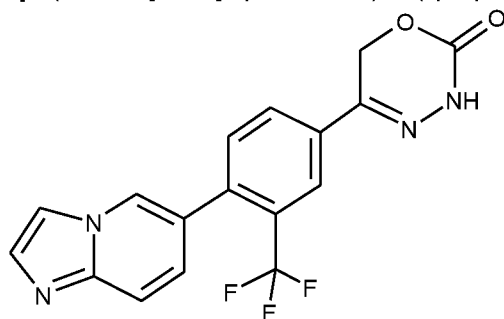


РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,06 хв.; МС (ІЕРнег): m/z = 325 $[M-H]^-$

^1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ [млн. ч.]: 2,074 (3,94), 2,204 (2,14), 2,214 (2,16), 2,518 (1,14), 2,523 (0,73), 3,753 (2,48), 3,767 (5,24), 3,780 (2,38), 4,151 (4,13), 4,156 (4,10), 5,421 (16,00), 5,763 (1,71), 7,497 (2,48), 7,518 (2,69), 7,922 (1,72), 7,925 (1,81), 7,942 (1,52), 7,946 (1,67), 8,009 (3,48), 8,013 (3,21), 11,206 (4,88).

Приклад 143

5-[4-(Імідазо[1,2-а]піридин-6-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

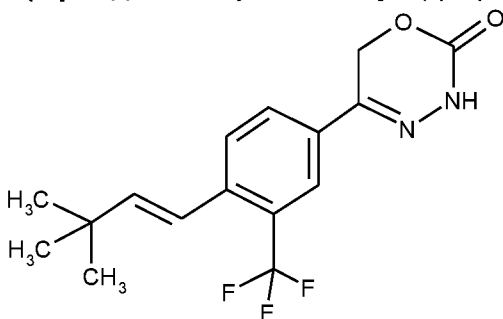


РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 0,89 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 361 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ [млн. ч.]: 2,518 (2,21), 2,522 (1,42), 5,491 (16,00), 7,180 (1,78), 7,204 (1,95), 7,630 (3,35), 7,649 (6,76), 7,652 (9,28), 7,675 (2,96), 8,005 (5,24), 8,048 (1,88), 8,052 (1,96), 8,068 (1,65), 8,071 (1,79), 8,147 (3,72), 8,150 (3,50), 8,630 (3,88), 11,276 (5,50).

Приклад 144

5-[4-[3,3-Диметилбут-1-ен-1-іл]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

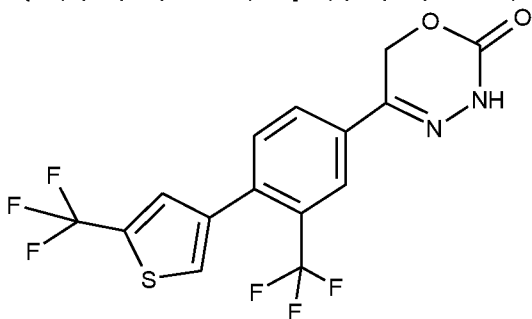


РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,43 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 327 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ [млн. ч.]: 1,112 (16,00), 2,074 (0,56), 5,420 (3,54), 6,553 (1,48), 7,877 (0,71), 7,922 (0,56), 7,943 (0,48), 7,950 (0,91), 11,187 (1,16).

Приклад 145

5-[3-(Трифторметил)-4-[5-(трифторметил)тіофен-3-іл]феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

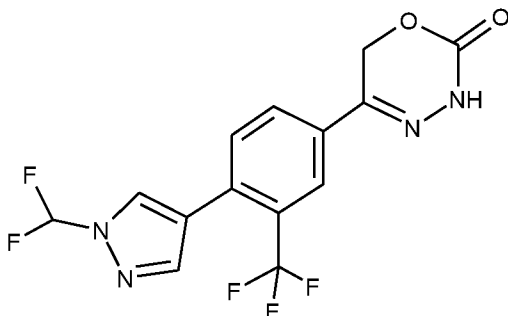


РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,34 хв.; МС (ІЕРнег): m/z = 393 $[M-H]^-$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 2,074 (3,07), 2,518 (1,51), 2,523 (0,90), 5,472 (16,00), 7,640 (2,38), 7,660 (2,58), 7,801 (2,85), 8,016 (1,70), 8,020 (1,81), 8,029 (4,25), 8,033 (4,41), 8,040 (1,69), 8,118 (3,18), 8,122 (2,97), 11,268 (5,08).

Приклад 146

5-[4-[1-(Дифторметил)-1H-піразол-4-іл]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



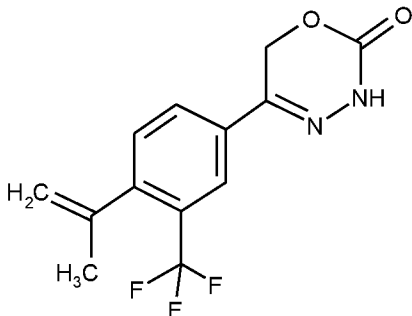
До 5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-ону (900,0 мг, 3,2 ммоль, Проміжної сполуки 64), 1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (946 мг, 3,88 ммоль, CAS 1206640-82-5), карбонату калію (892 мг, 6,5 ммоль) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфенілу (92 мг, 194 мкмоль) у 1,4-діоксані (15 мл) та воді (5 мл) (атмосфера азоту) додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (76 мг, 97 мкмоль), та суміш перемішували 15 годин при 80 °С. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували 4 рази етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок розводили ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком (кислотні умови), з одержанням 766 мг (99 % чистота, 65 % вихід) бажаної вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,04 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 361 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [млн. ч.] = 11,25 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,11 (д, 1H), 8,02 (дд, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,90 (т, 1H), 7,69 (д, 1H), 5,46 (с, 2H)

Приклад 147

5-[4-(Проп-1-ен-2-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он

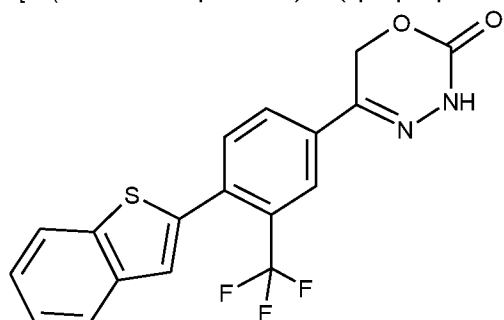


РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,20 хв.; МС (ІЕРнег): m/z = 283 $[M-H]^-$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 2,050 (11,86), 2,074 (0,50), 2,518 (1,27), 2,522 (0,78), 4,863 (3,04), 5,295 (2,22), 5,299 (3,26), 5,303 (2,18), 5,424 (16,00), 7,474 (2,45), 7,494 (2,62), 7,928 (1,66), 7,932 (1,81), 7,948 (1,47), 7,952 (1,69), 7,992 (3,47), 7,995 (3,05), 11,198 (4,16).

Приклад 148

5-[4-(1-Бензотіофен-2-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он

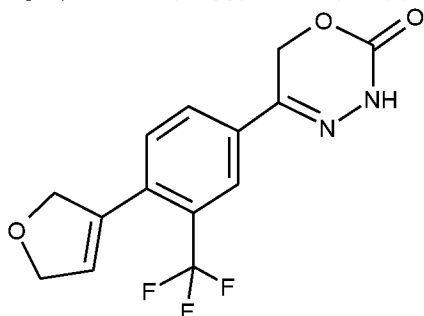


РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,36 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 377 $[M+H]^+$

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 2,074 (0,57), 2,327 (0,51), 2,522 (1,96), 2,669 (0,51), 5,486 (16,00), 7,410 (0,44), 7,414 (0,74), 7,428 (2,23), 7,434 (2,91), 7,443 (4,69), 7,451 (3,14), 7,457 (2,43), 7,471 (0,80), 7,475 (0,47), 7,525 (5,46), 7,774 (2,77), 7,794 (3,15), 7,925 (2,05), 7,934 (1,26), 7,942 (1,75), 7,948 (1,82), 8,025 (1,93), 8,031 (1,79), 8,040 (1,11), 8,048 (3,61), 8,070 (1,77), 8,074 (1,90), 8,162 (3,87), 8,166 (3,76), 11,297 (5,22).

Приклад 149

5-[4-(2,5-Дигідрофуран-3-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он

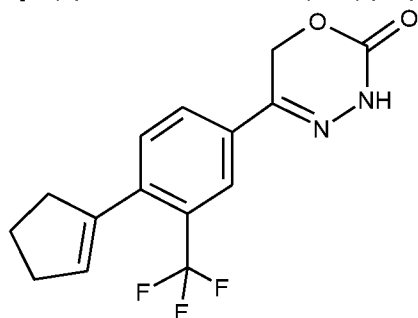


РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,00 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 313 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 2,327 (0,45), 2,518 (1,74), 2,523 (1,11), 2,669 (0,46), 4,746 (1,09), 4,757 (2,48), 4,760 (2,45), 4,764 (2,22), 4,770 (3,35), 4,792 (2,88), 4,805 (2,24), 4,815 (0,92), 5,433 (16,00), 5,437 (2,82), 6,102 (2,35), 7,597 (2,34), 7,617 (2,56), 7,949 (1,69), 7,953 (1,74), 7,969 (1,46), 7,973 (1,56), 8,054 (3,27), 8,057 (3,02), 11,230 (4,55).

Приклад 150

5-[4-(Циклопент-1-ен-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он

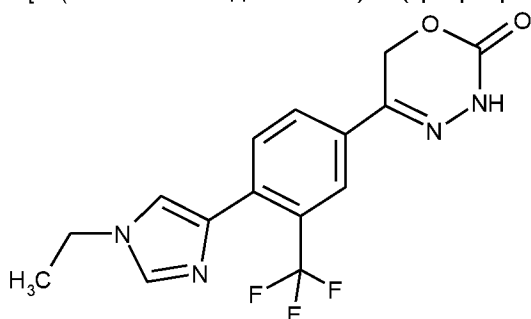


РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,33 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 311 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 1,940 (0,63), 1,959 (2,02), 1,978 (2,99), 1,996 (2,24), 2,015 (0,77), 2,074 (4,02), 2,470 (1,87), 2,477 (2,41), 2,518 (2,20), 2,522 (1,26), 2,615 (1,28), 2,620 (1,39), 2,634 (2,18), 2,639 (2,08), 2,652 (1,26), 2,658 (1,13), 2,664 (0,69), 2,668 (0,50), 5,420 (16,00), 5,781 (2,28), 7,497 (2,46), 7,517 (2,66), 7,906 (1,75), 7,909 (1,81), 7,926 (1,54), 7,930 (1,66), 7,997 (3,48), 8,000 (3,21), 11,191 (4,59).

Приклад 151

5-[4-(1-етил-1H-імідазол-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он

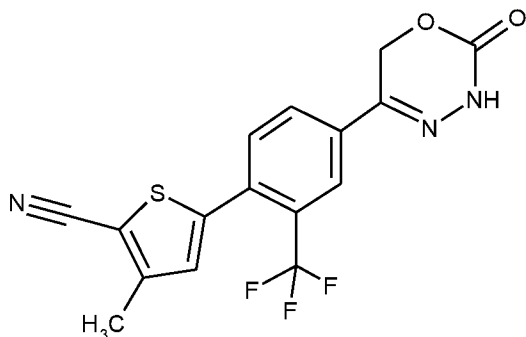


РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 0,93 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 339 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ [млн. ч.]: 0,000 (6,19), 1,438 (6,42), 1,456 (13,18), 1,475 (6,58), 1,555 (2,58), 1,942 (0,65), 3,969 (1,94), 3,987 (5,59), 4,005 (5,47), 4,024 (1,78), 5,213 (16,00), 7,520 (4,84), 7,711 (1,85), 7,715 (1,93), 7,732 (2,06), 7,736 (2,12), 7,922 (3,82), 8,055 (3,05), 8,076 (2,69), 8,284 (1,68).

Приклад 152

3-Метил-5-[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифторметил)феніл]тіофен-2-карбонітрил

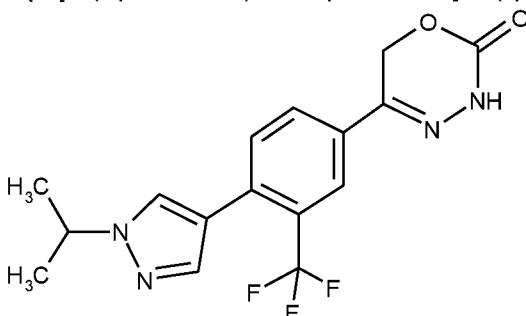


РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,21 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 366 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 2,074 (1,81), 2,442 (16,00), 2,518 (1,66), 2,523 (1,09), 5,470 (11,67), 7,264 (3,83), 7,713 (1,86), 7,734 (2,07), 8,040 (1,30), 8,044 (1,35), 8,060 (1,11), 8,064 (1,21), 8,149 (2,53), 8,152 (2,40), 11,311 (3,61).

Приклад 153

5-{4-[1-(пропан-2-іл)-1Н-піразол-4-іл]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

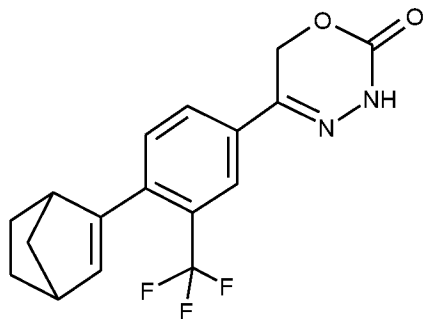


РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,08 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 353 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 1,442 (15,58), 1,459 (16,00), 2,074 (0,44), 2,326 (0,54), 2,331 (0,41), 2,522 (1,75), 2,668 (0,54), 2,673 (0,41), 4,551 (1,01), 4,568 (1,37), 4,584 (0,99), 5,444 (9,60), 7,644 (2,97), 7,653 (1,70), 7,674 (1,71), 7,947 (1,06), 7,951 (1,19), 7,968 (0,90), 7,972 (1,06), 8,033 (3,24), 8,059 (2,07), 8,063 (2,11), 11,200 (3,20).

Приклад 154

(рац)-5-[4-(Біцикло[2,2,1]гепт-2-ен-2-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

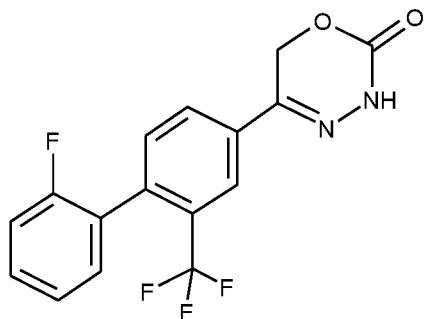


РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,39 хв.; МС (ІЕРнег): m/z = 335 $[M-H]^-$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 1,103 (1,01), 1,122 (0,42), 1,127 (0,42), 1,143 (1,33), 1,165 (1,23), 1,181 (1,16), 1,204 (1,33), 1,226 (0,57), 1,239 (1,91), 1,259 (2,01), 1,552 (1,41), 1,568 (1,00), 1,573 (1,23), 1,728 (0,77), 1,736 (1,30), 1,743 (0,97), 1,755 (1,97), 1,762 (1,94), 1,772 (0,88), 1,779 (1,17), 1,787 (0,72), 2,327 (0,40), 2,518 (1,66), 2,523 (0,99), 2,669 (0,42), 3,014 (1,99), 3,017 (1,99), 3,115 (2,26), 5,416 (16,00), 6,148 (2,52), 6,155 (2,43), 7,420 (2,58), 7,440 (2,74), 7,899 (1,83), 7,902 (1,88), 7,919 (1,62), 7,923 (1,72), 7,999 (3,61), 8,003 (3,32), 11,193 (4,98).

Приклад 155

5-[2'-Фтор-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

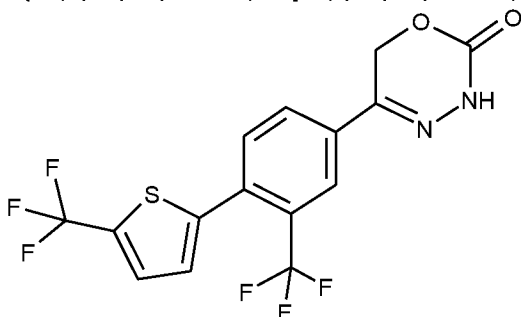


РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,20 хв.; МС (ІЕРнег): m/z = 337 [M-H]⁻

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 2,074 (2,38), 2,518 (1,38), 2,523 (0,93), 5,482 (16,00), 7,279 (0,79), 7,282 (0,85), 7,298 (1,94), 7,301 (2,29), 7,306 (1,21), 7,318 (2,17), 7,326 (2,53), 7,329 (2,48), 7,344 (1,32), 7,350 (2,10), 7,362 (0,54), 7,367 (0,44), 7,490 (0,61), 7,495 (0,54), 7,504 (0,72), 7,508 (1,04), 7,511 (0,90), 7,516 (0,66), 7,521 (0,73), 7,527 (0,82), 7,528 (1,00), 7,534 (0,55), 7,546 (2,33), 7,566 (2,26), 8,026 (1,43), 8,030 (1,52), 8,047 (1,29), 8,050 (1,41), 8,128 (2,88), 8,132 (2,71), 11,261 (0,84).

Приклад 156

5-[3-(Трифторметил)-4-[5-(трифторметил)тіофен-2-іл]феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

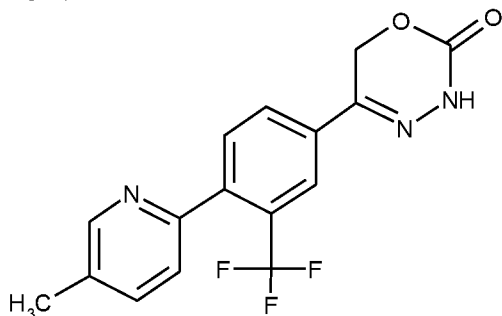


РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,36 хв.; МС (ІЕРнег): m/z = 393 [M-H]⁻

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 2,518 (2,71), 2,523 (1,80), 5,476 (16,00), 5,758 (0,90), 7,308 (1,89), 7,316 (1,94), 7,757 (2,58), 7,777 (3,04), 7,785 (2,32), 7,788 (2,37), 7,792 (1,65), 7,795 (2,22), 7,797 (2,14), 8,041 (1,87), 8,045 (1,91), 8,062 (1,57), 8,066 (1,68), 8,159 (3,53), 8,162 (3,35), 11,307 (4,85).

Приклад 157

5-[4-(5-Метилпіридин-2-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

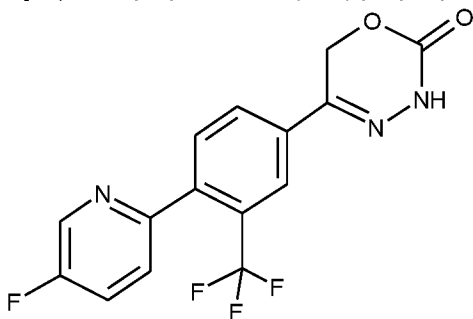


До розчину 5-(4-бром-3-(трифторметил)феніл)-3Н-1,3,4-оксадіазин-2(6Н)-ону (100 мг, 0,3 ммоль, Проміжної сполуки 78) у 3 мл N, N-диметилформаміду додавали 5-метилпіридин-2-ілборонову кислоту (85 мг, 0,6 ммоль), карбонат цезію (303 мг, 0,9 ммоль), паладію(II) ацетат (7 мг, 0,03 ммоль), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (34 мг, 0,03 ммоль), та хлорид міді(I) (31 мг, 0,3 ммоль). Отриману суміш перемішували при 100 °С протягом ночі в атмосфері азоту. Після завершення реакції, реакційну суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали насиченим водн. розчином хлориду амонію, після цього водою, та потім висушували над безводним сульфатом натрію. Розчинник видаляли у вакуумі, та залишок очищали препаративною ВЕРХ (Колонка : Xbridge prep C18 5 мкм 19*150 мм ; Рухома фаза А: Вода (0,1 % TFA), Рухома фаза В: АСН; Швидкість потоку: 20 мл/хв.; Градієнт: 25 %В-52 %В за 8 хв.; 254 & 220нм; Rt:7,23 хв.). Розчинник видаляли ліофілізацією з одержанням 11 мг (11 %) вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. MS(ІЕРпоз): m/z = 336 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [млн. ч.] = 11,26 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,74 (дд, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,43 (д, 1H), 5,49 (с, 2H), 2,38 (с, 3H)

Приклад 158

5-[4-(5-Фторпіридин-2-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

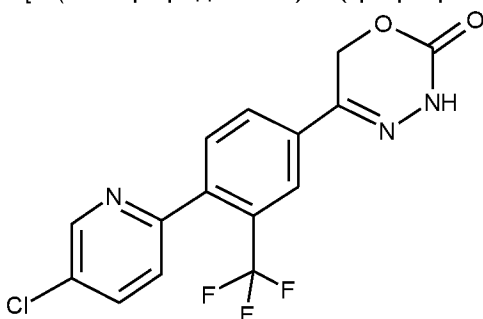


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 157 з Проміжної сполуки 78.

MS(ІЕРпоз): $m/z = 340$ ($M+H$)⁺.

Приклад 159

5-[4-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

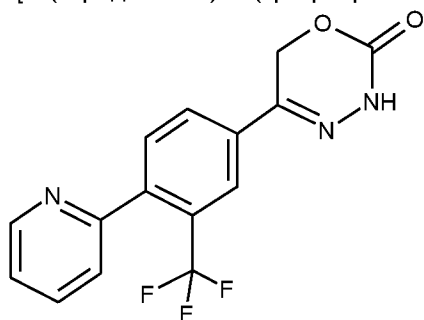


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 157 з Проміжної сполуки 78.

MS(ІЕРпоз): $m/z = 356$ ($M+H$)⁺.

Приклад 160

5-[4-(Піридин-2-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

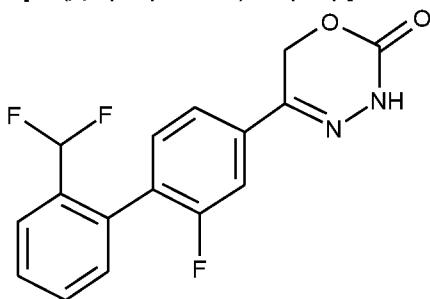


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 157 з Проміжної сполуки 78.

MS(ІЕРпоз): $m/z = 322$ ($M+H$)⁺.

Приклад 161

5-[2'-(Дифторметил)-2-фтор[1,1'-біфеніл]-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 65.

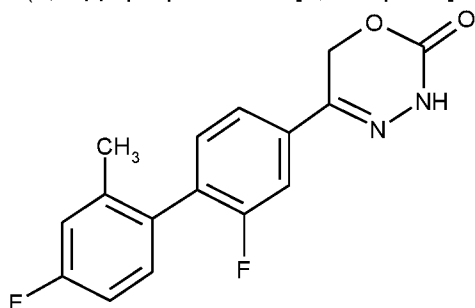
РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,15 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 321$ [$M+H$]⁺

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ [млн. ч.]: 2,327 (0,56), 2,332 (0,41), 2,518 (3,66), 2,522 (2,23), 2,539 (0,72), 2,673 (0,42), 5,420 (16,00), 6,640 (1,33), 6,776 (2,59), 6,913 (1,22), 7,395 (1,43), 7,411 (1,68), 7,435 (1,39), 7,456 (2,95), 7,475 (1,80), 7,613 (0,51), 7,628 (1,57), 7,631 (1,66), 7,644 (3,75), 7,647 (4,44), 7,651 (7,09), 7,656 (3,06), 7,668 (2,39), 7,672 (2,33), 7,680 (2,78), 7,684 (1,97), 7,749 (1,67), 7,754 (1,82), 7,770

(1,35), 11,225 (4,66).

Приклад 162

5-(2,4'-Дифтор-2'-метил[1,1'-біфеніл]-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



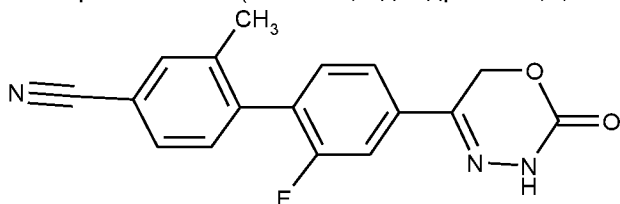
Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 65.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,21 хв.; МС (ІЕРпоз): м/з = 303 [M+H]⁺

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 2,145 (11,95), 2,327 (0,69), 2,331 (0,49), 2,518 (2,83), 2,523 (1,78), 2,669 (0,70), 2,673 (0,51), 5,409 (16,00), 7,103 (0,60), 7,110 (0,70), 7,125 (1,41), 7,131 (1,66), 7,146 (1,37), 7,153 (0,94), 7,164 (0,43), 7,167 (0,41), 7,207 (1,43), 7,214 (1,29), 7,232 (1,48), 7,239 (1,33), 7,247 (1,80), 7,262 (1,88), 7,269 (1,46), 7,284 (1,30), 7,372 (0,66), 7,376 (0,51), 7,390 (0,52), 7,393 (0,64), 7,397 (1,36), 7,417 (2,96), 7,436 (1,60), 7,464 (0,83), 7,484 (0,55), 7,627 (4,67), 7,630 (2,19), 7,650 (4,12), 8,095 (0,52), 8,115 (0,49), 11,198 (4,49).

Приклад 163

2'-Фтор-2-метил-4'-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)[1,1'-біфеніл]-4-карбонітрил



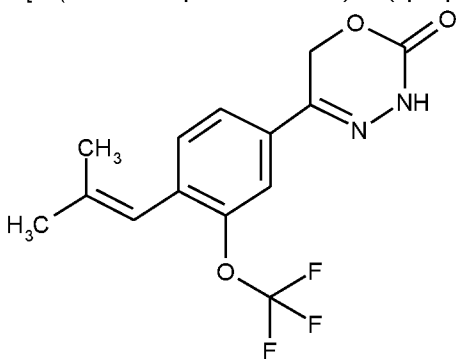
Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 65.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,09 хв.; МС (ІЕРпоз): м/з = 310 [M+H]⁺

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 2,186 (14,22), 2,326 (0,41), 2,522 (1,38), 2,669 (0,42), 5,416 (16,00), 7,440 (3,40), 7,447 (1,50), 7,460 (3,99), 7,467 (3,36), 7,487 (1,93), 7,665 (6,13), 7,684 (2,12), 7,687 (2,88), 7,691 (2,86), 7,759 (2,10), 7,762 (2,17), 7,779 (1,83), 7,782 (1,94), 7,866 (3,86), 11,224 (5,70).

Приклад 164

5-[4-(2-Метилпроп-1-ен-1-іл)-3-(трифторметокси)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 73.

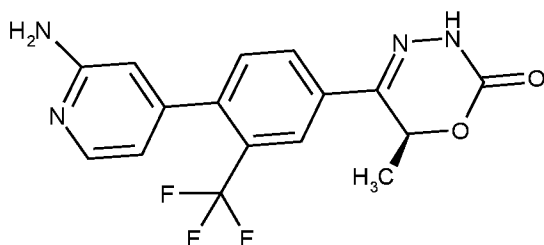
РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,31 хв.; МС (ІЕРпоз): м/з = 315 [M+H]⁺

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 1,765 (12,45), 1,767 (12,30), 1,922 (10,62), 1,925 (10,53), 2,075 (0,51), 2,518 (1,75), 2,523 (1,16), 5,385 (16,00), 6,238 (2,53), 7,463 (2,46), 7,484 (3,00), 7,669 (5,19), 7,674 (3,38), 7,677 (2,32), 7,686 (2,32), 7,690 (1,32), 11,160 (4,38).

Приклад 165

(6S)-5-[4-(2-амінопіридин-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

он



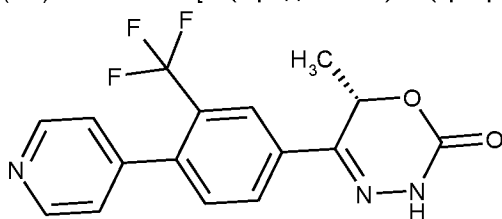
(6S)-5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (97 %, 200 мг, 0,66 ммоль, Проміжної сполуки 74), пінаколовий естер 2-амінопіридин-4-боронової кислоти (219 мг, 0,66 ммоль), 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфеніл [XPhos] (19 мг, 39,78 мкмоль) та K_2CO_3 (0,88 мл, 1,33 ммоль) перемішували у 1,4-діоксані (2,65 мл). Суміш ретельно дегазували азотом протягом 5 хв. Потім додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II), прекаталізатор X-Phos амінобіфеніл паладію хлорид [XPhos-Pd-G2] (31 мг, 19,89 мкмоль), та отриману суміш нагрівали у герметичній пробірці при 80 °С протягом години. Суміш охолоджували до кімнатної температури, та потім розводили EtOAc (10 мл) та промивали сольовим розчином (10 мл). Водний шар промивали EtOAc (10 мл), органічні шари об'єднували, висушували над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії Biotage Isolera™ (10 г KP-Sil, елюювали з гептан-EtOAc, 1:0-0:1) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (146,3 мг, 61 %, 97 % чистота) у вигляді бежевої твердої речовини.

PXMC (Спосіб 4, 7 хв.) Rt=1,33 хв., MC (ІЕРпоз): m/z = 351,1 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [млн. ч.] = 11,32 (с, 1H), 8,14 (д, 1H), 8,04 (дд, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,49 (д, 1H), 6,43 (д, 1H), 6,36 (с, 1H), 6,10 (с, 2H), 6,00-5,86 (м, 1H), 1,46 (д, 3H)

Приклад 166

(6S)-6-Метил-5-[4-(піридин-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

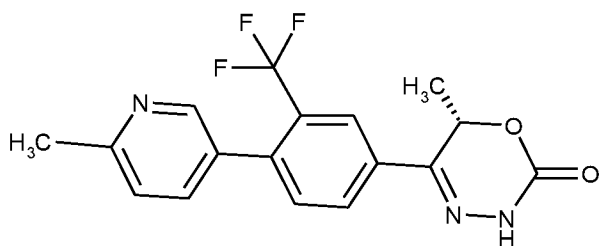


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 74.

PX-MC (Спосіб 1): Ч. у. = 0,74 хв.; MC (ІЕРпоз): m/z = 336 [M+H]⁺

Приклад 167

(6S)-6-Метил-5-[4-(6-метилпіридин-3-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

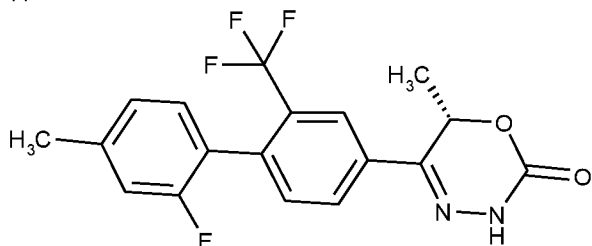


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 74.

PX-MC (Спосіб 1): Ч. у. = 0,78 хв.; MC (ІЕРпоз): m/z = 350 [M+H]⁺

Приклад 168

(6S)-5-[2'-Фтор-4'-метил-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

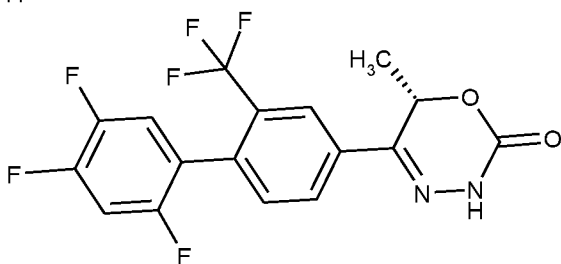


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 74.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,27 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 367 [M+H]^+$

Приклад 169

(6S)-6-Метил-5-[2',4',5'-трифтор-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

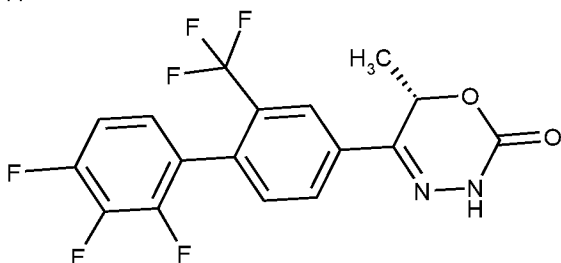


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 74.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,25 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 389 [M+H]^+$

Приклад 170

(6S)-6-Метил-5-[2',3',4'-трифтор-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

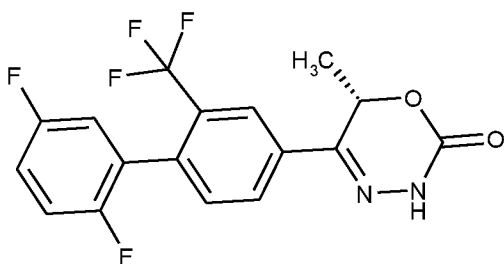


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 74.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,26 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 389 [M+H]^+$

Приклад 171

(6S)-5-[2',5'-Дифтор-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

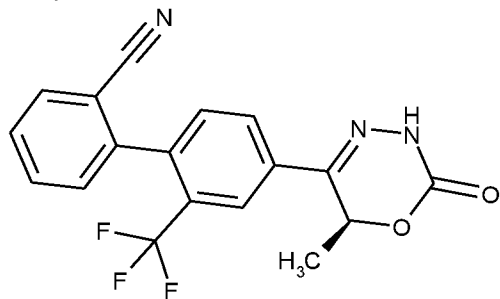


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 74.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,21 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 371 [M+H]^+$

Приклад 172

4'-[(6S)-6-Метил-2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл]-2'-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-2-карбонітрил

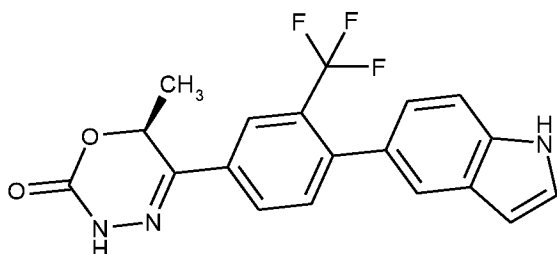


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 74.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,09 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 360 [M+H]^+$

Приклад 173

(6S)-5-[4-(1Н-Індол-5-іл)-3-(трифторметил)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

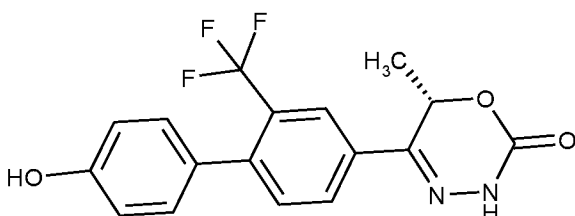


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Приклад 3 з Проміжної сполуки 74.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,09 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 374 [M+H]^+$

Приклад 174

ОН (6S)-5-[4'-гідрокси-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-

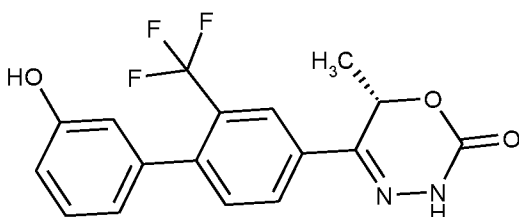


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 74.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,96 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 351 [M+H]^+$

Приклад 175

ОН (6S)-5-[3'-гідрокси-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-

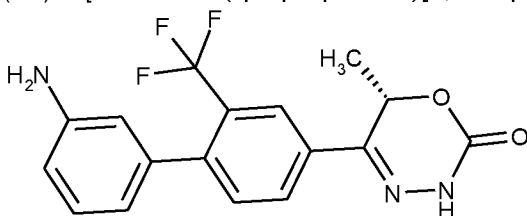


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 74.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,00 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 351 [M+H]^+$

Приклад 176

(6S)-5-[3'-аміно-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

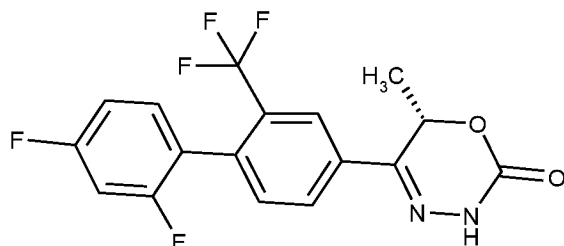


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 74.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,94 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 350 [M+H]^+$

Приклад 177

ОН (6S)-5-[2',4'-Дифтор-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-

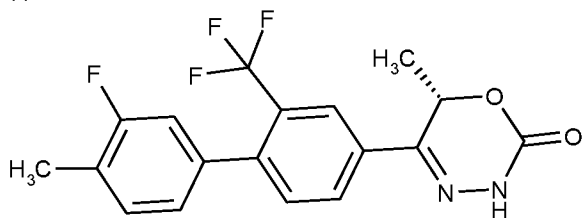


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 74.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,23 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 371 [M+H]^+$

Приклад 178

(6S)-5-[3'-Фтор-4'-метил-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

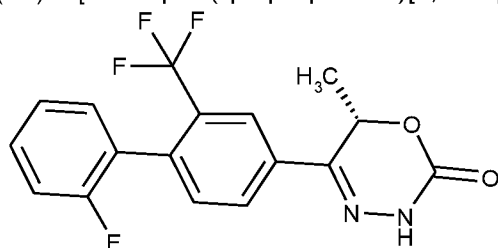


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 74.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,31 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 367 [M+H]^+$

Приклад 179

(6S)-5-[2'-Фтор-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

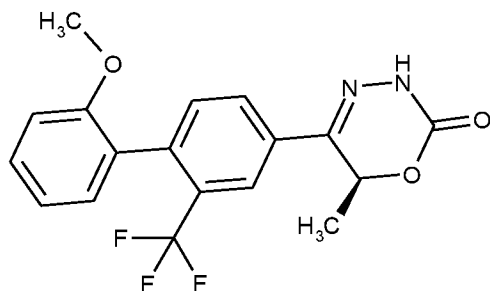


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 74.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,19 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 353 [M+H]^+$

Приклад 180

(6S)-5-[2'-Метокси-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

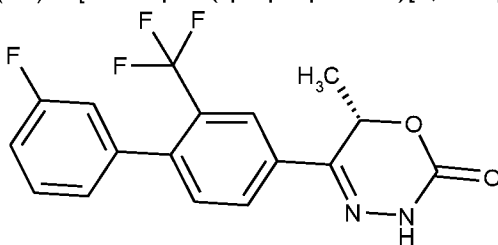


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 74.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,19 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 365 [M+H]^+$

Приклад 181

(6S)-5-[3'-Фтор-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

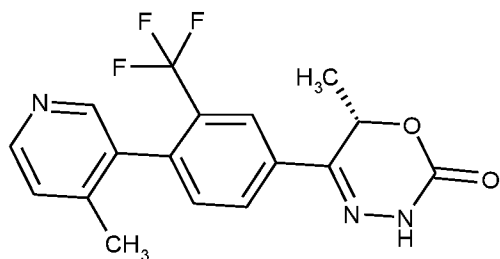


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 74.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,23 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 353 [M+H]^+$

Приклад 182

(6S)-6-Метил-5-[4-(4-метилпіридин-3-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

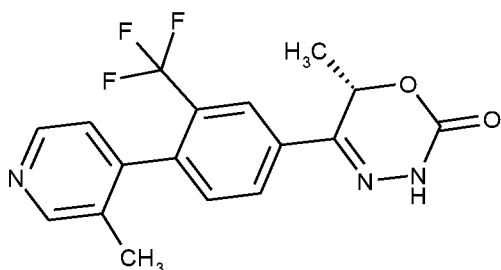


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 74.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,73 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 350 [M+H]^+$

Приклад 183

ОН
(6S)-6-Метил-5-[4-(3-метилпіридин-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-

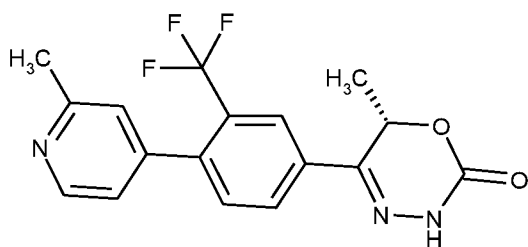


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 74.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,72 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 350 [M+H]^+$

Приклад 184

ОН
(6S)-6-Метил-5-[4-(2-метилпіридин-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-

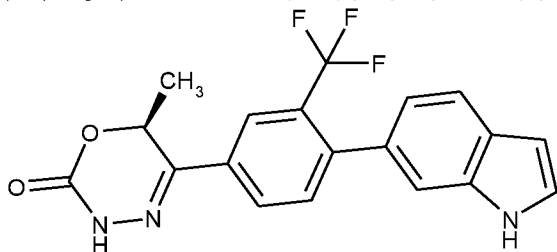


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 74.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,68 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 350 [M+H]^+$

Приклад 185

(6S)-5-[4-(1H-Індол-6-іл)-3-(трифторметил)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

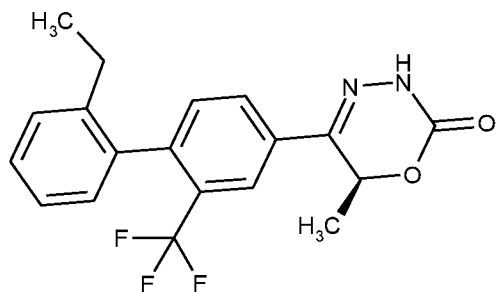


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 74.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,15 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 374 [M+H]^+$

Приклад 186

(6S)-5-[2'-етил-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

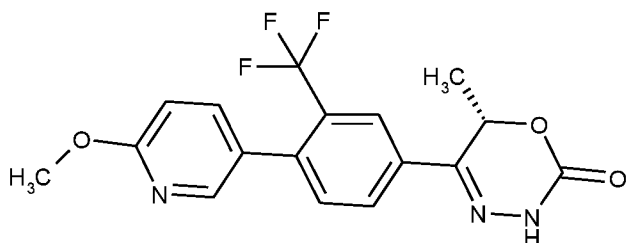


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 74.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,32 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 363 $[M+H]^+$

Приклад 187

(6S)-5-[4-(6-Метоксипіридин-3-іл)-3-(трифторметил)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

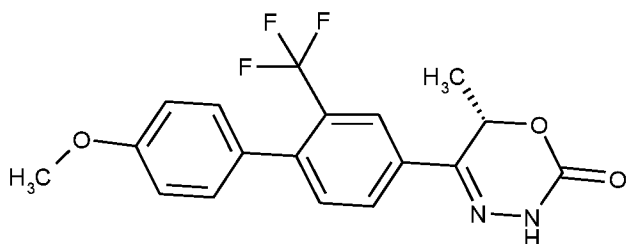


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 74.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,12 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 366 $[M+H]^+$

Приклад 188

(6S)-5-[4'-(метокси)-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

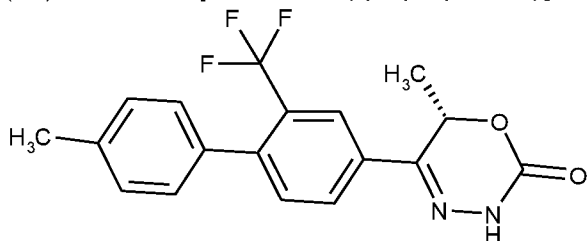


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 74.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,20 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 365 $[M+H]^+$

Приклад 189

(6S)-6-Метил-5-[4'-(метил)-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

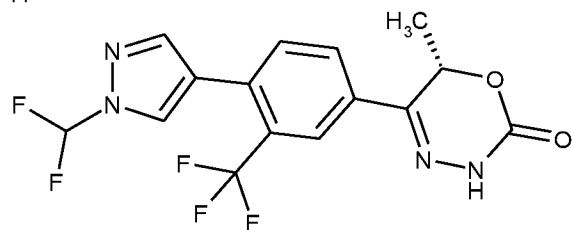


Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 74.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,30 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 349 $[M+H]^+$

Приклад 190

(6S)-5-[4-[1-(Дифторметил)-1Н-піразол-4-іл]-3-(трифторметил)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 74.

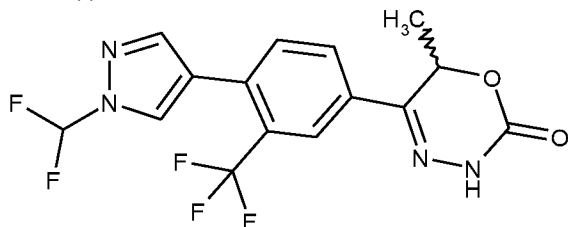
РХМС (Спосіб 3, 2 хв.) 100 % @ Ч. у. = 1,10 mins, МС (ІЕРпоз): $m/z = 374,90$ (M+H)⁺

РХМС (Спосіб 3, 7 хв.) 100 % @ Ч. у. = 3,83 mins, МС (ІЕРпоз): $m/z = 374,85$ (M+H)⁺

¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) $\delta = 1,68$ (д, J=7,0 Гц, 3H), 5,62 (к, J=7,0 Гц, 1H), 7,02-7,52 (м, 1H), 7,54 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,76-7,90 (м, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,35 (с, 1H).

Приклад 191

(рац)-5-{4-[1-(Дифторметил)-1H-піразол-4-іл]-3-(трифторметил)феніл}-6-метил-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



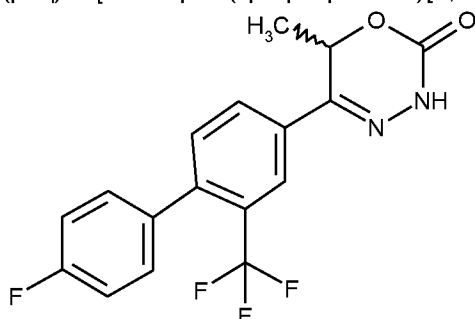
Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 68.

РХМС (Спосіб 3, 7 хв.) 100 % @ Ч. у. = 2,97 mins, МС (ІЕРпоз): $m/z = 375,1$ (M+H)⁺

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,45 (д, J=6,9 Гц, 3H), 5,93 (к, J=6,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,76-8,01 (м, 2H), 8,04 (дд, J=1,7, 8,2 Гц, 1H), 8,16 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 11,30 (ш. с, 1H).

Приклад 192

(рац)-5-[4'-Фтор-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 68.

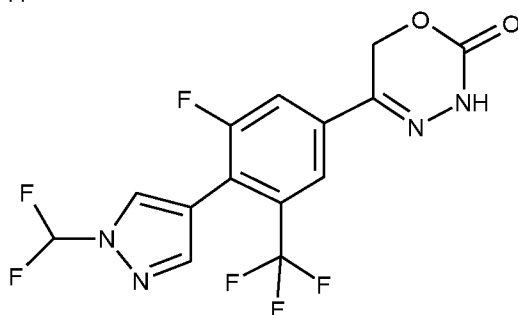
РХМС (Спосіб 4, 7 хв.) Rt=3,62 хв., МС (ІЕРпоз): $m/z = 353,1$ (M+H)⁺

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,44-1,50 (м, 3H), 5,94 (к, J=6,9 Гц, 1H), 7,28-7,33 (м, 2H), 7,37-7,41 (м, 2H), 7,52 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=1,4, 8,1 Гц, 1H), 8,15 (д, J=1,4 Гц, 1H), 11,30 (с, 1H).

Умови хірального аналізу: Колонка: Целюлоза-3 25 см, Рухома фаза: 25 % Етанол: 75 % CO₂, Швидкість потоку: 4 мл/хв., УФ при 280 нм, час промивки: 5 хв., негативний іон МС

Приклад 193

5-{4-[1-(Дифторметил)-1H-піразол-4-іл]-3-фтор-5-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 69.

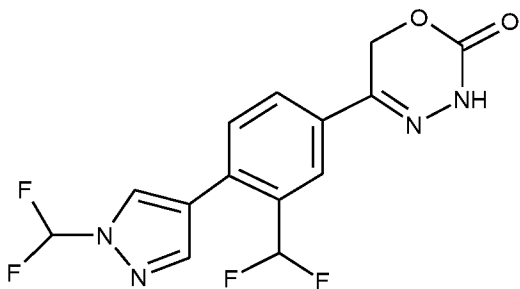
РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,06 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 379$ [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 2,518 (2,77), 2,523 (2,01), 5,458 (16,00), 7,764 (1,60), 7,911 (3,39), 7,950 (4,30), 7,965 (1,44), 7,969 (1,74), 7,991 (7,30), 8,059 (1,39), 8,506 (5,10), 11,345 (4,91).

Приклад 195

5-{3-(Дифторметил)-4-[1-(дифторметил)-1H-піразол-4-іл]феніл}-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-

он



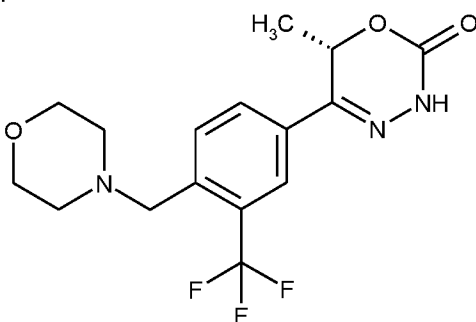
Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 77.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,98 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 343 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ [млн. ч.]: 2,323 (0,47), 2,327 (0,66), 2,522 (5,80), 2,665 (0,49), 2,669 (0,67), 5,442 (16,00), 7,007 (1,44), 7,143 (3,09), 7,279 (1,29), 7,677 (2,23), 7,697 (2,73), 7,755 (1,76), 7,897 (2,13), 7,901 (4,21), 7,916 (1,69), 8,049 (4,88), 8,085 (6,78), 8,505 (6,67), 11,194 (4,98).

Приклад 196

(6S)-6-Метил-5-{4-[(морфолін-4-іл)метил]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



Двофазну суміш (6S)-5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-ону (200 мг, 0,68 ммоль, Проміжної сполуки 74), калію (морфолін-4-іл)метилтрифторборату (212 мг, 1,03 ммоль), ацетату калію (201 мг, 2,05 ммоль), паладію (II) ацетату (20,2 мг, 0,03 ммоль) та 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-ди-і-пропокси-1,1'-біфенілу // RuPhos (31,9 мг, 0,07 ммоль) у суміші толуол/вода (12:1 об.:об.; 3,4 мл) дегазували за допомогою балона, наповненого азотом, протягом 5 хв. Отриману суміш нагрівали при 100 °С протягом 16 годин. По закінченні цього часу, реакційну суміш розводили $EtOAc$ та водою, та фільтрували крізь шар селіта. Органічний шар виділяли, промивали насиченим водн. розчином натрію хлориду, висушували ($MgSO_4$), фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишковий матеріал очищали хроматографією Biotage Isolera™ (силікагель, елюювали із гептан- $EtOAc$, 1:0-0:1), об'єднували бажані фракції та концентрували у вакуумі. Отриману смолу розчиняли у діетиловому етері та концентрували у вакуумі з одержанням бажаної сполуки (135 мг, 53 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

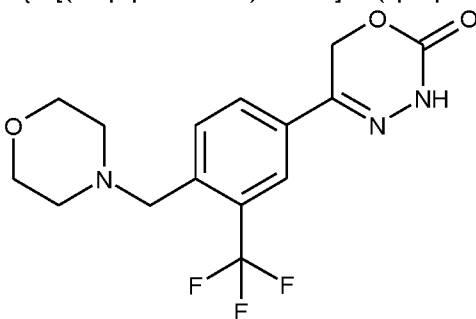
РХМС (Спосіб 3, 2 хв.) 100 % @ Ч. у. = 0,79 хв., МС (ІЕРпоз): m/z = 358,05 $(M+H)^+$.

РХМС (Спосіб 3, 7 хв.) 96 % @ Ч. у. = 2,41 хв., МС (ІЕРпоз): m/z = 358,05 $(M+H)^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d) δ = 1,66 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 2,49-2,54 (м, 4H), 3,71 (с, 2H), 3,73-3,79 (м, 4H), 5,58 (к, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,78 (дд, $J=8,2, 1,7$ Гц, 1H), 7,87-7,99 (м, 2H), 8,18 (с, 1H); отриманий таким чином матеріал містив 2,5 % Et_2O (сумування сигналів ЯМР)

Приклад 197

5-{4-[(Морфолін-4-іл)метил]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 196 з Проміжної сполуки 64.

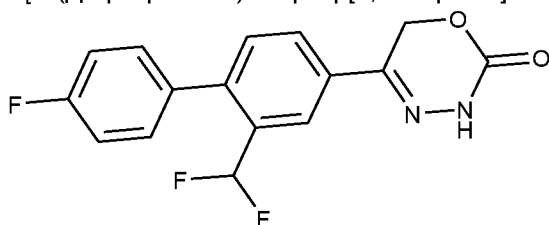
РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,62 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 344 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ [млн. ч.]: 2,388 (4,77), 2,399 (3,58), 2,518 (1,63), 2,523 (1,06), 3,581

(4,43), 3,592 (6,01), 3,604 (4,27), 3,640 (5,70), 5,416 (16,00), 7,858 (1,56), 7,879 (2,28), 7,959 (2,28), 7,977 (6,36), 11,182 (4,83).

Приклад 198

5-[2-(Дифторметил)-4'-фтор[1,1'-біфеніл]-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

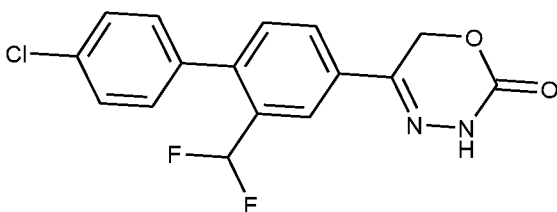


До розчину 5-(4-бром-3-(дифторметил)феніл)-3Н-1,3,4-оксадіазин-2(6Н)-ону (100 мг, 0,3 ммоль, Проміжної сполуки 77) у суміші діоксан/вода (5 мл, об.:об. = 5:1) додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) хлорид (26 мг (0,03 ммоль), карбонат натрію твердий (100 мг, 1,0 ммоль) та 4-фторфенілборонову кислоту (91 мг, 0,6 ммоль), та суміш перемішували при 100 °С протягом ночі в атмосфері азоту. Після завершення реакції, розчинник видаляли у вакуумі та залишок розводили водою. Отриману суміш екстрагували етилацетатом та об'єднані органічні шари висушували над безводним сульфатом натрію. Розчинник видаляли у вакуумі та залишок очищали на силікагелевій хроматографічній колонці (петролейний етер:етилацетат = 2:1) з одержанням 40 мг неочищеної вказаної у заголовку сполуки, яку потім повторно очищали препаративною ВЕРХ [Колонка: XBridge C18 19*150; Рухома фаза А: вода/10 ммоль/л NH₄HCO₃, Рухома фаза В: ACN, Швидкість потоку: 20 мл/хв.; Градієнт: 35 % В-60 % В за 8 хв.] з одержанням 10,8 мг (10 % вихід) вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

MS(ІЕРпоз): m/z = 319 (M-H)⁺.

Приклад 199

5-[4'-хлор-2-(дифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

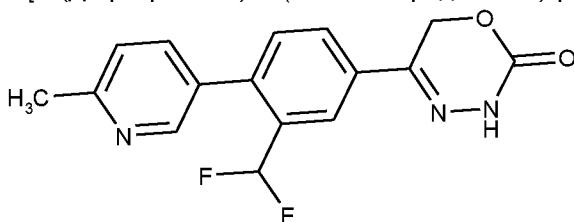


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 198 з Проміжної сполуки 77.

MS(ІЕРпоз): m/z = 335 (M-H)⁺.

Приклад 200

5-[3-(Дифторметил)-4-(6-метилпіридин-3-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

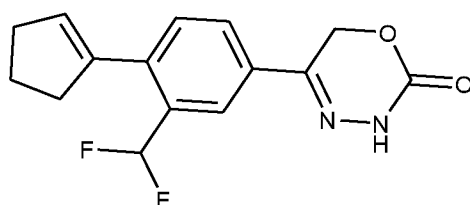


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 198 з Проміжної сполуки 77.

MS(ІЕРпоз): m/z = 318 (M+H)⁺.

Приклад 201

5-[4-(Циклопент-1-ен-1-іл)-3-(дифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

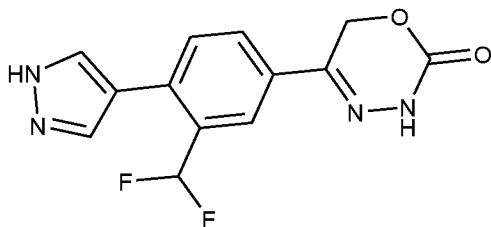


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 198 з Проміжної сполуки 77.

MS(ІЕРпоз): m/z = 291 (M-H)⁺.

Приклад 202

5-[3-(Дифторметил)-4-(1Н-піразол-4-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

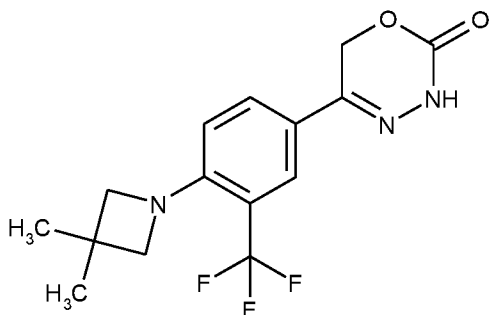


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 198 з Проміжної сполуки 77.

MS(ІЕРпоз): $m/z = 293$ ($M+H$)⁺.

Приклад 203

5-[4-(3-гідрокси-3-метилазетидин-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



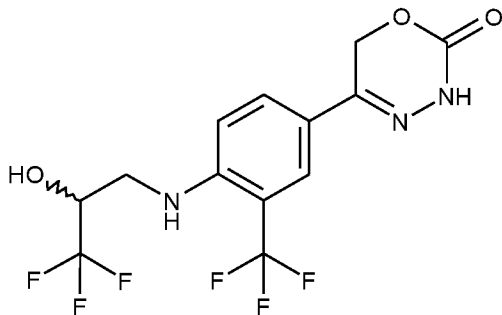
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (160 мг, 610 мкмоль, Проміжної сполуки 66) розчиняли у ДМСО (2,0 мл), та додавали 3-метилазетидин-3-олу гідрохлорид (113 мг, 915 мкмоль) та карбонат калію (253 мг, 1,83 ммоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом ночі. Реакційну суміш розводили ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 69,0 мг (95 % чистота, 33 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,92 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 330$ [$M+H$]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 1,439 (16,00), 2,074 (0,54), 2,323 (0,62), 2,326 (0,83), 2,331 (0,62), 2,665 (0,62), 2,669 (0,81), 2,673 (0,62), 3,892 (2,29), 3,912 (4,58), 3,946 (5,07), 3,967 (2,44), 5,311 (14,85), 5,639 (4,09), 6,619 (2,76), 6,642 (2,83), 7,736 (1,79), 7,742 (2,15), 7,764 (2,33), 7,778 (4,22), 7,782 (3,22), 10,918 (5,44).

Приклад 204

(рац)-5-[4-[[3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



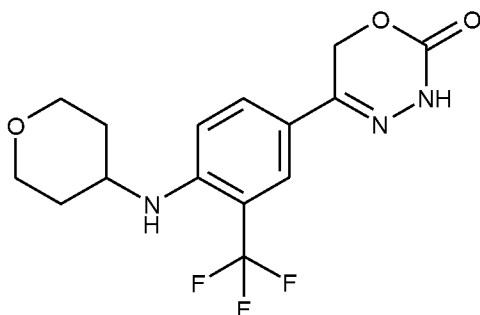
Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 203 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,00 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 372$ [$M+H$]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 2,074 (1,23), 2,522 (0,95), 3,366 (0,46), 3,380 (0,59), 3,385 (0,60), 3,400 (1,07), 3,419 (0,85), 3,434 (0,64), 3,547 (0,67), 3,559 (0,99), 3,572 (0,78), 3,581 (0,58), 3,593 (0,68), 3,607 (0,47), 4,233 (0,69), 4,244 (0,79), 4,251 (0,77), 4,261 (0,70), 5,309 (16,00), 5,838 (0,83), 5,852 (1,62), 5,867 (0,82), 6,615 (3,02), 6,632 (3,00), 6,975 (2,08), 6,997 (2,16), 7,759 (7,02), 7,780 (1,72), 10,911 (5,36).

Приклад 205

5-[4-[(Оксан-4-іл)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



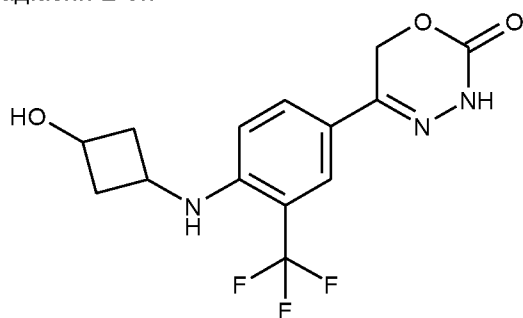
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (291 мг, 1,11 ммоль, Проміжної сполуки 66) розчиняли у ДМСО (2,0 мл), та додавали оксан-4-амін (225 мг, 2,22 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при 100 °С. Додавали ще оксан-4-амін (113 мг, 1,11 ммоль) та перемішували протягом ночі при 100 °С. Реакційну суміш розводили ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 139 мг (95 % чистота, 35 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,01 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 344 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 1,535 (0,43), 1,546 (0,50), 1,567 (1,09), 1,575 (1,16), 1,594 (1,29), 1,606 (1,17), 1,624 (0,65), 1,634 (0,56), 1,818 (1,67), 1,824 (1,69), 1,850 (1,33), 1,855 (1,31), 2,518 (1,10), 2,522 (0,69), 3,401 (1,24), 3,406 (1,50), 3,430 (2,82), 3,434 (2,82), 3,459 (1,61), 3,463 (1,33), 3,731 (0,61), 3,741 (0,56), 3,750 (0,60), 3,845 (1,68), 3,865 (1,26), 3,871 (1,50), 5,162 (1,41), 5,183 (1,37), 5,302 (16,00), 7,039 (1,85), 7,064 (1,98), 7,736 (4,97), 7,741 (2,83), 7,752 (1,74), 10,898 (5,13).

Приклад 206

(цис/транс)-5-[4-[[3-гідроксициклобутил]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



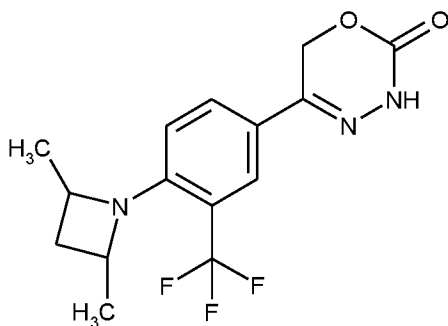
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (130 мг, 496 мкмоль, Проміжної сполуки 66) розчиняли у ДМСО (1,0 мл), додавали N, N-діізопропілетиламін (260 мкл, 1,5 ммоль) та (цис/транс)-3-аміноциклобутан-1-ол гідрохлорид (135 мг, 1,09 ммоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом ночі та після цього ще 2 доби при 100 °С. Реакційну суміш розводили ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 70,0 мг (95 % чистота, 41 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,84 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 330 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 1,805 (0,77), 1,812 (0,59), 1,825 (1,72), 1,833 (1,60), 1,846 (1,64), 1,853 (1,84), 1,867 (0,64), 1,874 (0,83), 2,254 (0,49), 2,518 (3,34), 2,523 (2,22), 2,539 (0,94), 2,696 (0,74), 2,703 (0,76), 2,713 (1,64), 2,720 (1,60), 2,725 (1,29), 2,730 (1,35), 2,735 (1,63), 2,742 (1,61), 2,752 (0,76), 2,759 (0,77), 3,449 (0,46), 3,468 (0,85), 3,484 (0,83), 3,501 (0,44), 3,855 (0,59), 3,873 (1,13), 3,890 (1,13), 3,907 (0,56), 5,095 (2,90), 5,103 (0,87), 5,111 (2,78), 5,271 (0,50), 5,296 (16,00), 5,621 (1,65), 5,636 (1,87), 6,759 (1,96), 6,782 (2,04), 7,726 (1,87), 7,742 (5,61), 10,897 (4,98).

Приклад 207

(рац)-5-[4-[2,4-Диметилазетидин-1-іл]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



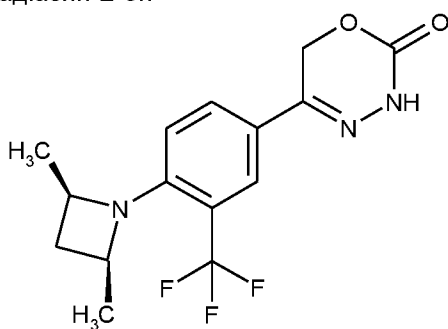
5-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (150 мг, 572 мкмоль, Проміжної сполуки 66) розчиняли у ДМСО (1,0 мл), та додавали гідрохлорид (рац)-2,4-диметилазетидину (153 мг, 1,26 ммоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом ночі. Реакційну суміш розводили ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 34,0 мг (95 % чистота, 17 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,28 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 328 $[M+H]^+$

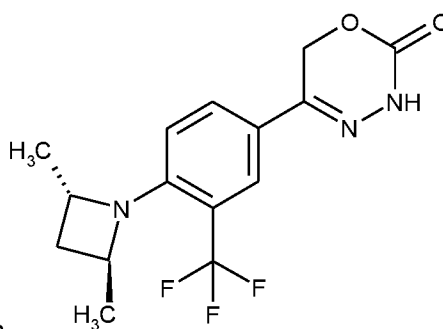
^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 1,180 (15,90), 1,196 (16,00), 1,331 (8,34), 1,346 (8,44), 1,371 (0,78), 1,452 (0,51), 1,467 (0,99), 1,478 (0,71), 1,482 (0,68), 1,493 (0,99), 1,508 (0,54), 1,905 (0,71), 2,037 (1,87), 2,327 (1,97), 2,331 (1,43), 2,518 (8,14), 2,523 (5,45), 2,665 (1,57), 2,669 (2,14), 2,674 (2,21), 2,696 (0,68), 2,701 (0,95), 2,722 (0,48), 4,106 (0,58), 4,122 (0,99), 4,140 (0,99), 4,156 (0,61), 4,457 (2,35), 4,471 (2,31), 5,289 (1,19), 5,326 (14,33), 5,332 (13,92), 5,339 (9,02), 5,370 (1,06), 6,897 (4,09), 6,919 (4,26), 7,196 (1,19), 7,220 (1,23), 7,768 (2,76), 7,773 (3,06), 7,790 (2,45), 7,795 (3,00), 7,822 (3,03), 7,828 (7,76), 7,834 (5,79), 8,026 (0,68), 8,031 (0,61), 10,970 (8,10), 10,997 (2,55).

Приклад 208

(цис або транс)-5-[4-[2,4-Диметилазетидин-1-іл]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



або



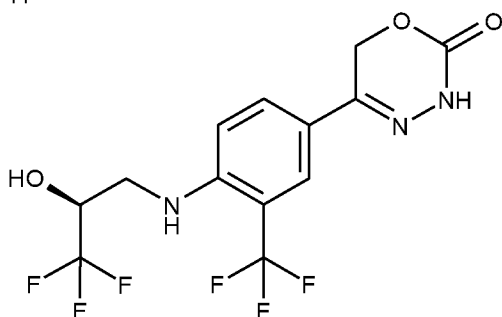
Побічний продукт з Прикладу 207, один стереоізомер: 32,0 мг (95 % чистота, 16 % вихід).

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,30 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 328 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 1,180 (0,55), 1,196 (0,50), 1,330 (16,00), 1,346 (15,95), 1,452 (0,85), 1,467 (1,64), 1,478 (1,09), 1,482 (1,09), 1,493 (1,66), 1,508 (0,84), 2,323 (0,53), 2,326 (0,68), 2,331 (0,50), 2,522 (2,13), 2,653 (0,82), 2,674 (2,18), 2,679 (1,27), 2,696 (1,18), 2,700 (1,66), 2,721 (0,76), 4,105 (1,18), 4,122 (2,02), 4,140 (1,94), 4,156 (1,10), 5,339 (15,37), 7,196 (2,28), 7,219 (2,38), 7,821 (4,79), 7,827 (3,48), 7,836 (2,35), 10,997 (4,38).

Приклад 209

5-[4-[[3,3,3-Трифтор-(2S)-гідроксипропіл]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



5-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (530 мг, 1,86 ммоль, Проміжної сполуки 66) розчиняли у ДМСО (9 мл), та додавали гідрохлорид (2S)-3-аміно-1,1,1-трифторпропан-2-олу (1:1) (1,4 г, 7,8 ммоль), після чого додавали карбонат кальцію (0,8 г, 7,7 ммоль).

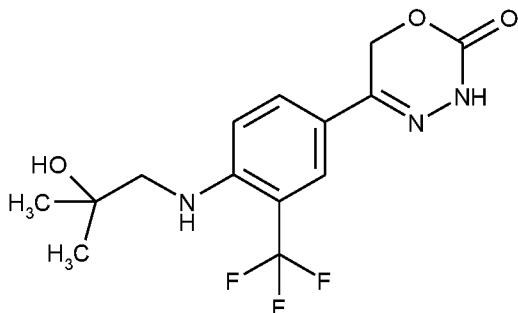
Суміш перемішували при 100 °С протягом 3 діб. Реакційну суміш фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком (Basic, Градієнт: 0,00–0,50 хв. 17 % В (40→70 мл/хв.), 0,51–5,50 хв. 33–34 % В (70 мл/хв.)) з одержанням 237 мг (99 % чистота, 16 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,00 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 372 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ [млн. ч.] = 10,91 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,77 (д, 1H), 6,99 (д, 1H), 6,64 (д, 1H), 5,85 (ш т, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,25 (ш д, 1H), 3,58 (дт, 1H), 3,44–3,36 (м, 1H)

Приклад 210

5-[4-[(2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



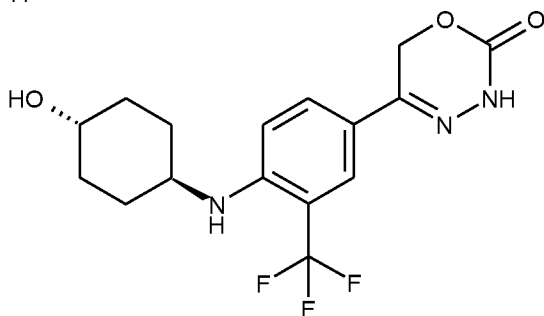
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (3,2 г, 12,3 ммоль, Проміжної сполуки 66) розчиняли у ДМСО (22 мл), та додавали 1-аміно-2-метилпропан-2-ол (2,2 г, 24,6 ммоль), після чого карбонат кальцію (1,23 г, 12,3 ммоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом 5 діб. Реакційну суміш фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком (кислотні умови) з одержанням 3,1 г (99 % чистота, 76 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,95 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 332 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ [млн. ч.] = 10,89 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,75 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 5,40–5,34 (м, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,82 (с, 1H), 3,12 (д, 2H), 1,23–1,14 (м, 6H)

Приклад 211

(транс)-5-[4-[(4-гідроксициклогексил)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



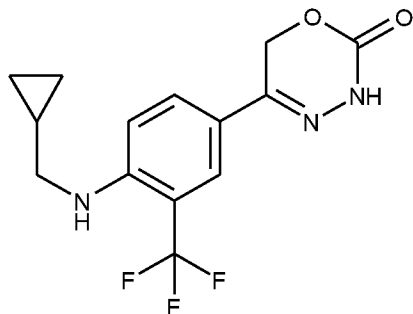
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (320 мг, 97 % чистота, 1,18 ммоль, Проміжної сполуки 66) розчиняли у ДМСО (3,0 мл), та додавали (транс)-4-аміноциклогексан-1-ол (273 мг, 2,37 ммоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом 3 діб. Реакційну суміш розводили ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 234 мг (97 % чистота, 54 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 0,93 хв.; МС (ІЕРнег): m/z = 356 $[M-H]^-$

^1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ [млн. ч.]: 1,290 (1,19), 1,297 (1,06), 1,322 (2,77), 1,352 (2,73), 1,378 (1,12), 1,384 (1,27), 1,416 (0,42), 1,802 (1,57), 1,828 (1,98), 1,880 (2,09), 1,906 (1,44), 2,073 (0,98), 2,518 (1,45), 2,522 (0,91), 3,409 (0,73), 3,420 (1,09), 3,431 (1,29), 3,442 (1,17), 3,456 (1,01), 3,465 (0,85), 4,590 (3,68), 4,601 (3,59), 4,946 (1,58), 4,966 (1,54), 5,294 (16,00), 6,968 (2,28), 6,991 (2,43), 7,717 (4,14), 7,726 (2,26), 7,749 (1,67), 10,889 (6,00).

Приклад 212

5-[4-[(Циклопропілметил)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



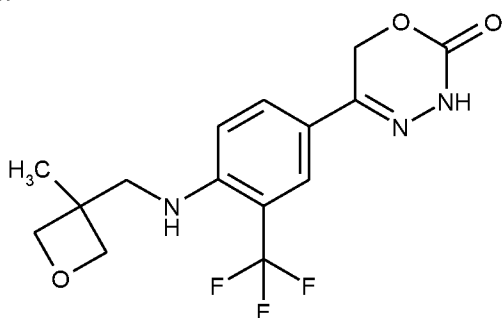
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (150 мг, 572 мкмоль, Проміжної сполуки 66) розчиняли у ДМСО (1,0 мл), та додавали 1-циклопропілметанамін (110 мкл, 1,3 ммоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом ночі. Реакційну суміш розводили ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 102 мг (95 % чистота, 54 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,19 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 314 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 0,233 (0,90), 0,245 (3,25), 0,248 (2,94), 0,257 (3,23), 0,260 (3,07), 0,271 (1,18), 0,422 (1,20), 0,432 (2,85), 0,436 (3,03), 0,442 (1,50), 0,447 (1,41), 0,452 (3,06), 0,457 (2,84), 0,467 (0,95), 1,084 (0,61), 1,088 (0,61), 1,092 (0,62), 1,096 (0,52), 1,104 (1,00), 1,112 (0,51), 1,116 (0,58), 1,121 (0,58), 1,124 (0,54), 2,518 (2,09), 2,523 (1,38), 3,118 (2,18), 3,133 (3,59), 3,149 (2,08), 5,295 (16,00), 5,888 (0,75), 5,902 (1,47), 5,916 (0,72), 6,936 (2,04), 6,958 (2,15), 7,729 (5,36), 7,752 (1,52), 7,757 (1,12), 10,879 (4,64).

Приклад 213

5-[4-[[3-Метил оксетан-3-іл)метил]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



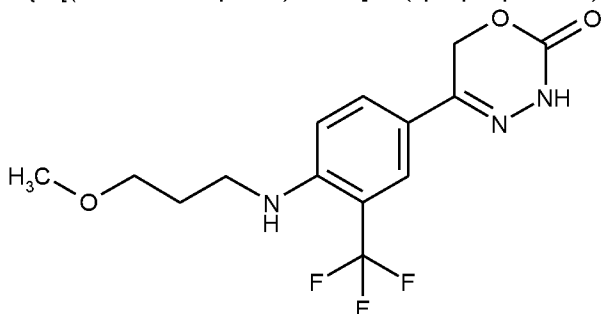
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (120 мг, 458 мкмоль, Проміжної сполуки 66) розчиняли у ДМСО (800 мкл), та додавали 1-(3-метил оксетан-3-іл)метанамін (92,6 мг, 915 мкмоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом 3 діб. Реакційну суміш розводили ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 93,0 мг (95 % чистота, 56 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,00 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 344 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 1,275 (16,00), 2,518 (1,01), 2,523 (0,62), 3,417 (3,57), 3,432 (3,59), 4,196 (6,36), 4,211 (6,95), 4,449 (5,85), 4,464 (5,27), 5,302 (13,69), 5,943 (0,63), 5,957 (1,27), 5,972 (0,63), 6,991 (1,48), 7,013 (1,59), 7,725 (1,51), 7,744 (5,58), 10,890 (4,43).

Приклад 214

5-[4-[(3-Метоксипропіл)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



5-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (260 мг, 992 мкмоль, Проміжної сполуки 66) розчиняли у ДМСО (2,0 мл), та додавали 3-метоксипропан-1-амін (200 мкл, 2,0 ммоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом 64 годин. Реакційну суміш розводили ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 267 мг (99 % чистота,

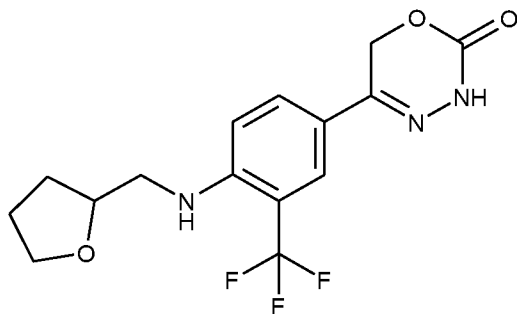
80 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,05 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 332 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [млн. ч.]: 1,786 (0,98), 1,801 (1,53), 1,817 (1,01), 2,073 (0,41), 2,518 (0,61), 3,243 (16,00), 3,270 (0,53), 3,286 (1,28), 3,301 (1,29), 3,316 (0,64), 3,410 (1,50), 3,425 (2,89), 3,439 (1,42), 5,293 (7,70), 6,066 (0,75), 6,852 (1,05), 6,874 (1,09), 7,730 (2,05), 7,756 (0,75), 10,878 (2,38).

Приклад 215

(рац)-5-[4-{{{Оксолан-2-іл}метил}аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



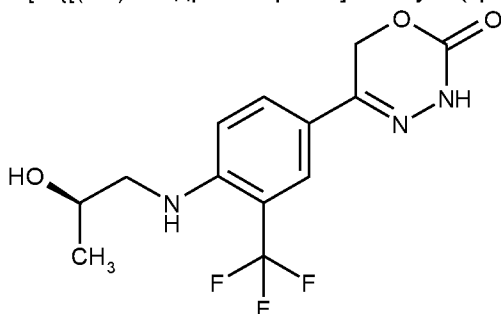
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (150 мг, 572 мкмоль, Проміжної сполуки 66) розчиняли у ДМСО (1,0 мл), та додавали (рац)-1-[оксолан-2-іл]метанамін (130 мкл, 1,3 ммоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом ночі. Реакційну суміш розводили ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 108 мг (95 % чистота, 52 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,09 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 344 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [млн. ч.]: 1,591 (0,79), 1,603 (0,56), 1,611 (0,99), 1,619 (0,88), 1,628 (0,67), 1,636 (0,62), 1,641 (1,02), 1,657 (0,57), 1,783 (0,50), 1,798 (1,22), 1,815 (1,68), 1,819 (1,63), 1,829 (1,49), 1,836 (1,72), 1,846 (0,93), 1,850 (1,20), 1,866 (0,59), 1,885 (0,69), 1,902 (0,89), 1,906 (0,56), 1,914 (0,99), 1,923 (0,64), 1,931 (0,72), 1,934 (0,68), 1,945 (0,55), 2,327 (0,41), 2,518 (1,66), 2,523 (1,12), 2,669 (0,40), 3,212 (0,48), 3,226 (0,65), 3,245 (0,96), 3,261 (1,15), 3,275 (0,85), 3,352 (1,06), 3,359 (0,66), 3,372 (0,72), 3,386 (0,49), 3,610 (0,75), 3,630 (1,56), 3,647 (2,03), 3,664 (1,09), 3,732 (1,03), 3,748 (1,82), 3,765 (1,50), 3,768 (1,38), 3,785 (0,81), 4,026 (1,18), 4,038 (1,37), 4,042 (1,23), 4,054 (1,15), 5,298 (16,00), 5,690 (0,81), 5,703 (1,49), 5,717 (0,78), 6,965 (1,95), 6,987 (2,02), 7,731 (6,98), 7,752 (1,70), 10,890 (5,24).

Приклад 216

5-[4-{{{(2R)-2-гідроксипропіл}аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



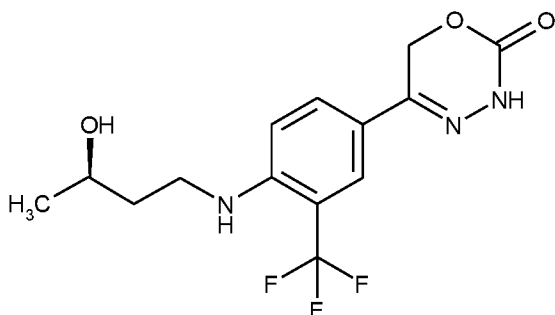
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (260 мг, 992 мкмоль, Проміжної сполуки 66) розчиняли у ДМСО (2,5 мл), та додавали (2R)-1-амінопропан-2-ол (160 мкл, 2,0 ммоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом ночі. Реакційну суміш розводили ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 218 мг (95 % чистота, 66 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,87 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 318 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [млн. ч.]: 1,103 (10,18), 1,118 (10,29), 2,518 (1,03), 2,522 (0,64), 3,029 (0,52), 3,041 (0,61), 3,047 (0,62), 3,060 (1,03), 3,072 (0,84), 3,079 (0,87), 3,090 (0,74), 3,197 (0,72), 3,210 (1,13), 3,224 (0,93), 3,242 (0,79), 3,256 (0,52), 3,821 (0,41), 3,834 (0,85), 3,850 (1,11), 3,866 (0,78), 4,950 (3,78), 4,962 (3,73), 5,300 (16,00), 5,644 (0,86), 5,657 (1,44), 5,670 (0,84), 6,910 (1,93), 6,932 (1,99), 7,737 (7,21), 7,757 (1,77), 10,888 (5,40).

Приклад 217

5-[4-{{{(3R)-3-гідроксибутил}аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



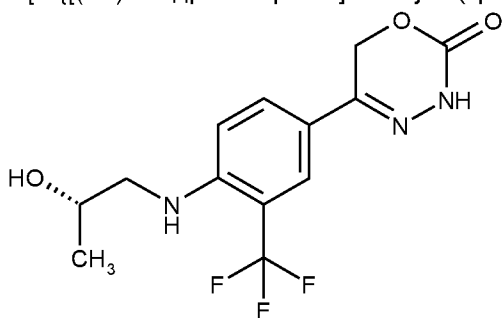
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (150 мг, 572 мкмоль, Проміжної сполуки 66) розчиняли у ДМСО (1000 мкл), та додавали (2R)-4-амінобутан-2-ол (102 мг, 1,14 ммоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом ночі. Реакційну суміш розводили ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 86,0 мг (95 % чистота, 43 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,92 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 332 $[M+H]^+$

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 1,087 (10,42), 1,102 (10,69), 1,532 (0,62), 1,551 (0,91), 1,566 (1,16), 1,586 (1,04), 1,603 (0,41), 1,643 (0,40), 1,658 (0,96), 1,668 (1,02), 1,676 (0,77), 1,685 (0,73), 1,693 (0,63), 1,702 (0,57), 2,327 (0,45), 2,522 (1,03), 2,669 (0,45), 3,268 (0,73), 3,284 (1,69), 3,299 (2,38), 3,314 (1,99), 3,742 (0,91), 3,747 (0,91), 3,758 (0,91), 4,773 (3,53), 4,784 (3,42), 5,292 (16,00), 6,218 (0,94), 6,231 (1,79), 6,243 (0,92), 6,851 (2,46), 6,873 (2,55), 7,726 (4,84), 7,752 (1,77), 10,871 (5,39).

Приклад 218

5-[4-[[2S)-2-гідроксипропіл]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



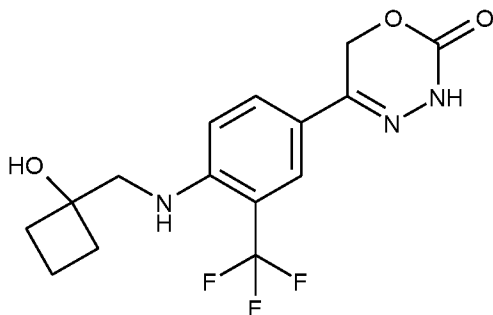
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (150 мг, 97 % чистота, 555 мкмоль, Проміжної сполуки 66) розчиняли у ДМСО (1,0 мл), та додавали (2S)-1-амінопропан-2-ол (99 мкл, 98 % чистота, 1,2 ммоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом 18 годин. Реакційну суміш розводили ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 152 мг (98 % чистота, 85 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,87 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 318 $[M+H]^+$

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 1,102 (10,45), 1,118 (10,65), 2,522 (0,80), 3,029 (0,54), 3,040 (0,63), 3,046 (0,65), 3,060 (1,08), 3,072 (0,87), 3,079 (0,90), 3,090 (0,77), 3,196 (0,73), 3,210 (1,18), 3,224 (0,95), 3,241 (0,81), 3,256 (0,54), 3,821 (0,44), 3,833 (0,89), 3,850 (1,17), 3,866 (0,83), 3,878 (0,41), 4,950 (4,60), 4,962 (4,59), 5,300 (16,00), 5,645 (0,89), 5,657 (1,48), 5,669 (0,87), 6,910 (2,00), 6,932 (2,06), 7,737 (7,43), 7,756 (1,82), 10,888 (5,53).

Приклад 219

5-[4-[[1-гідроксициклобутил]метил]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



5-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (320 мг, 1,22 ммоль, Проміжної сполуки 66) розчиняли у ДМСО (2,0 мл), та додавали 1-(амінометил)циклобутан-1-ол (247 мг, 2,44 ммоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом ночі. Реакційну суміш розводили ДМСО,

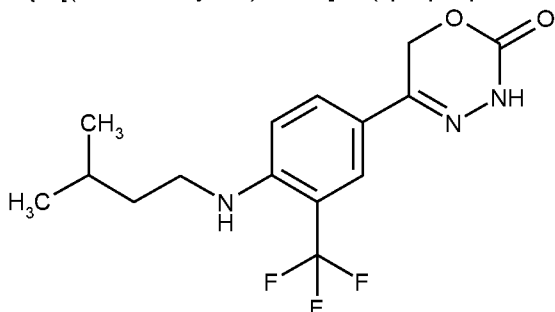
фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 231 мг (95 % чистота, 52 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,00 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 344 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [млн. ч.]: 1,546 (0,74), 1,569 (1,05), 1,591 (0,73), 1,637 (0,72), 1,644 (0,54), 1,654 (0,80), 1,665 (0,53), 1,976 (4,50), 1,993 (4,03), 1,998 (5,17), 2,015 (2,05), 2,074 (14,34), 2,518 (1,22), 2,522 (0,84), 3,279 (4,02), 3,291 (4,05), 5,278 (1,45), 5,308 (16,00), 5,527 (3,57), 7,000 (2,21), 7,022 (2,34), 7,746 (3,95), 7,752 (2,30), 7,774 (1,55), 7,779 (1,23), 10,898 (5,51).

Приклад 220

5-{4-[(3-Метилбутил)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



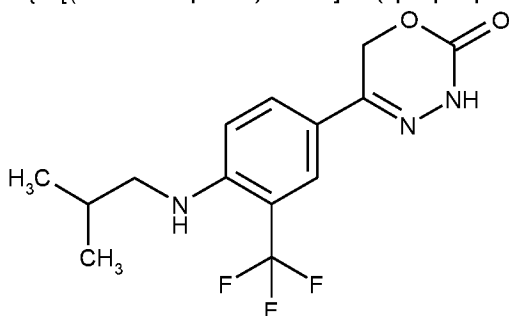
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (150 мг, 572 мкмоль, Проміжної сполуки 66) розчиняли у ДМСО (1,0 мл), та додавали 3-метилбутан-1-амін (150 мкл, 1,3 ммоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом ночі. Реакційну суміш розводили ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 106 мг (95 % чистота, 53 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,34 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 330 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [млн. ч.]: 0,898 (15,35), 0,914 (16,00), 1,413 (0,60), 1,430 (1,37), 1,449 (1,39), 1,467 (0,77), 1,606 (0,67), 1,623 (0,77), 1,640 (0,58), 2,518 (1,24), 2,523 (0,87), 3,227 (0,56), 3,242 (1,04), 3,263 (1,05), 3,278 (0,55), 5,289 (9,24), 5,866 (0,41), 5,880 (0,82), 5,894 (0,41), 6,849 (1,20), 6,871 (1,25), 7,715 (1,22), 7,720 (2,09), 7,727 (1,19), 7,749 (0,82), 7,754 (0,65), 10,871 (2,70).

Приклад 221

5-{4-[(2-метилпропіл)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



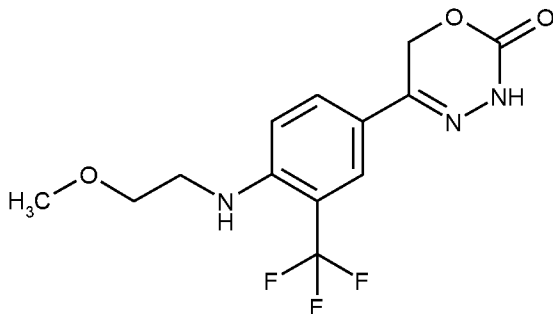
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (150 мг, 572 мкмоль, Проміжної сполуки 66) розчиняли у ДМСО (1,0 мл), та додавали 2-метилпропан-1-амін (130 мкл, 1,3 ммоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом ночі. Реакційну суміш розводили ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 115 мг (95 % чистота, 61 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,26 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 316 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [млн. ч.]: 0,875 (15,59), 0,892 (16,00), 1,895 (0,77), 1,912 (0,95), 1,928 (0,73), 2,518 (2,28), 2,522 (1,46), 2,669 (0,50), 3,046 (1,72), 3,062 (2,63), 3,078 (1,65), 5,287 (12,60), 5,958 (0,63), 5,972 (1,23), 5,987 (0,61), 6,865 (1,49), 6,889 (1,55), 7,712 (5,25), 7,730 (1,38), 10,870 (3,92).

Приклад 222

5-{4-[(2-Метоксиетил)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



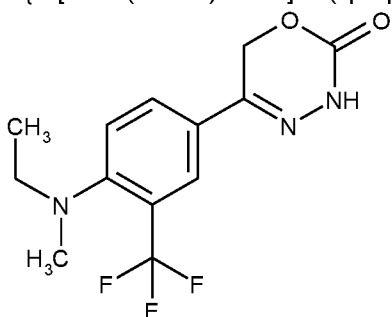
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (1,05 г, 92 % чистота, 3,68 ммоль, Проміжної сполуки 66) розчиняли у ДМСО (7,0 мл), та додавали 2-метоксиетан-1-амін (710 мкл, 99 % чистота, 8,1 ммоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш розводили ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком (кислотні умови) з одержанням 786 мг (100 % чистота, 67 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,01 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 318 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [млн. ч.] = 10,89 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,75 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 5,76 (ш т, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,55-3,46 (м, 2H), 3,41 (к, 2H), 3,27 (с, 3H)

Приклад 223

5-[4-[Етил(метил)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



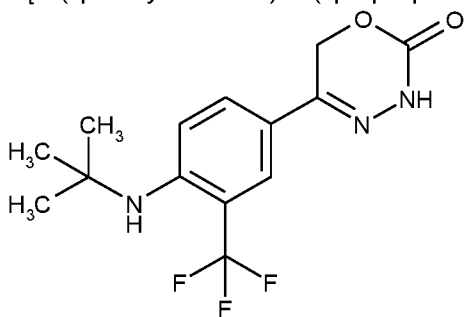
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (150 мг, 572 мкмоль, Проміжної сполуки 66) розчиняли у ДМСО (1,0 мл), та додавали N-метилетанамін (110 мкл, 1,3 ммоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом ночі. Реакційну суміш розводили ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 73,0 мг (95 % чистота, 40 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,20 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 302 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 0,964 (4,46), 0,981 (10,06), 0,999 (4,62), 2,074 (0,54), 2,518 (1,54), 2,523 (0,99), 2,666 (16,00), 2,967 (1,15), 2,985 (3,62), 3,002 (3,54), 3,020 (1,08), 5,387 (14,58), 7,533 (1,84), 7,554 (2,02), 7,904 (1,16), 7,910 (1,65), 7,931 (5,31), 11,105 (3,70).

Приклад 224

5-[4-(трет-бутиламіно)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 205 з Проміжної сполуки 66.

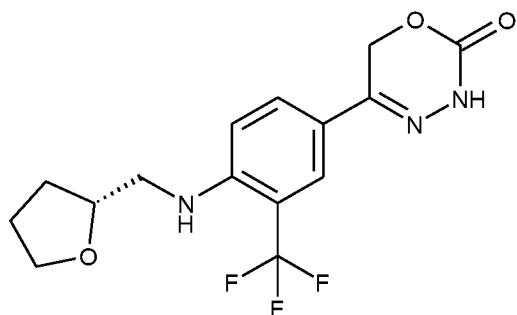
РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,26 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 316 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 1,400 (16,00), 1,412 (1,99), 1,428 (2,69), 2,522 (1,01), 4,320 (0,50), 4,628 (0,62), 5,302 (4,05), 7,153 (0,66), 7,176 (0,70), 7,740 (0,77), 7,745 (1,05), 7,750 (0,95), 7,757 (0,61), 10,918 (1,26).

Приклад 225

5-[4-(((2R)-Оксолан-2-іл)метил)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-

он



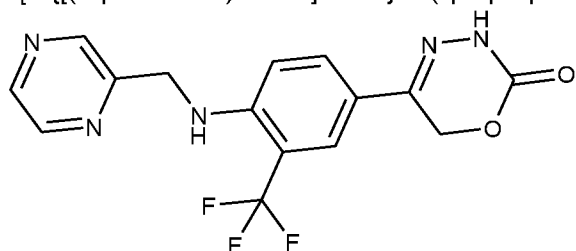
Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 205 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,09 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 344 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [млн. ч.]: 1,591 (0,72), 1,594 (0,54), 1,603 (0,49), 1,607 (0,56), 1,611 (0,92), 1,619 (0,83), 1,628 (0,62), 1,635 (0,55), 1,641 (0,98), 1,657 (0,54), 1,782 (0,47), 1,797 (1,10), 1,802 (0,80), 1,815 (1,49), 1,818 (1,44), 1,829 (1,32), 1,836 (1,57), 1,845 (0,82), 1,850 (1,09), 1,866 (0,56), 1,885 (0,62), 1,901 (0,83), 1,906 (0,50), 1,914 (0,93), 1,919 (0,43), 1,923 (0,58), 1,928 (0,64), 1,930 (0,65), 1,934 (0,62), 1,945 (0,50), 1,950 (0,46), 2,518 (1,37), 2,522 (0,83), 3,212 (0,44), 3,225 (0,57), 3,245 (0,88), 3,261 (1,03), 3,275 (0,76), 3,352 (0,87), 3,359 (0,54), 3,371 (0,62), 3,386 (0,43), 3,609 (0,72), 3,630 (1,47), 3,647 (1,89), 3,664 (1,05), 3,732 (1,00), 3,749 (1,69), 3,752 (1,06), 3,765 (1,42), 3,768 (1,25), 3,785 (0,82), 4,026 (1,09), 4,038 (1,26), 4,042 (1,15), 4,054 (1,08), 5,298 (16,00), 5,422 (1,05), 5,690 (0,73), 5,704 (1,37), 5,718 (0,70), 6,965 (1,80), 6,987 (1,88), 7,731 (6,58), 7,752 (1,56), 10,890 (5,06).

Приклад 226

5-[4-[[Піразин-2-іл)метил]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



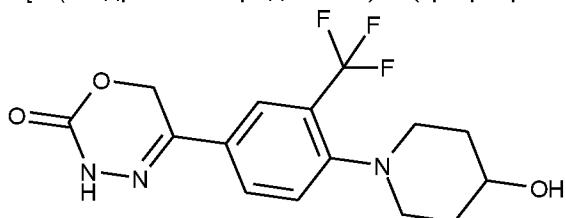
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (39,3 мг, 150 мкмоль, Проміжної сполуки 66) розчиняли у ДМСО (2,0 мл), та додавали 1-(піразин-2-іл)метанамін (32,7 мг, 300 мкмоль) та N, N-діізопропілетиламін (77,5 мг, 600 мкмоль). Суміш перемішували при 120 °С протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували крізь шар селіту та очищали препаративною ВЕРХ.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,88 хв.; МС (ІЕРнег): m/z = 350 $[M-H]^-$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [млн. ч.]: 2,074 (3,21), 2,083 (2,28), 2,458 (0,58), 2,518 (2,41), 2,522 (1,52), 2,539 (0,67), 4,667 (3,73), 4,681 (3,71), 5,276 (16,00), 6,788 (2,49), 6,810 (3,40), 6,825 (1,81), 6,839 (0,85), 7,666 (1,52), 7,670 (1,62), 7,687 (1,41), 7,693 (1,52), 7,782 (3,37), 7,787 (3,09), 8,541 (3,63), 8,547 (4,20), 8,589 (3,98), 8,593 (4,86), 8,616 (3,59), 8,620 (3,29), 8,623 (3,38), 8,626 (2,54), 10,896 (5,03).

Приклад 227

5-[4-(4-гідроксипіперидин-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

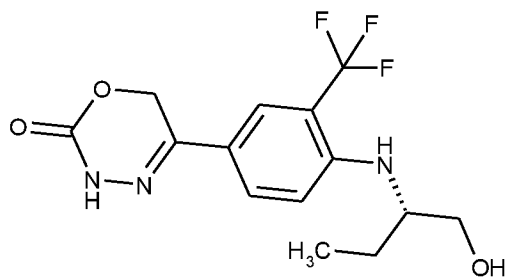


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,90 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 344 $[M+H]^+$

Приклад 228

5-[4-[[2S)-1-гідроксибутан-2-іл]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

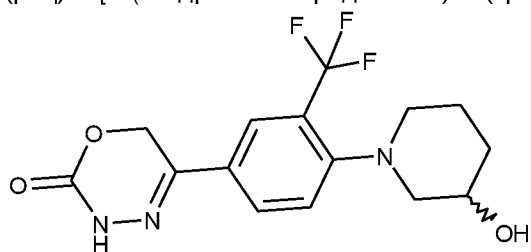


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,95 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 332 $[M+H]^+$

Приклад 229

(рац)-5-[4-(3-гідроксипіперидин-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он

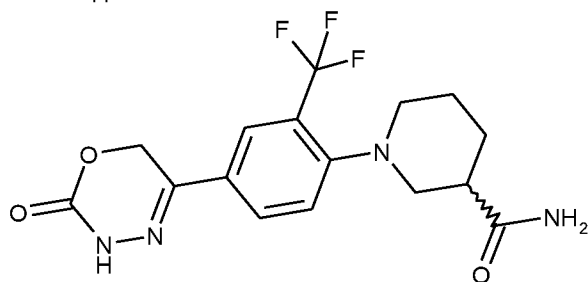


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,96 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 344 $[M+H]^+$

Приклад 230

(рац)-1-[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифторметил)феніл]піперидин-3-карбоксамід

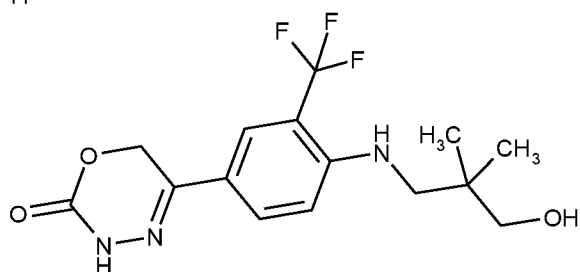


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,87 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 371 $[M+H]^+$

Приклад 231

5-[4-[(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он

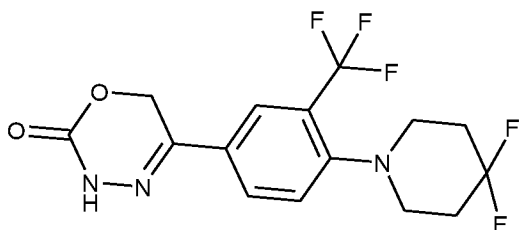


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,02 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 346 $[M+H]^+$

Приклад 232

5-[4-(4,4-Дифторпіперидин-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он

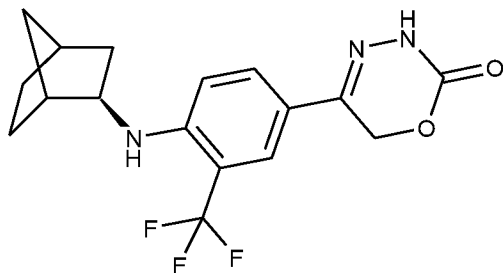


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

PX-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,21 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 364 [M+H]^+$

Приклад 233

5-[4-[[1R, 2R, 4R)-Біцикло[2,2,1]гептан-2-іл]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он

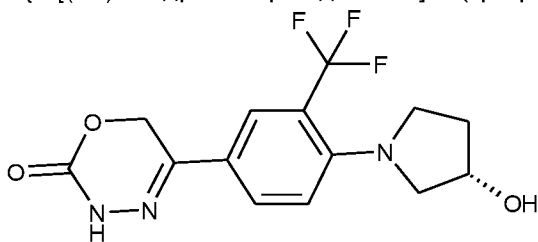


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

PX-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,38 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 354 [M+H]^+$

Приклад 234

5-[4-[(3S)-3-гідроксипіролідин-1-іл]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он

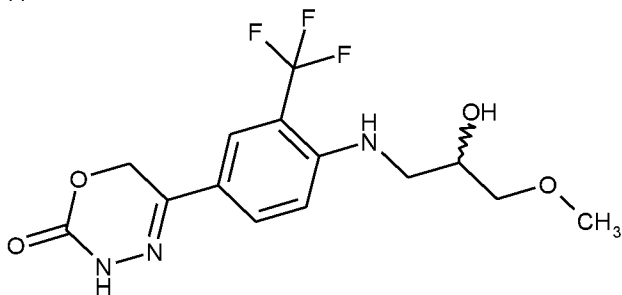


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

PX-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,87 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 330 [M+H]^+$

Приклад 235

(рац)-5-[4-[(2-гідрокси-3-метоксипропіл)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он

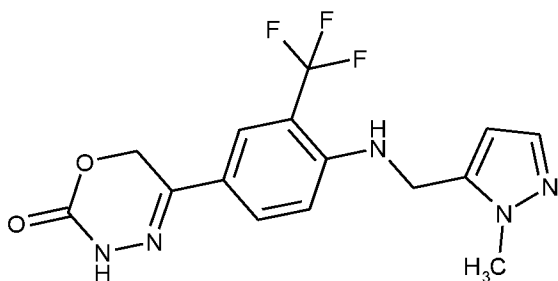


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

PX-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,84 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 348 [M+H]^+$

Приклад 236

5-[4-[(1-Метил-1H-піразол-5-іл)метил]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он

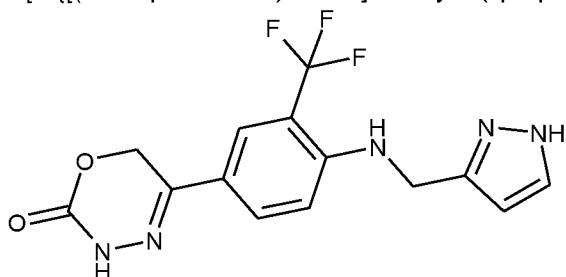


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,88 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 354 [M+H]^+$

Приклад 237

5-[4-[[1H-піразол-3-іл)метил]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он

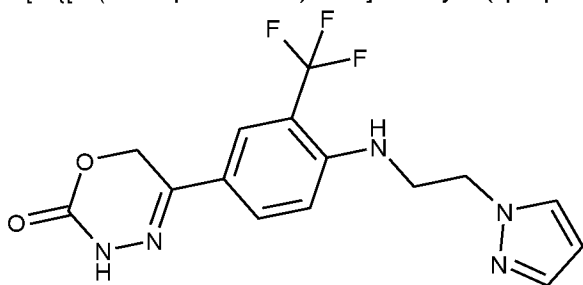


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,84 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 340 [M+H]^+$

Приклад 238

5-[4-[[2-(1H-піразол-1-іл)етил]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он

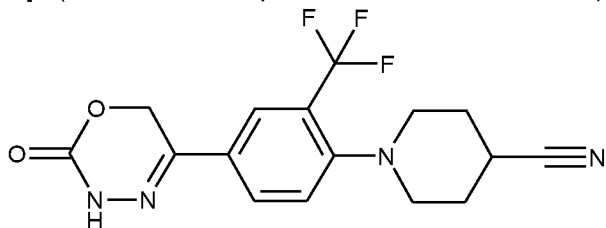


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,93 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 354 [M+H]^+$

Приклад 239

1-[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифторметил)феніл]піперидин-4-карбонітрил

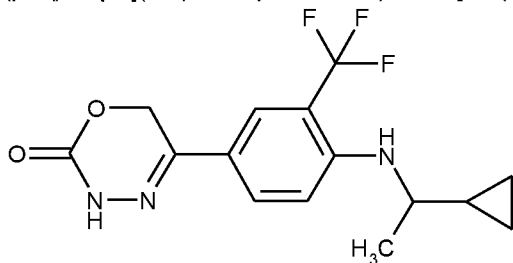


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,07 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 353 [M+H]^+$

Приклад 240

(рац)-5-[4-[(1-циклопропілетил)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он

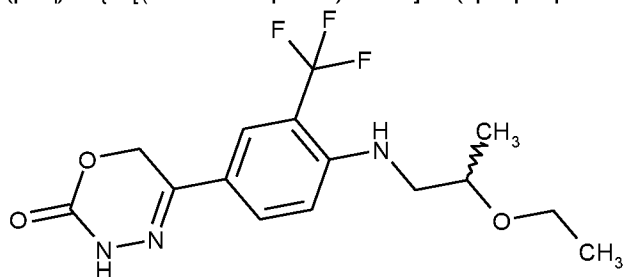


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,24 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 328 [M+H]^+$

Приклад 241

(рац)-5-{4-[(2-Етоксипропіл)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

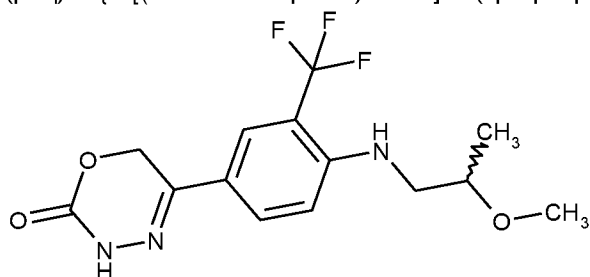


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,16 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 346 [M+H]^+$

Приклад 242

(рац)-5-{4-[(2-Метоксипропіл)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

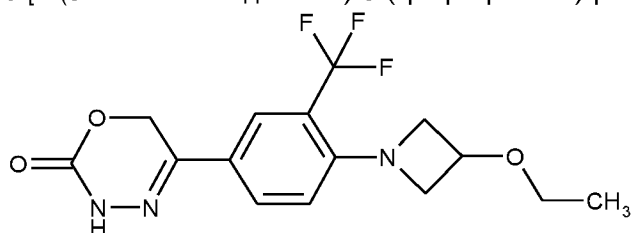


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,07 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 332 [M+H]^+$

Приклад 243

5-[4-(3-Етоксіязетидин-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

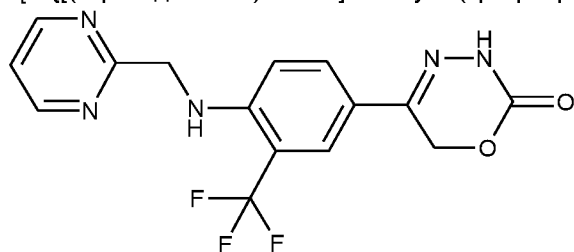


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,13 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 344 [M+H]^+$

Приклад 244

5-[4-{[(Піримідин-2-іл)метил]аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



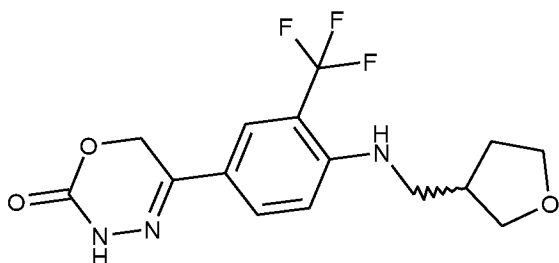
Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,92 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 352 [M+H]^+$

Приклад 245

(рац)-5-[4-{[(Оксолан-3-іл)метил]аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-

он

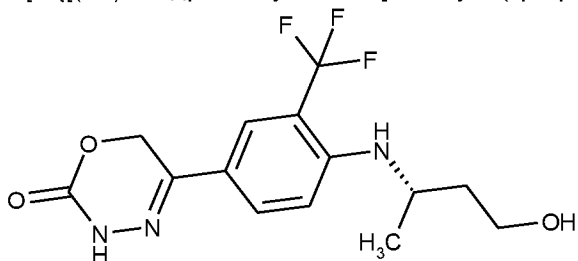


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,97 хв.; МС (ІЕРпоз): м/з = 344 [M+H]⁺

Приклад 246

5-[4-((2S)-4-гідроксибутан-2-іл)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

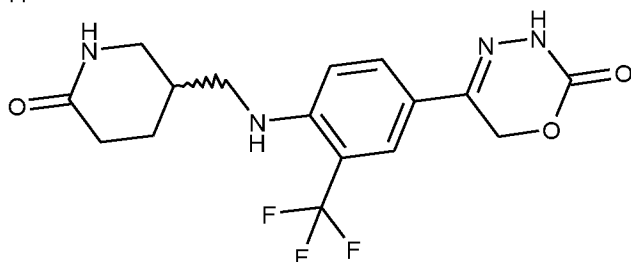


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,92 хв.; МС (ІЕРпоз): м/з = 332 [M+H]⁺

Приклад 247

(рац)-5-[4-(((6-Оксопиперидин-3-іл)метил)аміно)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

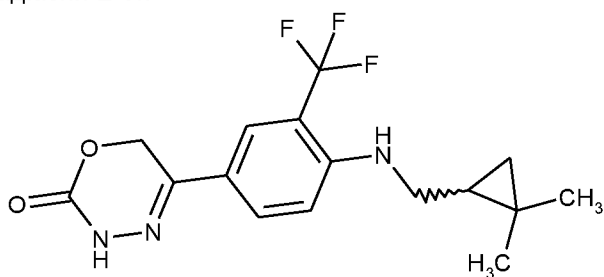


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,78 хв.; МС (ІЕРпоз): м/з = 371 [M+H]⁺

Приклад 248

(рац)-5-[4-(((2,2-Диметилциклопропіл)метил)аміно)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

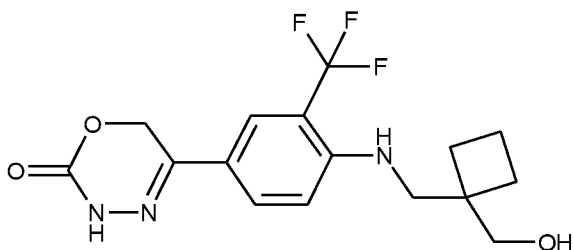


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,33 хв.; МС (ІЕРпоз): м/з = 342 [M+H]⁺

Приклад 249

5-[4-(((1-(гідроксиметил)циклобутил)метил)аміно)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

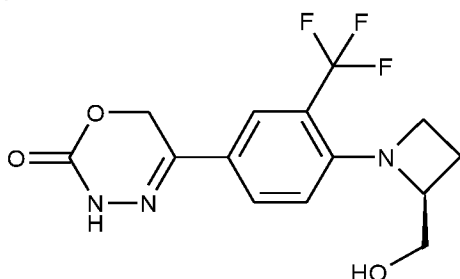


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,06 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 358 $[M+H]^+$

Приклад 250

5-[4-[(2S)-2-(гідроксиметил)азетидин-1-іл]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он

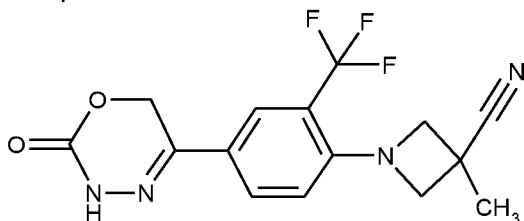


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,91 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 330 $[M+H]^+$

Приклад 251

3-Метил-1-[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифторметил)феніл]азетидине-3-карбонітрил

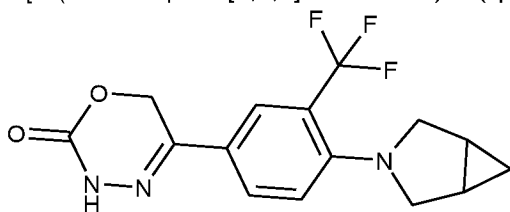


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,03 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 339 $[M+H]^+$

Приклад 252

5-[4-(3-Азабіцикло[3,1,0]гексан-3-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он

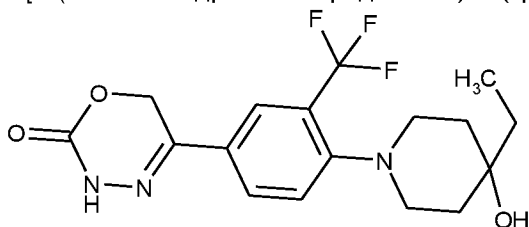


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,24 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 326 $[M+H]^+$

Приклад 253

5-[4-(4-етил-4-гідроксипіперидин-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он

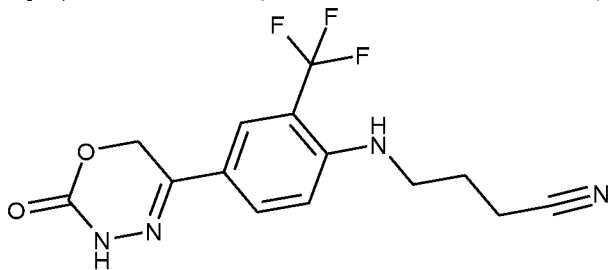


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,12 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 372 $[M+H]^+$

Приклад 254

4-[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифторметил)аніліно]бутаннітрил

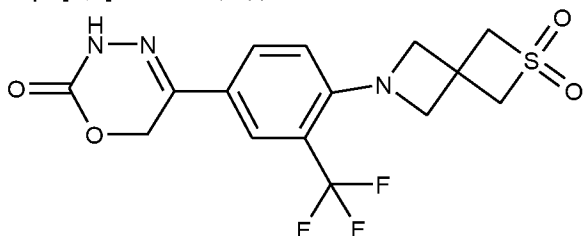


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,92 хв.; МС (ІЕРпоз): м/з = 327 [M+H]⁺

Приклад 255

6-[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифторметил)феніл]-2λ⁶-тіа-6-азаспіро[3,3]гептан-2,2-діон

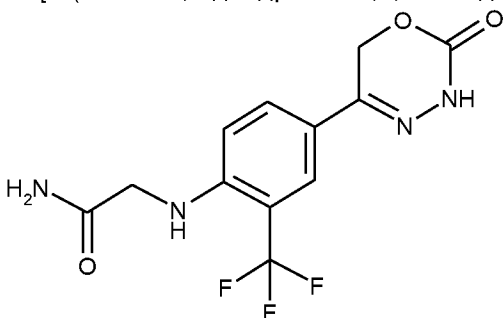


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,88 хв.; МС (ІЕРпоз): м/з = 390 [M+H]⁺

Приклад 256

N²-[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифторметил)феніл]гліцинамід



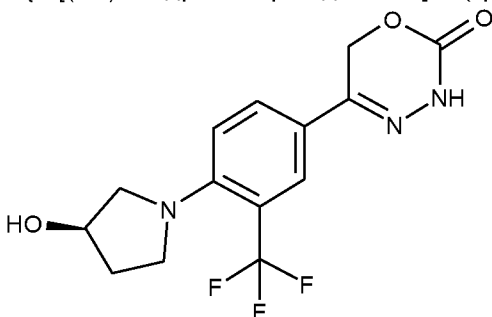
Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,71 хв.; МС (ІЕРпоз): м/з = 317 [M+H]⁺

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 2,074 (0,54), 2,323 (0,49), 2,327 (0,64), 2,331 (0,47), 2,522 (1,98), 2,665 (0,49), 2,669 (0,64), 2,673 (0,46), 3,809 (4,91), 3,822 (4,81), 5,304 (16,00), 5,411 (1,30), 6,085 (1,06), 6,097 (2,01), 6,109 (1,01), 6,637 (2,32), 6,661 (2,34), 7,301 (2,21), 7,528 (2,20), 7,763 (7,67), 7,781 (2,11), 7,992 (0,67), 10,907 (6,07).

Приклад 257

5-{4-[(3R)-3-гідрокспіролідін-1-іл]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

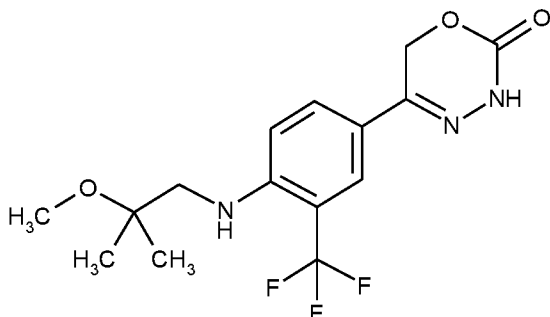
РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 0,88 хв.; МС (ІЕРпоз): м/з = 330 [M+H]⁺

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 1,845 (0,62), 1,855 (0,68), 1,877 (1,00), 1,884 (1,00), 1,892 (0,93), 1,939 (0,52), 1,950 (0,57), 1,959 (0,84), 1,969 (1,12), 1,981 (0,93), 1,993 (1,03), 2,003 (0,62), 2,012 (0,43), 2,074 (0,82), 2,331 (0,77), 2,518 (3,97), 2,523 (2,39), 2,673 (0,75), 3,153 (1,35), 3,179 (1,51), 3,367

(1,55), 3,551 (0,68), 3,575 (1,43), 3,593 (2,16), 3,611 (1,30), 4,368 (1,59), 5,021 (1,07), 5,320 (16,00), 7,009 (2,74), 7,032 (2,89), 7,727 (1,94), 7,733 (2,05), 7,749 (1,73), 7,755 (1,89), 7,855 (4,15), 7,861 (3,85), 8,335 (0,53), 10,925 (5,42).

Приклад 258

5-[4-[(2-Метокси-2-метилпропіл)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



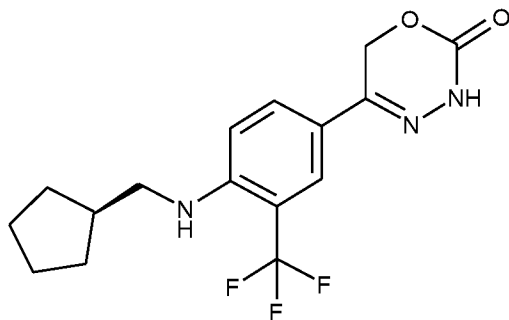
Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,19 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 346 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 1,173 (16,00), 3,122 (11,15), 3,229 (2,00), 3,241 (1,94), 5,125 (0,66), 5,307 (6,19), 6,949 (0,91), 6,971 (0,95), 7,754 (2,50), 7,778 (0,71), 10,904 (2,14).

Приклад 259

5-[4-[(2S)-Оксолан-2-іл]метил]аміно)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



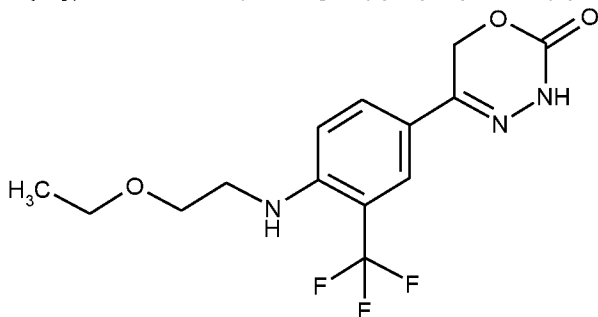
Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,09 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 344 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 1,591 (0,74), 1,603 (0,50), 1,611 (0,95), 1,619 (0,85), 1,628 (0,64), 1,636 (0,58), 1,641 (1,00), 1,657 (0,55), 1,782 (0,47), 1,797 (1,12), 1,815 (1,55), 1,819 (1,50), 1,829 (1,39), 1,836 (1,64), 1,850 (1,13), 1,866 (0,57), 1,885 (0,65), 1,901 (0,85), 1,906 (0,52), 1,914 (0,96), 1,923 (0,60), 1,931 (0,68), 1,934 (0,65), 1,945 (0,52), 2,518 (1,86), 2,523 (1,15), 3,212 (0,45), 3,225 (0,61), 3,245 (0,91), 3,261 (1,08), 3,275 (0,78), 3,352 (0,91), 3,359 (0,58), 3,372 (0,65), 3,386 (0,46), 3,609 (0,73), 3,630 (1,51), 3,647 (1,96), 3,664 (1,07), 3,732 (1,01), 3,748 (1,75), 3,752 (1,11), 3,765 (1,44), 3,768 (1,32), 3,785 (0,83), 4,026 (1,13), 4,038 (1,31), 4,042 (1,21), 4,054 (1,12), 5,298 (16,00), 5,422 (0,75), 5,691 (0,77), 5,705 (1,44), 5,718 (0,74), 6,965 (1,88), 6,987 (1,97), 7,731 (6,79), 7,752 (1,62), 10,890 (5,13).

Приклад 260

5-[4-[(2-Етоксиетил)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

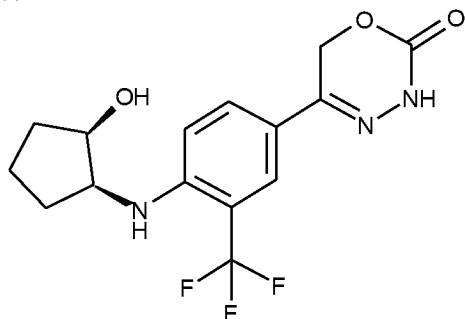
РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,11 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 332 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 1,082 (6,73), 1,099 (13,49), 1,116 (6,96), 3,377 (1,78), 3,391 (4,78), 3,405 (5,37), 3,418 (2,53), 3,431 (2,74), 3,449 (6,91), 3,466 (6,79), 3,483 (2,36), 3,534 (4,56), 3,548

(7,56), 3,563 (3,32), 5,300 (16,00), 5,739 (2,79), 6,936 (3,28), 6,958 (3,43), 7,739 (8,49), 7,764 (2,77), 10,894 (6,48).

Приклад 261

5-[4-[(1S, 2R)-2-гідроксициклопентил]аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



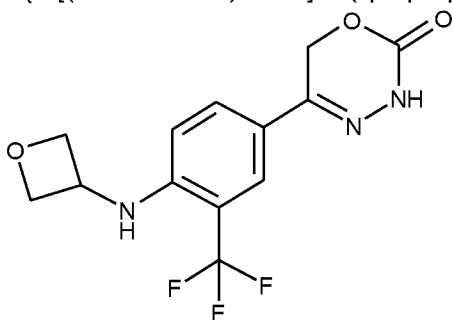
Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,01 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 344 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [млн. ч.]: 1,336 (0,59), 1,347 (0,44), 1,358 (0,85), 1,367 (0,79), 1,378 (0,57), 1,389 (0,83), 1,409 (0,48), 1,489 (0,46), 1,497 (0,57), 1,510 (0,74), 1,518 (0,81), 1,530 (0,83), 1,539 (0,83), 1,549 (0,63), 1,560 (0,79), 1,578 (0,90), 1,592 (0,79), 1,599 (0,81), 1,604 (0,96), 1,612 (0,94), 1,624 (0,79), 1,631 (0,72), 1,637 (0,66), 1,644 (0,63), 1,715 (0,55), 1,722 (0,68), 1,730 (0,85), 1,740 (0,88), 1,747 (0,85), 1,758 (0,88), 1,770 (0,83), 1,776 (0,66), 1,787 (0,55), 1,796 (0,81), 1,810 (0,85), 1,818 (0,77), 1,827 (0,88), 1,831 (0,81), 1,841 (0,66), 1,848 (0,68), 1,858 (0,48), 1,863 (0,46), 2,075 (0,44), 2,089 (0,59), 2,100 (0,85), 2,107 (0,55), 2,119 (0,88), 2,130 (0,53), 2,332 (0,88), 2,518 (4,25), 2,523 (3,11), 2,540 (0,70), 2,673 (0,88), 3,727 (0,70), 3,742 (0,94), 3,758 (0,74), 4,124 (1,05), 5,302 (16,00), 5,355 (0,77), 5,677 (1,23), 5,693 (1,18), 6,911 (1,88), 6,933 (1,95), 7,740 (5,98), 7,762 (1,47), 8,354 (1,27), 10,889 (3,26).

Приклад 262

5-[4-[(Оксетан-3-іл)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



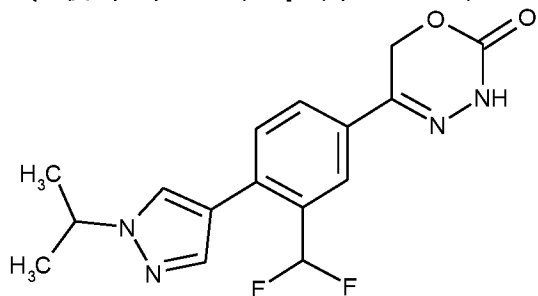
Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,87 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 316 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [млн. ч.]: 2,518 (2,13), 2,523 (1,57), 2,539 (3,28), 4,554 (2,34), 4,570 (5,65), 4,585 (3,91), 4,660 (0,55), 4,674 (0,90), 4,688 (0,90), 4,703 (0,56), 4,820 (3,06), 4,837 (5,21), 4,853 (2,56), 5,305 (16,00), 6,321 (1,57), 6,332 (1,54), 6,539 (2,11), 6,561 (2,18), 7,713 (1,22), 7,719 (1,39), 7,736 (1,14), 7,741 (1,37), 7,782 (2,88), 7,787 (2,47), 10,925 (4,42).

Приклад 263

5-[3-(Дифторметил)-4-[1-(пропан-2-іл)-1H-піразол-4-іл]феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



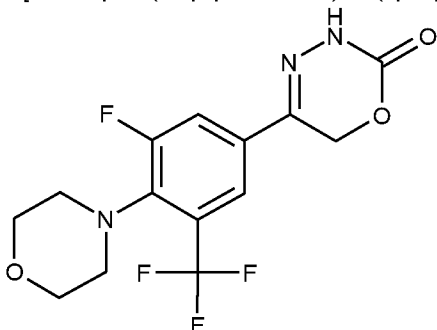
До розчину 5-(3-(дифторметил)-4-(1H-піразол-4-іл)феніл)-3H-1,3,4-оксадіазин-2(6H)-ону (100 мг, 0,32 ммоль, Приклад 202) у суміші діоксан/вода (5 мл, об.:об.= 5:1) додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) хлорид (26 мг, 0,03 ммоль), натрію карбонат (101 мг, 1,0 ммоль), 2-йодопропан (90 мг, 0,7 ммоль), та суміш перемішували при 100 °C протягом ночі в

атмосфері азоту. Після завершення реакції, розчинник видаляли у вакуумі та залишок розводили водою. Отриману суміш екстрагували етилацетатом, та об'єднані органічні шари висушували над безводним сульфатом натрію. Розчинник видаляли у вакуумі та залишок очищали преп-ВЕРХ [Колонка: XBridge C18 19*150; Рухома фаза А: вода/10 ммоль/л NH_4HCO_3 , Рухома фаза В: MeCN; Швидкість потоку: 20 мл/хв.; Градієнт: 20 % В-60 % В за 8 хв.], з одержанням 9,9 мг (8 % вихід) вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

MS(ІЕРпоз): $m/z = 335 \text{ (M+H)}^+$.

Приклад 264

5-[3-Фтор-4-(морфолін-4-іл)-5-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

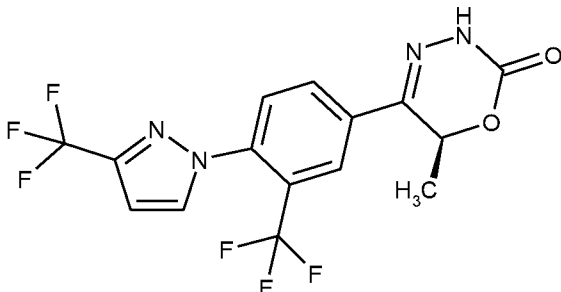


До розчину метил 2-(2-ацетокси-1-(3-фтор-4-морфоліно-5-(трифторметил)феніл)етиліден)гідразинкарбоксилату (300 мг, 0,7 ммоль, Проміжної сполуки 60) у 20 мл етанолу додавали гідрід натрію (28 мг, 0,7 ммоль, 60 % чистота), потім отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення реакції, розчинник видаляли у вакуумі та додавали воду, та після цього суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, водою та після цього висушували над безводним сульфатом натрію. Розчинник видаляли у вакуумі, та залишок очищали препаративною ВЕРХ (Колонка: Xbridge Prep C18, 5 мкм, 19*150 мм; Рухома фаза А: Вода (0,1 % TFA), Рухома фаза В: ACN; Швидкість потоку: 20 мл/хв.; Градієнт: 25 % В-64 % В за 8 хв.; 254 нм & 220 нм; t: 7,18 хв.), з одержанням 61,4 мг (25 %) вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

MS(ІЕРпоз): $m/z = 348 \text{ (M+H)}^+$.

Приклад 265

(6S)-6-Метил-5-{3-(трифторметил)-4-[3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



До (6S)-5-(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (3,0 г, 11 ммоль, Проміжної сполуки 75) та 7,3 г 3-трифторметилпіразолу (54 ммоль), розчинених у 20 мл DMF, додавали 7,0 г порошкоподібного Cs_2CO_3 (22 ммоль), та суміш нагрівали при 60 °С протягом 5 годин та після цього перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали воду та суміш кілька раз промивали із EtOAc, об'єднані шари EtOAc промивали водою та сольовим розчином, висушували (MgSO_4), коцентрували та хроматографували на силікагелі із 10-40 % EtOAc у гексані для виділення 3,7 г продукту у вигляді жовтуватої твердої речовини (87 %). Матеріал повторно кристалізували з гарячої суміші CH_2Cl_2 /гексан з одержанням білих кристалів. Хіральний аналіз SFC (Chiral Pak AD-H Колонка, 3-50 % MeOH протягом 8 хв., потік 4 мл/хв.) показав співвідношення енантіомерів 0,06:99,94, час утримання 4,18 та 4,74 хв.

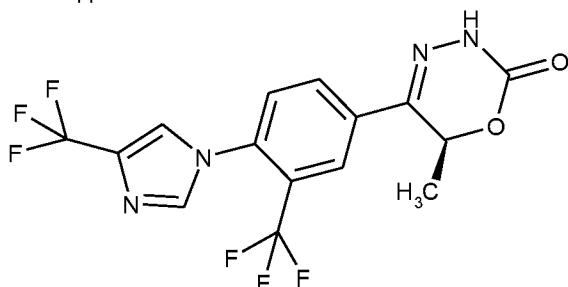
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,81 (с, 1H), 8,17 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,95 (дд, $J=8,4, 1,9$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,70 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 5,63 (к, $J=7,0$ Гц, 1H), 1,68 (д, $J=7,0$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -59,33, -62,28. ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 148,37, 145,71, 144,81 (к, $J=38,7$ Гц), 138,73, 133,45 - 133,21 (м), 133,13, 129,84, 129,53, 126,81 (к, $J=32,2$ Гц), 124,56 (к, $J=5,2$ Гц), 123,78 - 120,91 (м), 119,68 - 116,75 (м), 105,80, 71,84, 17,38.

PX-МС (Спосіб 5): Масс 277 (M+1).

Приклад 266

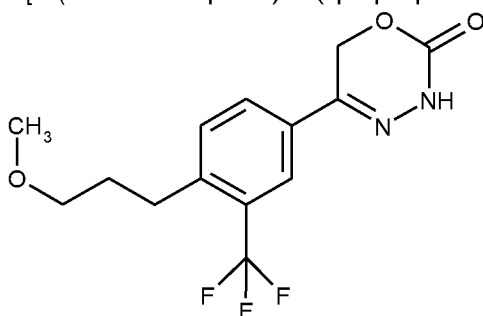
(6S)-6-Метил-5-{3-(трифторметил)-4-[4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



До 100 мг (0,36 ммоль) (S)-5-(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-ону (Проміжної сполуки 75) та 73 мг 4-трифторметилімідазолу (0,54 ммоль), розчинених у 2 мл DMF, додавали 235 мг порошкоподібного Cs₂CO₃ (0,72 ммоль), та суміш нагрівали при 80 °С протягом 5 годин перед охолодженням до кімнатної температури. Додавали воду та суміш промивали кілька раз EtOAc, об'єднані шари EtOAc промивали водою та сольовим розчином, висушували (MgSO₄) та концентрували. Додавали дихлорметан та вихідний 4-трифторметилімідазол був нерозчинним та відфільтровували. Хроматографія з 0-70 % EtOAc виділяла неочищений продукт, який розчиняли у EtOAc та екстрагували з 1 N HCl перед висушуванням та концентруванням з виходом 53 мг вказаного у заголовку продукту у вигляді білої твердої речовини (38 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,66 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,97 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,54 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 5,63 (к, J=6,9 Гц, 1H), 1,70 (д, J=7,0 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -59,59, -63,01. Масс 393 (M+1)

Приклад 267

5-[4-(3-Метоксипропіл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



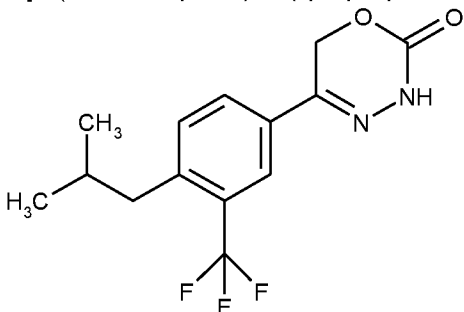
5-[4-[3-Метоксипроп-1-ен-1-іл]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (45,0 мг, 143 ммоль, Приклад 140) розчиняли у етанолі (2,0 мл) в атмосфері аргону, після цього додавали Pd/C (8,59 мг, 14,3 ммоль), та суміш перемішували протягом 4 годин в атмосфері водню. Каталізатор видаляли над селітом, промивали дихлорметаном, та органічну фазу випаровували у вакуумі з виходом 37,3 мг (95 % чистота, 78 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

PX-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,11 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 317 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [млн. ч.]: 1,764 (0,51), 1,780 (1,40), 1,799 (1,64), 1,819 (1,46), 1,835 (0,56), 2,669 (0,41), 2,787 (1,49), 2,807 (1,97), 2,826 (1,37), 3,331 (16,00), 3,357 (2,50), 3,372 (4,84), 3,388 (2,33), 5,406 (11,07), 7,576 (1,87), 7,597 (2,10), 7,902 (1,69), 7,923 (1,55), 7,950 (3,05), 11,160 (3,49).

Приклад 268

5-[4-(2-метилпропіл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



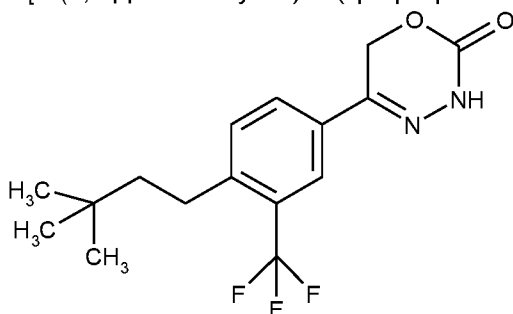
Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 267 з Прикладу 63.

PX-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,33 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 301 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [млн. ч.]: 0,879 (14,98), 0,896 (15,48), 1,928 (0,57), 1,945 (0,70), 1,962 (0,56), 2,518 (1,14), 2,523 (0,79), 2,646 (2,31), 2,664 (2,39), 5,411 (16,00), 7,554 (1,79), 7,574 (2,00), 7,897 (1,28), 7,901 (1,42), 7,917 (1,08), 7,922 (1,30), 7,958 (2,77), 7,962 (2,39), 11,162 (3,15).

Приклад 269

5-[4-(3,3-Диметилбутил)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



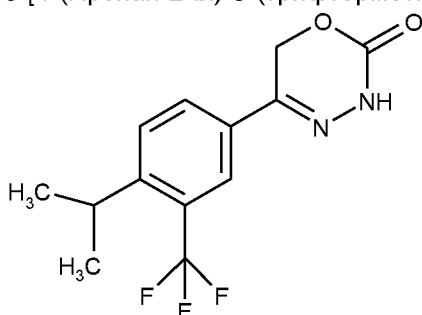
Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 267 з Прикладу 144.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,47 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 329 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [млн. ч.]: 0,939 (1,27), 0,948 (16,00), 1,399 (0,56), 1,411 (0,41), 1,421 (0,48), 1,432 (0,41), 1,443 (0,58), 2,518 (0,41), 2,698 (0,44), 5,404 (4,21), 7,552 (0,60), 7,573 (0,67), 7,891 (0,50), 7,911 (0,46), 7,935 (0,95), 11,151 (1,28).

Приклад 270

5-[4-(Пропан-2-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



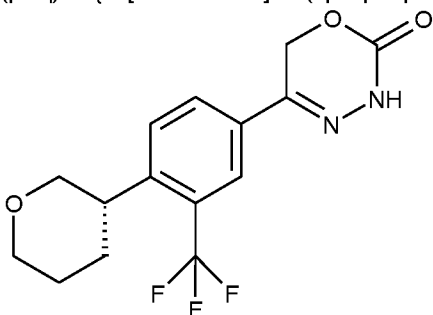
5-[4-(Проп-1-ен-2-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (90,0 мг, 317 мкмоль, Приклад 147) розчиняли у етанолі (4,0 мл) в атмосфері аргону, після цього додавали Pd/C (19,0 мг, 31,7 мкмоль) та суміш перемішували протягом 2 годин в атмосфері водню. Каталізатор видаляли над селітом, промивали дихлорметаном та органічну фазу випаровували у вакуумі з виходом 72,0 мг (95 % чистота, 75 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,25 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 287 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [млн. ч.]: 1,241 (15,87), 1,258 (16,00), 2,518 (1,04), 2,523 (0,68), 3,224 (0,69), 3,240 (0,90), 3,256 (0,66), 5,406 (15,12), 7,740 (2,07), 7,760 (2,48), 7,926 (4,00), 7,932 (2,51), 7,953 (1,55), 11,150 (3,85).

Приклад 271

(рац)-5-[4-[Оксан-3-іл]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



У колбі для автоклавування, 5-[4-(5,6-дигідро-2Н-піран-3-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (40,0 мг, 123 мкмоль, Приклад 142) розчиняли у етанолі (2,0 мл) та THF (0,4 мл) в атмосфері аргону, після цього додавали Pd/C (15,0 мг, 31,7 мкмоль). Колбу герметизувати воднем (26,2 бар) та перемішували протягом 21 годин при кімнатній температурі. Каталізатор відфільтровували, та органічну фазу випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали, використовуючи мас-ініційовану преп-ВЕРХ з виходом 16,0 мг (95 % чистота, 38 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

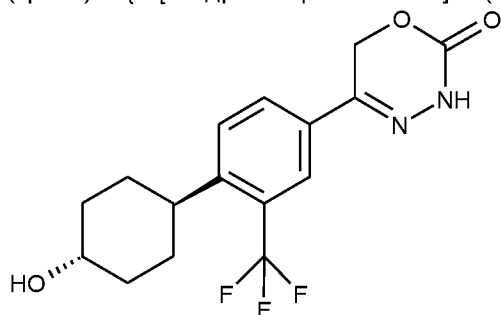
РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,09 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 329 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [млн. ч.]: 1,307 (0,41), 1,324 (0,40), 1,674 (1,60), 1,843 (1,21), 1,863 (1,70), 2,518 (2,74), 2,523 (1,86), 3,082 (0,63), 3,435 (0,66), 3,445 (0,62), 3,463 (2,10), 3,471 (1,19), 3,489

(2,63), 3,499 (0,69), 3,516 (1,19), 3,702 (1,10), 3,711 (0,97), 3,729 (0,89), 3,738 (0,77), 3,887 (0,97), 3,913 (0,77), 5,408 (16,00), 7,756 (1,93), 7,777 (2,40), 7,929 (1,78), 7,950 (1,49), 7,969 (3,43), 11,172 (4,69).

Приклад 272

(транс)-5-{4-[4-гідроксициклогексил]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



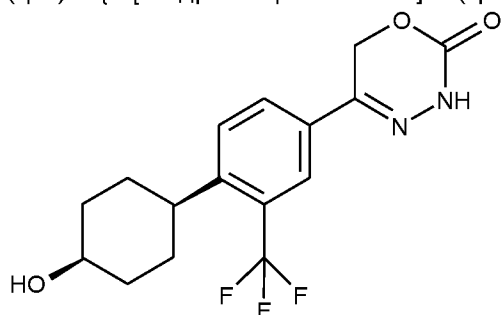
Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 271 з Прикладу 141.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,93 хв.; МС (ІЕРпоз): м/з = 343 [M+H]⁺

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 1,206 (0,45), 1,225 (1,07), 1,236 (1,26), 1,253 (1,14), 1,265 (1,22), 1,284 (0,52), 1,295 (0,48), 1,615 (1,03), 1,652 (1,96), 1,670 (2,65), 1,933 (1,39), 1,957 (1,34), 2,331 (0,91), 2,336 (0,43), 2,518 (4,32), 2,523 (2,73), 2,673 (0,89), 2,760 (0,66), 3,504 (0,50), 3,520 (0,81), 3,531 (0,81), 3,542 (0,43), 4,622 (4,07), 4,634 (3,95), 5,399 (16,00), 5,412 (1,18), 7,701 (1,88), 7,721 (2,23), 7,897 (1,57), 7,902 (1,86), 7,925 (4,57), 11,146 (5,52).

Приклад 273

(цис)-5-{4-[4-гідроксициклогексил]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



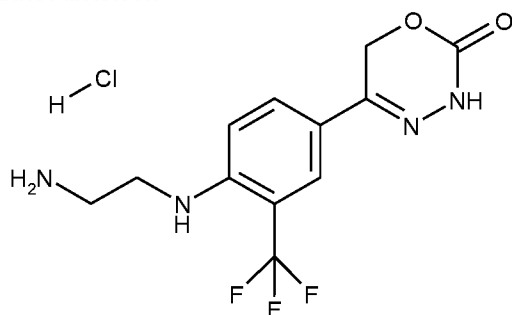
Вказану у заголовку сполуку виділяли протягом синтезу з Прикладу 272 як побічний продукт.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,04 хв.; МС (ІЕРпоз): м/з = 343 [M+H]⁺

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 1,408 (1,39), 1,436 (1,46), 1,487 (0,67), 1,521 (1,58), 1,555 (1,02), 1,762 (1,69), 1,793 (1,28), 1,892 (0,53), 1,923 (1,32), 1,949 (1,23), 1,980 (0,46), 2,331 (0,97), 2,336 (0,46), 2,518 (5,45), 2,522 (3,25), 2,669 (1,37), 2,673 (1,00), 2,678 (0,46), 2,801 (0,44), 2,829 (0,77), 3,914 (1,37), 3,921 (1,37), 4,485 (3,52), 4,495 (3,48), 5,402 (16,00), 7,677 (1,97), 7,698 (2,27), 7,929 (3,83), 7,938 (2,13), 7,959 (1,51), 11,150 (5,15).

Приклад 274

5-{4-[(2-аміноетил)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он - сіль соляної кислоти



Трет-бутил

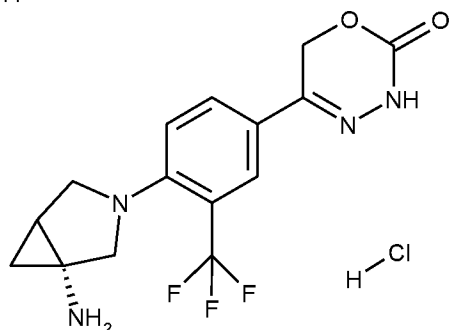
{2-[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифторметил)аніліно]етил}карбамат (86,0 мг, 214 мкмоль, Проміжної сполуки 67) розчиняли у 1,4-діоксані (3,0 мл), після цього додавали соляну кислоту у 1,4-діоксані (530 мкл, 4,0 М, 2,1 ммоль) та перемішували протягом 3 діб. Після цього, додавали наступні частини 1,4-діоксана (2,0 мл) та соляної кислоти у 1,4-діоксані (270 мкл, 4,0 М, 1,1 ммоль) та суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш висушували у вакуумі з виходом 72,0 мг (95 % чистота, 94 % вихід).

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,56 хв.; МС (ІЕРпоз): м/з = 303 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 2,518 (1,33), 2,523 (0,83), 2,933 (0,66), 2,948 (0,67), 3,513 (0,85), 3,529 (0,83), 3,565 (16,00), 5,317 (5,64), 6,183 (0,59), 7,003 (0,74), 7,027 (0,78), 7,767 (1,39), 7,772 (1,21), 7,780 (0,74), 7,949 (0,78), 10,922 (2,06).

Приклад 275

(рац)-5-{4-[1-аміно-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-іл]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он – сіль соляної кислоти



СТАДІЯ 1: трет-бутил {3-[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифторметил)феніл]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-1-іл}карбамат одержували аналогічно Прикладу 205 з Проміжної сполуки 66.

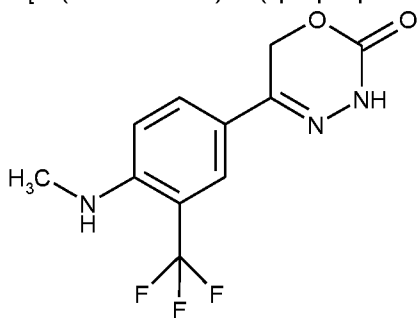
СТАДІЯ 2: трет-бутил {3-[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифторметил)феніл]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-1-іл}карбамат піддавали зняттю захисту аналогічно Прикладу 274 з одержанням вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 0,92 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 341 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 3,328 (0,40), 3,351 (0,77), 3,435 (0,55), 3,458 (0,55), 3,565 (16,00), 3,618 (0,46), 5,363 (2,05), 7,906 (0,57), 7,912 (0,46), 8,789 (0,70), 11,078 (0,83).

Приклад 276

5-[4-(Метиламіно)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



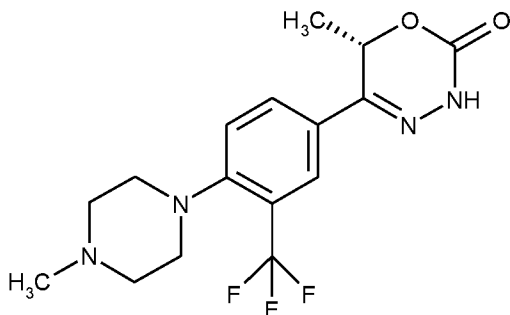
5-[4-Фтор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он (150 мг, 572 мкмоль, Проміжної сполуки 66) розчиняли у ДМСО (1,0 мл), та додавали (метиламіно)ацетонітрил (96 мкл, 1,3 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при 100 °С. Знову додавали (метиламіно)ацетонітрил (96 мкл, 1,3 ммоль) та перемішували протягом ночі при 100 °С. Суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом тричі. Об'єднані органічні шари висушували, використовуючи резистентний до води фільтр та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розводили ДМСО, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ з УФ датчиком з одержанням 5,60 мг (95 % чистота, 3 % вихід) вказаної у заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,96 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 274 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [млн. ч.]: 2,518 (1,46), 2,523 (1,03), 2,808 (8,32), 2,820 (8,21), 5,297 (16,00), 6,160 (1,14), 6,172 (1,13), 6,782 (2,23), 6,805 (2,34), 7,725 (2,45), 7,730 (3,10), 7,754 (1,58), 7,759 (1,18), 7,777 (1,40), 7,782 (1,18), 10,873 (4,35).

Приклад 277

(6S)-6-Метил-5-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



Розчин (6S)-5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-ону (200 мг, 0,68 ммоль, Проміжної сполуки 74) та 1-метилпіперазину (1,52 мл, 13,67 ммоль) у N, N-диметилацетамід (0,6 мл) нагрівали при 140 °C протягом 16 годин. Реакційну суміш розділяли між EtOAc та насиченим водним розчином хлориду натрію, органічний шар виділяли та промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (x4), висушували (MgSO₄), фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишковий матеріал очищали хроматографією Biotage Isolera™ (силікагель, елюювали з MeOH/DCM, 0:1-1:9), бажані фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного бажаного матеріалу (66 мг @ 83 % чистота). Цей матеріал далі очищали хроматографією зворотної фази Biotage Isolera™ (C18, елюювали з MeCN-Вода, 1:9-1:0), бажані фракції об'єднували та ліофілізували з одержанням вказаної у заголовку сполуки (9,8 мг, 4 %) у вигляді блідо-рожевої твердої речовини.

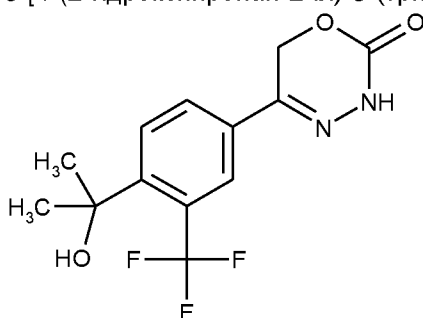
РХМС (Спосіб 3, 2 хв.) 92 % @ Ч. у. = 0,83 хв., МС (ІЕРпоз): м/з = 357,10 (M+H)⁺.

РХМС (MS18, 7 хв.) 92 % @ Ч. у. = 2,60 хв., МС (ІЕРпоз): м/з = 357,45 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ = 1,43 (д, J=6,9 Гц, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,46 (с, 2H), 2,93 (т, J=4,7 Гц, 4H), 5,85 (к, J=6,9 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 8,00 (д, J=2,1 Гц, 1H), 11,17 (с, 1H) - 2 пропущені сигнали кільцевого протону піперазину, перекриті піком розчинника.

Приклад 278

5-[4-(2-гідроксипропан-2-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



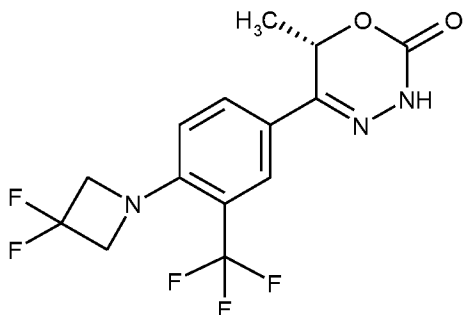
До розчину 5-[4-ацетил-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-ону (100 мг, 0,35 ммоль, Проміжної сполуки 70) у 15 мл тетрагідрофурану додавали метилмагнію бромід, 0,12 мл (3,5 ммоль, 3 моль/л у діетиловому етері) при 0 °C. Отриману суміш перемішували при 0 °C протягом години в атмосфері азоту. Після завершення реакції, додавали крижану воду та отриману суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сольовим розчином та висушували над безводним сульфатом натрію. Розчинник видаляли у вакуумі, залишок очищали препаративною ВЕРХ [Колонка: XBridge, RP18 OBD 19*150мм; Рухома фаза А: Вода (0,1 % NH₄HCO₃), Рухома фаза В: ACN; Швидкість потоку: 20 мл/хв.; Градієнт: 25 % В-40 % В за 8 хв., утримання 1,5 хв.; 254 & 220 нм Rt: 6,28 хв.] з одержанням 35,4 мг (33 %) вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МС (ІЕРпоз): м/з = 303 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [млн. ч.] = 11,16 (с, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,87 (дд, 1H), 7,80 (д, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,23 (с, 1H), 1,55 (с, 6H).

Приклад 279

(6S)-5-[4-(3,3-Дифторазетидин-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



Суспензію (6S)-5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-ону (100 мг, 0,34 ммоль, Проміжної сполуки 74), 3,3-дифторазетидину гідрохлориду (60,3 мг, 0,47 ммоль), калію фосфату (197 мг, 0,93 ммоль), тріс(добензиліденацетон)дипаладію(0) (14,2 мг, 0,02 ммоль) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-три-і-пропіл-1,1'-біфенілу // XPhos (29,6 мг, 0,06 ммоль) у 1,4-діоксані (1,5 мл) дегазували за допомогою наповненого азотом балону та нагрівали при 100 °С протягом 20 годин. Після завершення часу, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розділяли між IPA/ДСМ (1:4 об.:об.) та водою, органічний шар виділяли на картриджі для розділення фаз, та концентрували у вакуумі. Залишковий матеріал очищали хроматографією Biotage Isolera™ (силікагель, елюювали EtOAc/гептан (0:1-1:1-1:0), бажані фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням 70 мг (54 % вихід) вказаної у заголовку сполуки у вигляді біло-жовтої твердої речовини.

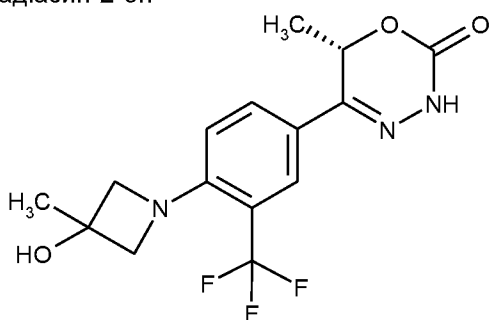
РХМС (Спосіб 3, 2 хв.) 99 % @ Ч. у. = 1,17 хв., МС (ІЕРпоз): $m/z = 390,95$ ($M+MeCN+H$)⁺.

РХМС (Спосіб 3, 7 хв.) 92 % @ Ч. у. = 4,02 хв., МС (ІЕРпоз): $m/z = 390,95$ ($M+MeCN+H$)⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ = 1,40 (д, J=6,9 Гц, 3H), 4,51 (т, J=12,3 Гц, 4H), 5,83 (к, J=6,9 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=8,8, 2,1 Гц, 1H), 7,91 (д, J=2,0 Гц, 1H), 11,03 (с, 1H).

Приклад 280

(6S)-5-[4-(3-гідрокси-3-метилазетидин-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 280 з Проміжної сполуки 74 та 3-гідрокси-3-метилазетидину.

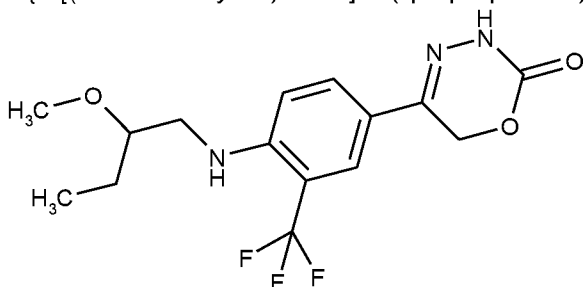
РХМС (Спосіб 3, 2 хв.) 97 % @ Ч. у. = 1,04 хв., МС (ІЕРпоз): $m/z = 334,00$ ($M+H$)⁺.

РХМС (Спосіб 3, 7 хв.) 100 % @ Ч. у. = 3,52 хв., МС (ІЕРпоз): $m/z = 334,00$ ($M+H$)⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ = 1,40 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,45 (с, 3H), 3,91 (д, J=8,2 Гц, 2H), 3,96 (д, J=8,2 Гц, 2H), 5,62 (с, 1H), 5,78 (к, J=6,9 Гц, 1H), 6,63 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,83 (д, J=2,1 Гц, 1H), 10,95 (с, 1H).

Приклад 281

5-[4-[(2-метоксибутил)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



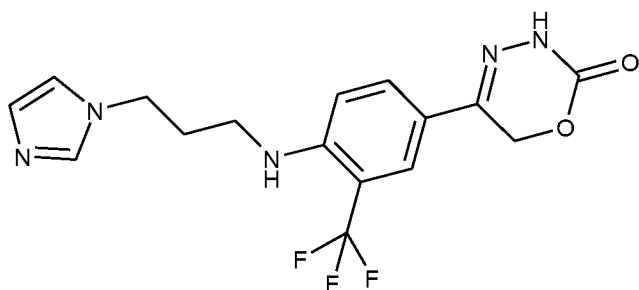
Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,17 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 346$ [$M+H$]⁺

Приклад 282

5-[4-[[3-(1Н-імідазол-1-іл)пропіл]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-

ОН

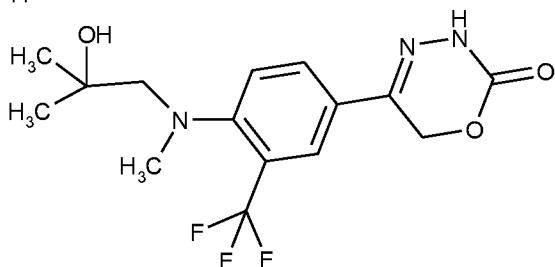


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,51 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 368 $[M+H]^+$

Приклад 283

5-[4-[(2-гідрокси-2-метилпропіл)(метил)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

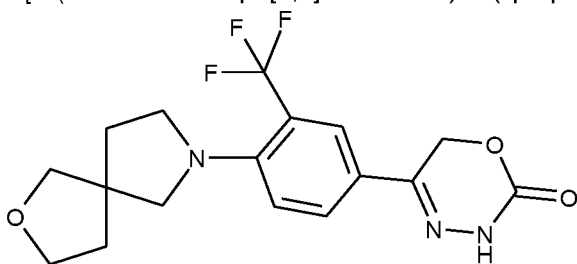


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,00 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 346 $[M+H]^+$

Приклад 284

5-[4-(2-оха-7-азаспіро[4,4]нонан-7-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

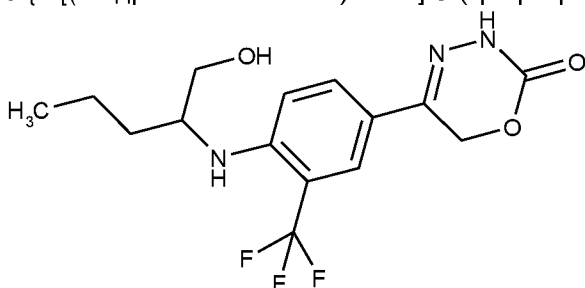


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,08 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 370 $[M+H]^+$

Приклад 285

5-[4-[(1-гідроксипентан-2-іл)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

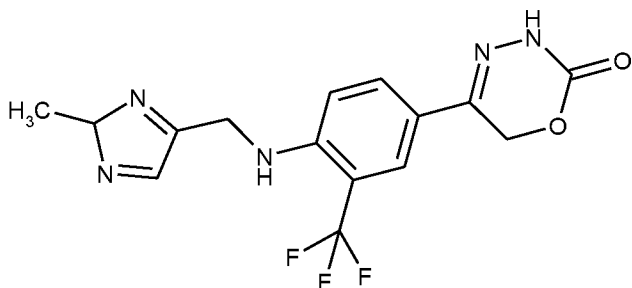


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,04 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 346 $[M+H]^+$

Приклад 286

5-[4-[(1-метил-1Н-піразол-3-іл)метил]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

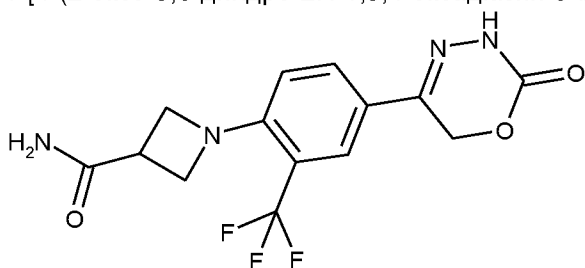


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,93 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 354 [M+H]^+$

Приклад 287

1-[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифторметил)феніл]азетидине-3-карбоксамід

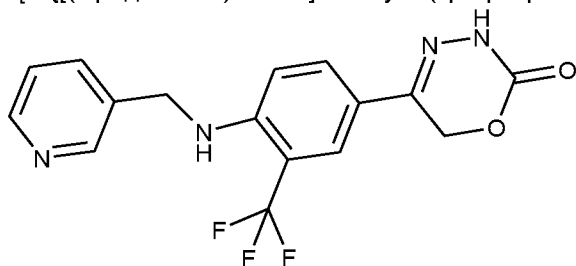


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,74 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 343 [M+H]^+$

Приклад 288

5-[4-{{(піридин-3-іл)метил}аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

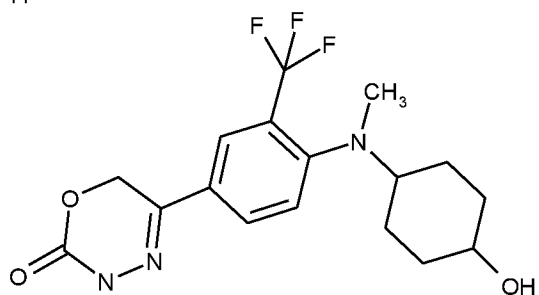


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,61 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 351 [M+H]^+$

Приклад 289

5-[4-{{(4-гідроксициклогексил)(метил)аміно}-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



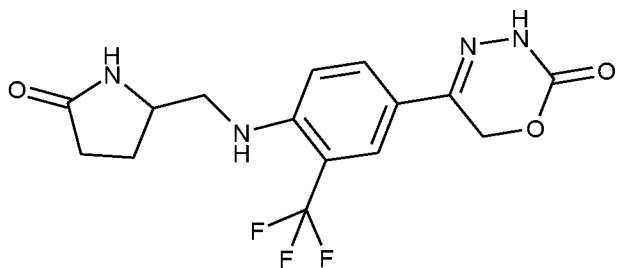
Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,00 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 372 [M+H]^+$

Приклад 290

5-[4-{{(5-охопіролідин-2-іл)метил}аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-

он

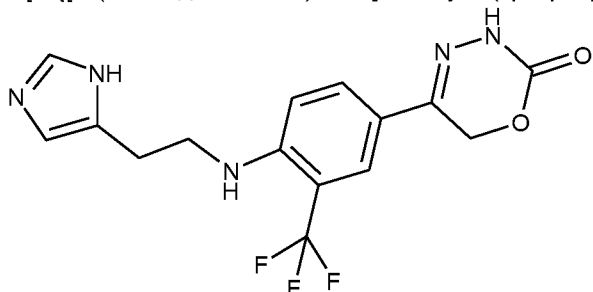


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

PX-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,76 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 357 $[M+H]^+$

Приклад 291

5-[4-{{2-(1H-імідазол-5-іл)етил}аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он

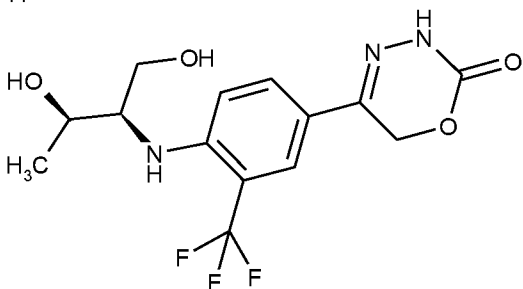


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

PX-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,49 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 354 $[M+H]^+$

Приклад 292

5-[4-{{[(2R, 3R)-1,3-дигідрохубутан-2-іл]аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он

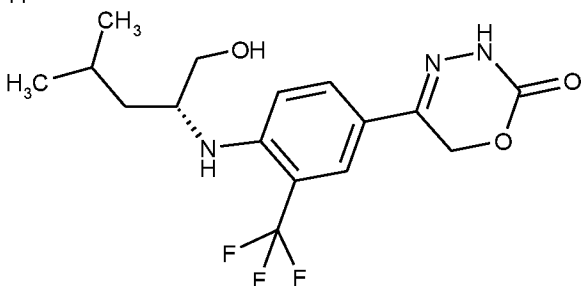


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

PX-МС (Спосіб 1): Ч.у. = 0,76 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 348 $[M+H]^+$

Приклад 293

5-[4-{{[(2R)-1-гідрокси-4-метилпентан-2-іл]аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он

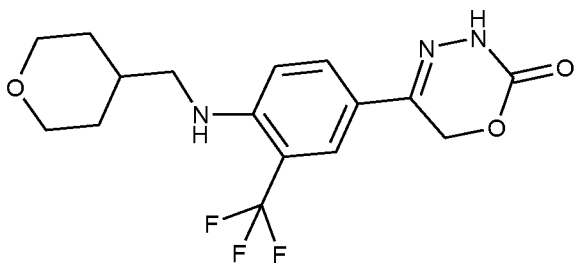


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 from Проміжної сполуки 66.

PX-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,11 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 360 $[M+H]^+$

Приклад 294

5-[4-{{[(оксан-4-іл)метил]аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он

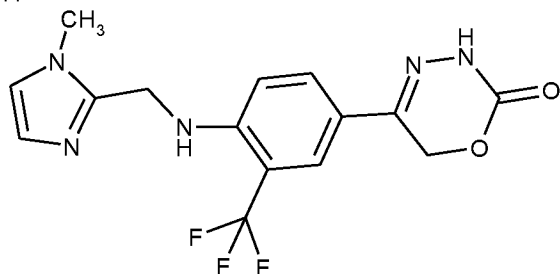


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,02 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 358 $[M+H]^+$

Приклад 295

5-[4-[[1-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)метил]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он

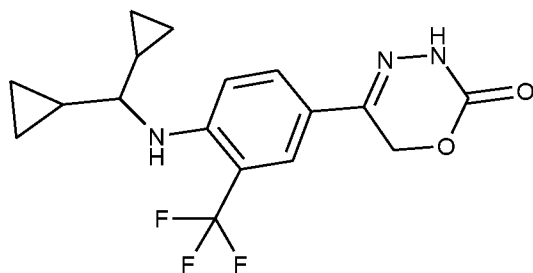


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,45 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 354 $[M+H]^+$

Приклад 296

5-[4-[(дициклопропілметил)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он

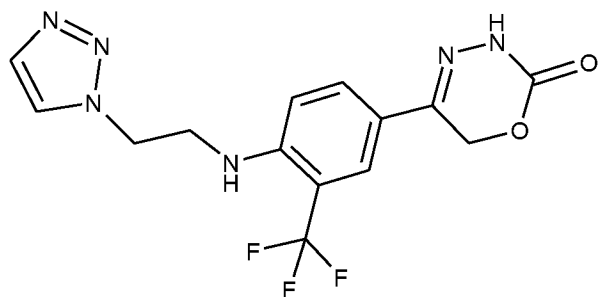


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,32 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 354 $[M+H]^+$

Приклад 297

5-[4-[[2-(1H-1,2,3-triazol-1-іл)етил]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



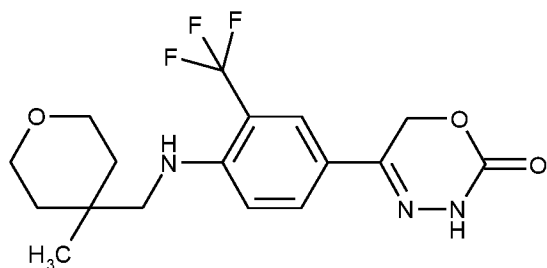
Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,78 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 355 $[M+H]^+$

Приклад 298

5-[4-[[4-(4-метилоксан-4-іл)метил]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



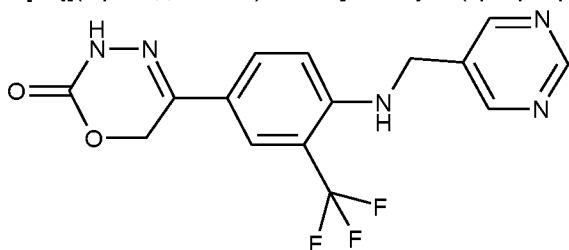


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,11 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 372 $[M+H]^+$

Приклад 299

5-[4-{{(піримідин-5-іл)метил}аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

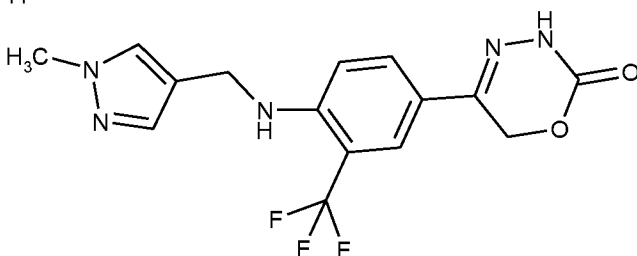


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,80 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 352 $[M+H]^+$

Приклад 300

5-[4-{{(1-метил-1Н-піразол-4-іл)метил}аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

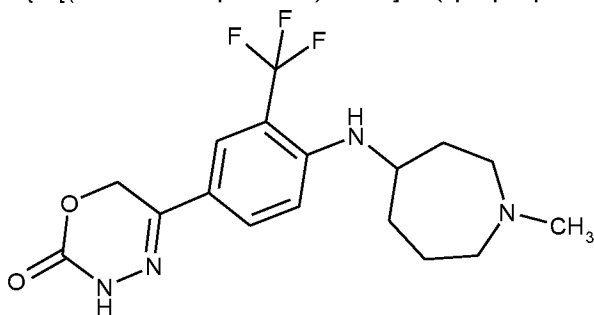


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,89 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 354 $[M+H]^+$

Приклад 301

5-[4-[(1-метилазепан-4-іл)аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

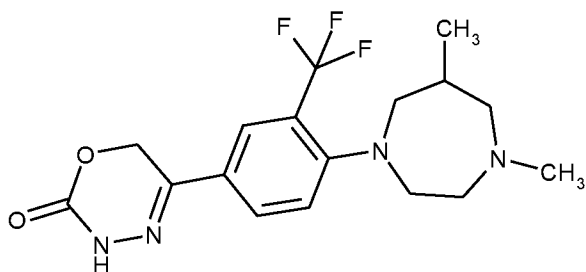


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,53 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 371 $[M+H]^+$

Приклад 302

5-[4-(4,6-диметил-1,4-diazepан-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

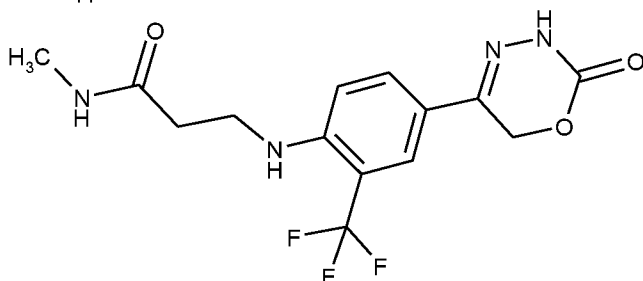


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,55 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 371 [M+H]^+$

Приклад 303

N-метил-N³-[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифторметил)феніл]-бета-аланінамід

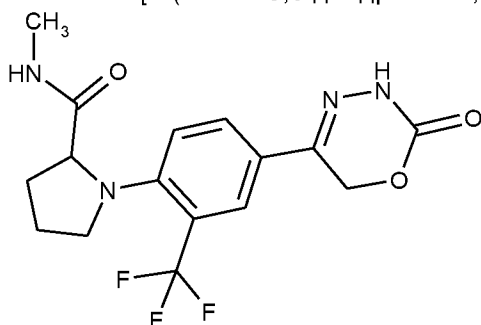


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,76 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 345 [M+H]^+$

Приклад 304

N-метил-1-[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифторметил)феніл]пролінамід

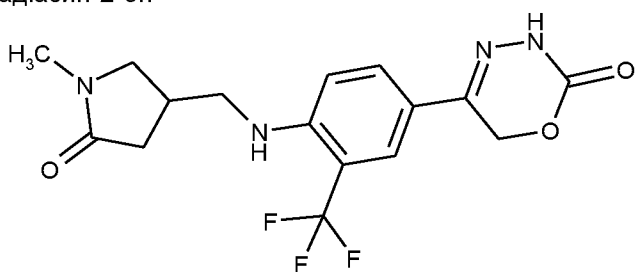


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,90 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 371 [M+H]^+$

Приклад 305

5-[4-[[1-метил-5-окспіролідін-3-іл)метил]аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

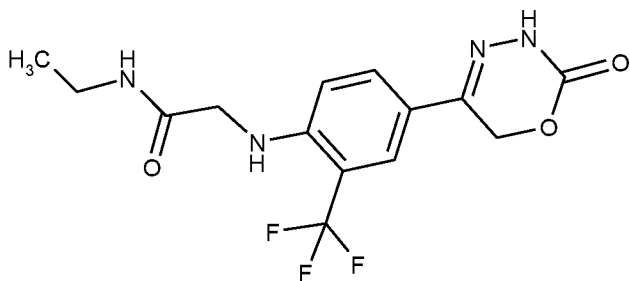


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,81 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 371 [M+H]^+$

Приклад 306

-етил-N²-[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифторметил)феніл]гліцинамід

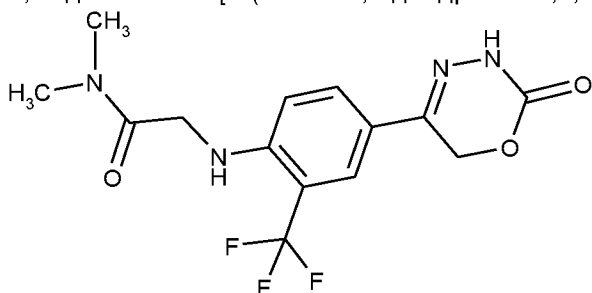


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,81 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 345 [M+H]^+$

Приклад 307

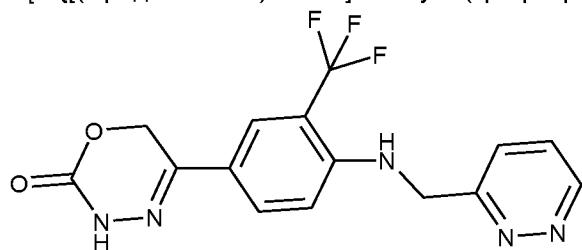
N, N-диметил-N²-[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифторметил)феніл]гліцинамід



РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,88 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 345 [M+H]^+$

Приклад 308

5-[4-{{(піридазин-3-іл)метил}аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он

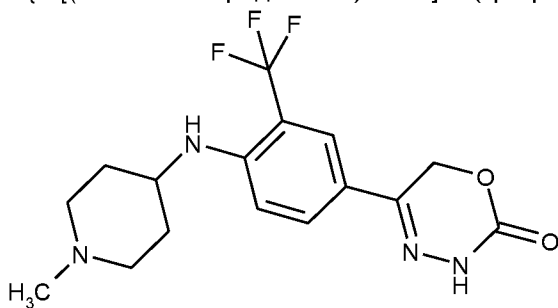


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,79 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 352 [M+H]^+$

Приклад 309

5-{4-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он

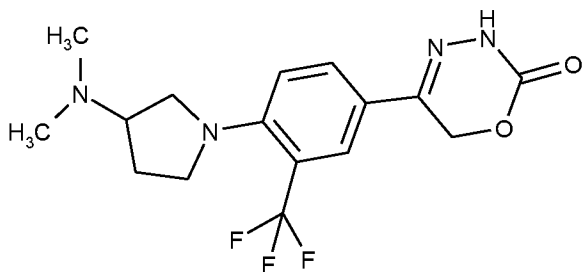


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,48 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 357 [M+H]^+$

Приклад 310

5-{4-[3-(диметиламіно)піролідин-1-іл]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он

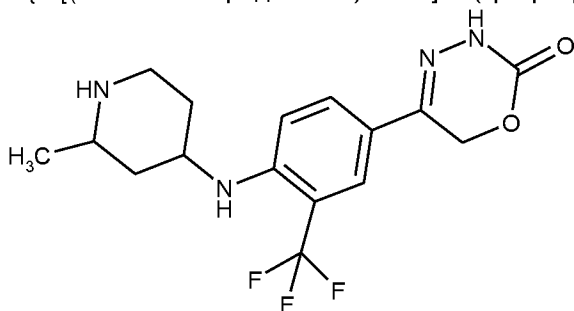


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,50 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 357 [M+H]^+$

Приклад 311

5-{4-[(2-метилпіперидин-4-іл)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

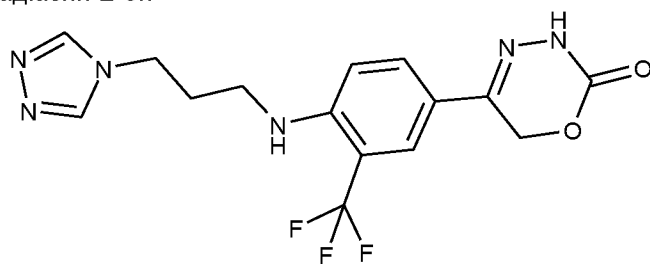


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,52 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 357 [M+H]^+$

Приклад 312

5-{4-[[3-(4Н-1,2,4-тріазол-4-іл)пропіл]аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

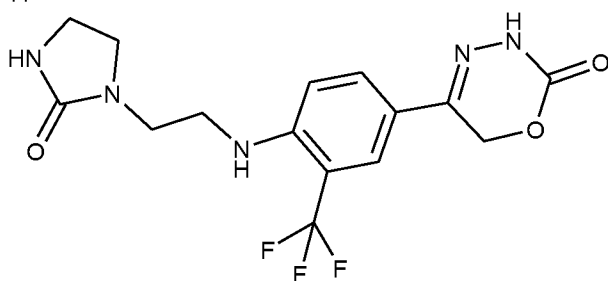


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,71 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 369 [M+H]^+$

Приклад 313

5-{4-[[2-(2-оксоімідазолідин-1-іл)етил]аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

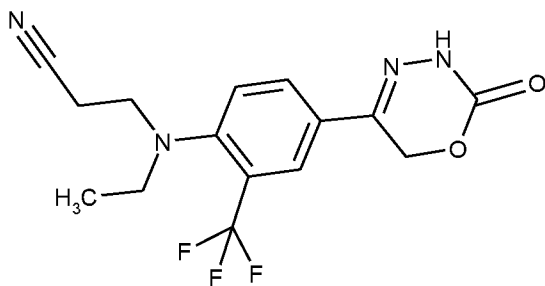


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,77 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 372 [M+H]^+$

Приклад 314

3-{етил[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифторметил)феніл]аміно}пропаннітрил

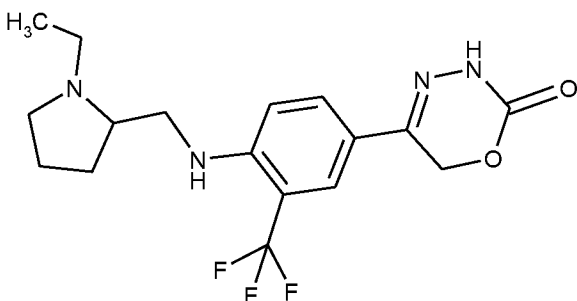


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 1,15 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 341 $[M+H]^+$

Приклад 315

5-[4-{{(1-етилпіролідин-2-іл)метил}аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

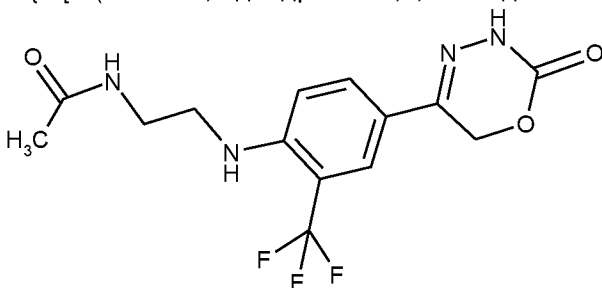


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,50 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 371 $[M+H]^+$

Приклад 316

N-{2-[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифторметил)аніліно]етил}ацетамід

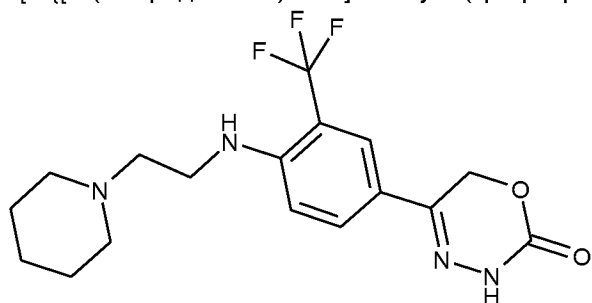


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,75 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 345 $[M+H]^+$

Приклад 317

5-[4-{{[2-(піперидин-1-іл)етил]аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

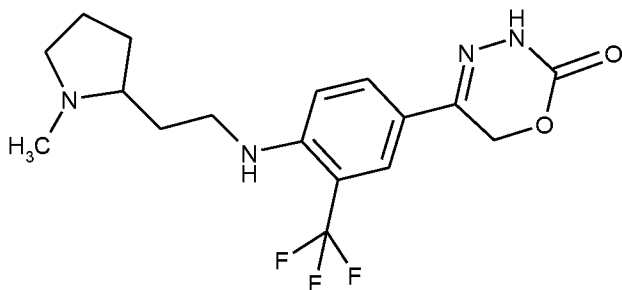


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,51 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 371 $[M+H]^+$

Приклад 318

5-[4-{{[2-(1-метилпіролідин-2-іл)етил]аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он

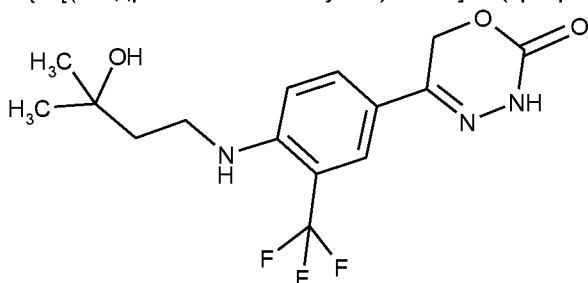


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 226 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,52 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 371 [M+H]^+$

Приклад 319

5-{4-[(3-гидрокси-3-метилбутил)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



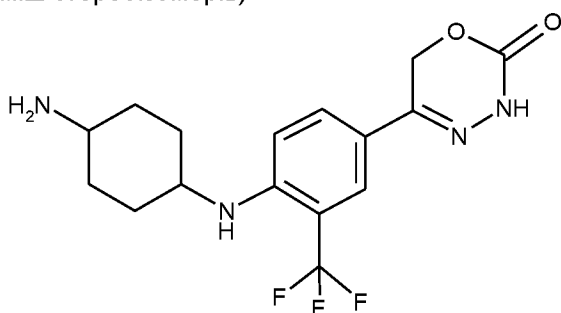
Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 132 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,99 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 346 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 1,157 (16,00), 1,663 (0,83), 1,681 (1,79), 1,698 (0,85), 2,518 (0,61), 3,273 (0,44), 3,290 (1,02), 3,302 (1,01), 3,320 (0,55), 4,668 (3,46), 5,293 (7,07), 6,407 (0,73), 6,832 (0,98), 6,855 (1,03), 7,723 (1,11), 7,728 (1,73), 7,735 (0,96), 7,757 (0,70), 7,762 (0,56), 10,870 (2,45).

Приклад 320

5-{4-[[4-аміноциклогексил]аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
(Суміш стереоізомерів)



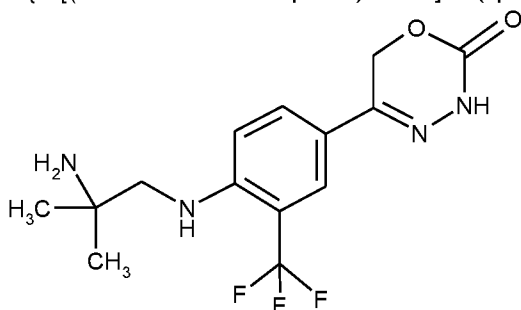
Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 132 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 0,96 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 357 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 1,311 (0,95), 1,338 (1,33), 1,566 (1,33), 1,575 (1,72), 1,587 (2,17), 1,597 (2,32), 1,611 (1,90), 1,621 (1,94), 1,630 (1,54), 1,748 (1,66), 1,759 (1,27), 1,768 (1,26), 1,777 (1,14), 1,880 (0,48), 1,907 (0,51), 2,518 (2,24), 2,523 (1,56), 2,539 (0,82), 2,836 (0,86), 3,324 (1,17), 3,627 (0,62), 4,882 (0,98), 4,903 (0,97), 5,293 (4,48), 5,300 (16,00), 6,953 (1,71), 6,975 (1,87), 7,718 (0,92), 7,727 (0,59), 7,741 (6,05), 7,761 (1,52), 10,894 (0,40).

Приклад 321

5-{4-[(2-аміно-2-метилпропіл)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



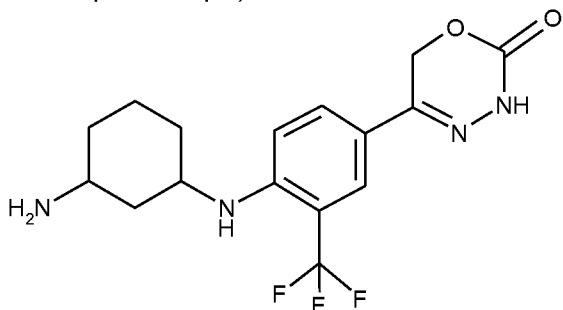
Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 132 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 0,96 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 331 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 1,092 (16,00), 1,621 (0,70), 2,518 (1,01), 2,523 (0,65), 2,971 (1,78), 2,983 (1,77), 5,299 (7,03), 5,857 (0,60), 6,867 (0,81), 6,891 (0,86), 7,737 (2,42), 7,754 (0,74), 10,880 (1,18).

Приклад 322

5-[4-{[3-аміноциклогексил]аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он
(Суміш стереоізомерів)



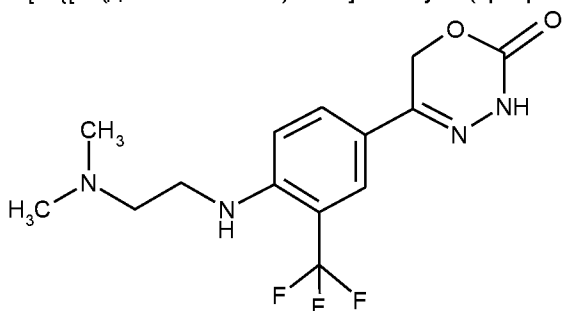
Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 132 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,72 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 357 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 1,147 (0,69), 1,170 (0,75), 1,195 (0,50), 1,239 (0,68), 1,261 (1,15), 1,292 (1,73), 1,314 (1,43), 1,337 (1,03), 1,357 (1,07), 1,382 (0,92), 1,404 (0,64), 1,457 (0,43), 1,543 (0,46), 1,570 (0,51), 1,650 (1,16), 1,659 (1,16), 1,682 (1,98), 1,698 (2,56), 1,722 (2,08), 1,895 (1,24), 1,926 (1,16), 2,518 (2,84), 2,522 (1,75), 2,888 (0,85), 2,994 (0,41), 3,642 (0,72), 4,852 (0,43), 4,871 (0,42), 5,289 (16,00), 5,300 (5,89), 6,897 (1,75), 6,920 (1,84), 6,956 (0,72), 6,979 (0,78), 7,713 (7,13), 7,732 (2,73), 7,738 (2,60), 7,748 (0,88), 7,770 (0,58), 10,877 (0,75).

Приклад 323

5-[4-{[2-(диметиламіно)етил]аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



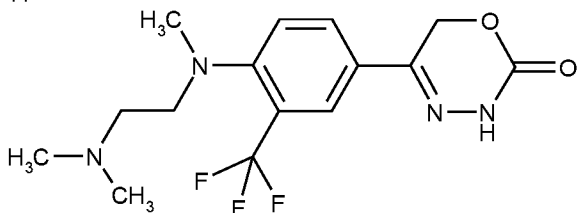
Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 132 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,58 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 331 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 2,186 (16,00), 2,467 (0,79), 2,483 (2,15), 2,518 (0,97), 2,522 (0,61), 3,252 (0,87), 3,264 (0,85), 5,302 (5,87), 5,779 (0,49), 6,877 (0,75), 6,899 (0,78), 7,740 (0,81), 7,744 (1,20), 7,756 (0,61), 7,778 (0,50), 7,784 (0,41), 10,894 (1,17).

Приклад 324

5-[4-{[2-(диметиламіно)етил](метил)аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



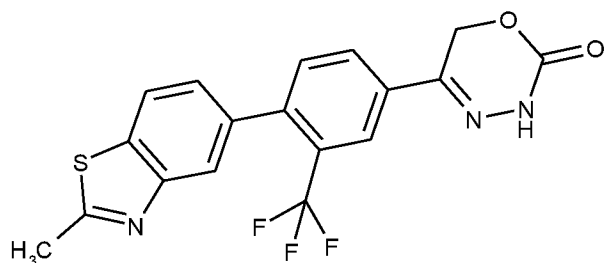
Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 132 з Проміжної сполуки 66.

РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,06 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 345 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 2,083 (16,00), 2,285 (0,78), 2,304 (0,89), 2,308 (0,61), 2,322 (0,99), 2,518 (0,86), 2,523 (0,55), 2,720 (5,24), 3,062 (0,75), 3,081 (0,82), 3,098 (0,69), 5,383 (5,03), 7,549 (0,60), 7,569 (0,66), 7,892 (0,42), 7,897 (0,61), 7,918 (2,09), 11,100 (0,79).

Приклад 325

5-[4-(2-метил-1,3-бензотіазол-5-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он



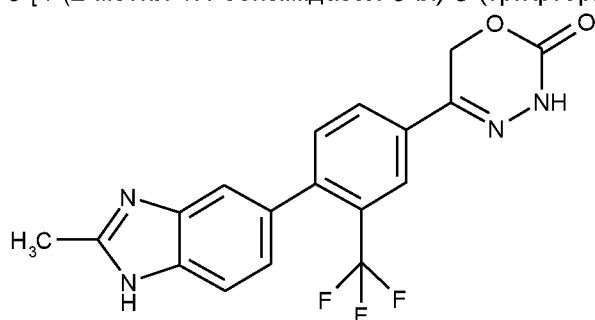
Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 64.

РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,19 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 392 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 1,154 (1,24), 1,171 (2,57), 1,189 (1,26), 1,987 (4,28), 2,518 (1,06), 2,523 (0,71), 2,831 (16,00), 4,017 (0,97), 4,034 (0,97), 5,489 (10,98), 7,341 (1,21), 7,344 (1,21), 7,361 (1,26), 7,364 (1,26), 7,582 (1,81), 7,603 (1,95), 7,848 (2,36), 8,029 (1,22), 8,033 (1,26), 8,049 (1,08), 8,053 (1,18), 8,112 (2,79), 8,135 (4,89), 11,257 (4,10).

Приклад 326

5-[4-(2-метил-1H-бензімідазол-5-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



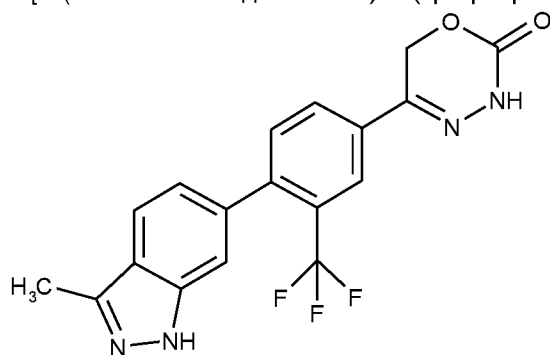
Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 64.

РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 0,87 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 375 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 2,074 (3,86), 2,518 (2,91), 2,523 (1,64), 5,478 (16,00), 7,042 (1,26), 7,062 (2,20), 7,083 (1,18), 7,346 (2,05), 7,430 (2,27), 7,450 (2,16), 7,471 (1,90), 7,524 (1,62), 7,540 (3,42), 7,560 (2,98), 7,988 (2,21), 8,008 (2,00), 8,101 (4,18), 11,231 (4,23), 11,235 (3,86), 12,311 (1,82), 12,342 (1,57).

Приклад 327

5-[4-(3-метил-1H-індазол-6-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



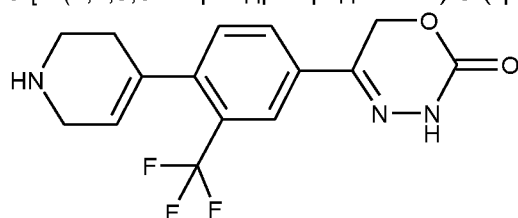
Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 64.

РХ-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 1,04 хв.; МС (ІЕРпоз): m/z = 375 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [млн. ч.]: 2,524 (16,00), 5,486 (11,79), 5,758 (0,87), 7,007 (1,57), 7,028 (1,65), 7,371 (3,17), 7,557 (2,09), 7,578 (2,25), 7,754 (2,38), 7,774 (2,27), 8,011 (1,48), 8,015 (1,50), 8,032 (1,32), 8,035 (1,39), 8,120 (2,90), 8,123 (2,68), 11,251 (4,44), 12,748 (3,12).

Приклад 328

5-[4-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



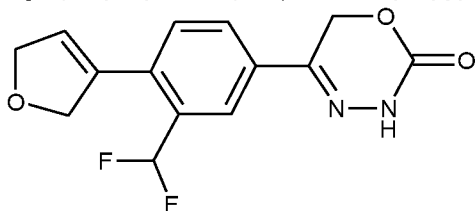
Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 64.

PX-МС (Спосіб 2): Ч. у. = 0,89 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 326 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ [млн. ч.]: 2,074 (0,93), 2,162 (1,73), 2,518 (2,42), 2,522 (1,40), 2,539 (0,52), 2,890 (2,15), 3,362 (1,06), 3,537 (0,43), 5,418 (16,00), 5,601 (1,78), 7,409 (1,05), 7,429 (1,21), 7,916 (1,72), 7,936 (1,59), 7,982 (2,87), 11,188 (0,95).

Приклад 329

5-[3-(дифторметил)-4-(2,5-дигідрофуран-3-іл)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он

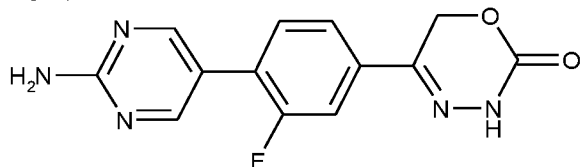


Вказану у заголовку сполуку одержували аналогічно Прикладу 198 з Проміжної сполуки 77.

MS(ІЕРпоз): $m/z = 293 (M-H)^+$.

Приклад 330

5-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-3-фторфеніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он



Вказану у заголовку сполуку синтезували аналогічно Прикладу 3 з Проміжної сполуки 65.

PX-МС (Спосіб 1): Ч. у. = 0,75 хв.; МС (ІЕРпоз): $m/z = 288 [M+H]^+$

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ РОЗДІЛ - БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Приклади тестували у вибраних біологічних дослідженнях один або більше раз. У випадку більше ніж одного тестування, дані записували як середні або медіанні значення, де

- середнє значення, яке також нащивають середнім арифметичним значенням, представляє собою суму значень, поділену на кількість тестувань, та

- медіанне значення представляє собою середнє число групи значень, розташованих у зростаючому або від'ємному порядку. Якщо кількість значень в даних є непарною, медіана є середнім значенням. Якщо кількість значень в даних є парною, медіана є середнім арифметичним значенням двох середніх значень.

Приклади здійснювали один або більше раз. При здійсненні більше ніж раз, дані біологічних досліджень представляють собою середні або медіанні значення, розраховані з використанням набору даних з тестування одного або більше груп синтезу.

Активність *in vitro* сполуки даного винаходу продемонстрована у наступних дослідженнях:

Дослідження 1

Вимірювання проліферації клітин

Антипроліферативну активність сполуки загальної формули (I) досліджували *in vitro* на ракових клітинах людини. З цією метою потрібну кількість клітин (Hela: 800; SK-MEL-3: 1000; A549: 800) сіяли на 384-лункові планшети з відповідною кількістю ростового середовища ((A549: DMEM/Ham's F12 (Biocrom; # FG 4815 із стабільним глутаміном), FCS 10 % кінцева (Biocrom; # S 0415); Hela: DMEM/Ham's F12 (Biocrom; # FG 4815 із стабільним глутаміном), FCS 10 % кінцева (Biocrom; # S 0415); SK-MEL-3: McCoy's 5A (Biocrom; # F 1015), FCS 10 % кінцева (Biocrom; # S 0415), L-аланін-L-глутамін кінцева: 2 мМ, (Biocrom; # K 0302)) та інкубували при 37 °C протягом ночі. Через 24 години клітини одного планшета (планшет 0 годин) обробляли 30 мкл/лунку розчином CTG (Promega Cell Titer Glo (каталог № G755B та G756B)) та інкубували при кімнатній температурі протягом 10 хв., та люмінесцентність вимірювали за допомогою VICTOR V (Perkin Elmer), з метою визначення життєздатності клітин на початку обробки. Клітини тест планшета обробляли сполуками загальної формули (I) та інкубували при 37 °C протягом 72 годин. Сполуки додавали до клітин за допомогою цифрового дозатору HP D300 на 10-Стадії 2,5-раз розведеними серіями, зазвичай починаючи з максимальної кінцевої концентрації лікарського засобу 100 нМ. Як контроль, клітини обробляли наповнювачем (ДМСО із кінцевою конц. 0,3 %). Через 72 години, клітини обробляли 30 мкл/лунку розчином CTG (Promega Cell Titer Glo (№ у каталогу G755B та G756B)) та інкубували при кімнатній температурі протягом 10 хв., та люмінесцентність вимірювали за допомогою VICTOR V (Perkin Elmer), для визначення життєздатності клітин наприкінці обробки. Вплив на ріст клітин у процентах та значення IC_{50} визначали для кожної досліджуваної сполуки, використовуючи значення з планшета 0 годин (= максимальне інгібування) та ДМСО контроль (= мінімальне інгібування). Значення IC_{50}

розраховували, використовуючи 4-параметри сглажування.

Таблиця 2

Значення IC₅₀ анти-проліферації кількох Прикладів in vitro на різних лініях клітин

Приклад (проміжна сполука, де зазначено)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
	IC ₅₀ [нМ]	IC ₅₀ [нМ]	IC ₅₀ [нМ]
	(Цервікальний рак)	(меланома)	(меланома)
1	2	3	
3	3	7	
4	7	16	
5	3	5	
6	5	9	
7	5	13	
8	6	18	16
9	15	33	
10	15	43	
11	19	49	
13	27	82	
15	8	16	
17	7	17	
18	18	74	
20	15	41	
21	15	>67	
23	45	>100	
24	55	>100	
25-1	2	3	
25-2	3	5	
26	9	29	
27	2	6	
29	46	>100	
30	1	4	
31	4	11	14
32	5	7	
33	6	10	
34	3	765	
36	23	39	
37	37	12	
38	83	>100	
39	4	6	
40	5	7	
41	10	21	
42	55	64	
43	34	48	
44	14	9	
45	3	4	
47	2	2	
48	8	16	
49	6	13	
50	81	19800	
51	30	49	
53	36	13000	
54	1	3	
55	7	14	
56	5	10	
58	40	64	
59	18	38	

60	13	20	
61	10	16	
62	6	14	
63	1	3	
64	17	41	
65	2	3	
66	2	3	
67	3	5	
68	4	6	
69	1	1	
70	15	29	
71	20	38	
72	2	5	
74	11	23	
76	6	13	13
77	8	16	
78	10	21	
79	12	25	
80	2	6	
81	4	9	
82	4	9	
83	3	6	
84	19	48	
85	7	13	
86	6	25	
87	10	32	
88	2	6	
89	2	5	
90	16	30	
91	14	17	
92	2	4	4
93	7	13	
94	16	36	
96	18	40	
97	5	8	
98	5	8	
99	5	11	
100	5	9	
101	2	4	
102	23	40	
103	3	6	
105	8	15	
106	9	16	
107	6	12	
108	6	13	
109	4	9	
110	8	14	
111	2	4	
112	6	10	
113	2	6	
114	4	7	
115	4	7	
116	16	35	
117	5	9	
118	3	6	
119	5	7	
120	0,3	1	
121	5	10	12
126	1	1	2

131	2	6	
132	16	38	
133	32	51	
134	12	26	
135	1	3	3
136	0,3	1	
137	1	3	
138	7	19	
139	14	29	40
140	1	1	
141	2	3	
142	3	4	
143	15	30	
144	6	13	
145	27	47	
146	1	2	2
147	22	39	
148	53	>100	
149	2	4	
150	2	5	
151	5	5	
152	21	56	
153	4	7	
154	2	4	
155	9	17	
156	55	68	
157	44	71	
158	22	40	
159	11	22	
160	27	47	
161	6	10	12
162	4	7	
163	8	14	
164	6	8	
165	1	1	1
166	1	1	1
167	4	6	
168	14	25	
169	20	32	
170	27	40	
171	18	31	
172	37	48	
173	15	27	
174	1	1	1
175	6	3	
176	2	4	
177	12	17	
178	13	19	
179	8	15	
180	36	48	
181	3	6	
182	39	54	
183	15	22	
184	5	6	
185	4	6	
187	23	40	
188	22	38	
189	6	12	
190	0,2	0,4	0,4

191	0,4	1	1
192	2	6	7
193	5	9	
195	2	5	
196	15	31	33
197	5	10	
198	6	14	
199	2	5	
200	10	22	
201	3	9	
202	5	12	
203	1	2	
204	1	2	
205	4	5	
206	0,5	1	
207	9	14	
208	5	7	
209	7	7	
210	6	8	
211	2	2	
212	1	2	
213	14	21	
214	1	2	
215	2	3	
216	6	7	
217	14	16	
218	3	4	
219	8	13	
220	6	14	
221	1	2	
222	1	1	
223	6	9	
224	2	3	
225	3	5	
226	1	2	2
227	1		
228	7		
229	1		
230	7		
231	2		
232	2	5	4
233	8		
234	2		
235	4		
236	4		
237	0,4		
238	7		
239	0,3	1	1
240	3	12	10
241	6		
242	2		
243	6		
244	3		
245	3		
246	12		
247	10		
248	6		
249	1		
250	2		

251	2	5	4
252	1		
253	1	40	5
254	2		
255	5		
256	37	63	
257	6	9	
258	3	6	
259	1	3	
260	1	3	
261	38	>100	
262	2	5	
263	9	32	
264	2	2	
265	2	5	7
266	19	35	65
267	2	5	7
268	1	3	
269	6	17	24
270	9	15	
271	1	3	
272	1	1	
273	1	1	
274	19	31	
275	5	7	
276	27	49	50
277	0,3	1	1
278	58	80	
279	1	2	2
280	0,1	0,4	0,4
Проміжна сполука 64	29	53	
Проміжна сполука 66	56	>100	
Проміжна сполука 72	78	260	
Проміжна сполука 73	58	>100	
Проміжна сполука 74	6	11	
Проміжна сполука 75	22	45	
Проміжна сполука 76	40	75	
Проміжна сполука 77	40	65	
Проміжна сполука 78	8	20	
Проміжна сполука 67	>100	>100	
12	20	58	
14	49	64	
22	26	51	
28	14	28	
35	39	25	
46	21	34	
52	48	>100	
73	25	46	
75	22	44	
95	33	>100	
104	37	17	
127	>100	>100	
128	>100	>100	
129	>100	>100	
130	>100	25600	
186	61	71	
281	12		
282	13		
283	13		

284	14		
285	14		
286	23		
287	23		
288	26		
289	26		
290	32		
291	35		
292	43		
293	43		
294	45		
295	47		
296	59		
297	59		
298	62		
299	69		
300	90		
301	>100		
302	>100		
303	>100		
304	>100		
305	>100		
306	>100		
307	>100		
308	>100		
309	>100		
310	>100		
311	>100		
312	>100		
313	>100		
314	>100		
315	>100		
316	>100		
317	>100		
318	>100		
319	61	>100	
320	>100	>100	
321	>100	54	
322	>100	>100	
323	>84	>100	
324	>100	>100	
325	>100	>100	
326	>100	>100	
327	>100	>100	
328	47	>100	
329	41	64	
330	>100	>100	

Таким чином, один аспект винаходу стосується застосування сполуки формули (I) для лікування цервікального раку.

Інший аспект винаходу стосується застосування сполуки формули (I) для лікування раку шкіри, зокрема, меланоми.

Інший аспект винаходу стосується застосування сполуки формули (I), для лікування раку шкіри, зокрема, меланоми, та цервікального раку.

Інший аспект включає сполук формули (I), які ефективно інгібують проліферацію клітин пухлини (наприклад, в клітинах HeLa) із значенням $IC_{50} < 100$ нм.

Таблиця 3-1

Антипроліферативні значення IC₅₀ кількох Прикладів in vitro в різних клітинних лініях

	Приклад	31	92	139	146	267	269	277
Клітинна лінія		IC ₅₀ [нМ]						
Молочна залоза	Hs 578T	>100	31	>100	28	34	66	>100
Еритролейкемія	HEL 92,1,7	47	9	>100	13	26	44	>100
Гліобластома	DK-MG	39	17	61	12	18	49	>100
Гліобластома	DBTRG-05-MG	56	18	>100	14	35	50	>100
Меланома	CHL-1	28	11	58	8	16	47	>100
Меланома	A-2058	51	18	>100	16	40	61	>100
Тератокарцинома яєчників	PA-1	39	17	>100	12	44	49	>100

Таблиця 3-2

Антипроліферативні значення IC₅₀ кількох Прикладів in vitro в різних клітинних лініях

	Приклад	1	3	4	7	8	135
Клітинна лінія		IC ₅₀ [нМ]					
Астроцитотома	H4	30	25	47	44	50	
Молочна залоза	Hs 578T		29				
Еритролейкемія	HEL 92,1,7	20	25				
Гліобластома	DK-MG		21				
Легені	NCI-H1734	19	13	40	26	42	
Меланома	IGR-1	89	99				>100
Меланома	CHL-1		9				
Меланома	HMCB	19	26				13
Меланома	COLO741						1
Меланома	C32						15
Меланома	A-2058						24
Тератокарцинома яєчників	PA-1		22				

Дослідження 2

Вимірювання проліферації клітин

Антипроліферативну активність сполуки загальної формули (I) досліджували in vitro на ракових клітинах людини. З цією метою, 500 клітини, включаючи HeLa клітини, A2058 клітини, DU145 клітини, HMCB клітини, IGR37 клітини, NCIH1734 клітини, OSRC2 клітини або 750 клітини, включаючи CAL51 клітини, COLO741 клітини, DBTRG05MG клітини, DKMG клітини, G292CLONEA141B1 клітини, GB1 клітини, HEL клітини, HEL9217 клітини, JHUEM1 клітини, L3,3 клітини, LI7 клітини, TE4 клітини, або 1000 клітин, включаючи 8505C клітини, HUT78 клітини, NCIH1563 клітини, NCIH2122 клітини, NCIH2172 клітини, RVH421 клітини, SKMEL3 клітини, або 1500 клітин, включаючи C32 клітини, HS578T клітини, JHOM1 клітини, NCIH196 клітини, OVKATE клітини, висіювали у 384-лункові планшети з відповідною кількістю ростового середовища та інкубували при 37 °C протягом ночі. Через 24 години, клітини у тест планшеті обробляли сполуками загальної Формули (I) та інкубували при 37 °C протягом 72 годин. Сполуки додавали до клітин за допомогою дозатора HP D300 на 10 (або пізніший) - Стадії серіями розведень. Як контроль, клітини обробляли наповнювачем (ДМСО з кінцевою концентрацією 0,3 %). Через 72 години, клітини обробляли 20 мкл/лунку 50 % розчином CTG у PBS (Promega Cell Titer Glo (№ у каталогу G755B та G756B)) та інкубували при кімнатній температурі протягом 10 хв., та люмінесценцію вимірювали за допомогою VICTOR V (Perkin Elmer), для визначення життєздатності клітин наприкінці обробки. Вплив на ріст клітин у процентах та значення IC₅₀ визначали для кожної досліджуваної сполуки, використовуючи значення з необроблених лунок. Значення IC₅₀ розраховували, використовуючи 4-параметри сгладжування.

Таблиця 4

Антипроліферативні значення IC₅₀ кількох Прикладів in vitro в різних клітинних лініях

		№ Прикладу		
Приклад		135	146	265
Клітинна лінія		IC ₅₀ [нМ]		
Молочної залози, дуктальна карцинома	HS578T	33	20	116
Молочної залози NS	CAL51		37	
Цервікальний	HeLa	2	2	5
Гліома_астроцитом	DKMG	22	13	59
Аденокарцинома легень	NCIH1563	18		46
Аденокарцинома легень	NCIH2122		3	
Недрібноклітинна карцинома легень	H2172	38	37	101
Дрібноклітинна карцинома легень	H196	150	32	355
Меланома	A2058	38	25	96
Меланома	C32	58	52	132
Меланома	RVH421	140	47	262
Меланома	SKMEL3	5	3	10
Сквамозна карцинома стравоходу	TE4	15		41
Аденокарцинома яєчників	JHOM1		8	
NS підшлункової залози	L3,3	82	15	312
NS простати	DU145		14	

Таким чином, один аспект винаходу стосується застосування сполук Формули (I) для лікування раку мозку (зокрема, гліома, більш бажано, гліобластома, астроцитом), раку молочної залози (зокрема, дуктальна карцинома та аденокарцинома), цервікальний рак, ГМЛ (зокрема, еритролейкемія), рак легень (зокрема, НДРЛ аденокарцинома та ДРЛ), рак шкіри (зокрема, меланома), рак стравоходу (зокрема, сквамозна карцинома), рак яєчників (зокрема, тератокарцинома, аденокарцинома), рак підшлункової залози та рак простати.

Дослідження 3

Моделі ксенотрансплантації In vivo

Протиракову активність сполук Прикладів 135 та 146 досліджували на моделях миших ксенотрансплантатів людського раку. З цією метою, мишам підшкірно імплантували клітини пухлини. Коли пухлина досягала середнього розміру 20-40 мм² тварин розподіляли у групи лікування та контрольні групи (щонайменше n=10 тварин на групу), та обробку починали з наповнювача або відповідної сполуки (композиція: 90 % PEG400/10 % Етанол; шлях введення: перорально ("п.о."), орально). Об'єм для орального введення становив 10 мл/кг. У випадку введення двічі на добу, інтервал часу між прийманням дози становив 6-7 годин. Розмір пухлини та масу тіла вимірювали щонайменше щотижня. Площу пухлини визначали за допомогою електронного циркуля [довжина (мм) x ширина (мм)]. Експеримент завершували коли дослідження досягало заздалегіть визначеної точки, посилаючись на Німецькі та Європейські правила захисту прав тварин. Протипухлинна активність in vivo представлена співвідношенням Т/С наприкінці дослідження (лікування/контроль; середня маса пухлини групи лікування/середня маса пухлини контрольної групи) у Таблиці 8. Сполуку із значенням Т/С менше 0,5 розглядали як активну (тобто, ефективну). Статистичний аналіз здійснювали, використовуючи програмне забезпечення SigmaStat. Здійснювали однофакторний аналіз варіацій, та різниці із контролем порівнювали попарним порівнянням (спосіб Д'юна).

Сполуки Прикладів 135 та 146 показали потенційну протиракову ефективність у різних моделях ксенотрансплантатів людських пухлин під час монотерапії. Зокрема, сполуки Прикладу 135 та/або Прикладу 146 ефективно зменшували площу пухлини при цервікальному раку, тератокарциномі яєчників, ГМЛ та меланомі.

Таблиця 5

Протиракова активність сполуки Прикладу 135, сполуки Прикладу 146 та сполуки Прикладу 265 у різних моделях ксенотрансплантатів людського раку у мишей

Модель ксенотрансплантату	Клітинна лінія, виділена з пацієнта із	Приклад	Доза та графік	Т/С
IGR-37	Меланома	146	10 мг/кг 2QD п.о.	0,05*
IGR-37	Меланома	135	10 мг/кг 2QD п.о.	0,06*

HEL92,1,7	ГМЛ	146	40 мг/кг 2QD п.о.	0,08*
HeLa	Цервікальний рак	146	5 мг/кг 2QD п.о.	0,08*
A2058	Меланома	146	10 мг/кг 2QD п.о.	0,23*
PA-1	Тератокарцинома яєчників	146	20 мг/кг 2QD п.о.	0,49*
PA-1	Тератокарцинома яєчників	135	5 мг/кг 2QD п.о.	0,63
IGR-37	Меланома	265	10 мг/кг 2QD п.о.	0,27*

* $P < 0,05$ лікування проти контролю наприкінці дослідження

T/C = співвідношення середньої кінцевої маси пухлини групи лікування проти середньої кінцевої маси пухлини контрольної групи

Абревіатура 2QD означає двічі на добу, п.о. означає перорально або орально.

Дослідження 4

Спосіб інгібування ферменту PDE3A

Комерційно наявну систему сцинтиляційного аналізу зближення 3H-цАМФ, (SPA, Perkin Elmer) використовували для дослідження інгібування ферменту. Для визначення in vitro ефективності сполуки Прикладу на реагування PDE3A, 2 мкл розчину сполуки відповідного Прикладу у ДМСО (серій розведення) поміщали у лунки мікротитр-планшети (Isoplate-96/200W; Perkin Elmer). Додавали 50 мкл розведеного клітинного екстракту PDE3A з Sf9 клітин, що надекспресують людську повнодовжину PDE3A (SB Drug Discovery, UK) у буфері А (50 мМ Tris/HCl pH 7,5, 8,3 мМ MgCl₂, 1,7 мМ EDTA, 0,2 % BSA). Розведення клітинного екстракту PDE3A вибирали таким чином щоб кінетика реакції була лінійною та було поглинуто менше ніж 70 % субстрату (звичайне розведення 1:5000). Реакцію починали додаванням 50 мкл (0,025 мкCi) 1:2000 у буфері А w/o BSA розведеного субстрату [8-3H] аденозин 3', 5'-циклічний фосфат (1 мкCi/мкл; Perkin Elmer). Після інкубування при кімнатній температурі протягом 60 хв., реакцію зупиняли додаванням 25 мкл суспензії, що містила 18 мг/мл гранул сцинтиляційного зближення ітрію (Perkin Elmer) у воді. Мікротитр-планшети герметизували та вимірювали на сцинтиляторі Microbeta (PerkinElmer Wallac). Значення IC₅₀ визначали за допомогою сигмоїдальних кривих шляхом підставлення процентів активності PDE3A проти log концентрації сполуки.

Дослідження 5

Інгібування ферменту PDE3B

Комерційно наявну систему сцинтиляційного аналізу зближення 3H-цАМФ (SPA, Perkin Elmer) використовували для дослідження інгібування ферменту. Для визначення in vitro ефективності сполуки Прикладу на реагування PDE3A, 2 мкл розчину сполуки відповідного Прикладу у ДМСО (серій розведення) поміщали у лунки мікротитр-планшети (Isoplate-96/200W; Perkin Elmer). Додавали 50 мкл розведеного клітинного екстракту PDE3B з Sf9 клітин, що надекспресують людську повнодовжину PDE3B (SB Drug Discovery, UK) у буфері А (50 мМ Tris/HCl pH 7,5, 8,3 мМ MgCl₂, 1,7 мМ EDTA, 0,2 % BSA). Розведення клітинного екстракту PDE3A вибирали таким чином щоб кінетика реакції була лінійною та було поглинуто менше ніж 70 % субстрату (звичайне розведення 1:6000). Реакцію починали додаванням 50 мкл (0,025 мкCi) 1:2000 у буфері А w/o BSA розведеного субстрату [8-3H] аденозин 3', 5'-циклічний фосфат (1 мкCi/мкл; Perkin Elmer). Після інкубування при кімнатній температурі протягом 60 хв., реакцію зупиняли додаванням 25 мкл суспензії, що містила 18 мг/мл гранул сцинтиляційного зближення ітрію (Perkin Elmer) у воді. Мікротитр-планшети герметизували та вимірювали на сцинтиляторі Microbeta (PerkinElmer Wallac). Значення IC₅₀ визначали за допомогою сигмоїдальних кривих шляхом підставлення процентів активності PDE3B проти log концентрації сполуки.

Один аспект винаходу включає Сполуки формули (I), що ефективно інгібують проліферацію клітин пухлини із значенням IC₅₀ < 100 нм у, наприклад, клітинах HeLa, у той час як значення IC₅₀ для ферментативного PDE3A або PDE3B інгібування зазвичай було у > 2,5 рази більше, ніж значення IC₅₀ для проліферації клітин пухлини.

Інший аспект винаходу включає сполуки формули (I), які ефективно інгібують проліферацію клітин пухлини із значенням IC₅₀ < 100 нм у, наприклад, клітинах HeLa, у той час як значення IC₅₀ для ферментативного PDE3A або PDE3B інгібування зазвичай є > 10 раз більшими, ніж значення IC₅₀ для проліферації клітин пухлини.

Один аспект винаходу включає сполуки формули (I), які ефективно інгібують проліферацію клітин пухлини із значенням IC₅₀ < 100 нм у, наприклад, клітинах HeLa, у той час як значення IC₅₀ для ферментативного PDE3A або PDE3B інгібування зазвичай є > 30 раз більшими, ніж значення IC₅₀ для проліферації клітин пухлини.

Інгібування PDE3A та PDE3B

Приклад/Проміжна сполука	PDE3A IC ₅₀ [нМ]	PDE3B IC ₅₀ [нМ]
1	275	173
3	285	197
4	203	154
5	139	97
6	100	110
7	220	170
8	210	243
9	440	240
10	220	230
11	84	65
13	110	44
15	110	110
17	25	17
18	450	220
20	200	100
21	175	185
23	380	270
24	180	110
25-1	44	22
25-2	17	15
26	700	270
27	75	110
29	300	160
30	99	79
31	310	603
32	67	110
33	65	80
34	100	100
36	280	320
37	150	130
38	210	260
39	72	75
40	42	39
41	31	31
42	170	250
43	96	85
44	190	200
45	43	34
47	53	33
48	240	240
49	230	190
50	260	210
51	>1000	>1000
53	580	390
54	100	89
55	280	250
56	180	80
58	310	570
59	150	250
60	270	510
61	230	320
62	85	180
63	31	33
64	221	193

65	25	30
66	65	95
67	47	63
68	81	152
69	31	47
70	75	170
71	>1000	>1000
72	74	180
74	42	100
76	225	250
77	33	83
78	29	48
79	29	71
80	34	87
81	130	270
82	200	320
83	100	250
84	150	320
85	33	78
86	84	210
87	81	230
88	110	250
89	110	140
90	43	100
91	68	85
92	68	130
93	50	100
94	91	280
96	50	110
97	65	130
98	100	120
99	88	100
100	48	66
101	28	39
102	170	280
103	66	140
105	48	100
106	120	240
107	150	160
108	26	22
109	46	32
110	100	140
111	72	81
112	170	230
113	210	215
114	92	100
115	92	100
116	79	76
117	77	95
118	60	64
119	36	13
120	6	4
121	150	299
126	12	8
131	32	42
132	260	450
133	>1000	>1000
134	270	580
135	87	50

136	32	27
137	52	88
138	150	200
139	140	310
140	58	80
141	13	27
142	25	47
143	38	83
144	55	100
145	240	410
146	40	80
147	140	310
148	190	210
149	163	132
150	240	250
151	69	159
152	63	76
153	15	26
154	70	120
155	92	110
156	440	650
157	>1000	>1000
158	500	720
159	>1000	>1000
160	>1000	>1000
161	66	49
162	210	120
163	35	51
164	300	200
165	77	66
166	69	42
167	34	66
168	170	220
169	180	240
170	190	180
171	150	210
172	290	520
173	58	58
174	27	16
175	26	24
176	37	35
177	160	130
178	140	130
179	140	110
180	250	250
181	74	77
182	220	260
183	200	170
184	66	57
185	49	48
187	81	100
188	90	100
189	190	200
190	38	25
191	48	57
192	320	120
193	195	215
195	58	77
196	810	790

197	650	803
198	170	130
199	210	200
200	34	66
201	86	77
202	76	63
203	37	88
204	80	110
205	53	123
206	15	20
207	74	180
208	110	140
209	275	533
210	140	363
211	29	54
212	26	24
213	68	71
214	59	73
215	66	100
216	103	167
217	65	210
218	35	89
219	58	97
220	90	131
221	28	56
222	76	120
223	140	100
224	165	200
225	45	220
226	128	187
227	13	9
228	400	920
229	82	67
230	58	100
231	100	110
232	145	145
233	86	250
234	78	73
235	170	180
236	45	54
237	120	140
238	88	300
239	27	26
240	180	260
241	66	130
242	92	130
243	48	100
244	120	150
245	75	100
246	95	210
247	65	180
248	61	140
249	100	110
250	120	120
251	61	97
252	110	86
253	190	155
254	45	31
255	100	76

256	240	480
257	75	120
258	41	130
259	34	110
260	48	170
261	550	600
262	18	20
263	50	46
264	75	112
265	657	383
266	>1000	930
267	145	185
268	138	110
269	695	790
270	55	170
271	27	25
272	19	10
273	44	53
274	300	400
275	29	64
276	79	240
277	100	87
278	>1000	>1000
279	20	23
280	11	9
Проміжної сполуки 64	610	490
Проміжної сполуки 66	>1000	>1000
Проміжної сполуки 72	320	400
Проміжної сполуки 73	720	>1000
Проміжної сполуки 74	34	100
Проміжної сполуки 75	240	710
Проміжної сполуки 76	375	130
Проміжної сполуки 77	150	330
Проміжної сполуки 78	140	180
Проміжної сполуки 67	6	7
12	31	30
14	63	71
22	52	33
28	31	40
35	79	75
46	27	17
52	65	30
73	18	41
75	31	78
95	37	79
104	35	58
127	78	31
128	280	270
129	970	770
130	200	160
319	70	180
320	76	220
321	290	500
322	580	780
323	>280	>910
324	>1000	>1000
325	56	150
326	17	30
327	11	16

328	74	91
329	100	93

Дослідження 6

Спосіб для людських кріо-гепатоцитів:

Дослідження метаболічної стабільності *in vitro* у кріоконсервованих людських гепатоцитах (включаючи розрахунок печінкового *in vivo* кліренса крові (CL) та максимальної оральної біодоступності (Fmax))

Кріоконсервовані гепатоцити (наприклад, від компанії Celsis InVitroTechnologies) піддавали відтаюванню, промивали 45 мл попередньо підігрітого *in vitro* GRO HT середовища та центрифугували протягом 5 хв. при 50 тис. об./хв. Клітинний осад ресуспендували у 5 мл забуферного розчину Кребса-Хенселейта (КНВ). Життєздатність клітин визначали витеснення трипанового синього.

Для дослідження метаболічної стабільності клітини печінки розподіляли у WME, що містив 5 % FCS, у скляні колби густиною $1,0 \times 10^6$ життєздатних клітини/мл. Досліджувану сполуку додавали до кінцевої концентрації 1 мкм. Протягом інкубації, суспензії гепатоцитів постійно струшували при 580 об./хв. та ввідбирали аліквоти на 2, 8, 16, 30, 45 та 90 хв., до яких відразу ж додавали рівні об'єми холодного метанолу. Зразки заморожували при -20°C протягом ночі, після цього центрифугували протягом 15 хв. при 3000 об./хв., та супернатант аналізували на ВЕРХ-системі Agilent 1290 із виявленням РХМС/МС.

Період напівжиття досліджуваної сполуки визначали за допомогою графіка концентрація проти часу. З періоду напівжиття розраховували власні кліренси. Разом із додатковими параметрами печінковий кровоток, кількість клітини печінки *in vivo* та *in vitro*. Розраховували печінковий *in vivo* кліренс крові (CL) та максимальну оральну біодоступність (Fmax). Печінковий *in vivo* кліренс крові (CL) та максимальну оральну біодоступність (Fmax) розраховували, використовуючи наступні формули: $CL_{\text{власний}} [\text{мл}/(\text{хв} \cdot \text{кг})] = k_{el} [1/\text{хв.}] / ((\text{cellno}/\text{об'єм інкубування} [\text{мл}]) \cdot f_u, \text{inc}) \cdot (\text{cellno}/\text{маса печінки} [\text{г}]) \cdot (\text{питома маса печінки} [\text{г печінки}/\text{кг маси тіла}])$; $CL_{\text{крові ретельно струшена}} [\text{л}/(\text{год} \cdot \text{кг})] = (Q_H [\text{л}/(\text{год} \cdot \text{кг})] \cdot f_u, \text{крові} \cdot CL_{\text{власний}} [\text{л}/(\text{год} \cdot \text{кг})]) / (Q_H [\text{л}/(\text{год} \cdot \text{кг})] + f_u, \text{крові} \cdot CL_{\text{власний}} [\text{л}/(\text{год} \cdot \text{кг})])$; $F_{\text{max}} = 1 - CL_{\text{крові}}/Q_H$, та використовуючи наступні значення параметрів: печінковий кровоток - 1,32 л/год./кг людський; питома маса печінки - 21 г/кг маси тіла; клітини печінки *in vivo* - $1,1 \times 10^8$ клітини/г печінки, клітини печінки *in vitro* - $1,0 \times 10^6$ /мл; f_u , власний та f_u , крові брали як 1.

Таблица 7

Результати тесту людських кріо-гепатоцитів

Приклад	Fmax [%]	CL крові [л/год./кг]
1	82	0,24
3	70	0,39
4	100	<0,01
7	75	0,33
9	85	0,19
31	52	0,64
71	86	0,19
76	80	0,27
111	76	0,32
121	90	0,13
135	26	0,98
140	61	0,51
146	60	0,53
161	59	0,55
162	53	0,62
165	33	0,88
190	32	0,90
195	100	<0,01
198	67	0,44
199	29	0,94
203	54	0,61
224	74	0,35
256	95	0,07
260	35	0,86

265	61	0,51
267	80	0,27
268	78	0,30
269	69	0,41
270	100	<0,01
281	35	0,85

Дослідження 7

In vivo фармакокінетика у не-гризунів (наприклад, собак)

Для фармакокінетичних досліджень in vivo досліджувані сполуки вводили не-гризунам (наприклад, собакам породи Бігль жіночої статі) внутрішньовенно (в.в.) з дозуванням 0,1-1 мг/кг та внутрішньошлунково (в.ш.) із дозуванням 0,3-3 мг/кг, формульовані як розчини, використовуючи солюбілізатори, такі як, наприклад, PEG400 у добре переносимих кількостях, та які давали зазвичай як короткострокові інфузії (15 хв.).

Зразки крові відбирали через, наприклад, 2 хв., 8 хв., 15 хв., 30 хв., 45 хв., 1 год., 2 год., 4 год. 6 год., 8 год. та 24 год. після введення дози, з підшкірної вени лапи. Залежно від очікуваного періоду напівжиття, додаткові зразки відбирали у пізніші проміжки часу (наприклад, 48 год., 72 год.).

Для фармакокінетичних досліджень після внутрішньошлункового введення досліджувані сполуки вводили внутрішньошлункового надщесердце не гризунам (наприклад, собакам). Зразки крові відбирали через, наприклад, 2 хв., 8 хв., 15 хв., 30 хв., 45 хв., 1 год., 2 год., 4 год. 6 год., 8 год. та 24 год. після введення дози. Залежно від очікуваного періоду напівжиття, додаткові зразки відбирали у пізніші проміжки часу (наприклад, 48 год., 72 год.). Кров збирали у літій-гепаринові пробірки (Monovetten®, Sarstedt) та центрифугували протягом 15 хв. при 3000 об./хв. З супернатанту (плазма) відбирали маленькі аліквоти (наприклад, 100 мкл) та осаджували додаванням аліквот крижаного ацетонітрилу (наприклад, 400 мкл) та заморожували при -20 °C протягом ночі. Після цього зразки відтаювали та центрифугували при 3000 об./хв., 4 °C протягом 20 хв. Аліквоти супернатанта відбирали для аналітичного дослідження, використовуючи ВЕРХ-систему Agilent із виявленням РХМС/МС. Фармакокінетичні параметри розраховували за допомогою некомпартментного аналізу, використовуючи програмне забезпечення PK calculation.

Фармакокінетичні параметри отримані від профілю концентрація-час після в.в. введення: CLплазми: загальний кліренс плазми досліджуваної сполуки (у л/кг/год.); CLкрові: загальний кліренс крові досліджуваної сполуки: CLплазми*Ср/Cb (аббревіатура: CLp;) у л/кг/год.), де Ср/Cb означає співвідношення концентрації у плазмі та крові.

Фармакокінетичні параметри отримані від профілю концентрація-час після в.ш. введення: Cmax: максимальна концентрація у плазмі (у мг/л); Cmaxnorm: Cmax поділена на введену дозу (у кг/л); Tmax: проміжок часу коли спостерігали Cmax (у годинах). Параметри розраховували як від профілю концентрація-час в.в., так і в.ш. введення: AUCnorm: площа під кривою концентрація-час від t=0h до безкінечності (екстрапольовані) поділена на введену дозу (у кг*год./л); AUC(0-tlast)norm: площа під кривою концентрація-час від t=0h до останнього проміжку часу, коли концентрація у плазмі може бути виміряна, поділена на введену дозу (у кг*год./л); t1/2: граничний період напівжиття (у годинах); F: оральна біодоступність: AUCnorm після в.ш. введення поділена на AUCnorm після в.в. введення (у %).

Таблиця 8

Результати фармакокінетичного дослідження in vivo

Приклад	CLкрові собаки [л/год./кг]
3	2,39
31	0,49
135	0,49
146	2,84

Дослідження 8

In vivo фармакокінетичні дослідження у гризунів (наприклад, мишей)

Утримання та поводження з тваринами здійснювали дотримуючись Європейських та Німецьких інструкцій щодо Благополуччя Лабораторних Тварин. Тварини отримували їжу та воду без обмежень. Для розразування кількості циркулюючої сполуки у плазмі, первну дозу (1 - 100 мг/кг) орально вводили мишам жіночої статі NMRIну/ну віком 6-8 тижнів у розчиненій формі (n=3 миші на кожен проміжок часу).

Кров збирали у літій-гепаринові пробірки (Monovetten®, Sarstedt) та центрифугували протягом 15

хв. при 3000 об./хв. З супернатанту (плазма) відбирали маленькі аліквоти (наприклад, 100 мкл) та осаджували додаванням аліквот крижаного ацетонітрилу (наприклад, 400 мкл) та заморожували при -20 °C протягом ночі. Після цього зразки відтаювали та центрифугували при 3000 об./хв., 4 °C протягом 20 хв. Аліквоти супернатанта відбирали для аналітичного дослідження, використовуючи ВЕРХ-систему Agilent із виявленням РХМС/МС. Фармакокінетичні параметри розраховували за допомогою некомпартментального аналізу, використовуючи програмне забезпечення PK calculation.

Дослідження 9

Валідацію взаємодій PDE3A протеїну, викликаних PDE3A модулятором, здійснювали, використовуючи імуноосадження та імуноблотінг

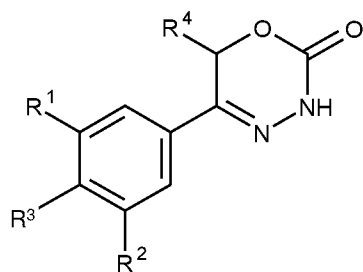
HeLa клітини трансфектували надекспресуючими ORF конструктами, що експресували V5-tagged SLFN12 або V5-tagged GFP. Експресійні конструкти ORF одержували від компанії TRC (clone IDs: TRCN0000468231, TRCN0000476272, ccsbBroad304_99997). Через 72 години після трансфекції, клітини обробляли 10 мкМ DHMDP або треквінзином протягом 4 годин, після чого піддавали лізису, використовуючи буфер для лізису ModRipa, та імуноосадженню PDE3A. Для кожного стану, 2 мг загального протеїну лізату інкубували із 1 мкг анти-PDE3A антитіла при 4° C протягом ночі, після чого додавали по 7,5 мкл мікрочастинок Протеїн А- та Протеїн G- (Life Technologies 10001D та 10003D) та інкубували протягом ще години. Мікрочастинок промивали та зв'язані протеїни елюювали 30 мкл LDS PAGE гелю завантажувального буферу. Вихід (~60 мкг загального протеїну лізату) та іон-парні продукти розчиняли у 4-12 % Тріс-гліцин PAGE гелях та піддавали імуноблотингу із анти-V5 антитілом (Life Technologies R96205, 1:5000), Bethyl анти-PDE3A антитілом (1:1000), та вторинними антитілами від LiCOR Biosciences (Cat. # 926-32210 та 926068021, кожен 1:10,000). Блоти промивали та відображували, використовуючи інфрачервоний формувач LiCOR Odyssey.

Інші варіанти втілення

З наведеного опису очевидно, що можливі варіації та модифікації винаходу, описаного у даному документі, для його пристосування до різноманітного використання та умов. Такі варіанти втілення також входять у рамки нижченаведеної формули винаходу.

Опис наведених елементів у будь-якому визначенні, наведеному у даному документі, включає визначення окремого елементу або комбінації (або підкомбінації) наведених елементів. Опис варіанту втілення, наведеного у даному документі, включає окремий варіант втілення або його комбінацію із будь-яким іншим варіантом втілення або його частинами.

1. Сполука формули (I)



, формула (I)

де

R¹ вибрано з наступних: атом водню, атом галогену, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та C₁-C₃-галоалкокси;

R² вибрано з наступних: атом водню та атом галогену;

R³ вибрано з наступних:

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: гідрокси, C₁-C₄-алкокси та 3-7-членний гетероциклоалкіл;

C₂-C₆-алкеніл, необов'язково заміщений C₁-C₄-алкокси;

C₃-C₉-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси;

C₅-C₉-циклоалкеніл, необов'язково заміщений гідрокси;

3-9-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O-, -S-, -S(O)-, S(O)₂ та -NR⁹-;

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково додатково містить місточкову групу, вибрану з -O-, -NR⁹-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -NR⁹-CH₂- та -CH₂-NR⁹-;

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1, 2 або 3 замісниками,

та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

оксо(=O)група;

ціано;

гідрокси;

C₁-C₃-алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;

C₁-C₃-галоалкіл;

C₁-C₃-алкокси;

C₁-C₃-галоалкокси;

C(O)NR⁵R⁶;

та NR⁵R⁶;

5-9-членний гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: оксо (=O), C₁-C₃-алкіл, -C(O)R⁵R⁶ та атом галогену;

арил, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галоалкокси та NR⁵R⁶;

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, ціано, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-гідроксіалкіл, C₁-C₃-алкокси, гідрокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є 4-піридилом;

та NR⁷R⁸;

R⁴ вибрано з наступних: атом водню та C₁-C₃-алкіл;

R⁵/R⁶ незалежно вибрані з наступних: атом водню, C₁-C₆-алкіл, -C₁-C₅-алкілен-O-C₁-C₅-алкіл, -C₁-C₅-алкілен-S-C₁-C₅-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл та C₃-C₅-гетероциклоалкіл;

R⁷/R⁸ незалежно вибрані з наступних: атом водню, за умови, що R⁷ = R⁸ = не є воднем,

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказаний замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену,

ціано,

гідрокси,

C(O)NR⁵R⁶,

NR⁵R⁶,

C₁-C₃-алкокси,

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з C₁-C₃-алкілу, оксо (=O), гідрокси та C₁-C₃-гідроксіалкілу;

3-7-членний гетероциклоалкіл, який необов'язково заміщено C₁-C₃-алкілом або оксо (=O);

гетероарил, який необов'язково заміщено C₁-C₃-алкілом;

-C₁-C₅-алкілен-O-C₁-C₅-алкіл;

-C₁-C₅-алкілен-S-C₁-C₅-алкіл;

-C₁-C₅-алкілен-NR⁵-C₁-C₅-алкіл;

C₃-C₆-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси; та

3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вказані замісники незалежно вибрано з наступних: C₁-C₃-алкіл та гідрокси;

R⁹ означає атом водню або C₁-C₃-алкіл, або зв'язок;

або її стереоізомер або сіль або їх суміш.

2. Сполука за п. 1,

де

R¹ вибрано з наступних: атом водню, атом галогену, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та C₁-C₃-галоалкокси;

R² вибрано з наступних: атом водню та атом галогену;

R³ вибрано з наступних:

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: гідрокси, C₁-C₄-алкокси та 3-7-членний гетероциклоалкіл;

C₂-C₆-алкеніл, необов'язково заміщений C₁-C₄-алкокси;

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси;

C₅-C₇-циклоалкеніл, необов'язково заміщений гідрокси;

3-7-членний гетероциклоалкіл, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з -O-, S(O)₂ та -NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

ціано;

гідрокси;

C₁-C₃-алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;

C₁-C₃-алкокси;

C(O)NR⁵R⁶ та

NR⁵R⁶;

5-7-членний гетероциклоалкіл, який містить гетероатом, вибраний з наступних: -O-, -S- та -NR⁹-, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: C₁-C₃-алкіл та атом галогену;

арил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси та NR⁵R⁶;

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, ціано, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

та NR^7R^8 ;

R^4 вибрано з наступних: атом водню та $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкіл;

R^5/R^6 незалежно вибрані з атома водню та $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілу;

R^7/R^8 незалежно вибрані з наступних:

атом водню, за умови, що $\text{R}^7 = \text{R}^8 =$ не є воднем,

$\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказані замісники незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

ціано;

гідрокси;

$\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$;

NR^5R^6 ;

$\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкокси;

$\text{C}_3\text{-C}_7$ -циклоалкіл, необов'язково додатково заміщений одним або двома замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкілу, оксо ($=\text{O}$), гідрокси та $\text{C}_1\text{-C}_3$ -гідроксіалкілу;

3-7-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та $-\text{NR}^9$ -, необов'язково додатково заміщений $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкілом;

гетероарил, необов'язково додатково заміщений $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкілом;

$\text{C}_3\text{-C}_7$ -циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси або $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкілом, та 3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вказані замісники незалежно вибрано з наступних: $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкіл та гідрокси;

R^9 означає атом водню або $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкіл, або зв'язок;

або її стереоізомер або сіль або їх суміш.

3. Сполука за п. 1,

де

R^1 вибрано з наступних: атом водню, атом галогену, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкіл, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -галоалкіл та $\text{C}_1\text{-C}_3$ -галоалкокси;

R^2 вибрано з наступних: атом водню та атом галогену;

R^3 вибрано з наступних:

$\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіл, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: гідрокси, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкокси та 3-7-членний гетероциклоалкіл;

$\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкеніл, необов'язково заміщений $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкокси;

$\text{C}_3\text{-C}_7$ -циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси;

$\text{C}_5\text{-C}_7$ -циклоалкеніл;

3-7-членний гетероциклоалкіл, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та $-\text{NR}^9$ -,

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково додатково заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

ціано;

гідрокси;

$\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;

$\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкокси та

$\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$;

5-7-членний гетероциклоалкіл, який містить гетероатом, вибраний з наступних: -O- та $-\text{NR}^9$ -, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкіл та атом галогену,

арил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкіл, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -галоалкіл та NR^5R^6 ;

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з

наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом; та NR⁷R⁸;

R⁴ вибрано з наступних: атом водню та C₁-C₃-алкіл;

R⁵/R⁶ незалежно вибрані з атома водню та C₁-C₆-алкілу;

R⁷/R⁸ незалежно вибрані з наступних:

атом водню, за умови, що R⁷ = R⁸ = не є воднем,

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказані замісники незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

ціано;

гідрокси;

NR⁵R⁶;

C₁-C₃-алкокси;

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково додатково заміщений одним або двома замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з C₁-C₃-алкілу, оксо (=O), гідрокси та C₁-C₃-гідроксіалкілу;

3-7-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-, необов'язково додатково заміщений C₁-C₃-алкілом;

гетероарил, необов'язково додатково заміщений C₁-C₃-алкілом;

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси або C₁-C₃-алкілом, та

3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вказані замісники незалежно вибрано з наступних: C₁-C₃-алкіл та гідрокси;

R⁹ означає атом водню або C₁-C₃-алкіл, або зв'язок;

або її стереоізомер або сіль або їх суміш.

4. Сполука за п. 1,

де

R¹ вибрано з наступних: атом водню, атом галогену, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та C₁-C₃-галоалкокси;

R² вибрано з наступних: атом водню та атом галогену;

R³ вибрано з наступних:

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: гідрокси, C₁-C₄-алкокси та 3-7-членний гетероциклоалкіл;

C₂-C₆-алкеніл, необов'язково заміщений C₁-C₄-алкокси;

C₄-C₆-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси;

C₅-C₇-циклоалкеніл;

3-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та -NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково додатково заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

ціано;

гідрокси;

C₁-C₃-алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;

5-6-членний гетероциклоалкіл, який містить гетероатом, вибраний з наступних: -O- та -NR⁹-, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: C₁-C₃-алкіл та атом галогену;

арил, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та NR⁵R⁶;

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси та NR⁵R⁶, за умови,

що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;
та NR^7R^8 ;
 R^4 вибрано з наступних: атом водню та C_1 - C_3 -алкіл;
 R^5/R^6 незалежно вибрані з атома водню та C_1 - C_6 -алкілу;
 R^7/R^8 незалежно вибрані з наступних:
атом водню, за умови, що $R^7 = R^8 =$ не є воднем,
 C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказані замісники незалежно вибрано з наступних:
атом галогену;
гідрокси;
 C_1 - C_3 -алкокси;
 C_3 - C_6 -циклоалкіл, необов'язково додатково заміщений одним або двома замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з C_1 - C_3 -алкілу та C_1 - C_3 -гідроксіалкілу;
4-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та $-NR^9$ -, необов'язково додатково заміщений C_1 - C_3 -алкілом;
гетероарил, необов'язково додатково заміщений C_1 - C_3 -алкілом;
 C_3 - C_6 -циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси або C_1 - C_3 -алкілом;
3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вказані замісники незалежно вибрано з наступних: C_1 - C_3 -алкіл та гідрокси, та
 R^9 означає атом водню або C_1 - C_3 -алкіл, або зв'язок;
або її стереоізомер або сіль або їх суміш.

5. Сполука за п. 1,
де
 R^1 вибрано з наступних: атом водню, атом галогену, C_1 - C_3 -алкіл та C_1 - C_3 -галоалкіл;
 R^2 вибрано з наступних: атом водню та атом галогену;
 R^3 вибрано з наступних:
 C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: гідрокси, C_1 - C_4 -алкокси та 3-7-членний гетероциклоалкіл;
 C_2 - C_6 -алкеніл, необов'язково заміщений C_1 - C_3 -алкокси;
 C_3 - C_7 -циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси;
 C_5 - C_6 -циклоалкеніл, необов'язково заміщений гідрокси;
3-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та $-NR^9$ -,
та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:
атом галогену;
оксо ($=O$);
ціано;
гідрокси;
 C_1 - C_3 -алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;
5-7-членний гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: C_1 - C_3 -алкіл та атом галогену;
арил, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C_1 - C_3 -алкіл, C_1 - C_3 -галоалкіл, C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_3 -галоалкокси та NR^5R^6 ;
моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, C_1 - C_3 -алкіл, ціано, C_1 - C_3 -галоалкіл, C_1 - C_3 -алкокси, гідрокси та NR^5R^6 , за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;
та NR^7R^8 ;

R^4 вибрано з наступних: атом водню та C_1 - C_3 -алкіл;
 R^5/R^6 незалежно вибрані з атома водню та C_1 - C_6 -алкілу;
 R^7/R^8 незалежно вибрані з наступних:
атом водню, за умови, що $R^7 = R^8 =$ не є воднем,
 C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказані замісники незалежно вибрано з наступних:
атом галогену,
ціано,
гідрокси,
 C_1 - C_3 -алкокси,
 C_3 - C_7 -циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з C_1 - C_3 -алкілу, гідрокси та C_1 - C_3 -гідроксіалкілу;
3-7-членний гетероциклоалкіл, який необов'язково заміщено C_1 - C_3 -алкілом; та гетероарил, необов'язково додатково заміщений C_1 - C_3 -алкілом;
 C_3 - C_6 -циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси, та
3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вказані замісники незалежно вибрано з наступних: C_1 - C_3 -алкіл та гідрокси,
 R^9 означає атом водню або C_1 - C_3 -алкіл, або зв'язок;
або її стереоізомер або сіль або їх суміш.

6. Сполука за п. 1, де
 R^1 вибрано з наступних: атом водню, атом галогену, C_1 - C_3 -алкіл та C_1 - C_3 -галоалкіл;
 R^2 вибрано з наступних: атом водню та атом галогену;
 R^3 вибрано з наступних:
3-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та $-NR^9$ -,
та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково додатково заміщений 1 або 2 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:
атом галогену;
гідрокси;
та C_1 - C_3 -алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;
арил, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси та C_1 - C_3 -галоалкіл;
моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену, C_1 - C_3 -алкіл, C_1 - C_3 -галоалкіл та NR^5R^6 , за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;
та NR^7R^8 ;
 R^4 вибрано з наступних: атом водню та C_1 - C_3 -алкіл;
 R^5/R^6 незалежно вибрані з атома водню та C_1 - C_3 -алкілу;
 R^7/R^8 незалежно вибрані з наступних:
атом водню, за умови, що $R^7 = R^8 =$ не є воднем,
 C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений 1 або 2, 3 або 4 замісниками, та вказані замісники незалежно вибрано з наступних:
атом галогену;
гідрокси;
 C_1 - C_3 -алкокси;
 C_3 - C_5 -циклоалкіл, необов'язково додатково заміщений одним або двома замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з C_1 - C_3 -алкілу та C_1 - C_3 -гідроксіалкілу;
5-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з -O- та $-NR^9$ -, необов'язково додатково заміщений C_1 - C_3 -алкілом,
гетероарил, необов'язково додатково заміщений C_1 - C_3 -алкілом;
 C_3 - C_6 -циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси або C_1 - C_3 -алкілом;

4-5-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вказані замісники незалежно вибрано з наступних: C₁-C₃-алкіл та гідрокси; та R⁹ означає атом водню або C₁-C₃-алкіл, або зв'язок; або її стереоізомер або сіль або їх суміш.

7. Сполука за п. 1,

де

R¹ вибрано з наступних: CF₃ та атом фтору;

R² означає атом водню;

R³ вибрано з наступних:

арил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з наступних: атом галогену та C₁-C₃-галоалкіл,

моноциклічний гетероарил, заміщений замісником, вибраним з наступних: C₁-C₃-галоалкіл та NR⁵R⁶;

та NR⁷R⁸;

R⁴ вибрано з наступних: атом водню та метил;

R⁵/R⁶ незалежно вибрані з атома водню та метилу;

R⁷/R⁸ незалежно вибрані з наступних:

атом водню, за умови, що R⁷ = R⁸ = не є воднем,

C₁-C₃-алкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 4 замісниками та вказані замісники незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, гідрокси та метокси,

або її стереоізомер або сіль або їх суміш.

8. Сполука за п. 1, вибрана з наступних:

5-[4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-3-фторфеніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,

5-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,

5-[4'-фтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,

5-[3-фтор-4-(морфолін-4-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,

5-[3-фтор-4-(4-фтор-4-метилпіперидин-1-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,

5-[3-фтор-4-(4-фторпіперидин-1-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,

5-(4'-фтор-2-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,

5-(3',4'-дифтор-2-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,

5-(4'-фтор-2,2'-диметилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,

5-[4-(3,6-дигідро-2Н-піран-4-іл)-3-метилфеніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,

5-[3-метил-4-(1Н-піразол-4-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,

5-[3-метил-4-(6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,

5-[3-метил-4-(піридин-3-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,

5-[3-метил-4-(піримідин-5-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,

5-(3'-фтор-2-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,

(рац)-6-метил-5-(3,4,5-трифторфеніл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,

(рац)-5-[3,5-дифтор-4-(морфолін-4-іл)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,

(рац)-5-{3,5-дифтор-4-[(2S)-2-метилморфолін-4-іл]феніл}-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,

(рац)-5-(4-бромфеніл)-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,

(рац)-6-метил-5-[4-(морфолін-4-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,

5-[3,5-дифтор-4-(морфолін-4-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,

2-(морфолін-4-іл)-5-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)бензонітрил,

3-хлор-2-(морфолін-4-іл)-5-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)бензонітрил,

5-{4-[2,6-диметилморфолін-4-іл]-3-фторфеніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,

(6S)-5-(3-фтор-4-морфолінофеніл)-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,

(6S)-5-(3,5-дифтор-4-морфолінофеніл)-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,

5-[4-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-фторфеніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,

[illegible]

5-[4-(азетидин-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(1-метил-1Н-бензімідазол-6-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(пентиламіно)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(1-метил-1Н-індазол-6-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4'-фтор-2-(трифторметокси)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[3-фтор-4-(6-фторпіридин-3-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[3-фтор-4-(3-метилпіридин-4-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[3-фтор-4-(2-метилпіридин-4-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(4'-аміно-2-фторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(2-фтор-2'-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(2'-хлор-2,4'-дифторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(циклопент-1-ен-1-іл)-3-фторфеніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(2'-етил-2-фторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[3-фтор-4-(6-метоксипіридин-3-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(2,4'-дифтор-3'-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(2-фтор-3'-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(2-фтор-4'-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(2-фторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(2-амінопіридин-4-іл)-3-фторфеніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(3'-аміно-2-фторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4'-(дифторметил)-2-фторбіфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[3-фтор-4-(піридин-4-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[3-фтор-4-(2-метилпіримідин-5-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[3-фтор-4-(2-метоксипіридин-4-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[3-фтор-4-(2-метилпіридин-3-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[3-фтор-4-(6-метилпіридин-3-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(2,2',4',5'-тетрафторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(2,2',3',4'-тетрафторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(2,2',5'-трифторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
2'-фтор-4'-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)біфеніл-4-карбонітрил,
5-(2'-аміно-2-фторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(3'-аміно-2-фтор--метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(2-фтор-3'-гідроксибіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(2-фтор-4'-гідроксибіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(2-фтор-2'-гідроксибіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(2,3',4'-трифторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[3-фтор-4-(піридин-3-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(2,2',3'-трифторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(2,3',5'-трифторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(2,2',4'-трифторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(2-фтор-2',4'-диметилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(2,3'-дифтор-4'-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(2,2'-дифторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(2,2',6'-трифторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(2-фтор-2'метоксибіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(2,3'-дифторбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[3-фтор-4-(4-метилпіридин-3-іл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(рац)-5-(3-фтор-4-морфолінофеніл)-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-6-метил-5-[4-(морфолін-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,

(6S)-5-[(3-хлор-4-(морфолін-4-іл)-5-(трифторметил)феніл)]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-5-[(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-5-[(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-хлор-3-(трифторметокси)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(4-хлор-3-метилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(рац)-6-метил-5-(4-морфоліно-3-(трифторметил)феніл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-{4-[1-метил-3-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-{3-(трифторметил)-4-[3-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл]феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(1-етил-1Н-піразол-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-{4-[циклопентил(метил)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-{4-[бутил(метил)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-5-[4'-фтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(циклопентиламіно)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[3'-фтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-метил-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-{4-[3-метоксипроп-1-ен-1-іл]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(рац)-5[4'-гідрокси-2-(трифторметил)-2',3',4',5'-тетрагідро[1,1'-біфеніл]-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(5,6-дигідро-2Н-піран-3-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(імідазо[1,2-а]піридин-6-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-{4-[3,3-диметилбут-1-ен-1-іл]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-{3-(трифторметил)-4-[5-(трифторметил)тіофен-3-іл]феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-{4-[1-(дифторметил)-1Н-піразол-4-іл]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(проп-1-ен-2-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(1-бензотіофен-2-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(2,5-дигідрофуран-3-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(циклопент-1-ен-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(1-етил-1Н-імідазол-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
3-метил-5-[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифторметил)феніл]тіофен-2-карбонітрил,
5-{4-[1-(пропан-2-іл)-1Н-піразол-4-іл]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(рац)-5-[4-(біцикло[2,2,1]гепт-2-ен-2-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[2'-фтор-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,

5-{3-(трифторметил)-4-[5-(трифторметил)тіофен-2-іл]феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(5-метилпіридин-2-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(5-фторпіридин-2-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(піридин-2-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[2'-(дифторметил)-2-фтор[1,1'-біфеніл]-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-(2,4'-дифтор-2'-метил[1,1'-біфеніл]-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
2'-фтор-2-метил-4'-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)[1,1'-біфеніл]-4-карбонітрил,
5-[4-(2-метилпроп-1-ен-1-іл)-3-(трифторметокси)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-5-[4-(2-амінопіридин-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-6-метил-5-[4-(піридин-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-6-метил-5-[4-(6-метилпіридин-3-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-5-[2'-фтор-4'-метил-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-6-метил-5-[2',4',5'-трифтор-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-6-метил-5-[2',3',4'-трифтор-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-5-[2',5'-дифтор-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
4'-[(6S)-6-метил-2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл]-2'-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-2-карбонітрил,
(6S)-5-[4-(1Н-індол-5-іл)-3-(трифторметил)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-5-[4'-гідрокси-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-5-[3'-гідрокси-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-5-[3'-аміно-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-5-[2',4'-дифтор-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-5-[3'-фтор-4'-метил-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-5-[2'-фтор-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-5-[2'-метокси-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-5-[3'-фтор-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-6-метил-5-[4-(4-метилпіридин-3-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-6-метил-5-[4-(3-метилпіридин-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-6-метил-5-[4-(2-метилпіридин-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,

(6S)-5-[4-(1H-індол-6-іл)-3-(трифторметил)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-5-[4-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-(трифторметил)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-5-[4'-метокси-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-6-метил-5-[4'-метил-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-5-{4-[1-(дифторметил)-1H-піразол-4-іл]-3-(трифторметил)-феніл}-6-метил-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-{4-[1-(дифторметил)-1H-піразол-4-іл]-3-(трифторметил)-феніл}-6-метил-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4'-фтор-2-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-{4-[1-(дифторметил)-1H-піразол-4-іл]-3-фтор-5-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-{3-(дифторметил)-4-[1-(дифторметил)-1H-піразол-4-іл]феніл}-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-6-метил-5-{4-[(морфолін-4-іл)метил]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-{4-[(морфолін-4-іл)метил]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[2-(дифторметил)-4'-фтор[1,1'-біфеніл]-4-іл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4'-хлор-2-(дифторметил)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[3-(дифторметил)-4-(6-метилпіридин-3-іл)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(циклопент-1-ен-1-іл)-3-(дифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[3-(дифторметил)-4-(1H-піразол-4-іл)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(3-гідрокси-3-метилазетидин-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(рац)-5-[4-{[3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-{4-[(оксан-4-іл)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-{[(цис/транс)-3-гідроксициклобутил]аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-{4-[(рац)-2,4-диметилазетидин-1-іл]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-{4-[(цис або транс)-2,4-диметилазетидин-1-іл]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-{[3,3,3-трифтор-2(S)-гідроксипропіл]аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-{4-[(2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-{[(транс)-4-гідроксициклогексил]аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-{4-[(циклопропілметил)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-{[(3-метилоксетан-3-іл)метил]аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-{4-[(3-метоксипропіл)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-({[(рац)-оксолан-2-іл]метил}аміно)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2H-1,3,4-оксадіазин-2-он,

5-[4-{[2(R)-2-гідроксипропіл]аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-{[(3R)-3-гідроксибутил]аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-{[(2S)-2-гідроксипропіл]аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-{[(1-гідроксициклобутил)метил]аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-{4-[(3-метилбутил)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-{4-[(2-метилпропіл)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-{4-[(2-метоксіетил)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-{4-[етил(метил)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(трет-бутиламіно)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-{[(2R)-оксолан-2-іл]метил}аміно]-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-{[(піразин-2-іл)метил]аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(4-гідроксипіперидин-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-{[(2S)-1-гідроксибутан-2-іл]аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(3-гідроксипіперидин-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (рацемічна суміш),
(рац)-1-[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифторметил)феніл]піперидин-3-карбоксамід,
5-{4-[(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-{[(1R,2R,4R)-біцикло[2,2,1]гептан-2-іл]аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-{4-[(3S)-3-гідроксипіролідин-1-іл]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(рац)-5-{4-[(2-гідрокси-3-метоксипропіл)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-{[(1-метил-1Н-піразол-5-іл)метил]аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-{[(1Н-піразол-3-іл)метил]аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-{[2-(1Н-піразол-1-іл)етил]аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
1-[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифторметил)феніл]піперидин-4-карбонітрил,
(рац)-5-{4-[(1-циклопропілетил)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(рац)-5-{4-[(2-етоксипропіл)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(рац)-5-{4-[(2-метоксипропіл)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(3-етоксіазетидин-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-{[(піримідин-2-іл)метил]аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-

оксадіазин-2-он,
5-[4-{{[(оксолан-3-іл)метил]аміно}}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (рацемічна суміш),
5-[4-{{[(2S)-4-гідроксибутан-2-іл]аміно}}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(рац)-5-[4-{{[(6-оксопіперидин-3-іл)метил]аміно}}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(рац)-5-[4-{{[(2,2-диметилциклопропіл)метил]аміно}}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-{{[1-(гідроксиметил)циклобутил]метил}аміно}}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-{4-[(2S)-2-(гідроксиметил)азетидин-1-іл]}-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
3-метил-1-[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифторметил)феніл]азетидин-3-карбонітрил,
5-[4-(3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(4-етил-4-гідроксипіперидин-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
4-[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифторметил)аніліно]бутаннітрил,
6-[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифторметил)феніл]-2-лямбда⁶-тіа-6-азаспіро[3,3]гептан-2,2-діон,
N²-[4-(2-оксо-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-5-іл)-2-(трифторметил)феніл]гліцинамід,
5-{4-[(3R)-3-гідроксипіролідин-1-іл]}-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-{4-[(2-метокси-2-метилпропіл)аміно]}-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-{{[(2S)-оксолан-2-іл]метил}аміно}}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-{4-[(2-етоксіетил)аміно]}-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-{{[(1S,2R)-2-гідроксициклопентил]аміно}}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-{4-[(оксетан-3-іл)аміно]}-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-{3-(дифторметил)-4-[1-(пропан-2-іл)-1Н-піразол-4-іл]феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[3-фтор-4-(морфолін-4-іл)-5-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-6-метил-5-{3-(трифторметил)-4-[3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(6S)-6-метил-5-{3-(трифторметил)-4-[4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(3-метоксипропіл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(2-метилпропіл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(3,3-диметилбутил)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-[4-(пропан-2-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(рац)-5-{4-[оксан-3-іл]}-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
(транс)-5-{4-[4-гідроксициклогексил]}-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он (транс ізомер),
(цис)-5-{4-[4-гідроксициклогексил]}-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
5-{4-[(2-аміноетил)аміно]}-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он -
сіль соляної кислоти,

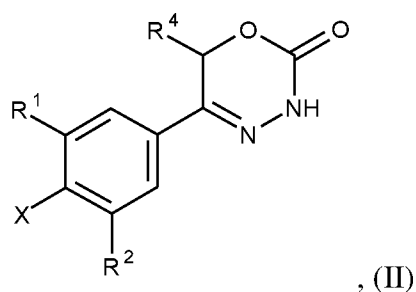
5-{4-[1-аміно-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-іл]-3-(трифторметил)-феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он - сіль соляної кислоти,
 5-[4-(метиламіно)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (6S)-6-метил-5-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-(2-гідроксипропан-2-іл)-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (6S)-5-[4-(3,3-дифторазетидин-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он та
 (6S)-5-[4-(3-гідрокси-3-метилазетидин-1-іл)-3-(трифторметил)-феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 або її стереоізомер або сіль або їх суміш.

9. Сполука за п. 8, вибрана з наступних:

5-[4'-фтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-(4'-фтор-2-метилбіфеніл-4-іл)-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4'-хлор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (6S)-5-{4-[1-(дифторметил)-1Н-піразол-4-іл]-3-(трифторметил)феніл}-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-[4-{[3,3,3-трифтор-2(S)-гідроксипропіл]аміно}-3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-{4-[(2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-{4-[(2-метоксіетил)аміно]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (6S)-5-[4'-фтор-2-(трифторметил)біфеніл-4-іл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 5-{4-[1-(дифторметил)-1Н-піразол-4-іл]-3-(трифторметил)феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 (6S)-5-[4-(2-амінопіридин-4-іл)-3-(трифторметил)феніл]-6-метил-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он та
 (6S)-6-метил-5-{3-(трифторметил)-4-[3-трифторметил-1Н-піразол-1-іл]феніл}-3,6-дигідро-2Н-1,3,4-оксадіазин-2-он,
 або її стереоізомер або сіль або їх суміш.

10. Спосіб одержання сполуки загальної формули (I) за будь-яким з пп. 1-8, що включає:
 або

стадію А взаємодії проміжної сполуки загальної формули (II):



в якій

X означає Cl, Br, I або відхідну групу, вибрану з (C₁-C₄-алкілсульфоніл)окси, (C₁-C₄-фторалкілсульфоніл)окси та (фенілсульфоніл)окси, де феніл, присутній у (фенілсульфоніл)окси, є необов'язково заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, кожен з яких незалежно вибрано з наступних: галоген, нітро, ціано, C₁-C₄-алкіл та C₁-C₄-алкокси;

R¹ вибрано з наступних: атом водню, атом фтору, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та C₁-C₃-галоалкокси;

R² вибрано з наступних: атом водню та атом фтору;

R⁴ вибрано з наступних: атом водню та C₁-C₃-алкіл;

в умовах сполучення, каталізованого перехідним металом, такого як сполучення Сузукі, сполучення Негіші, сполучення Кумада, сполучення Стілла, із борорганічною сполукою, вибраною з наступних:

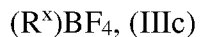
боронова кислота формули (IIIa)



бороновий естер формули



та тетрафторборатна сіль формули



де

R^x означає C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: гідрокси, C₁-C₄-алкокси, та 3-7-членний гетероциклоалкіл; бажано метил, необов'язково заміщений 3-7-членний гетероциклоалкіл;

C₂-C₆-алкеніл, необов'язково заміщений C₁-C₄-алкокси;

C₅-C₉-циклоалкеніл, необов'язково заміщений гідрокси;

3-9-членний гетероциклоалкіл, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з -O-, -S-, -S(O)-, S(O)₂ та -NR⁹-,

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково додатково містить місточкову групу, вибрану з -O-, -NR⁹-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -NR⁹-CH₂- та -CH₂-NR⁹-;

та вказаний гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних:

атом галогену;

оксо (=O) група;

ціано;

гідрокси;

C₁-C₃-алкіл, необов'язково додатково заміщений гідрокси;

C₁-C₃-галоалкіл;

C₁-C₃-алкокси;

C₁-C₃-галоалкокси;

C(O)NR⁵R⁶ та

NR⁵R⁶;

5-9-членний гетероциклоалкіл, який є частково ненасиченим та необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: оксо (=O), C₁-C₃-алкіл, -C(O)NR⁵R⁶ та атом галогену;

арил, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, гідрокси, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галоалкокси та NR⁵R⁶;

моно- або біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, та кожен замісник незалежно вибрано з наступних: атом галогену, C₁-C₃-алкіл, ціано, C₁-C₃-галоалкіл, C₁-C₃-алкокси, гідрокси та NR⁵R⁶, за умови, що вказаний моноциклічний гетероарил не є піридин-4-ілом;

R^y означає C₁-C₆-алкіл, або два залишки R^y разом означають C₂-C₆-алкілен, у присутності основи та каталізатора паладію, вибраного з наступних:

дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій, тетракістрифенілфосфінпаладій(0), паладій(II)

ацетат/трисциклогексилфосфін, трис(добензиліденацетон)дипаладій,

біс(дифенілфосфінфероценіл)паладій(II) хлорид, 1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-

іліден(1,4-нафтохінон)паладій димер, аліл(хлор)(1,3-димезитил-1,3-дигідро-2H-імідазол-2-

іліден)паладій, паладій(II) ацетат/дициклогексил(2',4',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфін,

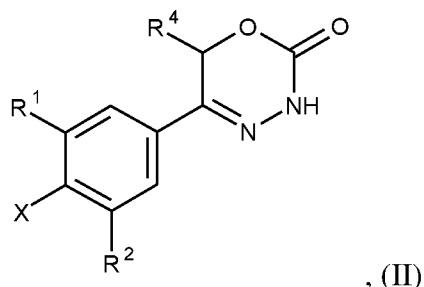
[1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) хлорид монодихлорметановий адукт, [1,1'-

біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II), хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-

триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладій(II), паладій (II) ацетат та (2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладій(II), та, необов'язково, додатковий ліганд,
або

вказаний спосіб включає

стадію В взаємодії проміжної сполуки загальної формули (II):



в якій

R⁴ має вищенаведене значення,

X є F або Cl, за умови, якщо X є Cl, R¹ або R² не є F; бажано X є F;

R¹ вибрано з наступних: атом водню, атом галогену, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та C₁-C₃-галоалкокси;

за умови, якщо X є Cl, R¹ не є атомом фтору;

R² вибрано з наступних: атом водню та атом галогену;

за умови, якщо X є Cl, R² не є атом фтору;

за умови, що щонайменше один з R¹ та R² має електроноакцепторний ефект;

R⁴ вибрано з наступних: атом водню та C₁-C₃-алкіл;

із відповідним аміном, необов'язково як вільна основа або як сіль, наприклад гідрохлорид, вибрана з HNR⁷R⁸ та циклічного аміну, що має один N-H як кільцевий атом, де вказаний циклічний амін вибрано з наступних: 3-9-членний гетероциклоалкан, частково ненасичений 3-9-членний гетероциклоалкан та гетероарен, що містить один N-H як кільцевий атом, відповідно,

в яких

R⁷/R⁸ незалежно вибрані з наступних:

атом водню, за умови, що R⁷ = R⁸ = не є воднем,

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказані замісники незалежно вибрано з наступних:

атом галогену,

ціано,

гідрокси,

C(O)NR⁵R⁶,

NR⁵R⁶,

C₁-C₃-алкокси,

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з C₁-C₃-алкілу, оксо (=O), гідрокси та C₁-C₃-гідроксіалкілу;

3-7-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений C₁-C₃-алкілом або оксо (=O),

гетероарил, необов'язково заміщений C₁-C₃-алкілом;

-C₁-C₅-алкілен-O-C₁-C₅-алкіл,

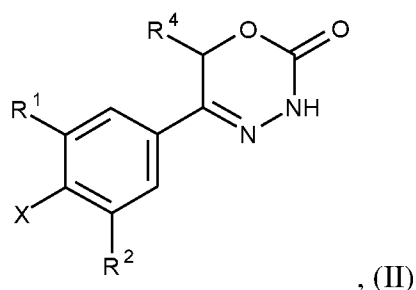
-C₁-C₅-алкілен-S-C₁-C₅-алкіл,

-C₁-C₅-алкілен-NR⁵-C₁-C₅-алкіл,

C₃-C₆-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси, та

3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками,

вказані замісники незалежно вибрано з наступних: C₁-C₃-алкіл та гідрокси,
 3-9-членний гетероциклоалкан, що містить один N-H як кільцевий атом, означає циклічний амін, що відповідає 3-9-членному гетероциклоалкілу, як визначено вище для R³, за умови, що він містить один N-H як кільцевий атом,
 частково ненасичений 3-9-членний гетероциклоалкан, що містить один N-H як кільцевий атом, означає циклічний амін, що відповідає частково ненасиченому 3-9-членному гетероциклоалкілу, як визначено вище для R³, за умови, що він містить один N-H як кільцевий атом, та
 гетероарен, що містить один N-H як кільцевий атом, означає циклічний амін, що відповідає гетероарилу, як визначено вище для R³, за умови, що він містить один N-H як кільцевий атом,
 необов'язково у присутності основи, та необов'язково у присутності інертного розчинника, та при температурі в діапазоні від кімнатної до 160 °C,
 або
 вказаний спосіб включає стадію C взаємодії проміжної сполуки загальної формули (II):



в якій

X є Cl, Br, I або відхідна група, вибрана з (C₁-C₄-алкілсульфоніл)окси, (C₁-C₄-фторалкілсульфоніл)окси та (фенілсульфоніл)окси, де феніл, наявний у (фенілсульфоніл)окси, є необов'язково заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, кожен з яких незалежно вибрано з наступних: галоген, нітро, ціано, C₁-C₄-алкіл та C₁-C₄-алкокси;

R¹ вибрано з наступних: атом водню, атом фтору, ціано, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-галоалкіл та C₁-C₃-галоалкокси;

R² вибрано з наступних: атом водню, атом фтору;

R⁴ вибрано з наступних: атом водню та C₁-C₃-алкіл;

з відповідним аміном, необов'язково як вільною основою або сіллю, наприклад гідрохлоридом, вибраним з HNR⁷R⁸ та циклічного аміну, що містить один N-H як кільцевий атом, де вказаний циклічний амін вибрано з наступних: 3-9-членний гетероциклоалкан, частково ненасичений 3-9-членний гетероциклоалкан та гетероарен, що містить один N-H як кільцевий атом, відповідно,

в яких

R⁷/R⁸ незалежно вибрані з наступних:

атом водню, за умови, що R⁷ = R⁸ = не є воднем,

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, та вказані замісники незалежно вибрано з наступних:

атом галогену, ціано, гідрокси, C(O)NR⁵R⁶, NR⁵R⁶,

C₁-C₃-алкокси,

C₃-C₇-циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, та вказані замісники незалежно вибрані з C₁-C₃-алкілу, оксо (=O), гідрокси та C₁-C₃-гідроксіалкілу;

3-7-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений C₁-C₃-алкілом або оксо (=O), гетероарил, який необов'язково заміщено C₁-C₃-алкілом;

-C₁-C₅-алкілен-O-C₁-C₅-алкіл,

-C₁-C₅-алкілен-S-C₁-C₅-алкіл,
-C₁-C₅-алкілен-NR⁵-C₁-C₅-алкіл,
C₃-C₆-циклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси, та
3-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, де
вказані замісники незалежно вибрано з наступних: C₁-C₃-алкіл та гідрокси,
3-9-членний гетероциклоалкан, що містить один N-H як кільцевий атом, означає циклічний
амін, що відповідає 3-9-членному гетероциклоалкілу, як визначено вище для R³, за умови,
що він містить один N-H як кільцевий атом,
частково ненасичений 3-9-членний гетероциклоалкан, що містить один N-H як кільцевий
атом, означає циклічний амін, що відповідає частково ненасиченому 3-9-членному
гетероциклоалкілу, як визначено вище для R³, за умови, що він містить один N-H як
кільцевий атом, та
гетероарен, що містить один N-H як кільцевий атом, означає циклічний амін, що відповідає
гетероарилу, як визначено вище для R³, за умови, що він містить один N-H як кільцевий
атом,
у присутності основи та каталізатора паладію, лагінду, в інертному розчиннику, та у
присутності інертного розчинника, та при температурі в діапазоні 60-160 °C, з одержанням
сполуки формули (I), використовуючи одну з зазначених стадій.

11. Спосіб одержання сполуки загальної формули (I) за п. 10,
що включає:
для сполуки (II): R¹ означає трифторметил та R² означає атом водню,
для стадії A:
використовують умови сполучення Сузукі, та каталізатор паладію означає хлор(2-
дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл][2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладій(II),
та ліганд означає 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфеніл, та/або
для стадії B:
два залишки R^y разом означають -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂- з утворенням пінакового естеру,
основа означає карбонат калію або ацетат калію, та/або
для стадії C:
каталізатор паладію означає трис(дибензиліденацетон)дипаладій(0), а ліганд означає 2-
(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл або 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-
бінафтален.

12. Фармацевтична композиція, що містить сполуку загальної формули (I) за будь-яким з пп.
1-9 та один або більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів.

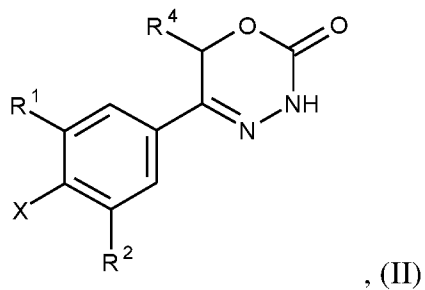
13. Фармацевтична комбінація, що містить:
- один або більше перших активних інгредієнтів, зокрема сполук загальної формули (I) за
будь-яким з пп. 1-9, та
- один або більше наступних активних інгредієнтів.

14. Застосування сполуки загальної формули (I) за будь-яким з пп. 1-9 для лікування або
профілактики гіперпроліферативного захворювання.

15. Застосування за п. 14, де гіперпроліферативне захворювання означає рак.

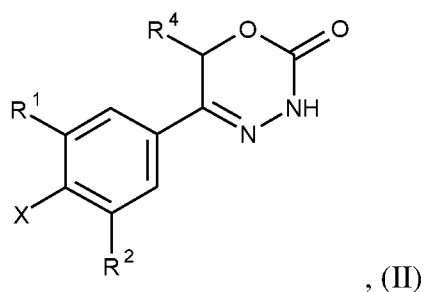
16. Застосування за п. 15, де рак означає рак мозку, рак молочної залози, цервікальний рак,
ГМЛ, рак легень, рак шкіри, карциному стравоходу, рак яєчників, рак підшлункової залози
та рак простати.

17. Сполука загальної формули (II):



в якій R^1 означає атом фтору або трифторметильну групу та R^2 означає атом водню або метильну групу, та R^4 має значення, як визначено для сполуки загальної формули (I) за будь-яким з пп. 1-9, та X означає атом фтору, атом хлору, атом бромю або атом йоду.

18. Застосування сполуки загальної формули (II)



в якій R^1 , R^2 та R^4 мають значення, як визначено для сполуки загальної формули (I) за будь-яким з пп. 1-7, та X означає атом фтору, атом хлору, атом бромю або атом йоду або відхідну групу, для одержання сполуки загальної формули (I) за будь-яким з пп. 1-7.