



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128787** (13) **C2**
(51) МПК (2024.01)**A61K 31/427** (2006.01)**C07D 471/04** (2006.01)**C07D 473/30** (2006.01)**C07D 487/04** (2006.01)

A61P 11/00

A61P 29/00

A61P 23/00

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

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2020 06589**
(22) Дата подання заявки: **18.03.2019**
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **24.10.2024**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **62/644,987, 62/676,057, 62/725,488, 62/812,806**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **19.03.2018, 24.05.2018, 31.08.2018, 01.03.2019**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву: **US, US, US, US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **27.01.2021, Бюл.№ 4**
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **23.10.2024, Бюл.№ 43**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2019/022659, 18.03.2019**

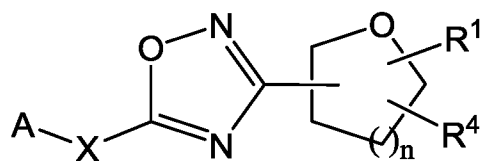
(72) Винахідник(и):
**Терретт Джек Александер (US),
Чень Хуейфень (US),
Константіно-Форже Леа (CA),
Ларуш-Готьє Робін (CA),
Лепіссьє Люк (CA),
Бомьє Франсіс (CA),
Дері Мартен (CA),
Гран-Метр Шанталь (CA),
Стуріно Клаудіо (CA),
Вольграф Метью (US),
Віллемур Елізія (US)**
(73) Володілець (володільці):
**Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ,
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel,
Switzerland (CH)**
(74) Представник:
Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр. №36
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
DATABASE REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, (2011-06-14), Database accession no. 1309344-12-4, CAS Registry Numbers 1309344-12-4, 1309341-59-0
DATABASE REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, (2011-06-13), Database accession no. 1309241-92-6, CAS Registry Numbers 1309241-92-6, 1309229-78-4, 1309175-14-1, 1309139-42-1, 1309120-22-6, 1309116-79-7
DATABASE REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, (2008-11-02), Database accession no. 1069804-72-3, CAS Registry numbers 1069804-72-3, 1069532-05-3
LAURIE B. SCHENKEL ET AL, Optimization of a Novel Quinazolinone-Based Series of Transient Receptor Potential A1 (TRPA1) Antagonists Demonstrating Potent in Vivo Activity // JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, (2016-03-24), vol. 59, no. 6, pages 2794 - 2809
WO 2018/162607 A1, 13.09.2018
WO 2017/060488 A1, 13.04.2017

(54) ІНГІБІТОРИ КАНАЛІВ З ТРАНЗИТОРНИМ РЕЦЕПТОРНИМ ПОТЕНЦІАЛОМ НА ОСНОВІ ОКСАДІАЗОЛІВ

UA 128787 C2

(57) Реферат:

Винахід стосується сполук формули I



та їх фармацевтично прийнятних солей, де A, X, R¹, R⁴ та n мають значення, такі як зазначено в даному описі. Крім того, представлений винахід стосується способів отримання та способів застосування сполук формули I, а також фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки. Сполуки можуть застосовуватися в лікуванні захворювань та станів, опосередованих TRPA1, таких як біль.

ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

Дана заявка заявляє пріоритет щодо попередньої заявки на [патент США No. 62/644987], поданої 19 березня, 2018, попередньої заявки на [патент США No. 62/676057], поданої 24 травня, 2018, попередньої заявки на [патент США No. 62/725488], поданої 31 серпня, 2018, та попередньої
 5 заявки на [патент США No. 62/812806], поданої 1 березня, 2019, зміст яких є включеним в повному обсязі в представлену заявку у вигляді посилання.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Представлений винахід стосується сполук оксадіазолу, їх отримання, фармацевтичних композицій, які їх містять, та їх застосування як антагоністів катіонних каналів, які діють за
 10 механізмом транзиторного рецепторного потенціалу [англ. TRP, Transient Receptor Potential].

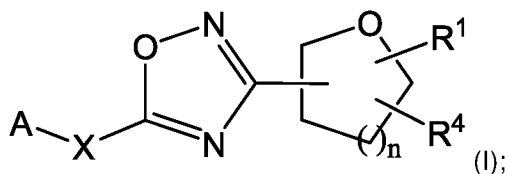
ПОПЕРЕДНІЙ РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Канали TRP являють собою клас іонних каналів, розташованих в цитоплазматичній мембрані різних типів клітин людини (та інших тварин). Існує щонайменше 28 відомих каналів TRP людини, які підрозділяються на низку родин або груп, ґрунтуючись на гомології та функції
 15 послідовностей. Катіонний канал з транзиторним рецепторним потенціалом, підродина А, член 1 (TRPA1), являє собою неселективний катіонний провідний канал, який модулює мембранний потенціал через потік натрію, калію та кальцію. Було показано, що експресія TRPA1 в більшій мірі проявляється в нейронах ганглія задніх корінців спинного мозку та периферичних сенсорних нервах людини. У людини TRPA1 активується низкою реакційноздатних сполук, таких
 20 як акролеїн, алілізотіоціанат, озон, та нереакційноздатних сполук, таких як нікотин та ментол, та в зв'язку з цим вважають, що він виконує функцію хімічного сенсора (хемосенсора).

Багато відомих агоністів TRPA1 мають подразнюючу дію та викликають біль, подразнення та нейрогенне запалення у людини та інших тварин. Внаслідок цього можливим було б очікувати, що антагоністи TRPA1 або агенти, які блокують біологічну дію активаторів TRPA1, можуть
 25 застосовуватись в лікуванні таких захворювань, як астма та її загострення, хронічний кашель та пов'язані з ним захворювання, а також в лікуванні гострого та хронічного болю. Крім того, недавно було показано, що продукти пошкодження тканин та окислювального стресу (наприклад, 4-гідроксинафталаль та споріднені сполуки) активують канал TRPA1. Дане відкриття дає додаткове підґрунтя доцільності застосування низькомолекулярних антагоністів TRPA1 в
 30 лікуванні захворювань, пов'язаних з пошкодженням тканин, окислювальним стресом та скороченням гладкої мускулатури бронхів, таких як астма, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ, англ. COPD), професійна бронхіальна астма та вірусне запалення легень. Більш того, недавно отримані дані продемонстрували кореляцію між активацією каналів TRPA1 та підвищеним сприйняттям болю [Kosugi et al., J. Neurosci. 27, (2007) 4443-4451; Kremayer et al.,
 35 Neuron 66 (2010) 671-680; Wei et al., Pain 152 (2011) 582-591; Wei et al., Neurosci. Lett. 479 (2010) 253-256], що забезпечує ще одне обґрунтування доцільності застосування низькомолекулярних інгібіторів TRPA1 в лікуванні больових розладів.

СУТЬ ВИНАХОДУ

Відповідно до деяких варіантів здійснення, передбаченою є сполука формули (I), її
 40 стереоізомери, таутомери та солі:



де:

45 А являє собою заміщений або незаміщений 6–6 анельований біциклічний гетероарил; заміщений або незаміщений 5–6 анельований біциклічний гетероарил; або заміщений та незаміщений 6–5 анельований біциклічний гетероарил;

Х являє собою зв'язок; C₁₋₄алкілен; -O-; -S-; -SO₂-; або -N(R^a)-;

n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

50 R^a являє собою H або C₁₋₆алкіл, який може бути незаміщеним або заміщеним одним або більше атомами галогена;

R¹ являє собою H; або C₁₋₆алкіл; і

R⁴ являє собою заміщений або незаміщений феніл; заміщений або незаміщений гетероарил; або заміщений або незаміщений нафтил;

55 або R¹ та R⁴ разом можуть утворювати незаміщений або заміщений C₃₋₆циклоалкіл, анельований із заміщеним або незаміщеним фенілом; заміщеним або незаміщеним

гетероарилом; або заміщеним або незаміщеним нафтилом.

Відповідно до інших варіантів здійснення, передбаченими є наступні сполуки, їх стереоізмери та фармацевтично прийнятні солі.

Деякі інші варіанти здійснення передбачають фармацевтичні композиції, що містять описану вище сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, та фармацевтично прийнятні носій, розріджувач або допоміжну речовину.

Деякі інші варіанти здійснення передбачають сполуку, таку як описано вище, або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування в терапії лікарськими засобами.

Деякі інші варіанти здійснення передбачають сполуку, таку як описано вище, або її фармацевтично прийнятну сіль для лікування або профілактики респіраторного розладу.

Деякі інші варіанти здійснення передбачають сполуку, таку як описано вище, або її фармацевтично прийнятну сіль для отримання лікарського засобу для лікування або профілактики респіраторного розладу.

Деякі інші варіанти здійснення передбачають спосіб лікування респіраторного розладу у ссавців, який включає введення ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки, такої як описано вище, або її фармацевтично прийнятної солі.

Деякі інші варіанти здійснення передбачають сполуку, таку як описано вище, або її фармацевтично прийнятну сіль для модулювання активності TRPA1.

Деякі інші варіанти здійснення передбачають сполуку, таку як описано вище, або її фармацевтично прийнятну сіль для лікування або профілактики захворювання або стану, опосередкованого активністю TRPA1.

Деякі інші варіанти здійснення передбачають застосування сполуки, такої як описано вище, або її фармацевтично прийнятної солі для отримання лікарського засобу для лікування або профілактики захворювання або стану, опосередкованого активністю TRPA1.

Деякі інші варіанти здійснення передбачають спосіб модулювання активності TRPA1, який включає контактування TRPA1 зі сполукою, такою як описано вище, або її фармацевтично прийнятною сіллю.

Деякі інші варіанти здійснення передбачають спосіб лікування захворювання або стану, опосередкованого активністю TRPA1, у ссавців, який включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки, такої як описано вище, або її фармацевтично прийнятної солі ссавцю.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Визначення

Якщо не зазначено інше, наступні конкретні терміни та фрази, які використовуються в розділах Опис та Формула винаходу, визначаються наступним чином.

Терміни "фрагмент" та "замісник" стосуються атому або групи хімічно зв'язаних атомів, які є приєднаними до іншого атому або молекули використовуючи одного або більше хімічних зв'язків, утворюючи за рахунок цього частину молекули.

Термін "заміщений" стосується заміщення щонайменше одного атома водню сполуки або фрагмента іншим замісником або фрагментом. Приклади таких замісників включають, але не обмежуються цим, галоген, -ОН, -CN, оксо, алкокси, алкіл, алкілен, арил, гетероарил, галогеналкіл, галогеналкокси, циклоалкіл та гетероцикл. Наприклад, термін "алкіл, заміщений галогеном" стосується випадку, коли один або більше атомів водню алкілу (як визначено нижче) є заміщеними одним або більше атомами галогена (наприклад, трифторметил, дифторметил, фторметил, хлорметил тощо).

Термін "алкіл" стосується аліфатичного насиченого вуглеводного фрагмента з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 20 атомів вуглецю. Відповідно до конкретних варіантів здійснення, алкіл містить від 1 до 10 атомів вуглецю. Відповідно до конкретних варіантів здійснення, алкіл містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Алкільні групи необов'язково можуть бути незалежно заміщені одним або більше замісниками, описаними в контексті даного винаходу.

Термін "алкілен", як використовується в контексті даного винаходу, стосується лінійного або розгалуженого насиченого двовалентного вуглеводного радикалу, що містить від одного до дванадцяти атомів вуглецю, та відповідно до іншого варіанту здійснення, від одного до шести атомів вуглецю, де алкіленовий радикал може бути необов'язково незалежно заміщений одним або більше замісниками, описаними в даному контексті. Приклади включають, але не обмежуються цим, метилен, етилен, пропілен, 2-метилпропілен, пентилен тощо.

Термін "алкенілен" стосується двовалентного вуглеводного радикалу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить від двох до восьми атомів вуглецю (C_{2-8}) з щонайменше одним центром ненасиченості, тобто подвійним вуглець-вуглець зв'язком, де алкеніленовий

радикал може бути необов'язково заміщеним. Приклади включають, але не обмежуються цим, етиленілен або вінілен ($-\text{CH}=\text{CH}-$), аліл ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$) тощо.

Термін "алкокси" означає групу формули $-\text{O}-\text{R}'$, де R' являє собою алкільну групу. Алкоксильні групи можуть бути необов'язково незалежно заміщені одним або більше

5 замісниками, описаними в даному контексті. Приклади алкоксильних фрагментів включають метокси, етокси, ізопропокси та трет-бутокси.

"Арил" означає циклічний ароматичний вуглеводневий фрагмент, що містить моно-, бі- та трициклічне ароматичне кільце, що складається з від 5 до 16 атомів вуглецю в кільці. Біциклічні арильні кільцеві системи включають анельовані біциклічні системи, що містять два

10 анельованих п'ятичленних арильних кільця (які позначаються як 5-5), що містять п'ятичленне арильне кільце та анельоване шестичленне арильне кільце (які позначаються як 5-6 та 6-5), та що містять два анельованих шестичленних арильних кільця (які позначаються як 6-6). Арильна група може бути необов'язково заміщена, як зазначено в даному контексті. Приклади арильних фрагментів включають, але не обмежуються цим, феніл, нафтил, фенантрин, флуореніл,

15 инденіл, пенталеніл, азуленіл тощо. Термін "арил" також включає частково гідрогеновані похідні циклічного ароматичного вуглеводневого фрагмента за умови, що щонайменше одне кільце циклічного ароматичного вуглеводневого фрагмента є ароматичним, при цьому кожне з них є необов'язково заміщеним.

Термін "гетероарил" означає ароматичну гетероциклічну моно-, бі- або трициклічну кільцеву систему, що містить від 5 до 16 кільцевих атомів, що включає 1, 2, 3 або 4 гетероатома, вибраних з N, O та S, при цьому останні атоми в кільці являють собою вуглець. Відповідно до деяких аспектів, моноциклічні гетероарильні кільця можуть бути 5-6 членними. Біциклічні гетероарильні кільцеві системи включають анельовані біциклічні системи, що містять два

25 анельованих п'ятичленних гетероарильних кільця (які позначаються як 5-5), що містять п'ятичленне гетероарильне кільце та анельоване шестичленне гетероарильне кільце (які позначаються як 5-6 та 6-5), та що містять два анельованих шестичленних гетероарильних кільця (які позначаються як 6-6). Гетероарильна група може бути необов'язково заміщена, як зазначено в даному контексті. Приклади гетероарильних фрагментів включають піроліл, фураніл, тієніл, імідазоліл, оксазоліл, тiazоліл, триазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, тетразоліл,

30 піридиніл, піразиніл, піразоліл, піридазиніл, піримідиніл, триазиніл, ізоксазоліл, бензофураніл, ізотіазоліл, бензотієніл, індоліл, ізоіндоліл, ізобензофураніл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензоізоксазоліл, бензотіазоліл, бензоізотіазоліл, бензоксадіазоліл, бензотіадіазоліл, бензотриазоліл, пуриніл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл або хіноксалініл.

Терміни "атом галогену", "галоген" та "галогід", які можуть вживатися як синоніми, стосуються

35 таких замісників, як фтор, хлор, бром або йод.

Термін "галогеналкіл" означає алкільну групу, в якій один або більше атомів водню алкільної групи є заміщеним однаковими або різними атомами галогену, зокрема, атомами фтору. Приклади галогеналкілу включають монофтор-, дифтор- або трифторметил, -етил або -пропіл, наприклад, 3,3,3-трифторпропіл, 2-фторетил, 2,2,2-трифторетил, фторметил, дифторметил або

40 трифторметил.

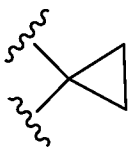
Термін "гетероалкіл" означає лінійний або розгалужений алкільний ланцюг, як зазначено в даному контексті, що містить від 2 до 14 атомів вуглецю, від 2 до 10 атомів вуглецю або від 2 до 6 атомів вуглецю в ланцюгу, один або більше з яких є заміщеним на гетероатом, вибраний з S, O, P та N. Необмежуючі приклади гетероалкілів включають прості алкілові ефіри, вторинні та

45 третинні алкіламіни, аміді та алкілсульфіди.

"Циклоалкіл" означає насичений або частково ненасичений карбоциклічний фрагмент, що містить моно-, бі- (включаючи біциклічне з внутрішнім мосточком) або трициклічне кільце з від 3 до 10 атомами вуглецю в кільці. Циклоалкільний фрагмент може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками. Відповідно до конкретних варіантів здійснення, циклоалкіл

50 містить від 3 до 8 атомів вуглецю (тобто (C_3-C_8) циклоалкіл). Відповідно до інших конкретних варіантів здійснення, циклоалкіл містить від 3 до 6 атомів вуглецю (тобто (C_3-C_6) циклоалкіл). Приклади циклоалкільних фрагментів включають, але не обмежуються цим, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, та їх частково ненасичені (циклоалкенільні) похідні (наприклад, циклопентеніл, циклогексеніл та циклогептеніл), біцикло[3,1,0]гексаніл, біцикло[3,1,0]гексеніл, біцикло[3,1,1]гептаніл та біцикло[3,1,1]гептеніл.

55 Циклоалкільний фрагмент може бути приєднаним "спіроциклоалкільним" способом, як,



наприклад, “спіроциклопропіл”:

“Гетероцикл” або “гетероцикліл” стосується 4-, 5-, 6- та 7-членного моноциклічного, 7-, 8-, 9- та 10-членного біциклічного (включаючи біциклічний з внутрішнім містком) або 10-, 11-, 12-, 13-, 14- та 15-членного біциклічного гетероциклічного фрагменту, що є насиченим або частково ненасиченим, та що містить один або більше (наприклад, 1, 2, 3 або 4) гетероатомів, вибраних з кисню, азота та сірки, в кільці, при цьому останні атоми в кільці являють собою вуглець. Відповідно до деяких аспектів, гетероцикл являє собою гетероциклоалкіл. Відповідно до конкретних варіантів здійснення, гетероцикл або гетероцикліл стосується 4-, 5-, 6- або 7-членного гетероциклу. Будучи атомами кільця гетероцикла, азот або сірка також можуть мати окиснену форму, азот при цьому може бути заміщений однією або більше (C₁-C₆)алкільними групами. Гетероцикл може бути приєднаний до своєї бокової групи будь-яким гетероатомом або атомом вуглецю, що призводить до стабільної структури. Будь-який з кільцевих атомів гетероцикла може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, описаними в даному контексті. Приклади таких насичених або частково ненасичених гетероциклів включають, але не обмежуються цим, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, піролідініл, піролідоніл, піперидиніл, піролініл, тетрагідрокінолініл, тетрагідроізохінолініл, декагідрокінолініл, оксазолідиніл, піперазиніл, діоксаніл, діоксоланіл, діазепіл, тіазепіл, оксазепіл, морфолініл та хінуклідиніл. Термін «гетероцикл» також включає групи, в яких гетероцикл є анельованим з одним або більше арильними, гетероарильними або циклоалкільними кільцями, такими як індолиніл, 3Н-індоліл, хроманіл, азабіцикло[2,2,1]гептаніл, азабіцикло[3,1,0]гексаніл, азабіцикло[3,1,1]гептаніл, октагідроіндоліл або тетрагідрокінолініл.

Термін “анельований біциклічний” стосується кільцевої системи, що містить два анельованих кільця, включаючи циклоалкіл та гетероциклоалкіл з внутрішнім містком, як визначено будь-де в даному документі. Кожне з кілець незалежно являє собою арил, гетероарил, циклоалкіл та гетероцикл. Відповідно до деяких аспектів, кожне з кілець незалежно являє собою C₅₋₆арил, 5-6-членний гетероарил, C₃₋₆циклоалкіл та 4-6-членний гетероцикл. Необмежуючі приклади анельованих біциклічних кільцевих систем включають C₅₋₆арил-C₅₋₆арил, C₅₋₆арил-4-6-членний гетероарил та C₅₋₆арил-C₅₋₆циклоалкіл.

Термін “анельований трициклічний” означає кільцеву систему, що містить три анельованих кільця. Кожне з кілець незалежно являє собою арил, гетероарил, циклоалкіл та гетероцикл. Відповідно до деяких аспектів, кожне з кілець незалежно являє собою C₅₋₆арил, 5-6-членний гетероарил, C₃₋₆циклоалкіл та 4-6-членний гетероцикл. Необмежуючий приклад анельованої трициклічної кільцевої системи являє собою C₃₋₆циклоалкіл-C₃₋₆циклоалкіл-C₅₋₆арил, наприклад, C₃₋₆циклоалкіл-C₅₋₆циклоалкіл-C₆-арил.

Якщо не зазначено інше, термін “водень” або “гідро” стосується фрагменту, який є атомом водню (-H), а не молекулою H₂.

В описі в даному контексті, якщо є різнобіжність між зображеною структурою та назвою, яка надається даній структурі, зображена структура є переважною. Крім того, якщо стереохімія структури або частини структури не є позначеною, наприклад, жирними клиновидними або пунктирними лініями, структуру або частину структури слід інтерпретувати, як таку, що охоплює всі її стереоізомери. Однак в деяких випадках, за наявності більше одного хірального центра, для полегшення опису відносної стереохімії структура та назва можуть бути представлені у вигляді окремих енантіомерів.

Якщо не зазначено інше, термін “сполука конкретної формули” або “сполука формули”, або “сполуки конкретної формули”, або “сполуки формули” стосується будь-якої сполуки, вибраної з такого виду сполук, як ті, що визначені формулою (включаючи будь-яку фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір будь-якої такої сполуки, якщо не зазначено інше).

Термін “фармацевтично прийнятні солі” стосується солей, які зберігають біологічну ефективність та властивості вільних основ або вільних кислот та не є небажаними з біологічної або іншої точок зору. Як використовується в даному контексті, “фармацевтично прийнятний” стосується носія, розріджувача або допоміжної речовини, які є сумісними з іншими інгредієнтами композиції та не завдають шкоди їх реципієнту. Солі можуть бути утворені з неорганічними кислотами, такими як гідрохлоридна кислота, гідробромідна кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота тощо, переважно, з гідрохлоридною кислотою, та органічними кислотами, такими як оцтова кислота, пропіонова кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, щавелева кислота, малеїнова кислота, маленова кислота, саліцилова

кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, корична кислота, мигдалева кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, п-толуолсульфокислота, N-ацетилцистеїн тощо. Крім того, солі можуть бути отримані додаванням неорганічної або органічної основи до вільної кислоти. Солі, отримані з неорганічної основи, включають, але не обмежуються цим, солі натрію, калію, літію, амонію, кальцію, та магнію, тощо. Солі, отримані з органічних основ, включають, але не обмежуються цим, солі первинних, вторинних та третинних амінів, заміщених амінів, включаючи природні заміщені аміни, циклічних амінів та основних іонообмінних смол, таких як смоли на основі ізопропіламіна, триметиламіна, діетиламіна, триетиламіна, трипропіламіна, етанолламіна, лізіна, аргініна, N-етилпіперидина, піперидина, поліамінові смоли тощо.

Сполуки за представленим винаходом можуть бути в формі фармацевтично прийнятних солей. Інший варіант здійснення передбачає фармацевтично неприйнятні солі сполуки формули I, які можуть застосовуватись як проміжні продукти для виділення або очистки сполуки формули I. Сполуки за представленим винаходом також можуть бути в формі фармацевтично прийнятних складних ефірів (тобто метилових та етилових складних ефірів кислот формули I, що використовуються як проліки). Сполуки за представленим винаходом також можуть бути сольватованими, тобто гідратованими. Сольватація може відбуватися під час виробничого процесу або може відбуватися, наприклад, внаслідок гігроскопічних властивостей початково безводної сполуки формули I.

Сполуки, що мають однакову молекулярну формулу, але відрізняються характером або розташуванням атомів молекули в просторі, називають "ізомерами." Ізомери, що відрізняються розташуванням атомів в просторі, називають "стереоізомерами." Діастереомери являють собою стереоізомери з протилежною конфігурацією на одному або більше хіральних центрах, що не є енантіомерами. Стереоізомери, що несуть один або більше асиметричних центрів та є неспівпадаючим при накладанні дзеркальним відображенням один одного, називаються "енантіомерами." Якщо сполука має декілька асиметричних центрів, наприклад, якщо атом вуглецю є зв'язаним з чотирма різними групами, може існувати пара енантіомерів. Енантіомер може бути охарактеризований абсолютною конфігурацією його асиметричного центра та описаний за правилами R- та S-секвенування Кана-Інгольда-Прелога або використовуючи способу, за яким молекула обертає площину поляризованого світла, та, відповідно, позначається як правообертаючий або лівообертаючий (тобто (+) або (-)) ізомер. Хіральна сполука може існувати у вигляді окремого енантіомера або у вигляді суміші енантіомерів. Суміш, що містить рівні частини енантіомерів, називають "рацемічною сумішшю". Відповідно до деяких варіантів здійснення, сполука є збагаченою щонайменше приблизно на 90 мас.% одним діастереомером або енантіомером. Відповідно до інших варіантів здійснення, сполука є збагаченою щонайменше приблизно на 95%, 98% або 99 мас.% одним діастереомером або енантіомером.

Деякі сполуки за представленим винаходом містять асиметричні атоми вуглецю (оптичні центри) або подвійні зв'язки; рацемати, діастереомери, регіоізомери та окремі ізомери (наприклад, окремі енантіомери) входять в обсяг представленого винаходу.

Сполуки за винаходом можуть містити асиметричні або хіральні центри, тому вони існують в різних стереоізомерних формах. Передбачається, що всі стереоізомерні форми сполук за винаходом, включаючи, але не обмежуючись цим, діастереомери, енантіомери та атропоізомери, а також їх суміші, такі як рацемічні суміші, входять в обсяг представленого винаходу. В деяких випадках стереохімія не визначена або позначена орієнтовно. Багато органічних сполук існують в оптично активних формах, тобто вони мають здатність обертати площину поляризованого світла. В описі оптично активної сполуки для позначення абсолютної конфігурації молекули на ділянці її хіального центра (центрів) використовують префікси D та L або R та S. Для позначення напрямку обертання сполукою плоскополяризованого світла використовують префікси d та l або (+) та (-), при цьому (-) або l означає, що сполука є лівообертаючою. Сполука з префіксом (+) або d є правообертаючою. Для даної хімічної структури такі стереоізомери є ідентичними, за виключенням того, що вони являють собою дзеркальне відображення один одного. Конкретний стереоізомер також може називатися енантіомером, а суміш таких ізомерів часто називають енантіомерною сумішшю. Суміш, що містить енантіомери у співвідношенні 50:50, називається рацемічною сумішшю або рацематом, вона може утворюватися, якщо під час хімічної реакції або процесу була відсутньою стереоселективність або стереоспецифічність. Терміни "рацемічна суміш" та "рацемат" стосуються еквімолярної суміші двох енантіомерних частинок, з відсутньою оптичною активністю. Енантіомери можуть бути виділені з рацемічної суміші використовуючи метода хіального розділення, такого як хроматографія із надкритичною рухомою фазою (англ. SFC,

supercritical fluid chromatography). Надання конфігурації хіральним центрам в окремих енантіомерах може бути орієнтовним та позначатися в сполуках як (l), (m) та (n) в ілюстративних цілях, остаточно ж стереохімію встановлюють, наприклад, ґрунтуючись на даних рентгеноструктурної кристалографії.

Термін “терапевтично ефективна кількість” сполуки означає кількість сполуки, що є ефективною для попередження, полегшення або покращення симптомів захворювання або збільшення тривалості життя суб’єкта, якого лікують. Визначення терапевтично ефективної кількості знаходиться в компетенції фахівця в даній галузі техніки. Терапевтично ефективна кількість або дозування сполуки у відповідності з представленим винаходом може варіюватися в широких межах та може бути визначена за способом, відомим в даній галузі. В кожному конкретному випадку таке дозування буде скориговане у відповідності з індивідуальними потребами, включаючи конкретну сполуку (сполуки), яка вводиться, спосіб введення, стан, який лікують, а також конкретного пацієнта, який отримує лікування. Як правило, в випадку перорального або парентерального введення дорослій людині з масою тіла приблизно 70 кг добове дозування може становити приблизно від 0,1 мг до 5000 мг, від 1 мг до приблизно 1000 мг або від 1 мг до 100 мг, хоча за наявності показань верхня та нижня межі можуть бути перевищені. Добове дозування може вводиться у вигляді разової дози або роздільними дозами, або, при парентеральному введенні, може вводиться у вигляді безперервної інфузії.

Термін “фармацевтично прийнятний носій” є призначенням включати будь-який можливий матеріал, сумісний з фармацевтичним введенням, включаючи розчинники, дисперсійне середовища, покриття, антибактеріальні та протигрибкові агенти, ізотонічні агенти та агенти, що уповільнюють абсорбцію, а також інші матеріали та сполуки, сумісні з фармацевтичним введенням. Передбачається, що за виключенням випадків, коли будь-яке звичайне середовище або агент є несумісними з активною сполукою, вони можуть застосовуватись в композиціях за винаходом. В композицію також можуть бути включені додаткові активні сполуки.

Прийнятні фармацевтичні носії для отримання композицій за представленим винаходом можуть бути твердими, рідкими або газоподібними; завдяки цьому композиції можуть мати форму таблеток, драже, капсул, супозиторіїв, порошків, препаратів, покритих кишковорозчинною оболонкою або іншим чином захищених (наприклад, зв’язаних з іонообмінними смолами або упакованих в ліпідно-протеїнові везикули), препаратів із уповільненим вивільненням, розчинів, суспензій, еліксирів, аерозолей тощо. Носій може бути вибраний з різних олій, включаючи олії мінерального, тваринного, рослинного або синтетичного походження, наприклад, арахісову олію, соєву олію, мінеральну олію, кунжутну олію тощо. Переважними рідкими носіями, зокрема, для ін’єкційних розчинів (коли вони є ізотонічними крові), є вода, водні розчини декстрози або гліколі. Наприклад, препарати для внутрішньовенного введення включають в себе стерильні водні розчини активного інгредієнта (інгредієнтів), що отримують розчиненням твердого активного інгредієнта (інгредієнтів) у воді з отриманням водного розчину та наданням розчину стерильності. Прийнятні фармацевтичні допоміжні речовини включають крохмаль, целюлозу, тальк, глюкозу, лактозу, тальк, желатин, солод, рис, борошно, крейду, діоксид кремнію, стеарат магнію, стеарат натрію, моностеарат гліцерину, хлорид натрію, сухе знежирене молоко, гліцерин, пропіленгліколь, воду, етанол тощо. До складу композицій можуть бути додані звичайні фармацевтичні добавки, такі як консерванти, стабілізуючі агенти, зволожуючі або емульгуючі агенти, солі для регулювання осмотичного тиску, буфери тощо. Приклади прийнятних фармацевтичних носіїв та їх склад є описаним в «Remington's Pharmaceutical Sciences» под ред. E. W. Martin. Такі композиції в будь-якому випадку будуть містити ефективну кількість активної сполуки разом з прийнятним носієм так, щоб отримувати належну дозовану лікарську форму, прийнятну для введення реципієнту.

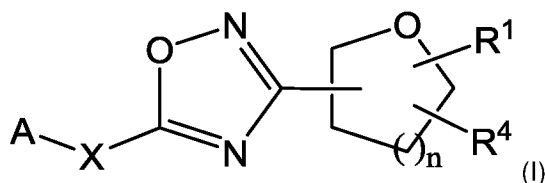
В практичному застосуванні способу за представленим винаходом терапевтично ефективна кількість будь-якої зі сполук за даним винаходом або комбінації будь-якої зі сполук за даним винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, або складного ефіра, вводиться будь-яким звичайним та прийнятним способом, відомим в даній галузі, самотійно або в комбінації. Таким чином, сполуки або композиції можуть вводиться перорально (наприклад, через ротову порожнину), сублінгвально, парентерально (наприклад, внутрішньом’язово, внутрішньовенно або підшкірно), ректально (наприклад, використовуючи супозиторіїв або промивань), трансдермально (наприклад, електропорацією шкіри), інгаляційно (наприклад, у вигляді аерозоля) та в формі твердих, рідких або газоподібних дозувань, включаючи таблетки та суспензії. Введення може здійснюватися у вигляді одиної дозованої лікарської форми при безперервній терапії або у вигляді терапії разовою дозою *ad libitum* (за потреби). Терапевтична композиція також може мати форму олійної емульсії або дисперсії в поєднанні з ліпофільною сіллю, такою як палмова кислота, або форму здатної до біорозкладання композиції з

уповільненим вивільненням для підшкірного або внутрішньом'язового введення.

Сполуки

Відповідно до одного з варіантів здійснення представленого винаходу, передбаченою є сполука формули I, її стереоізомери, таутомери та солі:

5



або її фармацевтично прийнятна сіль,
де:

10 А являє собою заміщений або незаміщений 6–6 анельований біциклічний гетероарил, який може бути частково насиченим; заміщений або незаміщений 5–6 анельований біциклічний гетероарил, який може бути частково насиченим; або заміщений та незаміщений 6–5 анельований біциклічний гетероарил, який може бути частково насиченим;

Х являє собою зв'язок; C₁₋₄алкілен; -O-; -S-; -SO₂-; або -N(R^a)-;

15 n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

R^a являє собою H або C₁₋₆алкіл, який може бути незаміщеним або заміщеним одним або декількома атомами галогена;

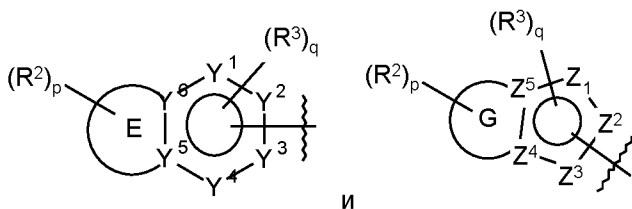
R¹ являє собою H; або C₁₋₆алкіл; і

20 R⁴ являє собою заміщений або незаміщений феніл; заміщений або незаміщений гетероарил; або заміщений або незаміщений нафтил;

або R¹ та R⁴ разом можуть утворювати незаміщений або заміщений C₃₋₆циклоалкіл, анельований із заміщеним або незаміщеним фенілом; заміщеним або незаміщеним гетероарилом; або заміщеним або незаміщеним нафтилом.

25 Відповідно до деяких аспектів, n дорівнює 0, 1 або 2. Відповідно до деяких аспектів, n дорівнює 0 або 1. Відповідно до деяких аспектів, n дорівнює 0. Відповідно до деяких аспектів, n дорівнює 1.

Відповідно до деяких аспектів, А є вибраним з:



30

де:

Е являє собою п'ятичленне або шестичленне гетероарильне кільце, в якому один кільцевий атом вуглецю, необов'язково заміщений оксогрупою;

35 Г являє собою шестичленне гетероарильне кільце, що містить один кільцевий атом вуглецю, заміщений оксогрупою;

від одного до трьох з Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵ та Y⁶ являють собою азот, а останні Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵ та Y⁶ є вуглецем, при цьому один з Y¹, Y², Y³ та Y⁴ може бути -C(O)- або -C(S)-;

один або два з Z¹, Z², Z³, Z⁴ та Z⁵ являють собою азот, а останні Z¹, Z², Z³, Z⁴ та Z⁵ є вуглецем;

40 кожен R² незалежно являє собою H, -C₁₋₄алкіл; -C₁₋₄галогеналкіл; -CN; галоген; галоген-C₁₋₄алкокси; C₁₋₄алкокси; -OH; -SO₂-C₁₋₄алкіл; -C₁₋₄CN, C₁₋₄альдегід; C₁₋₄кетон; бензиламіно; або NR¹⁴R¹⁵;

p дорівнює 0, 1 або 2;

кожен R³ незалежно являє собою: H; -C₁₋₄алкіл; -C₁₋₄галогеналкіл; -CN; галоген; або -NR¹⁴R¹⁵;

45 q дорівнює 0 або 1;

кожен з R¹⁴ та R¹⁵ незалежно один від одного являє собою: H; заміщений або незаміщений -C₁₋₄алкіл; заміщений або незаміщений -C(O)-C₁₋₄алкіл; заміщений або незаміщений C₃₋₆циклоалкіл; заміщений або незаміщений від 3- до 6-членний гетероциклоалкіл; заміщений або незаміщений від 3- до 6-членний -C₁₋₄алкілгетероциклоалкіл; заміщений або незаміщений -C₁₋₄гетероалкіл; -C(O)NR¹⁶R¹⁷; заміщений або незаміщений -C₁₋₄алкіл-C(O)NR¹⁶R¹⁷; заміщений або

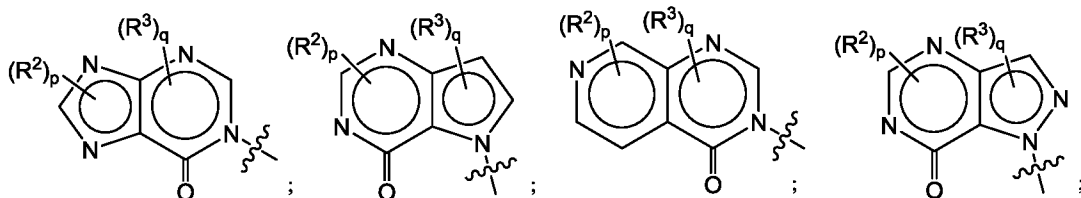
50

незаміщений феніл; або заміщений або незаміщений бензил;

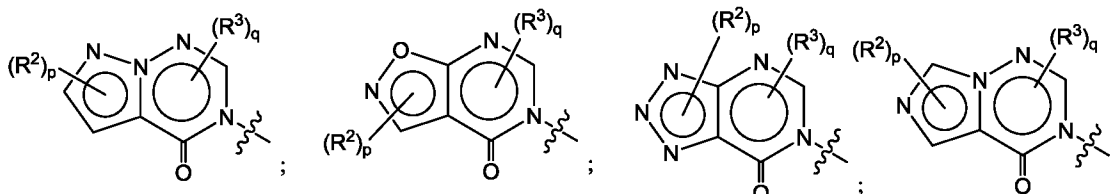
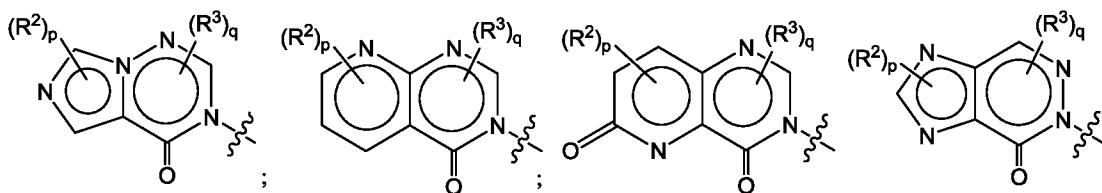
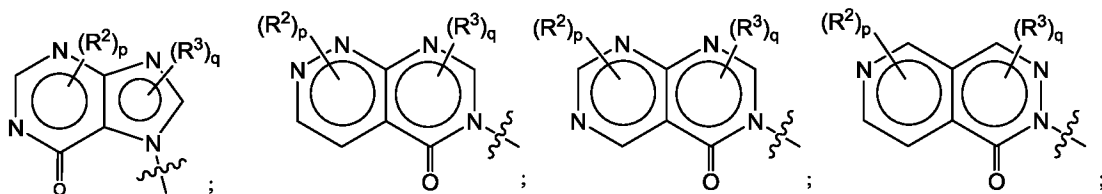
або R^{14} та R^{15} разом з атомами, до яких вони є приєднаними, можуть утворювати 4-, 5-, 6- або 7-членне кільце, що необов'язково включає один додатковий гетероатом, вибраний з O, N та S; і

5 кожен з R^{16} та R^{17} незалежно являє собою H та C_{1-4} алкіл.

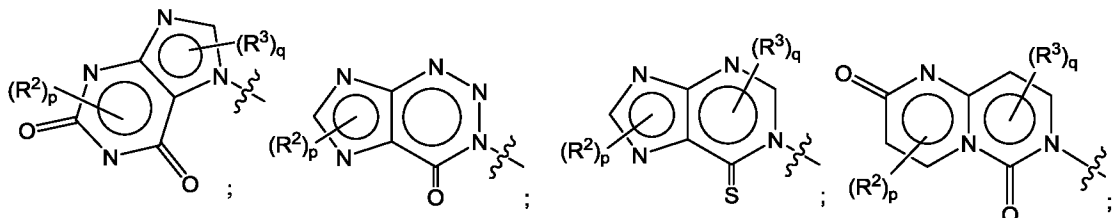
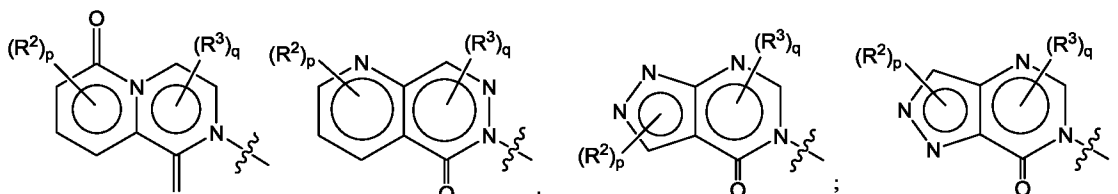
Відповідно до деяких аспектів, А являє собою анельований гетероарильний фрагмент, вибраний із:

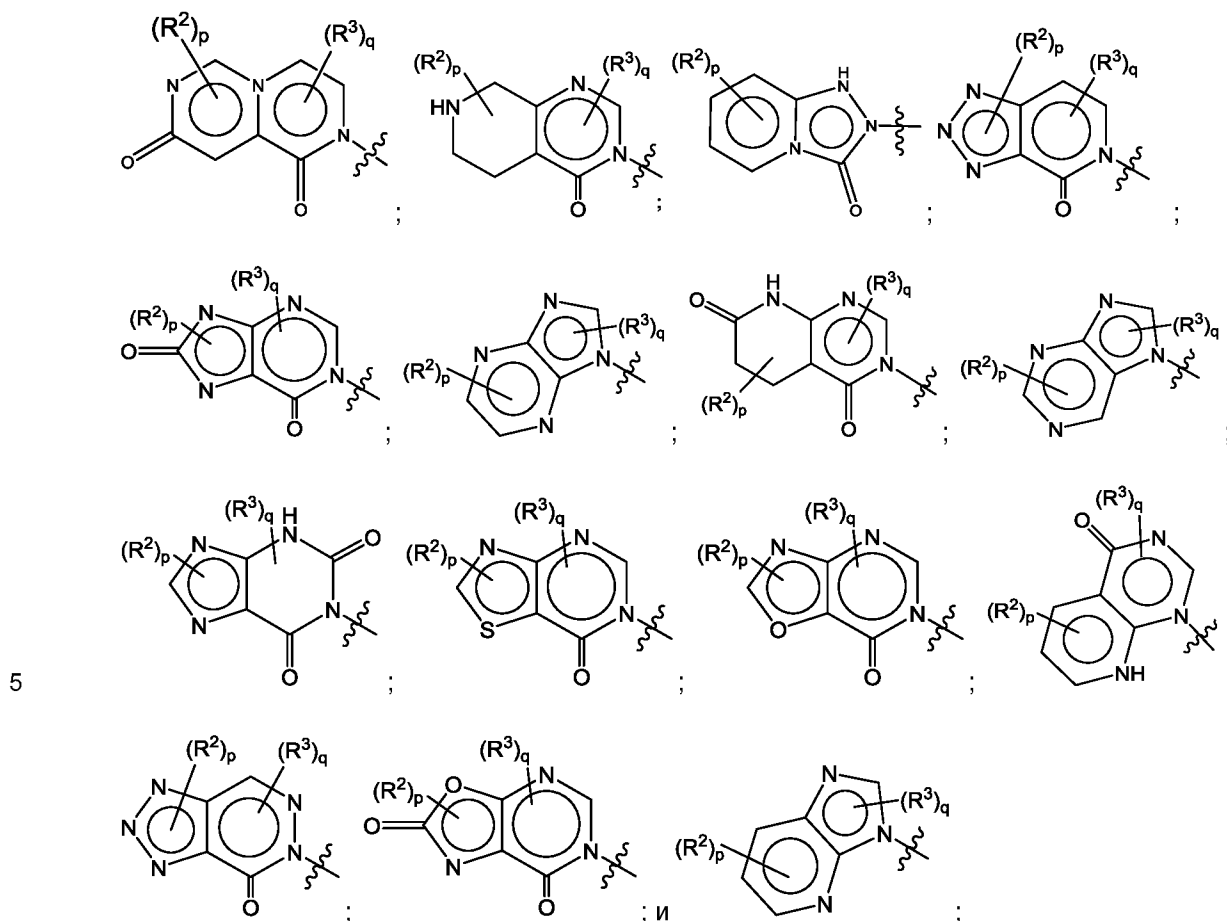


10



15





де:

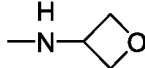
кожен R^2 незалежно являє собою: H; D; $-C_{1-4}$ алкіл; $-C_{1-4}$ галогеналкіл; C_{1-4} алкокси; $-CN$; галоген; $-C(O)CH_3$; $-C(O)NR^{16}R^{17}$; $-NH_2$; NHC_{1-4} алкіл, де C_{1-4} алкіл необов'язково містить атом кисню або замісник $-OH$; $-NHC(O)-C_{1-4}$ алкіл; $-NHCH_2C(O)N(C_{1-4}алкіл)_2$; бензиламіно; та $-NH-C_{4-6}$ гетероцикл, що містить гетероатом кисню;

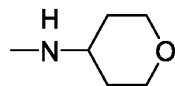
кожен R^3 незалежно являє собою: H; D; $-C_{1-4}$ алкіл; $-C_{1-4}$ галогеналкіл; $-CN$; галоген; або $NR^{14}R^{15}$;

p дорівнює 0, 1 або 2; и

q дорівнює 0 або 1.

Відповідно до деяких аспектів, кожен R^2 незалежно є вибраним з H, -D, $-C_{1-4}$ алкілу, $-C_{1-4}$ галогеналкілу, $-CN$, галогену, $-C(O)CH_3$, $-NH_2$, NHC_{1-4} алкілу, де C_{1-4} алкіл необов'язково містить атом кисню або замісник $-OH$, $-NHC(O)-C_{1-4}$ алкілу, $-NHCH_2C(O)N(C_{1-4}алкіл)_2$, $-C(O)-NH_2$; та $-NH-C_{4-6}$ гетероциклу, що містить гетероатом кисню. Відповідно до деяких аспектів, кожен R^2 незалежно є вибраним з H, D, $-CH_3$, $-CN$, -галогену, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $NHCH_2CH_3$, -

$NHCH_2CH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2cH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHCH_2C(O)N(CH_3)_2$,  та



, а p дорівнює 0 або 1. R^3 є вибраним з H, -D, $-C_{1-4}$ алкілу, $-C_{1-4}$ галогеналкілу, $-CN$ та галогену.

Відповідно до деяких аспектів, R^3 є вибраним з H, -D та $-CN$.

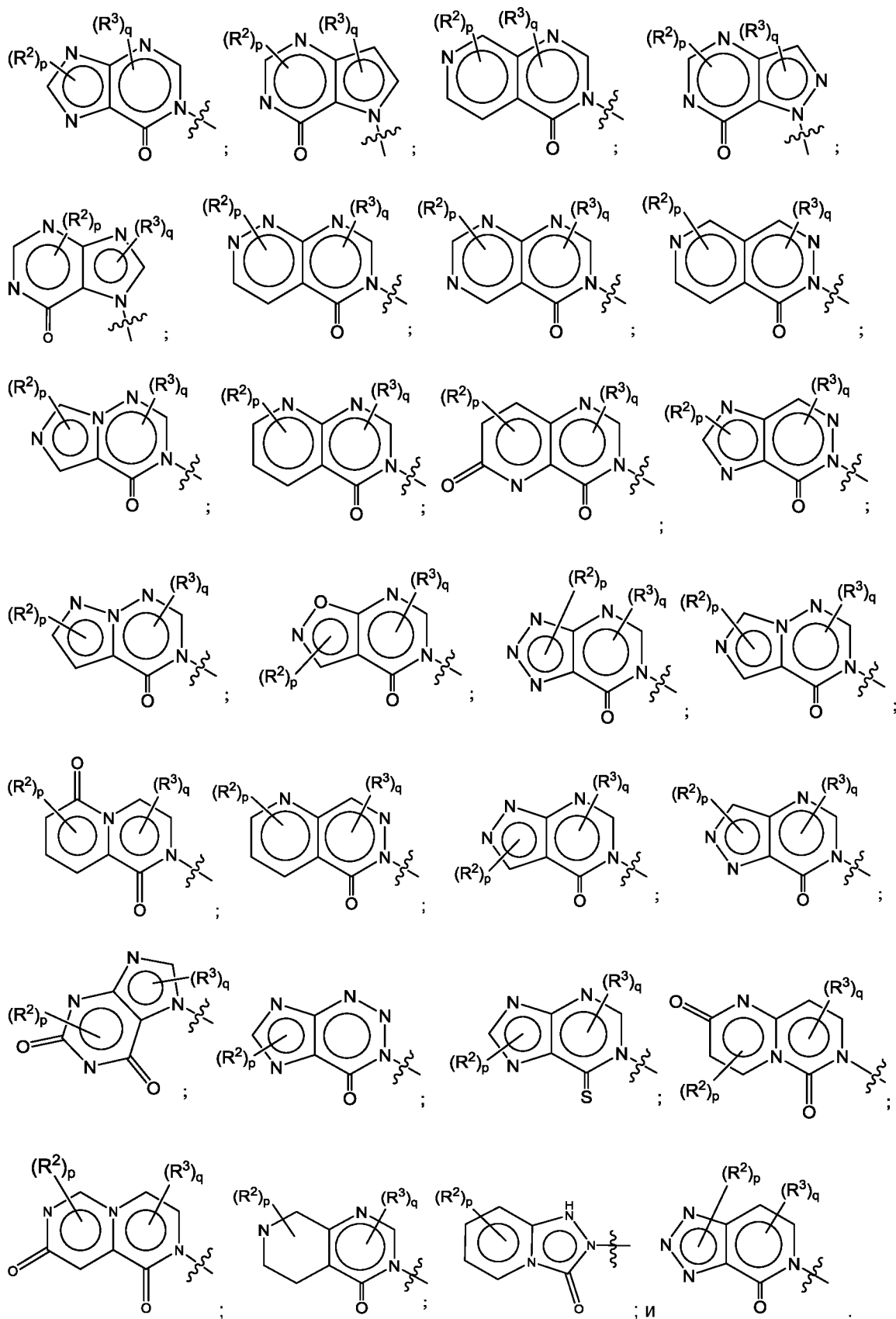
Відповідно до деяких аспектів, кожен R^2 незалежно є вибраним з H, -D, $-C_{1-4}$ алкілу або $-NH_2$.

Відповідно до деяких аспектів, кожен R^3 незалежно є вибраним з H, -D, $-C_{1-4}$ алкілу або $-NH_2$.

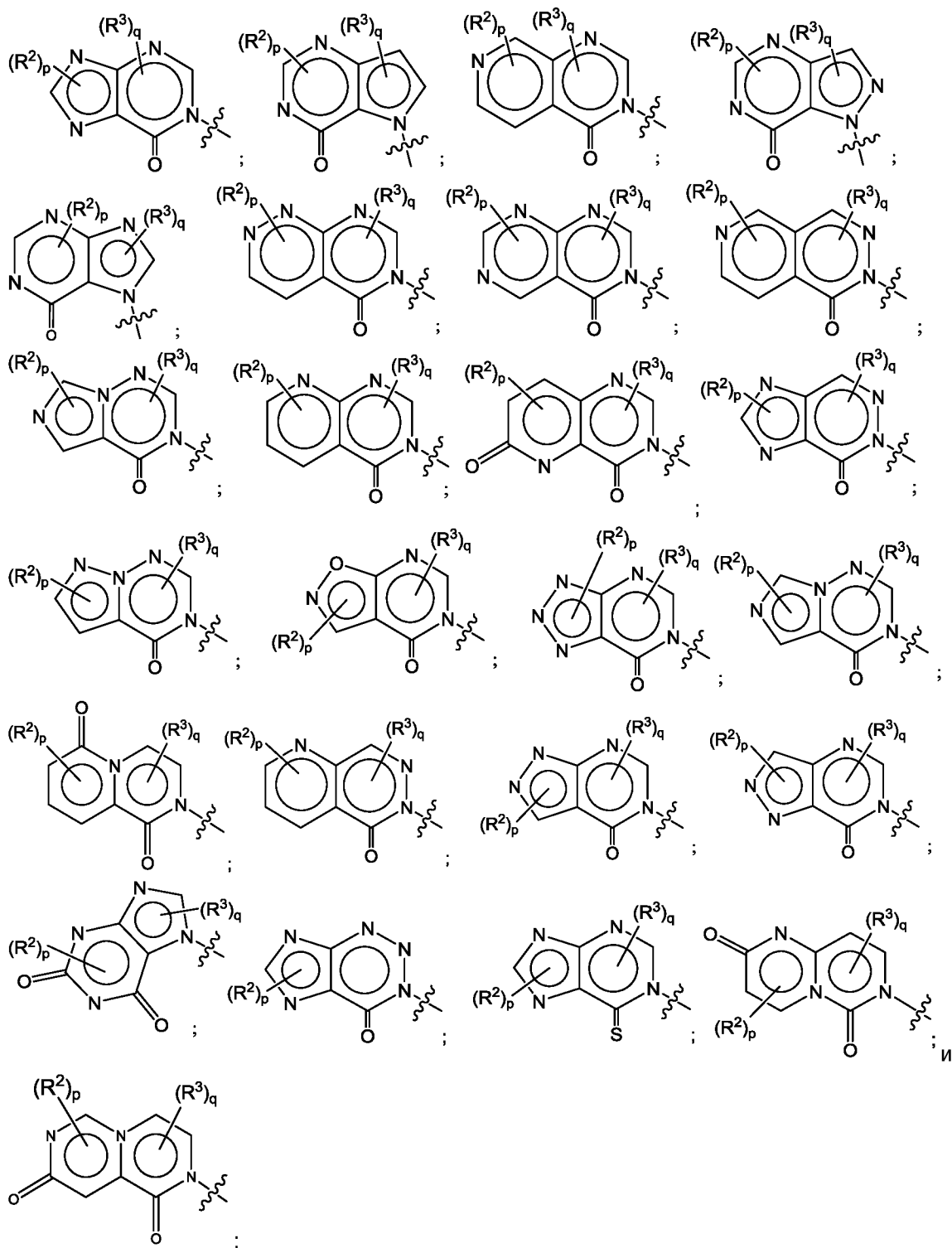
Відповідно до деяких аспектів, кожен R^2 незалежно є вибраним з H, -D або $-C_{1-4}$ алкілу.

Відповідно до деяких аспектів, кожен R^3 незалежно є вибраним з H, -D або $-C_{1-4}$ алкілу.

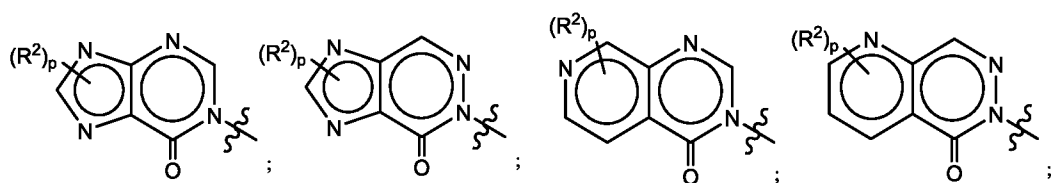
Відповідно до деяких аспектів, А являє собою анельований гетероарильний фрагмент, вибраний із:

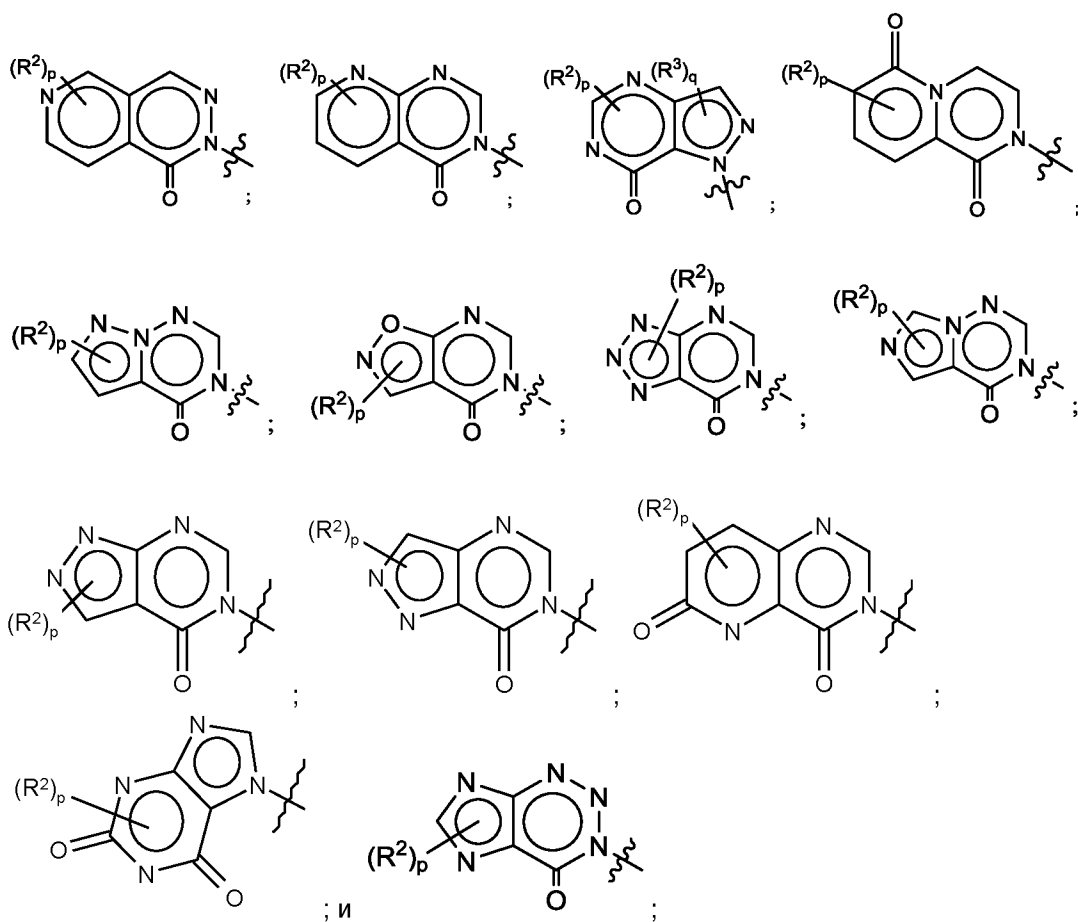


Відповідно до деяких аспектів, А являє собою анельований гетероарильний фрагмент, вибраний із:

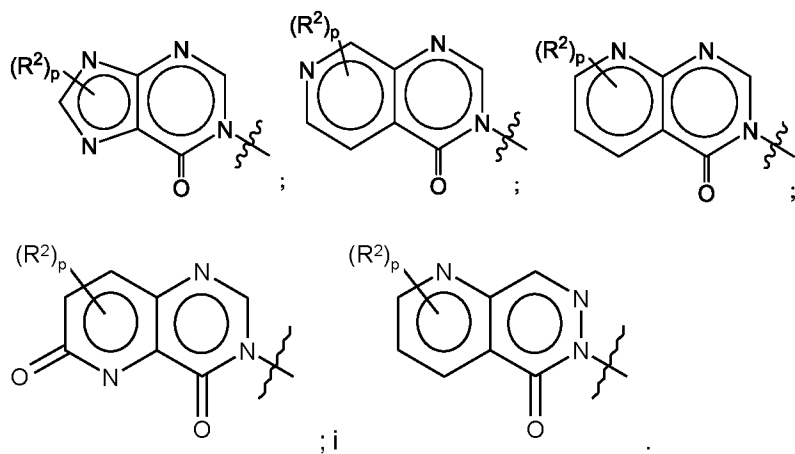


де R^2 , R^3 , p та q є такими, як визначено будь-де в даному документі.
Відповідно до деяких аспектів, А є вибраним з:

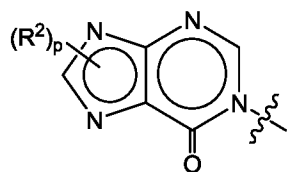




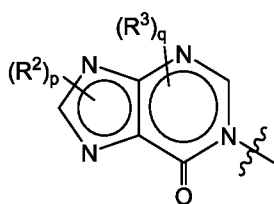
де R^2 , R^3 , p та q є такими, як визначено будь-де в даному документі.
Відповідно до деяких аспектів, А є вибраним з:



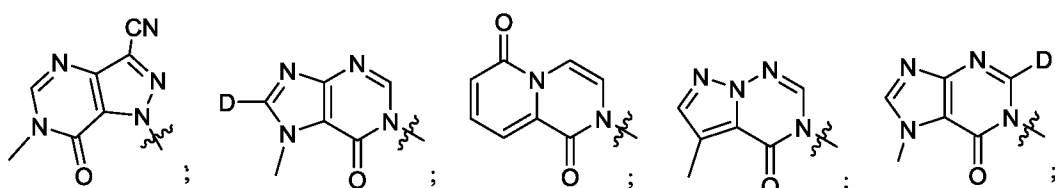
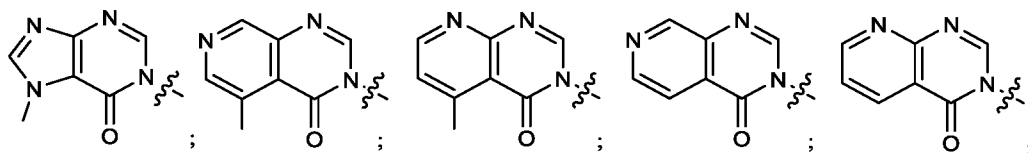
де R^2 , R^3 , p та q є такими, як визначено будь-де в даному документі.
Відповідно до деяких аспектів, А являє собою:



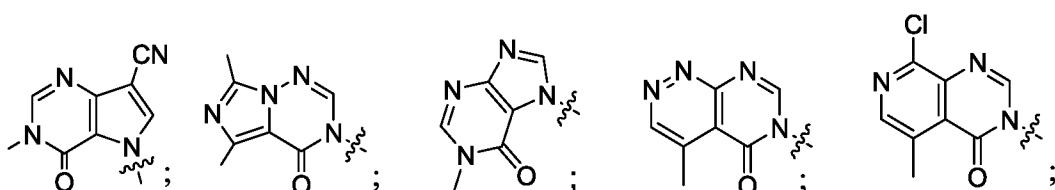
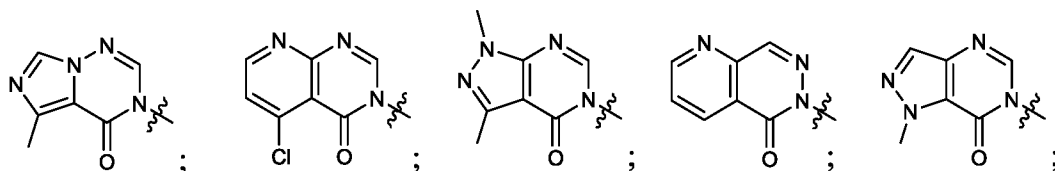
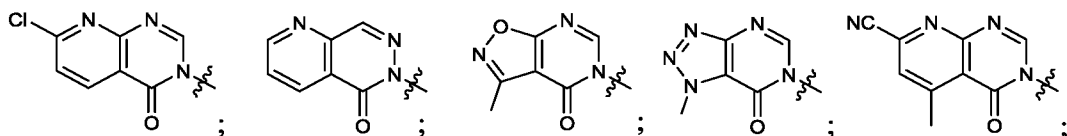
Відповідно до деяких аспектів, А являє собою:



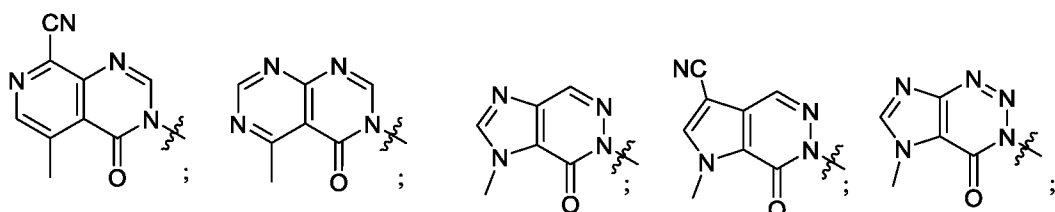
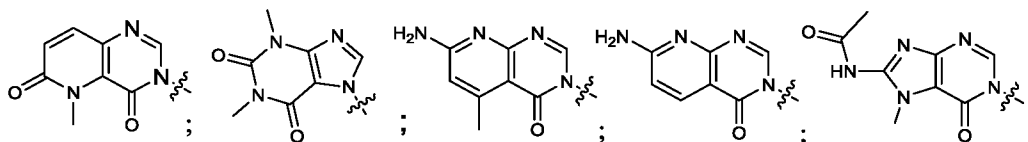
5 Відповідно до деяких аспектів, А є вибраним з:



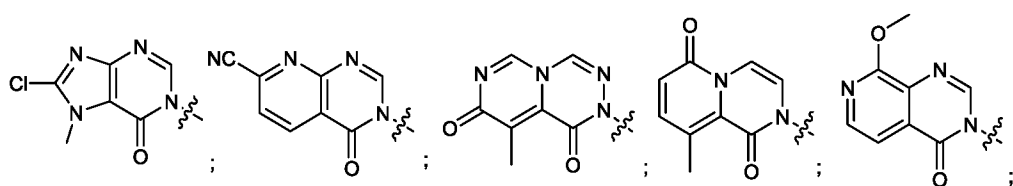
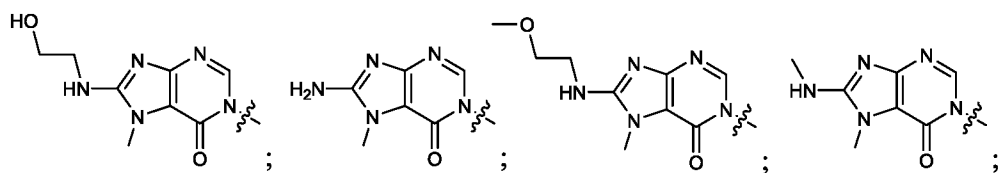
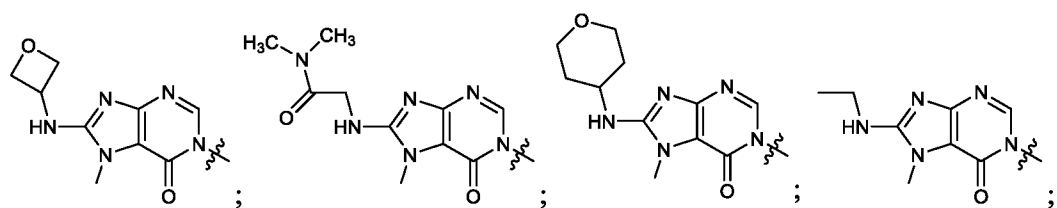
10



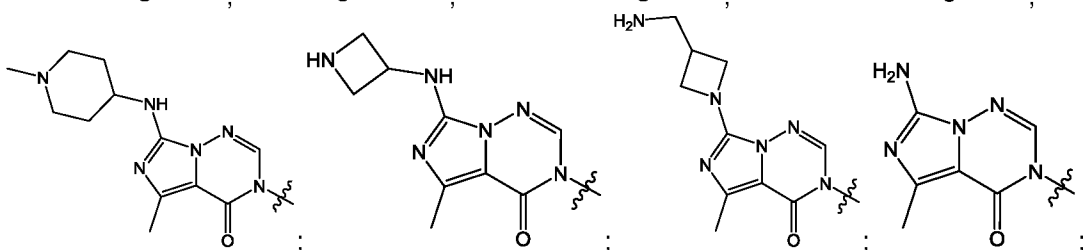
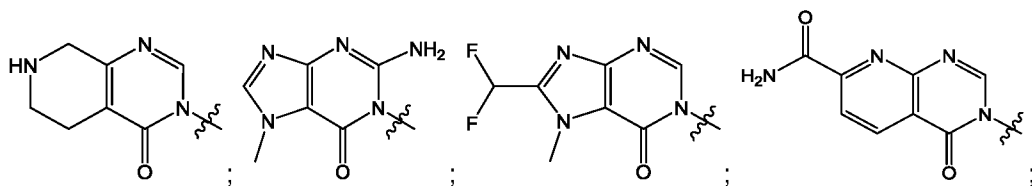
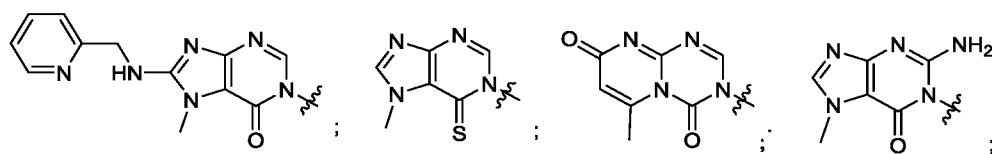
15



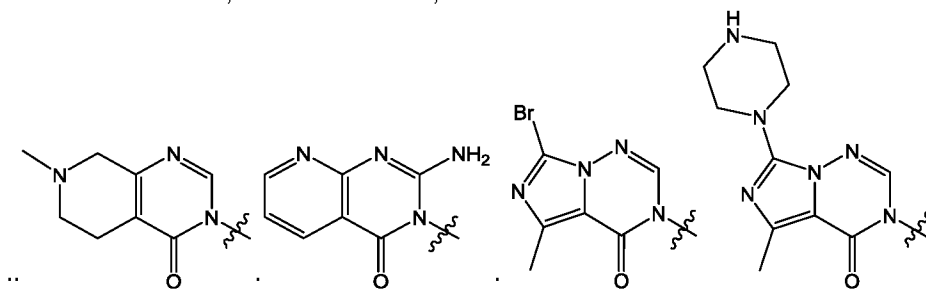
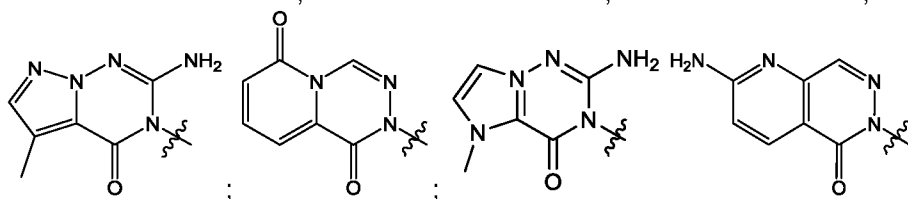
20



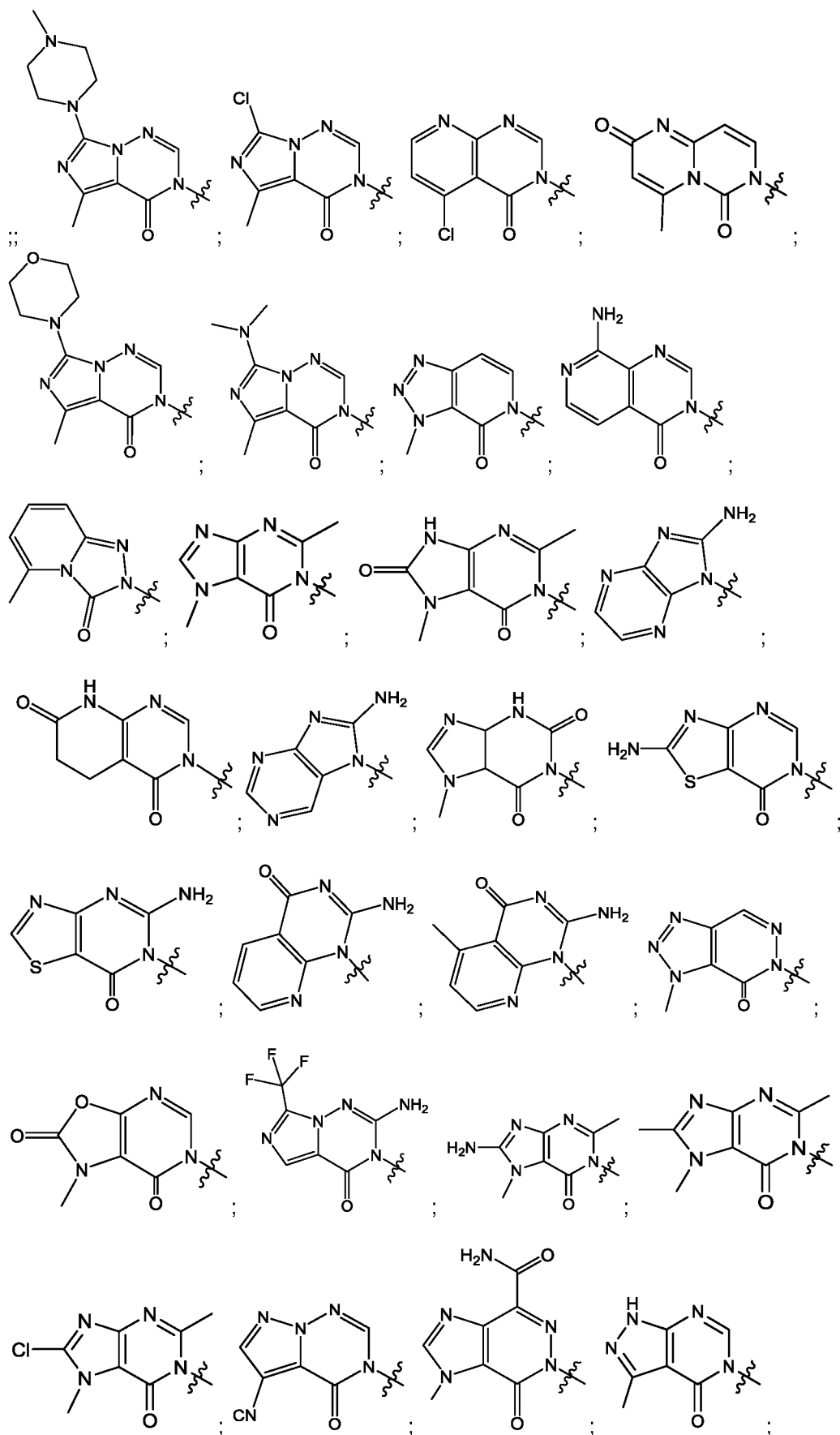
5



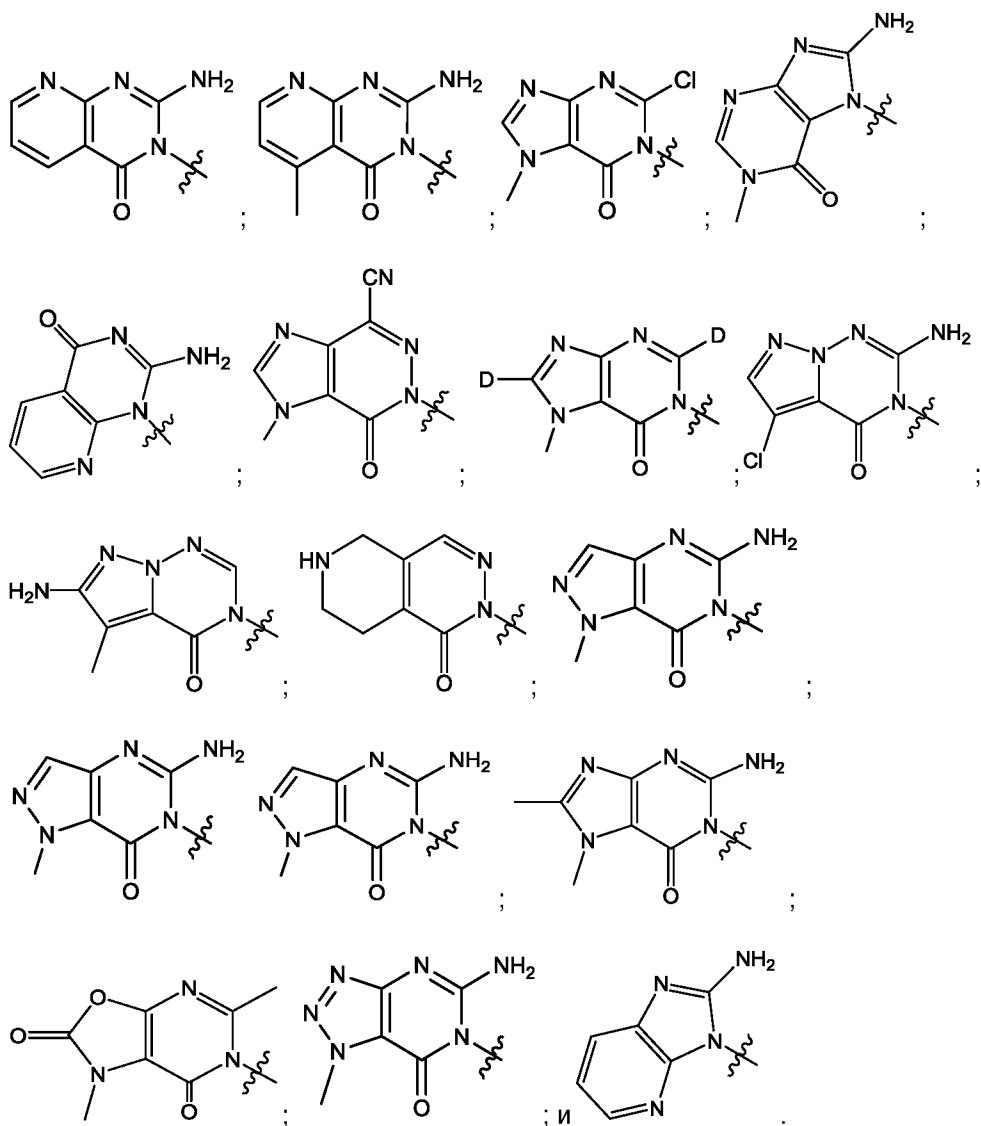
10



;;



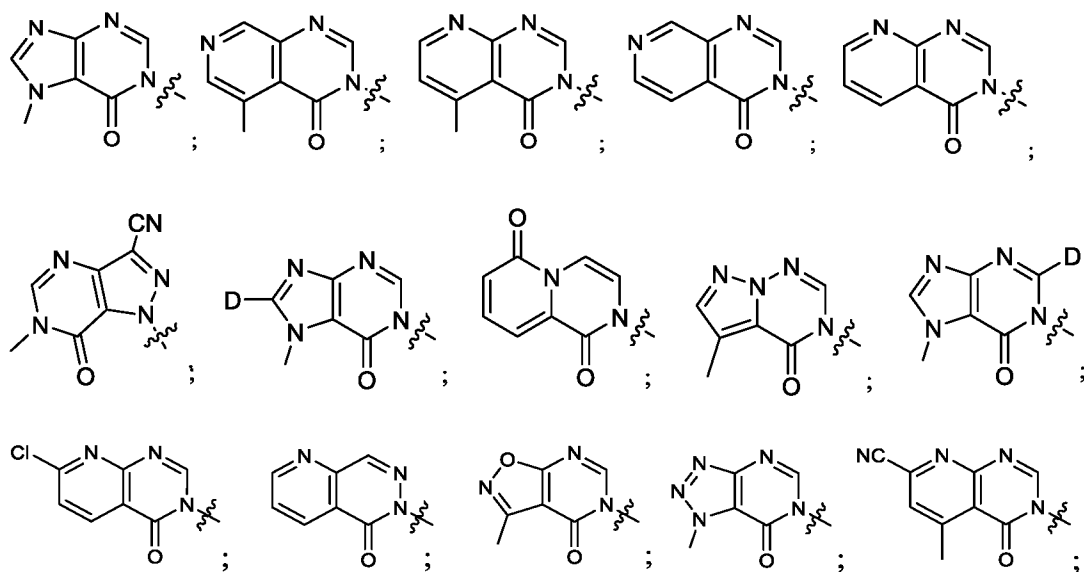
5

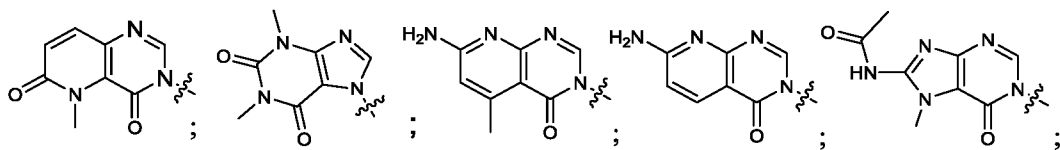
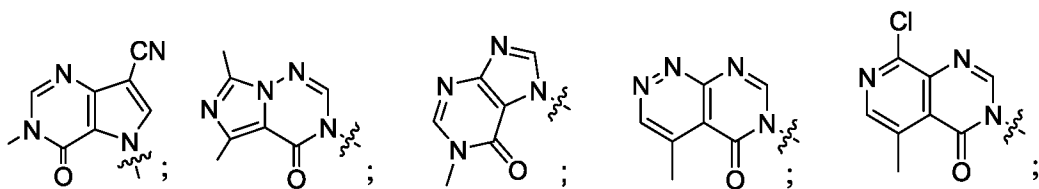
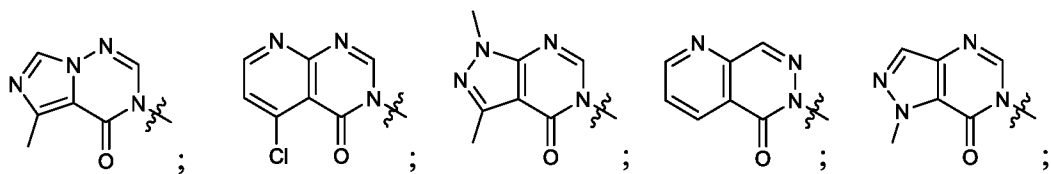


10

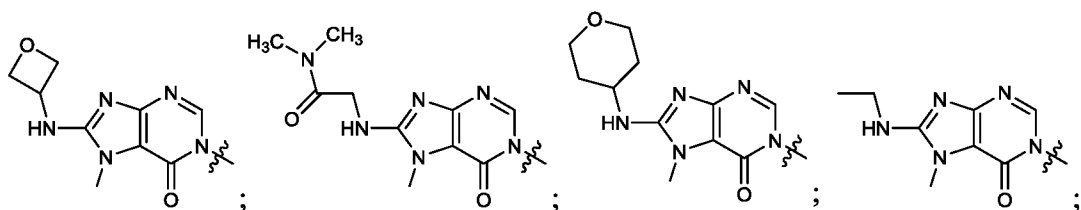
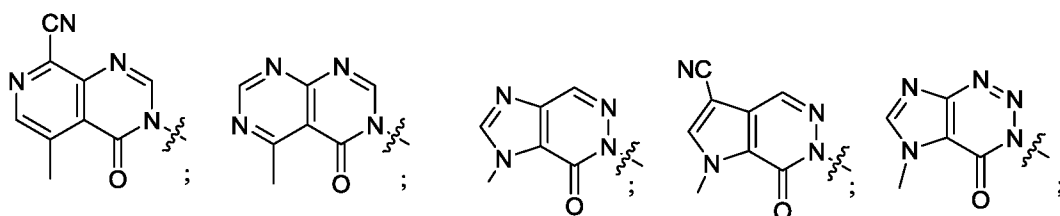
Відповідно до деяких аспектів, А є вибраним з:

15

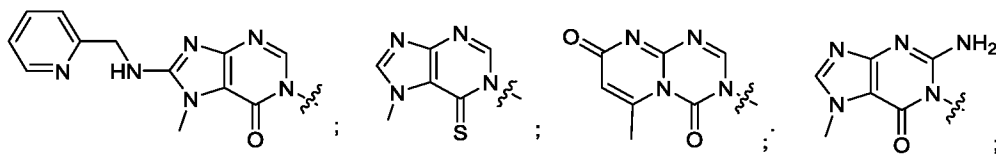
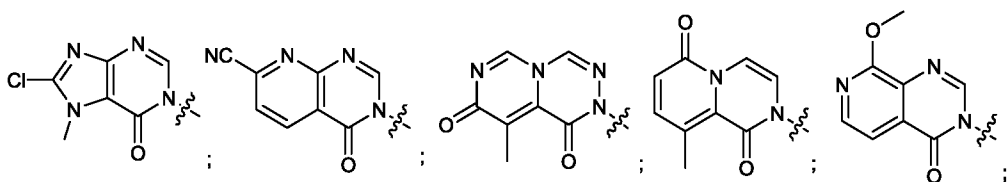
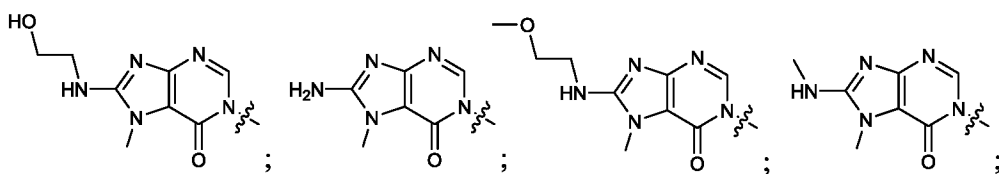




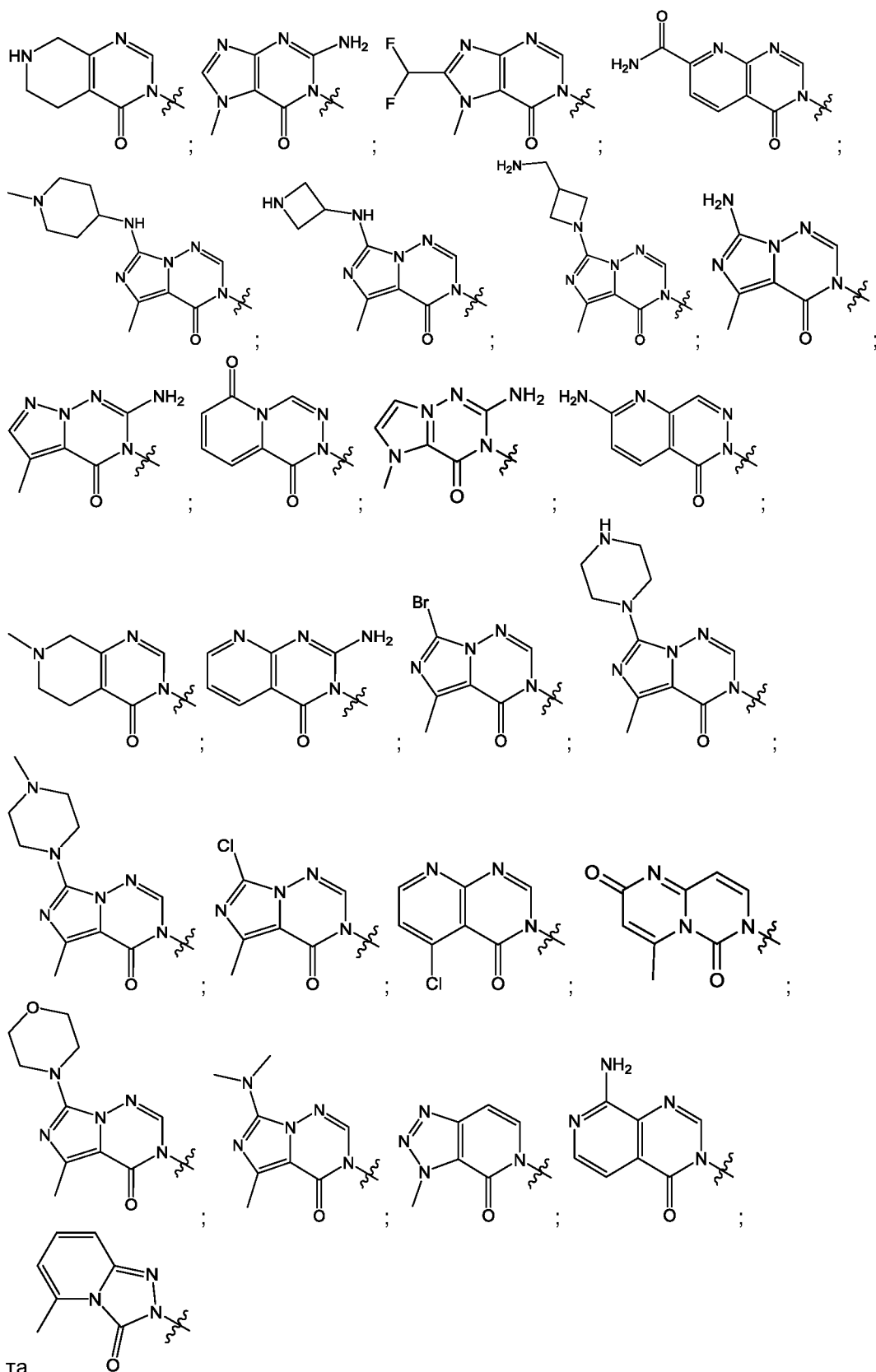
5



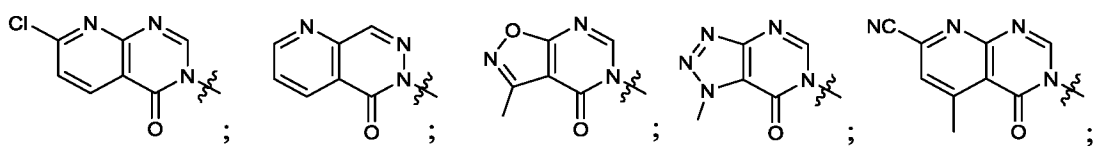
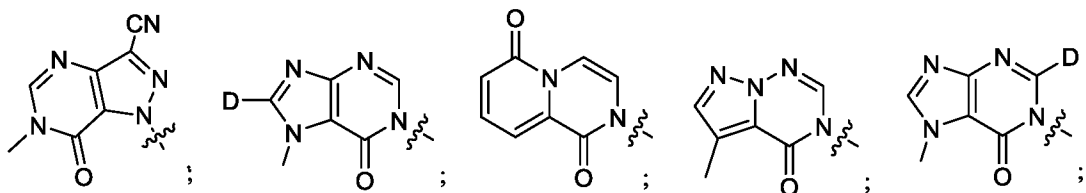
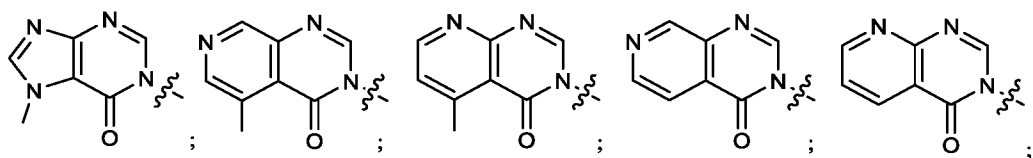
10



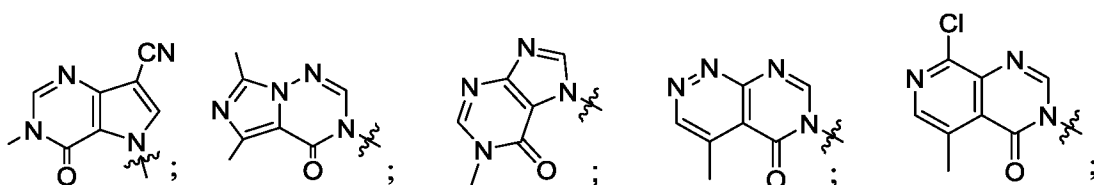
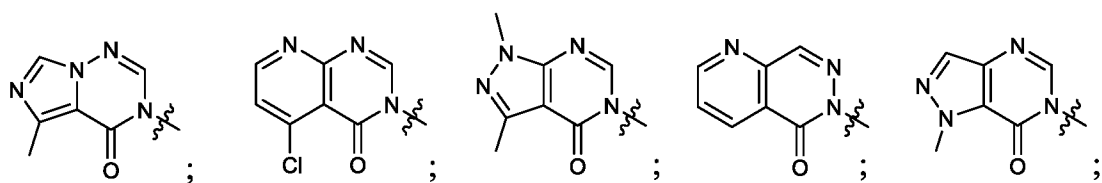
15



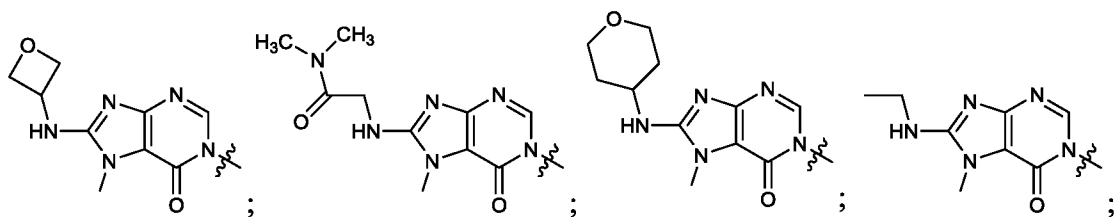
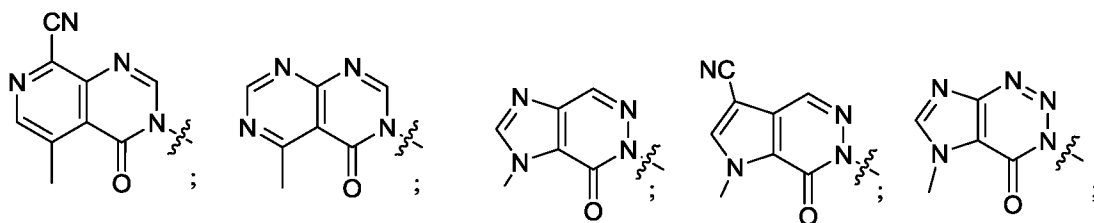
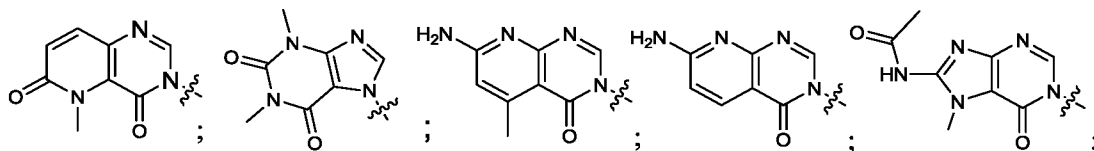
Відповідно до деяких аспектів, А є вибраним з:



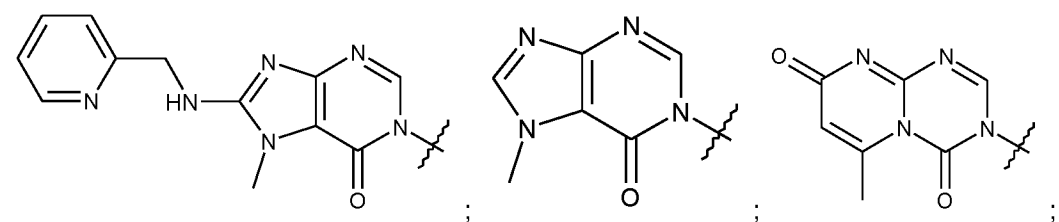
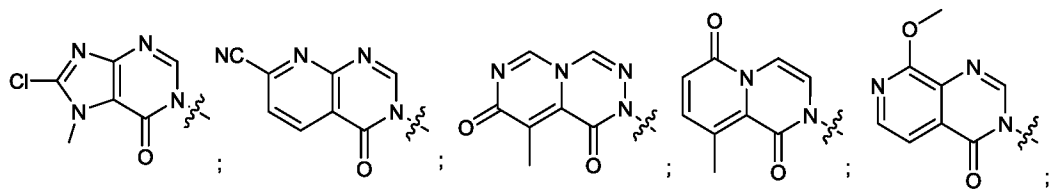
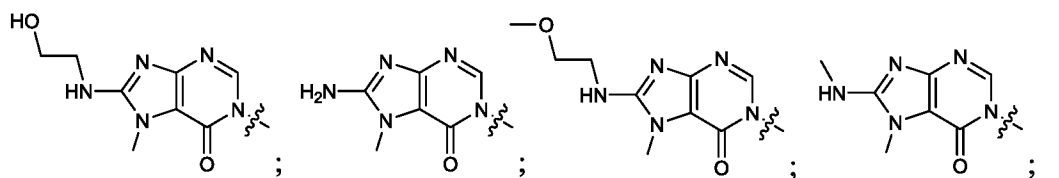
5



10

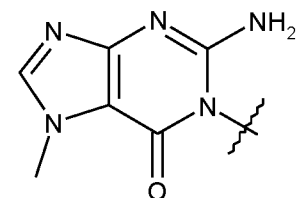


15



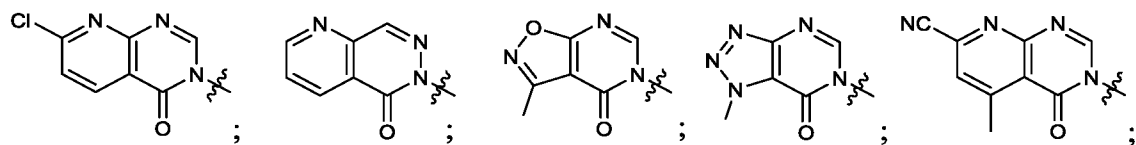
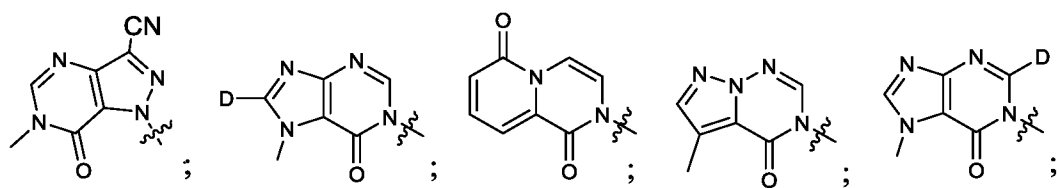
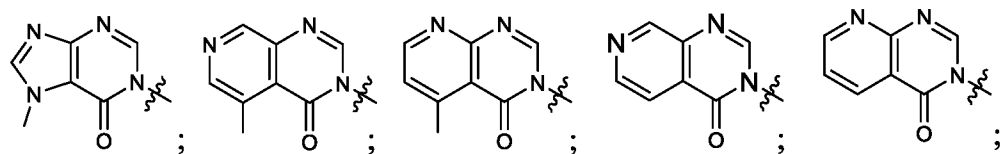
5

i

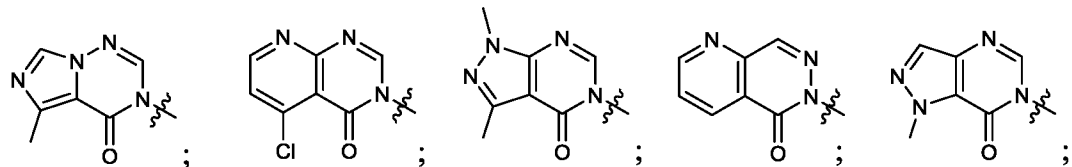


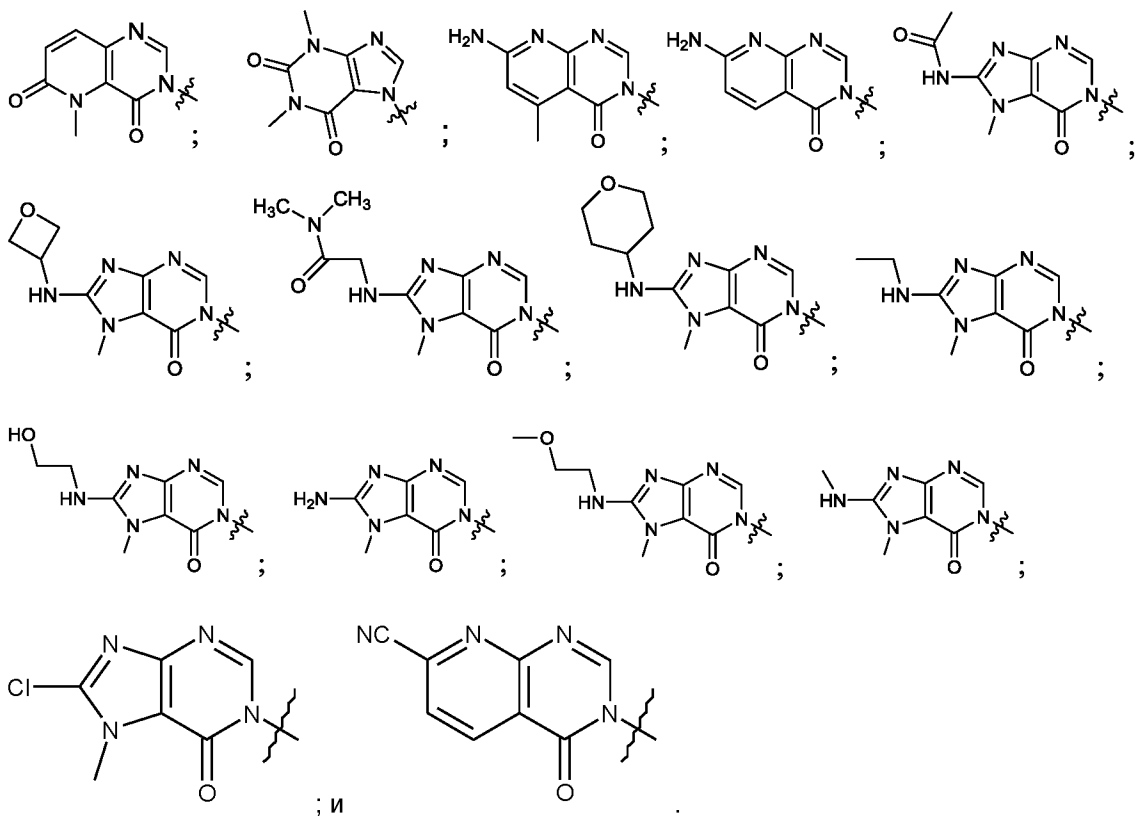
Відповідно до деяких аспектів, А є вибраним з:

10

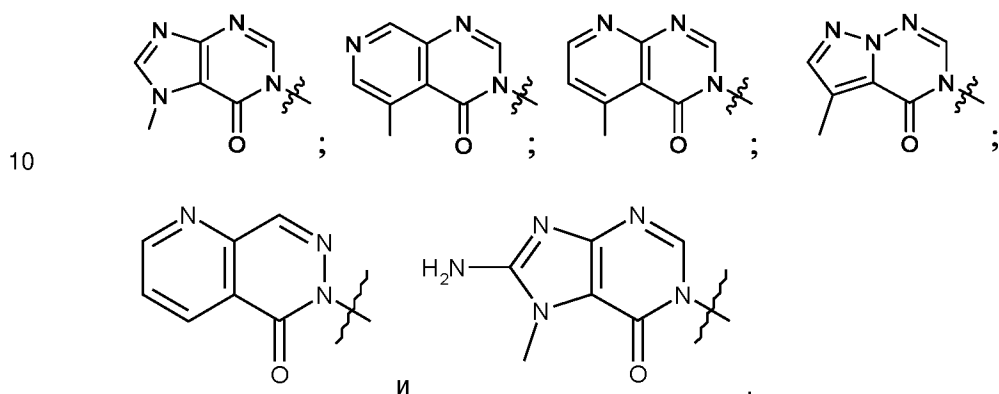


15

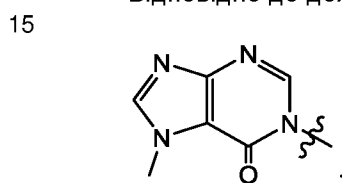




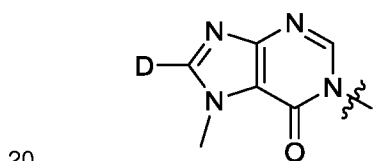
Відповідно до деяких аспектів, А є вибраним з:



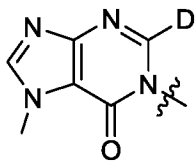
Відповідно до деяких аспектів, А являє собою:



Відповідно до деяких аспектів, А являє собою:

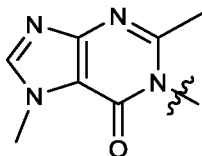


Відповідно до деяких аспектів, А являє собою:

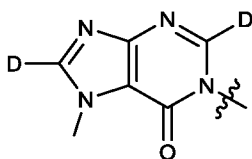


5

Відповідно до деяких аспектів, А являє собою:

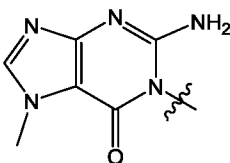


Відповідно до деяких аспектів, А являє собою:



10

Відповідно до деяких аспектів, А являє собою:

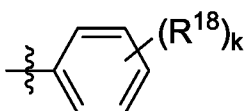


15

Відповідно до деяких аспектів, Х являє собою метилен.

R⁴ є вибраним із заміщеного або незаміщеного фенолу, заміщеного або незаміщеного гетероарилу та заміщеного або незаміщеного нафтилу. Відповідно до деяких аспектів, R⁴ являє собою:

20

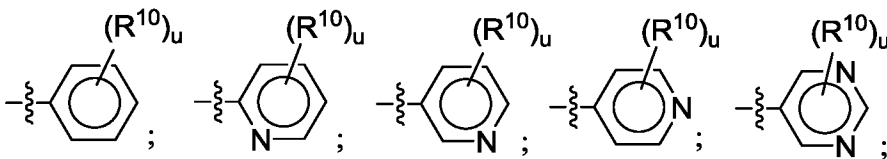


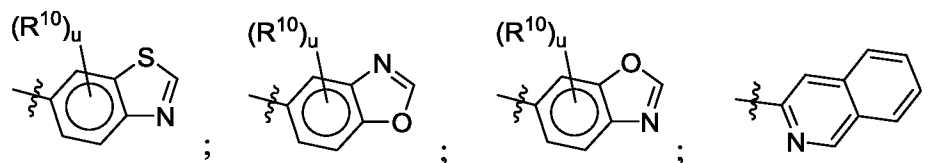
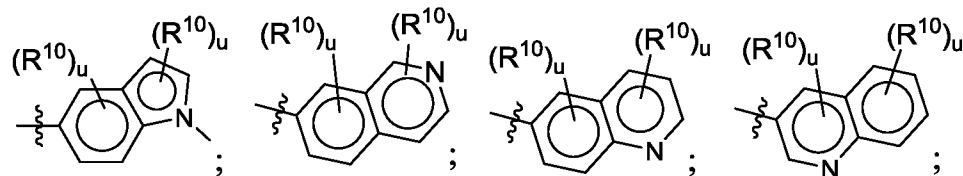
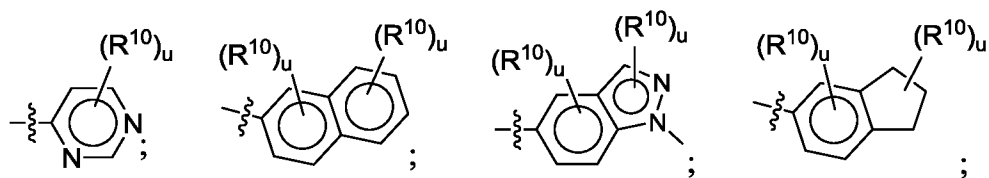
де кожен R¹⁸ незалежно є вибраним з H, галогену, -OH, -C₁₋₄алкілу, -C₁₋₄галогеналкілу, -CN, галогену, C₁₋₄галогеналкокси, C₁₋₄алкокси, -SO₂-C₁₋₄алкілу, -C₁₋₄CN, C₁₋₄альдегіду, C₁₋₄кетону, пентафторсульфанілу, незаміщеного або заміщеного C₃₋₆циклоалкілу, незаміщеного або заміщеного фенолу, незаміщеного або заміщеного гетероарилу, анельованого арилу та анельованого гетероарилу; а k дорівнює від 0 до 3. Відповідно до деяких аспектів, кожен R¹⁸ незалежно є вибраним з H, Cl, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₃ та -CN. Відповідно до деяких варіантів здійснення, R¹⁸ являє собою галоген. Відповідно до деяких варіантів здійснення, R¹⁸ являє собою хлор або фтор. Відповідно до деяких варіантів здійснення, k дорівнює 0, 1 або 2.

25

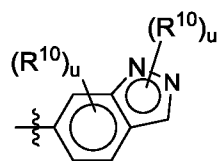
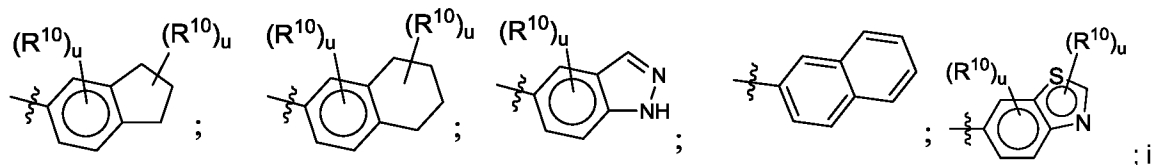
30

Відповідно до деяких аспектів, R⁴ є вибраним з:



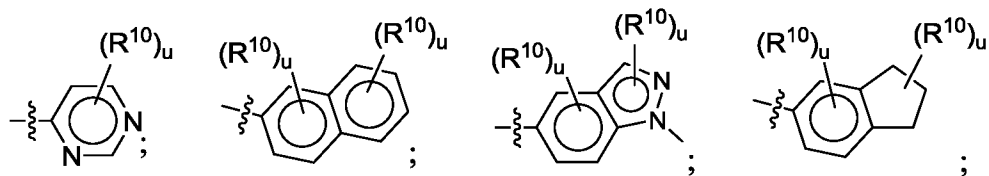
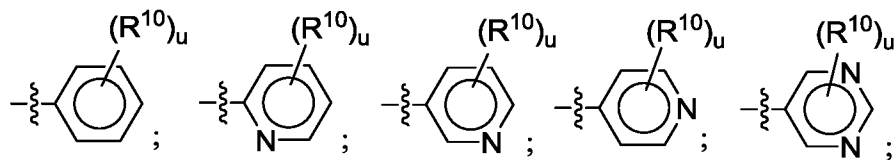


5

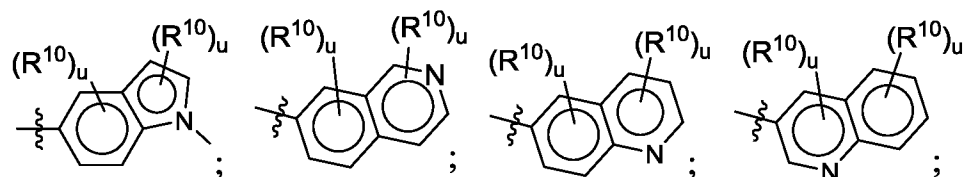


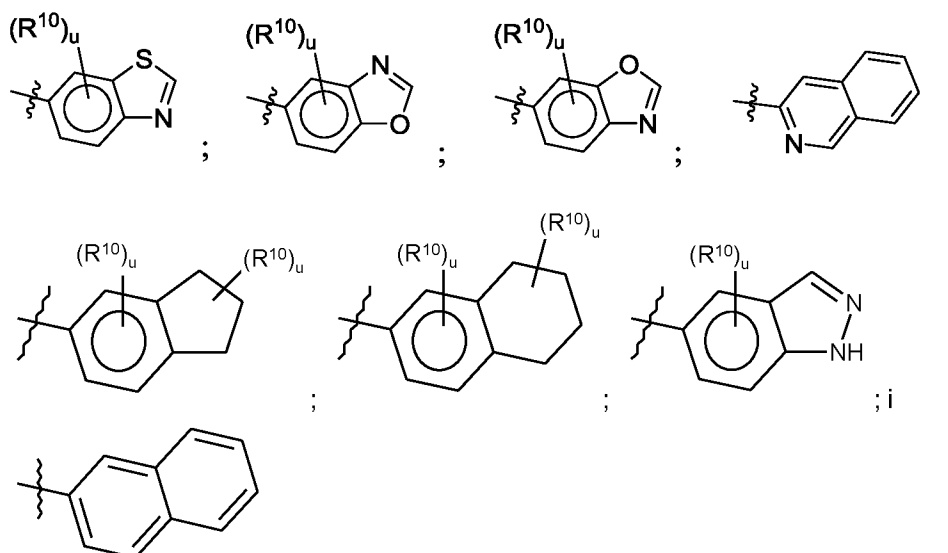
10

Відповідно до деяких аспектів, R^4 є вибраним з:



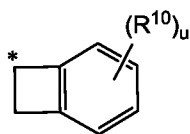
15





Відповідно до цих аспектів, кожен R^{10} незалежно є вибраним з Н, галогену, $-CN$, $-OH$, C_{1-4} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_{3-6} циклоалкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} алкокси, $-SO_2-C_{1-4}$ алкілу, $C_{1-4}CN$, C_{1-4} альдегіду, C_{1-4} кетону, $-S-C_{1-4}$ галогеналкілу, пентафторсульфанила, незаміщеного або заміщеного C_{3-6} циклоалкілу, незаміщеного або заміщеного фенілу, заміщеного або незаміщеного від 5- до 6-членного гетероарилу, заміщеного або незаміщеного від 4- до 6-членного гетероциклоалкілу, заміщеного або незаміщеного фенілу та заміщеного або незаміщеного нафтилу. Кожен u незалежно є вибраним з 0, 1, 2 та 3. Відповідно до деяких аспектів, кожен R^{10} незалежно є вибраним з галогену, C_1 галогеналкокси та C_1 алкокси. Відповідно до деяких варіантів здійснення, кожен R^{10} являє собою галоген.

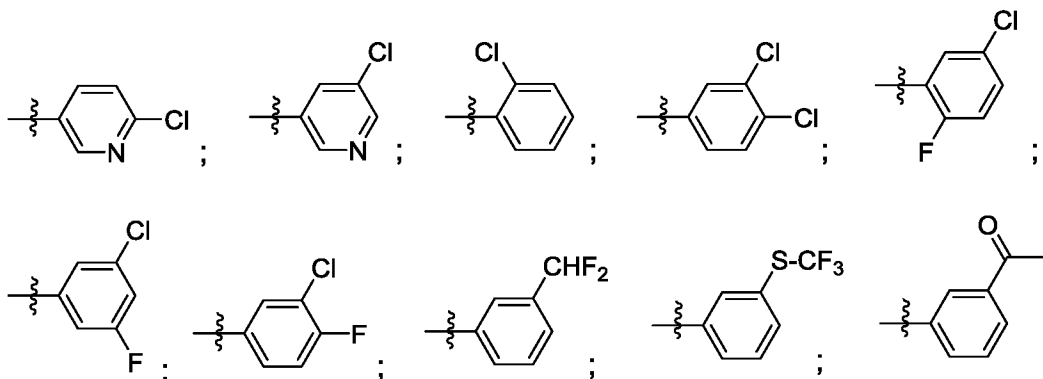
Відповідно до деяких аспектів, у випадку коли R¹ та R⁴ разом утворюють незаміщений або
15 заміщений С₃₋₆циклоалкіл, анельований із заміщеним або незаміщеним фенілом; заміщеним
або незаміщеним гетероарилом; або заміщеним або незаміщеним нафтилом, такі комбіновані
R¹ та R⁴ можуть мати формулу

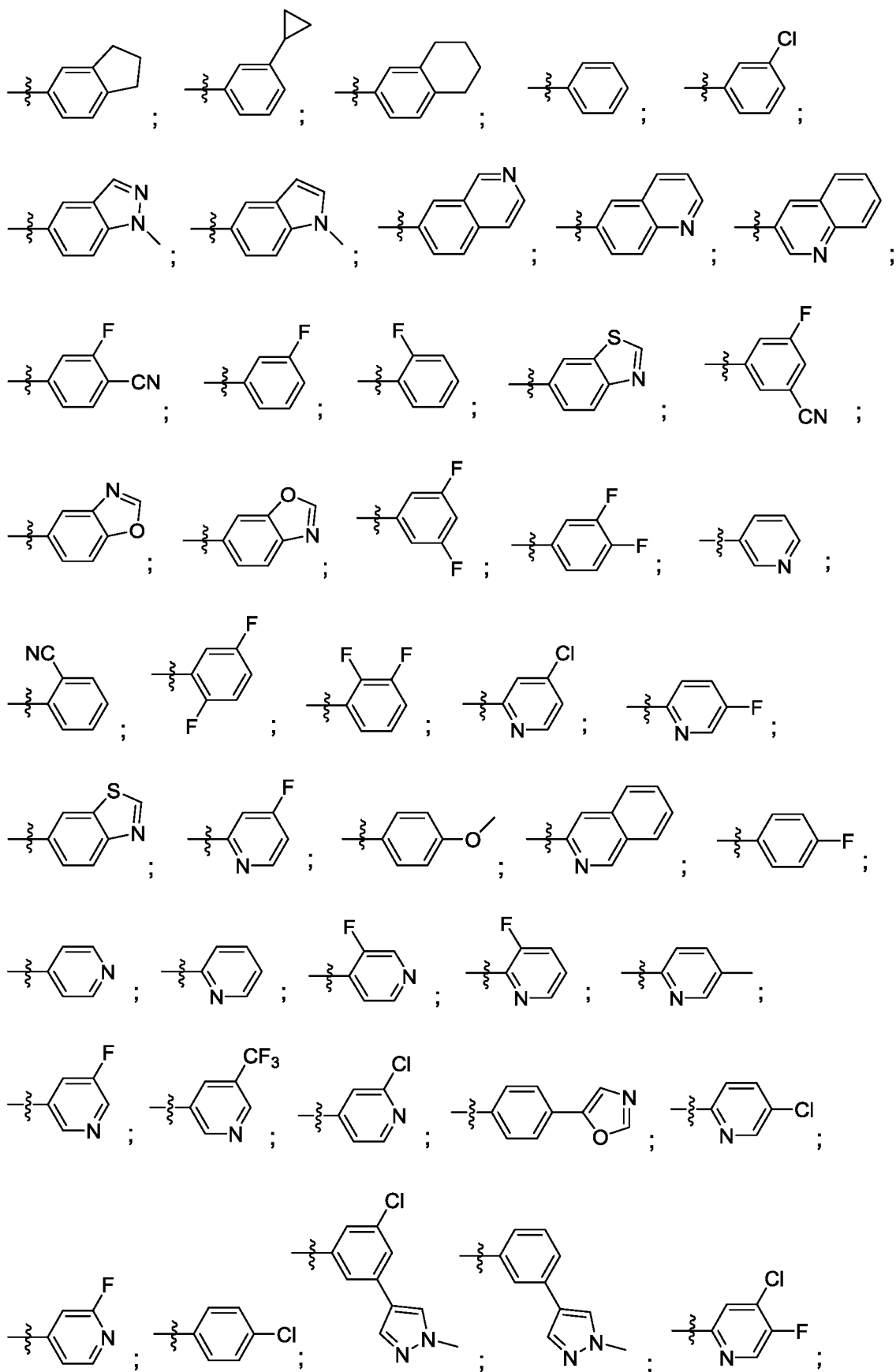


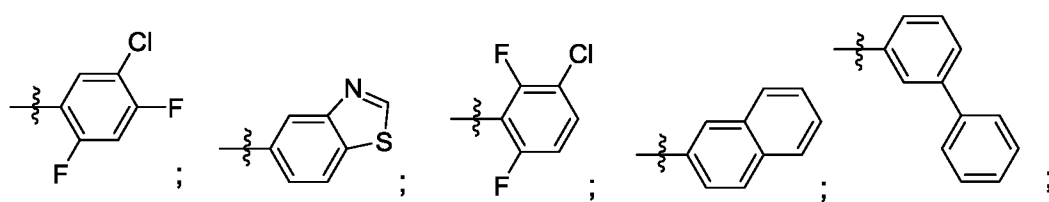
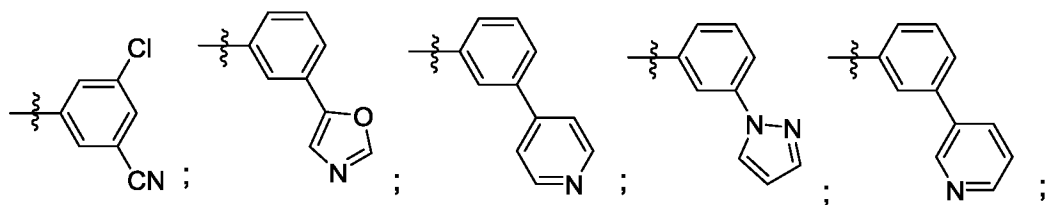
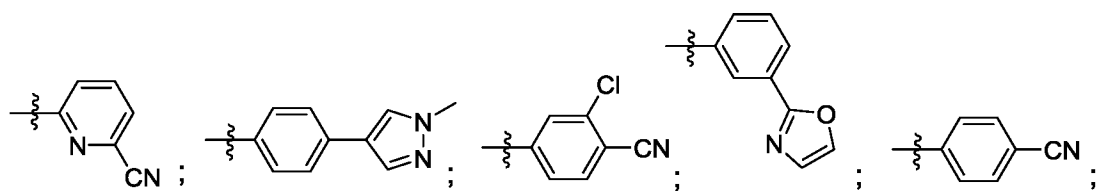
20

де * являє собою спіро-точку приєднання, а u та R^{10} є такими як зазначено в даному контексті.

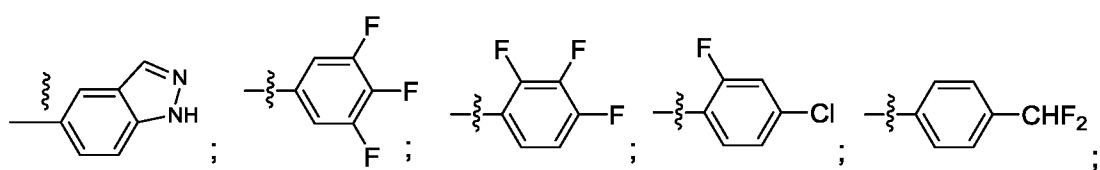
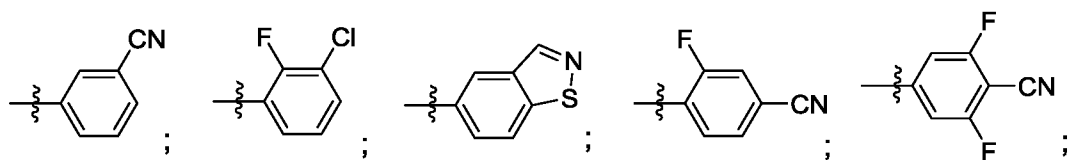
Відповідно до деяких аспектів, R^4 є вибраним з:



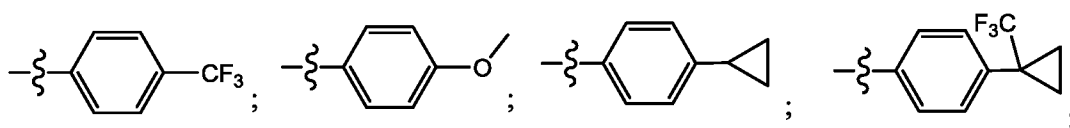
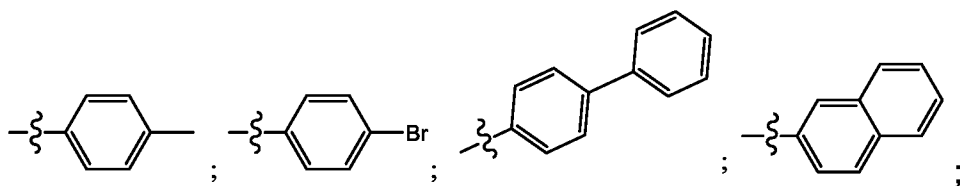
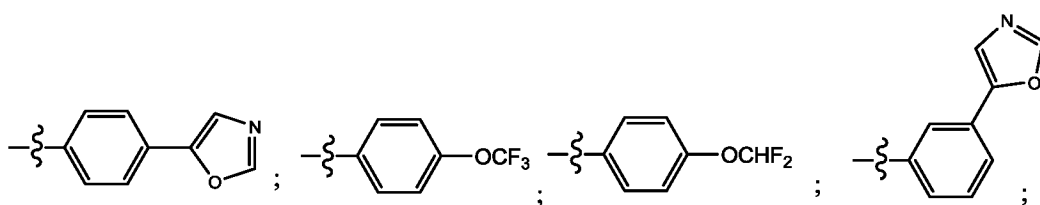




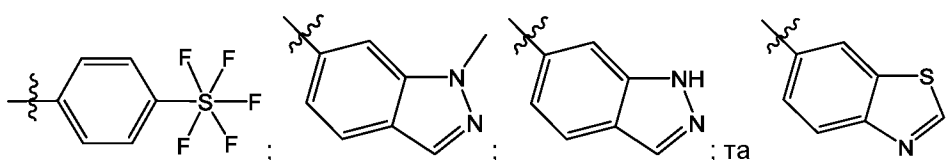
5



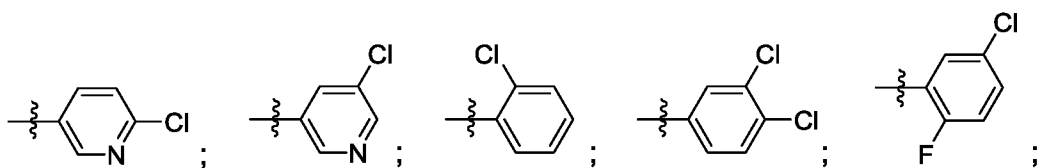
10



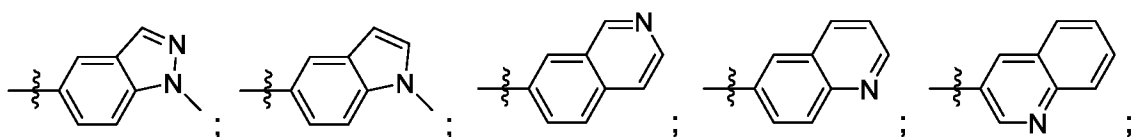
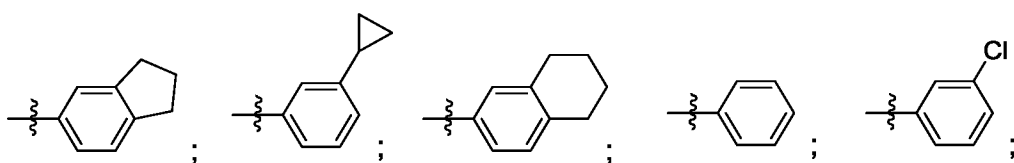
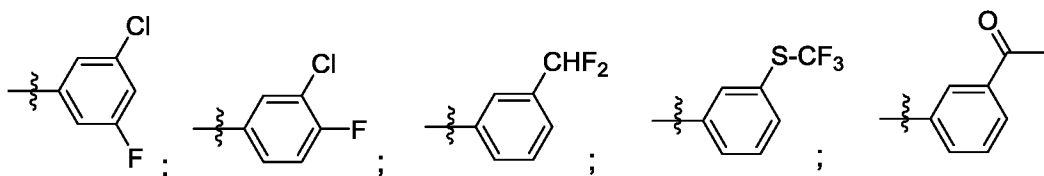
15



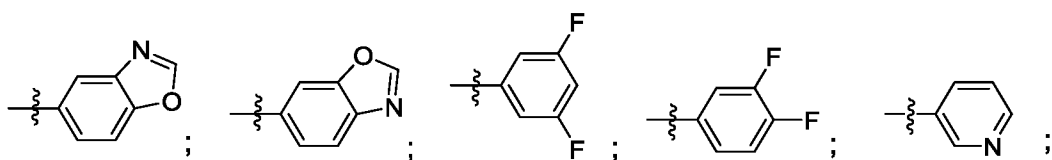
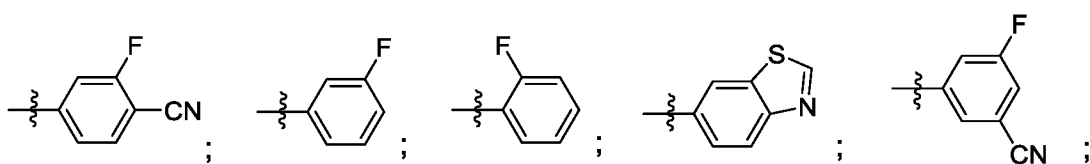
Відповідно до деяких аспектів, R^4 є вибраним з:



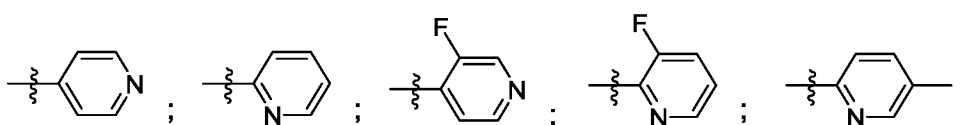
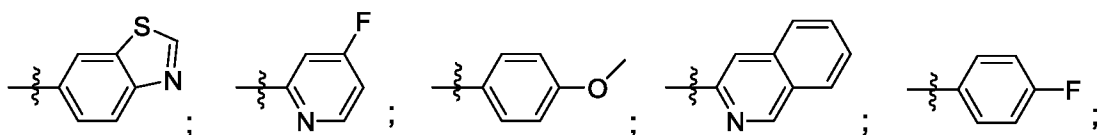
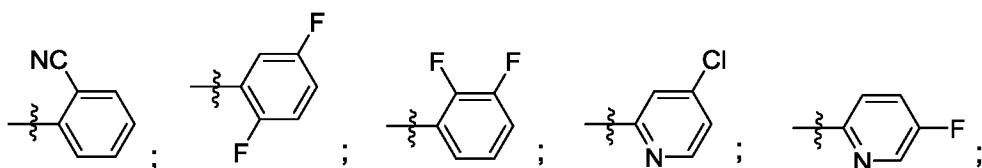
5



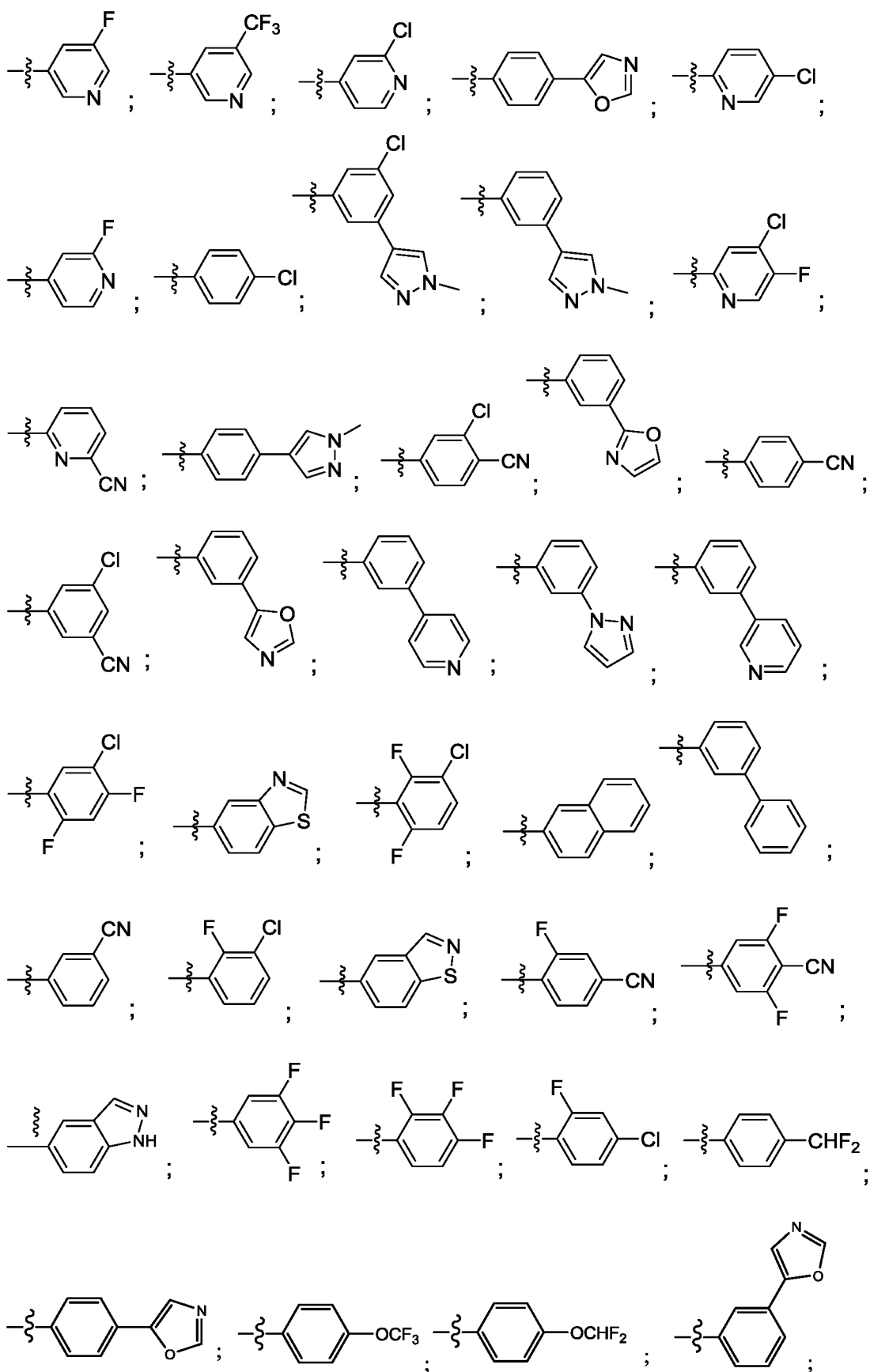
10



15



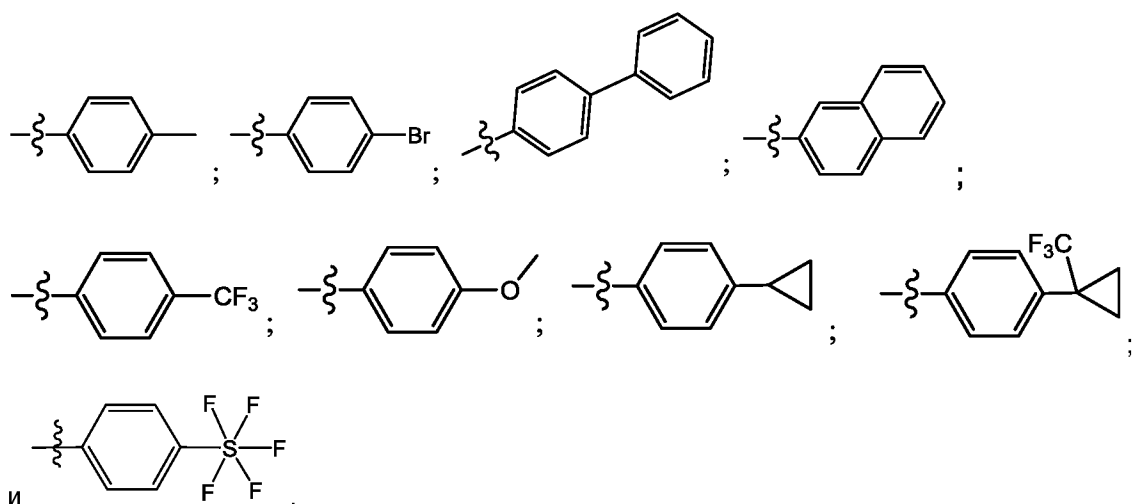
20



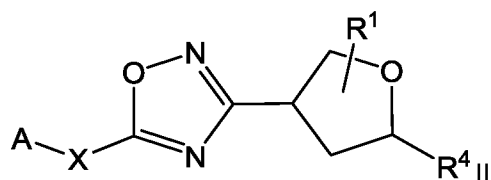
5

10

15

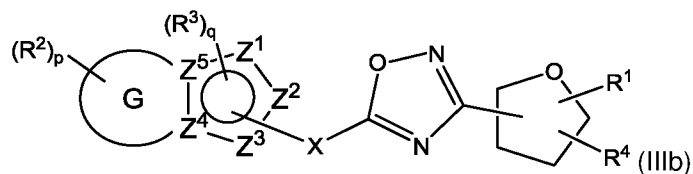
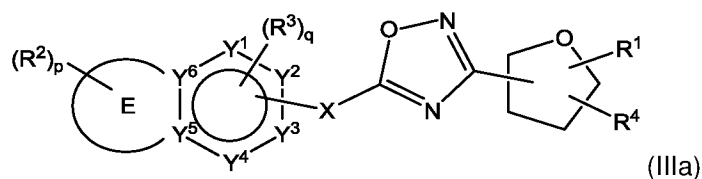


Відповідно до деяких аспектів, сполука формули (I) може мати формулу (II):



де A, X, R¹ та R⁴ є такими, як зазначено в даному контексті.

Відповідно до деяких аспектів, сполука формули (I) може мати формулу (IIIa) або формулу (IIIb)



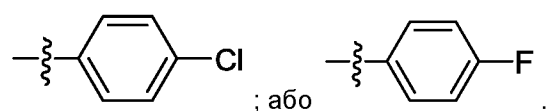
де E, G, R¹, R², R³, R⁴, X, Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, Y⁶, Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, p та q є такими, як зазначено в даному контексті.

Відповідно до деяких аспектів, X являє собою C₁₋₄алкілен.

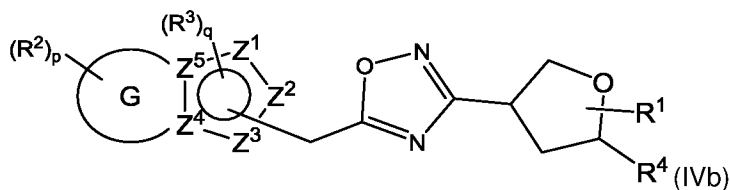
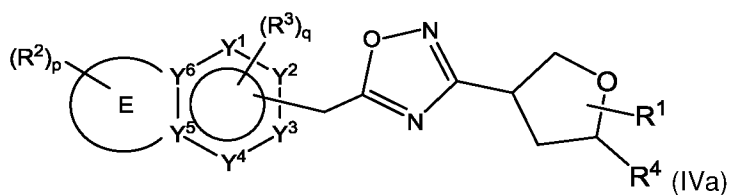
Відповідно до деяких аспектів, X являє собою метилен.

Відповідно до деяких аспектів, R¹ являє собою H.

Відповідно до деяких аспектів, R⁴ являє собою:

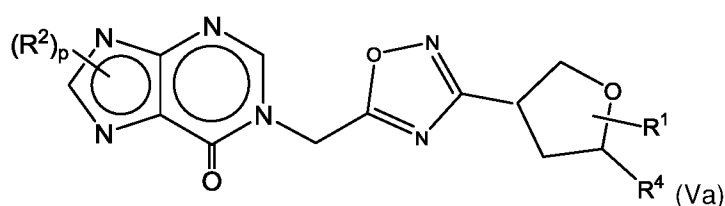


Відповідно до деяких аспектів, сполука формули (I) може мати формулу (IVa) або формулу (IVb)



5 де E, G, R¹, R², R³, R⁴, Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, Y⁶, f Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, p та q є такими, як зазначено в даному контексті.

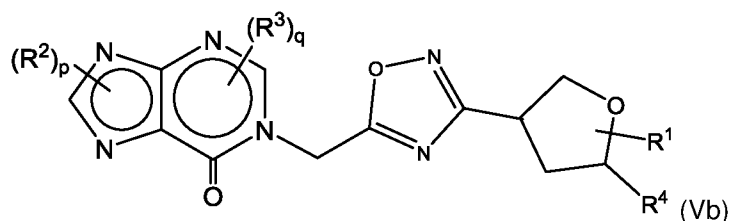
Відповідно до деяких аспектів, сполука формули (I) може мати формулу (Va)



10

де R¹, R², R⁴ та p є такими, як зазначено в даному контексті.

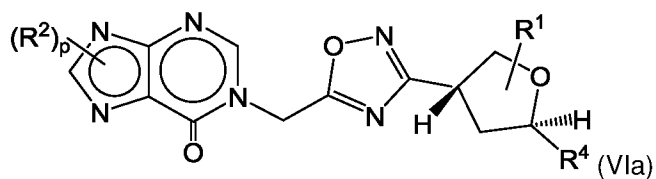
Відповідно до деяких аспектів, сполука формули (I) може мати формулу (Vb)



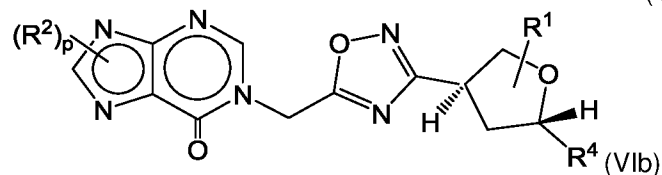
15

де R¹, R², R³, R⁴, p та q є такими, як зазначено в даному контексті.

Відповідно до деяких аспектів, сполука формули (I) може мати формулу (VIa) або формулу (VIb)



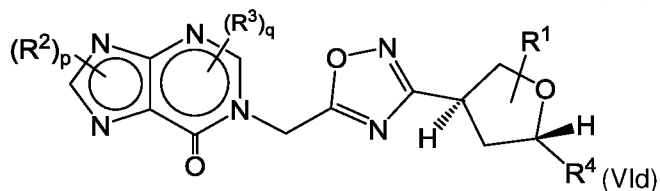
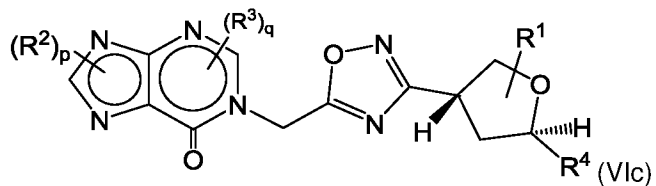
20



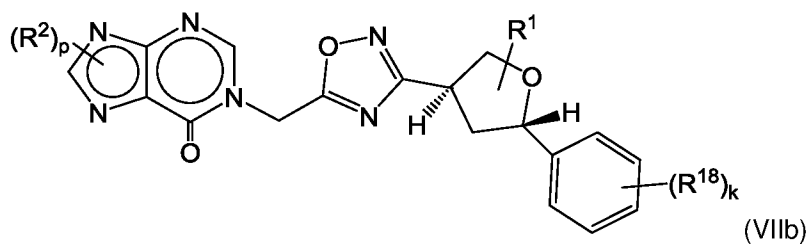
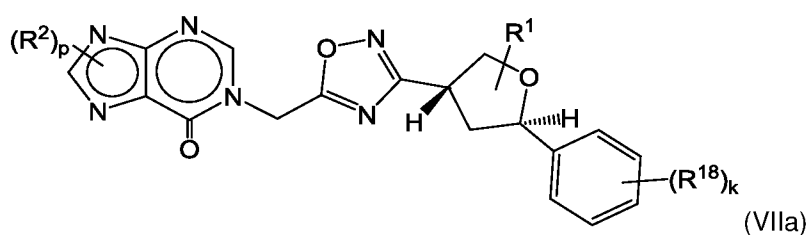
де R¹, R², R⁴ та p є такими, як зазначено в даному контексті.

Відповідно до деяких аспектів, сполука формули (I) може мати формулу (VIc) або формулу (VIId)

25



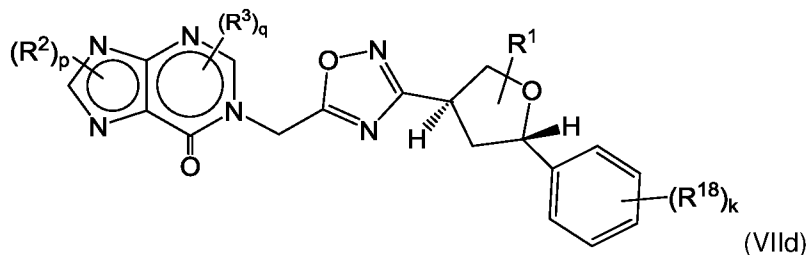
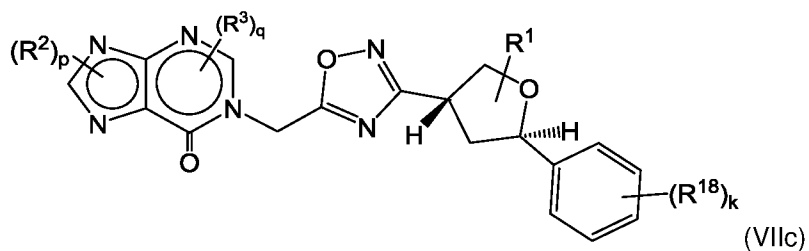
- де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , p та q є такими, як зазначено в даному контексті.
 5 Відповідно до деяких аспектів, сполука формули (I) може мати формулу (VIIa) або формулу (VIIb)



10

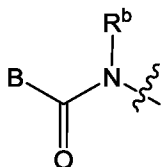
- де R^1 , R^2 , R^4 , R^{18} , p та k є такими, як зазначено в даному контексті.
 Відповідно до деяких аспектів, сполука формули (I) може мати формулу (VIIc) або формулу (VIId)

15



20

- де R^1 , R^2 , R^3 , R^{18} , p , q та k є такими, як зазначено в даному контексті.
 Відповідно до деяких варіантів здійснення формули (I), група А може бути групою формули:



де:

В являє собою п'ятичленний гетероарил, вибраний з піролу, піразолу, імідазолу або триазолу, кожен з яких може бути незаміщеним або одноразово заміщеним R^a , та де кожен з піролу, піразолу та імідазолу може бути частково насиченим; а

R^b являє собою водень, C_{1-6} алкіл, який може бути незаміщеним або одноразово заміщеним - $NR^{16}R^{17}$.

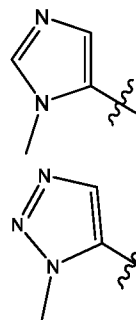
Відповідно до деяких варіантів здійснення, В являє собою імідазоліл.

Відповідно до деяких варіантів здійснення, В являє собою 1-метилімідазол-5-іл-.

Відповідно до деяких варіантів здійснення, В являє собою триазоліл.

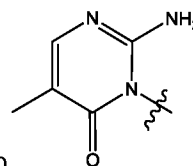
Відповідно до деяких варіантів здійснення, В являє собою 5-метил-1H-1,2,3-триазол-1-іл.

Відповідно до деяких варіантів здійснення, В являє собою



Відповідно до деяких варіантів здійснення, В являє собою

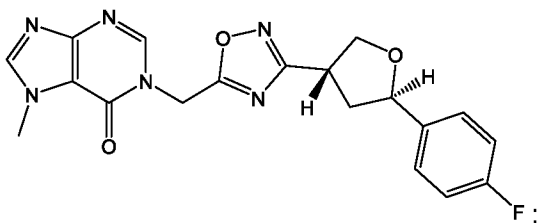
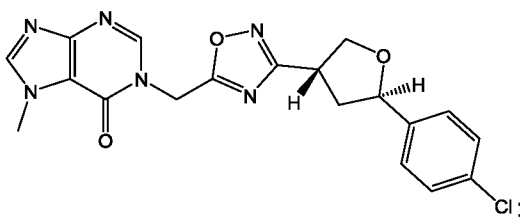
Відповідно до деяких варіантів здійснення, А являє собою 2-аміно-3-метилпіримідин-4(3H)-он-5-іл.

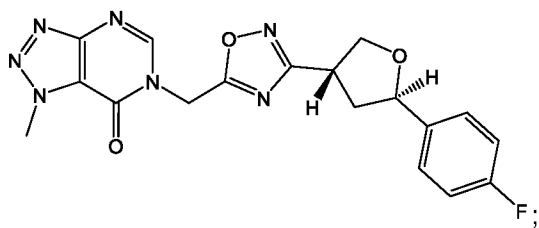
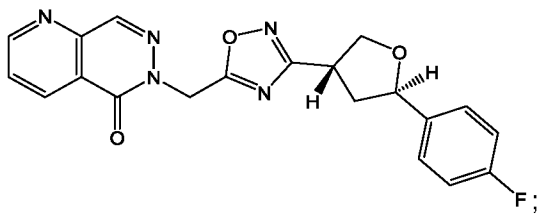
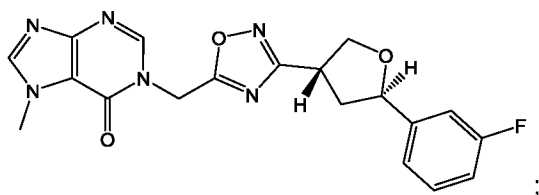


Відповідно до деяких варіантів здійснення, А являє собою

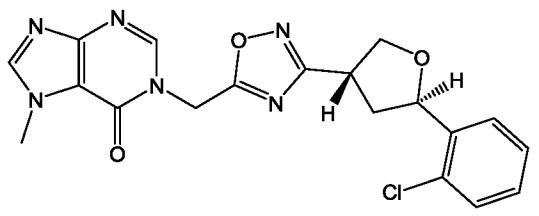
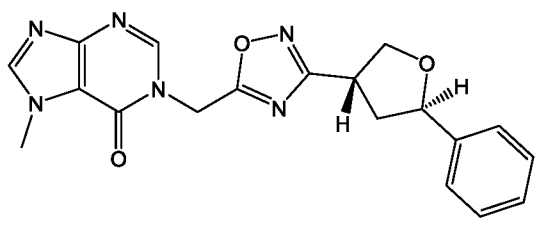
Відповідно до деяких варіантів здійснення, R^b являє собою водень.

Відповідно до деяких аспектів, сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятні солі та стереоізомери є вибраними з наступного переліку:

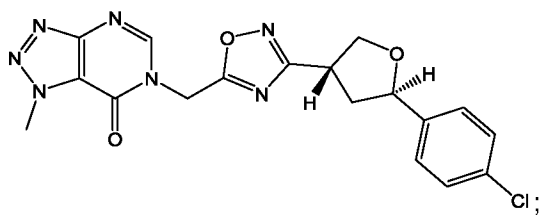
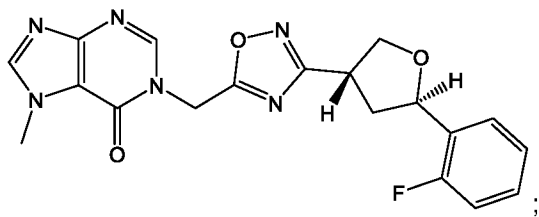


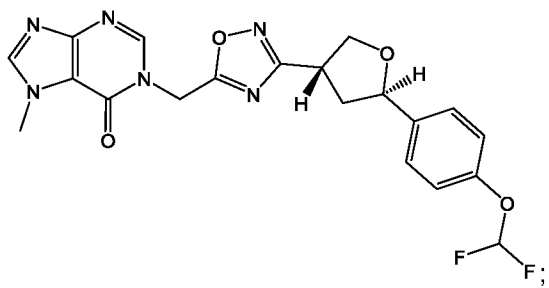
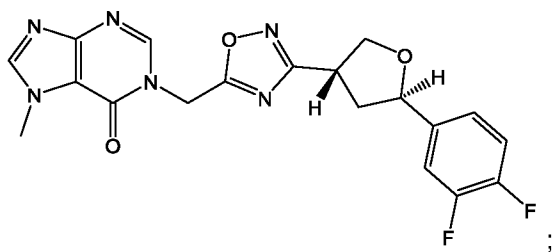
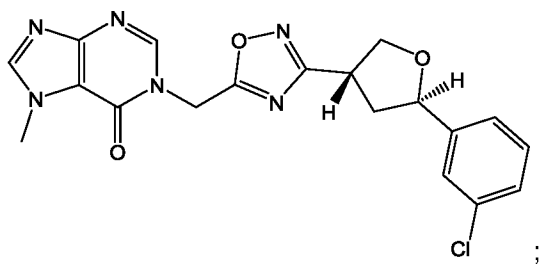


5

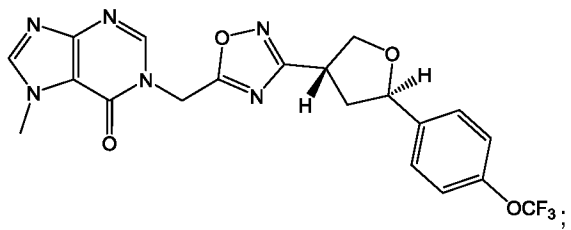
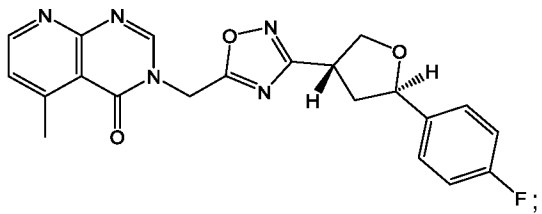


10

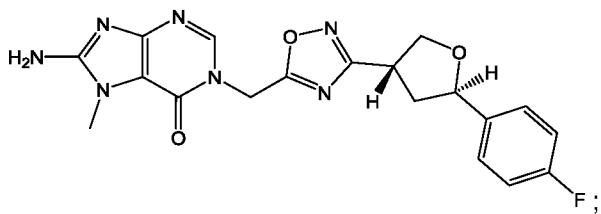


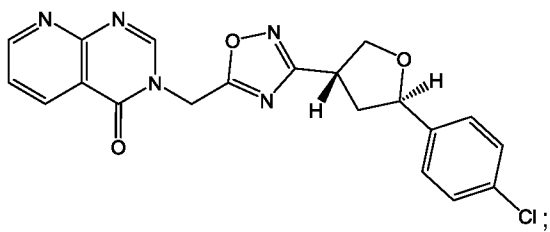
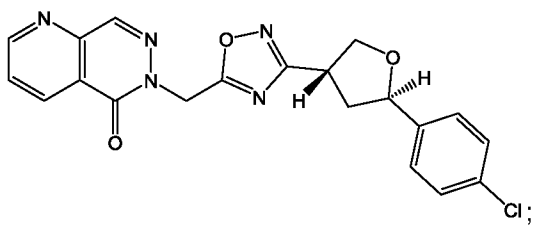
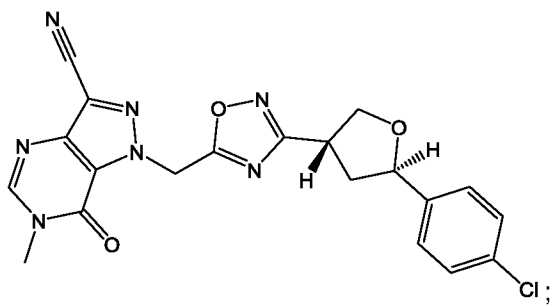


5

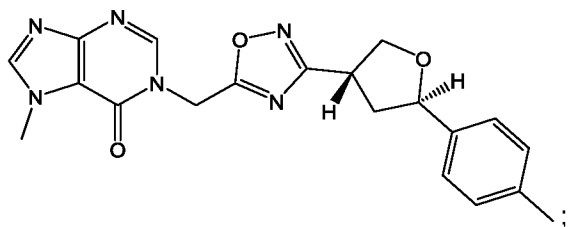
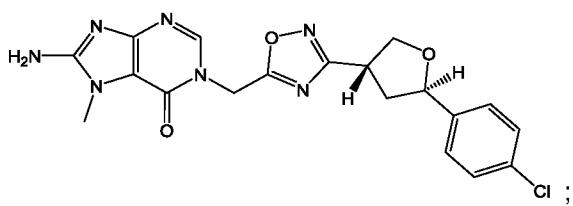


10

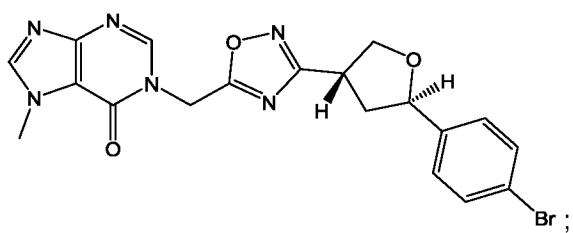
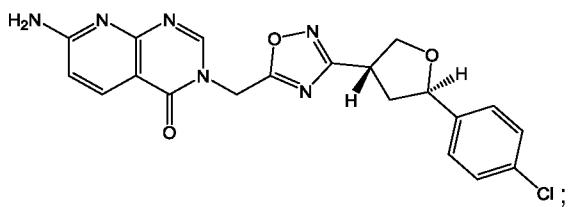


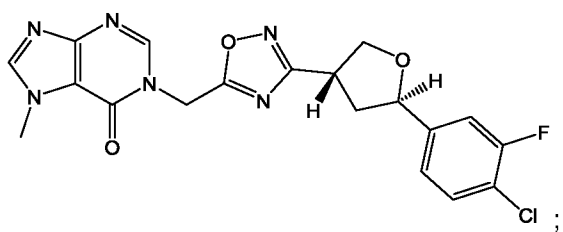
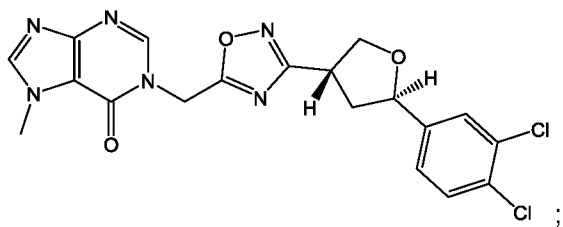
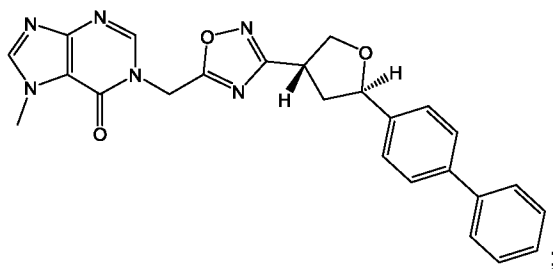


5

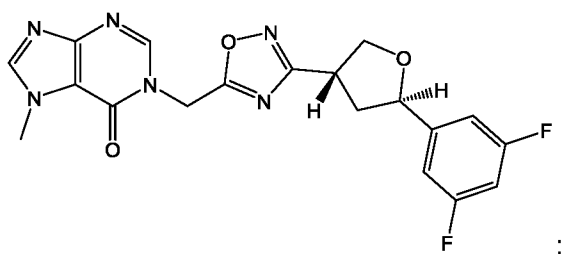
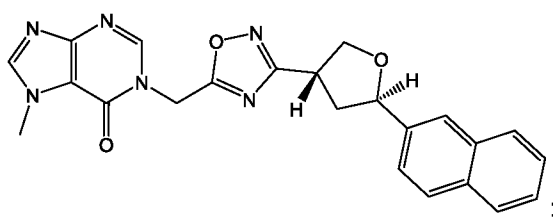


10

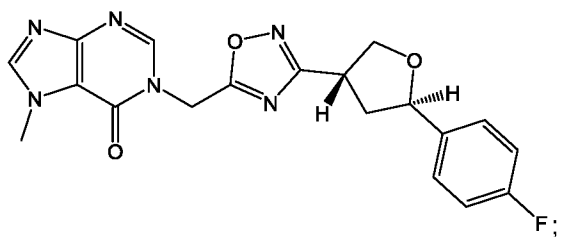
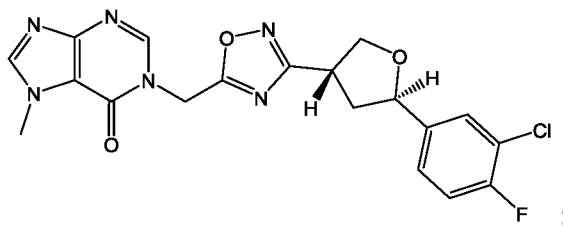


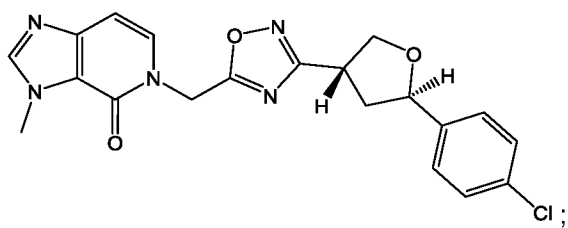
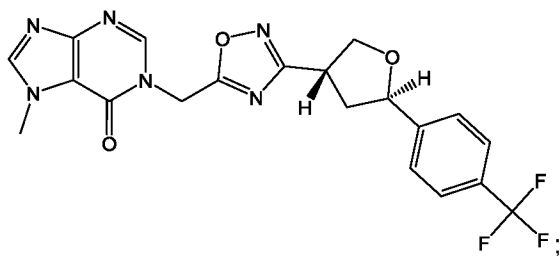
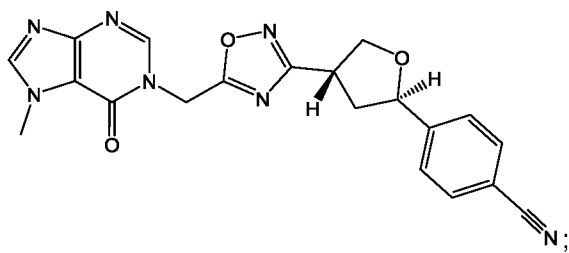


5

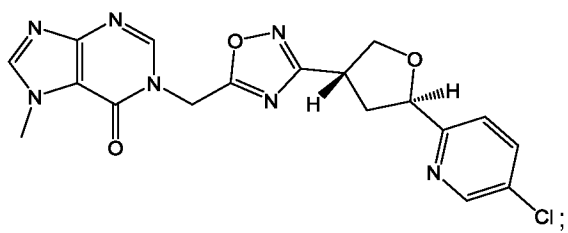
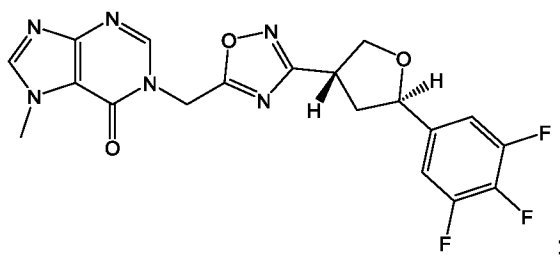


10

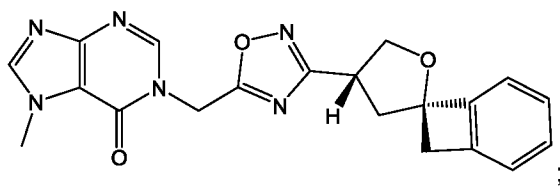
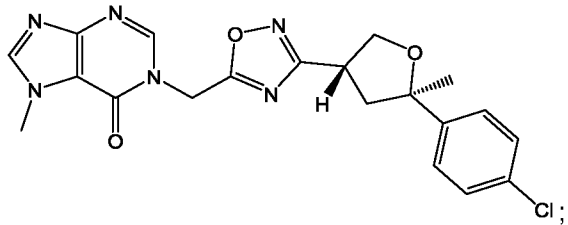


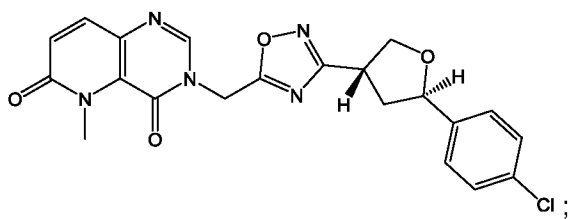
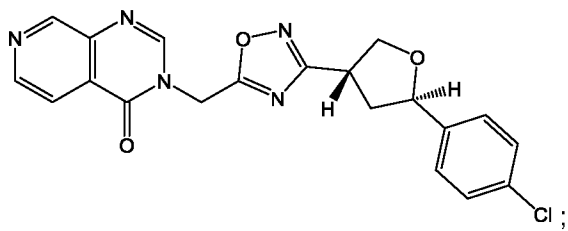
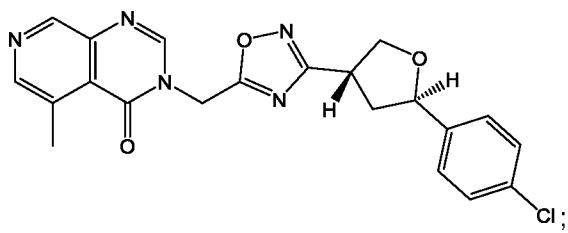


5

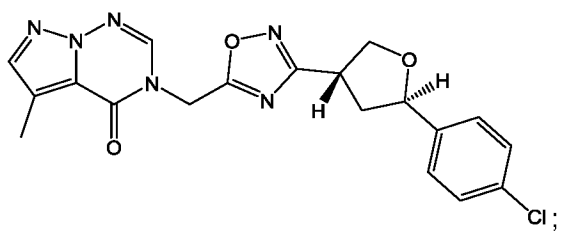
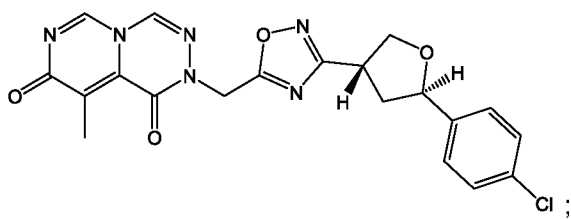


10

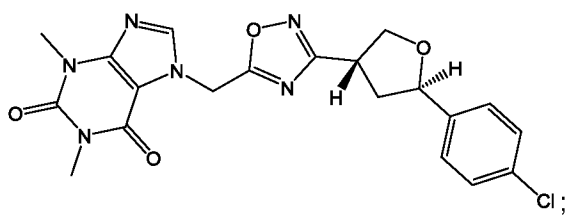
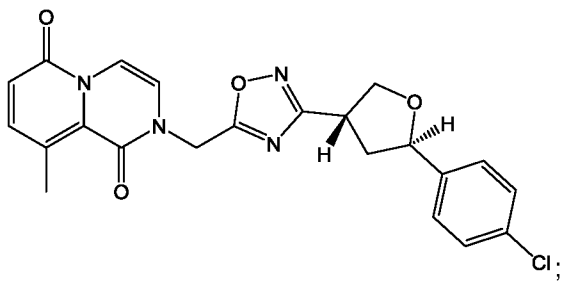


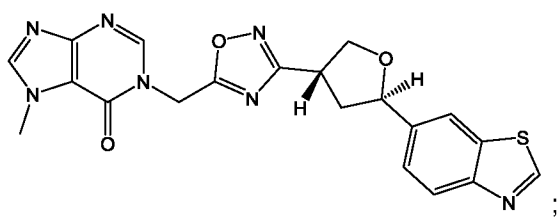
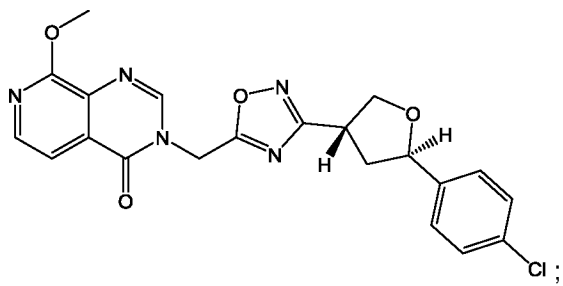
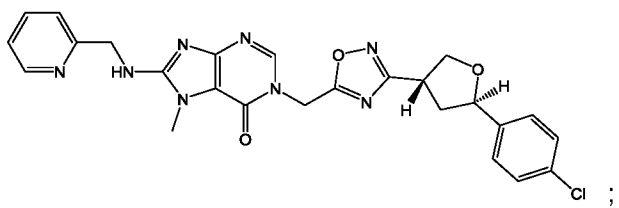


5

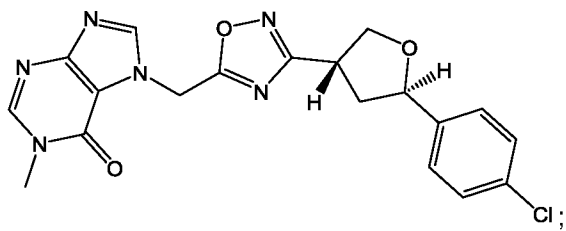
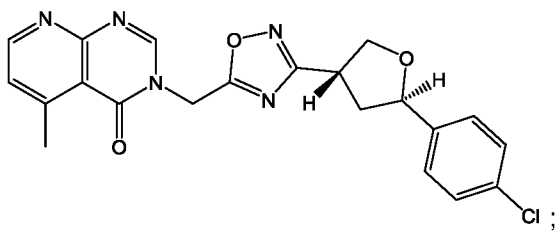


10

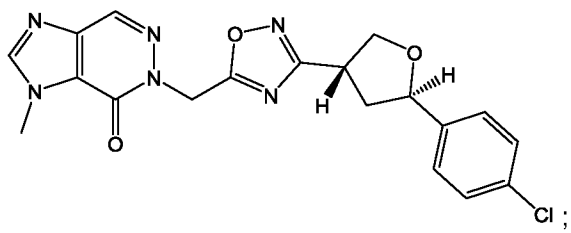
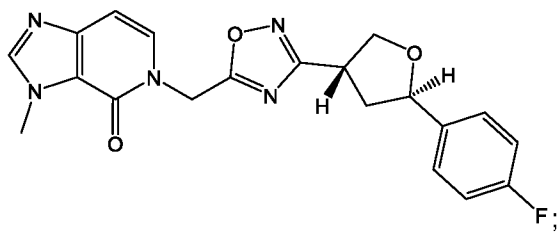


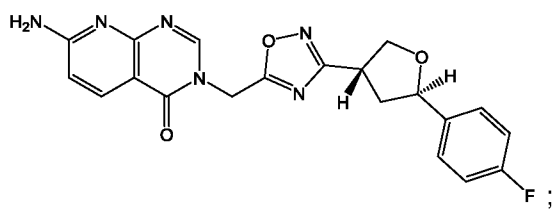
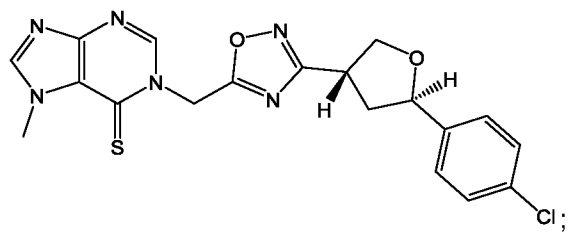
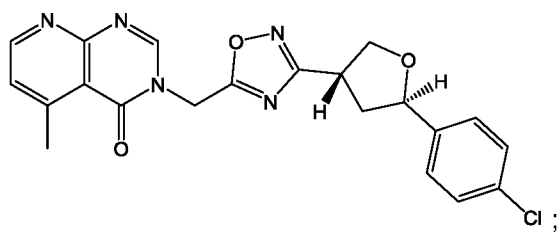


5

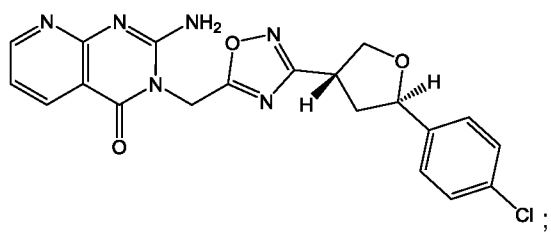
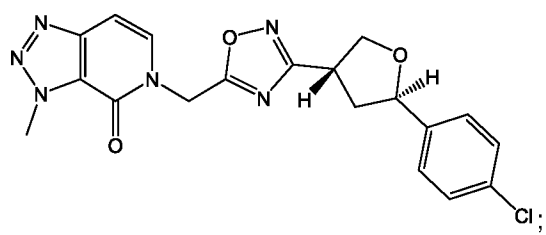


10

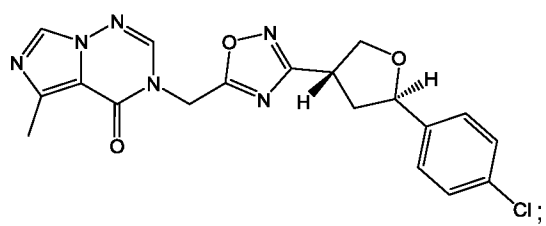
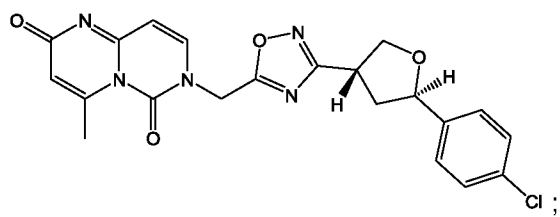


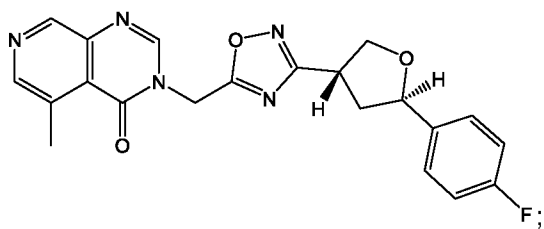
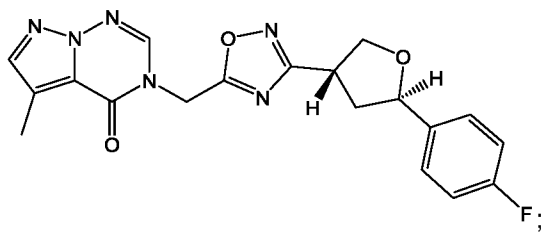
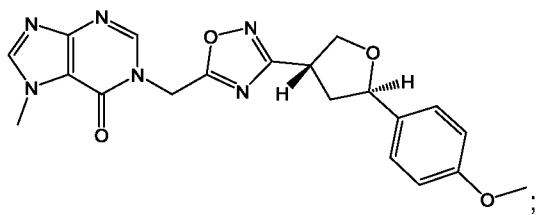


5

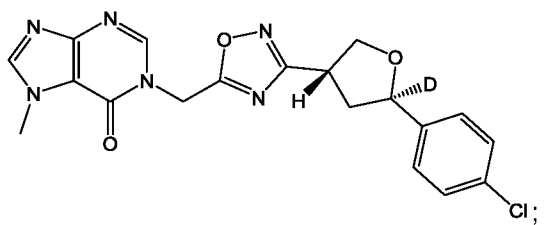
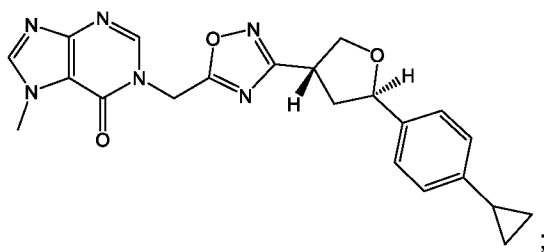


10

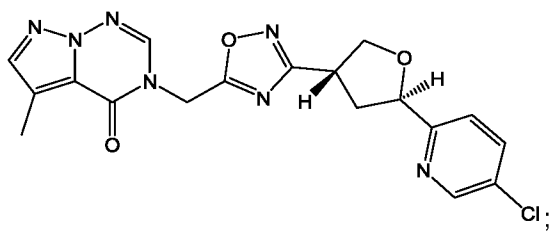
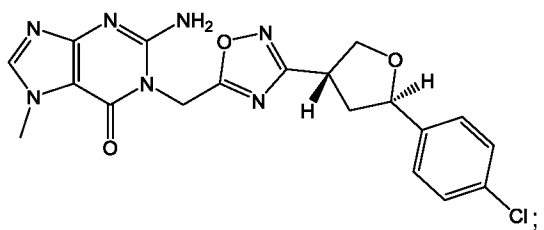


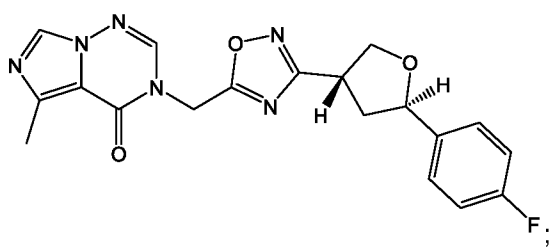
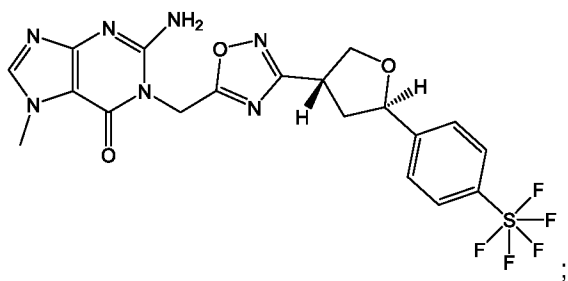
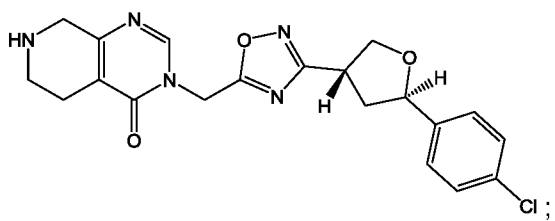


5

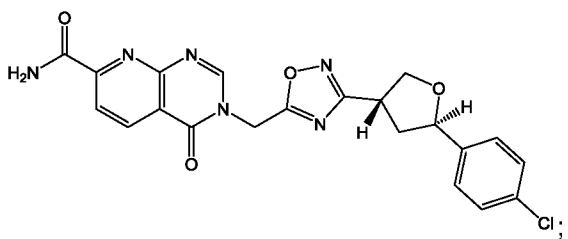
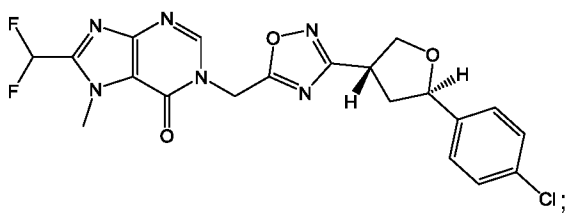


10

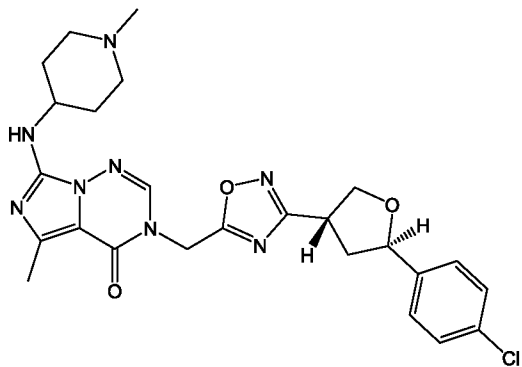


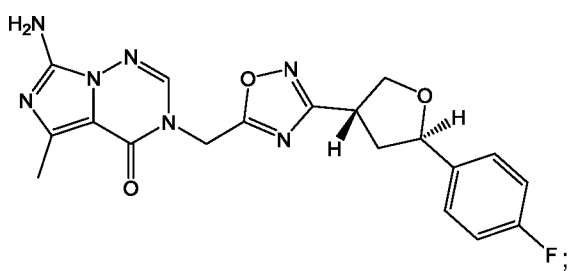
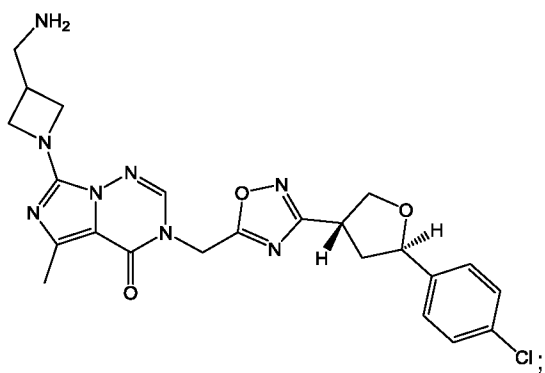
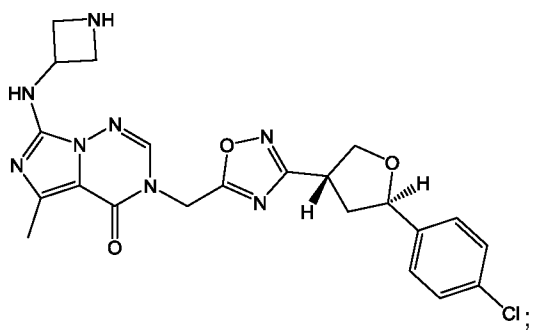


5

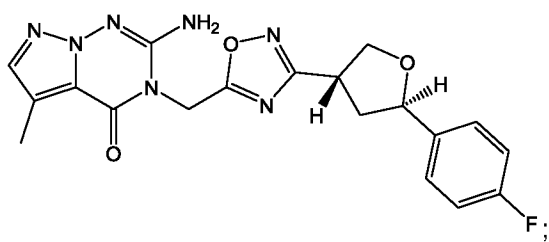
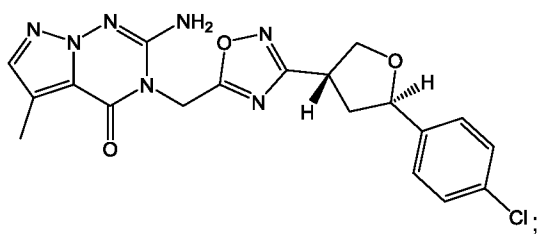


10

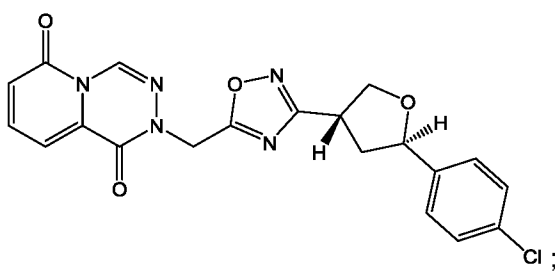


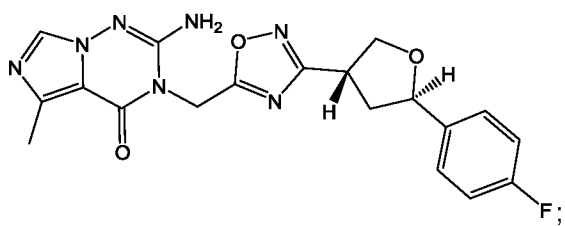
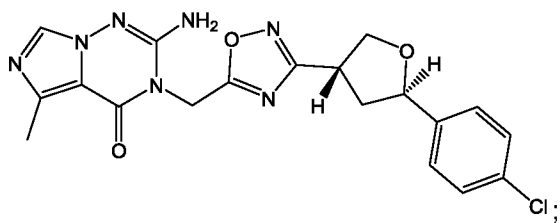
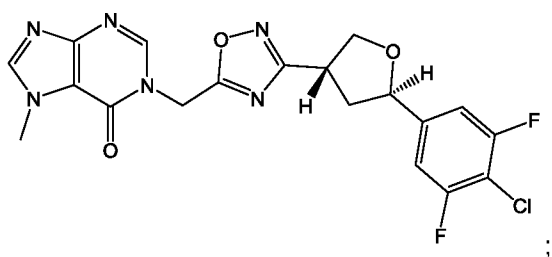


5

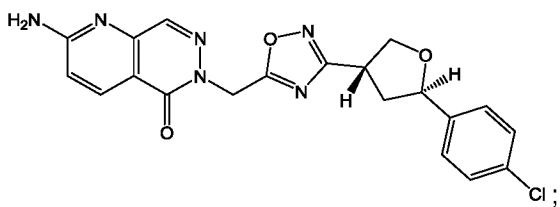
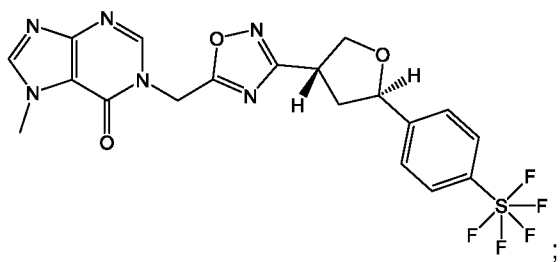


10

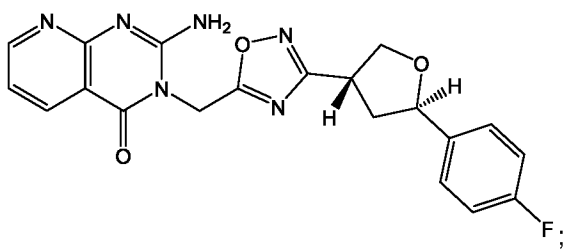
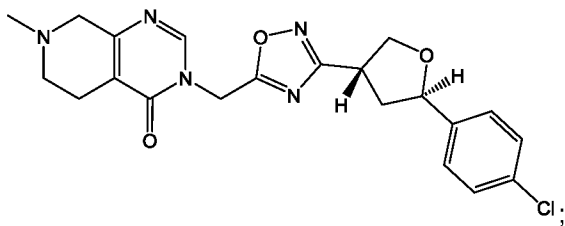


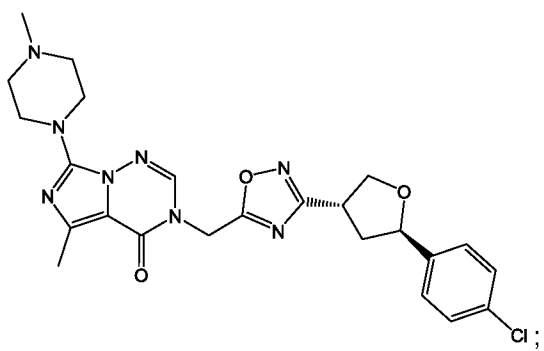
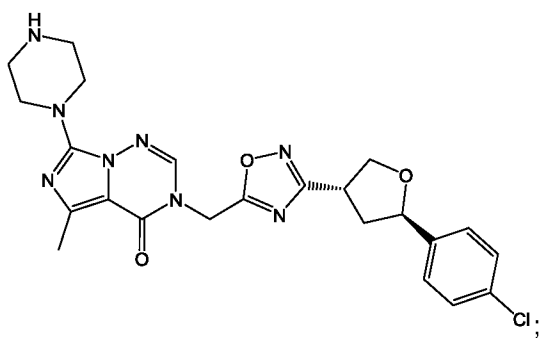
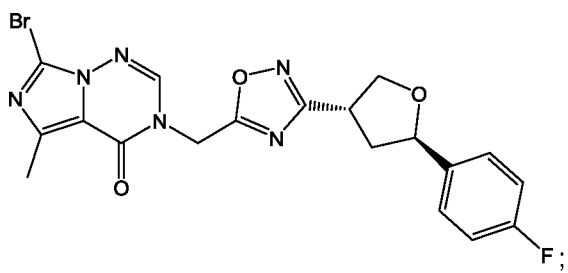


5

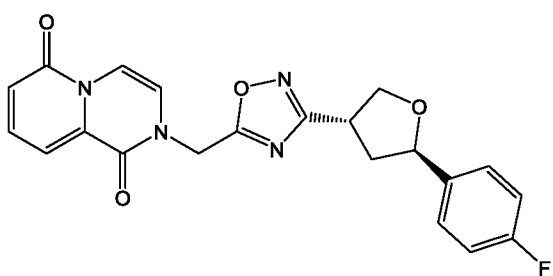
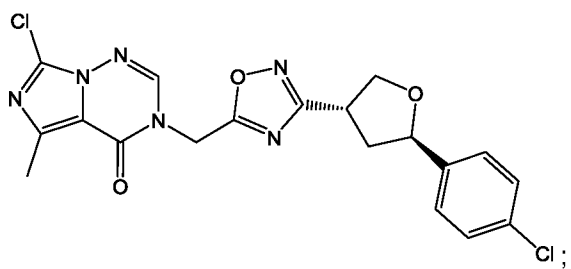


10

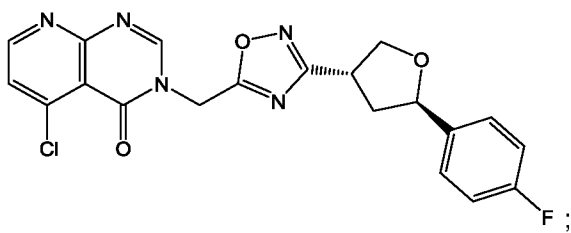


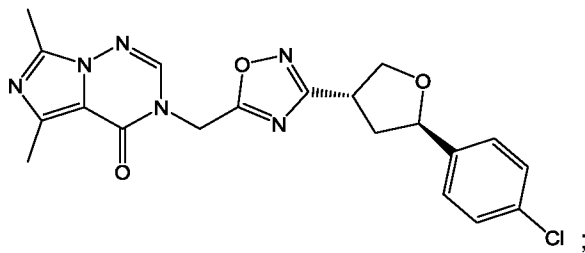
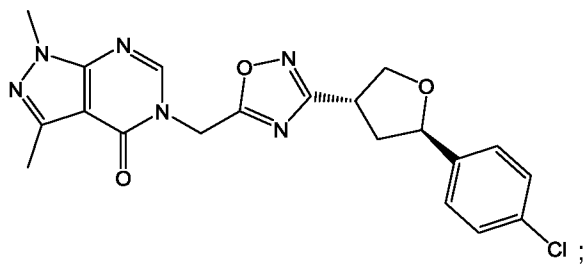


5

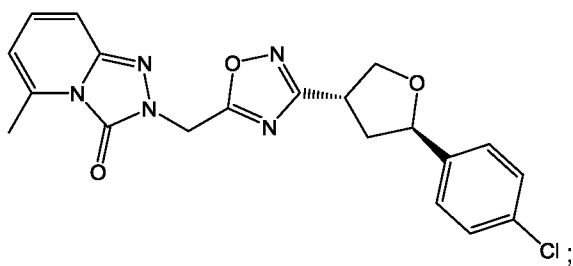
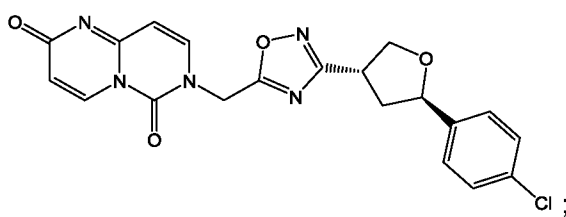
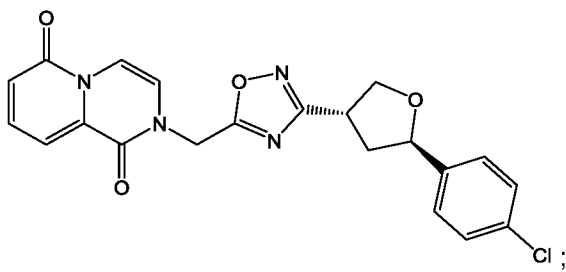


10

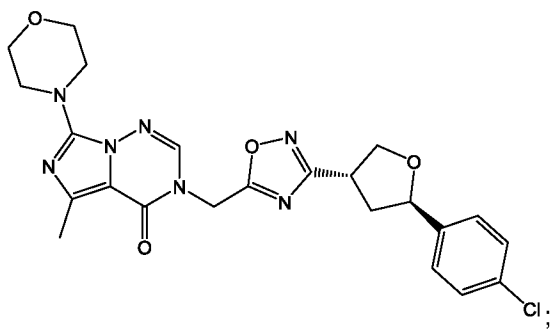


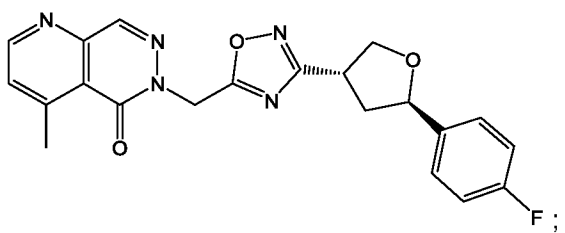
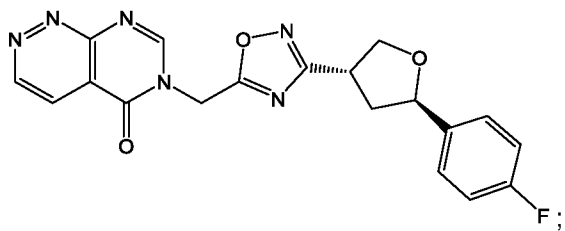
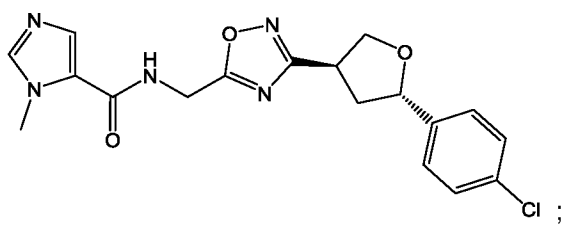


5

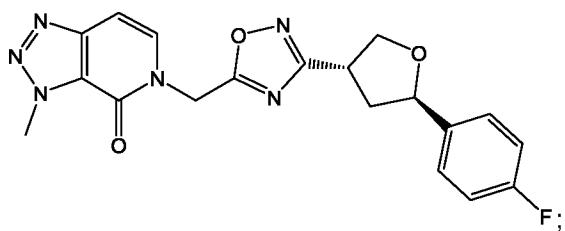
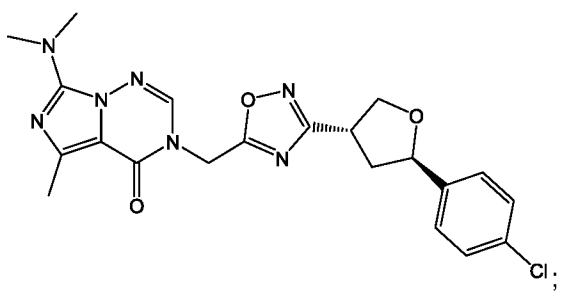


10

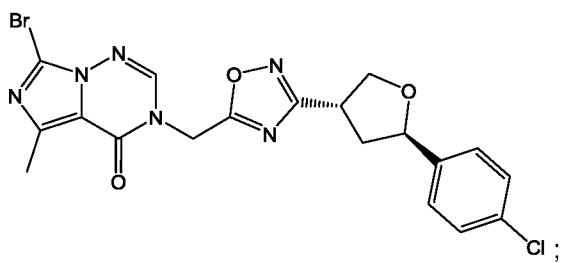


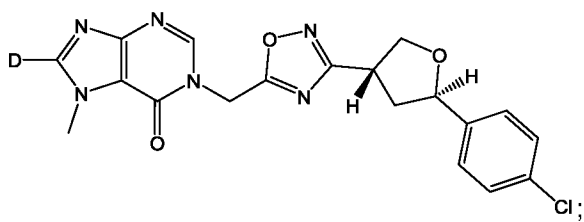
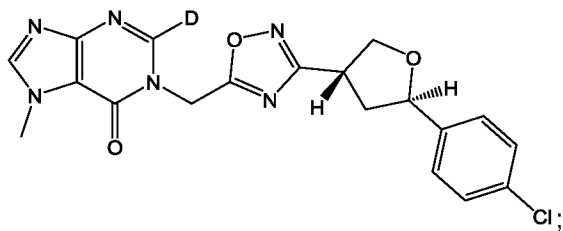
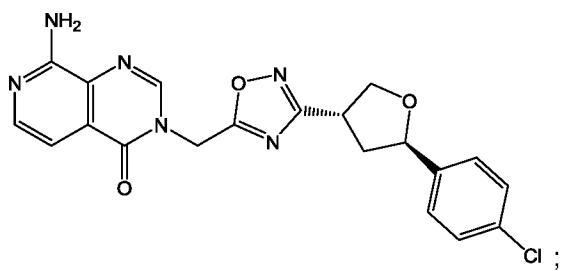


5

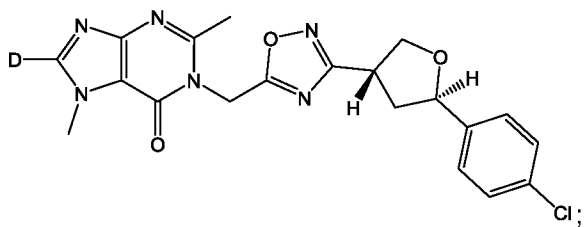
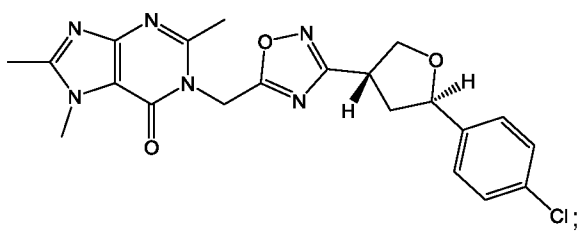


10

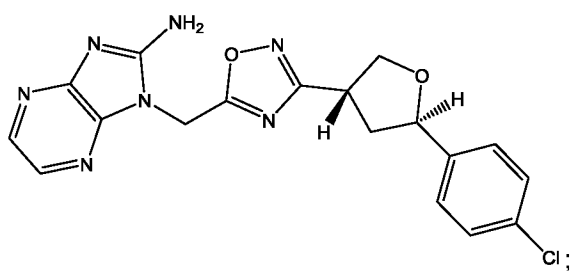
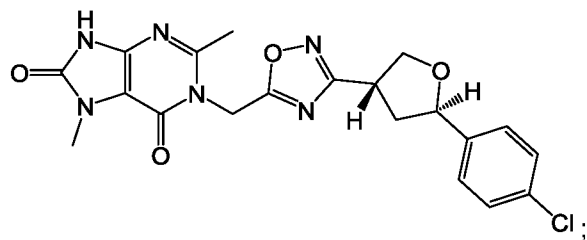


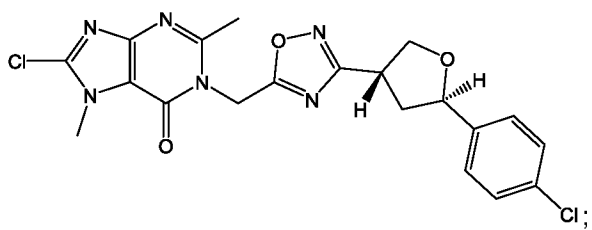
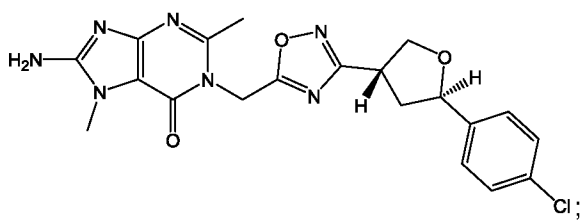


5

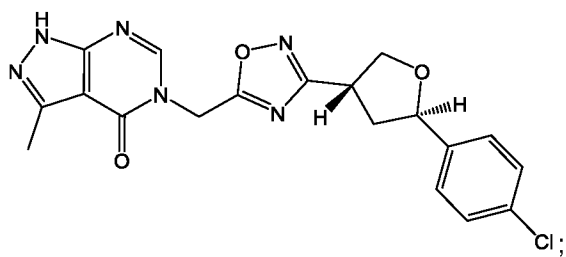
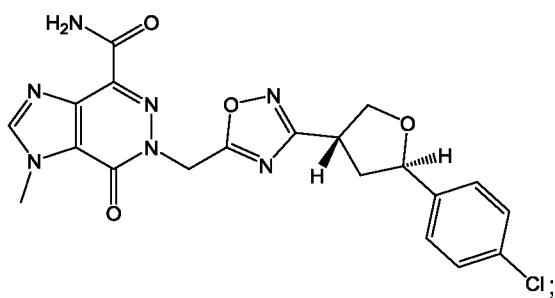
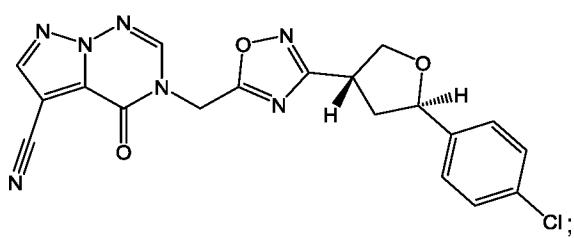


10

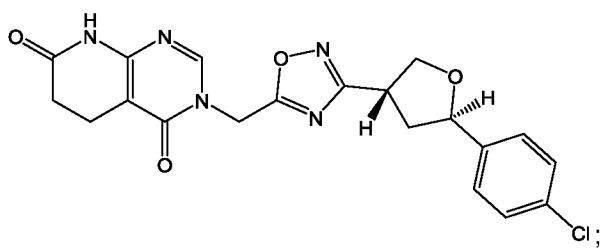


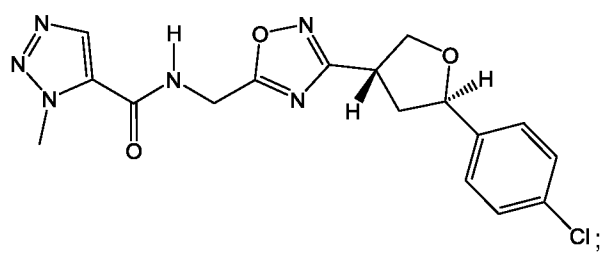
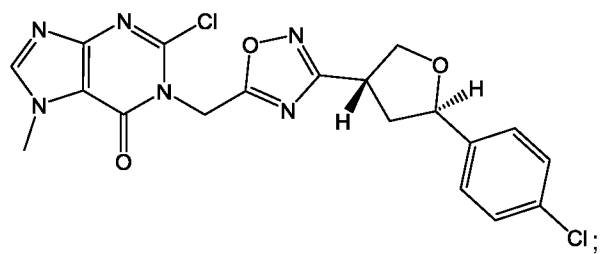
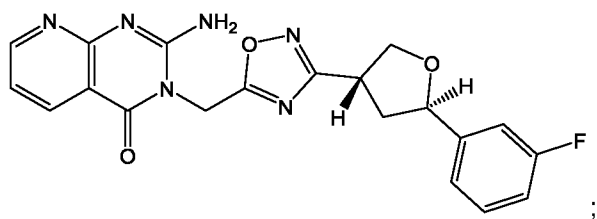


5

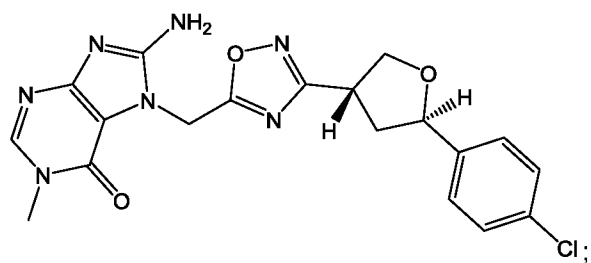
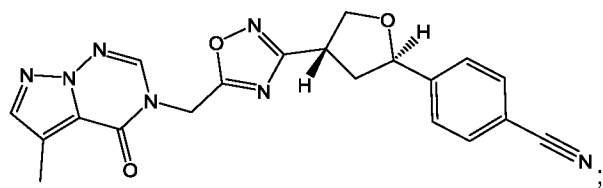


10

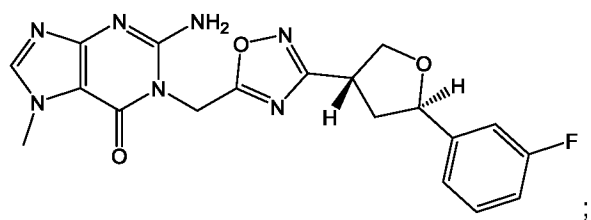
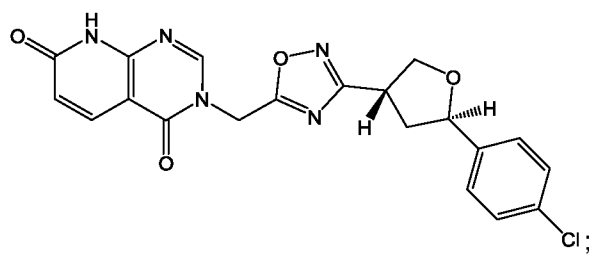


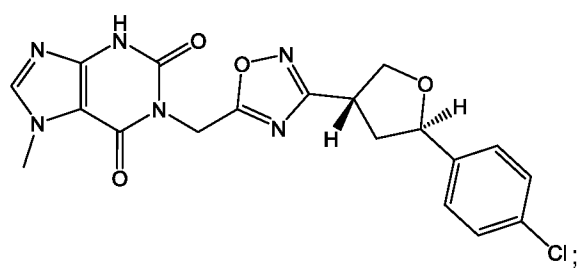
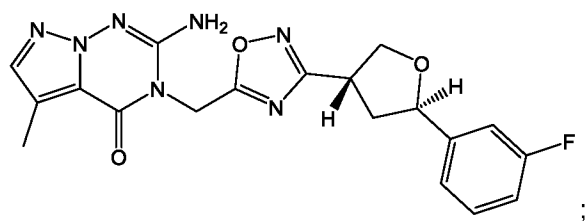
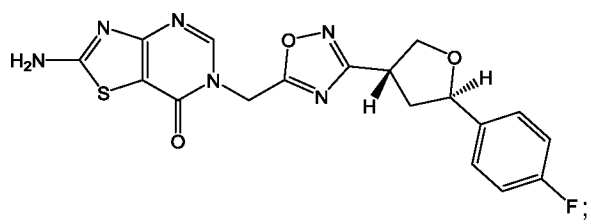


5

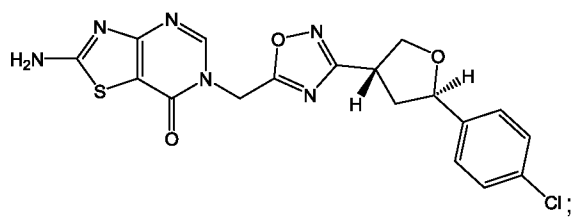
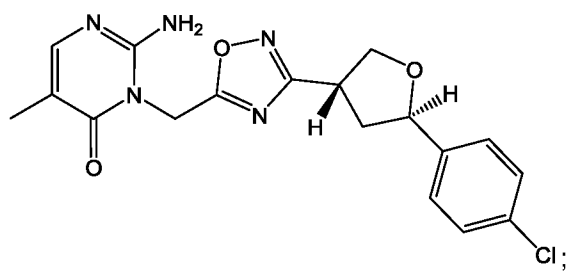


10

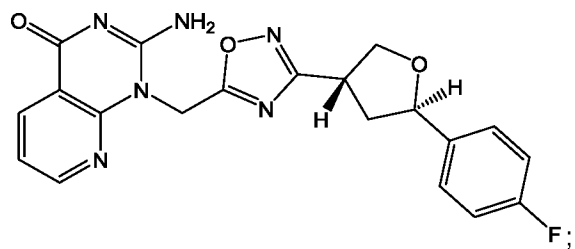


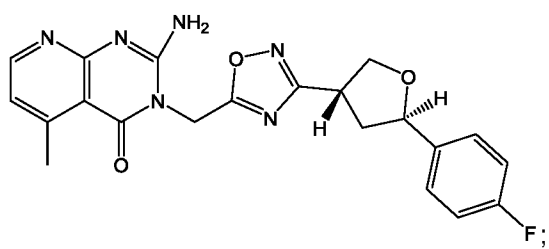
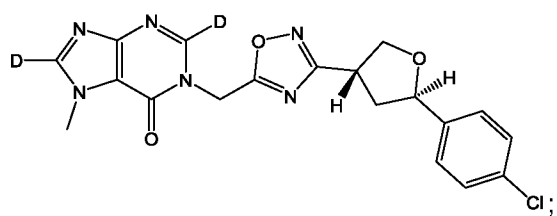
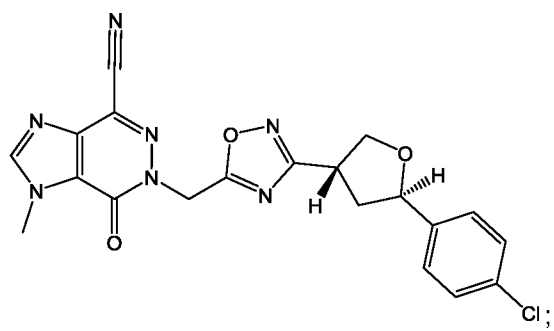


5

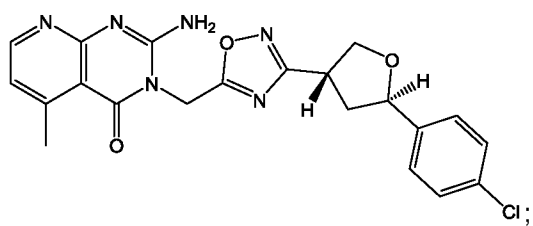
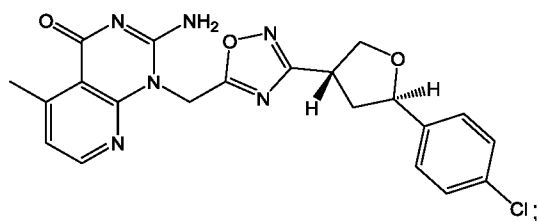


10

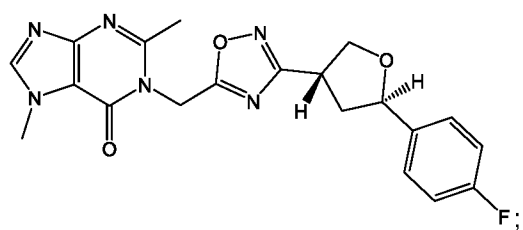
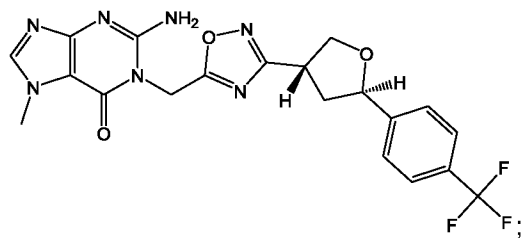


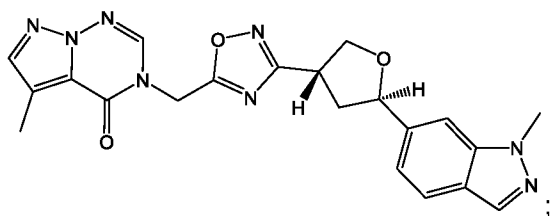
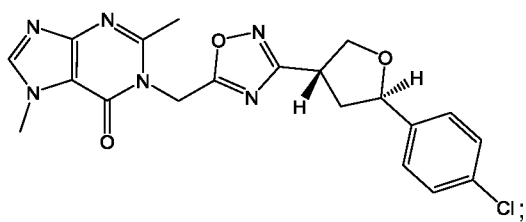


5

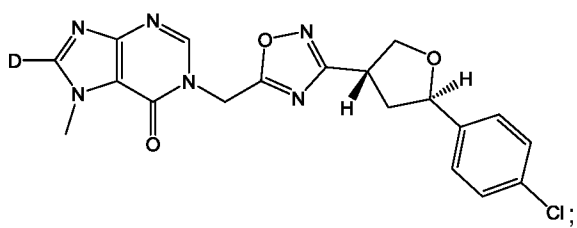
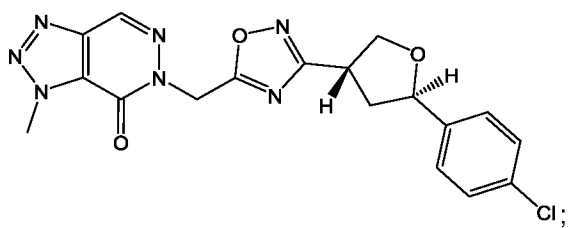
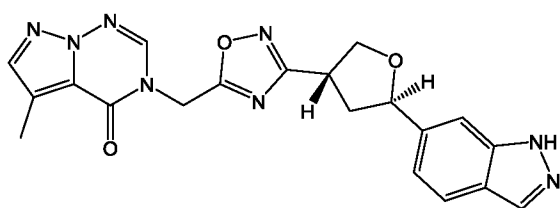


10

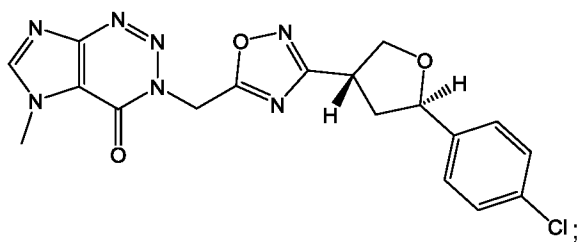
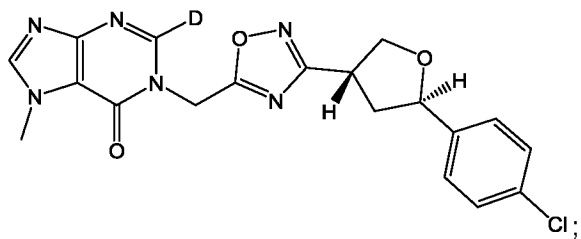




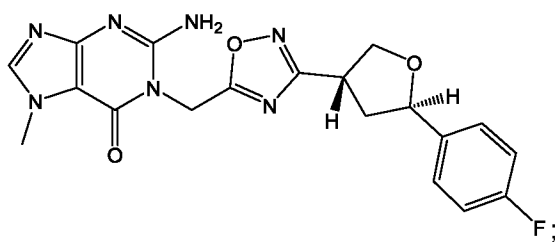
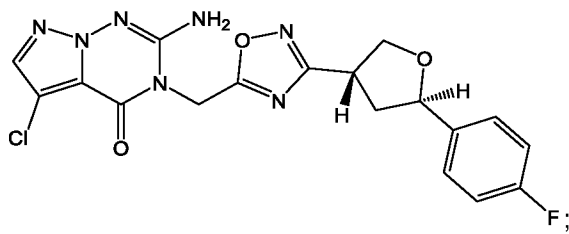
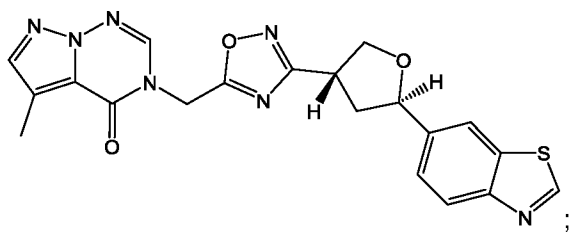
5



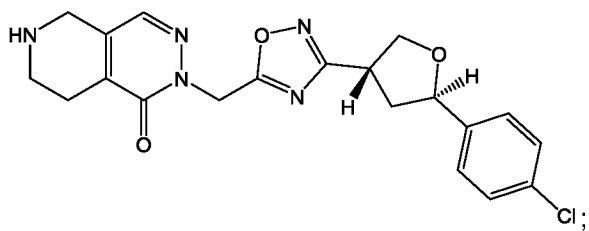
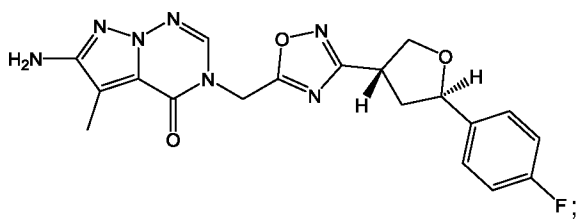
10



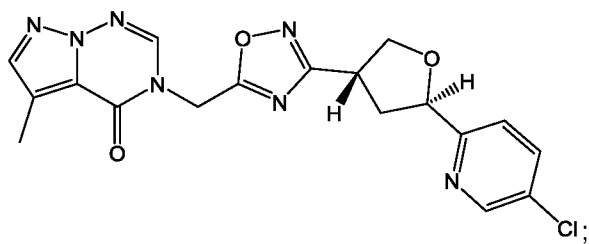
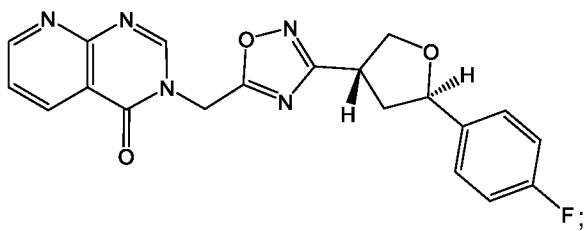
15

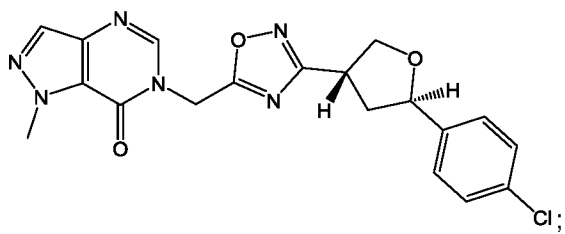
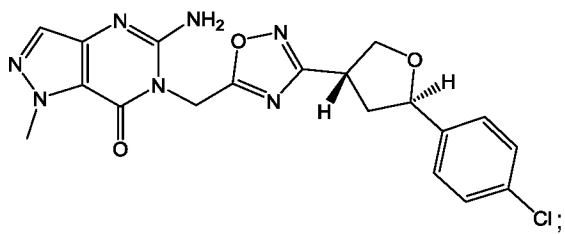
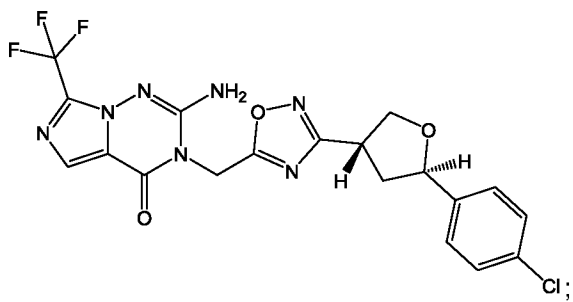


5

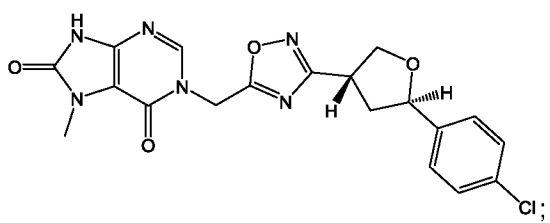
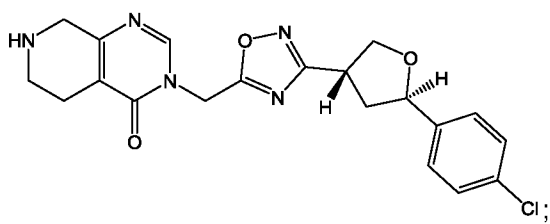


10

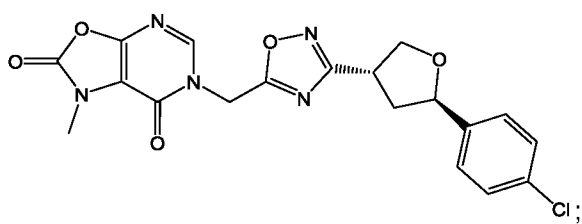
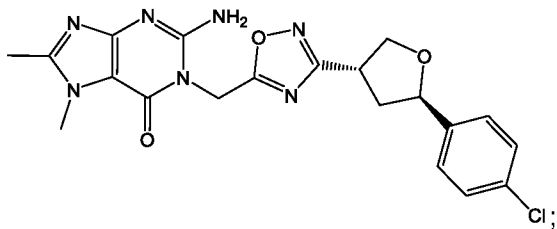


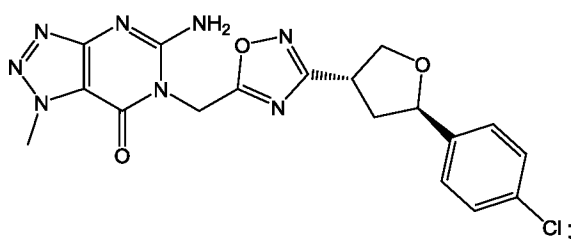
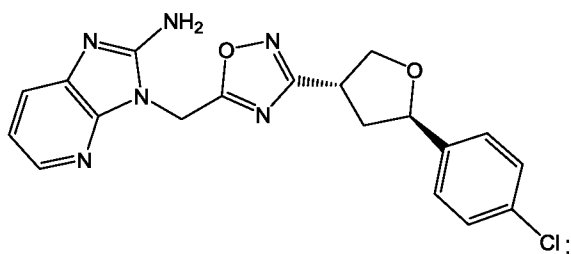
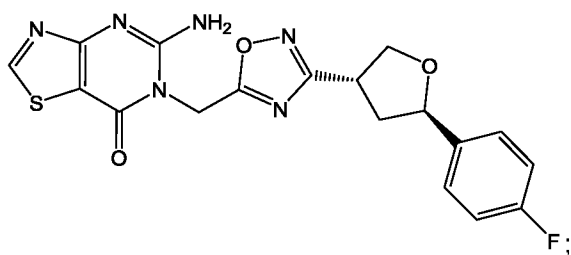


5

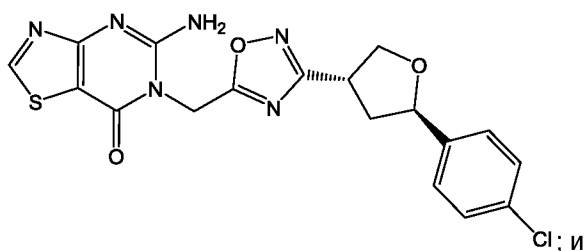
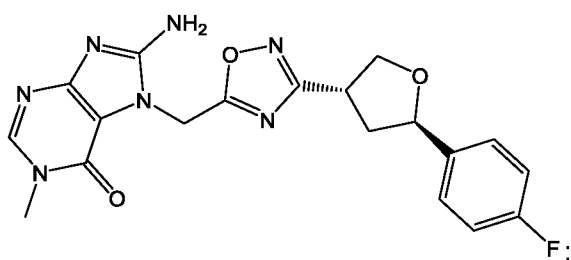


10

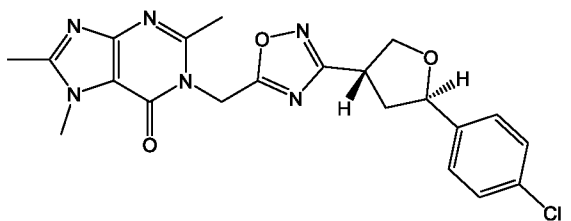




5



10



15

Відповідно до іншого варіанта здійснення винаходу, сполуки формули (I) є ізотопно міченими, так як містять один або більш атомів, замінених на атом, що має іншу атомну масу або масове число. Такі ізотопно мічені (тобто мічені радіоактивним ізотопом) сполуки формули I вважаються такими, що підпадають під обсяг представленого винаходу. Приклади ізотопів, які можуть бути введені в сполуки формули I, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору, хлору та йоду, такі як, але не обмежуються цим, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I та ^{125}I , відповідно. Такі ізотопно мічені сполуки можуть

застосовуватися для визначення або вимірювання ефективності сполук, дозволяючи визначати, наприклад, місце дії або спосіб дії на іонні канали, або афінність зв'язування з фармакологічно важливим місцем дії в іонних каналах, зокрема, TRPA1. Деякі ізотопно мічені сполуки формули I, наприклад, сполуки, що містять радіоактивний ізотоп, можуть застосовуватися у вивченні розподілення лікарського засобу та/або субстрату в тканинах. Особливо добре для цієї цілі підходять радіоактивні ізотопи тритій, тобто ^3H , та вуглець-14, тобто ^{14}C , завдяки легкості їх введення та наявних засобів їх виявлення. Наприклад, сполука формули I може бути збагаченою такими ізотопами на 1, 2, 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 або 99%.

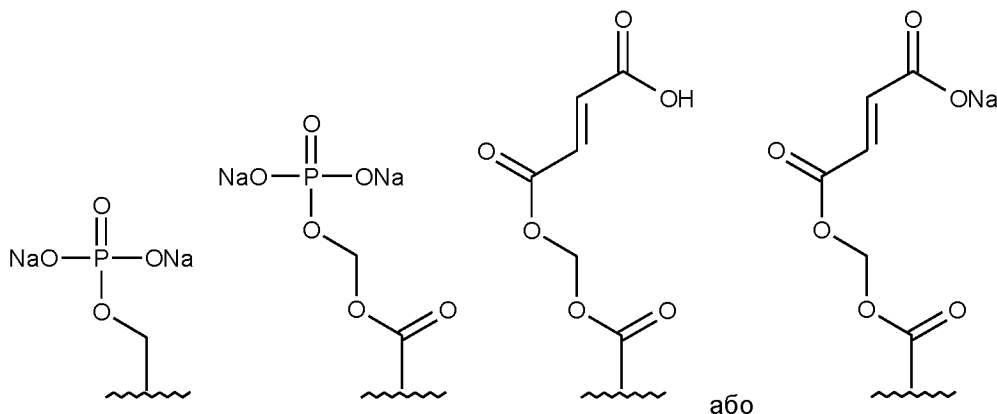
Заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій, тобто ^2H , може забезпечити певні терапевтичні переваги, обумовлені більш високою метаболічною стабільністю, наприклад, збільшеним періодом напіввиведення, або зниженням необхідної дози. Відповідно, термін "водень" або $-\text{H}$, як використовується в даному контексті, слід розуміти, як такий, який включає в себе дейтерій і тритій.

Заміщення ізотопами, що випускають позитрони, такими як ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O та ^{13}N , може застосовуватися в дослідженнях методом позитронно-емісійної томографії (ПЕТ, англ. PET) для вивчення ступеня зайнятості рецептора субстрату. Мічені ізотопом сполуки формули I зазвичай отримують за загальноприйнятими методиками, відомим фахівцям в даній галузі техніки, або використовуючи способи, аналогічні описаним в представлених нижче прикладах, використовуючи прийнятний мічений ізотопом реагент замість неміченого реагента, що використовувався раніше.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки у відповідності з формулою I та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач та/або допоміжну речовину.

Разом з сольовими формами представлений винахід передбачає сполуки в формі проліки. Як використовується в даному контексті, термін "проліки" стосується сполук, які легко зазнають хімічних змін в фізіологічних умовах з утворенням сполук за представленим винаходом. Крім того, проліки можуть бути перетворені в сполуки за представленим винаходом використовуючи хімічних або біохімічних методів в середовищі *ex vivo*. Наприклад, проліки можуть повільно перетворюватися в сполуки за представленим винаходом, знаходячись в резервуарі трансдермального пластира з прийнятим ферментом або хімічним реагентом.

Проліки за винаходом можуть включати фосфати, складні ефіри фосфатів, алкілфосфати, складні ефіри алкілфосфатів, прості ацилові ефіри або інші фрагменти проліків, такі як ті, що будуть описані нижче. Відповідно до деяких варіантів здійснення, фрагмент проліків являє собою:



Також включеними є додаткові типи проліків, наприклад, такі, в яких амінокислотний залишок або поліпептидний ланцюг, що складається з двох або більше (наприклад, з двох, трьох або чотирьох) амінокислотних залишків, є ковалентно з'єднаним використовуючи амідного або складноефірного зв'язку з вільною аміногрупою, гідроксильною групою або карбоксильною групою сполуки за представленим винаходом. Амінокислотні залишки включають, але не обмежуються цим, 20 природних амінокислот, які зазвичай позначаються трьохлітерними символами, а також фосфосерин, фосфотреонін, фосфотирозин, 4-гідроксипролін, гідроксилізин, демозин, ізодемозин, гама-карбоксиглутамат, гіпурову кислоту, октагідроіндол-2-карбонову кислоту, статин, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-карбонову кислоту, пеніциламін, орнітин, 3-метилгістидин, норвалін, бета-аланін, гамма-аміномасляну кислоту, цитрулін, гомоцистеїн, гомосерин, метилаланін, пара-бензоілфенілаланін, фенілгліцин, пропаргілгліцин,

сакрозин, метіонінсульфон та трет-бутилгліцин.

Також включеними є додаткові типи проліків. Наприклад, можуть бути отримані сполуки за винаходом з вільною карбоксильною групою у вигляді амідів або складного алкілового ефіру. Як інший приклад, сполуки за представленим винаходом, що містять вільні гідроксильні групи, можуть бути отримані у вигляді проліків шляхом перетворення гідроксильної групи в такі групи, як, не обмежуючись цим, фосфатна складноефірна група, гемісукцинатна група, диметиламіноацетатна або фосфорилосиметилкарбонільна група, як описано в роботі [Fleisher, D. et al., (1996). Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 19:115]. Крім того, включеними є карбаматні проліки гідроксильних груп та аміногруп, а також карбонатні проліки, сульфонатні ефіри та сульфатні ефіри гідроксильних груп. Також включеним є отримання похідних гідроксильних груп у вигляді (ацилокси)метилів та (ацилокси)етилів простих ефірів, де ацильна група може бути алкіловим складним ефіром, необов'язково заміщеним групами, включаючи, але не обмежуючись цим, функціональні групи простого ефіру, аміна та карбонової кислоти, або де ацильна група являє собою складний ефір амінокислоти, як описано вище. Проліки такого типу є [описаними в роботі J. Med. Chem., (1996), 39:10]. Більш конкретні приклади включають заміщення атома водню спиртової групи, такою групою, як (C₁₋₆)алканойлоксиметил, 1-((C₁₋₆)алканойлоксі)етил, 1-метил-1-((C₁₋₆)алканойлоксі)етил, (C₁₋₆)алкоксикарбонілоксиметил, N-(C₁₋₆)алкоксикарбоніламінометил, сукциноіл, (C₁₋₆)алканойл, альфа-аміно(C₁₋₄)алканойл, арилацил та альфа-аміноацил або альфа-аміноацил-альфа-аміноаціл, де кожна альфа-аміноацильна група незалежно є вибраною з природних L-амінокислот, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁₋₆)алкілу)₂ або глікозилу (радикалу, що утворюється в результаті видалення гідроксильної групи в напівацетальній формі вуглеводу).

Додаткові приклади похідних проліків можна знайти, наприклад, в роботах а) [Design of Prodrugs H. Bundgaard, (Elsevier, 1985), та Methods in Enzymology, vol. 42, p. 309-396, K. Widder та др. (Academic Press, 1985); б) A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen та H. Bundgaard, chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", H. Bundgaard p. 113-191 (1991); в) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8:1-38 (1992); г) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 (1988); та е) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984)], кожна з яких є певним чином включеною в даний документ у вигляді посилання.

Крім того, представлений винахід передбачає метаболіти сполук за винаходом. Як використовується в даному контексті термін "метаболіт" стосується продукту, який утворюється в результаті метаболізму певної сполуки або її солі в організмі. Такі продукти можуть бути отримані, наприклад, в результаті окиснення, відновлення, гідролізу, амідуювання, дезамідуювання, етерифікації, дезетерифікації, ферментного розщеплення тощо, сполуки, що вводиться.

Продукти метаболізму зазвичай ідентифікують використовуючи отримання міченої радіоактивним ізотопом (наприклад, ¹⁴C або ³H) сполуки за винаходом, введення її парентерально в здатній для виявлення дозі (наприклад, більше, ніж приблизно 0,5 мг/кг) тварині, такий як щур, миша, морська свинка, мавпа, або людині, забезпечуючи при цьому достатній час для протікання метаболізму (зазвичай, приблизно від 30 секунд до 30 годин), та виділення продуктів її перетворення з сечі, крові або інших біологічних зразків. Ці продукти легко виділити, оскільки вони є міченими (інші виділяють з використанням антитіл, здатних зв'язувати епітопи, які виживають при метаболізмі). Структуру метаболітів ідентифікують звичайним способом, наприклад, використовуючи аналіз за методом МС (мас-спектроскопії), РХ/МС (рідинна хроматографія з мас-спектроскопією) або ЯМР (ядерно-магнітний резонанс). Як правило, аналіз метаболітів проводять таким самим чином, як і звичайні дослідження метаболізму лікарських засобів, які є добре відомими фахівцями в даній галузі техніки. Продукти метаболізму, якщо вони не виявляються іншим чином *in vivo*, можуть застосовуватись в діагностичних аналізах для терапевтичного дозування сполук за винаходом.

Деякі сполуки за представленим винаходом можуть існувати як в несольватованих формах, так та в формі сольватів, включаючи гідрати. Як правило, сольватовані форми є еквівалентними несольватованим, та передбачається, що вони охоплюються обсягом представленого винаходу. Деякі сполуки за представленим винаходом можуть існувати в низці кристалічних або аморфних форм. Як правило, всі фізичні форми є еквівалентними для застосування, передбаченого цим винаходом, та передбачається, що вони охоплюються обсягом представленого винаходу.

Відповідно до іншого варіанта здійснення винаходу, передбаченими є способи отримання сполук, що розглядаються. На Схемі I зображена загальна схема синтезу сполук за винаходом, де X^a являє собою галоген та може бути однаковим або різним в кожному окремому випадку, R^a

являє собою арил або C₁₋₆-алкіл та може бути однаковим або різним в кожному окремому випадку, та R¹, R¹⁸ та k є такими, як зазначено в даному контексті.

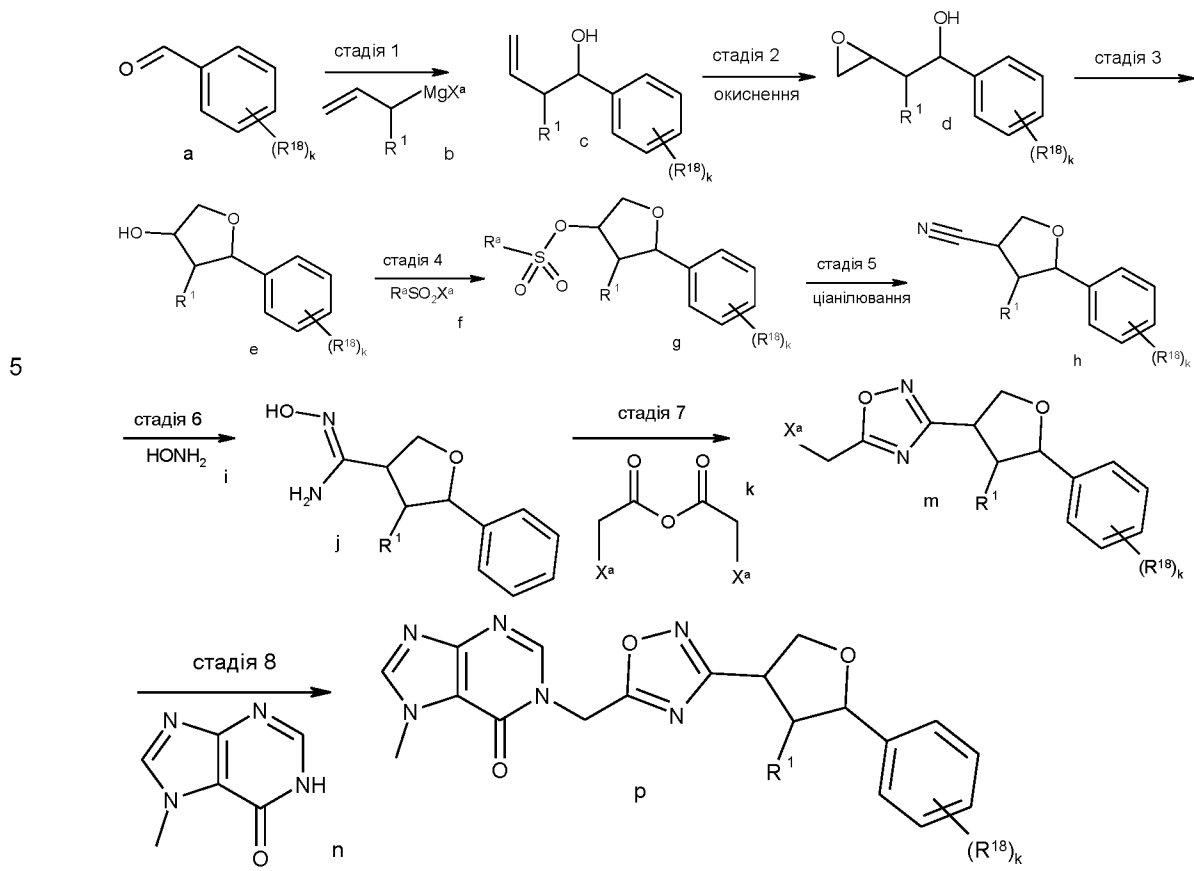


Схема 1

10 На стадії 1 Схеми 1 арилальдегід а взаємодіє з алільним реактивом Грін'яра b з утворенням аліларилового спирту c. Відповідно до деяких варіантів здійснення, X^a може бути галогеном, та R¹ – воднем. Реакція на стадії 1 може проводитись в полярному апротонному розчиннику, наприклад, ТГФ або подібному.

15 На стадії 2 здійснюють окиснення ненасиченого зв'язку сполуки c, в результаті отримують епоксіариловий спирт d. Дану реакцію можуть здійснювати використовуючи м'якого окисника, такого як мета-хлорпербензойна кислота, в полярному апротонному розчиннику, такому як дихлорметан.

20 На стадії 3 здійснюють перегрупування шляхом обробки епоксидної сполуки d сильною кислотою, такою як сірчана кислота, з утворенням арилгідроксилтетрагідрофурану e. Дану реакцію може проводитись в водорозчинному полярному розчиннику, такому як діоксан.

На стадії 4 сполука e взаємодіє з сульфонілгалогенідом – реагентом f – з отриманням арилтетрагідрофурансульфонату g. Реакція на стадії 4 може проводитись в присутності каталізатору аміна в полярному апротонному розчиннику, такому як дихлорметан. Відповідно до деяких варіантів здійснення, R^a може бути метилом, та X^a – хлором.

25 На стадії 5 сполуку g обробляють ціанідним реагентом, таким як ціанід натрію або ціанід калію, для заміщення сульфонатної групи та отримання арилтетрагідрофураннітрилу – сполуки h. Дану реакцію може проводитись в полярному розчиннику, що змішується з водою, такому як диметилсульфоксид.

30 На стадії 6 нітрильну похідну h обробляють гідроксиламіном та отримують арилтетрагідрофурангідроксилкарбоксимідамід – сполуку j. Реакція на стадії 6 може проводитись в спиртовому розчиннику, такому як етанол.

35 На стадії 7 відбувається утворення циклу в ході реакції сполуки j з біс-галогеноцтовим ангідридом – реагентом k, в результаті чого утворюється арилоксадіазопілттетрагідрофуран – сполука m. Дану реакцію може проводитись в полярному апротонному розчиннику, такому як дихлоретан. Відповідно до деяких варіантів здійснення, X^a являє собою хлор.

На стадії 8 здійснюють N-алкілювання за реакцією імідазопіримідона – сполуки n – зі

сполукою *m* з утворенням тетрагідрофураноксадіазолу – сполуки *p*, що являє собою сполуку формули I у відповідності з винаходом. Реакція на стадії 8 може проводитись в присутності карбонату калію та йодиду триалкіламонію до розчиннику, такому як ДМФ.

На Схемі 2 представлено інший спосіб отримання сполук за винаходом.

5

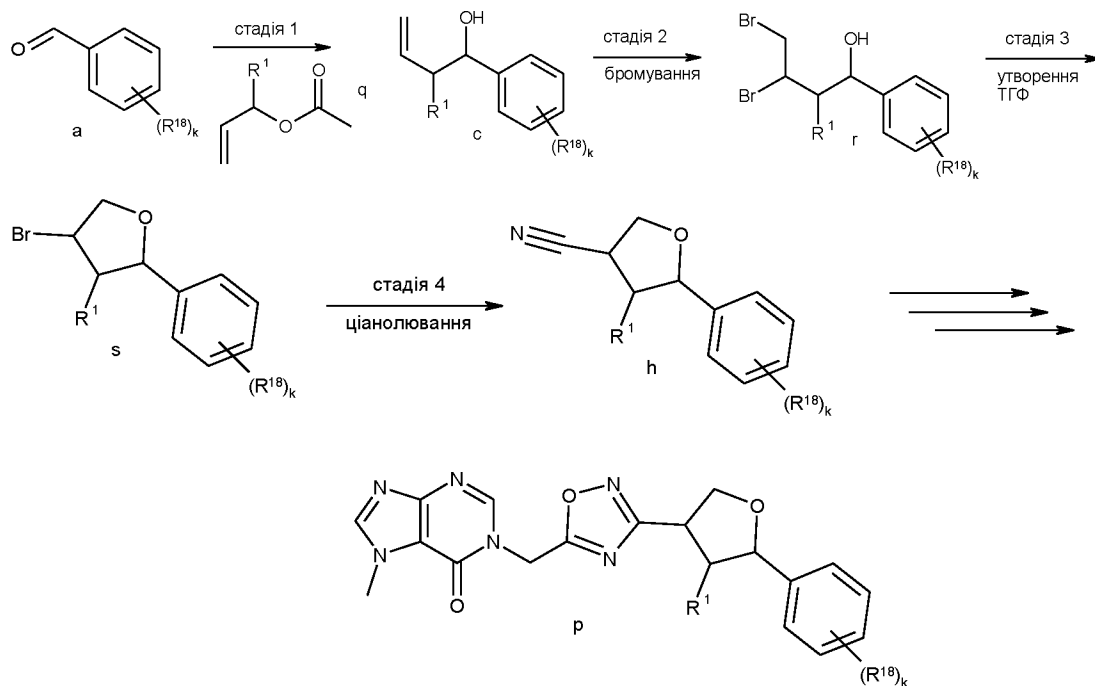


Схема 2

На стадії 1 Схеми 2 арилальдегід *a* взаємодіє з алілацетатним реагентом *q* з отриманням арилалілового спирта – сполуки *c*. Для надання сполуці *c* необхідної стереохімії на стадії 1 може використовуватись реагент для хірального або асиметричного синтезу, такий як (*R*) або (*S*) BINAP (2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил). В цьому випадку реакція на стадії 1 може проводитись в присутності карбонату цезію, 4-хлор-3-нітробензойної кислоти та/або димера галоген(циклооктадієн)іридію (I) в спиртовому розчиннику, такому як ізопропанол.

На стадії 2 сполуку *c* бромують з утворенням дибромпохідної *r*. Реакція на стадії 2 може проводитись шляхом обробки сполуки *c* безпосередньо бромом в полярному апротонному розчиннику, такому як дихлорметан.

На стадії 3 здійснюють циклізацію з отриманням арилбромтетрагідрофурана – сполуки *s*. Реакція на стадії 3 може проводитись шляхом обробки сполуки *r* карбонатом калію в спиртовому розчиннику, такому як метанол.

На стадії 4 арилбромтетрагідрофуран – сполуку *s* – обробляють ціанатом з утворенням арилтетрагідрофураннітрила – сполуки *h*. Для даної реакції може застосовуватись ціанат калію в диметилсульфоксиді або подібному розчиннику.

Зі сполуки *h*, здійснюючи стадії 6, 7 та 8 Схеми 1, можливим є отримати тетрагідрофураноксадіазол – сполуку *p*, яка є сполукою формули I у відповідності з винаходом.

В межах даного винаходу можливими є різні варіанти описаних вище процедур, їх зможуть порекомендувати фахівці в даній галузі техніки. Замість імідазопіримідона *p* можуть застосовуватись деякі інші біциклічні гетероарильні сполуки, як буде показано в наведених нижче експериментальних прикладах. Для отримання конкретних необхідних стереоізомерів кінцевої сполуки *p* та деяких проміжних сполук може застосовуватись розділення використовуючи хіральної колонки, як буде описано нижче в експериментальних прикладах.

Фармацевтичні композиції та введення

Разом із однією або більше сполуками представленими вище (включаючи їх стереоізомери, таутомери, сольвати, метаболіти, ізотопи, фармацевтично прийнятні солі або проліки), винахід також передбачає композиції та лікарські засоби, що містять сполуку формули I або/та її варіант здійснення, та щонайменше один фармацевтично прийнятний носій. Композиції за винаходом можуть застосовуватись для селективного інгібування TRPA1 у пацієнтів (наприклад, людей).

Термін "композиція", як використовується в даному контексті, означає продукт, що містить певні інгредієнти в певних кількостях, а також будь-який продукт, який безпосередньо або

опосередковано є результатом комбінації певних інгредієнтів в певних кількостях.

Відповідно до одного з варіантів здійснення, винахід передбачає фармацевтичні композиції або лікарські засоби, що містять сполуку формули I або її варіант здійснення та її стереоізомери, таутомери, сольвати, метаболіти, ізотопи, фармацевтично прийнятні солі або їх проліки, та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або допоміжну речовину. Відповідно до іншого варіанта здійснення, винахід передбачає виготовлення композицій (або лікарських засобів), що містять сполуки за винаходом. Відповідно до іншого варіанта здійснення, винахід передбачає введення сполуки формули I або її варіантів здійснення та композицій, що містять сполуку формули I або її варіант здійснення, пацієнту (наприклад, людині), що цього потребує.

Композиції отримують, дозують і вводять за способом, що не суперечить належній медичній практиці. Чинники, які слід враховувати в даному контексті, включають конкретне захворювання, яке підлягає лікуванню, конкретного ссавця, що підлягає лікуванню, клінічний стан окремого пацієнта, причину захворювання, місце доставки агента, спосіб введення, схему введення та інші чинники, відомі практикуючому лікарю. Ефективна кількість сполуки, що підлягає введенню, визначатиметься цими чинниками та являє собою мінімальну кількість, необхідну для інгібування активності TRPA1, яка є необхідною для попередження або лікування небажаного захворювання або розладу, такого як, наприклад, біль. Наприклад, дана кількість може бути меншою за кількість, токсичну для нормальних клітин або ссавця в цілому.

Відповідно до одного з прикладів, терапевтично ефективна кількість сполуки за винаходом, що вводиться парентерально на одну дозу буде становити приблизно від 0,01 до 100 мг/кг, як альтернатива, наприклад, приблизно від 0,1 до 20 мг/кг маси тіла пацієнта в день, при цьому орієнтовний початковий діапазон використовуваної сполуки становить від 0,3 до 15 мг/кг/день. Відповідно до деяких варіантів здійснення, добові дози вводять у вигляді одноразової добової дози або розділеними дозами від двох до шести разів на день або у формі з уповільненим вивільненням. В випадку дорослої людини з масою тіла 70 кг загальна добова доза зазвичай становить приблизно від 7 мг до 1400 мг. Цей режим дозування може бути скоригований для забезпечення оптимальної терапевтичної відповіді. Сполуки можуть вводитись за схемою від 1 до 4 разів на день, переважно, один або два рази на день.

Сполуки за представленим винаходом можуть вводитись в будь-якій зручній для введення формі, наприклад, у вигляді таблеток, порошків, капсул, розчинів, дисперсій, суспензій, сиропів, спреїв, супозиторіїв, гелів, емульсій, пластирів тощо. Такі композиції можуть містити компоненти, стандартні для фармацевтичних препаратів, наприклад, розчинники, носії, модифікатори pH, підсолоджувачі, об'ємоутворюючі агенти та додаткові активні агенти.

Сполуки за представленим винаходом можуть вводитись будь-якими відповідними способами, включаючи пероральне, місцеве (включаючи букальне та сублінгвальне), ректальне, вагінальне, трансдермальне, парентеральне, підшкірне, внутрішньочеревне, внутрішньолегеневе, внутрішньошкірне, інтратекальне, епідуральне та інтраназальне введення, а також, якщо це необхідно для місцевого лікування, внутрішньовогнещеве введення. Парентеральні інфузії включають внутрішньом'язове, внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, внутрішньочеревне, внутрішньомозкове, внутрішньоочне, внутрішньочерепне або підшкірне введення.

Композиції, що містять сполуку формули I або її варіант здійснення, зазвичай отримують відповідно до стандартної фармацевтичної практики у вигляді фармацевтичної композиції. Типовий препарат отримують шляхом змішування сполуки за представленим винаходом та розріджувача, носія або допоміжної речовини. Прийнятні розріджувачі, носії та допоміжні речовини є добре відомими фахівцям в даній галузі та докладно описані, наприклад, в роботах [Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; та Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005]. Рецептури можуть також містити один або більше буферів, стабілізуючих агентів, поверхнево-активних речовин, зволожуючих агентів, змащувальних агентів, емульгаторів, суспендуючих агентів, консервантів, антиоксидантів, ретушуючих агентів, ковзних агентів, технологічних добавок, барвників, підсолоджувачів, ароматичних добавок, смако-ароматичних добавок, розріджувачів та інших відомих добавок для забезпечення естетичної форми лікарського засобу (тобто сполуки за представленим винаходом або її фармацевтичної композиції) або для допомоги при виготовленні фармацевтичного продукту (тобто лікарського засобу). Прийнятні носії, розріджувачі та допоміжні речовини є добре відомими фахівцям в даній галузі та включають в себе буфери, такі як фосфатний буфер, цитратний буфер та буфер на основі інших органічних кислот; антиоксиданти, включаючи аскорбінову кислоту та метіонін;

консерванти (такі як хлорид октадецилдиметилбензиламонію; хлорид гексаметонію; хлорид бензалконію, хлорид бензетонію; фенол, бутиловий або бензиловий спирт; алкілпарабени, такі як метил- або пропілпарабен; катехол; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол; та м-крезол); низькомолекулярні (менше приблизно 10 залишків) поліпептиди; білки, такі як сироватковий альбумін, желатин або імуноглобуліни; гідрофільні полімери, такі як полівінілпіролідон; амінокислоти, такі як гліцин, глутамін, аспарагін, гістидин, аргінін або лізин; моносахариди, дисахариди та інші вуглеводи, включаючи глюкозу, манозу або декстрини; хелатируючі агенти, такі як ЕДТО; цукри, такі як сахароза, маніт, трегалоза або сорбіт; солеутворюючі протиіони, такі як натрій; комплексні сполуки металів (наприклад, комплекси Zn-білок); та/або неіонні поверхнево-активні речовини, такі як TWEEN™, PLURONICS™ або поліетиленгліколь (PEG). Активний фармацевтичний інгредієнт за винаходом (наприклад, сполука формули I або її варіант здійснення) також може бути введений в мікрокапсулу, отриману, наприклад, за методом коацервації або міжфазної полімеризації, наприклад, в гідроксиметилцеллюлозну або желатинову мікрокапсулу та капсулу з полі(метилметацилату), відповідно, в колоїдні системи доставки лікарського засобу (наприклад, ліпосоми, альбумінові мікросфери, мікроемульсії, наночастинки і нанокапсули) або в макроемульсії. Такі способи є розкритими в роботі [Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA]. Конкретні носії, розріджувач або допоміжна речовина, які використовуються, будуть залежати від засобів та цілі, для якої застосовується сполука за представленим винаходом. Розчинники зазвичай вибирають на основі розчинників, визнаних фахівцями в даній галузі безпечними (GRAS) для введення ссавцю. Як правило, безпечні розчинники являють собою нетоксичні водні розчинники, такі як вода та інші нетоксичні розчинники, які є розчинними у воді або змішуються з водою. Прийнятні водні розчинники включають воду, етанол, пропіленгліколь, поліетиленгліколі (наприклад, PEG 400, PEG 300) тощо та їх суміші. Прийнятні розріджувачі, носії, допоміжні речовини та стабілізатори є нетоксичними для реципієнтів в дозуваннях та концентраціях, що використовуються.

Отриманими можуть бути препарати з уповільненим вивільненням сполуки за винаходом (наприклад, сполуки формули I або її варіанта здійснення). Прийнятні приклади препаратів з уповільненим вивільненням включають напівпроникні матриці з твердих гідрофобних полімерів, що містять сполуку формули I або її варіант здійснення, при цьому матриці можуть мати форму профільованих виробів, наприклад, плівок або мікрокапсул. Приклади матриць з уповільненим вивільненням включають складні поліефіри, гідрогелі (наприклад, полі(2-гідроксіетилметакрилат) або полі(вініловий спирт)), полілактиди [патентний документ США No. 3773919], співполімери L-глутамінової кислоти та гама-етил-L-глутамата [Sidman et al., Biopolymers. 22:547, 1983], нездатний до розкладання етилен-вінілацетат [Langer et al., J. Biomed. Mater. Res. 15:167, 1981], здатні до розкладання співполімери молочної кислоти та гліколевої кислоти, такі як LUPRON DEPOT™ (мікросфери для ін'єкцій, що складаються з співполімера молочної кислоти-гліколевої кислоти та ацетата лейпроліда) та полі-D-(-)-3-гідроксимасляна кислота (EP 133988A). Композиції з уповільненим вивільненням також включають сполуки, введенні в ліпосому, які можуть бути отримані за відомими способами [Epstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82:3688, 1985; Hwang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 77:4030, 1980; патентні документи США No. 4485045 та 4544545; та EP 102324A]. Зазвичай ліпосоми мають невеликий розмір (приблизно від 200 до 800 ангстрем) та стосуються одношарового типу з вмістом ліпідів більше, ніж приблизно 30 мол.% холестерину, при цьому вибраний вміст коригується для оптимальної терапії.

Відповідно до одного з прикладів, сполуки формули I або її варіант здійснення можуть бути отримані шляхом змішування при температурі навколишнього середовища, відповідному значенні pH та необхідному ступені чистоти з фізіологічно прийнятними носіями, тобто носіями, нетоксичними для реципієнтів в дозуваннях та концентраціях, що використовуються в лікарській формі введення. Значення pH рецептури залежить головним чином від конкретного застосування і концентрації сполуки, але переважно знаходиться в діапазоні приблизно від 3 до 8. Відповідно до одного з прикладів, сполуку формули I (або її варіант здійснення) отримують в ацетатному буфері при pH 5. Відповідно до іншого варіанта здійснення, сполука формули I або її варіант здійснення є стерильними. Сполука може зберігатися, наприклад, у вигляді твердої або аморфної композиції, у вигляді ліофілізованої композиції або у вигляді водного розчину.

Рецептури сполуки за винаходом (наприклад, сполуки формули I або її варіанта здійснення), прийнятні для перорального введення, можуть бути приготовлені у вигляді дискретних компонентів, таких як пігулки, капсули, крохмальні капсули або таблетки, кожна з яких містить певну кількість сполуки за винаходом.

Пресовані таблетки можуть бути виготовлені шляхом пресування активного інгредієнта в сипучій формі, такий як порошок або гранули, необов'язково до суміші зі зв'язуючою речовиною, змащуючою речовиною, інертним розчинником, консервантом, поверхнево-активною речовиною або диспергуючим агентом на відповідному пристрої. Формовані таблетки

можуть бути виготовлені шляхом формування на відповідному пристрої суміші порошкоподібного активного інгредієнта, зволожуючого рідкого інертного розчинника. Таблетки необов'язково можуть мати покриття або мати насічки і необов'язково можуть бути отримані таким чином, щоб забезпечувати повільне або контрольоване вивільнення з них активного інгредієнта.

Для перорального застосування можуть бути виготовлені таблетки, пастилки, таблетки для розсмоктування, водні або олійні суспензії, здатні до диспергування порошки або гранули, емульсії, тверді або м'які капсули, наприклад, желатинові капсули, сиропи або еліксири. Рецептури сполуки за винаходом (наприклад, сполуки формули I або її варіанта здійснення), призначені для перорального застосування, можуть бути виготовлені у відповідності з будь-яким відомим способом отримання фармацевтичних композицій, при цьому такі композиції можуть містити один або більше агентів, включаючи підсолоджувачі, смакові ароматичні добавки, барвники та консерванти, для отримання приємного на смак препарату. Прийнятними для отримання таблеток є таблетки, що містять активний інгредієнт до суміші зі з нетоксичною фармацевтично прийнятною допоміжним речовиною. Такими допоміжними речовинами можуть бути, наприклад, інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію або натрію, лактоза, фосфат кальцію або натрію; гранулюючі агенти та речовини для поліпшення розпадання таблеток, такі як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; зв'язуючі агенти, такі як крохмаль, желатин або аравійська камедь; і змащувальні агенти, такі як стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть не мати покриття або на них можуть бути нанесені покриття за відомими способами, включаючи мікрокапсульовані для затримки розпаду та адсорбції в шлунково-кишковому тракті та, використовуючи цього, забезпечення пролонгованої дії протягом більш тривалого періоду. Наприклад, може використовуватись матеріал із затримкою за часом, такий як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат, окремо або разом з воском.

Прикладом прийнятої форми для перорального застосування є таблетка, яка містить приблизно 1 мг, 5 мг, 10 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 80 мг, 100 мг, 150 мг, 250 мг, 300 мг та 500 мг сполуки за винаходом, змішаної з приблизно від 90 до 30 мг безводної лактози, приблизно від 5 до 40 мг кроскармелози натрію, приблизно від 5 до 30 мг полівінілпіролідону (PVP) K30 та приблизно від 1 до 10 мг стеарата магнію. Порошкоподібні інгредієнти спочатку змішують один з одним, а потім - з розчином PVP. Отримана в результаті композиція може бути висушена, гранульована, змішана зі стеаратом магнію та спресована з отриманням таблетованої форми використовуючи стандартного обладнання. Приклад аерозольної рецептури може бути отриманий розчиненням сполуки за винаходом в кількості, наприклад, від 5 до 400 мг, в прийнятному буферному розчині, наприклад, в фосфатному буфері, шляхом додавання, за необхідності, модифікатора тоничності, наприклад, солі, такої як хлорид натрію. Розчин може бути профільтований, наприклад, використовуючи фільтра 0,2 мікрон, для видалення домішок і забруднень.

Для лікування очей та інших зовнішніх тканин, наприклад, порожнини рота і шкіри, переважно застосовують рецептури у вигляді мазі або крему для місцевого застосування, що містять активний інгредієнт (інгредієнти) в кількості, наприклад, від 0,075 до 20 мас.%. У складі мазі активний інгредієнт може використовуватися разом з парафіном або змішується з водно-мазевою основою. Як альтернатива, активні інгредієнти можуть бути виготовлені у вигляді крему з кремовою основою типу «олія у воді». За необхідності водна фаза основи для крему може включати багатоатомний спирт, тобто спирт, що містить дві або більше гідроксильних груп, такий як пропіленгліколь, бутан-1,3-діол, маніт, сорбіт, гліцерин і поліетиленгліколь (включаючи PEG 400) та їх суміші. Препарати для місцевого застосування можуть за необхідності містити сполуку, яка посилює абсорбцію або проникнення активного інгредієнта через шкіру або інші уражені ділянки. Приклади таких підсилювачів проникнення через шкіру включають диметилсульфоксид та споріднені аналоги.

В випадку препаратів для місцевого застосування бажаним є вводити ефективну кількість фармацевтичної композиції за даним винаходом в цільову область, наприклад, поверхню шкіри, слизову оболонку тощо, що є суміжною до периферичних нейронів, що підлягають лікуванню. Ця кількість зазвичай становить приблизно від 0,0001 мг до 1 г сполуки за винаходом на одне застосування в залежності від ділянки, що підлягає лікуванню, та чи є застосування діагностичним, профілактичним або терапевтичним, тяжкості симптомів і природи використовуваного місцевого носія. Кращим препаратом для місцевого застосування є мазь,

яка містить приблизно від 0,001 до 50 мг активного інгредієнта на кубічний сантиметр маzewої основи. Фармацевтична композиція може бути приготовлена у вигляді трансдермальних композицій або засобів трансдермальною доставки ("пластирів"). Такі композиції включають, наприклад, підкладку, резервуар з активною сполукою, регулюючу мембрану, вставку та контактний клей. Такі трансдермальні пластирі можуть застосовуватися для забезпечення безперервної пульсуючої доставки або доставки за вимогою сполук за представленим винаходом.

Препарати можуть бути упаковані в односторові упаковки або багаторазові контейнери, наприклад, герметичні ампули та флакони, та можуть зберігатися у висушеному при заморожуванні (ліофілізованому) стані, що вимагає лише додавання стерильного рідкого носія, наприклад, води, для ін'єкцій безпосередньо перед застосуванням. Екстемпоральні ін'єкційні розчини та суспензії отримують зі стерильних порошків, гранул і таблеток описаного раніше виду. Переважними препаратами одиничних дозованих форм є ті з них, які містять добову дозу або частину одиничної добової дози, як вказано вище в даному документі, або її відповідну фракцію, активного інгредієнта.

У випадку, якщо мішень для зв'язування локалізована в головному мозку, деякі варіанти здійснення винаходу передбачають сполуку формули I (або її варіант здійснення) для подолання гематоенцефалічного бар'єру. Деякі нейродегенеративні розлади є пов'язаними з підвищенням проникності гематоенцефалічного бар'єру, так що сполука формули I (або її варіант здійснення) може бути легко індуковано в головний мозок. Якщо гематоенцефалічний бар'єр залишається незмінним, існує декілька відомих в даній галузі техніки підходів для перенесення молекул через нього, включаючи, але не обмежуючись цим, фізичні методи, методи на основі застосування ліпідів, і методи, на основі застосування рецепторів та каналів.

Фізичні методи перенесення сполуки формули I (або її варіанта здійснення) через гематоенцефалічний бар'єр включають, але не обмежуються цим, повний обхід гематоенцефалічного бар'єру або створення отворів в гематоенцефалічний бар'єр.

Методи обходу включають, але не обмежуються цим, безпосереднє введення в головний мозок [дивіться, наприклад, Papanastassiou et al., Gene Therapy. 9:398-406, 2002], внутрішньотканинну інфузію/конвекційну вдосконалену доставку [дивіться, наприклад, Bobo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91:2076-2080, 1994] та імплантацію пристрою доставки в головний мозок [дивіться, наприклад, Gill et al., Nature Med. 9:589-595, 2003; та Gliadel Wafers™, Guildford].

Методи створення отворів в бар'єрі включають, але не обмежуються цим, ультразвук [дивіться, наприклад, публікацію заявки на патент США No. 2002/0038086], осмотичний тиск (наприклад, за рахунок введення гіпертонічного розчину маніту [Neuwelt, E. A., Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation, Volumes 1 та 2, Plenum Press, N.Y., 1989]) та зміну проникності використовуючи, наприклад, брадикініну або пермеабілізатора A-7 (дивіться, наприклад, [патентні документи США No. 5,112,596, 5,268,164, 5,506,206 та 5,686,416]).

Методи перенесення сполуки формули I (або її варіанта здійснення) через гематоенцефалічний бар'єр, які ґрунтуються на застосуванні ліпідів, включають, але не обмежуються цим, інкапсулювання сполуки формули I (або її варіанта здійснення) в ліпосоми, які є з'єднаними з антитілозв'язуючими фрагментами, які зв'язуються з рецепторами на ендотелії судин гематоенцефалічного бар'єру (дивіться, наприклад, публікацію заявки на [патент США No. 2002/0025313], та покриття сполуки формули I (або її варіанта здійснення) частками ліпопротеїнів низької щільності [дивіться, наприклад, публікацію заявки на патент США No. 2004/0204354] або аполіпротеїнами E [дивіться, наприклад, публікацію заявки на патент США No. 2004/0131692]).

Методи перенесення сполуки формули I (або її варіанта здійснення) через гематоенцефалічний бар'єр, які ґрунтуються на застосуванні рецепторів та каналів, включають, але не обмежуються цим, використання глюкокортикоїдних блокаторів для підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єру [дивіться, наприклад, публікації заявок на патент США No. 2002/0065259, 2003/0162695 та 2005/0124533]; активацію калієвих каналів [дивіться, наприклад, публікацію заявки на патент США No. 2005/0089473], інгібування транспортерів лікарських засобів ABC [дивіться, наприклад, публікацію заявки на патент США No. 2003/0073713]; покриття сполуки формули I (або її варіанта здійснення) трансферним та модуляцію активності одного або більше трансферних рецепторів [дивіться, наприклад, публікацію заявки на патент США No. 2003/0129186] та катіонізацію антитіл [дивіться, наприклад, патетний документ США No. 5,004,697].

В випадку внутрішньомозкового застосування, відповідно до деяких варіантів здійснення, сполуки можуть вводитись безперервно шляхом інфузії в резервуари рідин ЦНС, але може

застосовуватися і болюсна ін'єкція. Інгібітори можуть подаватися в шлуночки головного мозку або вводитись в інший спосіб в ЦНС або спинномозкову рідину. Введення може проводитись використовуючи постійного катетера та засобів безперервного введення, такого як помпа, або ж сполука може вводиться шляхом імплантації, наприклад, внутрішньомозкової імплантації основи з уповільненим вивільненням. Більш конкретно, інгібітори можуть вводитись через постійно імплантовані канюлі або постійно подаватися використовуючи осмотичних мінінасосів. Існують підшкірні насоси, що доставляють білки через невелику трубку в шлуночки головного мозку. Високотехнологічні насоси можуть перезавантажуватись через шкіру, при цьому їх швидкість подачі може регулюватися без хірургічного втручання. Прикладами відповідних протоколів введення та систем доставки, що включають в себе підшкірний насосний пристрій або безперервну інтрацеребровентрикулярну інфузію через повністю імплантовану систему доставки лікарського засобу є протоколи, які використовуються для введення допаміну, агоністів допаміну та холінергічних агоністів пацієнтам із хворобою Альцгеймера та моделям хвороби Паркінсона на тваринах, як [описано в роботах Harbaugh, J. Neural Transm. Suppl. 24:271, 1987; та DeYebenes et al., Mov. Disord. 2: 143, 1987].

Показання та способи лікування

Було показано, що типові сполуки за винаходом модулюють активність TRPA1. Відповідно, сполуки за винаходом можуть застосовуватися для лікування захворювань і станів, опосередкованих активністю TRPA1. Такі захворювання і стан включають, але не обмежуються цим: біль (гострий, хронічний, запальний або нейропатичний біль); свербіж або різні запальні захворювання; захворювання внутрішнього вуха; лихоманковий стан або інші розлади терморегуляції; трахеобронхіальну або діафрагмальну дисфункцію; захворювання шлунково-кишкового тракту або сечових шляхів; хронічне обструктивне захворювання легень; нетримання; та розлади, пов'язані зі зниженням кровотоку в ЦНС або гіпоксією ЦНС.

Відповідно до одного з конкретних варіантів здійснення, сполуки за винаходом можуть вводитись для лікування болю, включаючи, але не обмежуючись цим, нейропатичний та запальний біль. Деякі типи болю можуть розглядатися як захворювання або розлади, тоді як інші типи можуть вважатися симптомами різних захворювань або розладів, а біль може мати різну етіологію. Типові види болю, що підлягає лікуванню TRPA1-модулюючим агентом відповідно до винаходу, включають біль, пов'язаний з, який виникає при або є викликаний: остеоартритами, розладами м'язів, що обертають плече, артритом (наприклад, ревматоїдним артритом або запальним артритом; дивіться, Barton et al. Exp. Mol. Pathol. 2006, 81(2), 166-170), фіброміалгію, мігрень і головний біль (наприклад, кластерний головний біль, синусовий головний біль або головний біль напруги; дивіться, [Goadsby Curr. Pain Headache Reports 2004, 8, 393]), синусити, мукозити слизової оболонки порожнини рота, зубний біль, біль через травму зуба, біль після видалення зуба, біль через зубну інфекцію, опік [Bolcskei et al., Pain 2005, 117(3), 368-376], біль, викликаний сонячним опіком, дерматитом, псоріазом, екземою, укусом комах, м'язово-скелетними пошкодженнями, переломами кісток, розтягуваннями зв'язок, підшовним фасцитом, ребровим хондритом, тендинитом, бурситом, променево-ліктьовим бурситом (ліктем тенісиста), медіальним епіконділітом ліктьового суглоба (ліктем гольфіста), тендинітом власної зв'язки надколінника (коліном стрибун), травмою від повторюваних навантажень, міофасціальним синдромом, розтягненням м'язів, міозитом, дисфункцією скронево-нижньощелепного суглоба, ампутацією, болем в попереково-крижовій області, пошкодженням спинного мозку, болем у шії, хлисловою травмою, спазмами сечового міхура, розладами шлунково-кишкового тракту, циститом, інтерстеціальний циститом, холециститом, інфекцією сечових шляхів, уретральною колькою, нирковою колькою, фарингітом, простим герпесом, стоматитом, зовнішнім отитом, отитом середнього вуха [Chan et al., Lancet, 2003 361, 385], синдромом печіння порожнини рота, мукозитом, болем в стравоході, спазмами стравоходу, захворюваннями черевної порожнини, гастроєзофагіальним рефлюксом, панкреатитом, ентеритом, синдромом подразненого кишечника, запальним захворюванням кишечника, хворобою Крона, виразковим колітом, розтягуванням товстої кишки, стискаючим болем черевної порожнини, дивертикульозом, дивертикулітом, газоутворенням в кишечнику, гемороєм, анальними тріщинами, ураженням аноректальної області, простатитом, епідимітом, болем в яєчках, проктитом, ректальним болем, болем при переймах, пологах, ендометріозом, менструальним спазмом, болем в області тазу, вульводинією, вагінітом, оролабіальними і генітальними інфекціями (наприклад, простим герпесом), плевритом, перикардитом, болем у грудях несерцевого походження, забоями, синцями, порізами шкіри [Honore, P. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2005, 314, 410-21], післяопераційним болем, периферичною нейропатією, центральною нейропатією, діабетичною нейропатією, гострою герпетичною невралгією, постгерпетичною невралгією, невралгією трійчастого нерва, глоссофарінгеальною невралгією,

атиповим болем в області обличчя, градікулопатією, ВІЛ-асоційованою нейропатією, фізичним ушкодженням нерва, каузалгією, рефлекторною симпатичною дистрофією, ішіалгією, шийною, грудною або поперековою радикулопатією, плексопатією плечового сплетіння, поперековою плексопатією, нейродегенеративними розладами, потиличною невралгією, міжреберною невралгією, невралгією надочного нерва, паховою невралгією, невралгією латерального шкірного нерва стегна, генітофеморальною невралгією, тунельним синдромом зап'ястя, невромою Мортонна, постмастектомічним синдромом, постторакотомічним синдромом, постполіомієлітним синдромом, синдромом Гієна-Барре, синдромом Рейно, спазмом коронарної артерії (стенокардією Принцметала або мінливою стенокардією), вісцеральною гіпералгезією [Pomonis, J.D. et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 306, 387; Walker, K.M. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 304(1), 56-62], таламичним болем, раком (наприклад, болем, викликаним раком, включаючи остеолітичну саркому, болем при лікуванні раку променевою терапією або хіміотерапією, або болем при ураженнях нервів або кісток, обумовлених раком [дивіться, Menendez, L. et al., *Neurosci. Lett.* 2005, 393 (1), 70-73; Asai, ч. et al., *Біль* 2005, 117, 19-29], або болем, викликаним руйнуванням кістки [дивіться, Ghilardi, J.R. et al., *J. Neurosci.* 2005, 25, 3126-31]), інфекцією або хворобою обміну речовин. Крім того, сполуки можуть застосовуватися для лікування больових симптомів, таких як вісцеральний біль, очний біль, викликаний термічним опіком біль, зубний біль, викликаний капсаїцином біль (а також інший симптоматичний стан, викликаний капсаїцином, такий як кашель, слъозотеча та бронхоспазм).

Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення, сполуки за винаходом можуть вводитись для лікування свербіжа різного походження, такого як, наприклад, викликаний дерматологічними або запальними захворюваннями.

Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення, сполуки за винаходом можуть вводитись для лікування запальних захворювань, в тому числі захворювань, вибраних з групи, що включає: порушення функції нирок або печінки, імунологічні порушення, реакції на лікарські засоби та невідомий/ідіопатичний стан. Запальні захворювання, які піддаються лікуванню використовуючи агента за представленим винаходом, включають, наприклад, запальні захворювання кишечника (IBO), хворобу Крона та виразковий коліт [Geppetti, P. et al., *Br. J. Pharmacol.* 2004, 141, 1313-20; Yiangou, Y. et al., *Lancet* 2001, 357, 1338-39; Kimball, E.S. et al., *Neurogastroenterol. Motif.*, 2004, 16, 811], остеоартрити [Szabo, A. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 314, 111-119], псоріаз, псоріатичний артрит, ревматоїдний артрит, важку міастенію, множинний склероз, склеродермію, гломерулонефрит, панкреатит, запальний гепатит, астму, хронічне обструктивне захворювання легень, алергічний риніт, увеїт та серцево-судинні прояви запалення, включаючи атеросклероз, міокарда, перикардит та васкуліт.

Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення, сполуки за винаходом можуть вводитись для лікування захворювання внутрішнього уха. Такі захворювання включають, наприклад, гіперакузію, шум у вухах, підвищену вестибулярну чутливість та періодичні запаморочення.

Наприклад, сполуки за винаходом можуть вводитись для лікування трахеобронхіальної та діафрагмальної дисфункції, включаючи, наприклад, астму та обумовлені алергією імунні реакції [Agoryan, N. et al., *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2004, 286, L563-72; Agoryan, N. et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2003, 192, 21-35], кашель (наприклад, гострий або хронічний кашель або кашель, викликаний подразненням внаслідок гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби; дивіться, [Lalloo, U.G. et al., *J. Appl. Physiol.* 1995, 79(4), 1082-7], бронхоспазм, хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний бронхіт, емфізему та гикалку (hiccup, singultus).

Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення, сполуки за винаходом можуть вводитись для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту та сечових шляхів, таких як підвищення активності сечового міхура, запальна гіпералгезія, вісцеральна гіперрефлексія сечового міхура, геморрагічний цистит [Dinis, P. et al., *J. Neurosci.*, 2004, 24, 11253-11263], інтерстиціальний цистит [Sculptoreanu, A. et al., *Neurosci Lett.*, 2005, 381, 42-46], запальне захворювання передміхурової залози, простатит [Sanchez, M. et al., *Eur J Pharmacol.*, 2005, 515, 20-27], нудота, блювота, кишкові спазми, здуття кишечника, спазм сечового міхура, невідкладний позив до сечовипускання, невідкладний позив до дефекації і нетримання сечі.

Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення, сполуки за винаходом можуть вводитись для лікування розладів, пов'язаних зі зниженням кровотоку в ЦНС або гіпоксією ЦНС. Такі розлади включають, наприклад, травму голови, пошкодження спинного мозку, тромболітичний або геморрагічний інсульт, мінливе ішемічне порушення мозкового кровообігу, спазм судин головного мозку, гіпоглікемію, зупинку серця, епілептичний стан, перинатальну асфіксію, хворобу Альцгеймера та хворобу Гентінгтона.

Відповідно до інших варіантів здійснення, сполуки за винаходом можуть вводиться для лікування інших захворювань, розладів або станів, опосередкованих активністю TRPA1, таких як тривожний розлад; порушення пізнавальної здатності або розлад пам'яті; захворювання очей (такі як глаукома, втрата зору, підвищений очний тиск і кон'юнктивіт); алопеція (наприклад, для стимуляції росту волосся); діабет (включаючи інсулінорезистентний діабет або діабетичний стану, опосередковані чутливістю до інсуліну або секрецією інсуліну); ожиріння (наприклад, шляхом пригнічення апетиту); диспепсія; жовчна колька; ниркова колька; синдром подразненого сечового міхура; запалення стравоходу; захворювання верхніх дихальних шляхів; нетримання сечі; гострий цистит; та інтоксикація, обумовлена нападом отруйної тварини (такої як морська тварина, змія або жалкі комахи, включаючи отруєння отрутою медузи, павука або шипохвостого ската).

Відповідно до одного з конкретних варіантів здійснення, сполуки за винаходом вводять для лікування болю (включаючи, але не обмежуючись цим, гострий, хронічний, нейропатичний та запальний біль), артриту, свербіжа, кашлю, астми або запального захворювання кишечника.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, винахід передбачає спосіб лікування нейропатичного болю або запальної болю, що включає в себе стадію введення терапевтично ефективної кількості сполуки, такої як описано в даному контексті, суб'єкту, що цього потребує.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, у винаході передбаченою є сполука, така як описано в даному контексті, або її фармацевтично прийнятна сіль для модулювання активності TRPA1.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, у винаході передбаченою є сполука, така як описано в даному контексті, або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в терапії лікарськими засобами.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, у винаході передбаченим є спосіб лікування респіраторного розладу, вибраного з хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), астми, алергічного риніту та бронхоспазму, який включає стадію введення терапевтично ефективної кількості сполуки, такої як описано в даному контексті, суб'єкту, що цього потребує.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, у винаході передбаченою є сполука, така як описано в даному контексті, або її фармацевтично прийнятна сіль для лікування або профілактики респіраторного розладу.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, у винаході передбаченим є застосування сполуки, такої як описано в даному контексті, або її фармацевтично прийнятної солі для отримання лікарського засобу для лікування або профілактики респіраторного розладу.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, у винаході передбаченим є спосіб лікування респіраторного розладу у ссавців (наприклад, у людини), який включає в себе введення сполуки, такої як описано в даному контексті, або її фармацевтично прийнятної солі ссавцю.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, у винаході передбаченим є спосіб модулювання активності TRPA1, який включає в себе контактування TRPA1 зі сполукою, такою як описано в даному контексті, або її фармацевтично прийнятною сіллю.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, у винаході передбаченою є сполука, така як описано в даному контексті, або її фармацевтично прийнятна сіль для лікування або профілактики захворювання або стану, опосередкованого активністю TRPA1. В межах аспектів даного варіанта здійснення захворювання або стан являє собою біль (включаючи, але не обмежуючись цим, гострий, хронічний, нейропатичний та запальний біль), свербіж, запальний розлад, захворювання внутрішнього уха, лихоманковий стан або інше порушення терморегуляції, трахеобронхіальну або діафрагмальну дисфункцію, розлад шлунково-кишкового тракту або сечових шляхів, хронічне обструктивне захворювання легень, нетримання або розлад, обумовлений зниженням кровотоку в ЦНС або гіпоксією ЦНС. В межах певних аспектів даного варіанта здійснення захворювання або стан являє собою біль (включаючи, але не обмежуючись цим, гострий, хронічний, нейропатичний та запальний біль), артрит, свербіж, кашель, астму, запальне захворювання кишечника або захворювання внутрішнього вуха.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, у винаході передбаченим є застосування сполуки, такої як описано в даному контексті, або її фармацевтично прийнятної солі для отримання лікарського засобу для лікування або профілактики захворювання або стану, опосередкованого активністю TRPA1. В межах аспектів даного варіанта здійснення захворювання або стан являє собою біль (включаючи, але не обмежуючись цим, гострий, хронічний, нейропатичний та запальний біль), свербіж, запальний розлад, захворювання внутрішнього вуха, лихоманковий стан або інше порушення терморегуляції, трахеобронхіальну або діафрагмальну дисфункцію, розлад шлунково-кишкового тракту або сечових шляхів, хронічне обструктивне захворювання легень, нетримання або розлад, обумовлений зниженням кровотоку в ЦНС або гіпоксією ЦНС. В

межах аспектів даного варіанта здійснення захворювання або стан являє собою біль (включаючи, але не обмежуючись цим, гострий, хронічний, нейропатичний та запальний біль), артрит, свербіж, кашель, астму, запальне захворювання кишечника або захворювання внутрішнього вуха.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, у винаході передбаченим є спосіб лікування захворювання або стану, опосередкованого активністю TRPA1, у ссавців (наприклад, у людини), який включає введення сполуки, такої як описано в даному контексті, або її фармацевтично прийнятної солі ссавцю. В межах певних аспектів даного варіанта здійснення захворювання або стан являє собою біль (включаючи, але не обмежуючись цим, гострий, хронічний, нейропатичний та запальний біль), свербіж, запальний розлад, захворювання внутрішнього вуха, лихоманковий стан або інше порушення терморегуляції, трахеобронхіальну або діафрагмальну дисфункцію, розлад шлунково-кишкового тракту або сечових шляхів, хронічне обструктивне захворювання легень, нетримання або розлад, обумовлений зниженням кровотока в ЦНС або гіпоксією ЦНС. В межах певних аспектів даного варіанта здійснення, захворювання або стан являє собою біль (включаючи, але не обмежуючись цим, гострий, хронічний, нейропатичний та запальний біль), артрит, свербіж, кашель, астму, запальне захворювання кишечника або захворювання внутрішнього вуха. Відповідно до деяких варіантів здійснення, захворювання або стан являє собою астму.

Комбінована терапія

Сполуки за винаходом можуть застосовуватись разом з одним або більше іншими сполуками за винаходом, або одним або більше іншими терапевтичними агентами, або у вигляді будь-якої їх комбінації в лікуванні захворювань та станів, опосередкованих іонними каналами. Наприклад, сполука за винаходом може вводиться одночасно, послідовно або окремо в поєднанні з іншими терапевтичними агентами, включаючи, але не обмежуючись цим, наступні:

- опіоїдні анальгетики, наприклад, морфін, героїн, кокаїн, оксиморфін, леворфанол, леваллорфан, оксикодон, кодеїн, дигідрокодеїн, пропоксифен, налмефен, фентаніл, гідрокодон, гідроморфон, мерипідин, метадон, налорфін, налоксон, налтрексон, бупренорфін, буторфанол, налбуфін та пентазоцин;

- неопіоїдні анальгетики, наприклад, ацетамінофен та саліцилати (наприклад, аспірин);
- нестероїдні протизапальні лікарські засоби (англ. NSAID), наприклад, ібупрофен, напроксен, фенпрофен, кетопрофен, целекоксиб, диклофенак, дифлузінал, етодолак, фенбуфен, фенпрофен, флуфенізал, флурбіпрофен, ібупрофен, індометацин, кетопрофен, кеторолак, меклофенамова кислота, мефенамова кислота, мелоксикам, набуметон, напроксен, німесулід, нітрофлурбіпрофен, олсалазин, оксапрозин, фенілбутазон, піроксикам, сульфасалазин, суліндак, толметин та зомепірак;

- протисудинні засоби, наприклад, карбамазепін, окскарбазепін, ламотригін, вальпроат, топирамат, габапентин та прегабалін;

- антидепресанти, такі як трициклічні антидепресанти, наприклад, амітриптилін, кломіпрамін, дезпрамін, іміпрамін та нортриптилін;

- селективні інгібітори COX-2, наприклад, целекоксиб, рофекоксиб, парекоксиб, валдекоксиб, деракоксиб, еторикоксиб та лумиракоксиб;

- альфа-адренергічні агенти, наприклад, доксазосин, тамсулозин, клонідин, гуанфацин, дексметатомідин, модафініл та 4-аміно-6,7-диметокси-2-(5-метансульфонамідо-1,2,3,4-тетрагідроізохінол-2-іл)-5-(2-піридил)хіназолін;

- седативні засоби на основі барбітуратів, наприклад, амобарбітал, апробарбітал, бутабарбітал, бутабітал, мефобарбітал, метарбітал, метогекситал, пентобарбітал, фенобарбітал, секобарбітал, талбутал, теамілал та тіопентал;

- антагоніст тахікініну (NK), зокрема, антагоніст NK-3, NK-2 або NK-1, наприклад, (aR,9R)-7-[3,5-біс(трифторметил)бензил]-8,9,10,11-тетрагідро-9-метил-5-(4-метилфеніл)-7H-[1,4]діазоцино[2,1-g][1,7]-нафтиридин-6-13-діон (ТАК-637), 5-[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-біс(трифторметилфеніл)етокси-3-(4-фторфеніл)-4-морфолініл]-метил]-1,2-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-он (МК-869), апрепитант, ланепитант, дапитант або 3-[[2-метокси-5-(трифторметокси)феніл]-метиламіно]-2-фенілпіперидин (2S,3S);

- анальгетики, які є похідними аніліна, наприклад, парацетамол;

- інгібітори зворотного захоплення серотоніну, наприклад, пароксетин, сертралін, норфлуоксетин (дезметилметаболіт флуоксетина), метаболіт деметилсертраліна, флувоксамін, пароксетин, циталопрам, метаболіт циталопрама дезметилциталопрам, есциталопрам, d,l-фенфлурамін, фемоксетин, іфоксетин, ціанодитієпин, литоксетин, дапоксетин, нефазодон, церикламін, тразодон та флуоксетин;

- інгібітори зворотного захоплення норадреналіну (норепінефрину), наприклад, мапротилін, лофепрамін, мirtазепін, оксапротилін, фезоламін, томоксетин, міансерин, бупропріон, метаболіт бупропріона, гідроксибупропріон, номифензин та вілоксазин (Vivalan®)), зокрема, селективний інгібітор зворотного захоплення норадреналіну, такий як ребоксетин, зокрема, (S,S)-ребоксетин та нейролептичні седативні/анксіолітичні засоби венлафаксин та дулоксетин;
- інгібітори зворотного захоплення серотоніну–норадреналіну подвійної дії, такі як венлафаксин, метаболіт венлафаксину О-дезметилвенлафаксин, кломіпрамін, метаболіт кломіпраміну дезметилкломіпрамін, дулоксетин, мілнаципран та іміпрамін;
- інгібітори ацетилхолінеєстерази, наприклад, донепезил;
- антагоністи 5-HT₃, наприклад, ондансетрон;
- антагоністи метаболічного рецептора глутамата (mGluR);
- місцеві анестетики, наприклад, мексилетин та лідокаїн;
- кортикостероїди, наприклад, дексаметазон;
- антиаритмічні засоби, наприклад, мексилетин та фенітоїн;
- антагоністи мускаринових рецепторів, наприклад, толтеродин, пропіверин, хлорид тропію, дарифенацин, соліфенацин, теміверин та іпратропій;
- каннабіноїди;
- агоністи (наприклад, резиніфератоксин) або антагоністи (наприклад, капсазепін) ванілоїдних рецепторів;
- седативні засоби, наприклад, глутетимід, мепробамат, метаквалон та дихлоралфеназон;
- анксіолітичні засоби, наприклад, бензодіазепіни.
- антидепресанти, наприклад, мirtазепін.
- препарати місцевого застосування, наприклад, лідокаїн, капсацин та резиніфератоксин;
- міорелаксанти, наприклад, бензодіазепіни, баклофен, кариспродол, хлорзоксазон, циклобензаприн, метокарбамол та орфенадрин;
- антигістамінні засоби або антагоністи H₁;
- антагоністи NMDA-рецепторів (англ. NMDA – N-метил-D-аспартат);
- агоністи/антагоністи 5-HT рецепторів;
- інгібітори PDE V;
- трамадол (Tramadol®);
- холінергічні (нікотинові) анальгетики;
- альфа-2-дельта ліганди;
- антагоністи простагландину підтипу E₂;
- антагоністи лейкотриєну B₄;
- інгібітори 5-ліпоксигенази;
- антагоністи 5-HT₃.

Як використовується в даному контексті, термін "комбінація" стосується будь-якої суміші або поєднання однієї або більше сполук за винаходом та однієї або більше інших сполук за винаходом або однієї або більше додаткових терапевтичних агентів. Якщо з контекста явним чином не слідує інше, термін "комбінація" може включати в себе одночасну або послідовну доставку сполуки за винаходом разом з одним або більше терапевтичними агентами. Якщо з контекста явним чином не слідує інше, термін "комбінація" може включати дозовані лікарські форми сполуки за винаходом разом з іншим терапевтичним агентом. Якщо з контекста явним чином не слідує інше, термін "комбінація" може включати шляхи введення сполуки за винаходом разом з іншим терапевтичним агентом. Якщо з контекста явним чином не слідує інше, термін "комбінація" може включати рецептури сполуки за винаходом разом з іншим терапевтичним агентом. Дозовані лікарські форми, шляхи введення та фармацевтичні композиції включають, але не обмежуються цим, описані в даній роботі дозовані лікарські форми, шляхи введення та фармацевтичні композиції.

ОПИС ПРИКЛАДІВ ЗДІЙСНЕННЯ ВИНАХОДУ

Загальне отримання сполук формули I

Вихідні матеріали та реагенти, які використовуються в синтезі цих сполук, зазвичай є доступними від комерційних постачальників, таких як Aldrich Chemical Co., або можуть бути отримані за відомими способами у відповідності з методиками, наведеними в літературі за посиланнями, такими як, наприклад, [Fieser, Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, 1991, V. 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, V. 1-5, та доповнення; та Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, V. 1-40].

Наведені нижче схеми реакцій синтезу є тільки ілюстрацією деяких способів, використовуючи яких можливим є синтезувати сполуки за представленим винаходом, при цьому можливими є різні модифікації даних схем синтезу, які можуть бути запропоновані фахівцем в

даний галузі техніки за посиланням на розкриття, що міститься в даній заявці.

Вихідні матеріали та проміжні продукти для схем синтезу можуть бути виділені та за необхідності очищені використовуючи звичайних методів, включаючи, але не обмежуючись цим, фільтрацію, дистиляцію, кристалізацію, хроматографію тощо. Такі матеріали можуть бути

Хоча в даній роботі представлені та описані деякі приклади варіантів здійснення, сполуки за представленим винаходом можуть бути отримані з використанням прийнятих вихідних матеріалів у відповідності зі способами, описаними в загальних рисах в даній роботі, та/або використовуючи способів, доступних кваліфікованому фахівцю в даній галузі.

Проміжні та кінцеві сполуки можуть бути очищені використовуючи флеш-хроматографії та/або препаративної ВЕРХ з оберненою фазою, та/або використовуючи хроматографію з надкритичною рухомою фазою. Якщо не зазначено інше, флеш-хроматографія може проводитись із використанням попередньо укомплектованих картриджів з силікагелем ISCO або SiliCycle на хроматографі ISCO CombiFlash® (компанія Teledyne Isco, Inc.). Препаративна ВЕРХ з оберненою фазою може виконуватись з використанням (1) колонки Polaris C-18 5 мкм (50x21 м) або (2) колонки XBridge Prep C-18 OBD 5 мкм (19x150 м). Хроматографія з надкритичною рухомою фазою може виконуватись з використанням насадкових колонок Chiral Technologies, Chiralpak AD, Chiralpak AS, Chiralpak IA, Chiralpak IB, Chiralpak IC, Chiralcel OD або Chiralcel OJ із розмірами колонок, такими як (1) 4,6 см x 5 см, 3 мкм, (2) 4,6 см x 5 см, 5 мкм або (3) 15 см x 21,2 м, 5 мкм.

Мас-спектрометрія (МС) може виконуватись на (1) мас-спектрометрі Sciex 15 в режимі ES+ або (2) мас-спектрометрі Shimadzu LCMS 2020 в режимі ESI+. Дані мас-спектрів зазвичай показують тільки іони-попередники, якщо не зазначене інше. Дані МС або МСВР наводяться для конкретного проміжного продукту або сполуки там, де це вказано.

Спектроскопія ядерного магнітного резонансу (ЯМР) може проводитись з використанням (1) спектрометра ЯМР Bruker AV III 300, (2) спектрометра ЯМР Bruker AV III 400 або (3) спектрометра ЯМР Bruker AV III 500, з внутрішнім стандартом - тетраметилсиланом. Дані ЯМР наводяться для конкретного проміжного продукту або сполуки там, де це вказано.

Всі реакції з участю чутливих до дії повітря реагентів проводили в інертній атмосфері. Реагенти використовували в тому вигляді, в якому вони були отримані від постачальників, якщо не зазначено інше.

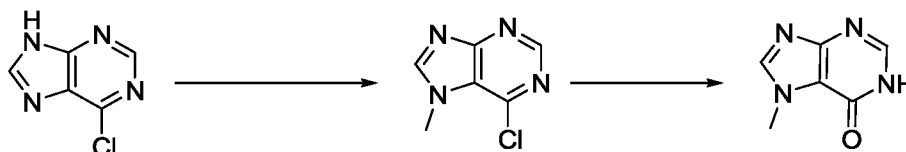
В представлених нижче прикладах можуть використовуватись наступні скорочення:

BuOH	н-бутиловий спирт
ДМФ	диметилформамід
DMCO	диметилсульфоксид
EtONa	етилат натрію
PX-MC	рідинна хроматографія мас-спектроскопія
LDA	діізопропіламід літію
LiHMDS	біс(триметилсиліл)амід літію
м-CPBA	мета-хлорпербензойна кислота
MeMgCl	метилмагнію хлорид
MeONa	метилат натрію
n-BLi	н-бутиллітій
PCMCl	пара-метоксибензилхлорид
SEMCl	(2-хлорметоксіетил)триметилсилан
TEA	триетиламін
TMSCHN ₂	триметилсилілдіазометан

Отримання 1

7-Метил-1Н-пурін-6(7Н)-он

Схема реакцій для Отримання 1 має наступний вигляд:



Стадія 1

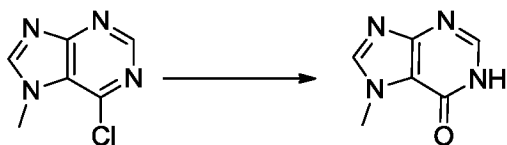
Отримання 6-хлор-7-метил-7Н-пурину



В трьохгорлу круглодонну колбу об'ємом 1 л, яку продували азотом та в якій підтримували в ній інертну атмосферу азота, завантажували 6-хлор-9H-пурин (15,4 г, 0,1 моль, 1 екв.) та тетрагідрофуран (155 мл) при температурі 0°C, після чого по краплям при перемішуванні додавали MeMgCl (36,6 мл, 1,0 М розчин в ТГФ, 1,1 екв.). Суміш перемішували при температурі 0°C протягом 30 хв. До отриманої суміші по краплям при перемішуванні додавали йодметан (42,6 г, 3 екв.). Отриманий розчин перемішували при температурі 50°C на олійній бані протягом 5 год., гасили додаванням 50 мл водного розчину NH₄Cl та екстрагували дихлорметаном (3х 50 мл). Об'єднані органічні фракції промивали сольовим розчином (2 х 50 мл) та концентрували в вакуумі. Неочищений продукт перекристалізовували із суміші CH₂Cl₂/петролейний ефір у співвідношенні 1:10, та отримували бажаний продукт у вигляді твердої речовини зеленуватого кольору (7 г, 42%).

Стадія 2

Отримання 7-метил-1H-пурин-6(7H)-она

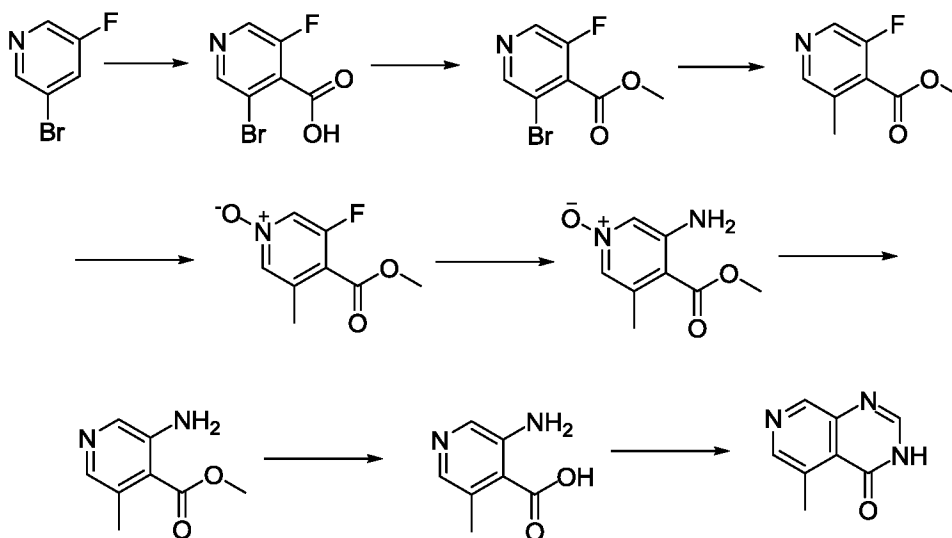


В трьохгорлу круглодонну колбу об'ємом 1 л завантажували 6-хлор-7-метил-7H-пурин (100 г, 590 моль, 1 екв.) та мурашину кислоту (1 л). Розчин, що утворився, перемішували при температурі 70°C протягом 3 год. Отриману суміш концентрували в вакуумі, залишок розбавляли 500 мл води. Отриманий в результаті розчин екстрагували 3х250 мл суміші діетиловий ефір/етилацетат (20:1), водні фракції концентрували в вакуумі з толуолом для видалення води та мурашиної кислоти. Залишок розчиняли у воді. Значення pH розчину доводили до 9 використовуючи NH₃·H₂O (25%), водний шар концентрували в вакуумі. Твердий осад відфільтровували, двічі промивали водою та сушили з отриманням бажаного продукту (55 г, 62%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Отримання 2

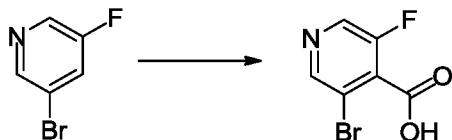
5-Метилпіридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

Схема реакцій для Отримання 2 має наступний вигляд:



Стадія 1

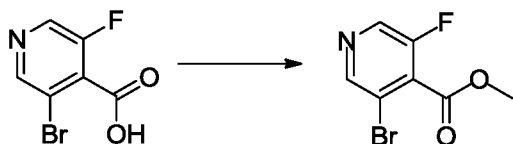
Отримання 3-бром-5-фторізонікотинової кислоти



н-BuLi (250 мл, 0,62 моль, 2,5 екв.) додавали по краплям до розчину біс(пропан-2-іл)аміну (76 г, 0,75 моль, 3 екв.) та тетрагідрофурану (1 л) при температурі 0°C в атмосфері азота. Суміш перемішували протягом 30 хв. при температурі 0°C. До отриманої суміші по краплям додавали 3-бром-5-фторпіридин (44 г, 0,25 моль, 1 екв.) при перемішуванні при температурі -70°C. Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при температурі -70°C. Потім реакційну масу виливали до суміші з сухої криги з 500 мл ТГФ. Отриману масу перемішували протягом 30 хв. та потім концентрували в вакуумі. Залишок розчиняли у воді. Значення рН розчину доводили до 3, використовуючи гідрохлоридну кислоту (1 моль/л). Суміш екстрагували етилацетатом, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували в вакуумі з отриманням продукту (40 г, 72%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Стадія 2

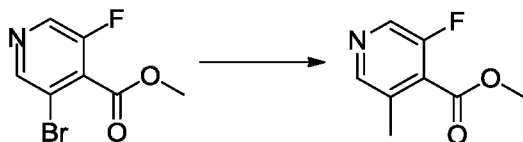
Отримання метил-3-бром-5-фторізонікотинату



TMSCHN₂ (180 мл, 360 моль, 2 екв.) по краплям додавали до розчину 3-бром-5-фторізонікотинової кислоти (40 г, 182 моль, 1 екв.), ТГФ (240 мл) та MeOH (80 мл) при перемішуванні при температурі 0°C в атмосфері азота. Отриманий в результаті розчин перемішували протягом 3 год. при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували в вакуумі. Залишок чистили на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/петролейний ефір (1/9), та отримували названу сполуку (35 г, 83%) у вигляді олії жовтого кольору.

Стадія 3

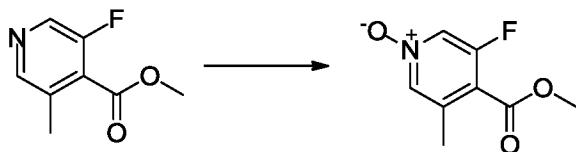
Отримання метил-3-фтор-5-метилізонікотинату



Zn(CH₃)₂ (225 мл, 0,22 моль, 1,5 екв.) додавали до суміші з 3-бром-5-фторізонікотинату (35 г, 0,15 моль, 1 екв.), діоксану (1 л) та Pd(dppf)Cl₂ (11 г, 15 моль, 0,1 екв.) при кімнатній температурі в атмосфері азота. Отриманий в результаті розчин перемішували протягом 3 год. при температурі 50°C. Потім реакцію гасили додаванням метанолу. Осад відфільтровували. Отриману суміш концентрували в вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті, промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували в вакуумі. Залишок чистили, використовуючи колонкову хроматографію з отриманням продукту (17 г, 69%).

Стадія 4

Отримання 3-фтор-4-(метоксикарбоніл)-5-метилпіридин-1-оксиду

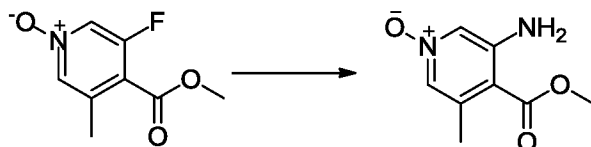


м-CPBA (96 г, 0,56 моль, 1,5 екв.) додавали до розчину метил-5-фтор-3-метилпіридин-4-карбоксилату (63 г, 0,37 моль, 1 екв.) в дихлорметані (1,7 л) при температурі 0°C в атмосфері

азота. Отриману суміш перемішували протягом 15 год. при кімнатній температурі. Реакцію гасили додаванням насиченого розчину бікарбоната натрію, екстрагували етилацетатом, промивали насиченим розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ та сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували в вакуумі. Залишок чистили на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/гептан (9/1), та отримували названу сполуку (62 г, 89%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Стадія 5

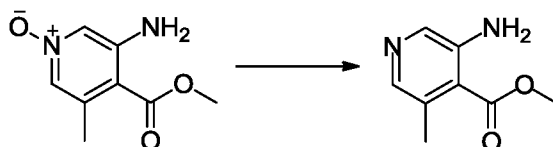
Отримання 3-аміно-4-(метоксикарбоніл)-5-метилпіридин-1-оксиду



Через суміш 3-фтор-4-(метоксикарбоніл)-5-метилпіридин-1-оксиду (62 г, 0,34 моль, 1 екв.) в ДМСО (600 мл) барботували NH_3 (г), реакційну масу перемішували протягом 12 год. при температурі 80°C . Після завершення суміш розбавляли водою (1500 мл) та екстрагували етилацетатом (800 мл $\times 3$). Об'єднану органічну фракцію двічі промивали сольовим розчином. Отриману суміш концентрували в вакуумі, та отримували названу сполуку (62 г, неочищену) у вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія 6

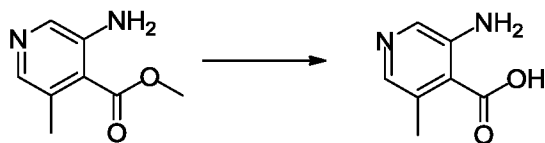
Отримання метил-3-аміно-5-метилізонікотинату



Суміш 3-аміно-4-(метоксикарбоніл)-5-метилпіридин-1-оксиду (62 г, 0,34 моль, 1 екв.), метанолу (400 мл) та нікеля Ренея (10 г) перемішували протягом 30 хв. при кімнатній температурі в атмосфері водню. Осад відфільтровували. Отриманий в результаті розчин концентрували в вакуумі, та отримували названу сполуку (40 г, 71% за 2 стадії) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Стадія 7

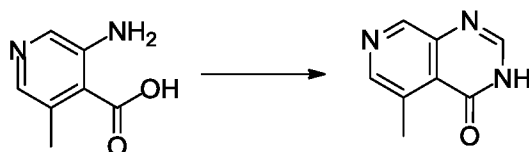
Отримання 3-аміно-5-метилізонікотинової кислоти



Суміш метил-3-аміно-5-метилпіридин-4-карбоксилату (40 г, 0,24 моль, 1 екв.), метанолу (450 мл), води (90 мл) та гідроксиду натрію (38 г, 0,96 моль, 4 екв.) перемішували протягом 12 год. при кімнатній температурі. Значення pH розчину доводили до 3, використовуючи гідрохлоридну кислоту (1 моль/л). Отриману суміш концентрували в вакуумі. Залишок розчиняли в етанолі. Осад відфільтровували. Отриманий фільтрат концентрували в вакуумі, та отримували названу сполуку (35 г, 95%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Стадія 8

Отримання 5-метилпіридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону

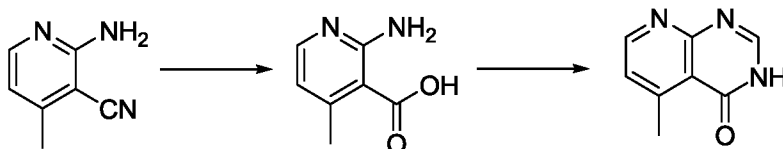


Суміш з 3-аміно-5-метилпіридин-4-карбонової кислоти (35 г, 0,23 моль, 1 екв.), етанолу (450 мл), оцтової кислоти та метанімідаміду (35 г, 0,34 моль, 1,5 екв.) перемішували протягом 3 год. при температурі 80°C. Отриману суміш концентрували в вакуумі. Залишок чистили на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (5/1), та отримували названу сполуку (22 г, 59%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Отримання 3

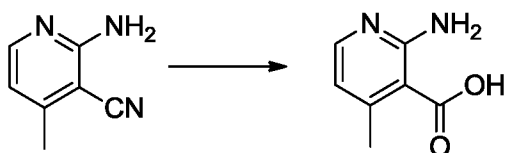
5-Метилпіридо[2,3-d]піримідин-4(3H)-он

Схема реакцій для Отримання 3 представлена нижче.



Стадія 1

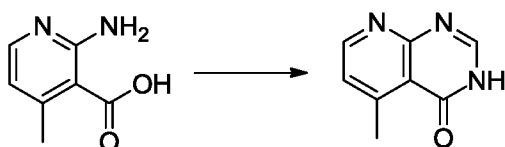
Отримання 2-аміно-4-метилнікотинової кислоти



В круглодонну колбу об'ємом 2 л завантажували 2-аміно-4-метилпіридин-3-карбонітрил (50 г, 375,51 моль, 1,00 екв.) та водний розчин гідроксиду калію (20%, 700 мл). Отриманий розчин перемішували при температурі 110°C на олійній бані протягом ночі та охолоджували до кімнатної температури. Значення pH суміші доводили до 3, використовуючи водний розчин HCl (2 N). Суміш концентрували в вакуумі. Залишок промивали 2x400 мл етанолу. Тверду речовину відфільтровували. Фільтрат концентрували в вакуумі з отриманням 40 г (неочищеної) 2-аміно-4-метилпіридин-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку одразу використовували на наступній стадії.

Стадія 2

Отримання 5-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4(3H)-ону

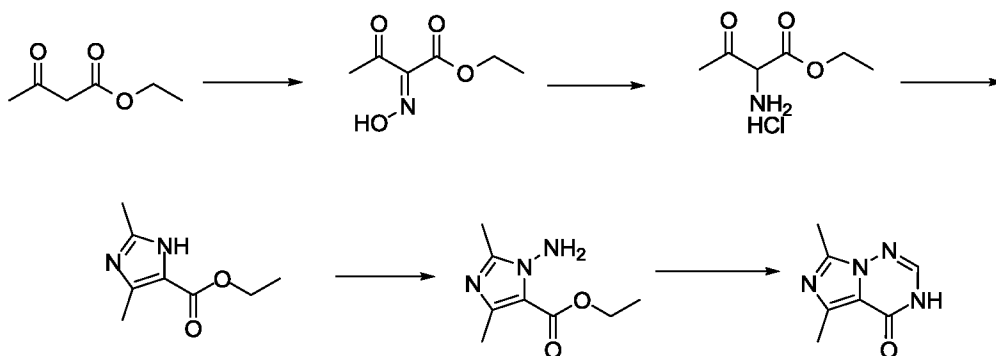


В круглодонну колбу об'ємом 1 л завантажували розчин 2-аміно-4-метилпіридин-3-карбонової кислоти (40 г, 262,90 моль, 1,00 екв.) в етанолі (500 мл) та формамідинацетат (82,11 г, 788,69 моль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували при температурі 100°C на олійній бані протягом ночі та охолоджували до кімнатної температури. Твердий осад відфільтровували, промивали 3x100 мл MeOH та сушили в вакуумі з отриманням 21 г (50%) 5-метил-3H, 4H-піридо[2,3-d]піримідин-4-ону у вигляді твердої речовини білого кольору.

Отримання 4

5,7-Диметил-3H,4H-імідазо[4,3-f][1,2,4]триазин-4-он

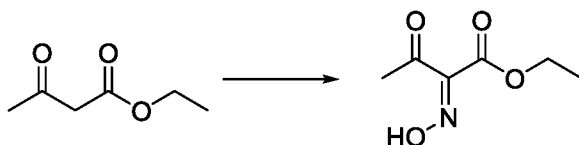
Схема реакцій для Отримання 4 представлена нижче.



Стадія 1

Отримання етил-2-(гідроксііміно)-3-оксобутаноату

5

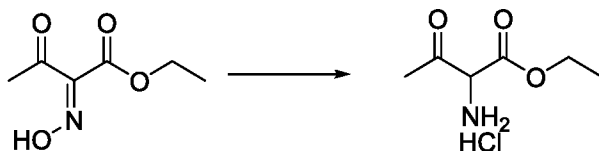


Розчин NaNO_2 (3,6 г, 52,18 моль) у воді (6 мл) додавали по краплям до суміші етил-3-оксобутаноату (5,2 г, 39,96 моль) та AcOH (6 мл) при перемішуванні при температурі 0°C . Отриманий розчин перемішували протягом 12 год. при кімнатній температурі. Значення pH розчину доводили до значення від 7 до 8, використовуючи бікарбонат натрію (насичений розчин). Отриманий в результаті розчин екстрагували етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували в вакуумі. В результаті отримували названу сполуку (5,2 г, 82%) у вигляді безбарвної олії, яку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

PX-MS [M+H⁺] 160.

Стадія 2

Отримання гідрохлориду етил-2-аміно-3-оксобутаноату

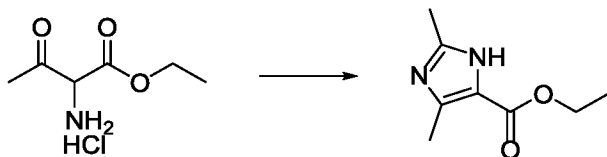


Суміш етил-2-(гідроксііміно)-3-оксобутаноату (5,2 г, 32,68 моль), етанолу (50 мл), концентрованої гідрохлоридної кислоти (5 мл) та Pd/C (1 г, 10%) перемішували протягом 48 год. при кімнатній температурі в атмосфері водню. Осад відфільтровували. Отриману суміш концентрували в вакуумі. В результаті отримували названу сполуку (5 г, 84%) у вигляді твердої речовини майже білого кольору, яку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

PX-MC [M+H⁺] 146.

Стадія 3

Отримання етил-2,4-диметил-1H-імідазол-5-карбоксилату



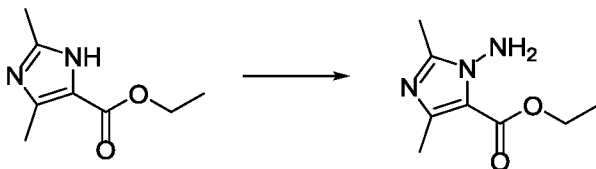
Розчин гідрохлориду етил-2-аміно-3-оксобутаноату (4,6 г, 25,33 моль) в етанолі (10 мл) додавали по краплям до суміші гідрохлориду етилетанкарбоксимідату (8,1 г, 65,54 моль), етанолу (100 мл) та TEA (8,4 г, 83,01 моль) при перемішуванні при кімнатній температурі. Отриманий розчин перемішували протягом 12 год. при кімнатній температурі. Отриманий в

результаті розчин розбавляли етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували в вакуумі. Залишок чистили на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (10/1), та отримували названу сполуку (1,3 г, 31%) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

5 РХ-МС [M+H⁺] 169.

Стадія 4

Отримання етил-1-аміно-2,4-диметил-1H-імідазол-5-карбоксилату



10

LiHMDs (8,5 мл, 1М в ТГФ) додавали по краплям до суміші етил-2,4-диметил-1H-імідазол-5-карбоксилату (1,3 г, 7,73 моль) та N,N-диметилформаміду (200 мл) в атмосфері азота при перемішуванні при температурі -10°C на бані з сухою кригою. Отриманий в результаті розчин перемішували протягом 30 хв. при температурі -10°C. До отриманої суміші порціями додавали амініодифенілфосфінат (2,2 г, 9,43 моль) при температурі 0°C. Отриманий в результаті розчин залишали перемішуватись для проходження реакції протягом ще 12 год. при кімнатній температурі. Отриманий в результаті розчин розбавляли водою, екстрагували етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували в вакуумі. Залишок чистили на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (10/1), та отримували названу сполуку (1,0 г, 71%) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

15

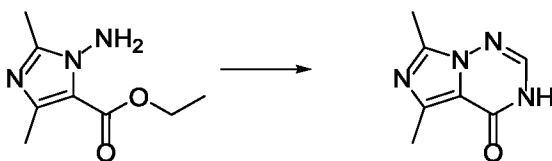
20

РХ-МС [M+H⁺] 184.

Стадія 5

Отримання 5,7-диметил-3H,4H-імідазо[4,3-f][1,2,4]триазин-4-ону

25



30

Суміш з етил-1-аміно-2,4-диметил-1H-імідазол-5-карбоксилату (1,0 г, 5,46 моль), формаміду (10 мл) та MeONa (3,0 мл, 5,4М в MeOH) перемішували протягом 1 год. при температурі 100°C на олійній бані. Отриманий в результаті розчин розбавляли водою. Значення рН розчину доводили до 5, використовуючи гідрохлоридну кислоту (1N). Твердий осад відфільтровували та сушили в вакуумі з отриманням 130 мг твердої речовини білого кольору. Фільтрат чистили на колонці з силікагелем C18, елюючи сумішшю CH₃CN/H₂O (10 моль/л NH₄HCO₃), збільшуючи від 5% до 95% протягом 30 хв. Фракції збирали та концентрували з отриманням 370 мг твердої речовини білого кольору. В результаті отримували названу сполуку (всього 500 мг, 56%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

35

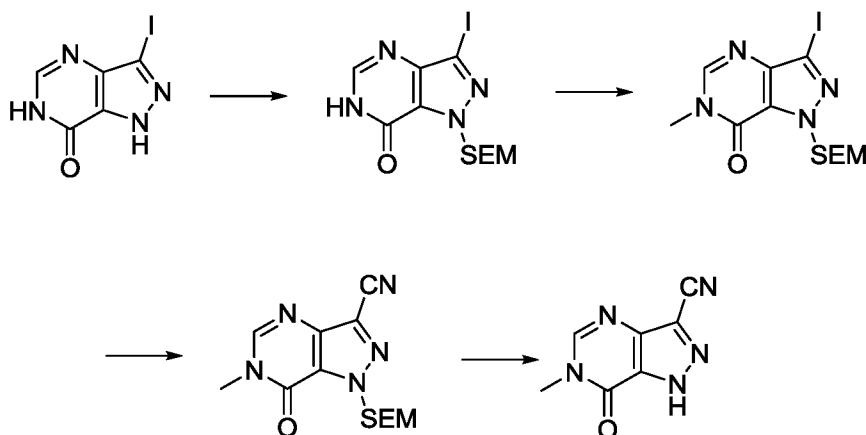
РХ-МС [M+H⁺] 165.

Отримання 5

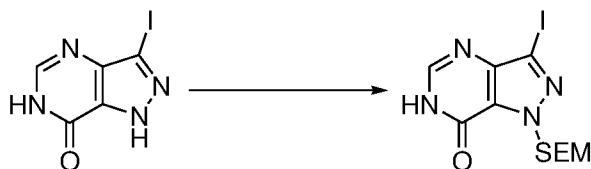
Отримання 6-метил-7-оксо-1H,6H,7H-піразоло[4,3-d]піримідин-3-карбонітрилу

40

Схема реакцій для Отримання 5 представлена нижче.



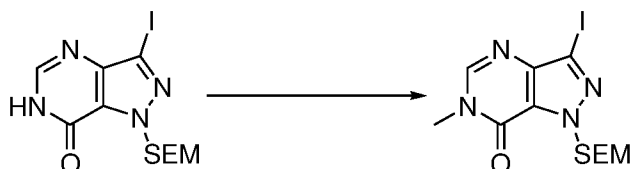
5 Стадія 1
Отримання 3-йод-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H,6H,7H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-ону



10 Гідрид натрію (687 мг, 28,62 моль) порціями додавали до розчину 3-йод-1H,6H,7H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-ону (1,5 г, 5,72 моль) в N,N-диметилформаміді (50 мл) при температурі 0°C. До отриманого розчину через 20 хв. по краплям додавали SEM-Cl (950 мг, 6,22 моль). Отриманий в результаті розчин перемішували протягом 12 год. при кімнатній температурі та використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

PX-МС [M+H⁺] 393.

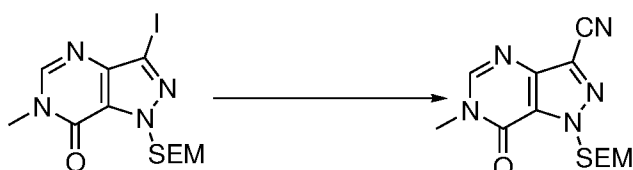
15 Стадія 2
Отримання 3-йод-6-метил-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H,6H,7H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-ону



20 Гідрид натрію (60 мг, 2,50 моль) додавали до розчину 3-йод-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H,6H,7H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-ону (~ 0,11M в ДМФ, 50 мл, отриманий на стадії 1) при температурі 0°C. Через 20 хв. додавали по краплям CH₃I (430 мг, 3,02 моль), та отриману суміш перемішували протягом 3 год. при кімнатній температурі.
25 Реакційний розчин чистили на колонці з силікагелем C18, елюючи сумішшю CH₃CN/H₂O (10 моль/л NH₄HCO₃, від 5% до 95% протягом 30 хв.). В результаті отримували названу сполуку (250 мг, 24%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

PX-МС [M+H⁺] 407.

30 Стадія 3
Отримання 6-метил-7-оксо-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H,6H,7H-піразоло[4,3-d]піримідин-3-карбонітрилу

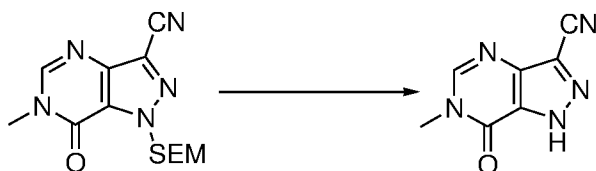


Суміш 3-йод-6-метил-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H,6H,7H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-ону (260 мг, 0,64 моль), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (148 мг, 1,26 моль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (66 мг, 0,06 моль), dppf (71 мг, 0,13 моль) та N,N-диметилформаміду (5 мл) піддавали дії мікрохвильового випромінення протягом 1 год. при температурі 100°C в атмосфері азота. Осад відфільтровували. Фільтрат чистили на колонці з силікагелем C18, елюючи сумішшю $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (10 моль/л NH_4HCO_3 , від 5% до 95% протягом 30 хв.). В результаті отримували названу сполуку (150 мг, 77%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

PX-МС $[\text{M}+\text{H}^+]$ 306.

Стадія 4

Отримання 6-метил-7-оксо-1H,6H,7H-піразоло[4,3-d]піримідин-3-карбонітрилу



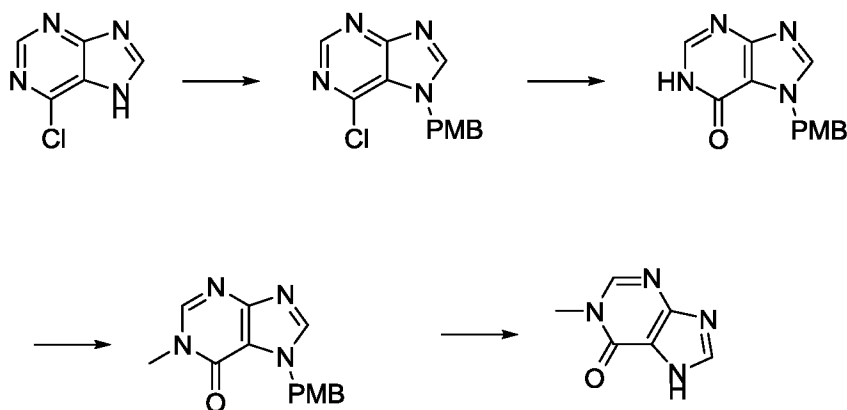
Суміш з 6-метил-7-оксо-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H,6H,7H-піразоло[4,3-d]піримідин-3-карбонітрилу (120 мг, 0,39 моль) та трифтороцтової кислоти (3 мл) перемішували протягом 18 год. при температурі 60°C. Отриману суміш концентрували в вакуумі. В результаті отримували названу сполуку (60 мг, 87%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

PX-МС $[\text{M}+\text{H}^+]$ 176.

Отримання 6

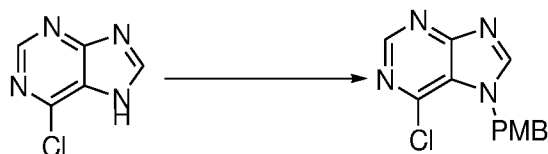
1-Метил-6,7-дигідро-1H-пурин-6-он

Загальна схема реакцій для Отримання 6 має наступний вигляд:



Стадія 1

Отримання 6-хлор-7-[(4-метоксифеніл)метил]-7H-пурину

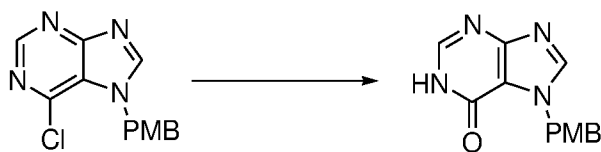


Гідрид натрію (858 мг, 35,75 моль) порціями додавали до розчину 6-хлор-7H-пурину (3 г, 19,41 моль) в N,N-диметилформаміді (30 мл). Через 20 хв. до отриманої суміші по краплям додавали PMBCl (6,1 г, 38,81 моль). Отриманий розчин перемішували протягом 4 год. при кімнатній температурі, розбавляли етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували в вакуумі. Залишок чистили на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/петролейний ефір (1:1), та отримували названу сполуку (2,3 г, 43%) у вигляді олії світло-жовтого кольору.

PX-МС $[\text{M}+\text{H}^+]$ 275.

Стадія 2

Отримання 7-[(4-метоксифеніл)метил]-6,7-дигідро-1H-пурин-6-ону

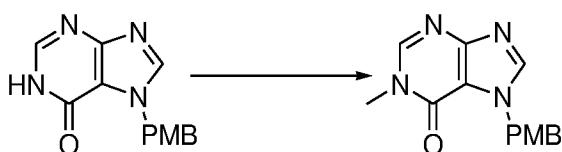


5 Суміш 6-хлор-7-[(4-метоксифеніл)метил]-7H-пурину (2,3 г, 8,37 моль), 1,4-діоксану (3 мл), гідроксиду натрію (1 г, 25,00 моль) та води (25 мл) перемішували протягом 1,5 год. при температурі 90°C. Значення pH розчину доводили до 7, використовуючи HCl (2 M). Твердий осад відфільтровували, та отримували названу сполуку (1,95 г, 91%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

10 РХ-МС [M+H⁺] 257.

Стадія 3

Отримання 7-[(4-метоксифеніл)метил]-1-метил-6,7-дигідро-1H-пурин-6-ону



15

Суміш 7-[(4-метоксифеніл)метил]-6,7-дигідро-1H-пурин-6-ону (1 г, 3,90 моль), карбонату калію (1,1 г, 7,80 моль), N,N-диметилформаміду (12 мл) та CH₃I (666 мг, 4,69 моль) перемішували протягом 1,5 год. при кімнатній температурі. Осад відфільтровували. Реакційну суміш чистили на колонці з силікагелем C18, елюючи сумішшю CH₃CN/H₂O (10 моль/л NH₄HCO₃, від 5% до 95% протягом 30 хв.). В результаті отримували названу сполуку (700 мг, 66%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

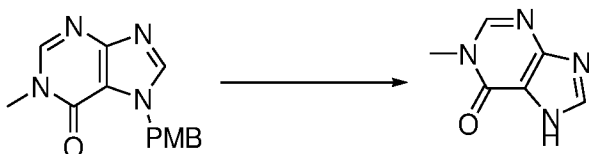
20

РХ-МС [M+H⁺] 271.

Стадія 4

Отримання 1-метил-6,7-дигідро-1H-пурин-6-ону

25



Суміш 7-[(4-метоксифеніл)метил]-1-метил-6,7-дигідро-1H-пурин-6-ону (700 мг, 2,590 моль) та трифтороцтової кислоти (10 мл) перемішували протягом 15 год. при температурі 70°C. Отриману суміш концентрували в вакуумі. В результаті отримували названу сполуку (700 мг, неочищене) у вигляді твердої речовини білого кольору.

30

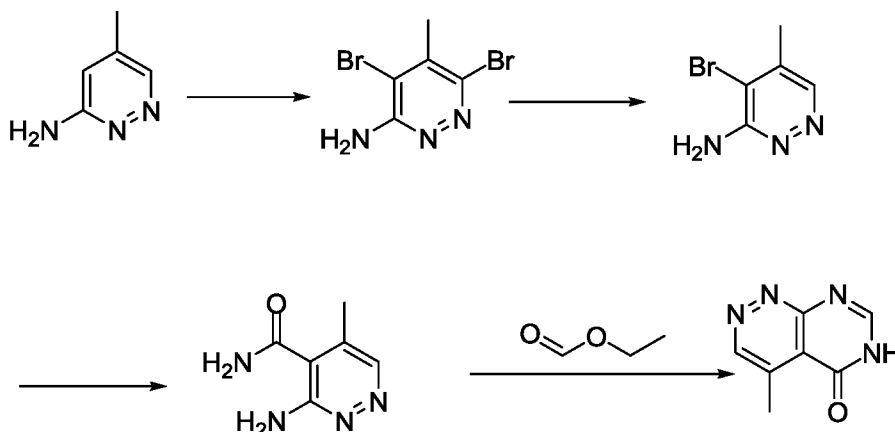
РХ-МС [M+H⁺] 151.

Отримання 7

4-Метилпіримідо[4,5-с]піридазин-5(6H)-он

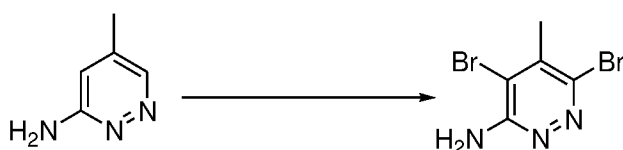
35

Загальна схема реакцій для Отримання 7 має наступний вигляд:



Стадія 1
Отримання 4,6-дибром-5-метилпіридазин-3-аміну

5



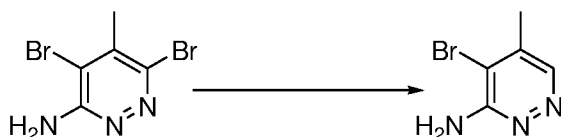
Розчин Br_2 (9,6 г, 60,07 моль) в метанолі (30 мл) додавали по краплям до суміші 5-метилпіридазин-3-аміну (3 г, 27,49 моль), метанолу (100 мл) та бікарбонату натрію (11,5 г, 136,89 моль) при температурі 0°C . Отриманий розчин перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі, розбавляли водою, екстрагували етилацетатом, сушили над сульфатом натрію та концентрували в вакуумі. Залишок чистили на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/петролейний ефір (1/4), та отримували названу сполуку (4,0 г, 55%) у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

10

РХ-МС $[\text{M}+\text{H}^+]$ 266.

15

Стадія 2
Отримання 4-бром-5-метилпіридазин-3-аміну



20

EtMgBr (2 мл, 15,15 моль, 3М в ТГФ) додавали по краплям до розчину 4,6-дибром-5-метилпіридазин-3-аміну (400 мг, 1,49 моль) в тетрагідрофурані (8 мл) при температурі від 0 до 10°C в атмосфері азота. Отриманий розчин перемішували протягом 35 хв. при температурі 63°C . Реакцію гасили водою та концентрували в вакуумі. Залишок чистили на колонці з силікагелем С18, елюючи сумішшю $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (10 моль/л NH_4HCO_3 , від 5% до 95% протягом 30 хв.). В результаті отримували названу сполуку (36 мг, 13%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

25

РХ-МС $[\text{M}+\text{H}^+]$ 188.

Стадія 3
Отримання 3-аміно-5-метилпіридазин-4-карбоксаміду

30



Суміш 4-бром-5-метилпіридазин-3-аміну (80 мг, 425,47 моль), NH_3/MeOH (7М) (4 мл), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (31 мг, 0,04 моль), TEA (128 мг, 1,26 моль) та оксиду вуглецю перемішували

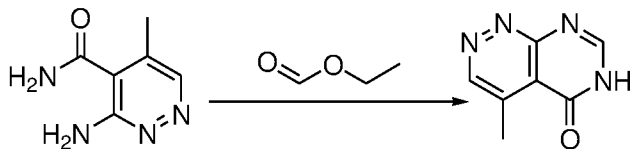
35

протягом ночі при температурі 100°C під тиском 10 атм. Реакційний розчин чистили на колонці з силікагелем C18, елюючи сумішшю $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (10 моль/л NH_4HCO_3 , від 5% до 95% протягом 30 хв.). В результаті отримували названу сполуку (85 мг, неочищену) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

5 PX-МС $[\text{M}+\text{H}^+]$ 153.

Стадія 4

Отримання 4-метилпіримідо[4,5-с]піридазин-5(6H)-ону



10

Суміш 3-аміно-5-метилпіридазин-4-карбоксаміду (150 мг, 0,98 моль), етанолу (3 мл), EtONa (21%) (3,2 г, 0,04 моль), етилформіату (360 мг, 4,86 моль) перемішували протягом 1 год. при температурі 80°C в атмосфері азота. Отриману суміш концентрували в вакуумі. Значення pH розчину доводили до 8, використовуючи гідрохлоридну кислоту/ H_2O (5%). Отриману суміш концентрували в вакуумі та розбавляли етанолом. Осад відфільтровували, фільтрат концентрували в вакуумі, та отримували названу сполуку (120 мг, 75%) у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

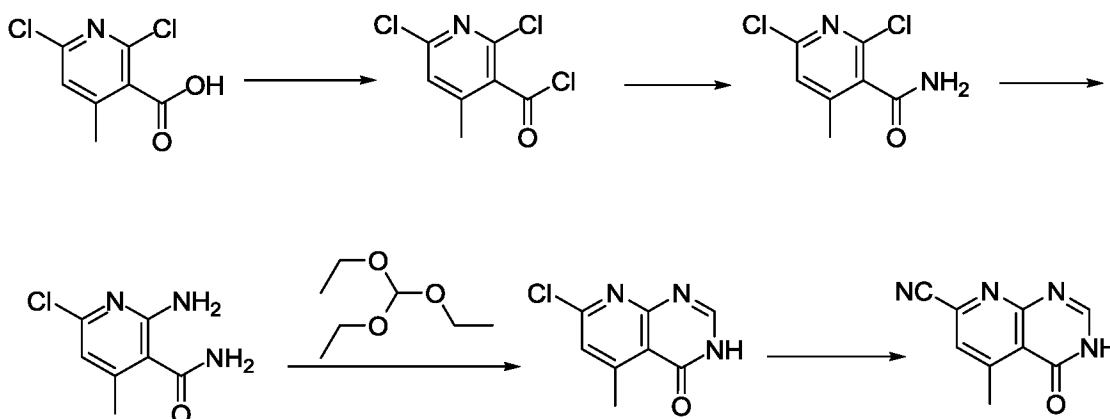
PX-МС $[\text{M}+\text{H}^+]$ 163.

Отримання 8

20

5-Метил-4-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-7-карбонітрил

Загальна схема реакцій для Отримання 8 має наступний вигляд:



25

Стадія 1

Отримання 2,6-дихлор-4-метилнікотинілохлориду



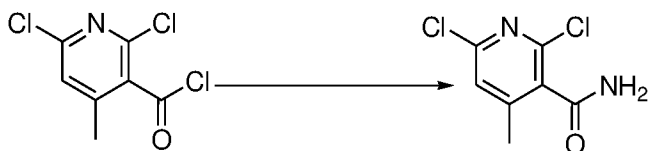
30

Оксалілхлорид (5,5 г, 43,33 моль) додавали по краплям до розчину 2,6-дихлор-4-метилпіридин-3-карбонової кислоти (3 г, 14,56 моль), N,N-диметилформаміду (50 мг, 0,68 моль) та дихлорметану (100 мл) при температурі 0°C. Отриманий в результаті розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі та концентрували в вакуумі. В результаті отримували названу сполуку (3,1 г, неочищену) у вигляді рідини світло-жовтого кольору.

35

Стадія 2

Отримання 2,6-дихлор-4-метилнікотинаміду



Розчин 2,6-дихлор-4-метилпіридин-3-карбонілхлориду (3,1 г, 13,81 моль) в дихлорметані (15 мл) додавали по краплям до перемішаного розчину $\text{NH}_3/\text{TГФ}$ (0,5М) (42 мл) при температурі 25°C. Після перемішування протягом 1 год. при кімнатній температурі отриману суміш концентрували в вакуумі. Залишок чистили на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/петролейний ефір (1/1), та отримували названу сполуку (1,5 г, 53%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

PX-МС $[\text{M}+\text{H}^+]$ 205.

Стадія 3

Отримання 2-аміно-6-хлор-4-метилнікотинаміду

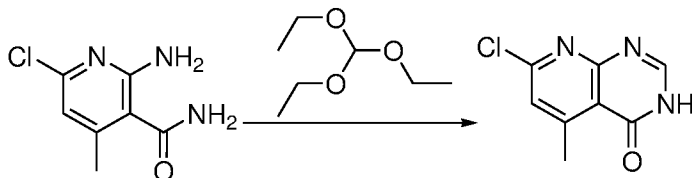


Суміш 2,6-дихлор-4-метилпіридин-3-карбоксаміду (50 мг, 0,24 моль), діоксану (2 мл, 23,60 моль) та аміаку (30%, 0,5 мл) перемішували протягом ночі при температурі 130°C. Отриману суміш концентрували в вакуумі. Неочищений продукт чистили на колонці з силікагелем С18, елюючи сумішшю $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (10 моль/л NH_4HCO_3 , від 5% до 95% протягом 30 хв.). В результаті отримували названу сполуку (25 мг, 55%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

PX-МС $[\text{M}+\text{H}^+]$ 186.

Стадія 4

Отримання 7-хлор-5-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4(3H)-

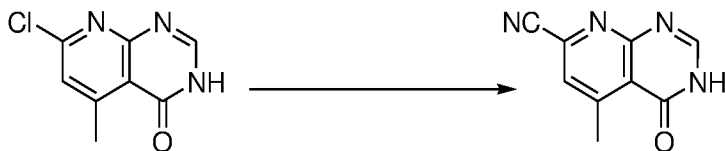


Суміш 2-аміно-6-хлор-4-метилпіридин-3-карбоксаміду (320 мг, 1,72 моль) та (діетоксиметоксі)етану (5 мл) перемішували протягом ночі при температурі 140°C. Твердий осад відфільтровували. В результаті отримували названу сполуку (180 мг, 53%) у вигляді твердої речовини сірого кольору.

PX-МС $[\text{M}+\text{H}^+]$ 211.

Стадія 5

Отримання 5-метил-4-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-7-карбонітрилу

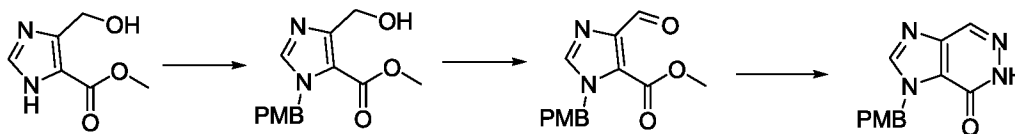


Суміш 7-хлор-5-метил-3H,4H-піrido[2,3-d]піримідин-4-ону (170 мг, 0,86 моль), N,N-диметилформаміду (5 мл), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (151 мг, 1,28 моль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (90 мг, 0,08 моль) та dppf (96 мг, 0,17 моль) перемішували протягом 3 год. при температурі 100°C в атмосфері азота. Осад відфільтровували. Неочищений продукт чистили на колонці з силікагелем С18, елюючи сумішшю $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (10 моль/л NH_4HCO_3 , від 5% до 95% протягом 30 хв.). В результаті отримували названу сполуку (100 мг, 62%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

PX-МС $[\text{M}+\text{H}^+]$ 187.

Отримання 9

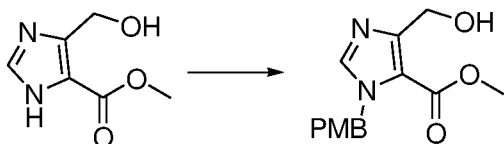
1-[(4-Метоксифеніл)метил]-1H,6H,7H-імідазо[4,5-d]піридазин-7-он
Загальна схема реакцій для Отримання 9 має наступний вигляд:



5

Стадія 1

Отримання метил-4-(гідроксиметил)-1-(4-метоксибензил)-1H-імідазол-5-карбоксилату



10

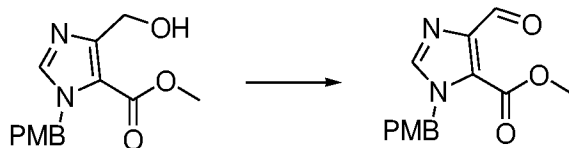
Суміш з метил-4-(гідроксиметил)-1H-імідазол-5-карбоксилату (500 мг, 3,20 моль), N,N-диметилформаміду (10 мл), карбонату калію (885 мг, 6,40 моль), PMBCl (пара-метоксибензилхлорид, 550 мг, 3,51 моль) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Осад відфільтровували. Отриману суміш концентрували в вакуумі. Залишок чистили на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (10/1), та отримували названу сполуку (600 мг, 68%) у вигляді твердої речовини зеленуватого кольору.

PX-МС [M+H⁺] 277.

Стадія 2

Отримання метил-4-форміл-1-(4-метоксибензил)-1H-імідазол-5-карбоксилату

20



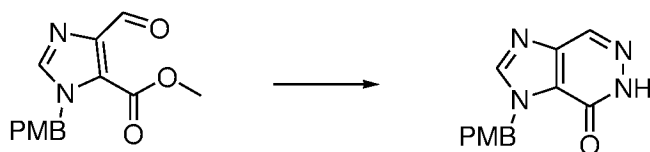
Суміш з метил-4-(гідроксиметил)-1-[(4-метоксифеніл)метил]-1H-імідазол-5-карбоксилату (580 мг, 2,10 моль), дихлорметану (20 мл) та реактиву Дема-Мартіна (888 мг, 2,09 моль) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Осад відфільтровували. Отриману суміш концентрували в вакуумі, та отримували названу сполуку (460 мг, 80%) у вигляді олії зеленуватого кольору.

PX-МС [M+H⁺] 275.

Стадія 3

Отримання 1-[(4-метоксифеніл)метил]-1H,6H,7H-імідазо[4,5-d]піридазин-7-ону

30



Суміш з метил-4-форміл-1-[(4-метоксифеніл)метил]-1H-імідазол-5-карбоксилату (460 мг, 1,68 моль), етанолу (20 мл) та NH₂NH₂·H₂O (1,045 г, 20,88 моль) перемішували протягом 1 год. при температурі 80°C. Отриману суміш концентрували в вакуумі. Залишок чистили на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (20/1), та отримували названу сполуку (400 мг, 93%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

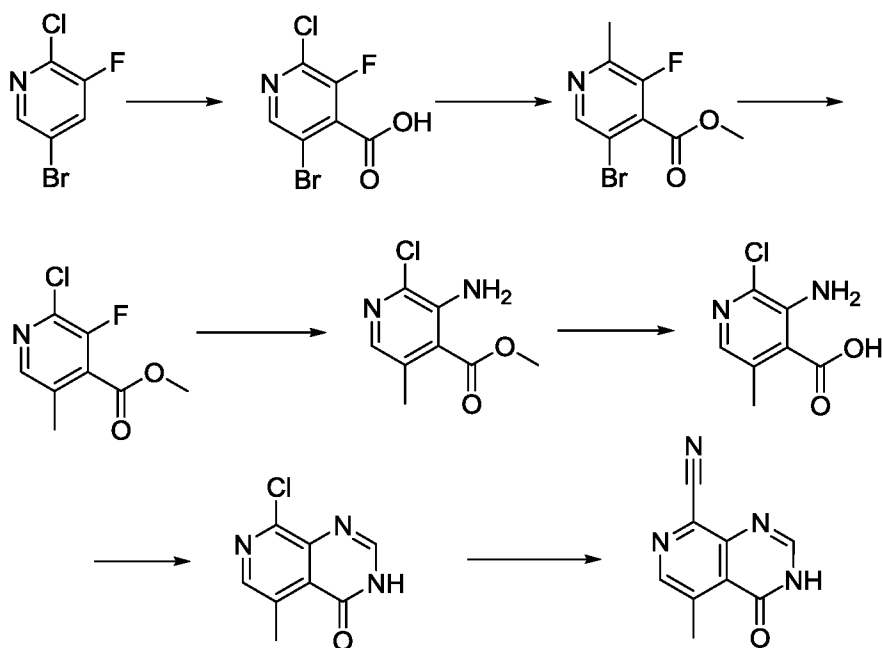
PX-МС [M+H⁺] 257.

Отримання 10

5-Метил-4-оксо-3,4-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-8-карбонітрил

Загальна схема реакцій для Отримання 10 має наступний вигляд:

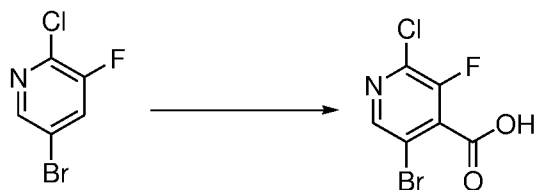
40



Стадія 1

Отримання 5-бром-2-хлор-3-фторізонікотинової кислоти

5

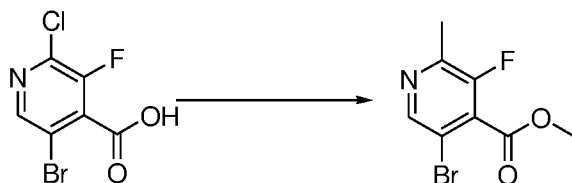


LDA (47,5 мл, 2,0 моль в ТГФ) додавали по краплям до розчину 5-бром-2-хлор-3-фторпіридину (10 г, 47,52 моль) в тетрагідрофурани (300 мл) при температурі -78°C в атмосфері азота. Отриманий розчин перемішували протягом 2 год. при температурі -78°C . Отриману суміш виливали в CO_2 (твердий) в ТГФ. Реакційну суміш концентрували в вакуумі. Значення рН залишку доводили до <7 , використовуючи гідрохлоридну кислоту (2 М). Отриману суміш екстрагували етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували в вакуумі. В результаті отримували названу сполуку (15 г, неочищене) у вигляді твердої речовини білого кольору.

PX-MS $[\text{M}-\text{H}^+]$ 254.

Стадія 2

Отримання метил-5-бром-3-фтор-2-метилізонікотинату

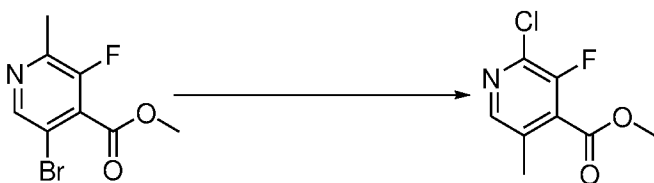


Суміш 5-бром-2-хлор-3-фторпіридин-4-карбонової кислоти (15 г, 59,0 моль), тетрагідрофурани (100 мл), метанолу (20 мл), TMSCHN_2 (60 мл, 2М в гексані) перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували в вакуумі. В результаті отримували названу сполуку (12 г, неочищену) у вигляді олії, яку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

PX-MS $[\text{M}+\text{H}^+]$ 248.

Стадія 3

Отримання метил-2-хлор-3-фтор-5-метилізонікотинату

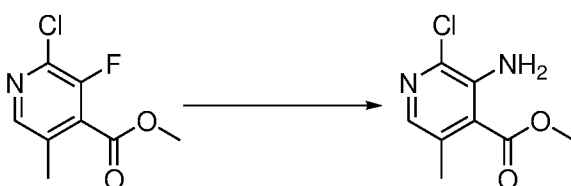


Суміш метил-5-бром-2-хлор-3-фторпіридин-4-карбоксилату (5 г, 18,62 моль), трициклогексилфосфана (1,3 г, 4,60 моль), ацетату паладія (147 мг, 0,66 моль) та толуола (60 мл) перемішували протягом 12 год. при температурі 100°C в атмосфері азота. Отриману суміш концентрували в вакуумі. Залишок чистили на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/петролейний ефір (1:5), та отримували названу сполуку (2,5 г, 66%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

PX-МС [M+H⁺] 204.

Стадія 4

Отримання метил-3-аміно-2-хлор-5-метилізонікотинату

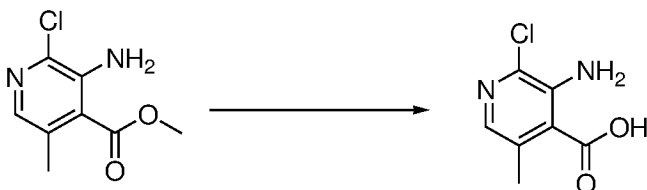


NH₃(г) (17,5 мл, 7 М в CH₃OH) додавали по краплям до розчину метил-2-хлор-3-фтор-5-метилпіридин-4-карбоксилату (2,5 г, 12,28 моль) в CH₃OH (50 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 12 год. при температурі 100°C та концентрували в вакуумі. Залишок чистили на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/петролейний ефір (1:5), та отримували названу сполуку (300 мг, 12%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

PX-МС [M+H⁺] 201.

Стадія 5

Отримання 3-аміно-2-хлор-5-метилізонікотинової кислоти

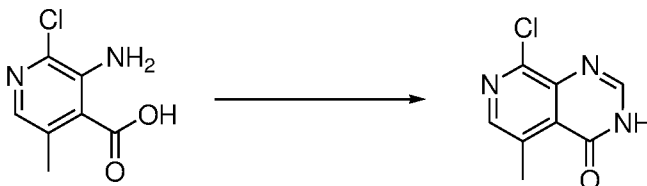


Суміш метил-3-аміно-2-хлор-5-метилпіридин-4-карбоксилату (300 мг, 1,5 моль), води (2 мл), гідроксиду натрію (200 мг, 5,00 моль) та метанолу (10 мл) перемішували протягом 2 год. при температурі 50°C. Отриману суміш концентрували в вакуумі. В результаті отримували названу сполуку (250 мг, неочищене) у вигляді твердої речовини білого кольору, яку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

PX-МС [M+H⁺] 187.

Стадія 6

Отримання 8-хлор-5-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону



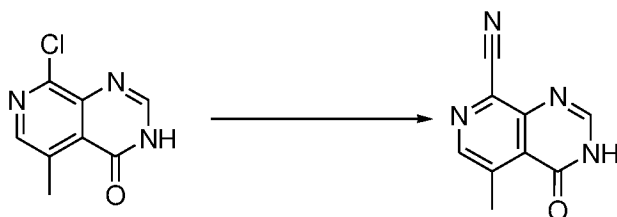
Суміш 3-аміно-2-хлор-5-метилпіридин-4-карбонової кислоти (252 мг, 1,35 моль), оцтової кислоти, метанімідаміду (600 мг, 5,80 моль) та BuOH (15 мл) перемішували протягом 12 год. при температурі 120°C. Отриману суміш концентрували в вакуумі. Залишок чистили на колонці із

силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (20:1), та отримували названу сполуку (140 мг, 53%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

PX-МС [M+H⁺] 196.

Стадія 7

5 Отримання 5-метил-4-оксо-3,4-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-8-карбонітрилу



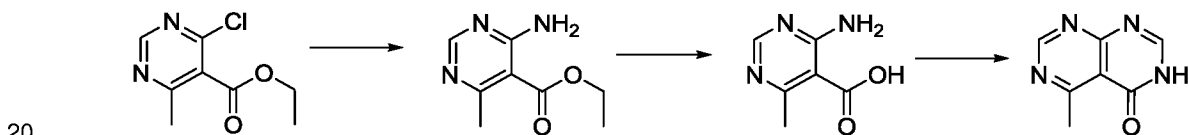
10 Суміш 8-хлор-5-метил-3Н,4Н-піrido[3,4-d]піримідин-4-ону (200 мг, 1,02 моль), Pd₂(dba)₃ (100 мг, 0,10 моль), dppf (200 мг, 0,36 моль), ціаніду цинку (120 мг, 1,00 моль) та N,N-диметилформаміду (5 мл) піддавали дії мікрохвильового випромінювання протягом 1 год. при температурі 130°C в атмосфері азота. Отриману суміш концентрували в вакуумі. Залишок чистили на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (10/1), та отримували названу сполуку (140 мг, 74%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

15 PX-МС [M+H⁺] 187.

Отримання 11

5-Метилпіримідо[4,5-d]піримідин-4(3Н)-он

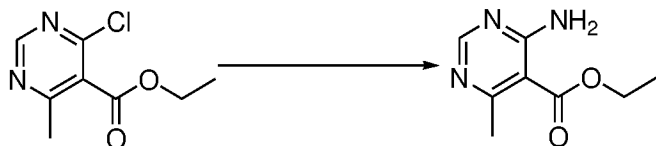
Загальна схема реакцій для Отримання 11 має наступний вигляд:



20

Стадія 1

Отримання етил-4-аміно-6-метилпіримідин-5-карбоксилату



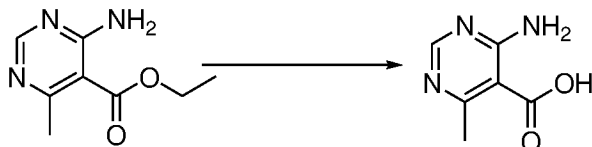
25

30 NH₃ (г) (8 мл, ~14% в етанолі) додавали по краплям до розчину етил-4-хлор-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (800 мг, 4,00 моль) в етанолі (10 мл). Розчин, що утворився, перемішували протягом 16 год. при температурі 120°C. Отриману суміш концентрували в вакуумі. Залишок чистили на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/петролейний ефір (1:5), та отримували названу сполуку (700 мг, 97%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

PX-МС [M+H⁺] 182.

Стадія 2

35 Отримання 4-аміно-6-метилпіримідин-5-карбонової кислоти



40

Суміш етил-4-аміно-6-метилпіримідин-5-карбоксилату (700 мг, 3,90 моль), гідроксиду натрію (464,4 мг, 11,60 моль), води (6 мл) та метанолу (30 мл) перемішували протягом 3 год. при температурі 50°C. Значення рН розчину доводили до 3, використовуючи гідрохлоридну кислоту (2М). Отриману суміш концентрували в вакуумі, та отримували названу сполуку (700 мг, неочищене) у вигляді твердої речовини білого кольору.

PX-МС [M+H⁺] 154.

Стадія 3

Отримання 5-метилпіримідо[4,5-d]піримідин-4(3H)-ону



5

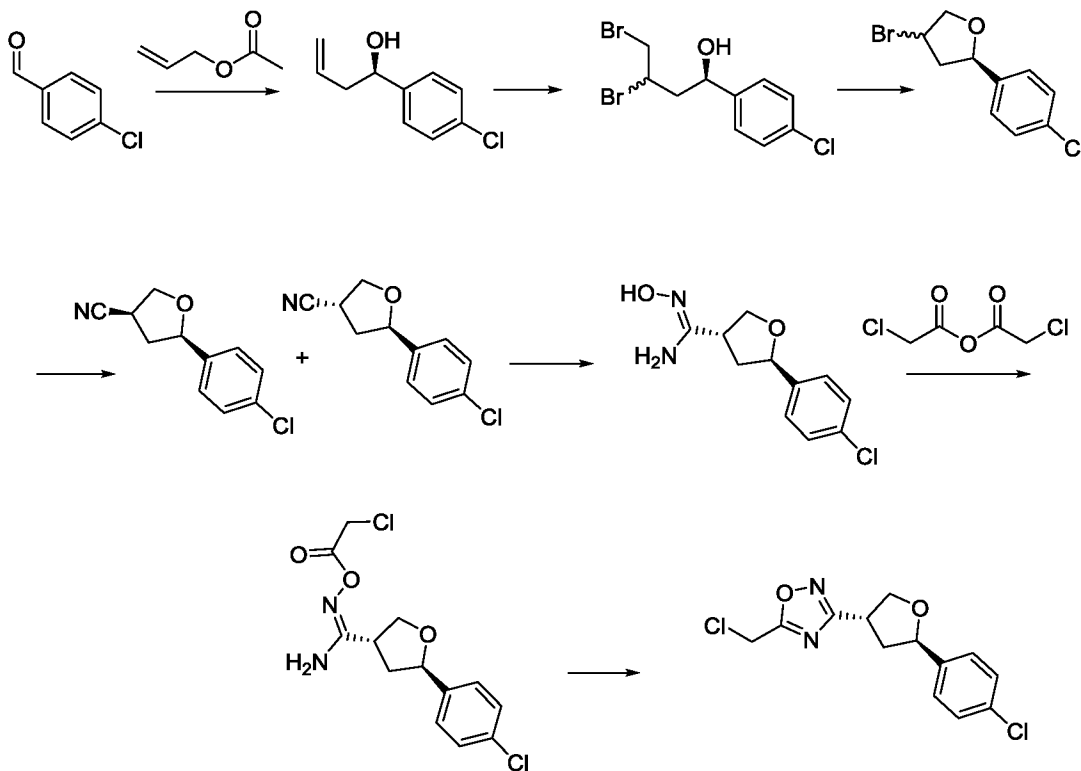
Суміш 4-аміно-6-метилпіримідин-5-карбонової кислоти (700 мг, 4,6 моль), формамідацетату (2 г, 19,40 моль) та бутан-1-олу (35 мл) перемішували протягом 3 днів при температурі 130°C. Реакційну масу розбавляли водою, екстрагували етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували в вакуумі. Залишок чистили на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (20/1), та отримували названу сполуку (300 мг) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

PX-МС [M+H⁺] 163.

Отримання 12

5-(Хлорметил)-3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол

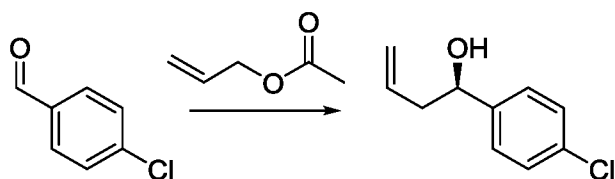
Загальна схема реакцій для Отримання 12 має наступний вигляд:



20

Стадія 1

Отримання (R)-1-(4-хлорфеніл)бут-3-ен-1-олу



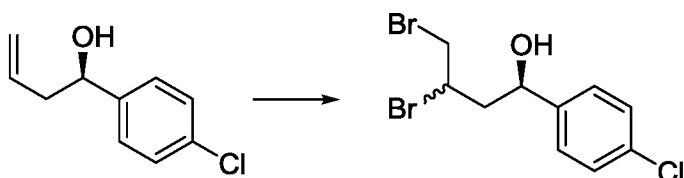
25

Проводили паралельно чотири реакції: в реактор високого тиску завантажували 4-фторбензальдегід (100,0 г, 711,4 моль, 1,00 екв.), хлорид іридію, (1Z, 5Z)-циклоокта-1,5-дієн

(14,3 г, 21,3 моль, 0,03 екв.), Cs_2CO_3 (46,3 г, 142,2 моль, 0,2 екв.) та 4-хлор-3-нітро-бензойну кислоту (14,3 г, 71,4 моль, 0,1 екв.), (R)-BINAP (22,1 г, 35,5 моль, 0,05 екв.). Реактор продували азотом перед додаванням 1,4-діоксану (700,0 мл), алілацетату (712,2 г, 7,11 моль, 10,0 екв.) та i-PrOH (85,5 г, 1,42 моль, 108,9 мл, 2,00 екв.). Реакційну суміш витримували при перемішуванні при температурі 112°C на олійній бані протягом 20 год. Аналіз за методом ТШХ (в системі петролейний ефір : етилацетат = 5:1, $R_f=0,34$) показав появу однієї нової основної плями. Реакційним сумішам давали можливість охолонути, їх об'єднували та потім фільтрували для видалення твердої фракції. Тверду фракцію промивали EtOAc (2x400,0 мл), та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок чистили, використовуючи колонкову хроматографію (SiO_2 , петролейний ефір/етилацетат = 5/1), та отримували (R)-1-(4-хлорфеніл)бут-3-ен-1-ол (414,0 г, 2,27 моль, вихід 79,6%) у вигляді олії коричневого кольору.

Стадія 2

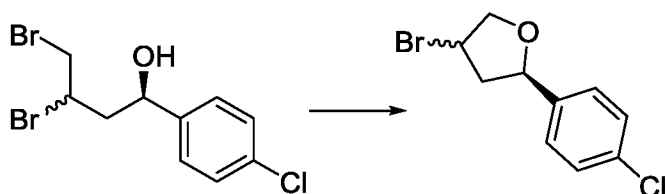
Отримання (1R)-3,4-дибром-1-(4-хлорфеніл)бутан-1-олу



Проводили паралельно три реакції: розчин Br_2 (126,7 г, 793,3 моль, 40,9 мл, 1,05 екв.) в ДХМ (480,0 мл) по краплям додавали до розчину (R)-1-(4-хлорфеніл)бут-3-ен-1-олу (138,0 г, 755,5 моль, 1,00 екв.) в ДХМ (480,0 мл) при температурі -30°C. Отриману суміш перемішували протягом 1 год. при температурі -30°C. Аналіз за методом ТШХ (в системі петролейний ефір : етилацетат = 5 : 1, $R_{f1}=0,42$, $R_{f2}=0,31$) показав використання вихідного матеріалу та появу двох нових плям. Потім ці три реакції об'єднували разом для обробки. Реакції гасили додаванням насиченого водного розчину $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3,00 л) та води (3,00 л). Колбу видаляли з бані та залишали інтенсивно перемішуватись при температурі 20°C (оранжеве забарвлення швидко зникало). Отриману суміш екстрагували ДХМ (2x2,50 л), об'єднані органічні фракції промивали сольовим розчином (2,00 л x 2), сушили над Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску. Реакційну масу використовували на наступній стадії без додаткової очистки. (1R)-3,4-Дибром-1-(4-хлорфеніл)бутан-1-ол (743,0 г, неочищений) отримували у вигляді олії коричневого кольору.

Стадія 3

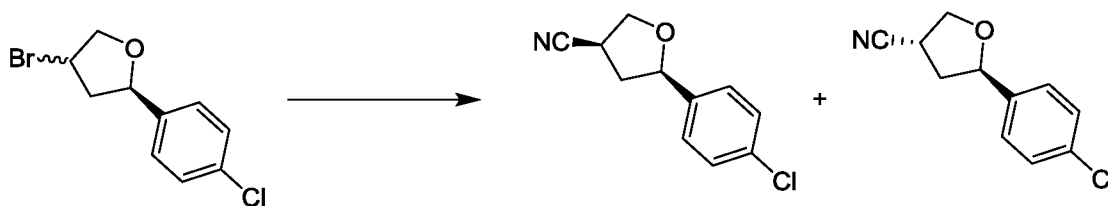
Отримання (2R)-4-бром-2-(4-хлорфеніл)тетрагідрофурану



Проводили паралельно три реакції: до розчину (1R)-3,4-дибром-1-(4-хлорфеніл)бутан-1-олу (247,0 г, 721,2 моль, 1,00 екв.) в MeOH (1,70 л) додавали K_2CO_3 (398,7 г, 2,89 моль, 4,00 екв.) при температурі 20°C. Потім реакційну масу перемішували при температурі 20°C протягом 12 год. Аналіз за методом ТШХ (в системі петролейний ефір : етилацетат = 5 : 1, $R_{f1} = 0,72$, $R_{f2} = 0,56$) показав використання вихідного матеріалу. Потім ці три реакційні маси об'єднували для обробки. Реакційні суміші охолоджували та додавали спочатку насичений водний розчин NH_4Cl (1,50 л), потім воду (1,50 л). Суміш переносили в лійку для розділення та екстрагували EtOAc (2 x 3,0 л). Потім об'єднані органічні фракції промивали сумішшю води (3,00 л) та сольового розчину (3,00 л), після чого об'єднані органічні фракції сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Реакційну масу використовували на наступній стадії без додаткової очистки. (2R)-4-Бром-2-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран (555,0 г, неочищений) отримували у вигляді олії коричневого кольору.

Стадія 4

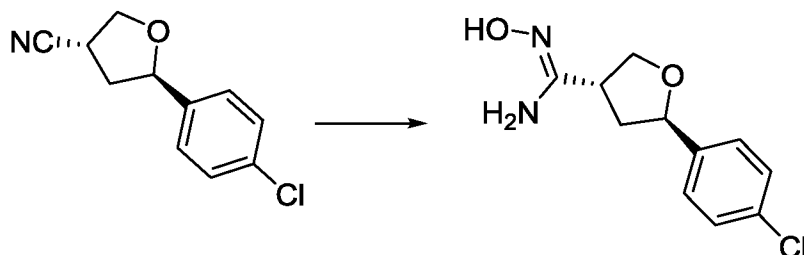
Отримання (3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-карбонітрилу



Проводили паралельно три реакції: суміш (2R)-4-бром-2-(4-хлорфеніл)тетрагідрофурану (170,0 г, 649,9 моль, 1,00 екв.) та KCN (112,3 г, 1,62 моль, 2,50 екв.) в ДМСО (1,20 мл) дегазували та тричі продували азотом, після чого масу перемішували при температурі 60°C протягом 20 годин в атмосфері азота. Аналіз за методом ТШХ (в системі петролейний ефір : етилацетат = 5/1, $R_{f1}=0,51$, $R_{f2}=0,21$) показав дві нових плями. Реакцію зупиняли видаленням олійної бані, три реакційні маси обробляли разом та об'єднували. Після охолодження до температури 20°C суміш розбавляли EtOAc (200,0 мл), осад відфільтровували на пористому фільтрі та додатково промивали EtOAc (140,0 мл). Фільтрат переносили в лійку для розділення об'ємом 10,0 л, потім додавали воду (4,00 л) та сольовий розчин (800,0 мл). Шари розділяли, та водний шар додатково екстрагували EtOAc (2 x 800,0 мл). Після цього об'єднані органічні фракції промивали сумішшю води (800,0 мл) та сольового розчину (800,0 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску з отриманням олії оранжевого кольору. Залишок чистили, використовуючи колонкову хроматографію (SiO_2 , петролейний ефір/етилацетат = від 50/1 до 5:1). (3R,5R)-5-(4-Хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-карбонітрил (102,0 г, 392,9 моль, 20,1% вихід, чистота 80,0%) отримували у вигляді твердої речовини жовтого кольору разом з діастереомером (120,0 г, 577,8 моль, 29,6% вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Стадія 5

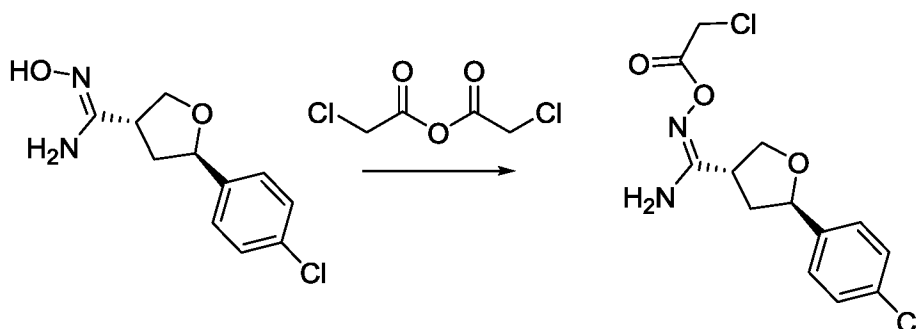
Отримання (3R,5R,Z)-5-(4-хлорфеніл)-N'-гідрокситетрагідрофуран-3-карбоксимідаміду



Суміш з (3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-карбонітрилу (102,0 г, 491,2 моль, 1,00 екв.) та гідроксиламіну (40,5 г, 1,23 моль, 2,50 екв.) в EtOH (600,0 мл) дегазували та тричі продували N_2 , потім реакційну масу перемішували при температурі 83°C протягом 2 год. в атмосфері N_2 , після чого аналіз за методом ВЕРХ показав, що реакція завершилась. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та отримували неочищений залишок, який обробляли 100,0 мл МТВЕ та перемішували протягом 1 год., після чого формувався осад білого кольору. Суміш фільтрували, та фільтрат концентрували з отриманням (3R,5R,Z)-5-(4-хлорфеніл)-N'-гідрокситетрагідрофуран-3-карбоксимідаміду (107,0 г, 444,5 моль, вихід 90,5%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Стадія 6

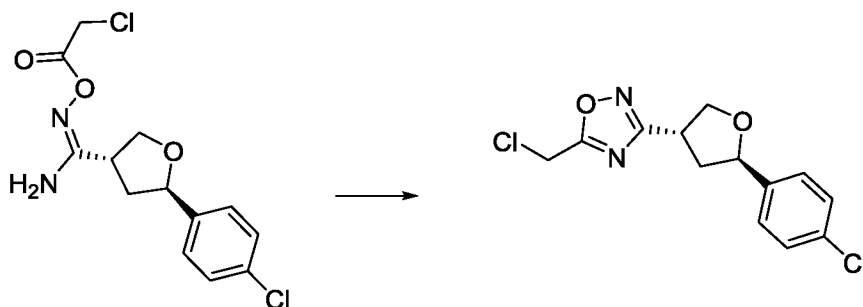
Отримання (3R,5R)-N'-(2-хлорацетокси)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-карбоксимідаміду



До суміші з (3R,5R,Z)-5-(4-хлорфеніл)-N'-гідрокситетрагідрофуран-3-карбоксимідаміду (89,8 г, 525,5 моль, 21,0 мл, 1,10 екв.) в MTBE (800,0 мл) додавали 2-хлороцтовий ангідрид (115,0 г, 477,8 моль, 1 екв.) при температурі 0°C, та тричі продували N₂, після чого суміш перемішували при температурі 25°C протягом 0,5 год. в атмосфері N₂. Аналіз за методом ВЕРХ показав, що реакція завершилась. Реакційну суміш виливали в 500,0 мл насиченого водного розчину NaHCO₃. Отриману масу екстрагували EtOAc (3x250,0 мл), об'єднані органічні фракції сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. В олію жовтого кольору додавали 300,0 мл MTBE, суміш перемішували протягом 5 хв., потім охолоджували до температури -20°C. Осад, що утворився, відфільтровували на лійці Бюхнера, промивали 150,0 мл холодного MTBE (-20°C), та отримували бажаний продукт (3R,5R)-N'-(2-хлорацетокси)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-карбоксимідамід (120,0 г, 378,3 моль, вихід 79,1%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Стадія 7

Отримання 5-(хлорметил)-3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазолу

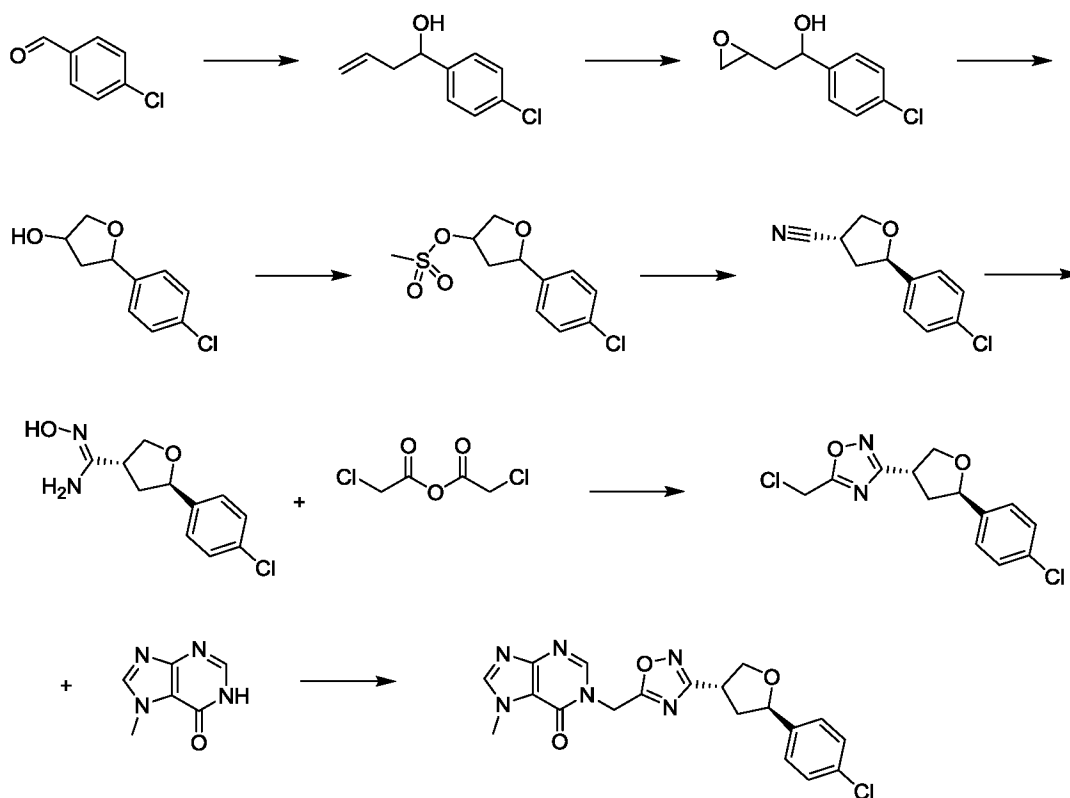


Суміш (3R,5R)-N'-(2-хлорацетокси)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-карбоксимідаміду (135,0 г, 425,6 моль, 1,00 екв.) та активованих молекулярних сит 4Å (135,0 г) в толуолі (675,0 мл) дегазували та тричі продували N₂, після чого масу перемішували при температурі 120°C протягом 2 год. в атмосфері N₂. Аналіз за методами ВЕРХ та ТШХ (в системі петролейний ефір : етилацетат = 1/1, R_f=0,60) показав, що реакція завершилась. Реакційну суміш фільтрували, фільтрат концентрували. Неочищений залишок чистили, використовуючи колонкову хроматографію (SiO₂, петролейний ефір/етилацетат = від 25/1 до 5:1), та отримували 5-(хлорметил)-3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол (82,0 г, 274,1 моль, 64,4% вихід) у вигляді олії жовтого кольору.

Приклад 1

Отримання 1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1H-пурин-6(7H)-ону

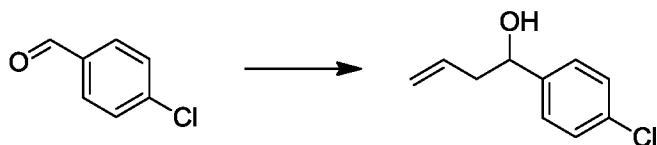
Загальна схема реакцій Приклада 1 має наступний вигляд:



Стадія 1

Отримання 1-(4-хлорфеніл)бут-3-ен-1-олу

5



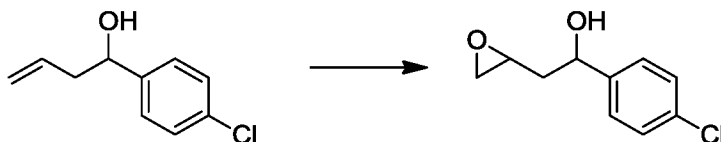
Хлористий алілмагній (2,0 М в ТГФ, 15,5 мл, 31,0 моль) додавали протягом 30 хв. до розчину 4-хлорбензальдегіду (3,43 мл, 28,2 моль) в ТГФ (28 мл) при температурі 0°C. Отриману суміш перемішували при температурі 0°C протягом 30 хв., розбавляли діетиловим ефіром (25 мл), та гасили реакцію насиченим розчином NH₄Cl (25 мл) та H₂O (25 мл). Шари розділяли, водний шар екстрагували діетиловим ефіром (3x50 мл). Об'єднані органічні фракції промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок чистили, використовуючи хроматографію на SiO₂ (градієнт від 5 до 20% EtOAc в гексані), та отримували названу сполуку (2,71 г, 53%) у вигляді безбарвної олії.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7,34 – 7,27 (м, 4H), 5,84 – 5,73 (м, 1H), 5,21 – 5,16 (м, 1H), 5,16 – 5,14 (м, 1H), 4,75 – 4,71 (м, 1H), 2,57 – 2,40 (м, 2H), 2,03 (д, J = 3,3 Гц, 1H).

Стадія 2

Отримання 1-(4-хлорфеніл)-2-(оксиран-2-іл)етанола

20



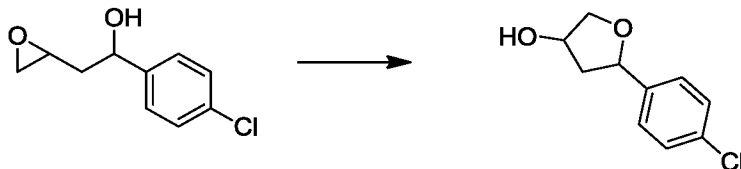
м-CPBA (77%, 3,31 г, 14,8 моль) додавали порціями до розчину 1-(4-хлорфеніл)бут-3-ен-1-ола (2,71 г, 14,8 моль) в ДХМ (48 мл) при температурі 0°C. Отриману суміш залишали нагріватися до температури 20 °C та перемішували протягом 18 год. Реакційну суміш охолоджували до температури 0°C, розбавляли ДХМ та гасили, добавляючи порціями Ca(OH)₂ (2,6 г, 29,6 моль). Отриману суміш перемішували протягом 2 год. при температурі 20°C, осад

відфільтровували, фільтрат концентрували при зниженому тиску, та отримували названу сполуку (2,79 г, 95%) у вигляді безбарвної олії.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, суміш діастереоізомерів): δ 7,35 – 7,29 (м, 4H), 4,96 (дд, J = 8,3, 5,0 Гц, 0,5H), 4,92 (дд, J = 9,0, 3,4 Гц, 0,5H), 3,19 – 3,13 (м, 0,5H), 3,05 – 2,99 (м, 0,5H), 2,83 (дд, J = 4,7, 4,1 Гц, 0,5H), 2,77 (дд, J = 4,8, 4,1 Гц, 0,5H), 2,62 (дд, J = 4,8, 2,8 Гц, 0,5H), 2,54 – 2,46 (м, 1,5H), 2,14 (ддд, J = 14,6, 9,0, 3,8 Гц, 0,5H), 2,06 (ддд, J = 14,3, 4,9, 4,0 Гц, 0,5H), 1,85 – 1,74 (м, 1H).

Стадія 3

Отримання 5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-олу

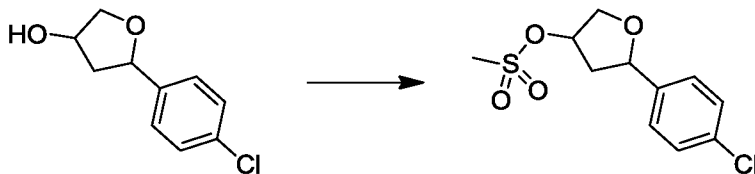


До суміші з 1-(4-хлорфеніл)-2-(оксиран-2-іл)етанолу (2,59 г, 13,0 моль) в 1,4-діоксані (130 мл) додавали сірчану кислоту (98%, 0,68 мл, 12,5 моль). Отриману масу перемішували при температурі 50°C протягом 16 год. Реакційну масу виливали на колоту кригу, нейтралізували насиченим водним розчином NaHCO₃ та екстрагували ДХМ (3x150 мл). Об'єднані органічні фракції сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок чистили, використовуючи хроматографію на SiO₂ (градієнт від 10 до 50% EtOAc в гексані), та отримували названу сполуку (1,38 г, 53%) у вигляді олії жовтого кольору.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, суміш діастереоізомерів): δ 7,37 – 7,26 (м, 4H), 5,13 (дд, J = 10,2, 5,7 Гц, 0,56H), 4,91 – 4,86 (м, 0,44H), 4,67 – 4,55 (м, 1H), 4,24 (дд, J = 9,9, 4,4 Гц, 0,56H), 4,07 – 4,03 (м, 0,44H), 3,93 – 3,87 (м, 1H), 2,70 – 2,62 (м, 0,44H), 2,35 – 2,29 (м, 0,56H), 1,93 – 1,84 (м, 1H), 1,75 (д, J = 4,1 Гц, 0,56H), 1,63 (д, J = 5,7 Гц, 0,44H).

Стадія 4

Отримання 5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-ілметансульфонату

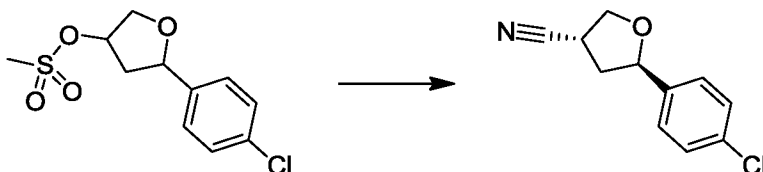


Метансульфонілхлорид (0,50 мл, 6,41 моль) додавали до розчину 5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-олу (980 мг, 4,93 моль) та триетиламіну (2,06 мл, 14,8 моль) в ДХМ (25 мл) при температурі 0°C. Отриману суміш перемішували протягом 15 хв., після чого додавали насичений водний розчин NaHCO₃ (25 мл). Шари розділяли, водний шар екстрагували ДХМ (25 мл). Об'єднані органічні фракції промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску, та отримували названу сполуку (1,36 г, 99%) у вигляді безбарвної олії.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, суміш діастереоізомерів): δ 7,35 – 7,24 (м, 4H), 5,44 – 5,36 (м, 1H), 5,10 (дд, J = 10,3, 5,5 Гц, 0,56H), 4,88 (т, J = 7,5 Гц, 0,44H), 4,38 – 4,33 (м, 1H), 4,16 – 4,13 (м, 0,56H), 3,97 (дд, J = 11,1, 4,5 Гц, 0,44H), 3,09 (с, 1,68H), 2,98 (с, 1,32H), 2,84 – 2,75 (м, 0,44H), 2,68 – 2,63 (м, 0,56H), 2,20 – 2,14 (м, 0,44H), 2,08 – 2,00 (м, 0,56H).

Стадія 5

Отримання (3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-карбонітрилу



Суміш 5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-ілметансульфонату (1,36 г, 4,91 моль) та ціаніду калію (1,60 г, 24,6 моль) в ДМСО (12 мл) перемішували протягом 1 год. при температурі 105°C.

Реакційну масу розбавляли EtOAc та промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , водою та сольовим розчином. Органічну фракцію сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок чистили, використовуючи хроматографію на SiO_2 (градієнт від 0 до 40% EtOAc в гексані), та отримували названу сполуку (213 мг, 21%) у вигляді олії жовтого кольору (перший діастереоізомер елювання) та

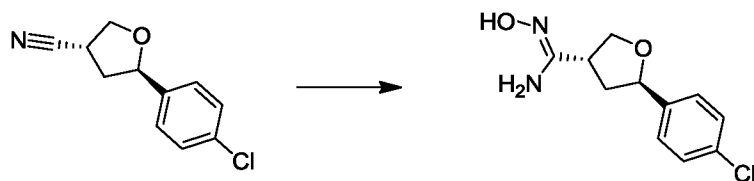
небажаний цис-діастереоізомер (224 мг, 22%) у вигляді олії жовтого кольору (другий діастереоізомер елювання).

Названа сполука: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7,35 – 7,32 (м, 2H), 7,26 – 7,23 (м, 2H), 5,09 – 5,02 (м, 1H), 4,38 (дд, J = 8,9, 7,6 Гц, 1H), 4,09 – 4,03 (м, 1H), 3,28 – 3,19 (м, 1H), 2,68 – 2,61 (м, 1H), 2,18 – 2,11 (м, 1H).

цис-Діастереоізомер: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7,37 – 7,33 (м, 2H), 7,33 – 7,28 (м, 2H), 4,86 (дд, J = 8,7, 6,7 Гц, 1H), 4,29 (дд, J = 9,0, 5,4 Гц, 1H), 4,12 (дд, J = 9,0, 7,7 Гц, 1H), 3,31 – 3,22 (м, 1H), 2,80–2,72 (м, 1H), 2,17 – 2,08 (м, 1H).

Стадія 6

Отримання (3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)-N'-гідрокситетрагідрофуран-3-карбоксимідаміду

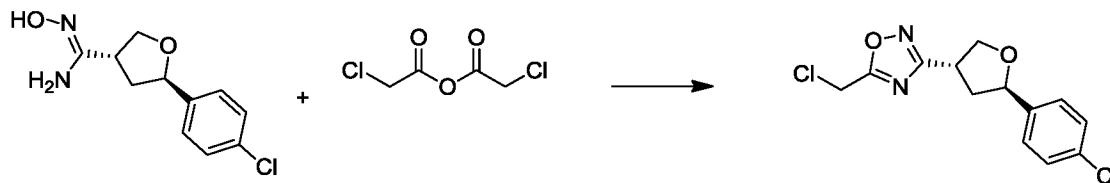


Гідроксиламін (50% у воді, 0,31 мл, 5,13 моль) додавали до розчину (3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-карбонітрилу (213 мг, 1,03 моль) в EtOH (5,1 мл), та отриману суміш перемішували при температурі 80°C протягом 1 год. Розчинник дистильовали при зниженому тиску, залишок випарювали разом з EtOH (2x) та ДХМ (1x), та отримували названу сполуку (231 мг, 94%) у вигляді густої безбарвної олії.

PX-МС $[M+H]^+$ 241.

Стадія 7

Отримання 5-(хлорметил)-3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазолу



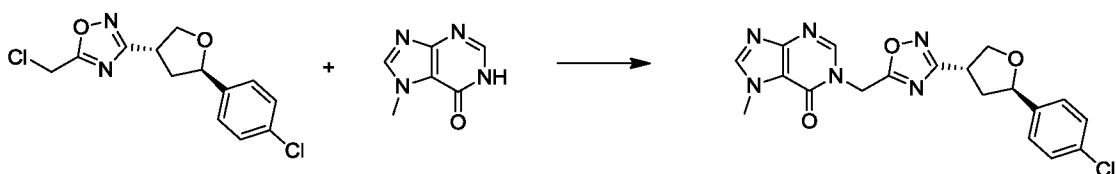
Хлороцтовий ангідрид (212 мг, 1,24 моль) додавали до розчину (3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)-N'-гідрокситетрагідрофуран-3-карбоксимідаміду (231 мг, 0,960 моль) в ДХЕ (5 мл) при температурі 20°C. Отриману масу перемішували протягом 15 хв., додавали діізопропілетиламін (0,25 мл, 1,44 моль), та реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли толуолом (5 мл), та реакційну суміш перемішували при температурі 100°C протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (25 мл) та промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , водою та сольовим розчином. Органічну фракцію сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок чистили, використовуючи хроматографію на SiO_2 (градієнт від 0 до 25% EtOAc в гексані), та отримували названу сполуку (235 мг, 82%) у вигляді олії жовтого кольору.

PX-МС $[M+H]^+$ 299.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7,35 – 7,29 (м, 4H), 5,14 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,69 (с, 2H), 4,47 (дд, J = 8,8, 7,6 Гц, 1H), 4,10 (дд, J = 8,8, 6,6 Гц, 1H), 3,79 – 3,73 (м, 1H), 2,72 (ддд, J = 12,5, 7,0, 5,3 Гц, 1H), 2,23 (ддд, J = 12,8, 9,0, 7,6 Гц, 1H).

Стадія 8

Отримання 1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1H-пурин-6(7H)-ону



Суміш рацематів 5-(хлорметил)-3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазолу (130 мг, 0,430 моль), 7-метил-1H-пурин-6-ону (98 мг, 0,650 моль), йодистого тетрабутиламонію (4 мг, 0,010 моль) та карбонату калію (180 мг, 1,30 моль) в ДМФ (2 мл) перемішували при температурі 20°C протягом 2 год. В реакційну масу додавали воду (2 мл), тверду фракцію відфільтровували, промивали водою, сушили в вакуумі, та отримували названу сполуку (152 мг, 85%) у вигляді рацемічної суміші. Енантіомери розділяли, використовуючи SFC (колонка: Lux Cel-3, 10 x 250 м, 5 мкм, 40% MeOH, 10 мл/хв., 150 бар, температура колонки: 40°C, час хроматографування 16 хв.), та отримували названу сполуку (43 мг, 24%) у вигляді твердої речовини білого кольору (перший енантіомер елюювання, RT=11,5 хв.) та енантіомер названої сполуки (43 мг, 24%) у вигляді твердої речовини білого кольору (другий енантіомер елюювання, RT = 13,5 хв.).

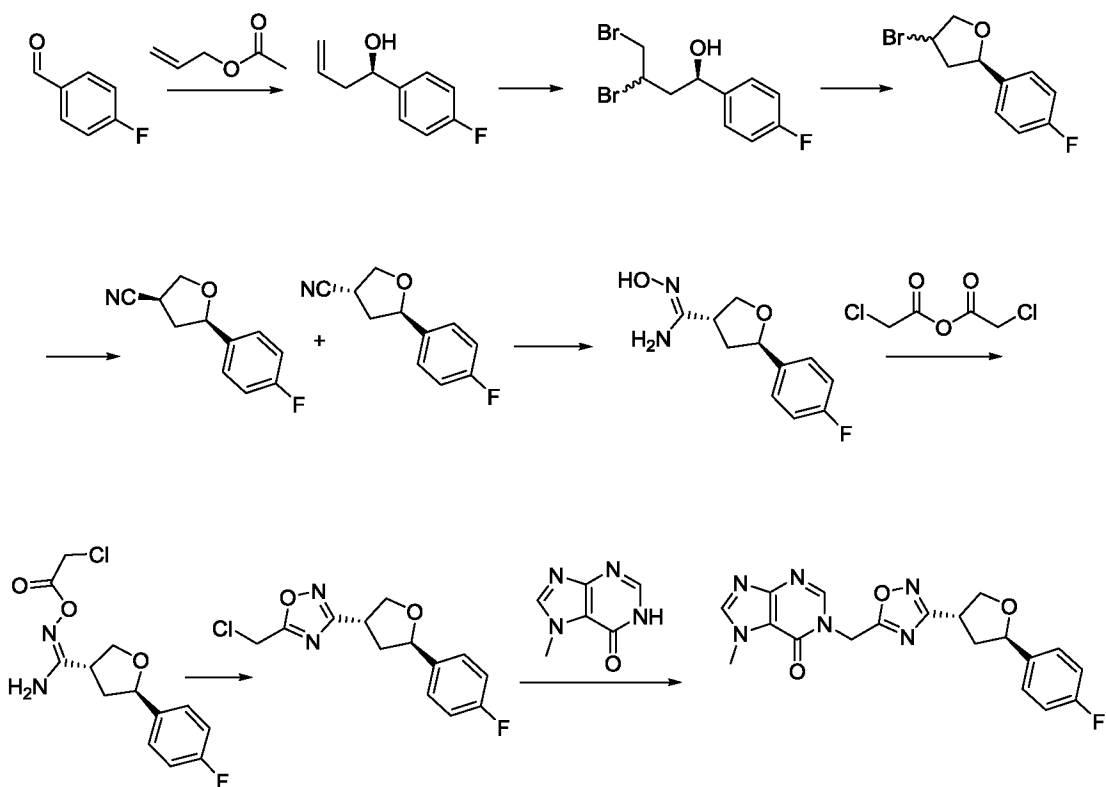
Названу сполуку: PX-МС [M+H⁺] 413.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,46 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,42 – 7,36 (м, 4H), 5,57 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,35 (дд, J = 8,6, 7,4 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,90 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,80 – 3,71 (м, 1H), 2,60 – 2,54 (м, 1H), 2,17 – 2,10 (м, 1H).

Приклад 2

Синтез 1-((3-((3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1H-пурин-6(7H)-ону

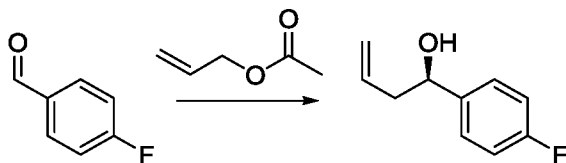
Загальна схема реакцій Приклада 2 має наступний вигляд:



25

Стадія 1

Отримання (R)-1-(4-фторфеніл)бут-3-ен-1-олу

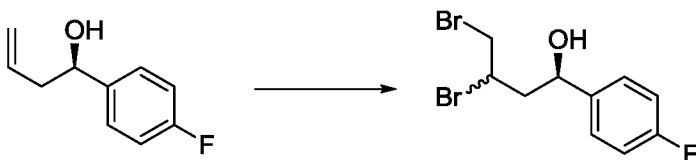


(R)-(+)-BINAP (12,9 г, 20,1 моль), 4-хлор-3-нітробензойну кислоту (8,12 г, 40,3 моль) та Cs_2CO_3 (26,3 г, 80,6 моль) завантажували в двухгорлу колбу об'ємом 2 л. Додавали 1,4-діоксан (671 мл), алілацетат (435 мл, 4028 моль), ізопропанол (62 мл, 806 моль) та 4-фторбензальдегід (43,2 мл, 4023 моль). На колбу встановлювали холодильник та мембрану. Через реакційну суміш барботували азот. До розчину при барботуванні додавали димер хлор(1,5-циклооктадієн)іридію(i) (6,83 г, 10,1 моль), та барботування через реакційну суміш продовжували протягом ще 10 хв. Реакційну суміш перемішували при температурі 112°C на олійній бані протягом 27 год. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та відфільтровували тверду фракцію. Фільтрат концентрували на роторному випарнику.

Неочищену суміш випарювали з толуолом (2х). Неочищений продукт чистили на колонці з силікагелем (15W x 15H). Продукт завантажували в мінімальну кількість толуолу та елюювали (по 2 л кожної суміші розчинників 3%, 4%, 6%, 8%, 10%, 15%, 20% iPrOAc/гептан). 23 г змішаних фракцій повторно чистили на колонці з силікагелем, елюючи 5% iPrOAc/гептан, потім 20% iPrOAc/гептан. Ще 7,3 г повторно чистили в тих самих умовах, та отримували названу сполуку (58,3 г, вихід 87%) у вигляді олії оранжевого кольору.

Стадія 2

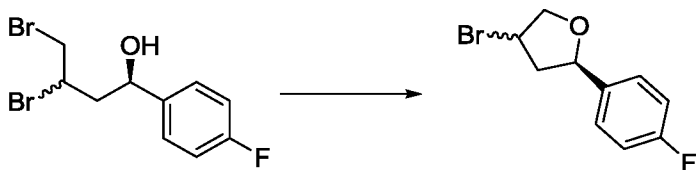
Отримання (R)-3,4-дибром-1-(4-фторфеніл)бутан-1-олу



Розчин брома (16,3 мл, 317 моль) в ДХМ (302 мл) додавали по краплям протягом 1 год. 30 хв. до розчину (1R)-1-(4-фторфеніл)бут-3-ен-1-олу (50,2 г, 302 моль) в ДХМ (755 мл) при температурі від -30°C до -40°C. Реакційну масу перемішували при температурі -30°C протягом 30 хв. Реакцію гасили насиченим $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (300 мл) та водою (300 мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Фази розділяли, водний шар екстрагували (2х) ДХМ. Об'єднані органічні фракції сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували, в результаті отримували названу сполуку (96,9 г, 98% вихід) у вигляді неочищеної олії коричневого кольору.

Стадія 3

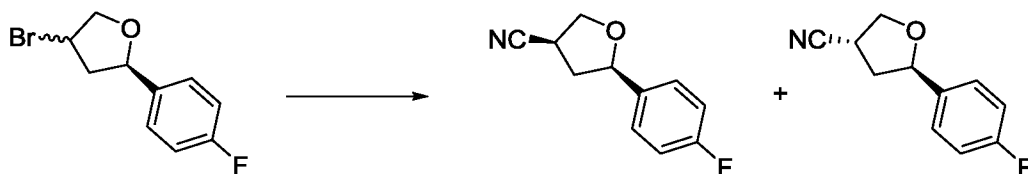
Отримання (R)-4-бром-2-(4-фторфеніл)тетрагідрофурану



K_2CO_3 (166 г, 1189 моль) додавали до розчину (1R)-3,4-дибром-1-(4-фторфеніл)бутан-1-олу (96,9 г, 297 моль) в MeOH (743 мл). Для регулювання екзотермічності реакції використовували водяну баню з температурою 20°. Реакційну масу перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після цього реакційну масу охолоджували до температури 10°C та додавали спочатку насичений NH_4Cl (500 мл), потім воду (500 мл). Суміш екстрагували iPrOAc (3х), промивали водою та сольовим розчином. Об'єднані органічні фракції сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували, в результаті отримували названу сполуку (69,8 г, 96% вихід) у вигляді неочищеної олії коричневого кольору.

Стадія 4

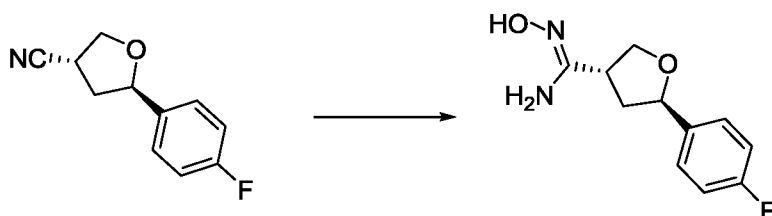
Отримання (3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-карбонітрилу



Ціанід калію (57,4 г, 855 моль) додавали до розчину (2R)-4-бром-2-(4-фторфеніл)тетрагідрофурану (69,8 г, 285 моль) в ДМСО (570 мл). Реакційну масу перемішували при температурі 105°C протягом 15 год. та залишали охолонути до кімнатної температури. Надлишок KCN видаляли фільтрацією, осад промивали iPrOAc. Реакційну масу розділяли в суміші вода/iPrOAc та екстрагували iPrOAc (3x). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (2x) та сольовим розчином, потім сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували. Неочищену суміш чистили, використовуючи хроматографію на силікагелі, використовуючи колонку 15 см (ширина) x 18 см (висота), елюючи сумішшю 5%, 7%, 10%, 12%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40% iPrOAc/гептан з отриманням названого транс-нітрилу (18,4 г, вихід 34%) у вигляді прозорої олії жовтого кольору. Цис-нітрил, (3S,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-карбонітрил, отримували (15,7 г, вихід 29%) у вигляді прозорої олії жовтого кольору.

Стадія 5

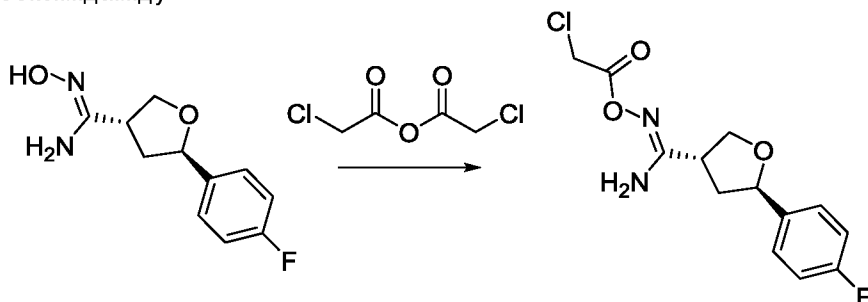
Отримання (3R,5R,Z)-5-(4-фторфеніл)-N'-гідрокситетрагідрофуран-3-карбоксимідаміду



Гідроксиламін (50 мас.% у воді) (49,5 мл, 808 моль) додавали до розчину (3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-карбонітрилу (48,3 г, 202 моль) в EtOH (505 мл). Суміш перемішували при температурі 80°C протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували на роторному випарнику. Суміш чистили на силікагелі (10 см ширина x 7 см висота), спочатку елюючи домішки 100% ДХМ (1,5 л), потім елюючи продукт 10% MeOH/ДХМ (2 л). Частина продукту виходила в першій фракції, останні фракції були чистими. Першу фракцію концентрували окремо та повторно чистили. 19,6 г змішаних фракцій повторно чистили на колонці з силікагелем спочатку 100% ДХМ, потім сумішшю 10% MeOH/ДХМ, та отримували названу сполуку (36,4 г, вихід 80%) у вигляді смоли блакитно-сірого кольору.

Стадія 6

Отримання (3R,5R,Z)-N'-(2-хлорацетокси)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-карбоксимідаміду

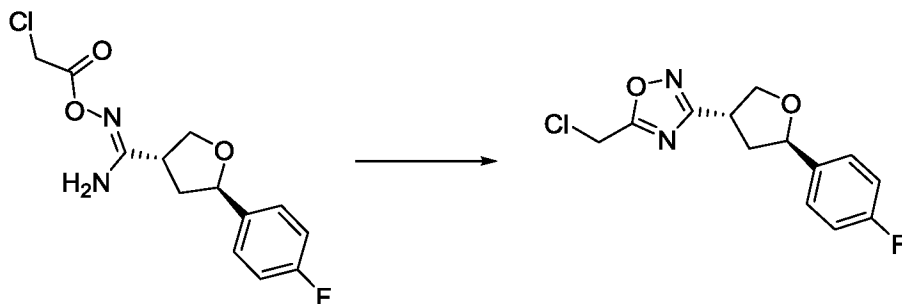


Хлороцтовий ангідрид (10,8 г, 60,1 моль) додавали порціями до розчину (3R,5R)-5-(4-фторфеніл)-N'-гідрокси-тетрагідрофуран-3-карбоксамідину (12,3 г, 54,6 моль) в MTBE (137 мл) при температурі 0°C. Реакційну масу перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Потім реакційну суміш охолоджували до температури 0°C, розбавляли iPrOAc та розділяли насиченим розчином NaHCO₃. Водний шар екстрагували iPrOAc (3x). Об'єднані органічні фракції знову промивали насиченим розчином NaHCO₃ та сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували не повністю. Розчинник замінювали на MTBE та концентрували до отримання олійного залишку. Продукт розтирали зі 150 мл MTBE. Розчин охолоджували до температури -20°C, фільтрували та промивали MTBE при температурі -20°C.

Продукт сушили в вакуумі та отримували названий продукт (11,9 г, вихід 73%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Стадія 7

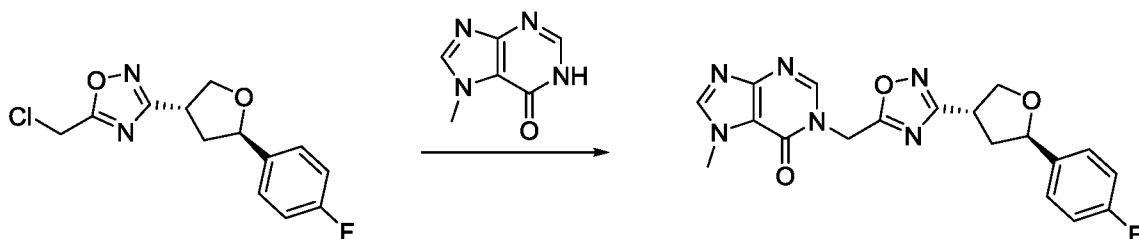
Отримання 5-(хлорметил)-3-((3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазолу



Суміш з [(Z)-[аміно-[(3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]метиленаміно]-2-хлорацетату (36,0 г, 120 моль) та порошка молекулярних сит 4Å (40 г, попередньо активованих в печі) в толуолі (479 мл) перемішували при температурі 115°C протягом 8 год. Реакційну масу охолоджували до кімнатної температури. Молекулярні сита видаляли фільтрацією та промивали iPrOAc. Фільтрат концентрували на роторному випарнику. Неочищену суміш чистили на колонці з силікагелем, використовуючи 0–50% iPrOAc/гептан, та отримували названу сполуку (32,1 г, 95% вихід) у вигляді прозорої олії.

Стадія 8

Отримання 1-((3-((3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1H-пурин-6(7H)-ону



7-Метил-1H-пурин-6-он (23,9 г, 159 моль) та K₂CO₃ (47,6 г, 341 моль) додавали до розчину 5-(хлорметил)-3-[(3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазолу (32,1 г, 114 моль) в ДМФ (227 мл) при температурі 0°C. Суміш перемішували при температурі 0°C протягом 6 год. Реакційну масу залишали нагріватися до кімнатної температури протягом ночі. При температурі 0°C додавали спочатку EtOH (95 мл), потім воду (950 мл). Тверду фракцію відфільтровували на лійці з пористим скляним фільтром та промивали водою при температурі 0°C. Осад сушили в вакуумі протягом 15 хв. Тверду речовину розчиняли в ДХМ, сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували. Після отримання пасти на роторному випарнику замінювали ДХМ на iPrOAc та двічі випарювали з ~100 мл iPrOAc. Залишок розтирали з 415 мл iPrOAc, охолоджували до температури 0°C, осад відфільтровували, промивали холодним iPrOAc та сушили в вакуумі, в результаті отримували названу сполуку (40,5 г, вихід 90%) у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

Стадія 9

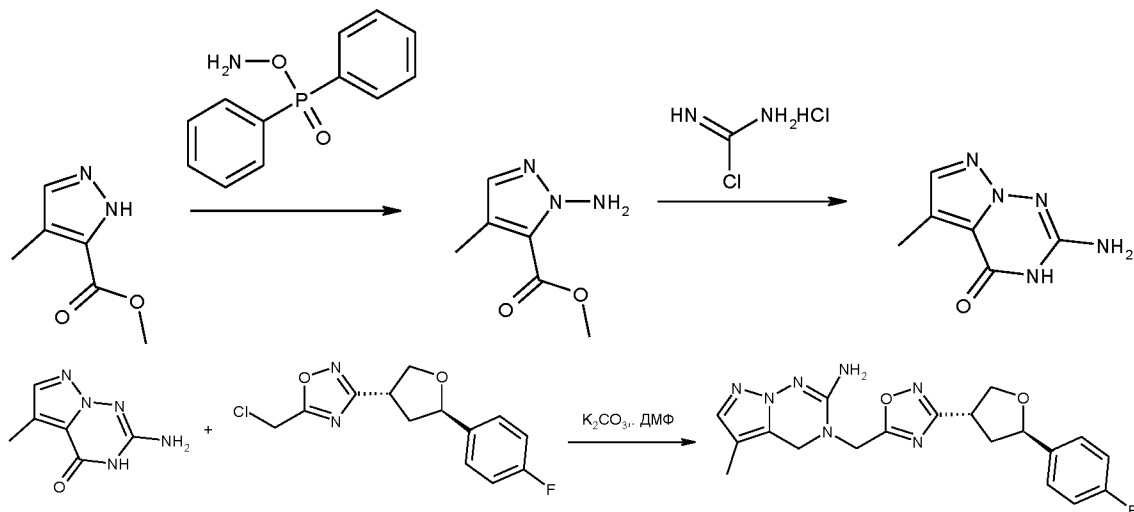
Перекристалізація 1-((3-((3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1H-пурин-6(7H)-ону

1-((3-((3R,5R)-5-(4-Фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1H-пурин-6(7H)-он (40 г, 101 моль) завантажували в реактор об'ємом 1 л та додавали суміш EtOH/вода (7:3, 720 мл) (18 об'ємів). Реакційну масу нагрівали до температури 75°C. Матеріал повільно розчинявся протягом 40 хв. В цей час в реакційну масу як затравку додавали суспензію неочищеного матеріалу (1 г речовини, суспендованої в EtOH/вода, 1:1, 20 мл). Суспензію, що утворилася, витримували при температурі 75°C протягом 30 хв. Після цього суспензію повільно охолоджували до температури 25°C протягом 2 год. та залишали при температурі 25°C ще на 1 год. Матеріал фільтрували через фільтрувальну лійку; тверду фракцію промивали сумішшю EtOH/вода (1:1, 100 мл). Тверду фракцію спочатку сушили на

повітрі, потім залишали в вакуумній сушильній шафі (60°C, протягом ночі) зі слабким током азоту, та отримували названу сполуку (36,2 г, 91% вихід) у вигляді кристалів білого кольору.

Приклад 3

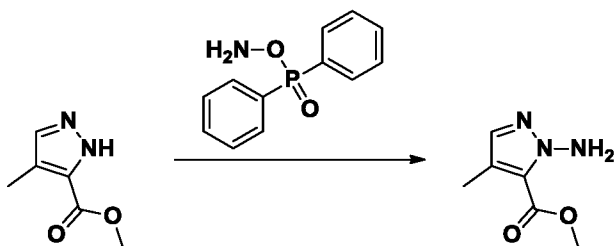
2-Аміно-3-((3-((3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5-метилпіразоло[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он



10

Стадія 1

Отримання метил-1-аміно-4-метил-1H-піразол-5-карбоксилату



15

LiHMDS (1M в ТГФ) (14,3 мл, 14,3 моль) додавали протягом 5 хв. до розчину етил-4-метил-1H-піразол-5-карбоксилату (2,00 г, 13,0 моль) в ДМФ (130 мл) при температурі -20°C. Отриману суміш перемішували протягом 15 хв. при температурі 0°C, після чого однією порцією додавали о-(дифенілфосфініл)гідроксиамін (3,63 г, 15,6 моль). Після появи білого осаду реакційна маса достатньо швидко сильно загустівала, та її періодично перемішували вручну протягом 1 год. при кімнатній температурі. Реакційну масу розбавляли водою до повного розчинення осаду та перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. Потім реакційну масу концентрували досуха та розбавляли приблизно 150 мл суміші 2:1 ДХМ/EtOAc. Тверду фракцію відокремлювали фільтрацією, осад на фільтрі додатково промивали сумішшю 2:1 ДХМ/EtOAc, фільтрат концентрували при зниженому тиску та двічі випарювали з гептаном. Залишок чистили, використовуючи колонкову флеш-хроматографію (завантаження в ДХМ, 100 г SiO₂ Biotage, градієнт 0–4% MeOH в ДХМ, 17 об.кол., та отримували етил-2-аміно-4-метилпіразол-3-карбоксилат (1,54 г, 9,10 моль, 70% вихід) у вигляді олії світло-жовтого кольору.

20

25

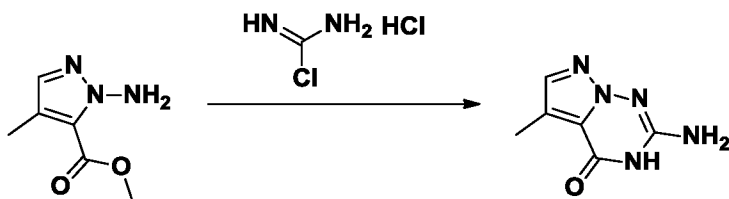
PX-МС: чистота = 98%, MН⁺ = 169,8.

30

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,14 (д, J = 0,4 Гц, 1H), 5,62 (ш.с, 2H), 4,39 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 2,23 (д, J = 0,6 Гц, 3H), 1,40 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Стадія 2

Отримання 2-аміно-5-метилпіразоло[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону



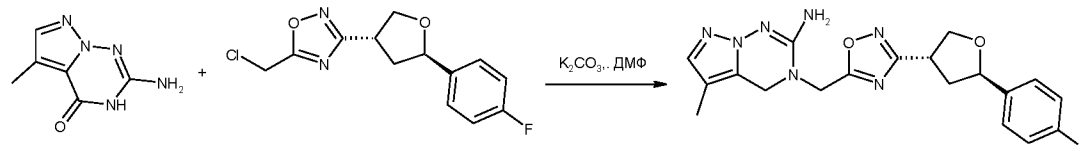
N,N-Діізопропілетиламін (1,16 мл, 6,65 моль) додавали до суміші з етил-2-аміно-4-метилпіразол-3-карбоксилату (450. мг, 2,66 моль) та гідрохлориду хлорформамідину (611 мг, 5,32 моль) в ДХМ (10 мл). Реакційну масу нагрівали під дією мікрохвильового випромінення при температурі 150°C протягом 2 год. Розчин охолоджували до кімнатної температури, осад відфільтровували та промивали ДХМ з отриманням 2-аміно-5-метил-3Н-піразоло[5,1- f][1,2,4]триазин-4-ону (432 мг, 2,62 моль, вихід 98%) у вигляді порошку бежевого кольору.

PX-МС: чистота = 85%, Mn^+ = 166,3.

^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-\text{D}_6$): 11,25 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 2,26 (т, 4H).

Стадія 3

Отримання 2-аміно-3-((3-((3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5-метилпіразоло[5,1- f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону



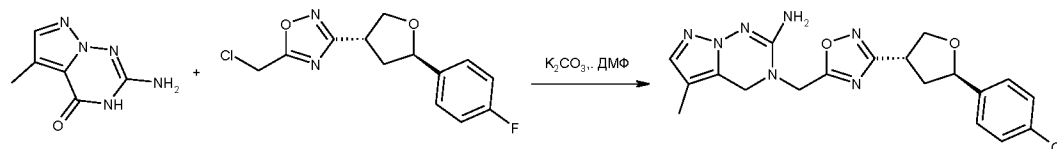
До розчину 5-(хлорметил)-3-[5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазолу (40,0 мг, 0,140 моль, отриманого з Приклада 6) в ДМФ (0,42 мл) додавали спочатку 2-аміно-5-метил-3Н-піразоло[5,1- f][1,2,4]триазин-4-он (28,0 мг, 0,170 моль), потім карбонат калію (39,1 мг, 0,280 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Розбавляли водою, екстрагували EtOAc , промивали NH_4Cl , сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували. Залишок чистили, використовуючи нормально-фазову флеш-хроматографію (12 г, SiO_2 , 0–10% MeOH в ДХМ). Фракції, що містять продукт, об'єднували та випарювали в вакуумі. Сполуку розчиняли в суміші зі ацетонітрилу та води, сушили виморожуванням та ліофілізували з отриманням 2-аміно-3-[[3-[5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил]-5-метилпіразоло[5,1- f][1,2,4]триазин-4-ону (16,2 мг, 0,039 моль, вихід 28%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

PX-МС: чистота = 96%, Mn^+ = 412,0.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): 7,44 - 7,35 (м, 3H), 7,21 - 7,11 (м, 2H), 6,88 (с, 2H), 5,48 (с, 2H), 5,00 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,89 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,77 (дт, J = 13,9, 6,9 Гц, 1H), 2,56 (ддд, J = 12,4, 7,0, 5,1 Гц, 1H), 2,29 (д, J = 0,4 Гц, 3H), 2,15 (ддд, J = 12,7, 8,9, 7,8 Гц, 1H).

Приклад 4

Отримання 2-аміно-3-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5-метилпіразоло[5,1- f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону



До розчину 5-(хлорметил)-3-[5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазолу (40,0 мг, 0,130 моль, отриманого в Прикладі 1) в ДМФ (0,42 мл) додавали 2-аміно-5-метил-3Н-піразоло[5,1- f][1,2,4]триазин-4-он (26,5 мг, 0,160 моль, отриманий в Прикладі 105), потім додавали карбонат калію (37,0 мг, 0,270 моль). Реакційну масу перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Розбавляли водою, екстрагували EtOAc , промивали NH_4Cl , сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували. Залишок чистили, використовуючи флеш-хроматографію (SiO_2 , 12 г, 0–10% MeOH в ДХМ). Фракції, що містять продукт, об'єднували та випарювали в вакуумі. Сполуку розчиняли в суміші зі ацетонітрилу та води, сушили виморожуванням та ліофілізували з отриманням 2-аміно-3-[[3-[5-(4-

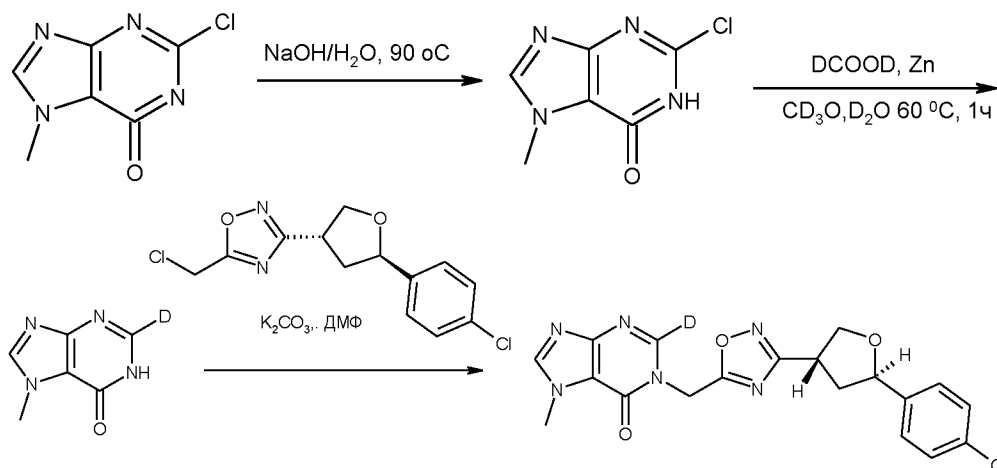
хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил]-5-метилпіразоло[5,1-f][1,2,4]триазин-4-ону (21,7 мг, 0,051 моль, 38% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору.

РХ-МС: чистота = 95%, $MH^+ = 428,1$.

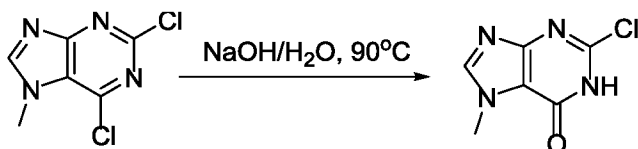
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 7,44 - 7,35 (м, 5H), 6,87 (с, 2H), 5,48 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,90 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,77 (дд, J = 14,9, 6,3 Гц, 1H), 2,57 (ддд, J = 7,3, 6,2, 3,3 Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,20 - 2,08 (м, 1H).

Приклад 5

1-((3-((3R,5R)-5-(4-Хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурин-6-он-2-d

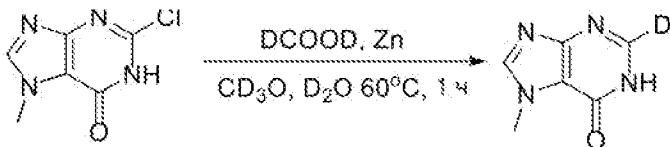


Стадія 1
Отримання 2-хлор-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурин-6-ону



Розчин 2,6-дихлор-7-метилпурину (1,0 г, 4,93 моль) та NaOH (0,99 г, 24,63 моль) у воді (10 мл) перемішували при температурі 90°C протягом 1 години. Значення pH реакційної суміші доводили до 2, використовуючи HCl (10%). Твердий осад відфільтровували, та отримували названу сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

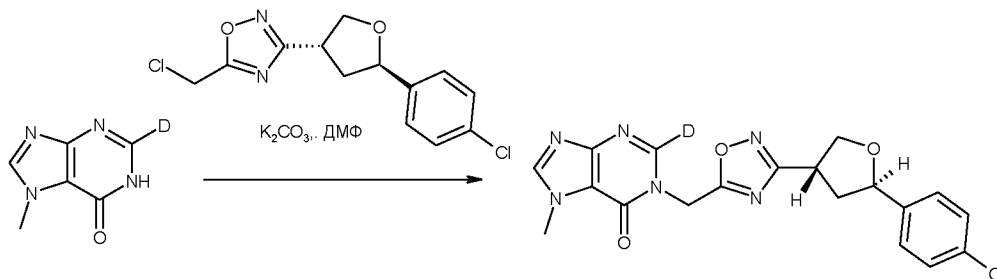
Стадія 2
Отримання 7-метил-1,7-дигідро-6H-пурин-6-он-2-d



Суміш 2-хлор-7-метил-1H-пурин-6-ону (700,0 мг, 3,79 моль), Zn (2465,06 мг, 37,92 моль) та DCOOD (1820,35 мг, 37,92 моль) в CD₃OD (10,0 г, 277,78 моль) та D₂O (5,0 г, 250 моль) перемішували при температурі 60°C протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли MeOH (100 мл). Тверду фракцію відфільтровували, фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, використовуючи колонку з силикагелем C18, елюючи сумішшю CH₃CN/H₂O (10 моль/л NH₄HCO₃, від 5% до 95%, протягом 30 хв.). В результаті отримували названу сполуку (370 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Стадія 3

Отримання 1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурин-6-он-2-d



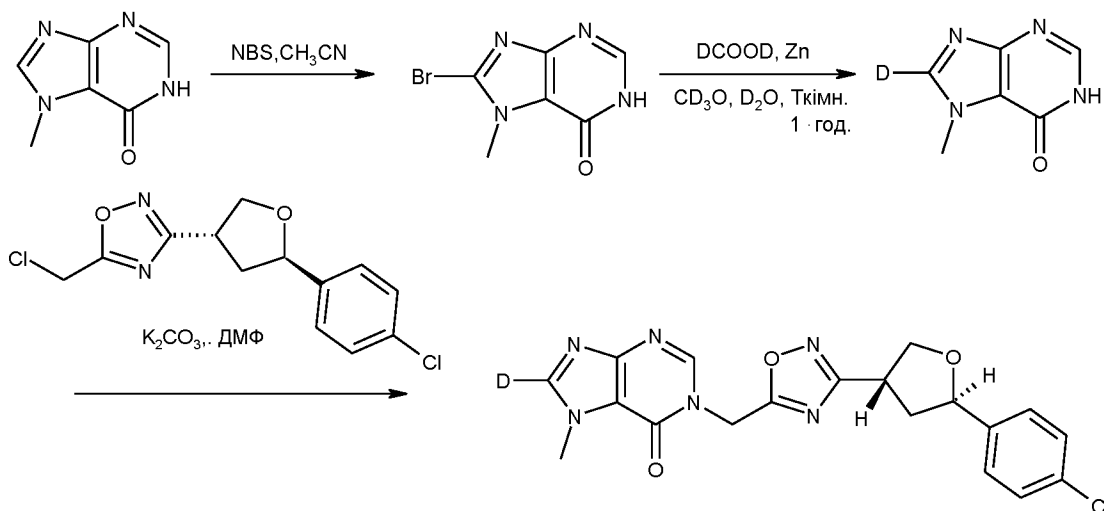
До розчину 5-(хлорметил)-3-[5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазолу (20,0 мг, 0,070 моль, отриманого за аналогією з Прикладом 2) в ДМФ (0,5 мл) додавали 2-дейтеріо-7-метил-1H-пурін-6-он (12,1 мг, 0,080 моль), потім додавали карбонат калію (18,5 мг, 0,130 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Потім суміш розбавляли водою, екстрагували EtOAc, промивали NH₄Cl, сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували. Залишок чистили, використовуючи флеш-хроматографію (SiO₂, 12 г, 0–10% MeOH в ДХМ). Фракції, що містять продукт, об'єднували та випаровували в вакуумі. Сполуку розчиняли до суміші з ацетонітрилу та води, сушили виморожуванням та ліофілізували з отриманням 1-[[3-[5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил]-2-дейтеріо-7-метил-пурін-6-ону (18,0 мг, 0,044 моль, вихід 65%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

PX-МС: чистота = 96%, МН⁺ = 414,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 8,22 (с, 1H), 7,42 – 7,28 (м, 4H), 5,55 (с, 2H), 4,99 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,33 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,88 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,80-3,70 (м, 1H), 2,61-2,52 (м, 1H), 2,19-2,08 (м, 1H).

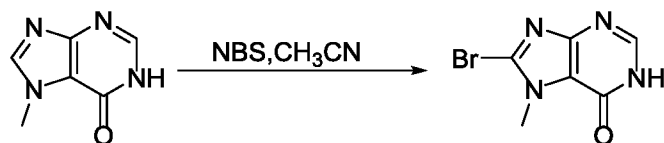
Приклад 6

1-((3-((3R,5R)-5-(4-Хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурін-6-он-8-d



Стадія 1

Отримання 8-бром-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурін-6-ону



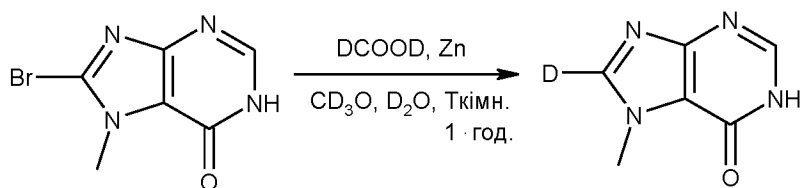
Суміш 7-метил-1H-пурін-6-ону (200,0 мг, 1,33 моль) та NBS (284,53 мг, 1,6 моль) в ацетонітрилі (8 мл) перемішували протягом ночі при температурі 80°C. Розчинник дистильовали в вакуумі. Залишок чистили, використовуючи флеш-хроматографію на силікагелі, елюючи

сумішшю $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1), та отримували названу сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

Стадія 2

Отримання 7-метил-1,7-дигідро-6H-пурин-6-он-8-d

5

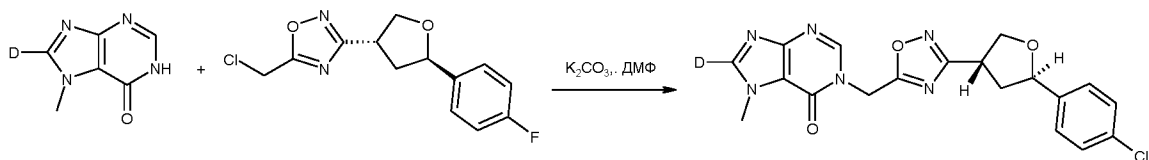


Суміш 8-бром-7-метил-1H-пурин-6-ону (1,4 г, 6,11 моль), D_2O (5 мл, моль), CD_3OD (10 мл, моль), Zn (3,91 г, 61,13 моль) та DCOOD (2,93 г, 61,13 моль) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Осад відфільтровували, фільтрат чистили на колонці з силікагелем С18, елюючи сумішшю $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (10 моль/л NH_4HCO_3 , від 5% до 95% протягом 30 хв.). В результаті отримували названу сполуку (510 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Стадія 3

Отримання 1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурин-6-он-8-d

15



До розчину 5-(хлорметил)-3-[5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазолу (20,0 мг, 0,070 моль, отриманого за аналогією з Прикладом 2) в ДМФ (0,5 мл) додавали 8-дейтеріо-7-метил-1H-пурин-6-он (12,1 мг, 0,080 моль), потім додавали карбонат калію (18,5 мг, 0,130 моль). Реакційну суміш, перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Розбавляли водою, екстрагували EtOAc , промивали сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували. Залишок чистили, використовуючи флеш-хроматографію (SiO_2 , 12 г, 0–10% MeOH в ДХМ). Фракції, що містять продукт, об'єднували та випарювали в вакуумі. Сполуку розчиняли в суміші з ацетонітрилу та води, сушили виморожуванням та ліофілізували з отриманням 1-[[3-[5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил]-8-дейтеріо-7-метил-пурин-6-ону (12,0 мг, 0,029 моль, вихід 43%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

30

РХ-МС: чистота = 99%, $\text{Mn}^+ = 414,0$.

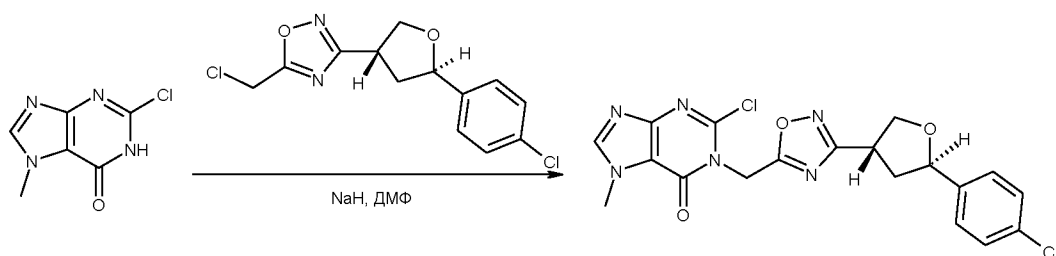
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): 8,44 (с, 1H), 7,47 - 7,28 (м, 4H), 5,56 (с, 2H), 4,99 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H), 4,33 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,88 (дд, $J = 8,5, 6,3$ Гц, 1H), 3,79-3,70 (м, 1H), 2,61-2,51 (м, 1H), 2,19-2,08 (м, 1H).

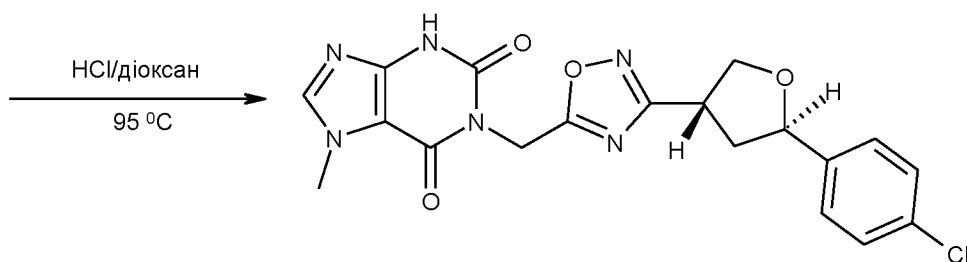
Приклад 7

1-((3-((3R,5R)-5-(4-Хлорфеніл)-тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл) метил)-7-метил-1H-пурин-2,6(3H,7H)-діон

35

Схема реакцій Приклада 7 має наступний вигляд:

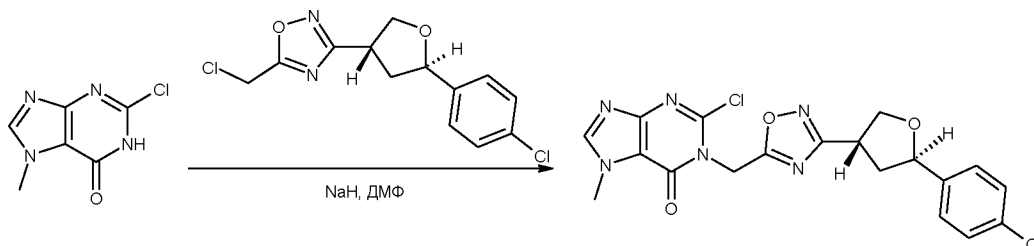




Стадія 1

Отримання 2-хлор-1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)-тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1H-пурин-6(7H)-ону

5

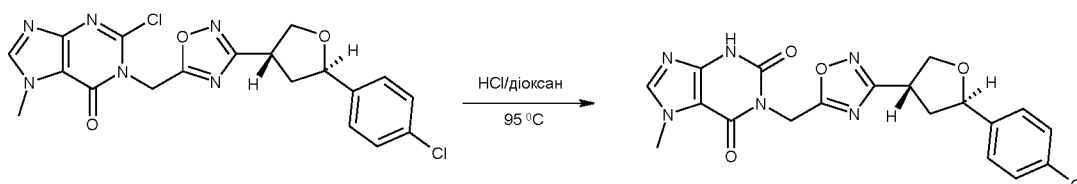


NaH (60%) (39,0 мг, 0,65 моль) порціями додавали до розчину 2-хлор-7-метил-1H-пурин-6-ону (100,0 мг, 0,54 моль) в ДМФ (3 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азота та перемішували протягом 1 години. Потім додавали розчин 5-(хлорметил)-3-[(3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазолу (194,0 мг, 0,65 моль, отриманого за аналогією з Прикладом 1) в ДМФ (3 мл). Отриманий розчин перемішували при температурі 50°C протягом ночі. Отриманий в результаті розчин додатково чистили, використовуючи ОФ-ВЕРХ та отримували названу сполуку (91 мг, 38%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

15

Стадія 2

Отримання 1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)-тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1H-пурин-2,6(3H,7H)-діону



20

Розчин 2-хлор-1-[[3-[(3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил]-7-метил-пурин-6-ону (300,0 мг, 0,67 моль) та HCl (36%) (0,5 мл, 0,67 моль) в 1, 4-діоксані (10 мл) перемішували при температурі 95°C протягом 4 годин. Залишок чистили, використовуючи ОФ-ВЕРХ, та отримували названу сполуку (145 мг, 50%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

25

PX-МС [M+H⁺]: 429,1.

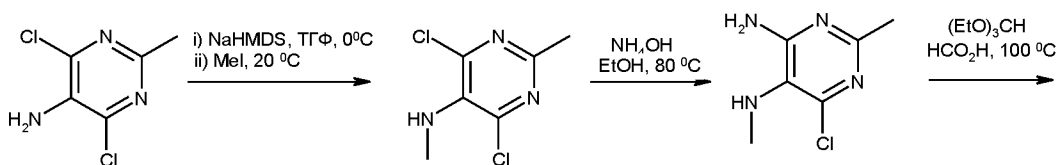
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,21 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,40 (д, J = 1,3 Гц, 4H), 5,31 (с, 2H), 5,02 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,6, 7,4 Гц, 1H), 3,91 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,77 – 3,73 (м, 1H), 2,1 – 2,56 (м, 1H), 2,20 – 2,06 (м, 1H).

30

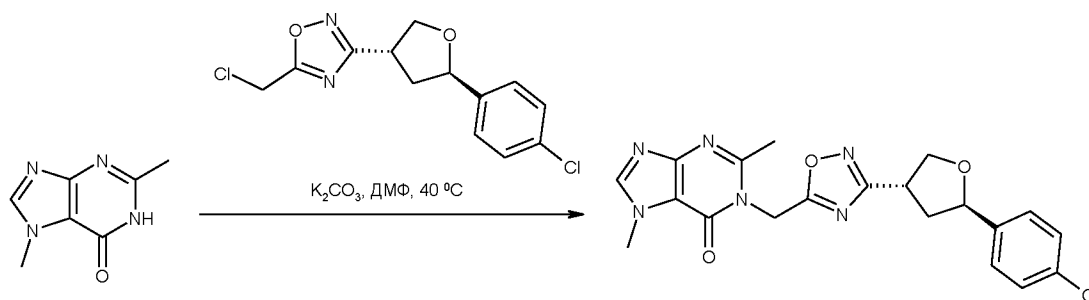
Приклад 8

1-((3-((3R,5R)-5-(4-Хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-2,7-диметил-1H-пурин-6(7H)-он

Загальна схема реакцій Приклада 8 має наступний вигляд:

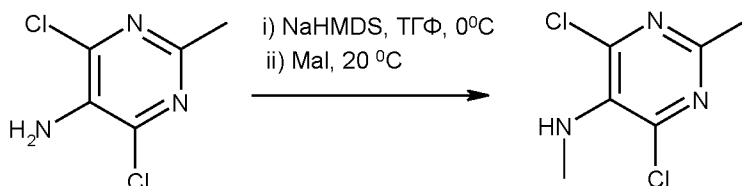


35



Стадія 1

Отримання 4,6-дихлор-N,2-диметилпіримідин-5-аміну

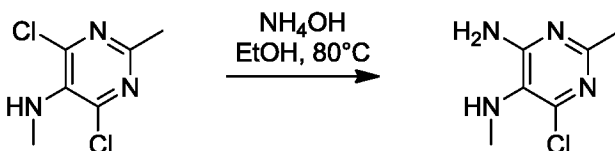


5

До 1 л RBF в атмосфері азота додавали NaHMDS (1М в ТГФ, 126 мл, 126 моль) та ТГФ (120 мл). Розчин охолоджували на крижаній бані, та коли внутрішній датчик показував температуру 2°C, по краплям додавали розчин 4,6-дихлор-2-метилпіримідин-5-аміну (20,0 г, 112 моль) в ТГФ (120 мл) протягом 40 хв., підтримуючи внутрішню температуру в діапазоні від 2 до 4°C. Реакційну суміш залишали перемішуватись при температурі 2°C протягом 1 години, потім протягом 5 хв. додавали йодметан (8,2 мл, 131 моль). Реакційну суміш перемішували при температурі 20°C протягом 2 годин, та зупиняли реакцію додаванням насиченого водного розчину NH₄Cl (350 мл), води (50 мл) та сольового розчину (50 мл). Отриману суміш екстрагували EtOAc (3x200 мл). Об'єднані органічні фракції промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску з отриманням неочищеного 4,6-дихлор-N,2-диметилпіримідин-5-аміну (ймовірно, 21,6 г, вихід неочищеного продукту 100%) у вигляді олії коричневого кольору, яка затвердівала при стоянні при кімнатній температурі. Аналіз за методом РХ-МС показав чистоту 88%, неочищений матеріал як такий використовували в наступній реакції.

Стадія 2

Отримання 6-хлор-N5,2-диметилпіримідин-4,5-діаміну

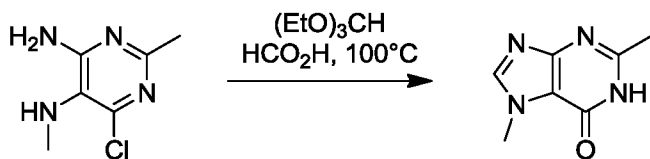


25

В реактор високого тиску об'ємом 500 мл переносили неочищений 4,6-дихлор-N,2-диметилпіримідин-5-амін (21,6 г, 112 моль) в етанолі (70 мл). Додавали 28% водний NH₄OH (130 мл, 1924 моль), реактор герметизували, та суміш перемішували на олійній бані при температурі 80°C протягом 18 годин. Реакційну суміш залишали охолонути до температури 20°C та додатково охолоджували на крижаній бані. Відбувалося утворення твердої речовини золотистого кольору, суміш перемішували при температурі 0°C протягом 2 годин. Суспензію фільтрували, тверду фракцію промивали сумішшю холодного етанолу EtOH (30 мл) та води (60 мл), та отримували 6-хлор-N5,2-диметил-піримідин-4,5-діамін (12,2 г, 70,7 моль, 63% вихід, чистота у відповідності з РХ-МС 91%) у вигляді твердої речовини золотистого кольору. Маточний розчин концентрували, отриману тверду речовину суспендували в MeOH та воді (~5:1). Суміш нагрівали до температури 70°C та залишали охолонути до температури 20°C. Отриману в результаті суспензію фільтрували, тверду фракцію промивали мінімальною кількістю холодного MeOH, та отримували другу порцію 6-хлор-N5,2-диметилпіримідин-4,5-діаміну (1,40 г, 8,11 моль, 7% вихід, чистота у відповідності з РХ-МС 97%) у вигляді твердої речовини бежевого кольору.

Стадія 3

Отримання 2,7-диметил-1Н-пурін-6(7Н)-ону

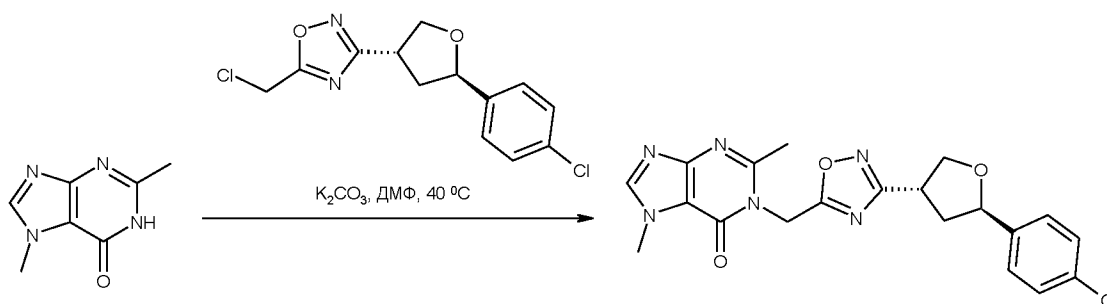


До розчину 6-хлор-2,5-диметилпіримідин-4,5-діаміну (3,50 г, 20,3 моль) в триетилортоформаті (15 мл) додавали мурашину кислоту (2,80 г, 60,8 моль). Отриману суміш перемішували при температурі 100°C протягом ночі. Потім реакційну масу концентрували. Неочищений продукт промивали етилацетатом, та отримували 2,7-диметил-1H-пурин-6(7H)-он (2,00 г, вихід 60%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,14 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,32 (с, 3H).

Стадія 4

Отримання 1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-2,7-диметил-1H-пурин-6(7H)-ону



5-(Хлорметил)-3-[(3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол (8,40 г, 28,1 моль, отриманий за аналогією з Прикладом 1), 2,7-диметил-1H-пурин-6(7H)-он (5,07 г, 30,9 моль) та карбонат калію (11,6 г, 84,2 моль) завантажували в 200 мл RBF. Додавали ДМФ (56 мл), та суміш перемішували на олійній бані при температурі 40°C протягом 2 годин. Нагрівання видаляли, реакційну масу переносили в лійку для розділення, що містить EtOAc (100 мл) та воду (500 мл). Суміш екстрагували EtOAc (3 x 100 мл). Об'єднані органічні фракції промивали сумішшю води (40 мл) та сольового розчину (40 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску з отриманням неочищеного продукту (чистота у відповідності з PX-МС 77%). Неочищену олію коричневого кольору розчиняли в EtOAc (100 мл) та по краплям додавали гептан (60 мл), при цьому відбувалося повільне утворення твердої речовини. Суміш перемішували при температурі 0°C протягом 30 хв., тверду фракцію відфільтровували на лійці Бюхнера, промивали гептаном, сушили на повітрі протягом 15 хвилин та отримували першу порцію 1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-2,7-диметил-1H-пурин-6(7H)-ону (8,0 г, 18,7 моль, вихід 67%, чистота у відповідності з PX-МС 92%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. Фільтрат концентрували та чистили, використовуючи хроматографію з оберненою фазою (C18, MeCN / 10 м NH₄HCO₂ в H₂O, pH 3,8, градієнт від 0 до 60%), та отримували другу порцію 1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-2,7-диметил-1H-пурин-6(7H)-ону (950 мг, 2,23 моль, вихід 8%, чистота у відповідності з PX-МС > 99%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Першу порцію бажаного продукту (8,0 г, чистота у відповідності з PX-МС 92%) об'єднували з третьою порцією, отриманою після попередньої серії дослідів (1,3 г, чистота у відповідності з PX-МС 96%). Матеріал розчиняли в EtOAc (250 мл), на роторному випарнику розчинник замінювали на iPrOH (3 цикла додавання iPrOH (50 мл) / дистиляції 50 мл розчинника). Під час цього процесу відбувалося утворення твердої речовини, та кількість розчинника при випарюванні на роторном випарнику зменшувалась приблизно до ~100 мл. Суспензію охолоджували до температури 0°C, тверду фракцію відфільтровували на лійці Бюхнера, промивали холодним iPrOH, сушили на повітрі протягом 15 хвилин та отримували четверту порцію 1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-2,7-диметил-1H-пурин-6(7H)-ону (8,50 г, чистота у відповідності з PX-МС 99%) у вигляді твердої речовини світло-бежевого кольору. Все ще незадовільний по кольору очищений матеріал розчиняли в EtOAc (500 мл), та розчин коричневого кольору обробляли 8 г активованого

вугілля. Суміш перемішували протягом 15 хв., суспензію фільтрували через шар целіту, осад на фільтрі промивали EtOAc. Безбарвний фільтрат випарювали при зниженому тиску, та отримували п'яту порцію 1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-2,7-диметил-1H-пурин-6(7H)-ону (7,50 г, чистота у відповідності з РХ-МС 99%) у вигляді твердої речовини білого кольору. На завершення, другу порцію (950 мг, чистота у відповідності з РХ-МС > 99%) та п'яту порцію (7,50 г, чистота у відповідності з РХ-МС 99%) об'єднували з 200 мл RBF та додавали iPrOH (100 мл). Суспензію перемішували на олійній бані при температурі 100°C до повного розчинення, та додавали воду (3 мл). Баню видаляли, отриманий прозорий розчин світло-жовтого кольору залишали охолонути до кімнатної температури. Суспензію охолоджували на крижаній бані, тверду фракцію відфільтровували на лійці Бюхнера, промивали холодним iPrOH (20 мл), сушили на повітрі протягом 24 годин та отримували названу сполуку 1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-2,7-диметил-1H-пурин-6(7H)-он (7,3 г) у вигляді твердої речовини білого кольору.

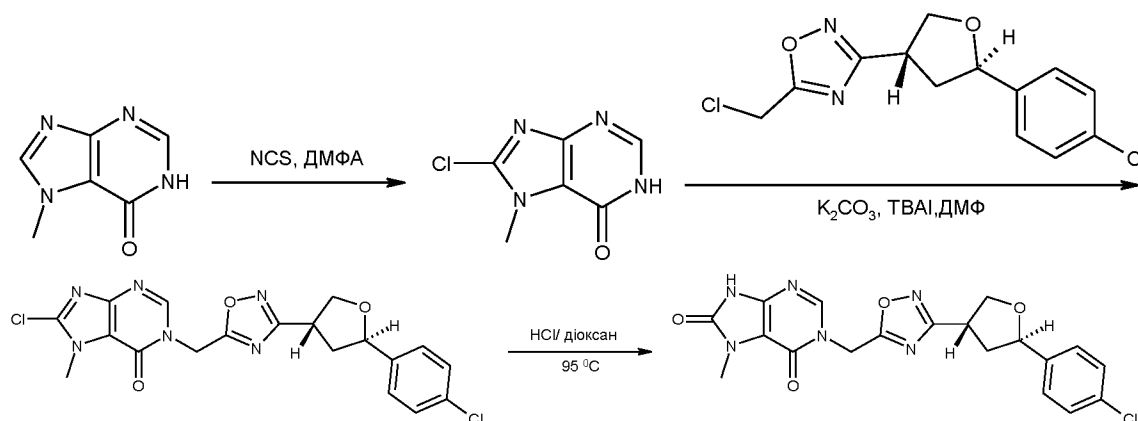
РХ-МС: чистота = 99,4%, $MH^+ = 427,2/429,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,18 (с, 1H), 7,46 - 7,33 (м, 4H), 5,63 (с, 2H), 5,00 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H), 4,35 (дд, $J = 8,4, 7,5$ Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,95 - 3,88 (м, 1H), 3,79-3,70 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,63 - 2,53 (м, 1H), 2,13 (ддд, $J = 12,7, 8,9, 7,8$ Гц, 1H).

Приклад 9

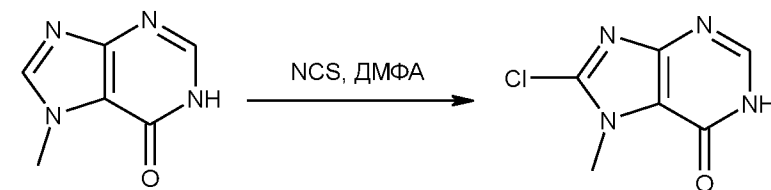
1-((3-((3R,5R)-5-(4-Хлорфеніл)-тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1H-пурин-6,8(7H,9H)-діон

Загальна схема реакцій Приклада 9 має наступний вигляд:



Стадія 1

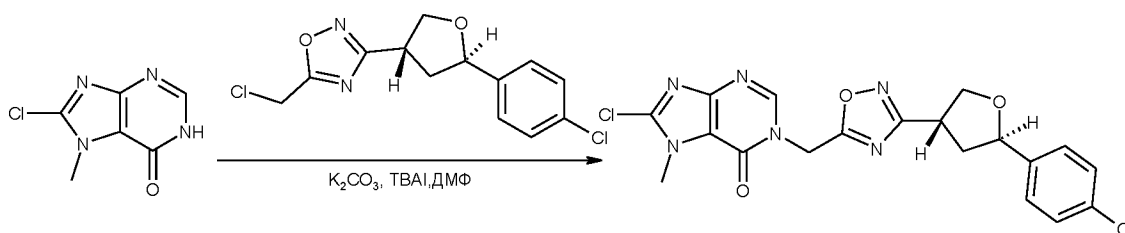
Отримання 8-хлор-7-метил-1H-пурин-6(7H)-ону



Розчин NCS (6,0 г, 44,93 моль) та 7-метил-1H-пурин-6-ону (8,7 г, 57,95 моль) в ДМФ (70 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Отриманий в результаті розчин додатково чистили, використовуючи ОФ-ВЕРХ, та отримували названу сполуку (4,7 г, 65%) у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

Стадія 2

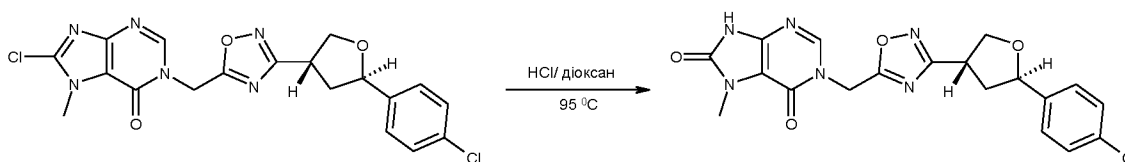
Отримання 8-хлор-1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)-тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1H-пурин-6(7H)-ону



Розчин 5-(хлорметил)-3-[(3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазолу (55,0 мг, 0,18 моль, отриманого за аналогією з Прикладом 1), 8-хлор-7-метил-1H-пурин-6(7H)-ону (30,0 мг, 0,19 моль), K₂CO₃ (51,0 мг, 0,37 моль) та TBAI (3,4 мг, 0,01 моль) в ДМФ (3 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Залишок чистили, використовуючи ОФ-ВЕРХ, та отримували названу сполуку (48 мг, 67%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Стадія 3

Отримання 1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)-тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1H-пурин-6,8(7H,9H)-діону



Розчин 8-хлор-1-[(3-[(3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил]-7-метил-пурин-6-ону (230,0 мг, 0,51 моль) в мурашиній кислоті (5 мл) перемішували при температурі 95 °C протягом 2 годин. Отриманий в результаті розчин додатково чистили, використовуючи ОФ-ВЕРХ, та отримували названу сполуку (51 мг, 23%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

PX-МС [M+H]⁺: 429,1.

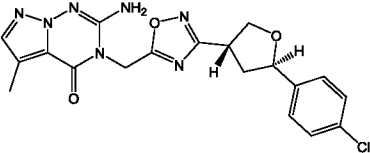
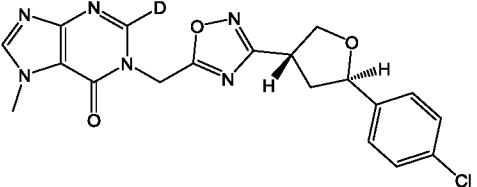
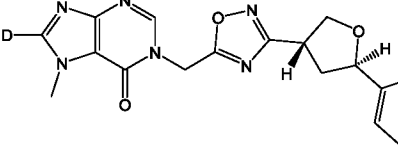
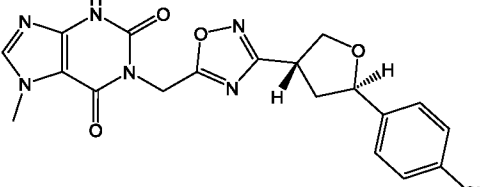
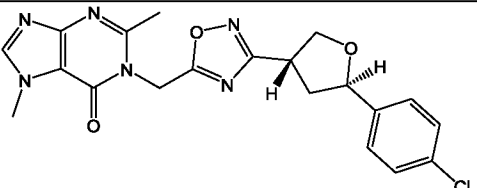
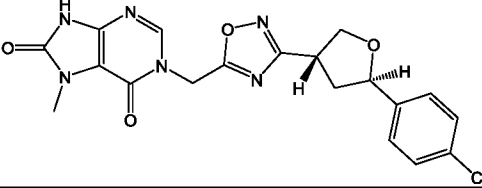
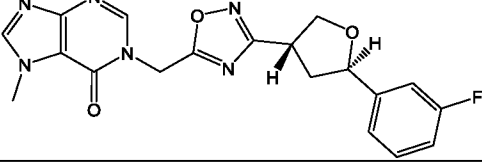
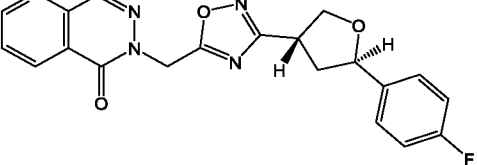
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,88 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,39 (д, J = 2,1 Гц, 4H), 5,53 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,36 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 3,90 (дд, J = 8,5, 6,2 Гц, 1H), 3,81 – 3,75 (м, 1H), 2,61 – 2,56 (м, 1H), 2,20 – 2,06 (м, 1H).

Описані вище сполуки разом з іншими сполуками, отримані використовуючи описані вище методики з відповідних вихідних матеріалів, є представленими в Таблиці 1, в ній же наведені значення IC₅₀ hTRPA1 для кожної зі сполук.

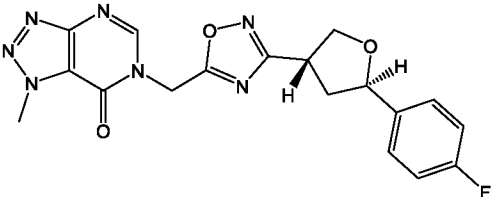
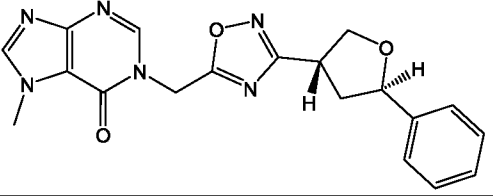
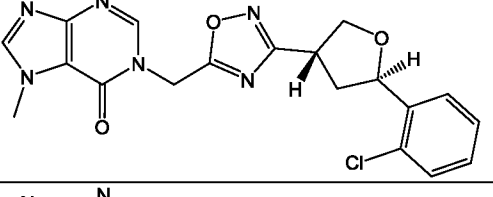
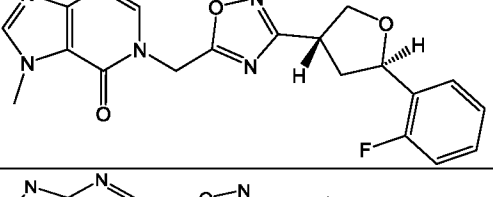
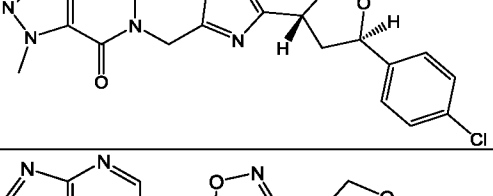
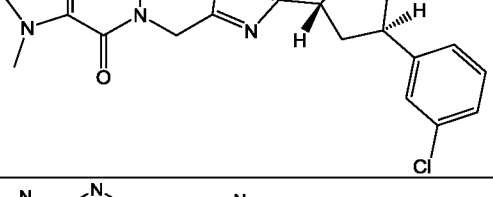
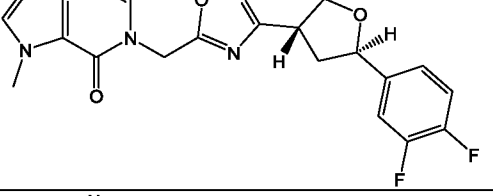
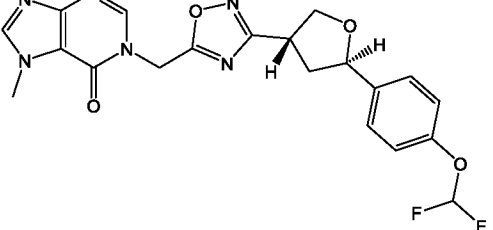
Таблиця 1

	Структура	Назва	IC ₅₀ 10 хв.	IC ₅₀ 90 хв.
1		1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурин-6-он	0,0036 9	0,0008 8
2		1-((3-((3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурин-6-он	0,0193	0,0056
3		2-аміно-3-((3-((3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5-метилпіразоло[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он		0,0013

Таблиця 1

	Структура	Назва	IC50 10 хв.	IC50 90 хв.
4		2-аміно-3-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5-метилпіразоло[5,1- <i>f</i>][1,2,4]тріазин-4(3H)-он		0,0006 6
5		1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурін-6-он-2-d	0,0176	0,0031
6		1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурін-6-он-8-d	0,0183	0,0043
7		1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-3,7-дигідро-1H-пурін-2,6-діон	0,313	0,023
8		1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-2,7-диметил-1,7-дигідро-6H-пурін-6-он	0,0093 8	0,0041
9		1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-7,9-дигідро-1H-пурін-6,8-діон	0,0404	0,011
10		1-((3-((3R,5R)-5-(3-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурін-6-он	0,0274	0,017
11		6-((3-((3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)піrido[2,3- <i>d</i>]піридазин-5(6H)-он	0,0166	0,013

Таблиця 1

	Структура	Назва	IC50 10 хв.	IC50 90 хв.
12		6-((3-((3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-1,6-дигідро-7H-[1,2,3]тріазоло[4,5-d]піримідин-7-он	0,0075 5	0,0034
13		7-метил-1-((3-((3R,5R)-5-фенілтетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-1,7-дигідро-6H-пурін-6-он	0,0823	0,033
14		1-((3-((3R,5R)-5-(2-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурін-6-он	0,335	0,16
15		1-((3-((3R,5R)-5-(2-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурін-6-он	0,127	0,059
16		6-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-1-метил-1,6-дигідро-7H-[1,2,3]тріазоло[4,5-d]піримідин-7-он	0,0049	0,0027
17		1-((3-((3R,5R)-5-(3-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурін-6-он	0,0295	0,014
18		1-((3-((3R,5R)-5-(3,4-дифторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурін-6-он	0,173	0,130
19		1-((3-((3R,5R)-5-(4-(диформетокси)феніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурін-6-он	0,15	0,11

Таблиця 1

	Структура	Назва	IC50 10 хв.	IC50 90 хв.
20		3-((3-((3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4(3H)-он	0,0070 5	0,0036
21		7-метил-1-((3-((3R,5R)-5-(4-(трифторметокси)феніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-1,7-дигідро-6H-пурин-6-он	0,0985	0,067
22		8-аміно-1-((3-((3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурин-6-он	0,126	0,019
23		1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піразоло[4,3-d]піримідин-3-карбонітрил	0,0457	0,024
24		6-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)піридо[2,3-d]піридазин-5(6H)-он	0,0072	0,0049
25		3-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)піридо[2,3-d]піримідин-4(3H)-он	0,0065 5	0,0057
26		8-аміно-1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурин-6-он	0,0587	0,0097
27		7-метил-1-((3-((3R,5R)-5-(п-толил)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-1,7-дигідро-6H-пурин-6-он	0,0161	0,0057

Таблиця 1

	Структура	Назва	IC50 10 хв.	IC50 90 хв.
28		7-аміно-3-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)піrido[2,3-d]піримідин-4(3H)-он	0,0063 2	0,0039
29		1-((3-((3R,5R)-5-(4-бромфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурін-6-он	0,0078 3	0,0018
30		1-((3-((3R,5R)-5-([1,1'-біфеніл]-4-іл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурін-6-он	0,623	0,370
31		1-((3-((3R,5R)-5-(3,4-дихлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурін-6-он	0,0197	0,0078
32		1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлор-3-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурін-6-он	0,0078 8	0,002
33		7-метил-1-((3-((3R,5R)-5-(нафтален-2-іл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-1,7-дигідро-6H-пурін-6-он	0,0040 9	0,0024
34		1-((3-((3R,5R)-5-(3,5-дифторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурін-6-он	0,0635	0,028
35		1-((3-((3R,5R)-5-(3-хлор-4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурін-6-он	0,0164	0,0036

Таблиця 1

	Структура	Назва	IC50 10 хв.	IC50 90 хв.
36		1-((3-((3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурин-6-он	0,019	0,0066
37		4-((2R,4R)-4-(5-((7-метил-6-оксо-6,7-дигідро-1H-пурин-1-іл)метил)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)тетрагідрофуран-2-іл)бензонітрil	0,108	0,052
38		7-метил-1-((3-((3R,5R)-5-(4-(трифторметил)феніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-1,7-дигідро-6H-пурин-6-он	0,0464	0,029
39		5-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-3-метил-3,5-дигідро-4H-імідазо[4,5-с]піридин-4-он	0,0030 6	0,0004 2
40		7-метил-1-((3-((3R,5R)-5-(3,4,5-трифторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-1,7-дигідро-6H-пурин-6-он	0,0276	0,011
41		1-((3-((3R,5R)-5-(5-хлорпіридин-2-іл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурин-6-он	0,19	0,17
42		1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)-5-метилтетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурин-6-он	3,71	2,2
43		1-((3-((4'R,7R)-4',5'-дигідро-3'H-спіро[біцикло[4,2,0]октапe-7,2'-фуран]-1(6),2,4-триен-4'-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурин-6-он	0,278	0,14

Таблиця 1

	Структура	Назва	IC50 10 хв.	IC50 90 хв.
44		3-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5-метилпіридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он	0,0032	0,0013
45		3-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он	0,0193	0,0078
46		3-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5-метил-3,5-дигідропіридо[3,2-d]піримідин-4,6-діон	0,0145	0,014
47		2-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-9-метил-2H-піридо[1,6-d][1,2,4]тріазин-1,8-діон	0,332	0,24
48		3-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5-метилпіразоло[5,1-f][1,2,4]тріазин-4(3H)-он	0,0012	0,0008
49		2-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-9-метил-2H-піридо[1,2-a]піразин-1,6-діон		0,0043
50		7-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-1,3-диметил-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	0,0508	0,057
51		1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-8-((піридин-2-ілметил)аміно)-1,7-дигідро-6H-пурин-6-онил]метил]пурин-6-он	0,0401	0,029

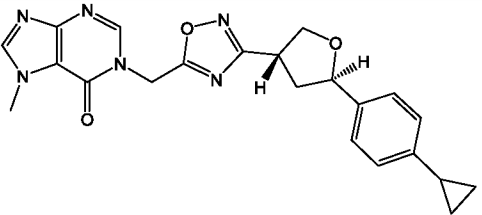
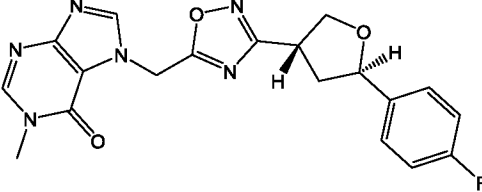
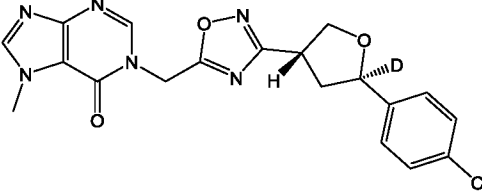
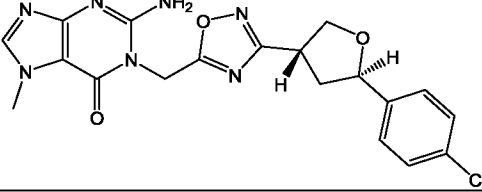
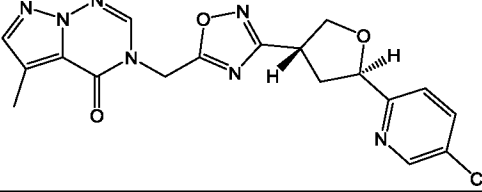
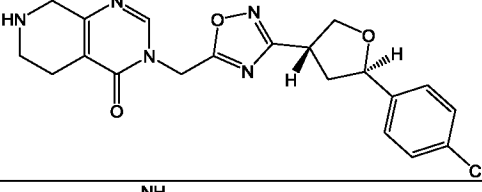
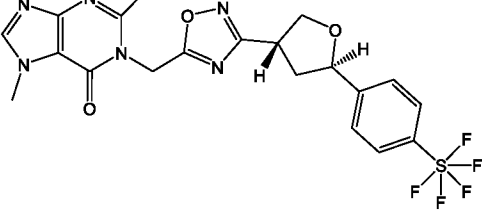
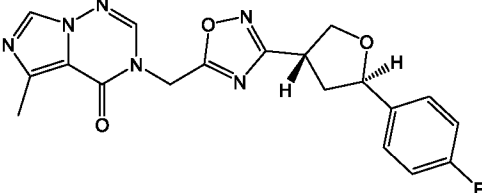
Таблиця 1

	Структура	Назва	IC50 10 хв.	IC50 90 хв.
52		3-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-8-метоксипіридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он	0,0951	0,14
53		1-((3-((3R,5R)-5-(бензо[d]тіазол-6-іл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурин-6-он	0,146	0,088
54		3-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4(3H)-он	0,0021 4	0,0007 3
55		7-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-1-метил-1,7-дигідро-6H-пурин-6-он	0,019	0,012
56		5-((3-((3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-3-метил-3,5-дигідро-4H-імідазо[4,5-c]піридин-4-он	0,0067 6	0,0019
57		5-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-3-метил-3,5-дигідро-4H-імідазо[4,5-d]піридазин-4-он	0,0388	0,018
58		3-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4(3H)-он	0,069	0,052
59		1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурин-6-тіон	0,0041 6	0,003

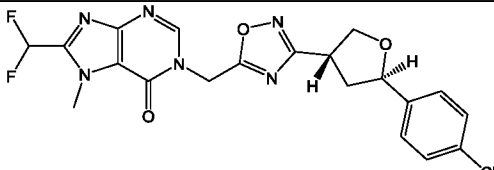
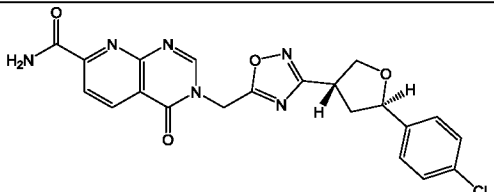
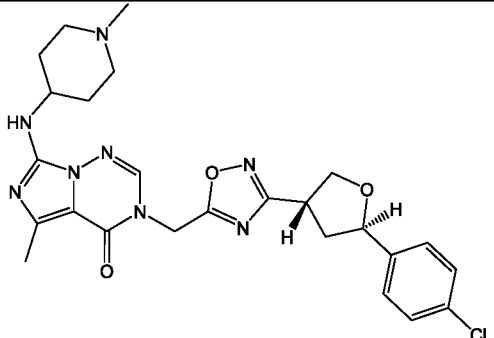
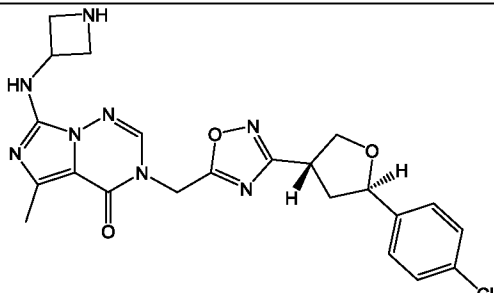
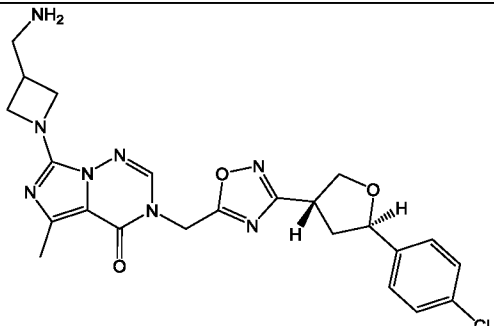
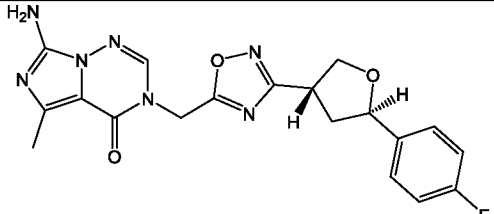
Таблиця 1

	Структура	Назва	IC50 10 хв.	IC50 90 хв.
60		7-аміно-3-((3-((3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)піrido[2,3-d]піримідин-4(3H)-он	0,0156	0,012
61		5-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-3-метил-3,5-дигідро-4H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]піридин-4-он	0,0046 5	0,0021
62		2-аміно-3-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)піrido[2,3-d]піримідин-4(3H)-он	0,0082 9	0,0027
63		7-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-4-метил-2H-піримідо[1,6-а]піримідин-2,6(7H)-діон	0,0092 6	0,0028
64		3-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5-метилімідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4(3H)-он	0,0206	0,015
65		1-((3-((3R,5R)-5-(4-метоксифеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурін-6-он	0,137	0,067
66		3-((3-((3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5-метилпіразоло[5,1-ф][1,2,4]триазин-4(3H)-он	0,0084 7	0,0016
67		3-((3-((3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он	0,0107	0,0012

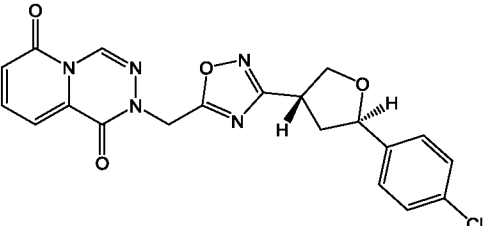
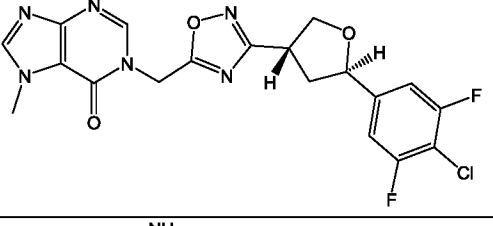
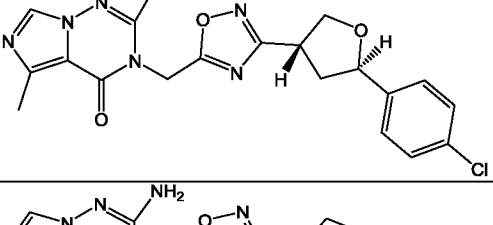
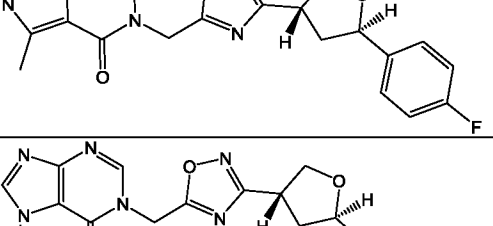
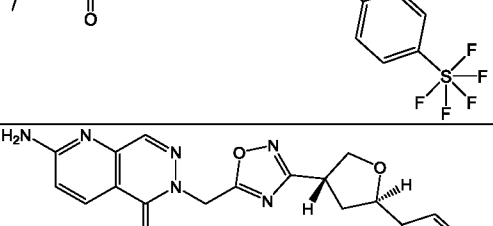
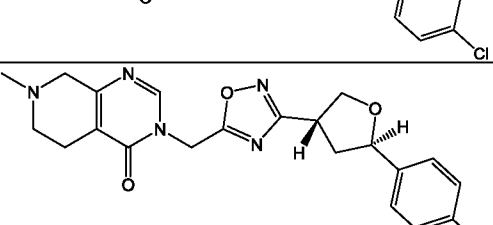
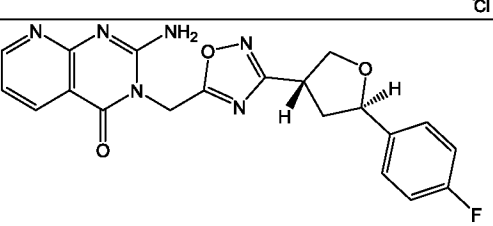
Таблиця 1

	Структура	Назва	IC50 10 хв.	IC50 90 хв.
68		1-((3-((3R,5R)-5-(4-циклопропілфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6Н-пурин-6-он	0,046	0,027
69		7-((3-((3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-1-метил-1,7-дигідро-6Н-пурин-6-он	0,0595	0,034
70		1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл-5-d)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6Н-пурин-6-он	0,0047 1	0,0012
71		2-аміно-1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6Н-пурин-6-он	0,0184	0,0015
72		Racemic 3-((3-((3R,5R)-5-(5-хлорпіридин-2-іл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5-метилпіразоло[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он	0,219	0,15
73		3-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он	--	0,022
74		2-аміно-7-метил-1-((3-((3R,5R)-5-(4-(пентафтор-і6-сульфаніл)феніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-1,7-дигідро-6Н-пурин-6-он	0,17	0,12
75		3-((3-((3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он	--	0,025

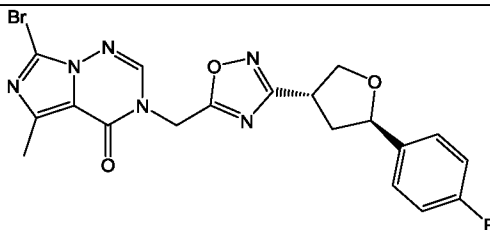
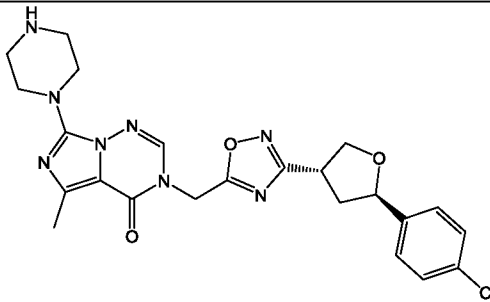
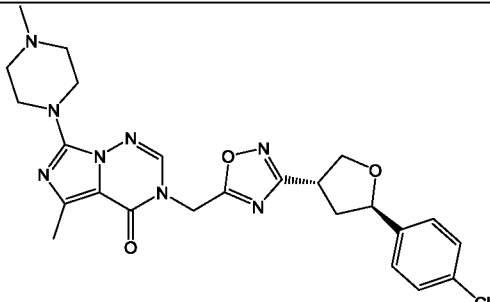
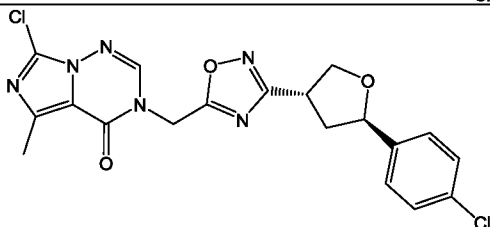
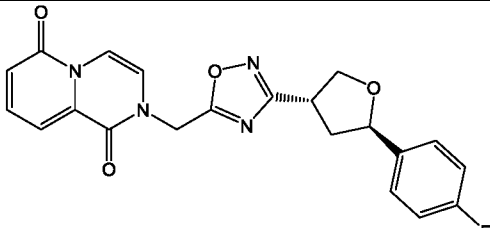
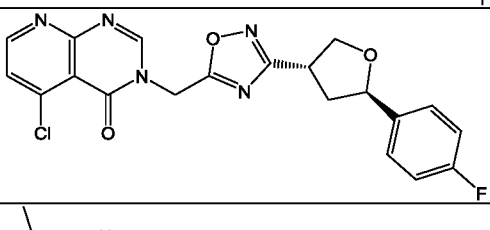
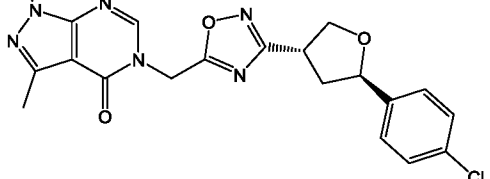
Таблиця 1

	Структура	Назва	IC50 10 хв.	IC50 90 хв.
76		1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-8-(дифторметил)-7-метил-1,7-дигідро-6Н-пурин-6-он	--	0,011
77		3-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-4-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3- <i>d</i>]піримідин-7-карбоксамід	--	0,066
78		3-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5-метил-7-((1-метилпіперидин-4-іл)аміно)імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]тріазин-4(3Н)-он	--	0,15
79		7-(азетидин-3-іламіно)-3-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]тріазин-4(3Н)-он	--	0,092
80		7-(3-(амінометил)азетидин-1-іл)-3-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]тріазин-4(3Н)-он	--	0,18
81		7-аміно-3-((3-((3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]тріазин-4(3Н)-он	--	0,075

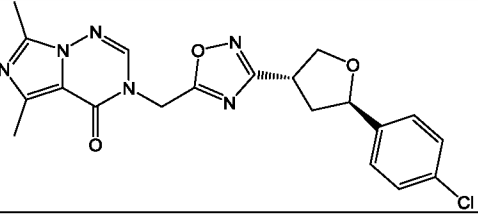
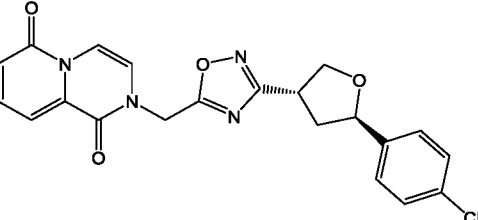
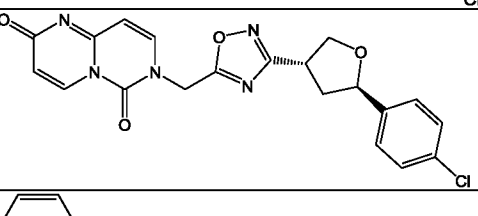
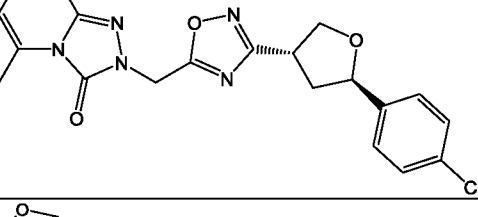
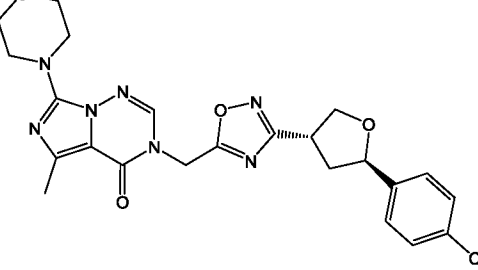
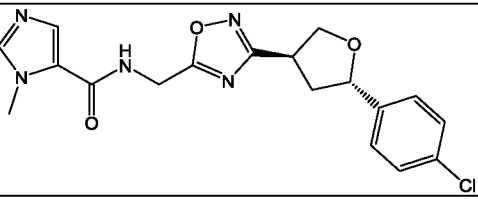
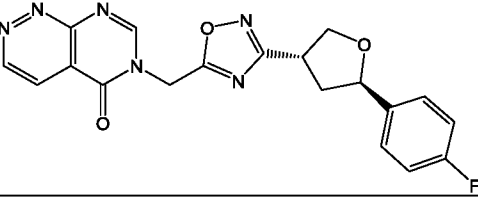
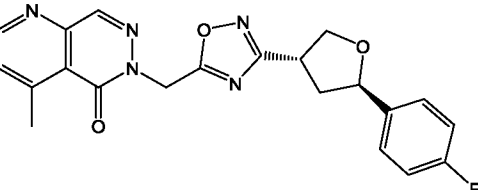
Таблиця 1

	Структура	Назва	IC50 10 хв.	IC50 90 хв.
82		2-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-2H-піrido[1,2-d][1,2,4]триазин-1,6-діон	--	0,0024
83		1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурин-6-он	0,0474	0,013
84		2-аміно-3-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он	0,142	0,0046
85		2-аміно-3-((3-((3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он	0,0155	0,006
86		7-метил-1-((3-((3R,5R)-5-(4-(пентафтор-і6-сульфаніл)феніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-1,7-дигідро-6H-пурин-6-он	1,56	0,93
87		2-аміно-6-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)піrido[2,3-d]піридазин-5(6H)-он	0,0105	0,0035
88		3-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он	2,72	0,45
89		2-аміно-3-((3-((3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)піrido[2,3-d]піримідин-4(3H)-он	0,0187	0,0029

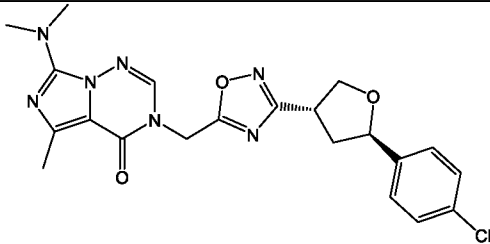
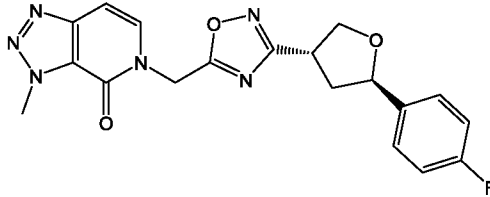
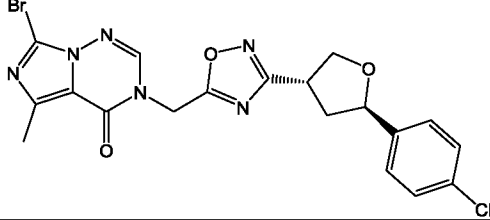
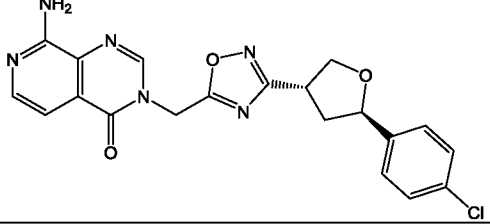
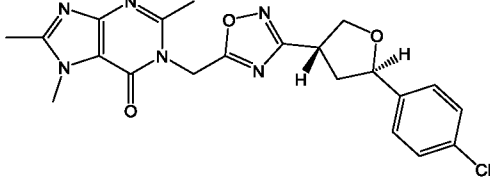
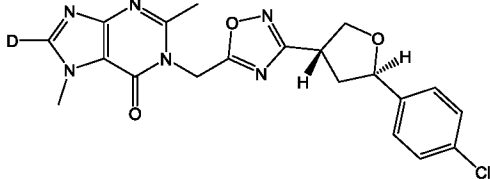
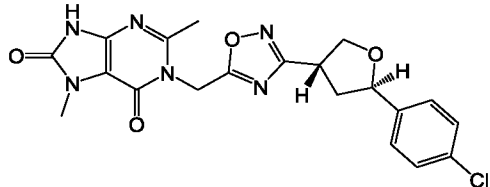
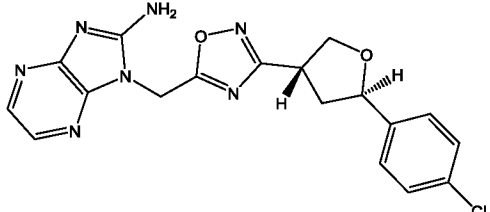
Таблиця 1

	Структура	Назва	IC50 10 хв.	IC50 90 хв.
90		7-бром-5-метил-3-[[3-[рас-(3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил]імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4-он	--	0,033
91		мурав'їна кислота ; 5-метил-7-піперазин-1-іл-3-[[3-[рас-(3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил]імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4-он	--	0,33
92		5-метил-7-(4-метилпіперазин-1-іл)-3-[[3-[рас-(3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил]імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4-он	--	0,17
93		7-хлор-5-метил-3-[[3-[рас-(3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил]імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4-он	--	0,013
94		2-[[3-[рас-(3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил]піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон	--	0,012
95		5-хлор-3-[[3-[рас-(3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил]піридо[2,3-д]піримідин-4-он	--	0,015
96		1,3-диметил-5-[[3-[рас-(3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил]піразоло[3,4-д]піримідин-4-он	--	0,033

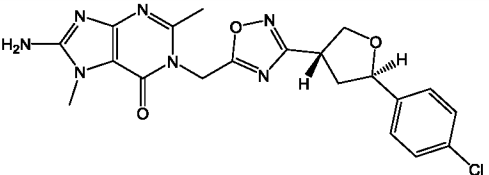
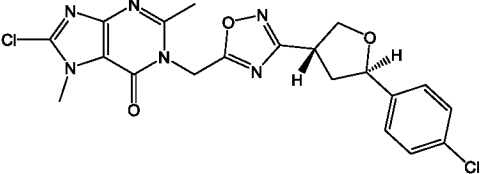
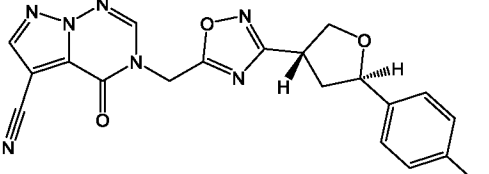
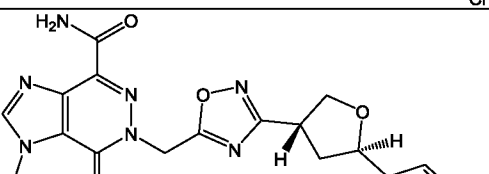
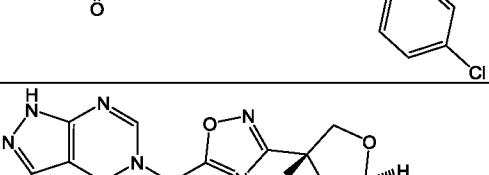
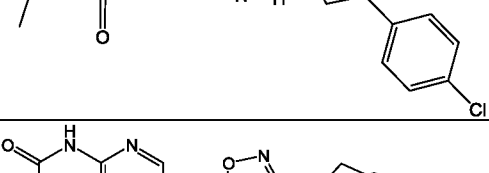
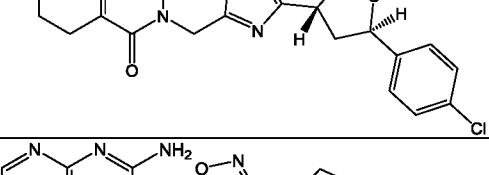
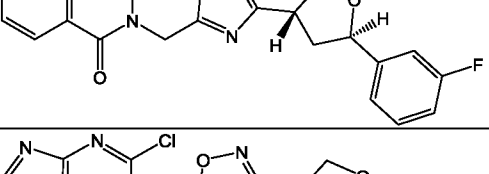
Таблиця 1

	Структура	Назва	IC50 10 хв.	IC50 90 хв.
97		5,7-диметил-3-[[3-[<i>rac</i> -(3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил]імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-он	--	0,045
98		2-[[3-[<i>rac</i> -(3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил]піридо[1,2- <i>a</i>]піразин-1,6-діон	0,0064	0,004
99		7-[[3-[<i>rac</i> -(3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил]піримідо[1,6- <i>a</i>]піримідин-2,6-діон	0,0154	0,0072
100		5-метил-2-[[3-[<i>rac</i> -(3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил]-[1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]піридин-3-он	0,153	0,14
101		5-метил-7-морфоліно-3-[[3-[<i>rac</i> -(3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил]імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-он	0,123	0,096
102		3-метил-N-[[3-[<i>rac</i> -(3S,5S)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил]імідазол-4-карбоксамід	0,0389	0,023
103		6-[[3-[(3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил]піримідо[4,5- <i>c</i>]піридазин-5-он	0,0717	0,089
104		6-[[3-[(3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил]-4-метилпіридо[2,3- <i>d</i>]піридазин-5-он	0,0072	0,0067

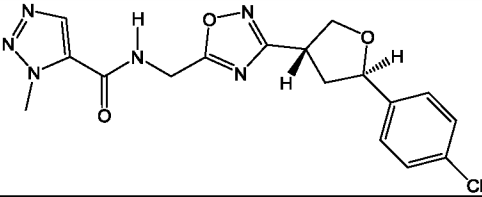
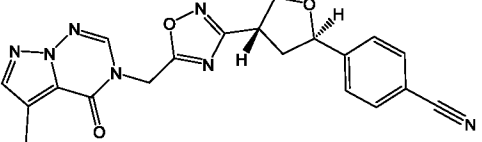
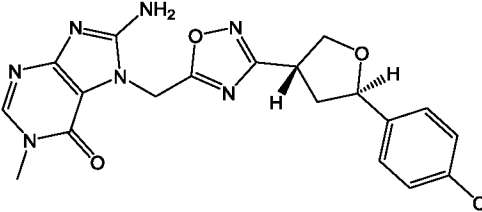
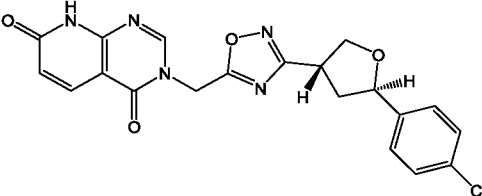
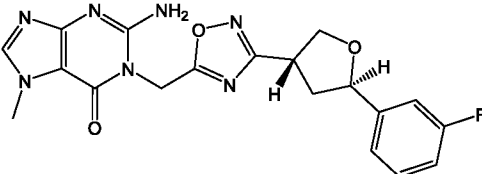
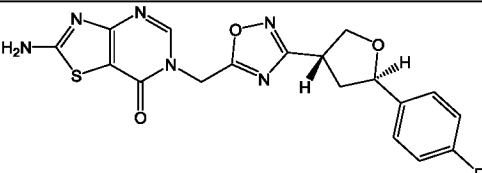
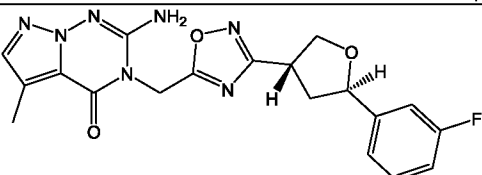
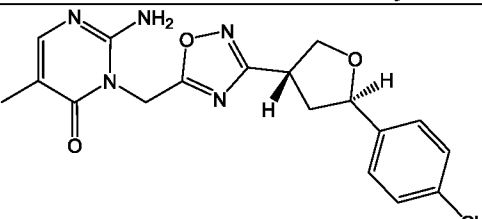
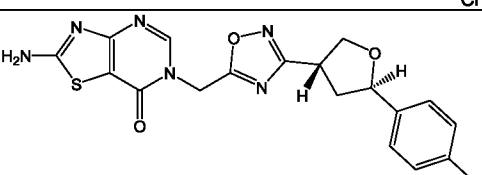
Таблиця 1

	Структура	Назва	IC50 10 хв.	IC50 90 хв.
105		7-(диметиламіно)-5-метил-3-[[3-[(rac-(3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил]імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-он	0,042	0,059
106		3-метил-5-[[3-[(rac-(3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил]триазоло[4,5- <i>c</i>]піридин-4-он	0,0069	0,0056
107		7-бром-5-метил-3-[[3-[(rac-(3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил]імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-он	0,0008	0,0003
108		8-аміно-3-[[3-[(rac-(3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил]піридо[3,4- <i>d</i>]піримідин-4-он	0,0769	0,057
109		1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-2,7,8-триметил-1,7-дигідро-6H-пурин-6-он	0,085	0,062
110		1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-2,7-диметил-1,7-дигідро-6H-пурин-6-он-8- <i>d</i>	0,0093 ₂	0,0039
111		1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-2,7-диметил-7,9-дигідро-1H-пурин-6,8-діон	0,0858	0,034
112		1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-1H-імідазо[4,5- <i>b</i>]піразин-2-амін	0,0108	0,0038

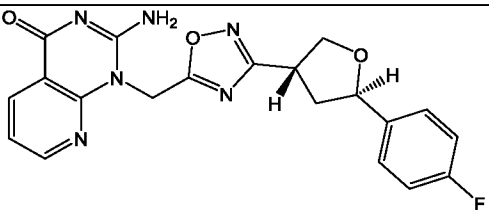
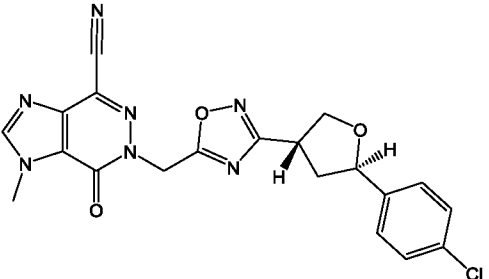
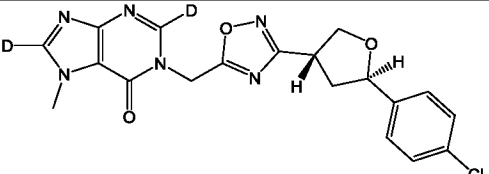
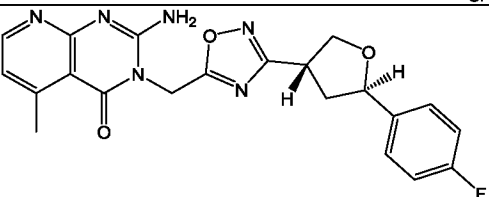
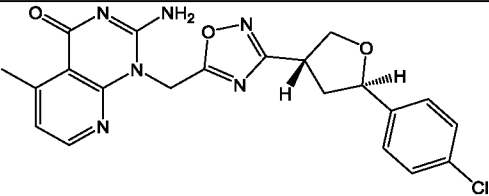
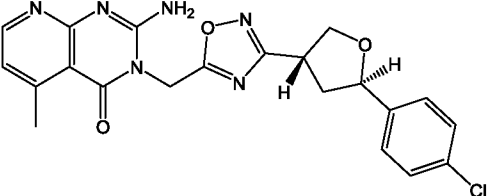
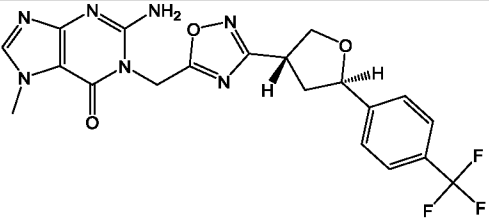
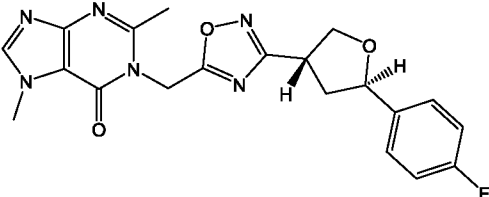
Таблиця 1

	Структура	Назва	IC50 10 хв.	IC50 90 хв.
113		8-аміно-2,7-диметил-1-[[3-[рас-(3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил]пурин-6-он	0,123	0,014
114		8-хлор-1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-2,7-диметил-1,7-дигідро-6Н-пурин-6-он	0,0378	0,022
115		3-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-4-оксо-3,4-дигідропіразоло[5,1-ф][1,2,4]триазин-5-карбонітрил	0,0949	0,04
116		6-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-1-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-імідазо[4,5-d]піридазин-4-карбоксамід	0,0765	0,039
117		5-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-3-метил-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-он	0,0113	0,0059
118		3-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,6Н)-діон	0,0964	0,047
119		2-аміно-3-((3-((3R,5R)-5-(3-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)піридо[2,3-d]піримідин-4(3Н)-он	0,0319	0,013
120		2-хлор-1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6Н-пурин-6-он	0,0294	0,02

Таблиця 1

	Структура	Назва	IC50 10 хв.	IC50 90 хв.
121		N-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамід	0,111	0,049
122		4-((2R,4R)-4-(5-((5-метил-4-оксопіразоло[5,1-ф][1,2,4]триазин-3(4H)-іл)метил)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)тетрагідрофуран-2-іл)бензонітрил	0,0758	0,039
123		8-аміно-7-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-1-метил-1,7-дигідро-6H-пурин-6-он	0,126	0,017
124		3-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)піридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон	0,0127	0,016
125		2-аміно-1-((3-((3R,5R)-5-(3-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурин-6-он	0,0405	0,0031
126		2-аміно-6-((3-((3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)тіазоло[4,5-d]піримідин-7(6H)-он	0,0899	0,036
127		2-аміно-3-((3-((3R,5R)-5-(3-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5-метилпіразоло[5,1-ф][1,2,4]триазин-4(3H)-он	0,0179	0,0029
128		2-аміно-3-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5-метилпіримідин-4(3H)-он	0,146	0,067
129		2-аміно-6-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)тіазоло[4,5-d]піримідин-7(6H)-он	0,0151	0,0056

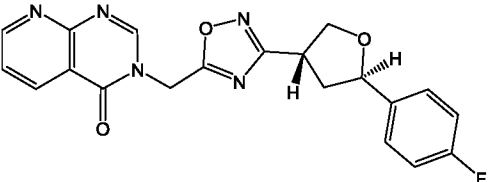
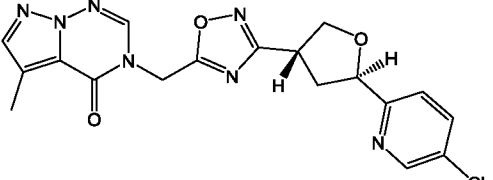
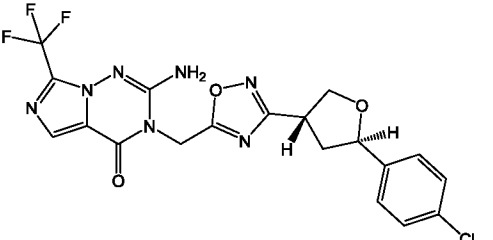
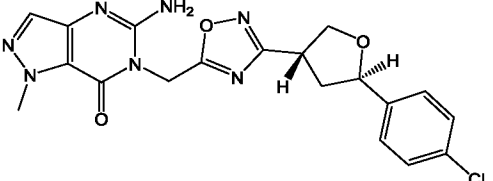
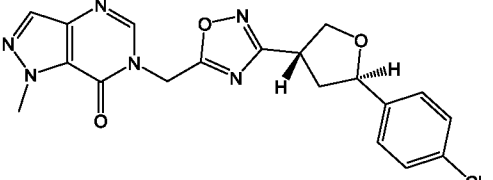
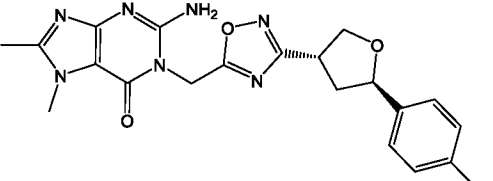
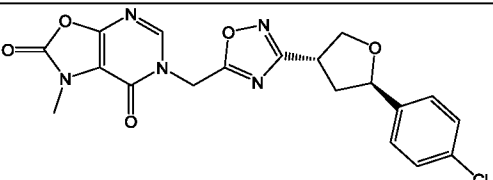
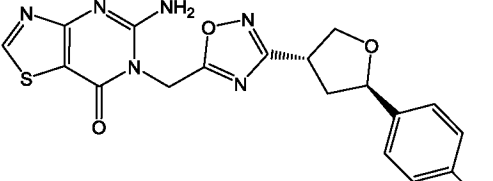
Таблиця 1

	Структура	Назва	IC50 10 хв.	IC50 90 хв.
130		2-аміно-1-((3-((3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)піrido[2,3-d]піримідин-4(1H)-он	0,0833	0,015
131		6-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-1-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-імідазо[4,5-d]піридазин-4-карбонітрил	0,0074 2	0,0031
132		1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурін-6-он-2,8-d2	0,0074 3	0,0022
133		2-аміно-3-((3-((3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4(3H)-он	0,0134	0,0014
134		2-аміно-1-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4(1H)-он	0,02	0,006
135		2-аміно-3-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4(3H)-он	0,0104	0,0015
136		2-аміно-7-метил-1-((3-((3R,5R)-5-(4-(трифторметил)феніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-1,7-дигідро-6H-пурін-6-он	0,0973	0,011
137		1-((3-((3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-2,7-диметил-1,7-дигідро-6H-пурін-6-он	0,0641	0,013

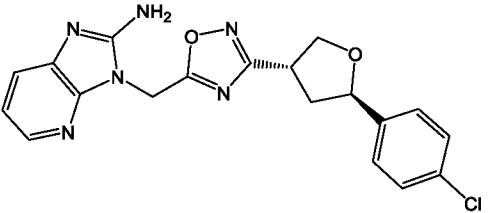
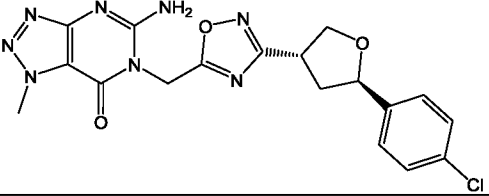
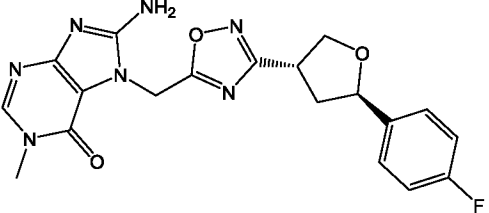
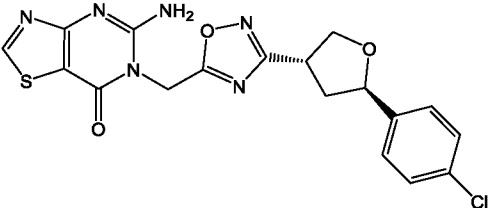
Таблиця 1

	Структура	Назва	IC50 10 хв.	IC50 90 хв.
138		5-метил-3-((3-((3R,5R)-5-(1-метил-1H-індазол-6-іл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)піразоло[5,1-f][1,2,4]тріазин-4(3H)-он	0,0082 6	0,0023
139		3-((3-((3R,5R)-5-(1H-індазол-6-іл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5-метилпіразоло[5,1-f][1,2,4]тріазин-4(3H)-он	0,0195	0,0075
140		5-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-3-метил-3,5-дигідро-4H-[1,2,3]тріазоло[4,5-d]піридазин-4-он	0,0801	0,043
141		3-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5-метил-3,5-дигідро-4H-імідазо[4,5-d][1,2,3]тріазин-4-он	0,0309	0,011
142		3-((3-((3R,5R)-5-(бензо[d]тіазол-6-іл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5-метилпіразоло[5,1-f][1,2,4]тріазин-4(3H)-он	0,0817	0,04
143		2-аміно-5-хлор-3-((3-((3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)піразоло[5,1-f][1,2,4]тріазин-4(3H)-он	0,0569	0,0066
144		2-аміно-1-((3-((3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-метил-1,7-дигідро-6H-пурин-6-он	0,0569	0,0066
145		6-аміно-3-((3-((3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5-метилпіразоло[5,1-f][1,2,4]тріазин-4(3H)-он	0,0092 8	0,046
146		2-((3-((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-d]піридазин-1(2H)-он гідрохлорид	2,6	0,097

Таблиця 1

	Структура	Назва	IC50 10 хв.	IC50 90 хв.
47		3-((3-(((3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)піrido[2,3-d]піримідин-4(3H)-он	0,107	0,082
148		3-((3-(((3R,5R)-5-(5-хлорпіридин-2-іл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-5-метилпіразоло[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он	0,0213	0,014
149		2-аміно-3-((3-(((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-7-(трифторметил)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он	0,0044 8	0,0021
150		5-аміно-6-((3-(((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-1-метил-1,6-дигідро-7H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он	0,0031 9	0,0017
151		6-((3-(((3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-1-метил-1,6-дигідро-7H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он	0,047	0,032
152		2-аміно-7,8-диметил-1-[[3-[рас-(3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил]пурин-6-он	0,0431	0,0062
153		1-метил-6-[[3-[рас-(3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил]оксазоло[5,4-d]піримідин-2,7-діон	0,0063 5	0,0018
154		5-аміно-6-[[3-[рас-(3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил]тіазоло[4,5-d]піримідин-7-он		0,0023

Таблиця 1

	Структура	Назва	IC50 10 хв.	IC50 90 хв.
155		3-[[3-[(3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил]імідазо[4,5- <i>b</i>]піридин-2-амін	0,0103	0,0075
156		5-аміно-1-метил-6-[[3-[<i>rac</i> -(3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил]тріазоло[4,5- <i>d</i>]піримідин-7-он	0,0161	0,0021
157		8-аміно-1-метил-7-[[3-[<i>rac</i> -(3R,5R)-5-(4-фторфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил]пурин-6-он	0,470	0,087
158		5-аміно-6-[[3-[<i>rac</i> -(3R,5R)-5-(4-хлорфеніл)тетрагідрофуран-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил]тіазоло[4,5- <i>d</i>]піримідин-7-он	0,0057 3	0,0014

В Таблиці 2 нижче представленими є дані протонного ЯМР для сполук з Таблиці 1.

Таблиця 2

1	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8,46 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,42 - 7,36 (м, 4H), 5,57 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,35 (дд, J = 8,6, 7,4 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,90 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,80 - 3,71 (м, 1H), 2,60-2,54 (м, 1H), 2,17-2,10 (м, 1H).
2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8,44 (с, 1H), 8,21 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 8,5, 5,7 Гц, 2H), 7,19 - 7,09 (м, 2H), 5,56 (с, 2H), 4,97 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,39 - 4,28 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,87 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,74 (дт, J = 13,9, 6,9 Гц, 1H), 2,58 - 2,50 (м, 1H), 2,18 - 2,07 (м, 1H).
3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 7,44 - 7,35 (м, 3H), 7,21 - 7,11 (м, 2H), 6,88 (с, 2H), 5,48 (с, 2H), 5,00 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,89 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,77 (дт, J = 13,9, 6,9 Гц, 1H), 2,56 (ддд, J = 12,4, 7,0, 5,1 Гц, 1H), 2,29 (д, J = 0,4 Гц, 3H), 2,15 (ддд, J = 12,7, 8,9, 7,8 Гц, 1H).
4	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 7,44 - 7,35 (м, 5H), 6,87 (с, 2H), 5,48 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,90 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,77 (дд, J = 14,9, 6,3 Гц, 1H), 2,57 (ддд, J = 7,3, 6,2, 3,3 Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,20 - 2,08 (м, 1H).
5	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8,22 (с, 1H), 7,42 - 7,28 (м, 4H), 5,55 (с, 2H), 4,99 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,33 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,88 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,80-3,70 (м, 1H), 2,61-2,52 (м, 1H), 2,19-2,08 (м, 1H).
6	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8,44 (с, 1H), 7,47 - 7,28 (м, 4H), 5,56 (с, 2H), 4,99 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,33 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,88 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,79-3,70 (м, 1H), 2,61-2,51 (м, 1H), 2,19-2,08 (м, 1H).
7	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 12,21 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,40 (д, J = 1,3 Гц, 4H), 5,31 (с, 2H), 5,02 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,6, 7,4 Гц, 1H), 3,91 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,77 - 3,73 (м, 1H), 2,1 - 2,56 (м, 1H), 2,20 - 2,06 (м, 1H).

Таблица 2

8	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): 8,18 (д, J = 0,6 Гц, 1H), 7,47 - 7,28 (м, 4H), 5,63 (с, 2H), 5,00 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,35 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,93 (д, J = 0,4 Гц, 3H), 3,91 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,79 - 3,70 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,62 - 2,54 (м, 1H), 2,13 (ддд, J = 12,7, 8,9, 7,7 Гц, 1H).
9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 11,88 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,39 (д, J = 2,1 Гц, 4H), 5,53 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,36 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 3,90 (дд, J = 8,5, 6,2 Гц, 1H), 3,81 - 3,75 (м, 1H), 2,61 - 2,56 (м, 1H), 2,20 - 2,06 (м, 1H).
10	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,46 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,39 - 7,36 (м, 1H), 7,20 - 7,16 (м, 2H), 7,10 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 5,04 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,41 - 4,34 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,93 - 3,89 (м, 1H), 3,89 - 3,73 (м, 1H), 2,67 - 2,56 (м, 1H), 2,21 - 2,13 (м, 1H).
11	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 9,21 (дд, J = 4,6, 1,7 Гц, 1H), 8,66 (ддд, J = 8,1, 1,7, 0,7 Гц, 1H), 8,62 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 8,1, 4,6 Гц, 1H), 7,43 - 7,37 (м, 2H), 7,20 - 7,13 (м, 2H), 5,73 (с, 2H), 5,00 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,5, 7,5 Гц, 1H), 3,90 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,81 - 3,74 (м, 1H), 2,56 (ддд, J = 14,0, 9,5, 6,0 Гц, 1H), 2,16 (ддд, J = 12,7, 9,0, 7,9 Гц, 1H).
12	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,60 (с, 1H), 7,42 - 7,38 (м, 2H), 7,19 - 7,14 (м, 2H), 5,63 (с, 2H), 5,00 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,36 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 2H), 3,90 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,82 - 3,73 (м, 1H), 2,56 (ддд, J = 11,7, 8,4, 4,9 Гц, 1H), 2,16 (ддд, J = 12,7, 8,9, 7,8 Гц, 1H).
13	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,46 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,39 - 7,30 (м, 4H), 7,33 - 7,23 (м, 1H), 5,58 (с, 2H), 5,00 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,36 - 4,34 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,92 - 3,88 (м, 1H), 3,82 - 3,70 (м, 1H), 2,60 - 2,54 (м, 1H), 2,20 - 2,13 (м, 1H).
14	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,46 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,56 (дд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,40 - 7,26 (м, 2H), 5,59 (с, 2H), 5,27 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,52 - 4,36 (м, 1H), 4,04 - 3,88 (м, 4H), 3,76 - 3,71 (м, 1H), 2,74 - 2,68 (м, 1H), 2,12 - 1,98 (м, 1H).
15	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,46 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,51 - 7,47 (м, 1H), 7,35 - 7,31 (м, 1H), 7,22 - 7,15 (м, 2H), 5,58 (с, 2H), 5,22 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,39 - 4,35 (м, 1H), 3,95 - 3,90 (м, 4H), 3,79 - 3,76 (м, 1H), 2,67 - 2,50 (м, 1H), 2,32 - 2,17 (м, 1H).
16	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,50 (с, 1H), 7,37 (с, 4H), 5,62 (с, 2H), 5,11-5,06 (м, 1H), 4,47 (с, 3H), 4,47-4,40 (м, 1H), 4,09-4,04 (м, 1H), 3,83 - 3,74 (м, 1H), 2,73 - 2,64 (м, 1H), 2,28-2,17 (м, 1H).
17	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,46 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,44 - 7,37 (м, 1H), 7,40 - 7,28 (м, 3H), 5,58 (с, 2H), 5,05 - 5,01 (м, 1H), 4,37 (дд, J = 8,5, 7,3 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,91 (дд, J = 8,6, 6,2 Гц, 1H), 3,82 - 3,71 (м, 1H), 2,63 - 2,57 (м, 1H), 2,20 - 2,13 (м, 1H).
18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,46 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,48 - 7,34 (м, 2H), 7,21 (с, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,03 - 5,00 (м, 1H), 4,41 - 4,32 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,90 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,82 - 3,72 (м, 1H), 2,61 - 2,55 (м, 1H), 2,23 - 2,10 (м, 1H).
19	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,46 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,43 - 7,35 (м, 2H), 7,22 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,16 - 7,10 (м, 2H), 5,58 (с, 2H), 5,22 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,39 - 4,35 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,93 - 3,88 (м, 1H), 3,81 - 3,72 (м, 1H), 2,61 - 2,57 (м, 1H), 2,19 - 2,13 (м, 1H).
20	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,77 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,41 - 7,34 (м, 3H), 7,14 (т, J = 8,9 Гц, 2H), 5,52 (с, 2H), 4,97 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,36 - 4,30 (м, 1H), 3,87 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,75 (дт, J = 13,7, 6,8 Гц, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,58 - 2,51 (м, 1H), 2,17 - 2,08 (м, 1H).
21	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,46 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,49 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,34 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,58 (с, 2H), 5,06 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,37 (дд, J = 8,4, 7,5 Гц, 1H), 4,03 - 3,86 (м, 4H), 3,82 - 3,69 (м, 1H), 2,63 - 2,57 (м, 1H), 2,24 - 2,10 (м, 1H).
22	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,27 (с, 1H), 7,44 - 7,34 (м, 2H), 7,19 - 7,12 (м, 2H), 6,83 (с, 2H), 5,49 (с, 2H), 5,00 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,5, 7,5 Гц, 1H), 3,89 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,82 - 3,68 (м, 1H), 2,56 (ддд, J = 12,4, 7,1, 5,1 Гц, 1H), 2,18 - 2,09 (м, 1H).
23	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,49 (с, 1H), 7,47 - 7,34 (м, 4H), 6,34 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,37 - 4,30 (м, 1H), 3,91 - 3,86 (м, 1H), 3,76 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 3,53 (с, 3H), 2,64 - 2,52 (м, 1H), 2,15 - 2,11 (м, 1H).
24	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ 9,22 (дд, J = 4,6, 1,7 Гц, 1H), 8,71 - 8,59 (м, 2H), 7,93 (дд, J = 8,1, 4,6 Гц, 1H), 7,42 - 7,35 (м, 4H), 5,74 (с, 2H), 5,02 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,38 - 4,33 (м, 1H), 3,93 - 3,80 (м, 1H), 3,78 - 3,71 (м, 1H), 2,64 - 2,55 (м, 1H), 2,23 - 2,06 (м, 1H).

Таблица 2

25	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ 9,05 (дд, J = 4,6, 2,0 Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,58 (дд, J = 7,9, 2,0 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 7,9, 4,6 Гц, 1H), 7,46 - 7,33 (м, 4H), 5,61 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,5, 7,3 Гц, 1H), 3,91 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,81 - 3,72 (м, 1H), 2,61 - 2,49 (м, 1H), 2,19 - 2,10 (м, 1H).
26	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,26 (с, 1H), 7,41 - 7,34 (м, 4H), 6,82 (с, 2H), 5,49 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,35 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 3,92 - 3,88 (м, 1H), 3,78 - 3,71 (м, 1H), 3,62 (с, 3H), 2,61 - 2,54 (м, 1H), 2,17 - 2,10 (м, 1H).
27	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,46 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,23 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 7,15 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 5,57 (с, 2H), 4,95 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,34 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,89 - 3,80 (м, 1H), 3,76 - 3,73 (м, 1H), 2,77 - 2,58 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,17 - 2,12 (м, 1H).
28	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,51 (с, 1H), 8,01 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,44 - 7,33 (м, 4H), 7,18 (с, 2H), 6,61 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,35 (дд, J = 8,5, 7,3 Гц, 1H), 3,90 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,81 - 3,70 (м, 1H), 2,60 - 2,54 (м, 1H), 2,20 - 2,05 (м, 1H).
29	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,45 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,59 - 7,47 (м, 2H), 7,36 - 7,23 (м, 2H), 5,57 (с, 2H), 4,99 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,35 (дд, J = 8,6, 7,4 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,90 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,81 - 3,69 (м, 1H), 2,57 (ддд, J = 12,5, 7,1, 5,1 Гц, 1H), 2,14 (ддд, J = 12,7, 8,9, 7,6 Гц, 1H).
30	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,47 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,69 - 7,60 (м, 4H), 7,51 - 7,41 (м, 4H), 7,40 - 7,31 (м, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,06 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,39 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,93 (дд, J = 8,6, 6,2 Гц, 1H), 3,85 - 3,73 (м, 1H), 2,60 (ддд, J = 12,4, 7,1, 5,1 Гц, 1H), 2,21 (ддд, J = 12,7, 9,0, 7,7 Гц, 1H).
31	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,45 (с, 1H), 8,24 (д, J = 0,5 Гц, 1H), 7,62 - 7,59 (м, 2H), 7,35 (ддд, J = 8,4, 2,1, 0,6 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,03 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,91 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,79 - 3,72 (м, 1H), 2,60 (ддд, J = 12,7, 7,3, 5,4 Гц, 1H), 2,16 (ддд, J = 12,7, 8,8, 7,4 Гц, 1H).
32	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,45 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,58 - 7,53 (м, 1H), 7,40 (дд, J = 10,6, 1,7 Гц, 1H), 7,25 - 7,21 (м, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,04 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,91 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,80 - 3,71 (м, 1H), 2,60 (ддд, J = 12,7, 7,2, 5,4 Гц, 1H), 2,16 (ддд, J = 12,7, 8,7, 7,4 Гц, 1H).
33	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,47 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,94 - 7,85 (м, 4H), 7,56 - 7,45 (м, 3H), 5,59 (с, 2H), 5,19 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,44 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,97 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,88 - 3,78 (м, 1H), 2,68 - 2,62 (м, 1H), 2,33 - 2,27 (м, 1H).
34	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,46 (с, 1H), 8,25 (д, J = 0,5 Гц, 1H), 7,18 - 7,05 (м, 3H), 5,57 (с, 2H), 5,05 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,5, 7,3 Гц, 1H), 3,95 (д, J = 0,5 Гц, 3H), 3,94 - 3,87 (м, 1H), 3,79 - 3,70 (м, 1H), 2,61 (ддд, J = 12,8, 7,4, 5,5 Гц, 1H), 2,16 (ддд, J = 12,8, 8,7, 7,3 Гц, 1H).
35	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,46 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,57 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,43 - 7,34 (м, 2H), 5,58 (с, 2H), 5,02 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,37 (дд, J = 8,5, 7,3 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,90 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,80 - 3,73 (м, 1H), 2,62 - 2,55 (м, 1H), 2,23 - 2,05 (м, 1H).
36	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,46 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,44 - 7,35 (м, 2H), 7,18 - 7,11 (м, 2H), 5,58 (с, 2H), 5,00 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,36 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,89 - 3,78 (м, 1H), 3,77 - 3,73 (м, 1H), 2,59 - 2,50 (м, 1H), 2,18 - 2,07 (м, 1H).
37	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,46 (с, 1H), 8,24 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 7,86 - 7,78 (м, 2H), 7,60 - 7,52 (м, 2H), 5,58 (с, 2H), 5,11 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,39 - 4,35 (м, 1H), 3,96 - 3,92 (м, 4H), 3,79 - 3,72 (м, 1H), 2,67 - 2,61 (м, 1H), 2,18 - 2,13 (м, 1H).
38	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,47 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,72 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,59 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 5,59 (с, 2H), 5,13 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,39 (дд, J = 8,6, 7,3 Гц, 1H), 3,99 - 3,92 (м, 4H), 3,82 - 3,73 (м, 1H), 2,70 - 2,61 (м, 1H), 2,25 - 2,05 (м, 1H).
39	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,17 (с, 1H), 7,57 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,42 - 7,36 (м, 4H), 6,73 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 5,02 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,39 - 4,33 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,91 - 3,86 (м, 1H), 3,77 - 3,70 (м, 1H), 2,66 - 2,50 (м, 1H), 2,18 - 2,12 (м, 1H).
40	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,45 (с, 1H), 8,24 (д, J = 0,5 Гц, 1H), 7,37-7,29 (м, 2H), 5,57 (с, 2H), 5,03 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,37 (дд, J = 8,5, 7,3 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,90 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,79 - 3,70 (м, 1H), 2,63-2,55 (м, 1H), 2,21-2,11 (м, 1H).
41	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,60-8,57 (м, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,94 (дд, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,10 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 4,33 (дд, J = 8,4, 7,3 Гц, 1H), 3,98 - 3,92 (м, 4H), 3,79 - 3,70 (м, 1H), 2,62-2,54 (м, 1H), 2,42 - 2,31 (м, 1H).

Таблица 2

42	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,40 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,41 - 7,36 (м, 2H), 7,35 - 7,31 (м, 2H), 5,49 (с, 2H), 4,30 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,92 - 3,81 (м, 2H), 2,64 (дд, J = 12,6, 8,0 Гц, 1H), 2,21 (дд, J = 12,5, 8,7 Гц, 1H), 1,45 (с, 3H).
43	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 8,47 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,26 (тд, J = 7,4, 1,1 Гц, 1H), 7,19 - 7,14 (м, 1H), 7,13 - 7,07 (м, 1H), 7,05 - 7,01 (м, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,23 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 4,02 (дд, J = 8,5, 6,6 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,90 - 3,80 (м, 1H), 3,38 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 3,23 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 2,65 (дд, J = 12,7, 8,4 Гц, 1H), 2,39 (дд, J = 12,7, 7,4 Гц, 1H).
44	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,93 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,43 - 7,34 (м, 4H), 5,55 (с, 2H), 5,00 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,35 (дд, J = 8,6, 7,3 Гц, 1H), 3,90 (дд, J = 8,6, 6,2 Гц, 1H), 3,79 - 3,74 (м, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,61 - 2,54 (м, 1H), 2,17 - 2,08 (м, 1H).
45	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 9,15 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 8,75 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,02 (дд, J = 5,2, 0,9 Гц, 1H), 7,43 - 7,33 (м, 4H), 5,61 (с, 2H), 5,00 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,34 (дд, J = 8,6, 7,4 Гц, 1H), 3,89 (дд, J = 8,6, 6,2 Гц, 1H), 3,79 - 3,72 (м, 1H), 2,62 - 2,53 (м, 1H), 2,17 - 2,09 (м, 1H).
46	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,50 (с, 1H), 7,76 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,42 - 7,36 (м, 4H), 6,97 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,90 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,80 - 3,73 (м, 1H), 2,57 (ддд, J = 12,5, 7,1, 5,2 Гц, 1H), 2,14 (ддд, J = 12,7, 8,9, 7,7 Гц, 1H).
47	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,50 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,43 - 7,36 (м, 4H), 5,55 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,91 (дд, J = 8,6, 6,2 Гц, 1H), 3,81 - 3,73 (м, 1H), 2,58 (ддд, J = 12,4, 7,1, 5,1 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,14 (ддд, J = 12,7, 8,9, 7,7 Гц, 1H).
48	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,42 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,44 - 7,34 (м, 4H), 5,49 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,6, 7,4 Гц, 1H), 3,91 (дд, J = 8,6, 6,2 Гц, 1H), 3,83 - 3,71 (м, 1H), 2,61 - 2,55 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,18 - 2,08 (м, 1H).
49	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,69 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 7,44 - 7,35 (м, 4H), 7,15 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 5,02 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,37 (дд, J = 8,6, 7,4 Гц, 1H), 3,92 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,83 - 3,72 (м, 1H), 2,64 - 2,55 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,19 - 2,11 (м, 1H).
50	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,26 (с, 1H), 7,44 - 7,34 (м, 4H), 5,95 (с, 2H), 5,00 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,35 (дд, J = 8,6, 7,4 Гц, 1H), 3,89 (дд, J = 8,5, 6,2 Гц, 1H), 3,81 - 3,70 (м, 1H), 3,46 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 2,61 - 2,51 (м, 1H), 2,17 - 2,07 (м, 1H).
51	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,54 - 8,50 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,79-7,71 (м, 2H), 7,43 - 7,36 (м, 5H), 7,29-7,24 (м, 1H), 5,50 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,65 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,35 (дд, J = 8,6, 7,4 Гц, 1H), 3,89 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,79 - 3,70 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,61-2,53 (м, 1H), 2,18 - 2,07 (м, 1H).
52	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,62 (с, 1H), 8,24 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 7,41 - 7,35 (м, 4H), 5,60 (с, 2H), 4,99 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,34 (дд, J = 8,6, 7,4 Гц, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,88 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,79 - 3,71 (м, 1H), 2,59 - 2,52 (м, 1H), 2,17 - 2,08 (м, 1H).
53	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,37 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,25 (д, J = 0,5 Гц, 1H), 8,17 - 8,16 (м, 1H), 8,05 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54 - 7,51 (м, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,18 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,42 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,97 - 3,93 (м, 4H), 3,85 - 3,77 (м, 1H), 2,64 (ддд, J = 12,6, 7,2, 5,3 Гц, 1H), 2,24 (ддд, J = 12,7, 8,8, 7,5 Гц, 1H).
54	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,77 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,40 - 7,34 (м, 5H), 5,52 (с, 2H), 4,98 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,33 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,88 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,78 - 3,71 (м, 1H), 2,74 (д, J = 0,6 Гц, 3H), 2,55 (ддд, J = 12,4, 7,1, 5,1 Гц, 1H), 2,11 (ддд, J = 12,7, 8,9, 7,7 Гц, 1H).
55	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,39 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,44 - 7,33 (м, 4H), 6,02 (с, 2H), 4,99 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,34 (дд, J = 8,6, 7,3 Гц, 1H), 3,88 (дд, J = 8,6, 6,2 Гц, 1H), 3,80 - 3,69 (м, 1H), 3,46 (с, 3H), 2,60 - 2,51 (м, 1H), 2,19 - 2,05 (м, 1H).
56	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,17 (с, 1H), 7,57 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,45 - 7,36 (м, 2H), 7,22 - 7,11 (м, 2H), 6,72 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 5,00 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,38 - 4,33 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,90 - 3,79 (м, 1H), 3,82 - 3,74 (м, 1H), 2,56 - 2,49 (м, 1H), 2,18 - 2,15 (м, 1H).
57	¹ H ЯМР (400 МГц, cdcl ₃): δ 8,36 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,35 - 7,27 (м, 4H), 5,65 (с, 2H), 5,10 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,43 (дд, J = 8,8, 7,6 Гц, 1H), 4,17 (с, 3H), 4,08 (дд, J = 8,8, 6,8 Гц, 1H), 3,77 - 3,67 (м, 1H), 2,74-2,65 (м, 1H), 2,24-2,13 (м, 1H).
58	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,77 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,40 - 7,34 (м, 5H), 5,52 (с,

Таблица 2

	2H), 4,98 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,33 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,88 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,78 - 3,71 (м, 1H), 2,74 (д, J = 0,6 Гц, 3H), 2,55 (ддд, J = 12,4, 7,1, 5,1 Гц, 1H), 2,11 (ддд, J = 12,7, 8,9, 7,7 Гц, 1H).
59	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,86 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,41 - 7,36 (м, 4H), 6,03 (с, 2H), 4,99 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,34 (дд, J = 8,5, 7,5 Гц, 1H), 4,18 (с, 3H), 3,87 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,78 - 3,70 (м, 1H), 2,55 (ддд, J = 10,5, 6,2, 4,2 Гц, 1H), 2,13 (ддд, J = 12,7, 8,8, 7,7 Гц, 1H).
60	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,51 (с, 1H), 8,01 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,44 - 7,36 (м, 2H), 7,21 - 7,11 (м, 4H), 6,61 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 4,99 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,35 (дд, J = 8,6, 7,4 Гц, 1H), 3,89 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,82 - 3,70 (м, 1H), 2,61 - 2,51 (м, 1H), 2,18 - 2,11 (м, 1H).
61	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,68 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,42 - 7,35 (м, 4H), 7,00 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,39 (с, 3H), 4,35 (дд, J = 8,6, 7,3 Гц, 1H), 3,90 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,82 - 3,69 (м, 1H), 2,61 - 2,54 (м, 1H), 2,21 - 2,04 (м, 1H).
62	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,83 (дд, J = 4,4, 2,1 Гц, 1H), 8,28 (дд, J = 8,0, 2,1 Гц, 1H), 7,42 - 7,37 (м, 4H), 7,22 - 7,19 (м, 2H), 7,16 - 7,04 (ушир.с, 1H), 5,89 (с, 2H), 5,03 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,39 (дд, J = 8,6, 7,4 Гц, 1H), 3,96 (дд, J = 8,6, 6,2 Гц, 1H), 3,87 - 3,77 (м, 1H), 2,65 - 2,59 (м, 1H), 2,20 - 2,08 (м, 1H).
63	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 7,85 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,42 - 7,37 (м, 4H), 6,25 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,10 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 5,02 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,37 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,92 (дд, J = 8,6, 6,2 Гц, 1H), 3,82 - 3,75 (м, 1H), 2,62 - 2,56 (м, 1H), 2,55 (д, J = 0,9 Гц, 3H), 2,16 (ддд, J = 12,7, 8,9, 7,7 Гц, 1H).
64	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,41 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,43 - 7,32 (м, 4H), 5,41 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,91 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,82 - 3,71 (м, 1H), 2,58 (ддд, J = 12,5, 7,1, 5,2 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,14 (ддд, J = 12,7, 8,9, 7,7 Гц, 1H).
65	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,46 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,32 - 7,22 (м, 2H), 6,94 - 6,85 (м, 2H), 5,57 (с, 2H), 4,92 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,33 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,86 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,82 - 3,69 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 2,56 - 2,39 (м, 1H), 2,15 (ддд, J = 12,7, 9,0, 7,9 Гц, 1H).
66	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,41 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,44 - 7,35 (м, 2H), 7,21 - 7,11 (м, 2H), 5,48 (с, 2H), 5,00 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,5, 7,3 Гц, 1H), 3,90 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,78 (ddt, J = 9,0, 7,3, 5,7 Гц, 1H), 2,56 (ддд, J = 12,4, 7,0, 5,0 Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,15 (ддд, J = 12,8, 9,0, 7,8 Гц, 1H).
67	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,93 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,53 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,44 - 7,34 (м, 2H), 7,23 - 7,11 (м, 2H), 5,55 (с, 2H), 4,99 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,35 (дд, J = 8,5, 7,3 Гц, 1H), 3,89 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,82 - 3,71 (м, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,56 (ддд, J = 12,4, 7,0, 5,0 Гц, 1H), 2,15 (ддд, J = 12,7, 8,9, 7,7 Гц, 1H).
68	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,45 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,26 - 7,17 (м, 2H), 7,08 - 6,99 (м, 2H), 5,57 (с, 2H), 4,93 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,33 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,87 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,81 - 3,68 (м, 1H), 2,57 - 2,45 (м, 1H), 2,13 (ддд, J = 12,7, 9,0, 7,8 Гц, 1H), 1,89 (tt, J = 8,4, 5,1 Гц, 1H), 0,99 - 0,85 (м, 2H), 0,71 - 0,56 (м, 2H).
69	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,39 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,44 - 7,34 (м, 2H), 7,21 - 7,11 (м, 2H), 6,02 (с, 2H), 4,98 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,34 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,87 (дд, J = 8,5, 6,2 Гц, 1H), 3,81 - 3,70 (м, 1H), 3,46 (с, 3H), 2,55 - 2,51 (м, 1H), 2,20 - 2,05 (м, 1H).
70	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,46 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,42 - 7,36 (м, 4H), 5,57 (с, 2H), 4,35 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,89 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,79 - 3,71 (м, 1H), 2,56 (дд, J = 12,7, 5,2 Гц, 1H), 2,13 (дд, J = 12,7, 8,9 Гц, 1H).
71	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 7,92 (с, 1H), 7,45 - 7,28 (м, 4H), 6,86 (с, 2H), 5,46 (с, 2H), 5,00 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,34 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,88 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,73 (дт, J = 13,6, 6,6 Гц, 1H), 2,56 (ддд, J = 12,5, 7,1, 5,2 Гц, 1H), 2,12 (ддд, J = 12,7, 8,9, 7,7 Гц, 1H).
72	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,58 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,93 (дд, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,51 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,11 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 4,34 (дд, J = 8,6, 7,1 Гц, 1H), 3,96 (дд, J = 8,5, 6,0 Гц, 1H), 3,76 (ддд, J = 13,7, 8,1, 6,0 Гц, 1H), 2,59 (ддд, J = 13,1, 7,5, 5,7 Гц, 1H), 2,44 - 2,32 (м, 1H), 2,36 (с, 3H).
73	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,45 (с, 1H), 7,44 - 7,37 (м, 4H), 5,44 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,36 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 3,91 - 3,88 (м, 1H), 3,76 - 3,74 (м, 1H), 3,59 (с, 2H), 2,87 - 2,82 (м, 2H), 2,61 - 2,52 (м, 1H), 2,34 - 2,27 (с, 2H), 2,17 - 2,06 (м, 1H).

Таблица 2

74	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,93 (с, 1H), 7,88 (д, J= 8,9 Гц, 2H), 7,59 (д, J= 8,5 Гц, 2H), 6,88 (с, 2H), 5,48 (с, 2H), 5,13 (т, J= 7,3 Гц, 1H), 4,38 (дд, J= 8,4, 7,4 Гц, 1H), 3,95 (дд, J= 8,5, 6,2 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,79 – 3,72 (м, 1H), 2,69 – 2,63 (м, 1H), 2,17 (ддд, J= 12,6, 8,7, 7,5 Гц, 1H)
75	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,40 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,45 – 7,35 (м, 2H), 7,22 – 7,11 (м, 2H), 5,41 (с, 2H), 5,00 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,6, 7,4 Гц, 1H), 3,90 (дд, J = 8,5, 6,2 Гц, 1H), 3,83 – 3,72 (м, 1H), 2,57 (ддд, J = 12,3, 7,1, 5,1 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,16 (ддд, J = 12,6, 8,9, 7,7 Гц, 1H).
76	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,55 (с, 1H), 7,54 – 7,23 (м, 5H), 5,60 (с, 2H), 5,01 (т, J= 7,4 Гц, 1H), 4,35 (дд, J= 8,6, 7,4 Гц, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,90 (дд, J= 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,80 – 3,71 (м, 1H), 2,61-2,53 (м, 1H), 2,18-2,09 (м, 1H).
77	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,84 (с, 1H), 8,73 (д, J= 8,1 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,19 (д, J= 8,1 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,42 – 7,34 (м, 4H), 5,61 (с, 2H), 5,00 (т, J= 7,3 Гц, 1H), 4,35 (дд, J= 8,6, 7,4 Гц, 1H), 3,90 (дд, J= 8,6, 6,2 Гц, 1H), 3,81 – 3,71 (м, 1H), 2,62-2,56 (м, 1H), 2,20 – 2,07 (м, 1H).
78	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 7,94 (с, 1H), 7,43 – 7,36 (м, 4H), 6,58 (д, J= 8,2 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 5,02 (т, J= 7,3 Гц, 1H), 4,39-4,33 (м, 1H), 3,91 (дд, J= 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,81-3,71 (м, 1H), 3,63-3,49 (м, 1H), 2,79-2,67 (м, 2H), 2,63 – 2,53 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,20 – 2,10 (м, 4H), 1,98-1,86 (м, 2H), 1,85-1,76 (м, 2H), 1,68-1,52 (м, 2H).
79	-
80	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 7,89 (с, 1H), 7,44 – 7,36 (м, 4H), 5,29 (с, 2H), 5,02 (т, J= 7,3 Гц, 1H), 4,36 (дд, J= 8,5, 7,5 Гц, 1H), 4,18-4,11 (м, 2H), 3,94-3,83 (м, 3H), 3,81 – 3,72 (м, 1H), 2,77-2,72 (м, 2H), 2,72 – 2,65 (м, 1H), 2,63-2,55 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,20 – 2,10 (м, 1H).
81	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,93 (с, 1H), 7,43 – 7,36 (м, 2H), 7,21 – 7,13 (м, 2H), 6,49 (с, 2H), 5,29 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,90 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,82 – 3,72 (м, 1H), 2,57 (ддд, J = 12,3, 7,0, 5,0 Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,16 (ддд, J = 12,7, 8,9, 7,8 Гц, 1H)
82	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 8,66 (с, 1H), 7,81 (дд, J = 9,4, 7,0 Гц, 1H), 7,42 - 7,36 (м, 4H), 7,18 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,02 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,40 - 4,34 (м, 1H), 3,92 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,78 (дт, J = 18,9, 6,9 Гц, 1H), 2,59 (ддд, J = 12,4, 7,1, 5,1 Гц, 1H), 2,21 - 2,09 (м, 1H).
83	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,45 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,32 (д, J= 8,4 Гц, 2H), 5,57 (с, 2H), 5,07 (т, J= 7,1 Гц, 1H), 4,37 (т, J= 7,9 Гц, 1H), 3,98 – 3,86 (м, 4H), 3,80 – 3,69 (м, 1H), 2,67 – 2,56 (м, 1H), 2,23 – 2,10 (м, 1H).
84	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,00 (с, 1H), 7,42 – 7,36 (м, 4H), 6,73 (с, 2H), 5,43 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,5, 7,3 Гц, 1H), 3,91 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,80 – 3,72 (м, 1H), 2,61 – 2,54 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,14 (ддд, J = 12,8, 8,8, 7,5 Гц, 1H).
85	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,00 (с, 1H), 7,43 – 7,37 (м, 2H), 7,20 – 7,13 (м, 2H), 6,73 (с, 2H), 5,43 (с, 2H), 5,00 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,90 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,80 – 3,73 (м, 1H), 2,56 (ддд, J = 12,4, 7,0, 5,1 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,16 (ддд, J = 12,7, 8,9, 7,8 Гц, 1H).
86	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,46 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,90 – 7,84 (м, 2H), 7,58 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,58 (с, 2H), 5,12 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,38 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,99 – 3,90 (м, 4H), 3,81 – 3,70 (м, 1H), 2,65 (ддд, J = 12,6, 7,3, 5,2 Гц, 1H), 2,17 (ддд, J = 12,7, 8,7, 7,5 Гц, 1H)
87	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,08 (с, 1H), 8,07 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,41 - 7,39 (м, 4H), 7,36 (с, 2H), 6,87 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,37 - 4,33 (м, 1H), 3,92 - 3,88 (м, 1H), 3,83 - 3,72 (м, 1H), 2,57 - 2,51 (м, 1H), 2,15 - 2,07 (м, 1H).
88	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,47 (с, 1H), 7,41 - 7,37 (м, 4H), 5,45 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,36 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 3,90 (дд, J = 8,4, 6,0 Гц, 1H), 3,79 - 3,74 (м, 1H), 3,30 (с, 2H), 2,60 - 2,53 (м, 3H), 2,44 - 2,43 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,17 - 2,13 (м, 1H).
89	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,72 (дд, J = 4,6, 1,8 Гц, 1H), 8,25 (дд, J = 8,0, 2,1 Гц, 1H), 7,58 (с, 2H), 7,40 - 7,37 (м, 2H), 7,17 - 7,13 (м, 3H), 5,53 (с, 2H), 4,99 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,35 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 3,88 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,80-3,72 (м, 1H), 2,61-2,51 (м, 1H), 2,16-2,13 (м, 1H).
90	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,35 (с, 1H), 7,44-7,36 (м, 2H), 7,21-7,12 (м, 2H), 5,42 (с, 2H), 5,00 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,91 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,81-

Таблиця 2

	3,75 (м, 1H), 2,60-2,53 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,16 (ддд, J = 12,7, 9,0, 7,9 Гц, 1H)
91	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): 8,21 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,43 - 7,31 (м, 4H), 5,31 (с, 2H), 5,00 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,34 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,89 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,78 - 3,70 (м, 1H), 3,47 - 3,41 (м, 4H), 2,86 - 2,80 (м, 4H), 2,61 - 2,52 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,12 (ддд, J = 12,9, 8,9, 7,8 Гц, 1H). NH та OH є відсутніми в широкому сигналі води в області ~3,3 м.ч.
92	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): 7,98 (с, 1H), 7,42 - 7,33 (м, 4H), 5,31 (с, 2H), 5,00 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,34 (дд, J = 8,5, 7,5 Гц, 1H), 3,90 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,81 - 3,69 (м, 1H), 3,55 - 3,44 (м, 4H), 2,57 (ддд, J = 12,4, 7,0, 5,1 Гц, 1H), 2,45 - 2,39 (м, 4H), 2,36 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,17 - 2,08 (м, 1H).
93	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): 8,34 (с, 1H), 7,41 - 7,33 (м, 4H), 5,41 (с, 2H), 5,00 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,34 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,90 (дд, J = 8,6, 6,2 Гц, 1H), 3,80 - 3,69 (м, 1H), 2,56 (ддд, J = 12,5, 7,1, 5,2 Гц, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,18 - 2,06 (м, 1H).
94	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 7,76 - 7,70 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 8,6, 5,6 Гц, 2H), 7,27 - 7,22 (м, 2H), 7,20 - 7,12 (м, 2H), 6,82 (дд, J = 9,2, 1,2 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,00 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,39 - 4,32 (м, 1H), 3,90 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,77 (дт, J = 13,6, 6,8 Гц, 1H), 2,56 (ддд, J = 10,9, 7,9, 4,4 Гц, 1H), 2,20 - 2,10 (м, 1H).
95	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 8,87 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,71 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 8,7, 5,7 Гц, 2H), 7,16 (т, J = 8,9 Гц, 2H), 5,55 (с, 2H), 4,99 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,39 - 4,32 (м, 1H), 3,89 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,83 - 3,71 (м, 1H), 2,56 (ддд, J = 12,4, 7,0, 5,1 Гц, 1H), 2,20 - 2,09 (м, 1H).
96	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 8,50 (с, 1H), 7,40 - 7,34 (м, 4H), 5,50 (с, 2H), 4,99 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,33 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,88 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,73 (дт, J = 13,8, 6,7 Гц, 1H), 2,55 (ддд, J = 12,5, 7,1, 5,1 Гц, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,12 (ддд, J = 12,7, 8,9, 7,7 Гц, 1H).
97	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): 8,22 (с, 1H), 7,46 - 7,30 (м, 4H), 5,40 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,91 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,83 - 3,70 (м, 1H), 2,58 (ддд, J = 12,5, 7,1, 5,2 Гц, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,43 (с, J = 2,9 Гц, 3H), 2,14 (ддд, J = 12,7, 8,9, 7,7 Гц, 1H).
98	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 7,76 - 7,69 (м, 2H), 7,43 - 7,35 (м, 4H), 7,24 (дд, J = 6,7, 1,5 Гц, 2H), 6,82 (дд, J = 9,2, 1,2 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,91 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,76 (дт, J = 13,5, 6,7 Гц, 1H), 2,58 (ддд, J = 12,5, 7,1, 5,2 Гц, 1H), 2,14 (ддд, J = 12,7, 8,9, 7,7 Гц, 1H).
99	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 8,39 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,43 - 7,37 (м, 4H), 6,33 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,26 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,02 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,37 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,92 (дд, J = 8,5, 6,2 Гц, 1H), 3,82 - 3,75 (м, 1H), 2,59 (ддд, J = 12,5, 7,1, 5,1 Гц, 1H), 2,15 (ддд, J = 12,7, 8,8, 7,7 Гц, 1H).
100	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 7,43 - 7,37 (м, 4H), 7,09 (дд, J = 9,5, 6,5 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 6,29 (дт, J = 6,5, 1,1 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,02 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,37 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,92 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,82 - 3,75 (м, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,59 (ддд, J = 12,5, 7,1, 5,1 Гц, 1H), 2,15 (ддд, J = 12,7, 9,0, 7,8 Гц, 1H).
101	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): 8,00 (с, 1H), 7,43 - 7,27 (м, 4H), 5,32 (с, 2H), 4,99 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,34 (дд, J = 8,5, 7,5 Гц, 1H), 3,89 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,79 - 3,71 (м, 1H), 3,72 - 3,66 (м, 4H), 3,52 - 3,45 (м, 4H), 2,56 (ддд, J = 12,4, 7,0, 5,1 Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,17 - 2,08 (м, 1H).
102	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 9,12 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,42 - 7,37 (м, 4H), 5,03 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,70 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,40 - 4,36 (м, 1H), 3,95 - 3,91 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,77 - 3,73(м, 1H), 2,63 - 2,57(м, 1H), 2,19 - 2,12 (м, 1H).
103	-
104	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,97 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,69 (дд, J = 4,9, 1,0 Гц, 1H), 7,45 - 7,35 (м, 2H), 7,21 - 7,11 (м, 2H), 5,66 (с, 2H), 5,00 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,6, 7,4 Гц, 1H), 3,90 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,83 - 3,72 (м, 1H), 2,83 (д, J = 0,8 Гц, 3H), 2,57 (ддд, J = 12,3, 7,0, 5,0 Гц, 1H), 2,15 (ддд, J = 12,7, 9,0, 7,8 Гц, 1H).
105	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): 7,96 (с, 1H), 7,45 - 7,35 (м, 4H), 5,31 (с, 2H), 5,02 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,92 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,83 - 3,71 (м, 1H), 3,08 (с, 6H), 2,59 (ддд, J = 12,5, 7,1, 5,2 Гц, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,15 (ддд, J = 12,7, 8,9, 7,7 Гц, 1H).
106	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,68 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,44 - 7,35 (м, 2H), 7,16 (т, J = 8,9 Гц, 2H), 7,00 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 5,00 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,39 (с, 3H), 4,35 (дд, J = 8,5, 7,5 Гц, 1H), 3,89 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,81 - 3,71 (м, 1H), 2,56 (ддд, J = 12,4, 7,0,

Таблица 2

	5,1 Гц, 1H), 2,15 (ддд, J = 12,7, 8,9, 7,8 Гц, 1H).
107	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): 8,35 (с, 1H), 7,44 - 7,34 (м, 4H), 5,42 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,91 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,83 - 3,73 (м, 1H), 2,58 (ддд, J = 12,4, 7,0, 5,1 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,19 - 2,08 (м, 1H).
108	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 8,55 (с, 1H), 7,99 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 7,41 - 7,35 (м, 4H), 7,00 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 6,86 (с, 2H), 5,56 (с, 2H), 5,00 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,35 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,89 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,79 - 3,72 (м, 1H), 2,56 (ддд, J = 12,5, 7,1, 5,2 Гц, 1H), 2,13 (ддд, J = 12,7, 8,9, 7,7 Гц, 1H).
109	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,39 (м, 4H), 5,63 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,35 (дд, J = 8,6, 7,4 Гц, 1H), 3,98 - 3,82 (м, 4H), 3,75 (м, 1H), 2,63 - 2,53 (м, 4H), 2,45 (с, 3H), 2,13 (м, 1H).
110	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,46 - 7,33 (м, 4H), 5,64 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,35 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,95 - 3,86 (м, 1H), 3,83 - 3,70 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,66 - 2,51 (м, 1H), 2,14 (м, 1H).
111	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 11,74 (с, 1H), 7,44 - 7,35 (м, 4H), 5,60 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,35 (дд, J = 8,6, 7,4 Гц, 1H), 3,96 - 3,88 (м, 1H), 3,81 - 3,70 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,64 - 2,53 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,14 (м, 1H).
112	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 7,99 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 7,70 (с, 2H), 7,42 - 7,34 (м, 4H), 5,67 (с, 2H), 4,98 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,37 - 4,30 (м, 1H), 3,87 (дд, J = 8,5, 6,2 Гц, 1H), 3,78 - 3,70 (м, 1H), 2,58 - 2,52 (м, 1H), 2,17 - 2,08 (м, 1H).
113	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,40 (м, 4H), 6,81 (с, 2H), 5,57 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,91 (м, 1H), 3,83 - 3,70 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 2,66 - 2,53 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,14 (м, 1H).
114	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,46 - 7,33 (м, 4H), 5,65 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,35 (дд, J = 8,6, 7,4 Гц, 1H), 3,91 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,75 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,61 - 2,53 (м, 1H), 2,14 (м, 1H).
115	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,75 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,44 - 7,34 (м, 4H), 5,57 (с, 2H), 5,02 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,37 (дд, J = 8,6, 7,4 Гц, 1H), 3,93 (дд, J = 8,6, 6,2 Гц, 1H), 3,84 - 3,72 (м, 1H), 2,61 - 2,56 (м, 1H), 2,16 - 2,12 (м, 1H).
116	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,54 (с, 1H), 8,44 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,39 (д, J = 1,1 Гц, 4H), 5,76 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,6, 7,4 Гц, 1H), 4,06 (с, 3H), 3,92 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,82 - 3,72 (м, 1H), 2,64 - 2,55 (м, 1H), 2,20 - 2,08 (м, 1H).
117	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 8,41 (с, 1H), 7,43 - 7,35 (м, 4H), 5,49 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,39 - 4,32 (м, 1H), 3,90 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,80-3,71 (м, 1H), 2,61-2,53 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,19 - 2,09 (м, 1H).
118	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 10,55 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,52 - 7,24 (м, 4H), 5,41 (д, J = 14,2 Гц, 2H), 5,02 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,39 - 4,28 (м, 1H), 3,91 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,76 (дт, J = 13,5, 6,9 Гц, 1H), 2,70 - 2,54 (м, 4H), 2,49 - 2,47 (м, 1H), 2,24 - 2,05 (м, 1H).
119	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,72 (дд, J = 4,6, 2,1 Гц, 1H), 8,25 (дд, J = 7,8, 2,1 Гц, 1H), 7,58 (с, 2H), 7,38 (м, 1H), 7,21 - 7,04 (м, 4H), 5,53 (с, 2H), 5,03 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,5, 7,3 Гц, 1H), 3,90 (дд, J = 8,6, 6,2 Гц, 1H), 3,75 (м, 1H), 2,59 (м, 1H), 2,16 (м, 1H).
120	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): 8,58 (д, J = 0,4 Гц, 1H), 7,47 - 7,32 (м, 4H), 5,94 (с, 2H), 5,03 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,39 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 4,01 (д, J = 0,4 Гц, 3H), 3,95 (дд, J = 8,6, 6,1 Гц, 1H), 3,88 - 3,76 (м, 1H), 2,64 - 2,54 (м, 1H), 2,23 - 2,10 (м, 1H).
121	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 9,68 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,45 - 7,36 (м, 4H), 5,03 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,42-4,34 (м, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,93 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,82-3,72 (м, 1H), 2,65-2,56 (м, 1H), 2,20-2,11 (м, 1H).
122	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,42 (с, 1H), 7,85 - 7,79 (м, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,59 - 7,52 (м, 2H), 5,49 (с, 2H), 5,11 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,38 (дд, J = 8,6, 7,3 Гц, 1H), 3,95 (дд, J = 8,6, 6,2 Гц, 1H), 3,82 - 3,71 (м, 1H), 2,70 - 2,60 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,15 (м, 1H).
123	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 8,14 (с, 1H), 7,42 - 7,32 (м, 4H), 7,00 (с, 2H), 5,74 (с, 2H), 5,07 - 4,94 (м, 1H), 4,41 - 4,29 (м, 1H), 3,88 (дт, J = 18,5, 9,3 Гц, 1H), 3,81 - 3,65 (м, 1H), 3,43 - 3,38 (м, 3H), 2,56 (ддд, J = 12,4, 7,1, 5,2 Гц, 1H), 2,19 - 2,07 (м, 1H).
124	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 8,66 (с, 1H), 7,89 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 7,43 - 7,36 (м, 4H), 6,41 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,35 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,90 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,80 - 3,72 (м, 1H), 2,57 (ддд, J = 12,5, 7,1, 5,2 Гц, 1H), 2,18 - 2,10 (м, 1H).

Таблица 2

125	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,95 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 7,42 - 7,36 (м, 1H), 7,22 - 7,15 (м, 2H), 7,15 - 7,05 (м, 1H), 6,90 (с, 2H), 5,47 (с, 2H), 5,04 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,5, 7,3 Гц, 1H), 3,91 (дд, J = 8,5, 6,2 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,81 - 3,71 (м, 1H), 2,63 - 2,56 (м, 1H), 2,20 - 2,13 (м, 1H).
126	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 8,50 (с, 1H), 8,34 (с, 2H), 7,43 - 7,37 (м, 2H), 7,19 - 7,13 (м, 2H), 5,51 (с, 2H), 4,99 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,35 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,89 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,77 (ддд, J = 18,7, 7,9, 5,7 Гц, 1H), 2,55 (ддд, J = 12,3, 7,0, 5,1 Гц, 1H), 2,15 (ддд, J = 12,7, 8,9, 7,8 Гц, 1H).
127	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,95 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,22 - 7,15 (м, 2H), 7,15 - 7,05 (м, 1H), 6,90 (с, 2H), 5,47 (с, 2H), 5,04 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,5, 7,3 Гц, 1H), 3,91 (дд, J = 8,5, 6,2 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,81 - 3,71 (м, 1H), 2,60 (м, 1H), 2,17 (м, 1H).
128	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 7,54 - 7,52 (м, 1H), 7,43 - 7,37 (м, 4H), 7,11 (с, 2H), 5,39 (с, 2H), 5,02 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,39 - 4,33 (м, 1H), 3,90 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,80 - 3,72 (м, 1H), 2,61 - 2,54 (м, 1H), 2,19 - 2,10 (м, 1H), 1,80 (д, J = 0,9 Гц, 3H).
129	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 8,50 (с, 1H), 8,33 (с, 2H), 7,43 - 7,35 (м, 4H), 5,51 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,39 - 4,32 (м, 1H), 3,90 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,83 - 3,70 (м, 1H), 2,57 (ддд, J = 12,6, 7,1, 5,3 Гц, 1H), 2,20 - 2,08 (м, 1H).
130	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): 8,53 (дд, J = 4,8, 1,9 Гц, 1H), 8,28 (дд, J = 7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,68 (ушир.с, 2H), 7,42 - 7,35 (м, 2H), 7,33 (дд, J = 7,6, 4,8 Гц, 1H), 7,20 - 7,11 (м, 2H), 5,79 (с, 2H), 4,98 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,33 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,86 (дд, J = 8,5, 6,2 Гц, 1H), 3,80 - 3,67 (м, 1H), 2,56 - 2,52 (м, 1H), 2,19 - 2,07 (м, 1H).
131	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,52 (с, 1H), 7,45-7,35 (м, 4H), 5,85 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,37-4,33 (м, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,92-3,89 (м, 1H), 3,86-3,72 (м, 1H), 2,60-2,53 (м, 1H), 2,20-2,06 (м, 1H).
132	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,45 - 7,35 (м, 4H), 5,58 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,36 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,91 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,76 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 2,61 - 2,56 (м, 1H), 2,17 - 2,12 (м, 1H).
133	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): 8,48 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,46 (с, 2H), 7,43 - 7,36 (м, 2H), 7,20 - 7,12 (м, 2H), 6,93 (дд, J = 4,8, 0,8 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,00 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,89 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,81 - 3,72 (м, 1H), 2,64 (д, J = 0,5 Гц, 3H), 2,56 (ддд, J = 12,4, 7,0, 5,1 Гц, 1H), 2,15 (ддд, J = 12,7, 8,9, 7,8 Гц, 1H).
134	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) 8,48 (с, 1H, протон формиата), 8,32 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,61 (с, 2H), 7,43 - 7,33 (м, 4H), 7,14 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 4,99 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,33 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,86 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,79 - 3,67 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,54 (ддд, J = 8,9, 7,1, 3,4 Гц, 1H), 2,12 (ддд, J = 12,7, 8,9, 7,7 Гц, 1H).
135	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) 8,48 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,48 (с, 2H), 7,41 - 7,35 (м, 4H), 6,94 - 6,90 (м, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,35 (дд, J = 8,5, 7,5 Гц, 1H), 3,90 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,81 - 3,70 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,58 (ддд, J = 12,5, 7,1, 5,2 Гц, 1H), 2,14 (ддд, J = 12,7, 8,8, 7,7 Гц, 1H).
136	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,95 (с, 1H), 7,72 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,59 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,91 (с, 2H), 5,49 (с, 2H), 5,13 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,45 - 4,34 (м, 1H), 3,95 (дд, J = 8,5, 6,2 Гц, 1H), 3,84 (с, 4H), 2,61 - 2,56 (м, 1H), 2,17 - 2,12 (м, 1H).
137	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 8,16 (с, 1H), 7,40 - 7,34 (м, 2H), 7,17 - 7,10 (м, 2H), 5,61 (с, 2H), 4,97 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,32 (дд, J = 8,5, 7,5 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,87 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,78 - 3,68 (м, 1H), 2,57 (д, J = 3,8 Гц, 3H), 2,53 (ддд, J = 10,1, 7,7, 4,2 Гц, 1H), 2,12 (ддд, J = 12,7, 8,9, 7,8 Гц, 1H).
138	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): 8,22 (с, 1H), 7,98-7,96 (м, 1H), 7,76-7,72 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,58-7,55 (м, 1H), 7,21-7,13 (м, 1H), 5,49 (с, 2H), 5,27 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,51 (дд, J = 8,7, 7,4 Гц, 1H), 4,13 (дд, J = 8,7, 6,3 Гц, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,88 - 3,79 (м, 1H), 2,80 - 2,72 (м, 1H), 2,47-2,44 (м, 3H), 2,37 - 2,28 (м, 1H).
139	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 13,01 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,72 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,50-7,47 (м, 1H), 7,11-7,07 (м, 1H), 5,49 (с, 2H), 5,14 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,41 (дд, J = 8,5, 7,3 Гц, 1H), 3,95 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,85-3,76 (м, 1H), 2,68-2,59 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,27-2,17 (м, 1H).
140	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,89 (с, 1H), 7,44 - 7,35 (м, 4H), 5,74 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,44 (с, 3H), 4,36 (дд, J = 8,6, 7,4 Гц, 1H), 3,91 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,82 - 3,71 (м, 1H), 2,61 - 2,56 (м, 1H), 2,20 - 2,05 (м, 1H).
141	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆): чистый продукт, 8,54 (с, 1H), 7,45 - 7,30 (м, 4H), 6,00 (с, 2H),

Таблица 2

	5,01 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,91 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,80 - 3,71 (м, 1H), 2,58 (ддд, J = 12,6, 7,1, 5,2 Гц, 1H), 2,14 (ддд, J = 12,7, 8,9, 7,7 Гц, 1H).
142	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 9,35 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,15 - 8,13 (м, 1H), 8,04 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,51 (дд, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,17 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,43 - 4,38 (м, 1H), 3,94 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,85 - 3,77 (м, 1H), 2,67 - 2,60 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,27 - 2,19 (м, 1H).
143	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 7,75 (с, 1H), 7,44 - 7,36 (м, 2H), 7,21 - 7,12 (м, 2H), 7,10 (с, 2H), 5,48 (с, 2H), 5,00 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,41 - 4,31 (м, 1H), 3,90 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,82 - 3,72 (м, 1H), 2,62-2,51 (м, 1H), 2,21 - 2,10 (м, 1H).
144	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,93 (с, 1H), 7,45 - 7,35 (м, 2H), 7,21 - 7,11 (м, 2H), 6,87 (с, 2H), 5,48 (с, 2H), 5,00 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,35 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,89 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,81 - 3,70 (м, 1H), 2,56 (ддд, J = 12,3, 7,0, 5,0 Гц, 1H), 2,15 (ддд, J = 12,7, 9,0, 7,7 Гц, 1H).
145	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,15 (с, 1H), 7,43 - 7,35 (м, 2H), 7,21 - 7,11 (м, 2H), 6,23 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 5,44 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 4,99 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,77 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 4,35 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 3,89 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,77 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 2,15 (с, 4H), 1,23 (с, 1H).
146	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 9,68 (с, 2H), 7,96 (с, 1H), 7,40 (д, J = 1,7 Гц, 4H), 5,64 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,40 - 4,29 (м, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,91 (дд, J = 8,6, 6,2 Гц, 1H), 3,83 - 3,73 (м, 1H), 3,34 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 2,72 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 2,61 - 2,55 (м, 1H), 2,21 - 2,09 (м, 1H).
147	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 9,03 (дд, J = 4,6, 2,0 Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,57 (дд, J = 7,9, 2,0 Гц, 1H), 7,63 (дд, J = 7,9, 4,6 Гц, 1H), 7,43 - 7,35 (м, 2H), 7,19-7,12 (м, 2H), 5,60 (с, 2H), 4,99 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,35 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 3,88 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,82 - 3,72 (м, 1H), 2,60 - 2,51 (м, 1H), 2,19-2,10 (м, 1H).
148	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,58 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,93 (дд, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,51 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,11 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 4,34 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 3,96 (дд, J = 8,5, 6,0 Гц, 1H), 3,76 (ддд, J = 13,6, 8,0, 6,0 Гц, 1H), 2,59 (ддд, J = 13,1, 7,6, 5,8 Гц, 1H), 2,44 - 2,32 (м, 1H), 2,36 (с, 3H).
149	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): 7,88 (с, 1H), 7,42 - 7,36 (м, 4H), 7,34 (с, 2H), 5,49 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,35 (дд, J = 8,4, 7,4 Гц, 1H), 3,90 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,80 - 3,69 (м, 1H), 2,57 (ддд, J = 12,5, 7,1, 5,2 Гц, 1H), 2,19 - 2,07 (м, 1H).
150	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 7,57 (с, 1H), 7,43 - 7,35 (м, 4H), 6,78 (с, 2H), 5,50 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,35 (дд, J = 8,5, 7,4 Гц, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,90 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,81 - 3,69 (м, 1H), 2,62-2,53 (м, 1H), 2,20-2,09(м, 1H).
151	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 8,34 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,44 - 7,33 (м, 4H), 5,59 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,38-4,32 (м, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,93-3,87(м, 1H), 3,80-3,71 (м, 1H), 2,63 - 2,53 (м, 1H), 2,19-2,08 (м, 1H).
152	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 7,43 - 7,35 (м, 4H), 6,83 (с, 2H), 5,46 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,39 - 4,32 (м, 1H), 3,90 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,79 - 3,69 (м, 1H), 2,61-2,53 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,18 - 2,09 (м, 1H)
153	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,59 (с, 1H), 7,42 - 7,37 (м, 4H), 5,60 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,38 - 4,34 (м, 1H), 3,93 - 3,89 (м, 1H), 3,80 - 3,73 (м, 1H), 3,39 (с, 3H), 2,61 - 2,54 (м, 1H), 2,18 - 2,10 (м, 1H).
154	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 9,47 (с, 1H), 7,52 (с, 2H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,19-7,12 (м, 2H), 5,52 (с, 2H), 5,00 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 4,38 - 4,32 (м, 1H), 3,89 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,81 - 3,72 (м, 1H), 2,59 - 2,52 (м, 1H), 2,20 - 2,11 (м, 1H).
155	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,83 (дд, J = 5,0, 1,4 Гц, 1H), 7,46 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,43 - 7,33 (м, 4H), 7,01 (дд, J = 7,7, 5,0 Гц, 1H), 6,98 (с, 2H), 5,65 (с, 2H), 5,00 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,34 (дд, J = 8,5, 7,3 Гц, 1H), 3,88 (дд, J = 8,5, 6,2 Гц, 1H), 3,80 - 3,68 (м, 1H), 2,61 - 2,51 (м, 1H), 2,12 (ддд, J = 12,7, 8,9, 7,6 Гц, 1H).
156	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,41 - 7,36 (м, 4H), 7,30 (с, 2H), 5,50 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,37 - 4,33 (м, 1H), 4,23 (с, 3H), 3,91 - 3,87 (м, 1H), 3,78 - 3,73 (м, 1H), 2,60 - 2,54 (м, 1H), 2,17 - 2,10 (м, 1H).
157	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 8,14 (с, 1H), 7,39 (дд, J = 8,5, 5,6 Гц, 2H), 7,16 (т, J = 8,9 Гц, 2H), 7,00 (с, 2H), 5,74 (с, 2H), 4,99 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,39 - 4,31 (м, 1H), 3,88 (дд, J = 8,5, 6,2 Гц,

Таблиця 2

	1H), 3,80 - 3,71 (м, 1H), 3,40 (с, 3H), 2,58 - 2,51 (м, 1H), 2,19 - 2,10 (м, 1H).
158	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 9,47 (с, 1H), 7,52 (с, 2H), 7,43 - 7,35 (м, 4H), 5,52 (с, 2H), 5,01 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,39 - 4,32 (м, 1H), 3,90 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 3,81 - 3,71 (м, 1H), 2,61-2,53 (м, 1H), 2,19 - 2,09 (м, 1H).

Визначення значення IC₅₀ сполук, які розглядаються

IC₅₀ (ефективна концентрація) сполук в ділянці каналів TRPA1 людини визначали, використовуючи прилад FLIPR Tetra. Клітини CHO, які експресують TRPA1, висівали в 384-луночні планшети, інкубували протягом ночі при температурі 37°C та завантажували індикаторний барвник компанії BD для кальцію спочатку протягом 1 год. при температурі 37°C, потім протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. Аналітичний буфер являв собою збалансований сольовий розчин Хенкса (HBSS), що містить 20 м HEPES (значення pH доводили до 7,4) з 0,02% BSA.

Після завантаження барвника та охолодження планшета в лунки додавали сполуки, використовуючи FLIPR Tetra. Далі планшети, що містять сполуки, інкубували протягом 10 хвилин або 90 хвилин при кімнатній температурі перед додаванням агоніста. Після інкубували додавали коричневий альдегід (75) в концентрації приблизно EC₈₀ для активації каналів та вимірювали блокування індукованого коричневого альдегідом притоку кальцію.

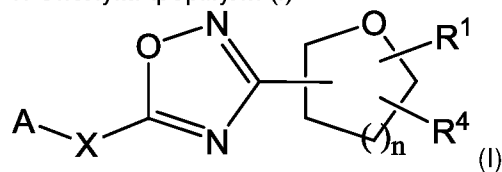
Результати IC₅₀ відповідали стандартній функції Хілла, зберігаючи коефіцієнт Хілла (n) фіксованим на рівні 1,5. Фіксація коефіцієнта Хілла зазвичай знижує варіабельність визначення IC₅₀. Результати IC₅₀ вивчали незалежно один від одного, щоб переконатися, що точки MIN та MAX встановлені правильно до перевірки результатів.

Результати IC₅₀ (hTRPA1 IC₅₀ (мікромолярний)), отримані для сполук за представленим розкриттям, є наведеними вище в Таблиці 1, де "hTRPA1" стосується hTRPA1 CHO Ca²⁺ MAX EVO (IC₅₀).

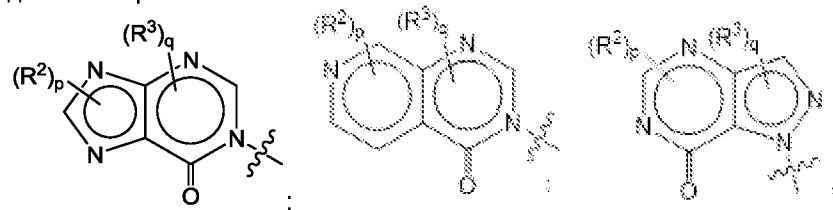
В даному детальному описі використані приклади, що дозволяють розкрити винахід, в тому числі його переважний варіант здійснення, а також дають можливість будь-якому фахівцеві в даній галузі техніки застосувати винахід на практиці, включаючи виготовлення та використання будь-яких пристроїв або систем та здійснення будь-яких включених способів. Патентоздатний обсяг винаходу визначається Формулою винаходу та може включати в себе інші приклади, з якими можуть зіткнутися фахівці в даній галузі техніки. Мається на увазі, що такі інші приклади знаходяться в межах обсягу даної Формули винаходу, якщо вони мають структурні елементи, що не відрізняються від буквального формулювання Формули винаходу, або якщо вони включають еквівалентні структурні елементи, що несуттєво відрізняються від буквального формулювання Формули винаходу.

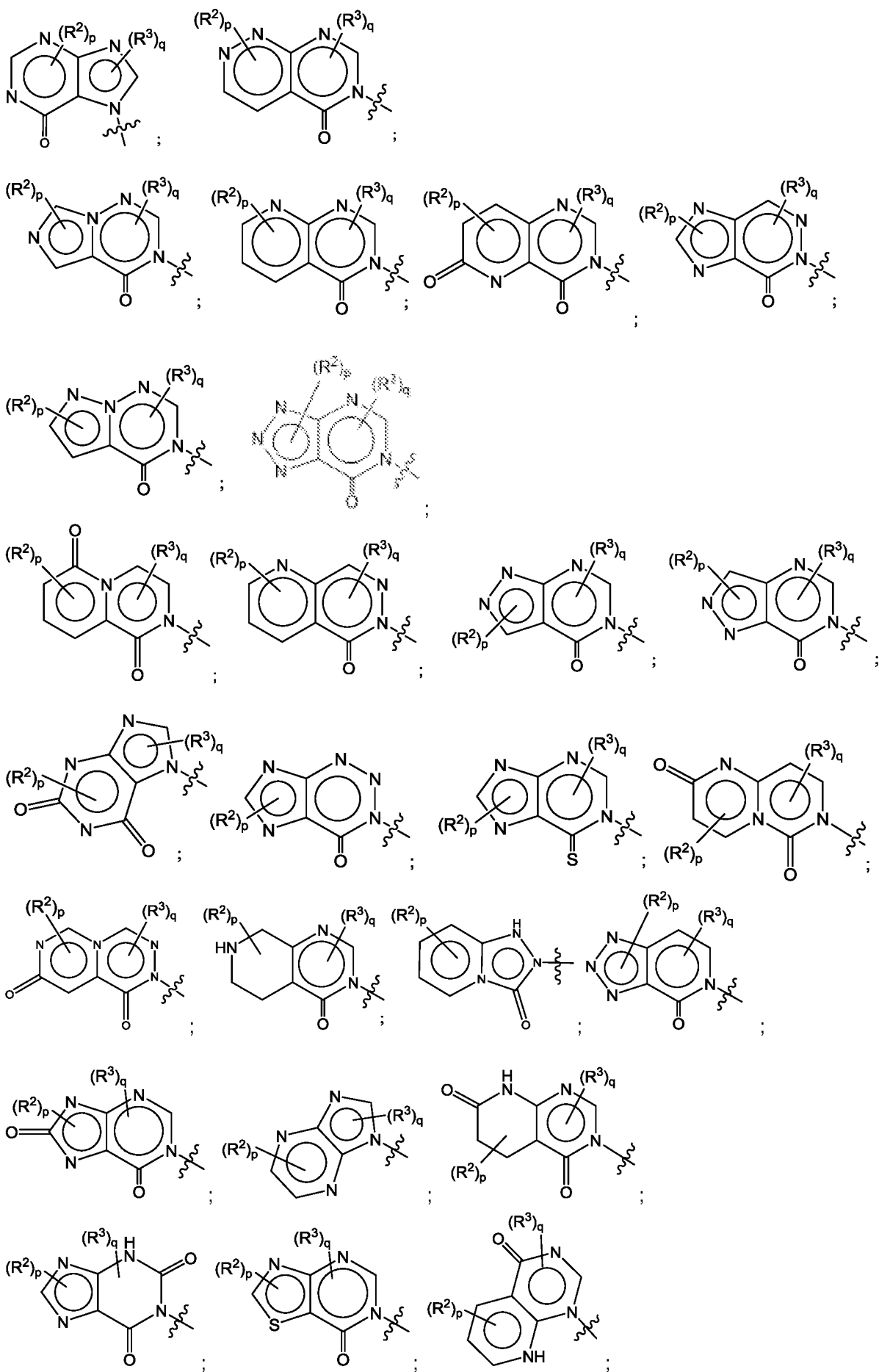
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

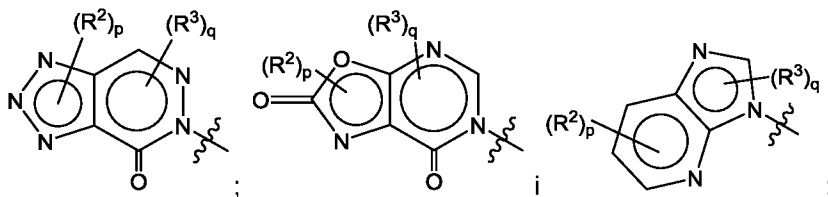
1. Сполука формули (I)



або її фармацевтично прийнятна сіль,
де А є вибраним з:







X являє собою метилен;

R¹ являє собою H або C₁₋₃алкіл;

кожен R² незалежно являє собою: H; D; -C₁₋₄алкіл; -C₁₋₄галогеналкіл; C₁₋₄алкокси; -CN, галоген; -C(O)NH₂ або NR¹⁴R¹⁵;

кожен R³ незалежно являє собою: H; D; -C₁₋₄алкіл; -CN; NR¹⁴R¹⁵; або галоген;

R⁴ являє собою феніл, незаміщений або заміщений 1-3 замісниками, вибраними з галогену, -CN, -C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, незаміщений C₃₋₆циклоалкіл, C₁₋₄галогеналкіл, C₁₋₄галогеналкокси, пентафторсульфаніл, або незаміщений феніл; гетероарил, незаміщений або заміщений одним замісником, вибраним з галогену і C₁₋₄алкілу, де гетероарил вибраний з піридину, бензотіазолу, індазолу; або незаміщений нафтил;

або R¹ та R⁴ разом можуть утворювати незаміщений C₃₋₆циклоалкіл, анельований з незаміщеним фенілом;

n дорівнює 1;

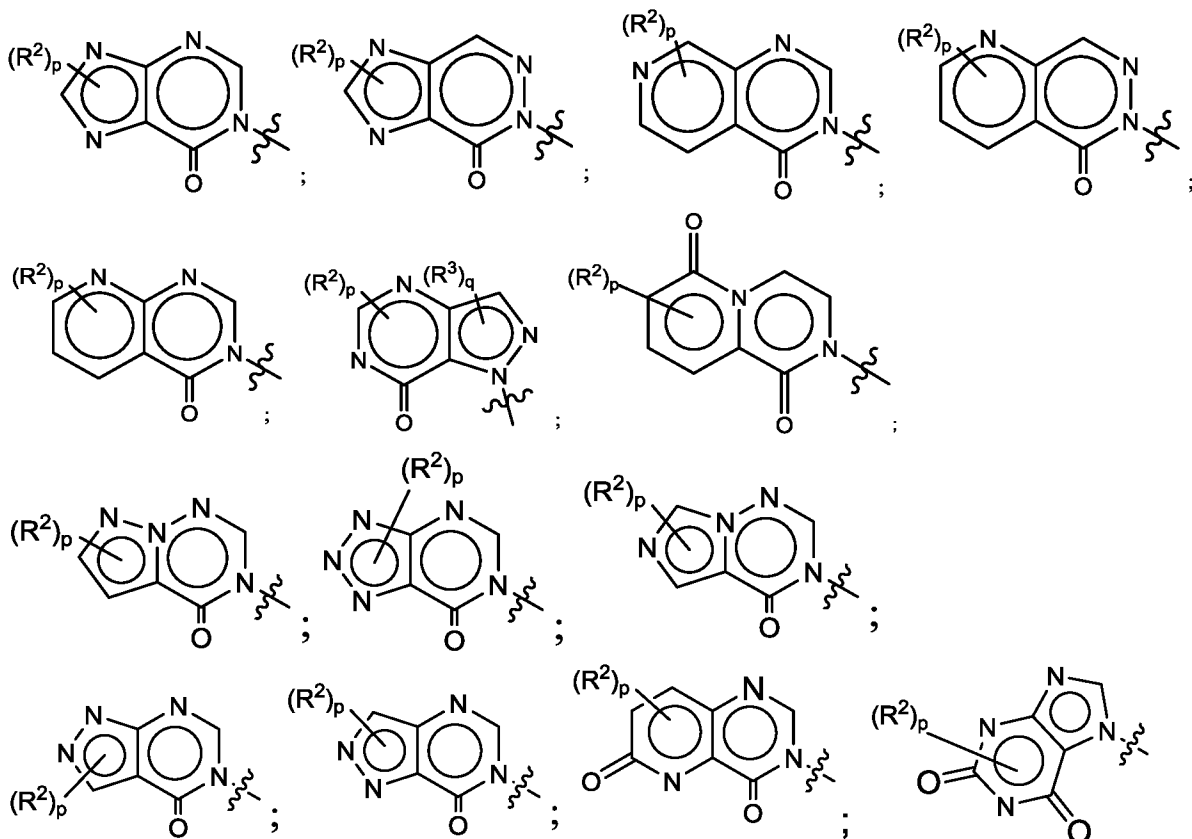
15 r дорівнює 0, 1 або 2;

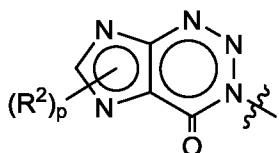
q дорівнює 0 або 1;

R¹⁴ та R¹⁵ незалежно один від одного являють собою: H; -C₁₋₄алкіл, незаміщений або заміщений одним піридином; 3-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один атом азоту, незаміщений або заміщений C₁₋₄алкілом;

20 або R¹⁴ та R¹⁵ разом з атомом N, до яких вони є приєднаними можуть утворювати 4-6-членне кільце, що необов'язково включає один додатковий гетероатом, вибраний з O та N, де утворене кільце є незаміщеним або заміщеним C₁₋₄алкілом, де C₁₋₄алкіл є незаміщеним або заміщеним NH₂.

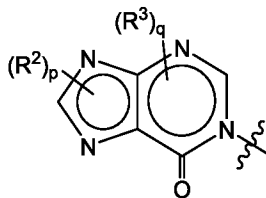
2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де A являє собою:





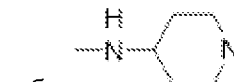
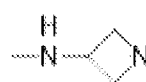
або

3. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де А являє собою:



4. Сполука за будь-яким з пп. 1, 2 або 3 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожен R²

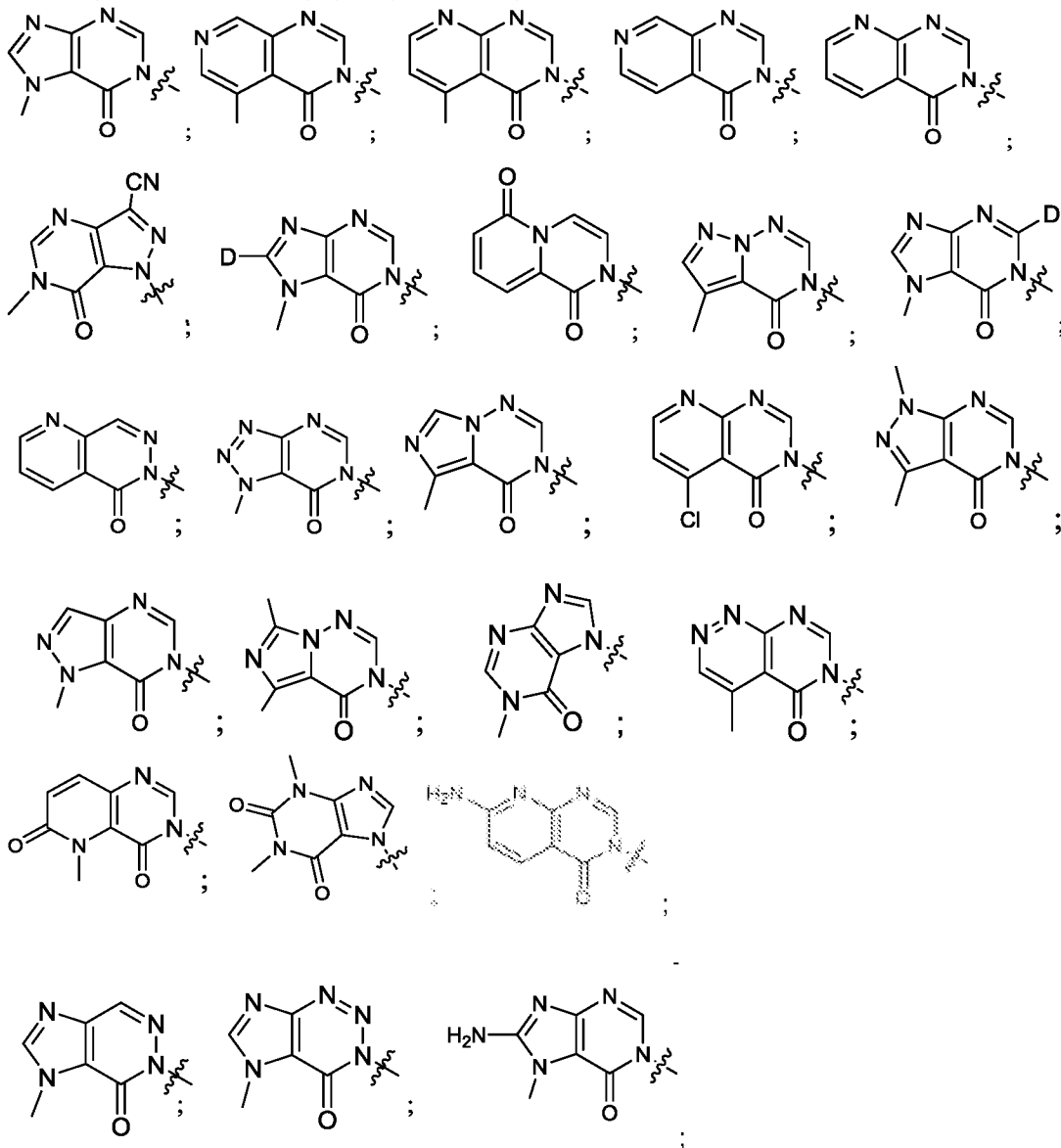
5 незалежно являє собою; H; -CH₃; -CN; -галоген; -NH₂; C(O)NH₂; р дорівнює 0 або 1.



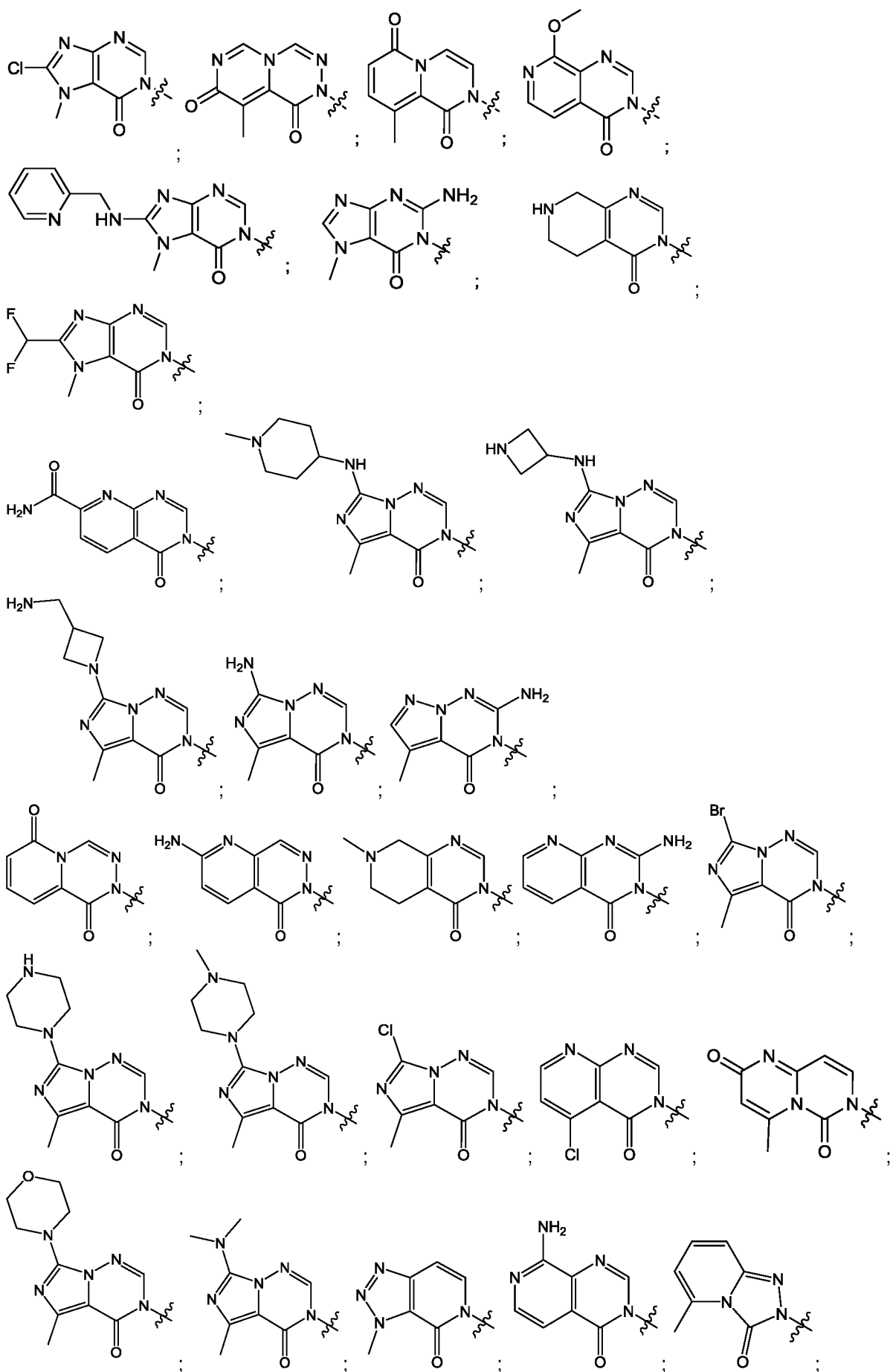
або

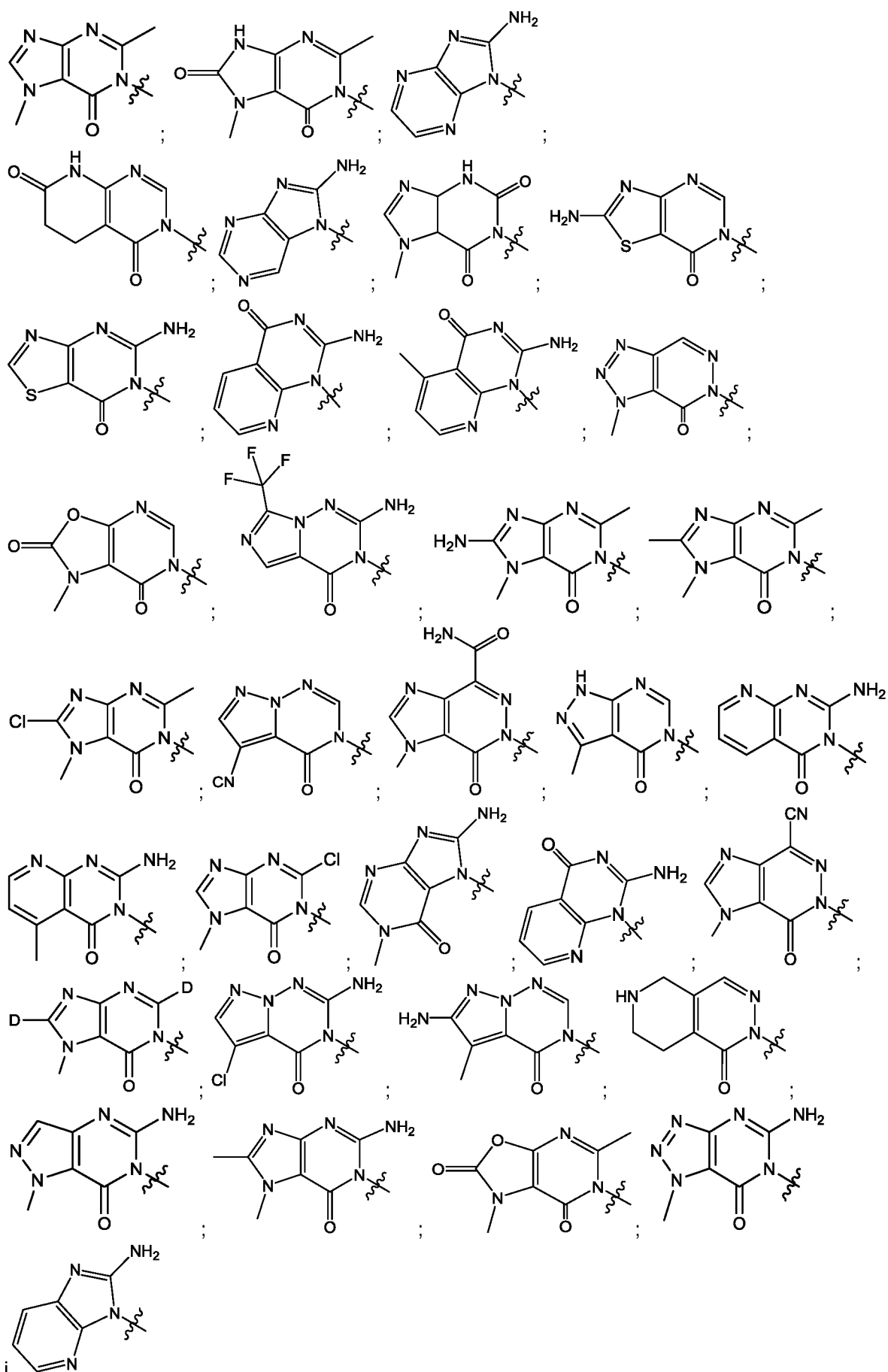
i

5. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де А являє собою:

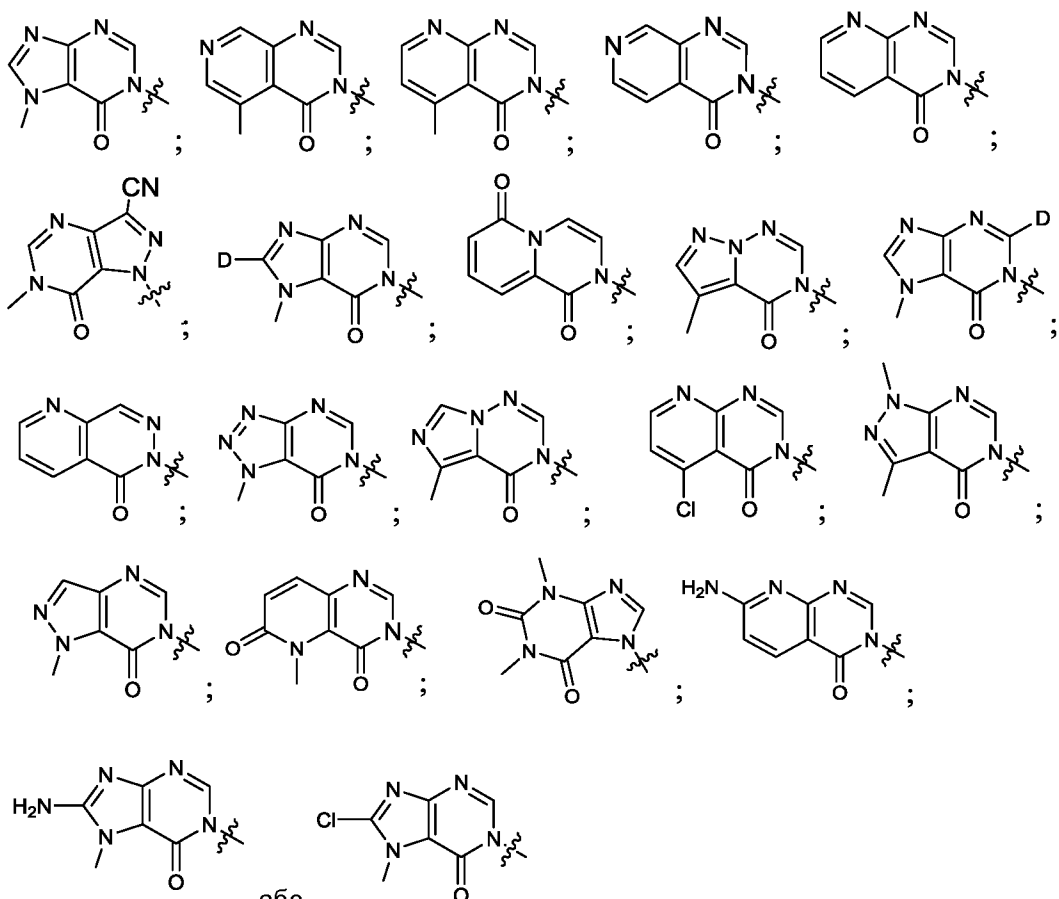


10

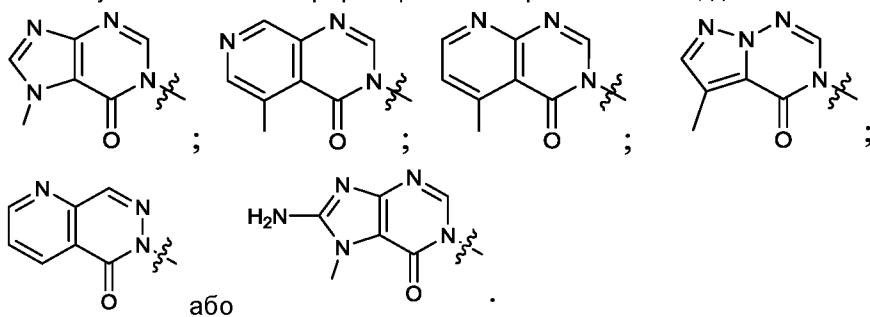




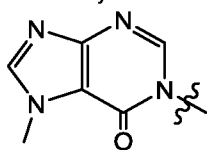
10 6. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де А являє собою:



7. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де А являє собою:

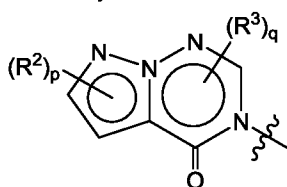


8. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де А являє собою:

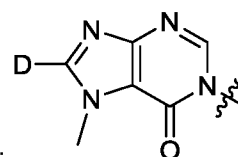


10

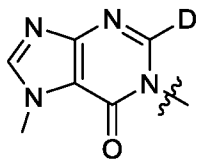
9. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де А являє собою:



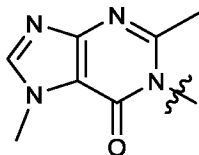
10. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де А являє собою:



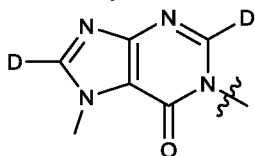
11. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де А являє собою:



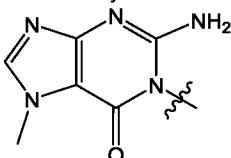
12. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де А являє собою:



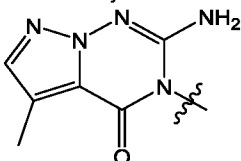
5 13. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де А являє собою:



14. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де А являє собою:



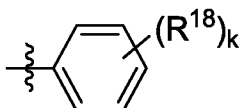
15. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де А являє собою:



10

16. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Х являє собою метилен.

17. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R⁴ являє собою:



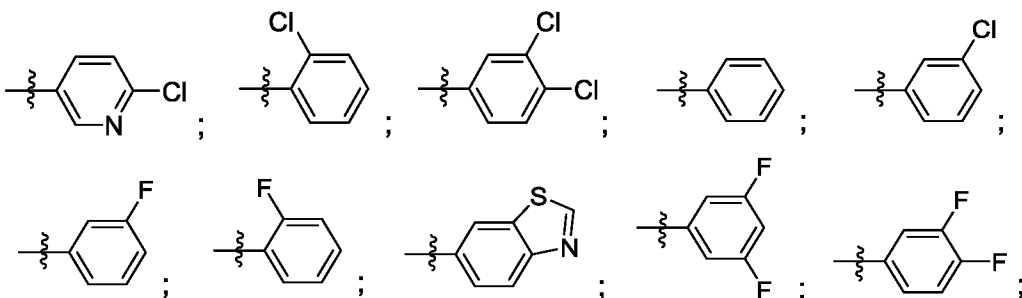
де:

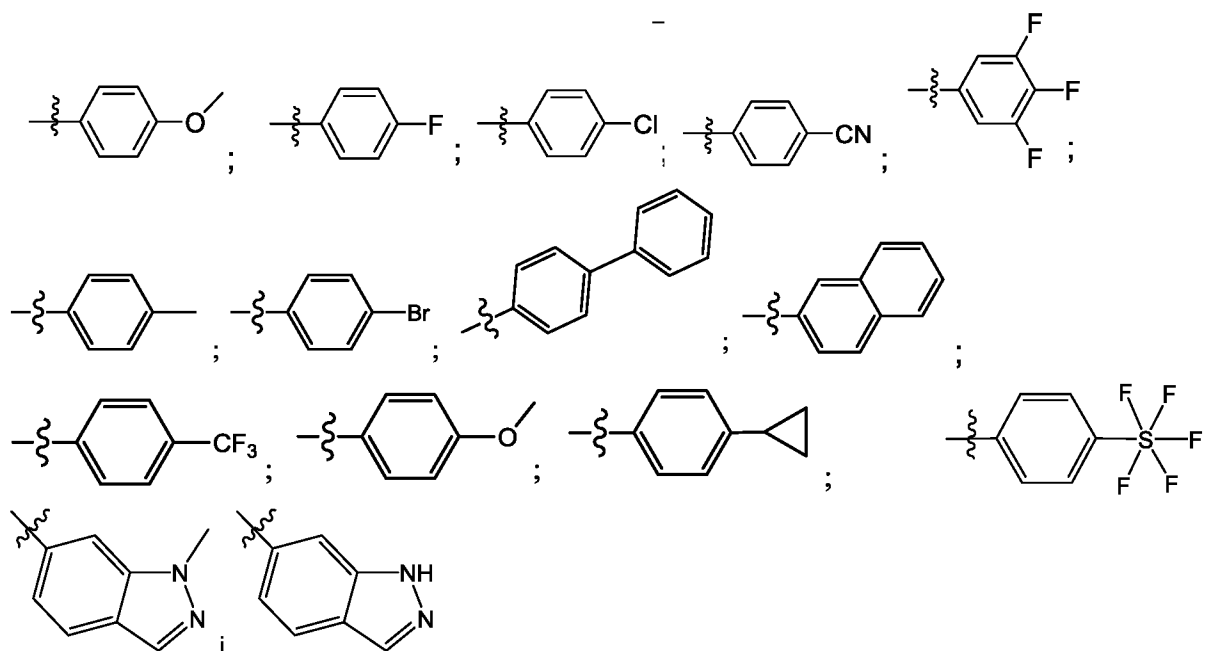
15 кожен R¹⁸ незалежно є вибраним з Н, галогену, -С₁₋₄алкілу, -С₁₋₄галогеналкілу, -CN, С₁₋₄галогеналкокси, С₁₋₄алкокси, -SF₅, незаміщеного С₃₋₆циклоалкілу, незаміщеного фенілу; і k дорівнює від 0 до 3.

18. Сполука за п. 17 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожен R¹⁸ незалежно являє собою: Н; Cl; -OCHF₂; -OCF₃; -OCH₃ або -CN.

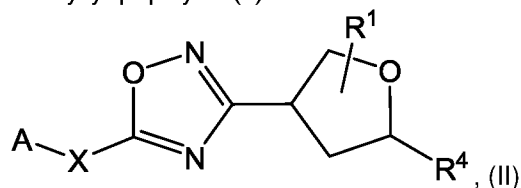
20 19. Сполука за п. 17 або 18 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожен R¹⁸ незалежно являє собою фтор або хлор.

20. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R⁴ являє собою:



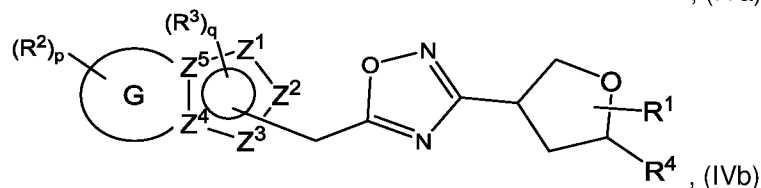
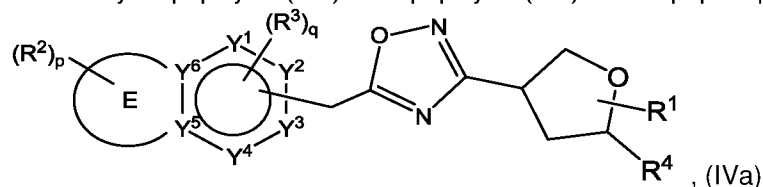


- 5 21. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука формули (I) являє собою сполуку формули (II):



де A, X, R¹, R² є такими, як визначено у п. 1.

22. Сполука формули (IVa) або формули (IVb) або її фармацевтично прийнятна сіль:



де:

Е являє собою п'ятичленне або шестичленне гетероарильне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з S, O, N, в якому один кільцевий атом вуглецю, необов'язково заміщений оксогрупою;

Г являє собою шестичленне гетероарильне кільце, що містить 1-2 гетероатоми N, що має один кільцевий атом вуглецю, заміщений оксогрупою;

від одного до трьох з Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵ та Y⁶ являють собою азот, а останні Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵ та Y⁶ є вуглецем, при цьому один з Y¹, Y², Y³ та Y⁴ може являти собою C(O)- або -C(S)-;

один або два з Z¹, Z², Z³, Z⁴ та Z⁵ являють собою азот, та останні Z¹, Z², Z³, Z⁴ та Z⁵ є вуглецем;

R¹ являє собою: H або C₁₋₃алкіл;

кожен R² незалежно являє собою: H; D; -C₁₋₄алкіл; -C₁₋₄галогеналкіл; -CN; галоген; C₁₋₄алкокси; або NR¹⁴R¹⁵;

кожен R³ незалежно являє собою: H; D; -C₁₋₄алкіл; -CN; галоген; або NR¹⁴R¹⁵;

R⁴ являє собою феніл, незаміщений або заміщений 1-3 замісниками, вибраними з галогену, -CN, -C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, незаміщений C₃₋₆циклоалкіл, C₁₋₄галогеналкіл, C₁₋₄галогеналкокси,

пентафтрсульфаніл, або незаміщений феніл; гетероарил, незаміщений або заміщений одним замісником, вибраним з галогену і C_{1-4} алкілу, де гетероарил вибраний з піридину, бензотіазолу, індазолу; або незаміщений нафтил;

або R^1 та R^4 разом можуть утворювати незаміщений C_{3-6} циклоалкіл, анельований з незаміщеним фенілом;

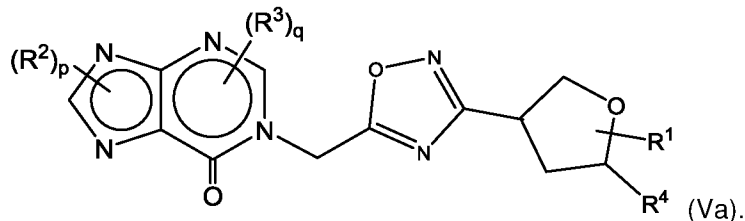
r дорівнює 0, 1 або 2;

q дорівнює 0 або 1;

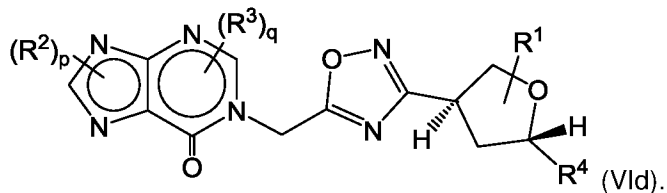
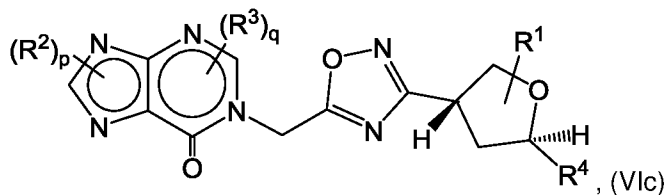
R^{14} та R^{15} незалежно один від одного являють собою: H; $-C_{1-4}$ алкіл, незаміщений або заміщений одним піридином; 3-6-членний гетероциклоалкіл, що містить один атом азоту, незаміщений або заміщений C_{1-4} алкілом;

або R^{14} та R^{15} разом з атомом N, до яких вони є приєднаними можуть утворювати 4-6-членне кільце, що необов'язково включає один додатковий гетероатом, вибраний з O та N, де утворене кільце є незаміщеним або заміщеним C_{1-4} алкілом, де C_{1-4} алкіл є незаміщеним або заміщеним NH_2 .

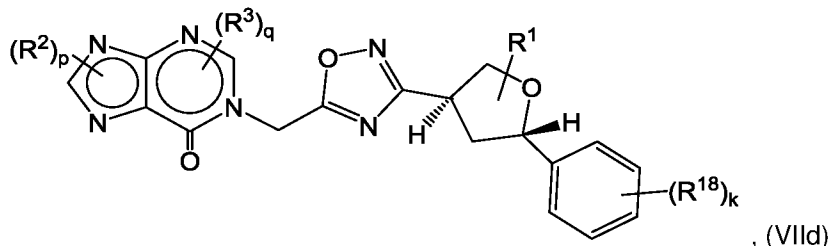
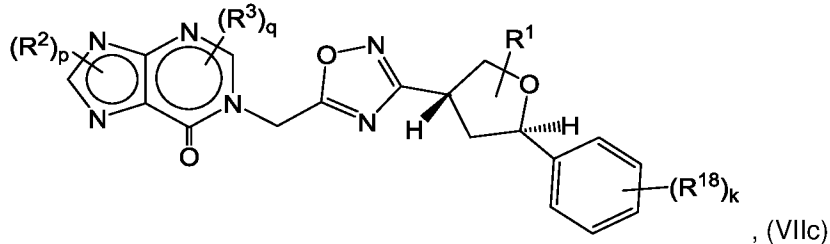
23. Сполука за п. 22 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука формули (I) являє собою сполуку формули (Va):



24. Сполука за п. 23 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука являє собою сполуку формули (VIc) або сполуку формули (VId):



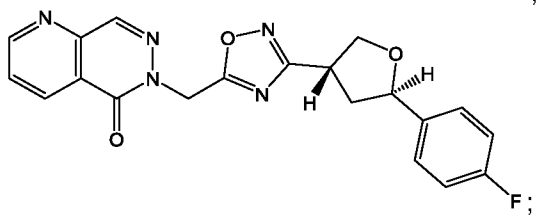
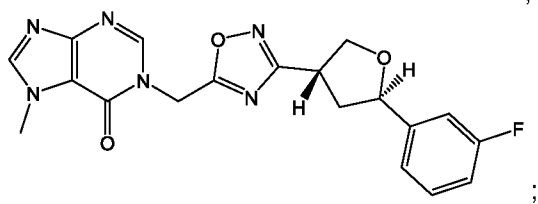
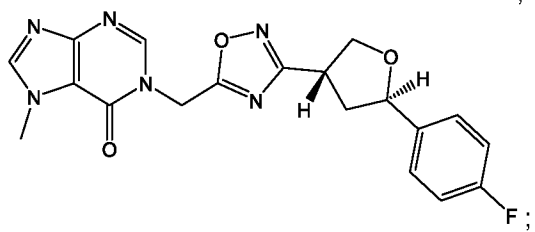
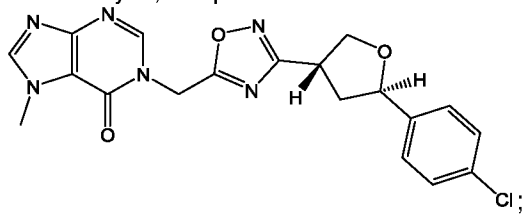
25. Сполука за п. 23 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука являє собою сполуку формули (VIIc) або сполуку формули (VIId):



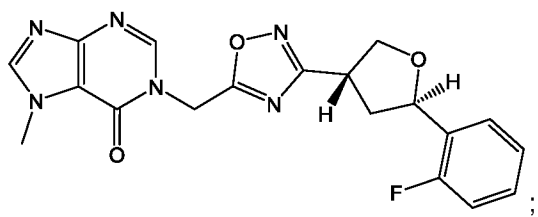
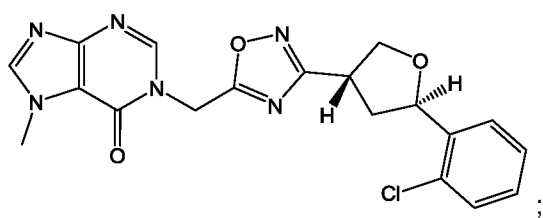
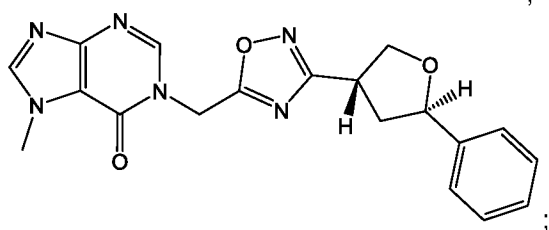
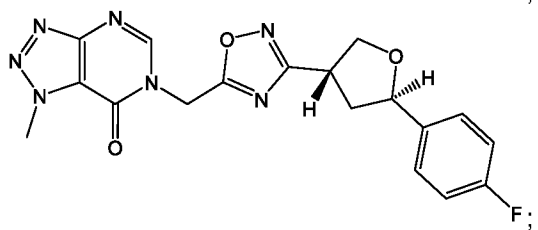
де:

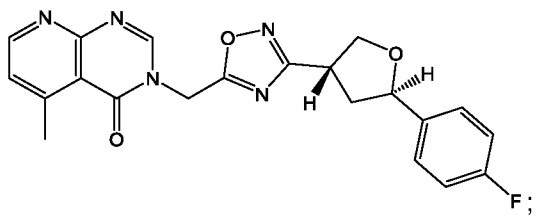
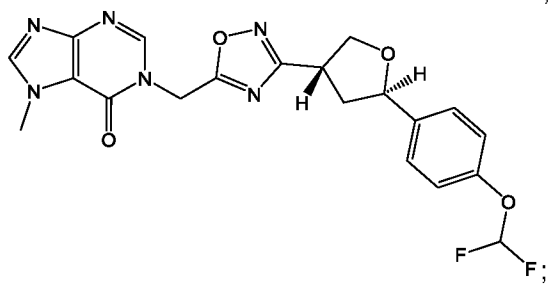
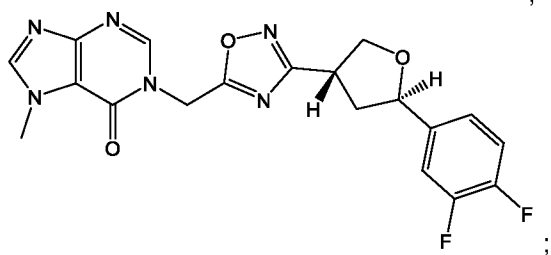
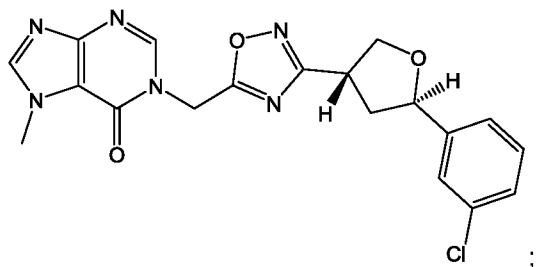
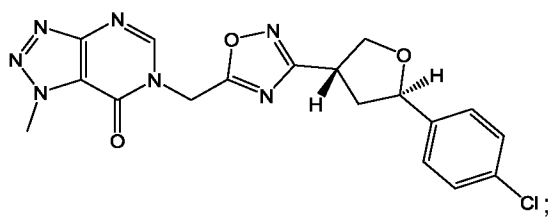
кожен R^{18} є незалежно вибраним з H, галогену, $-C_{1-4}$ алкілу, $-C_{1-4}$ галогеналкілу, $-CN$, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} алкокси, $-SF_5$, незаміщеного C_{3-6} циклоалкілу, незаміщеного фенілу; і k дорівнює від 0 до 3.

26. Сполука, вибрана з:

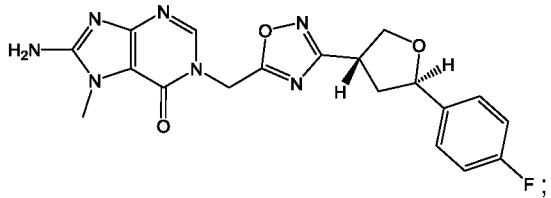
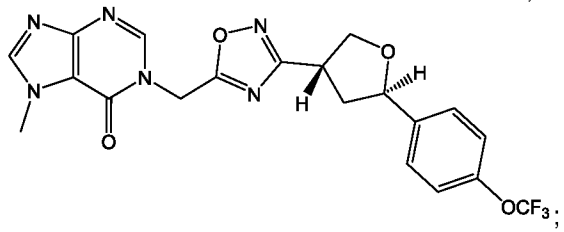


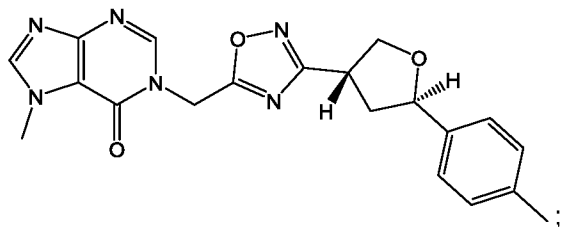
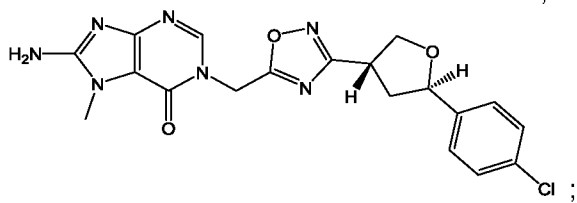
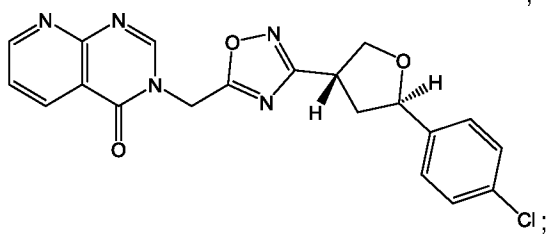
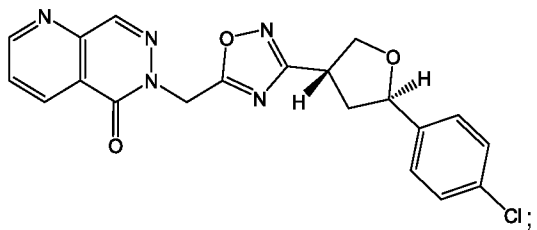
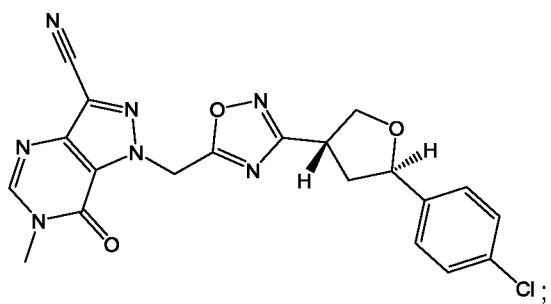
5



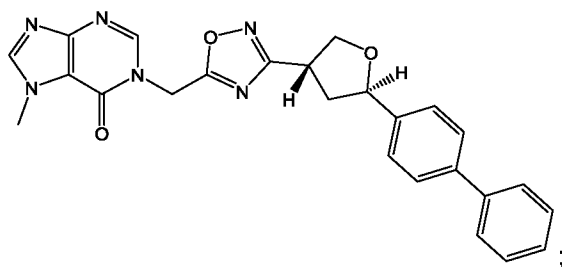
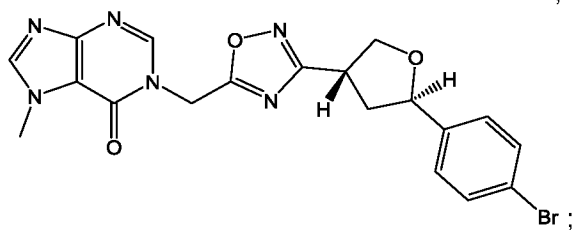
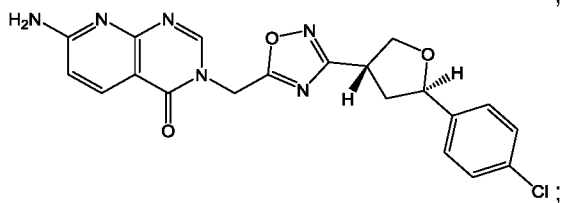


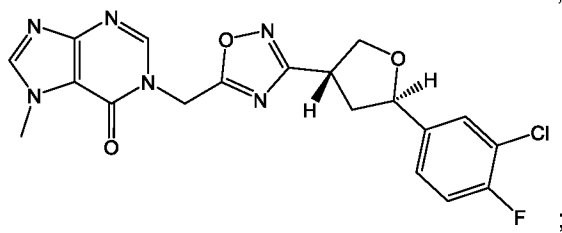
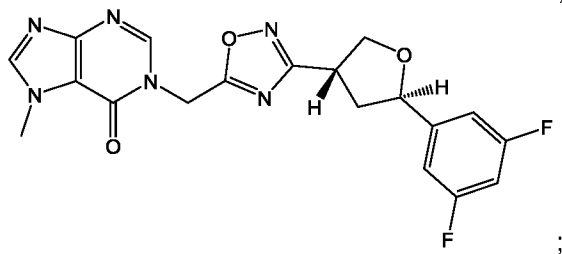
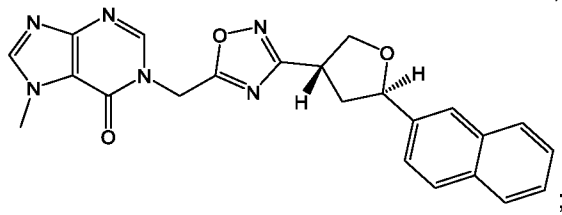
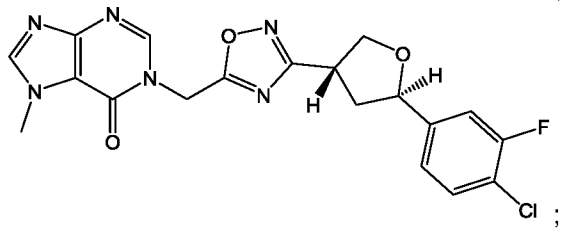
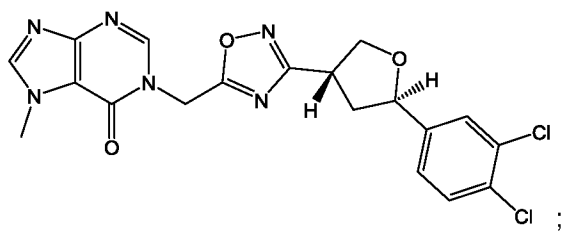
5



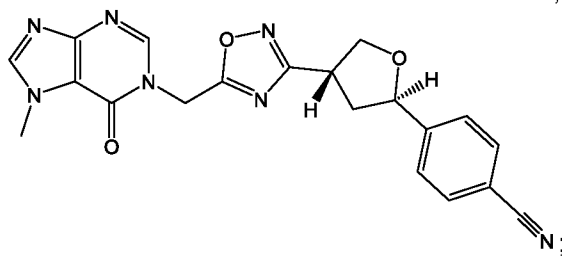
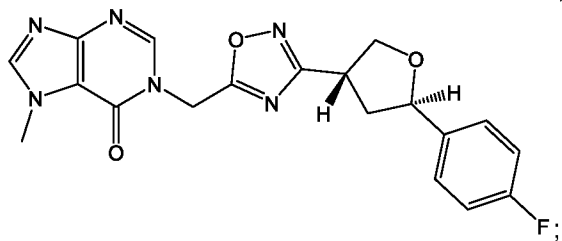


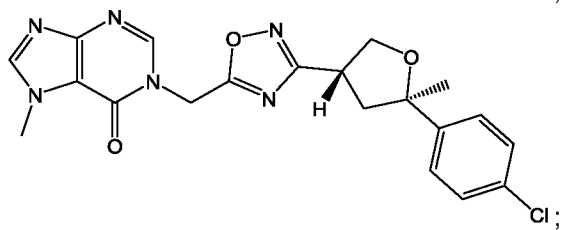
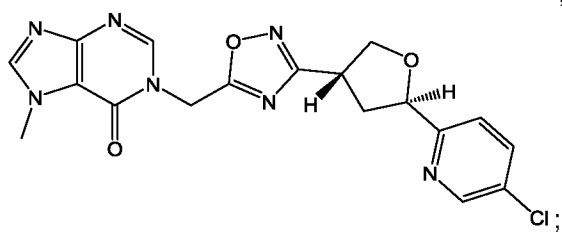
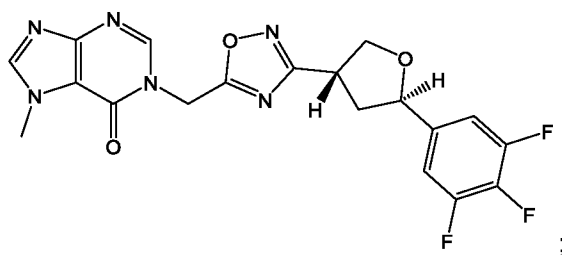
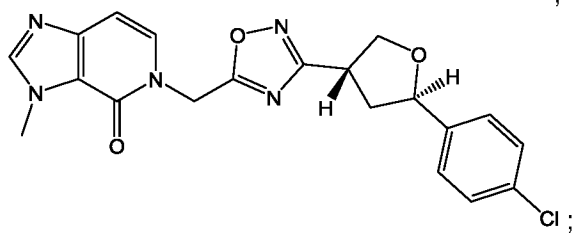
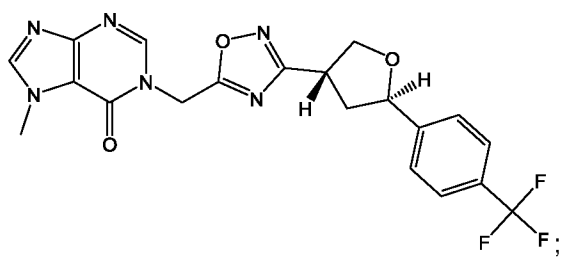
5



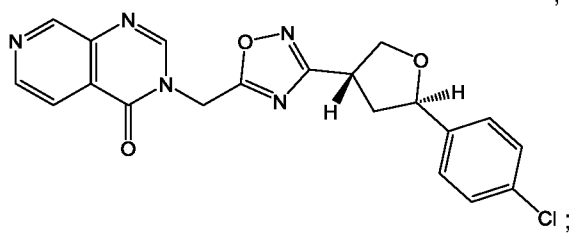
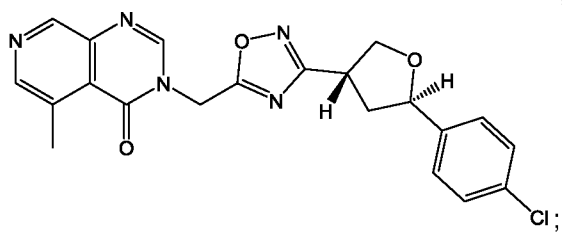
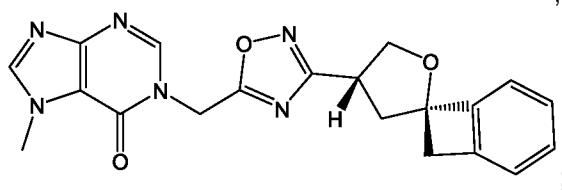


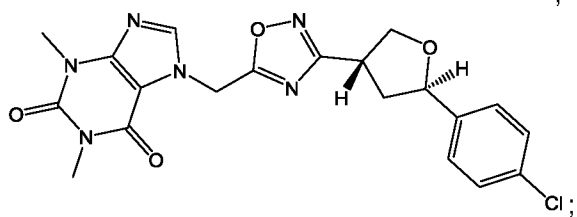
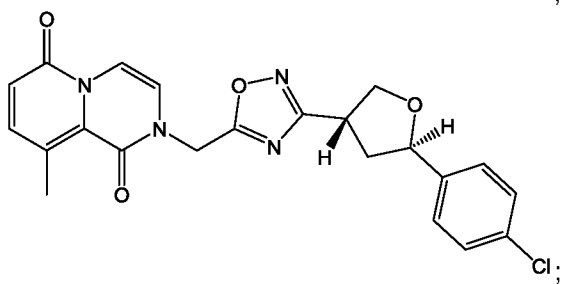
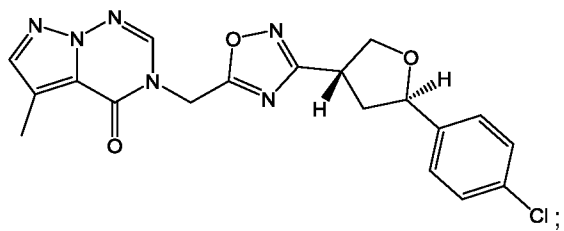
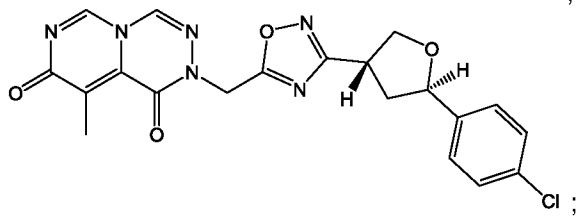
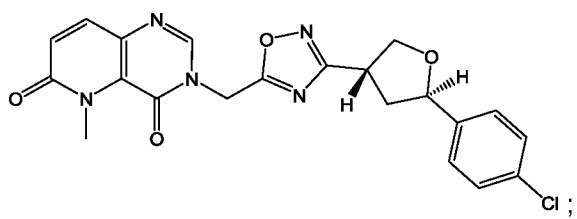
5



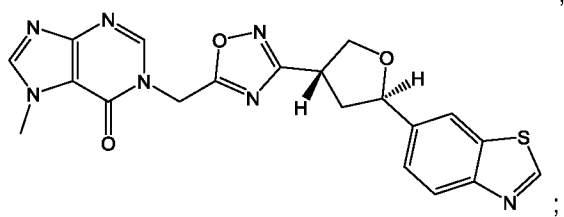
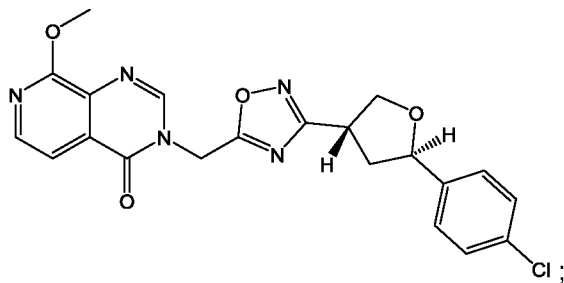
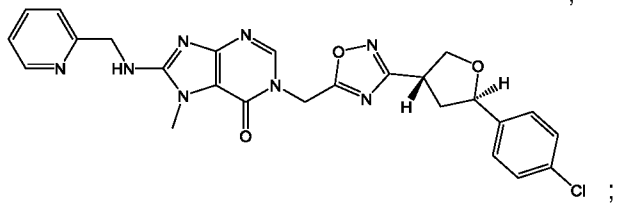


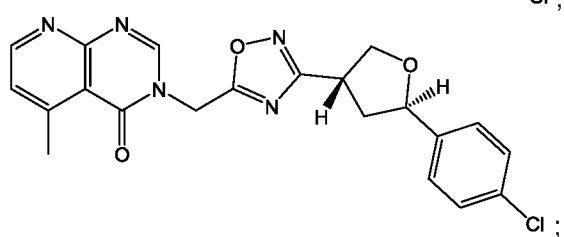
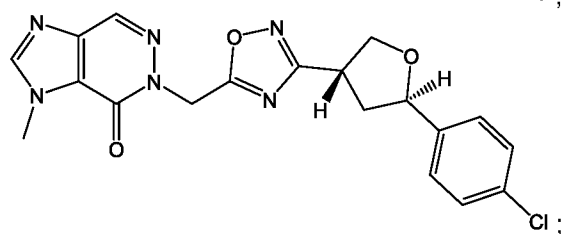
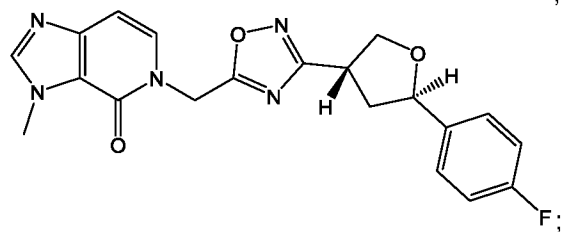
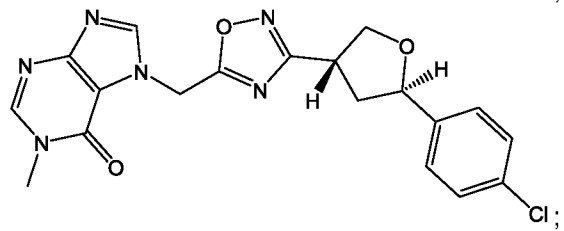
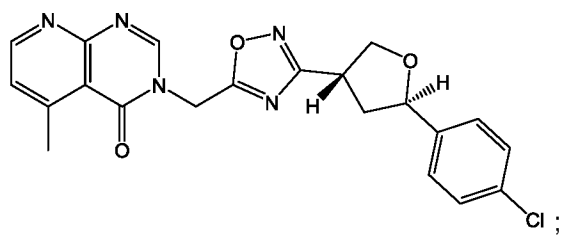
5



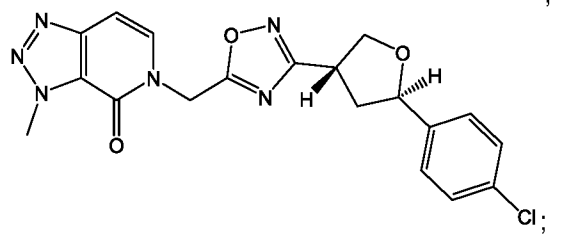
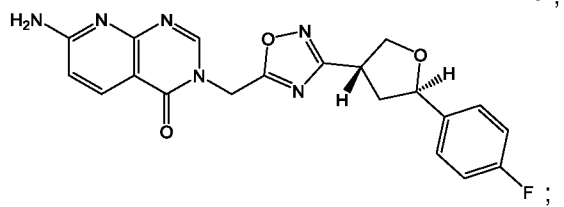
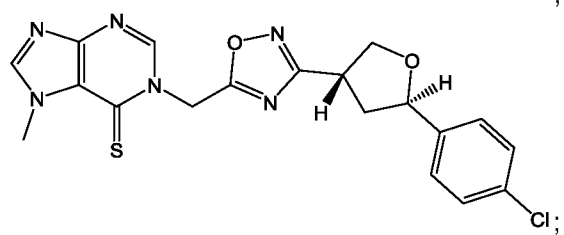


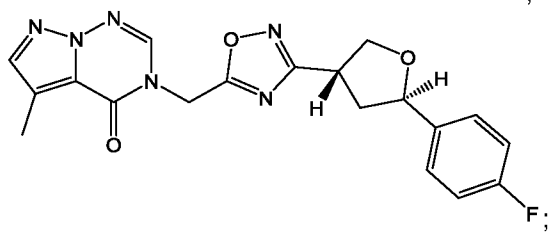
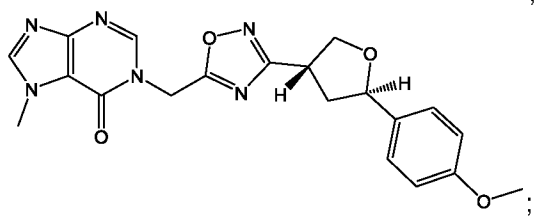
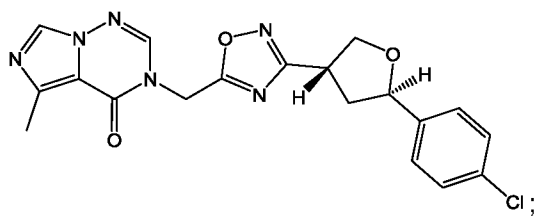
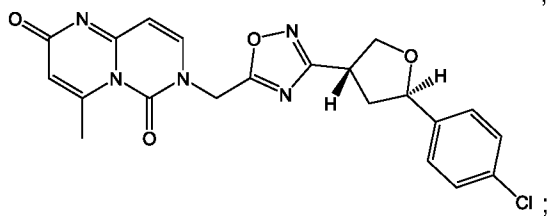
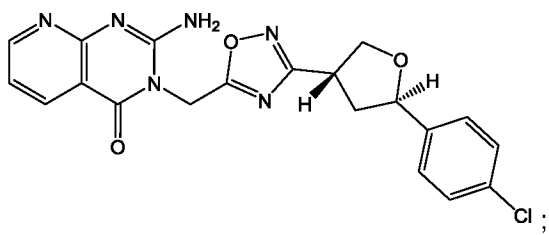
5



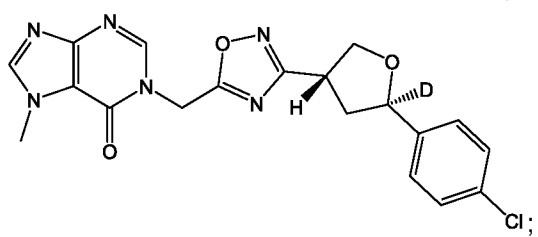
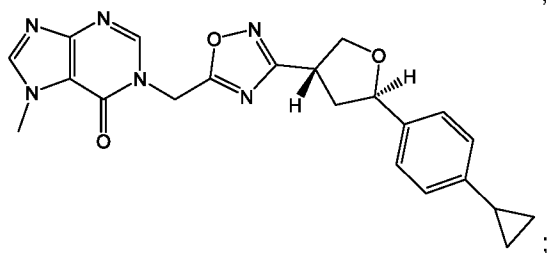
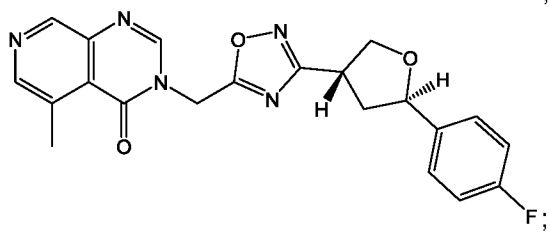


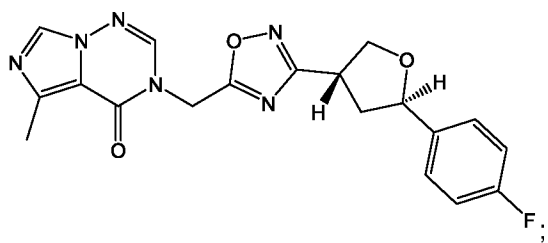
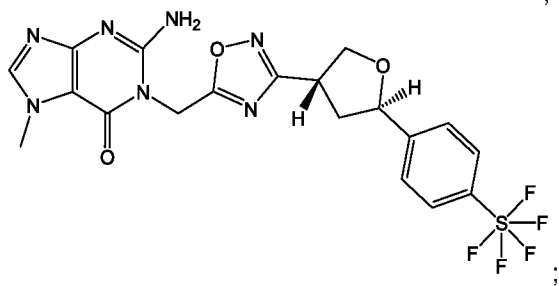
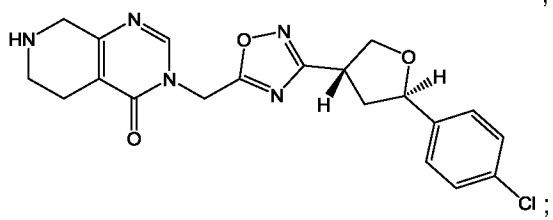
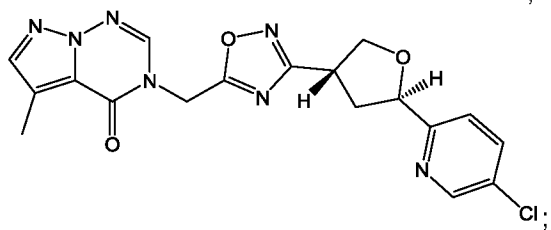
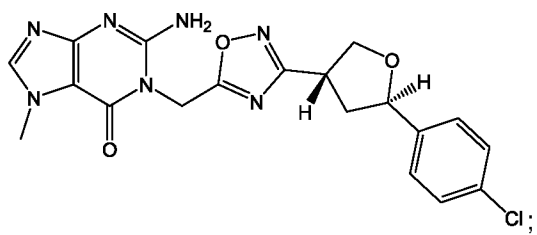
5



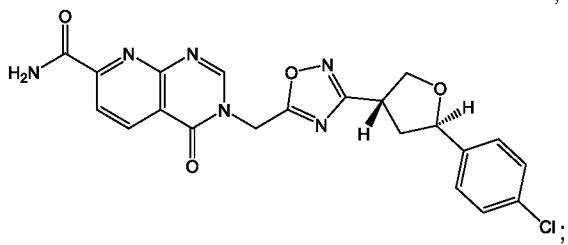
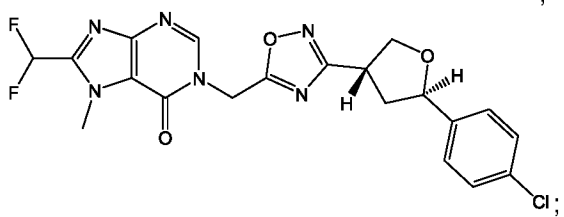


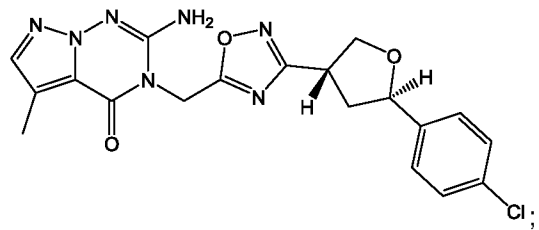
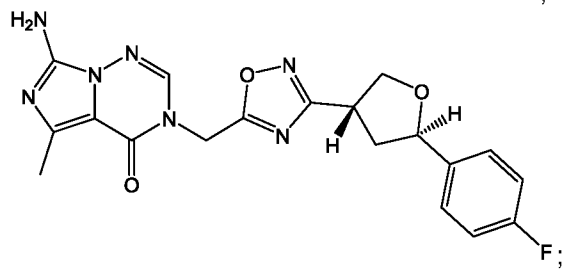
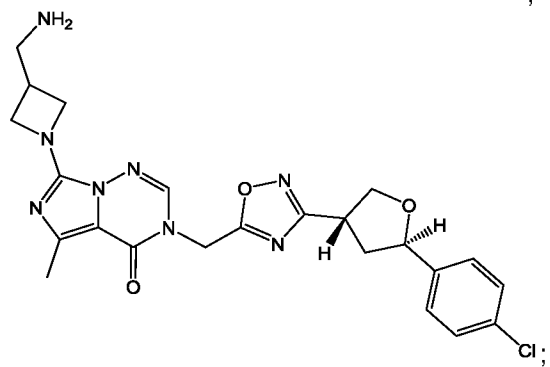
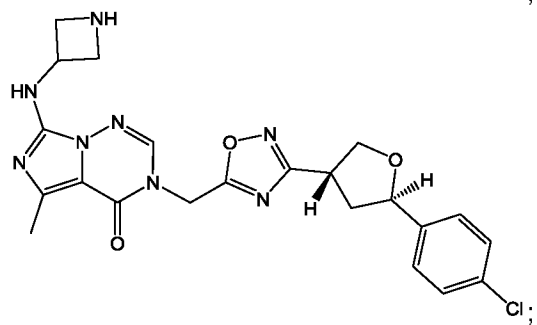
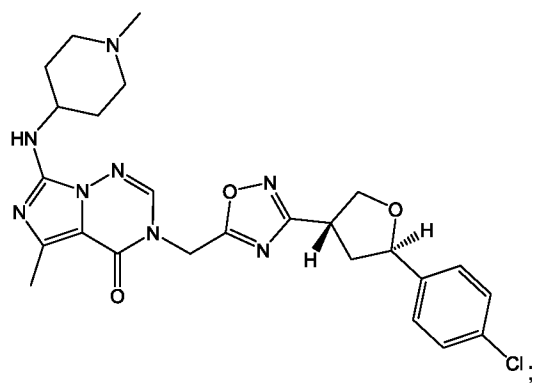
5



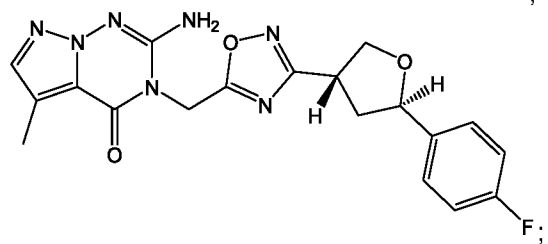


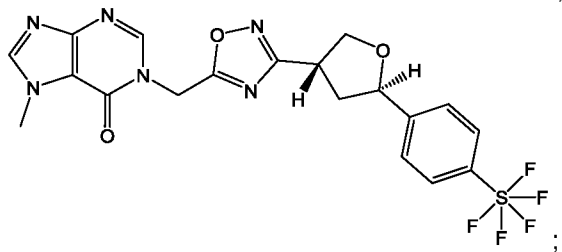
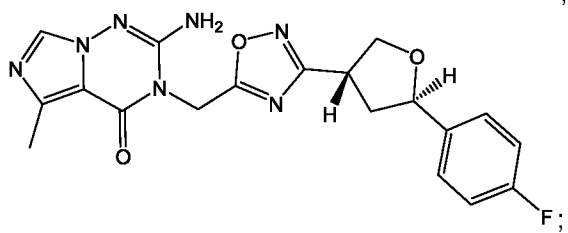
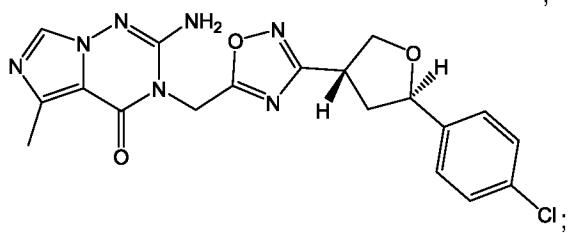
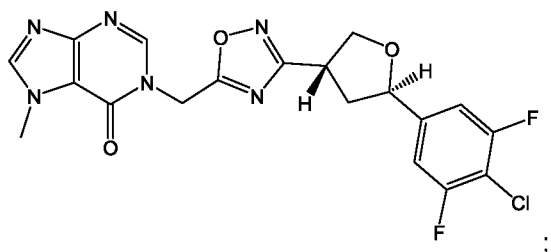
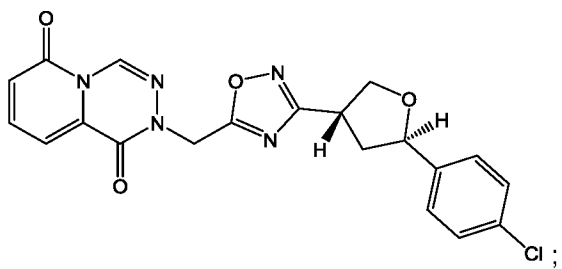
5



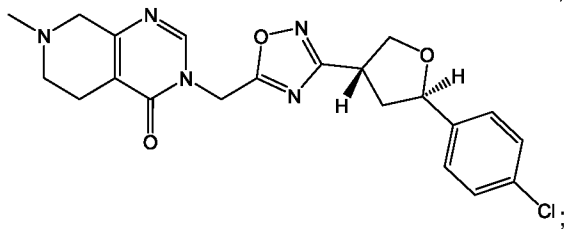
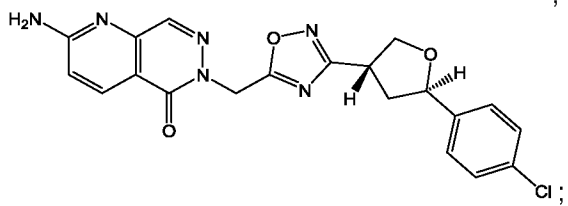


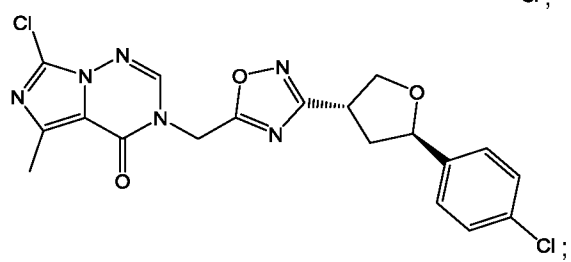
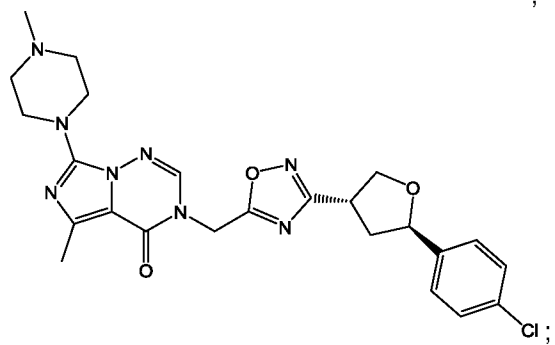
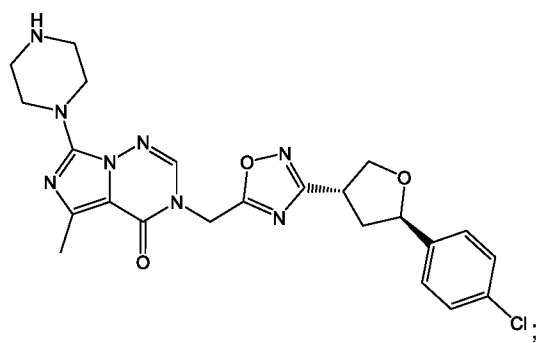
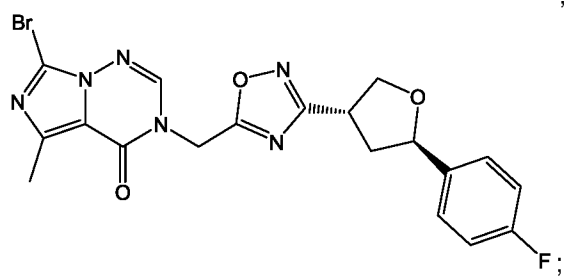
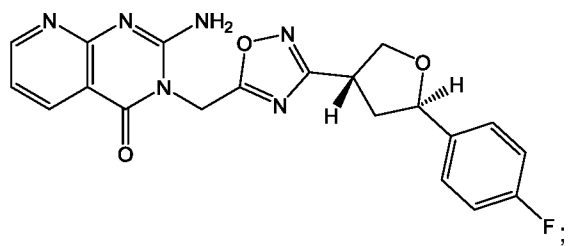
5



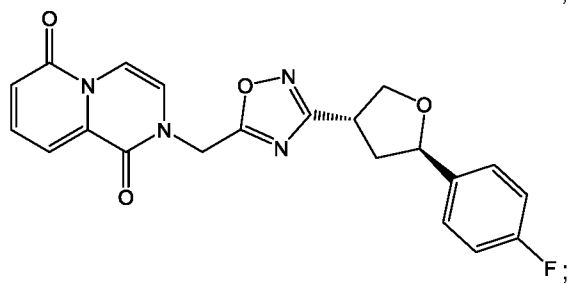


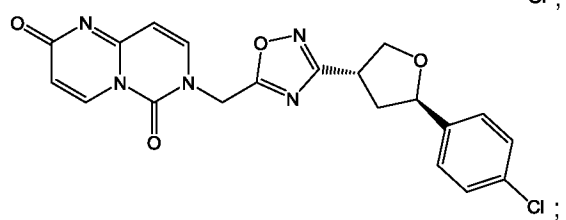
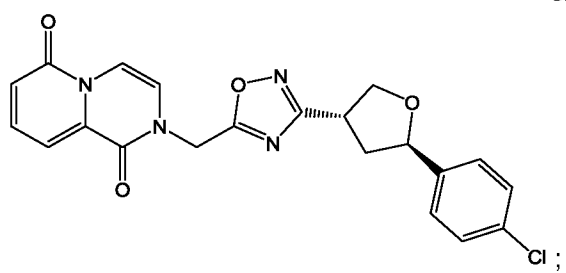
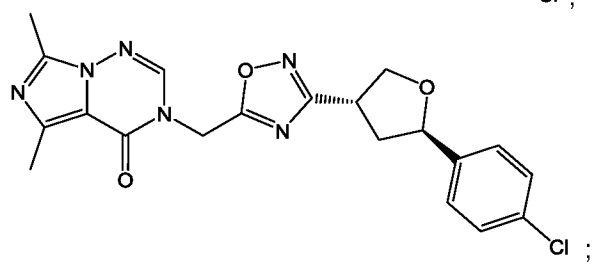
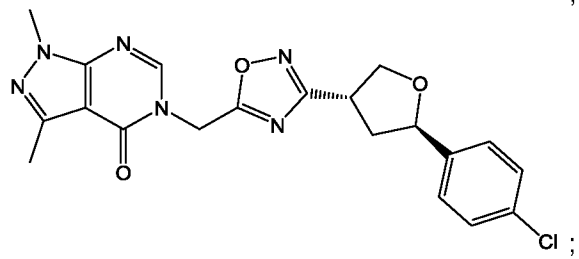
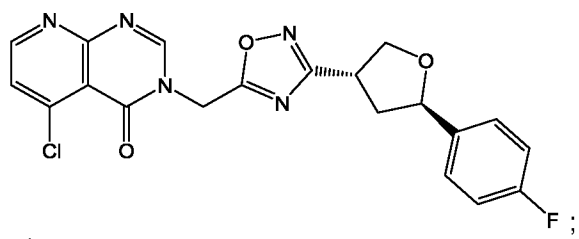
5



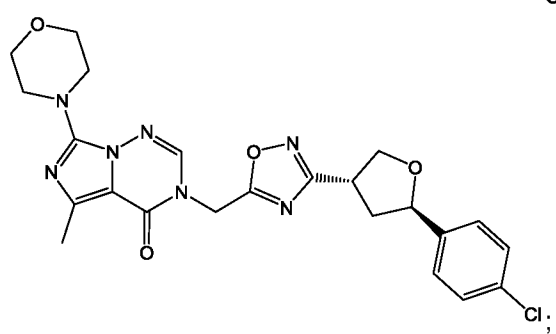
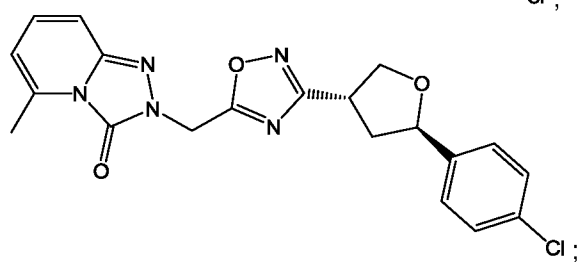


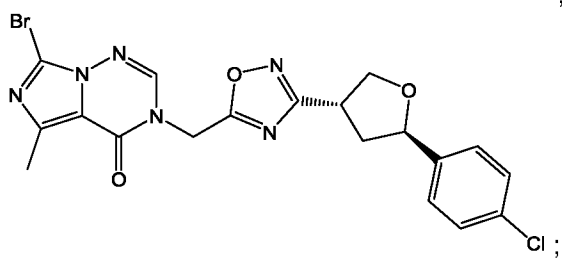
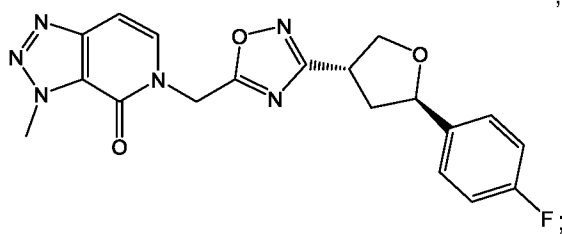
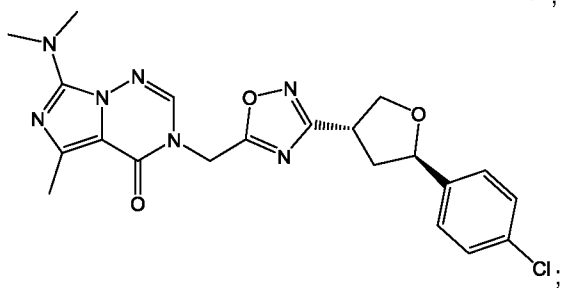
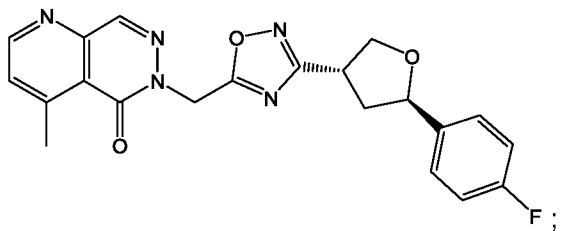
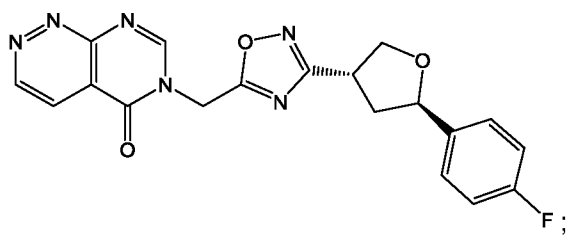
5



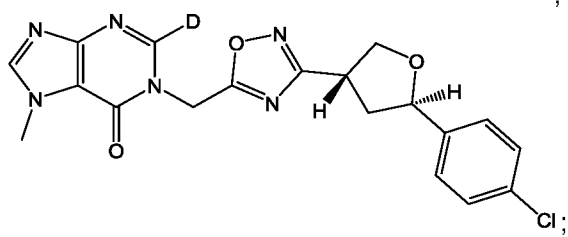
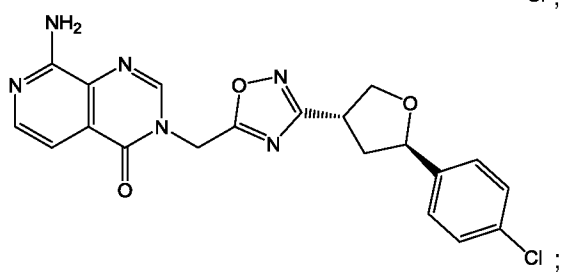


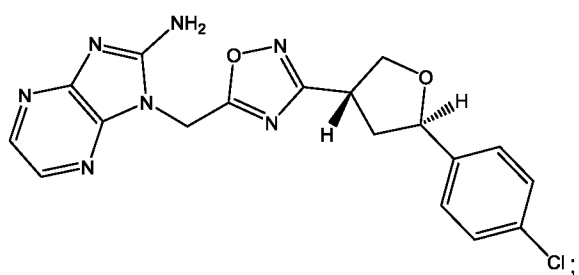
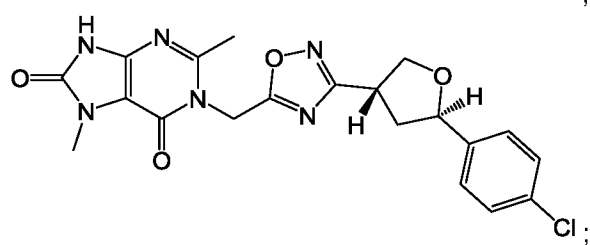
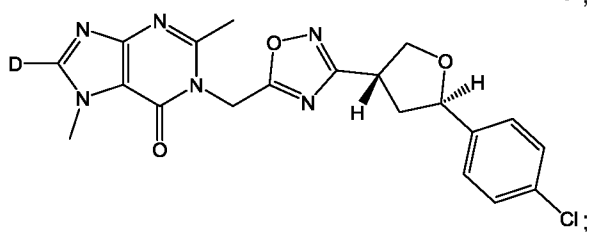
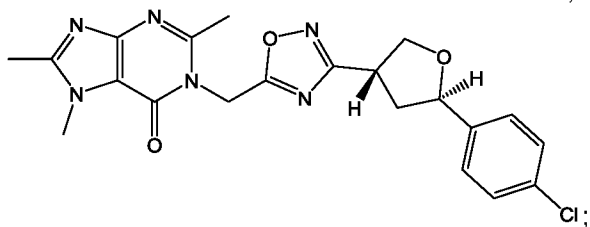
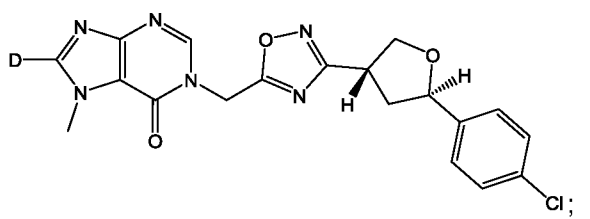
5



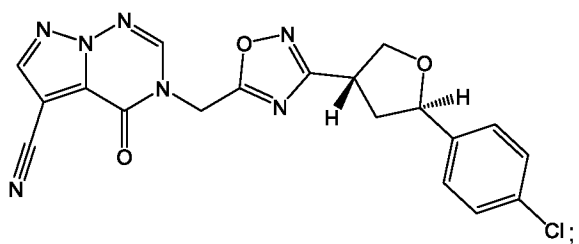
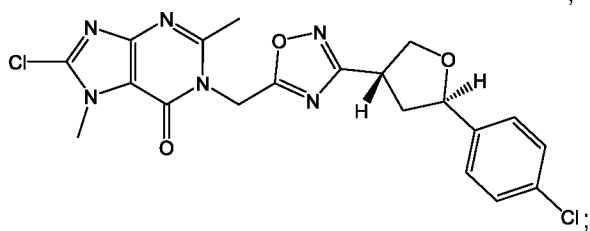
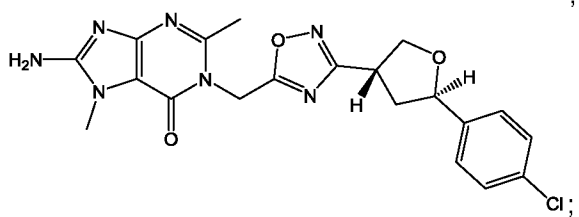


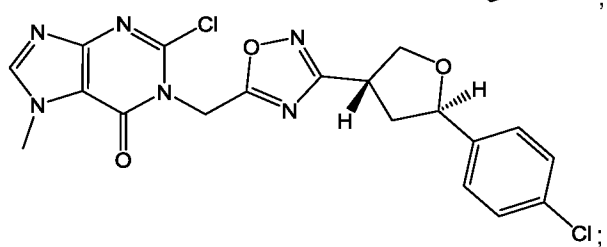
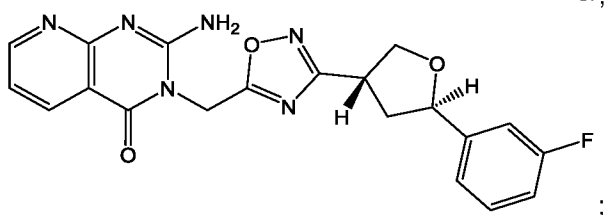
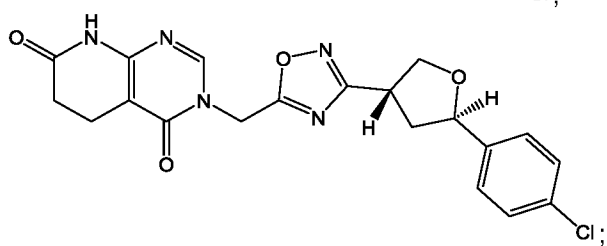
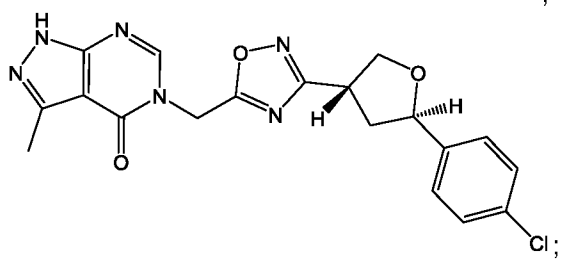
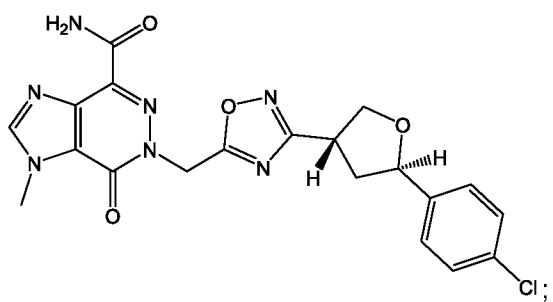
5



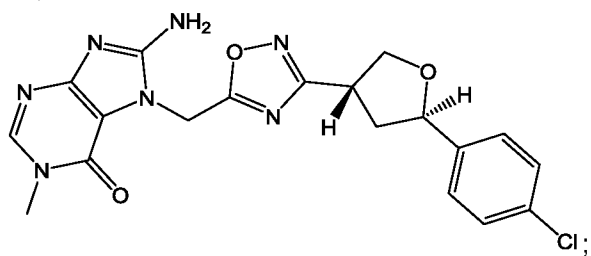
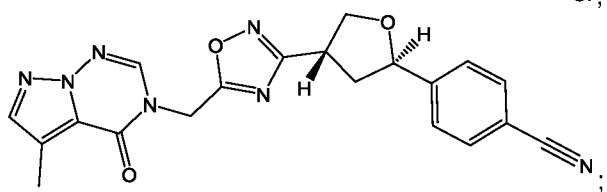


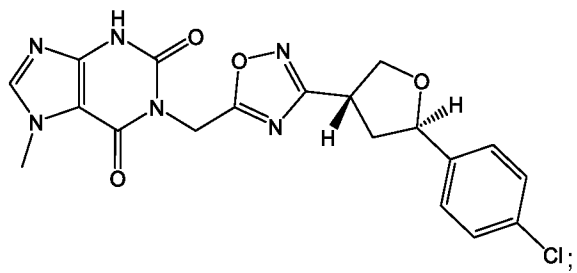
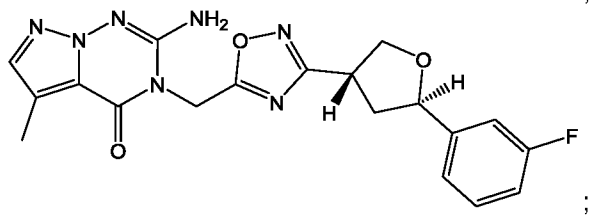
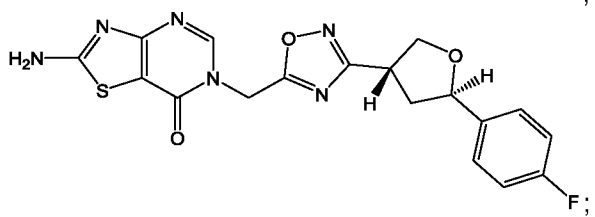
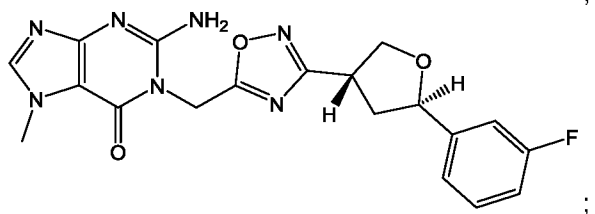
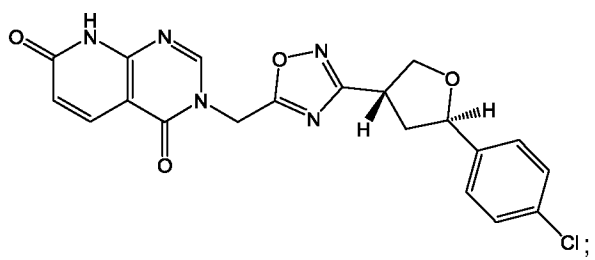
5



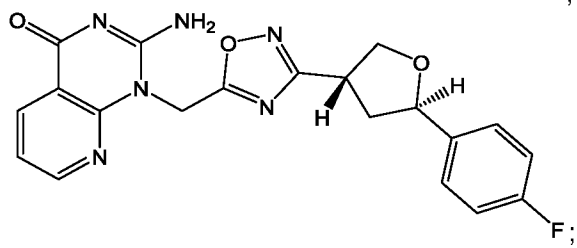
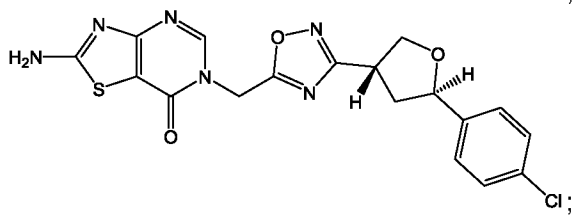


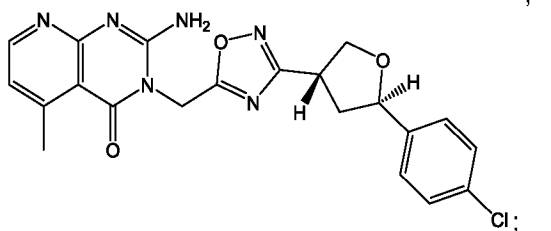
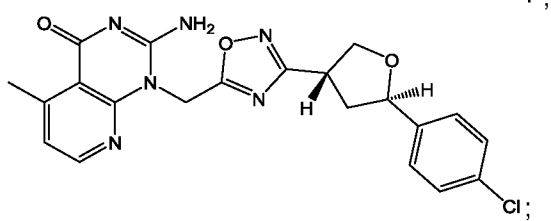
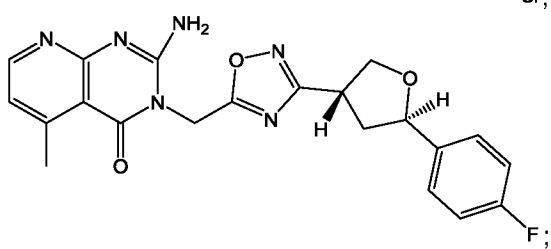
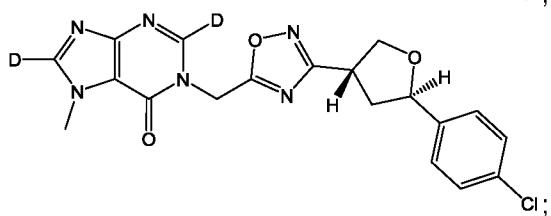
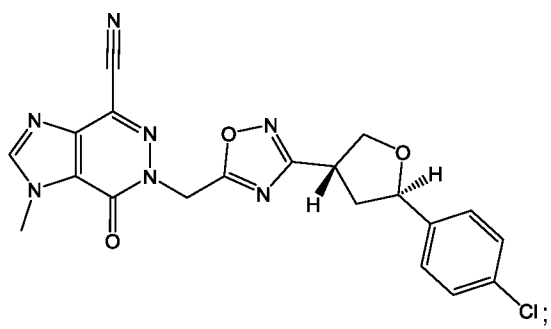
5



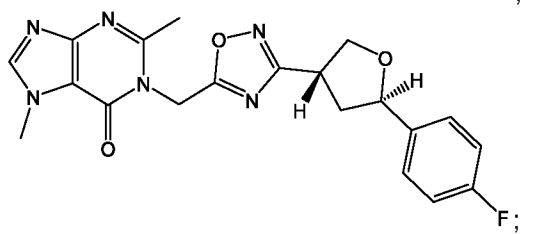
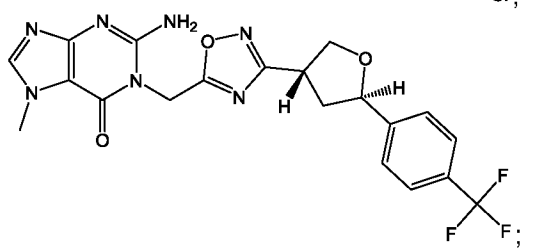


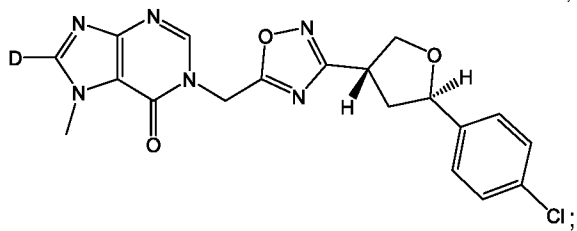
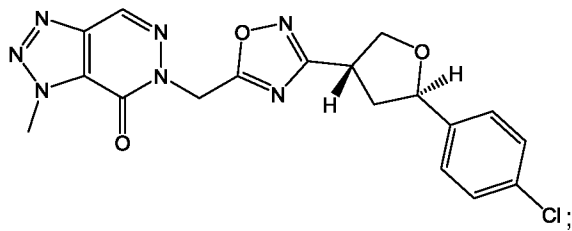
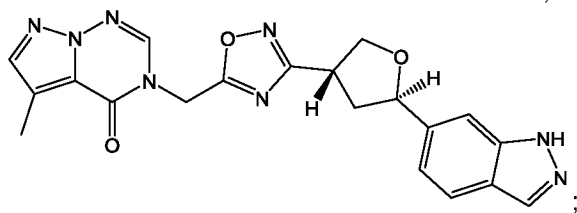
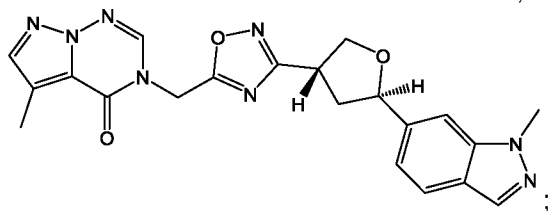
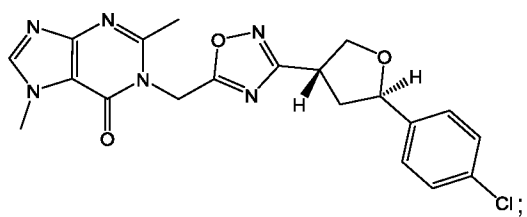
5



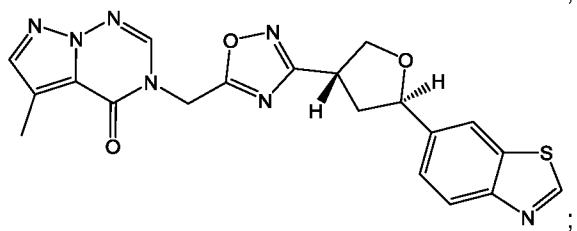
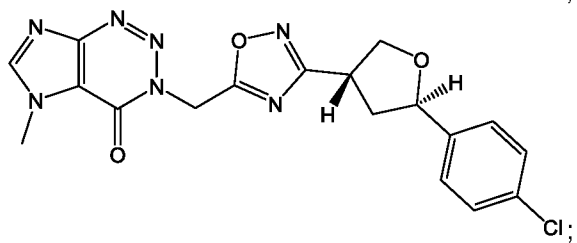
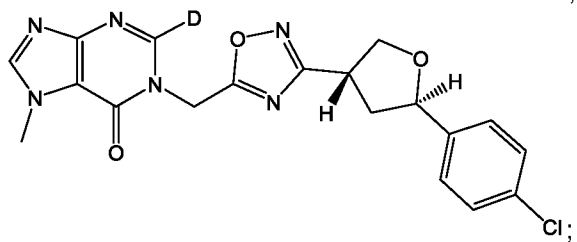


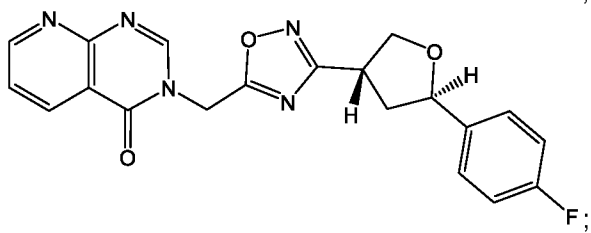
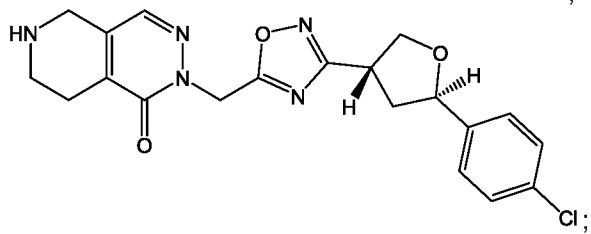
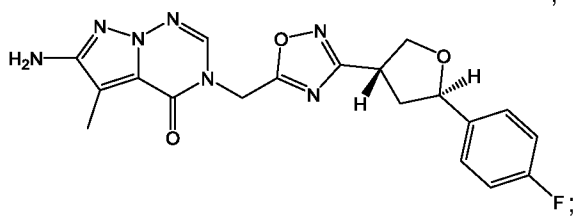
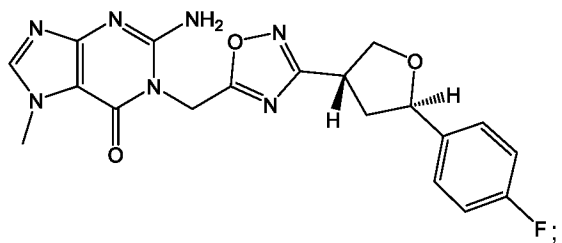
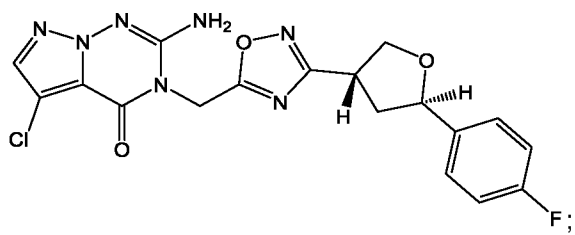
5



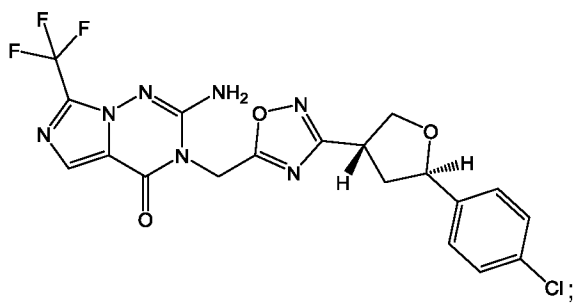
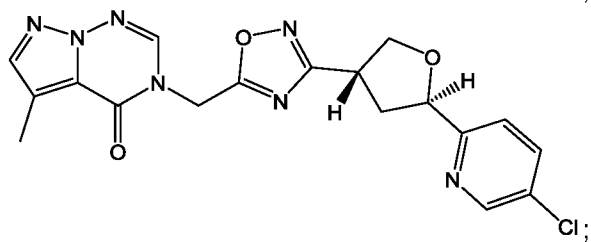


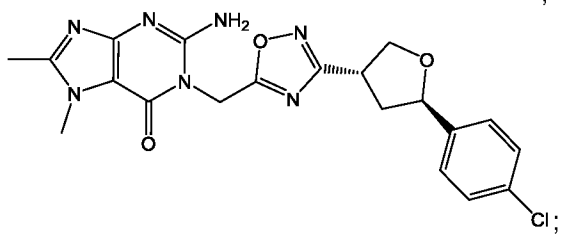
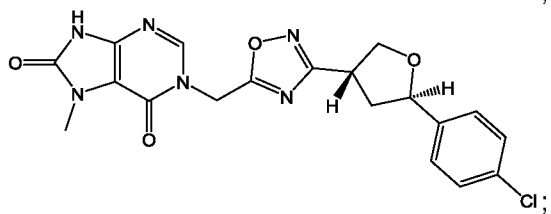
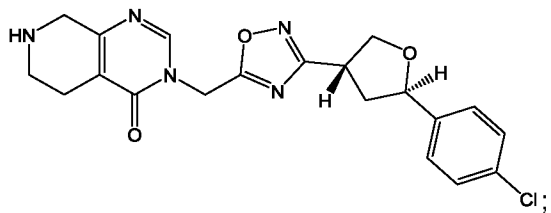
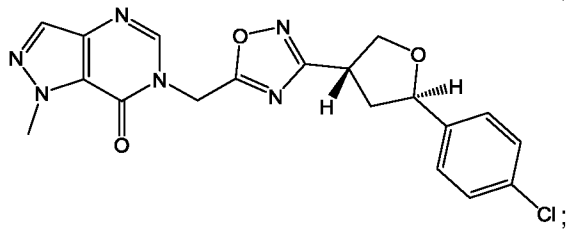
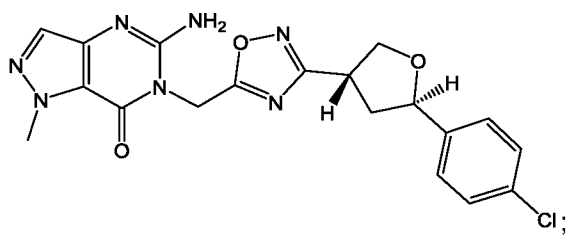
5



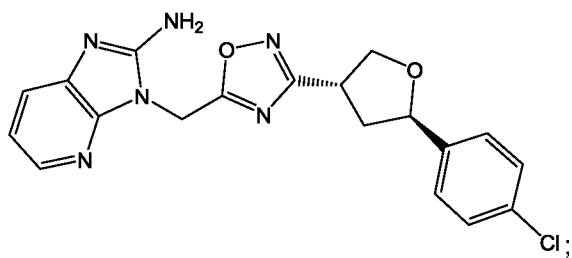
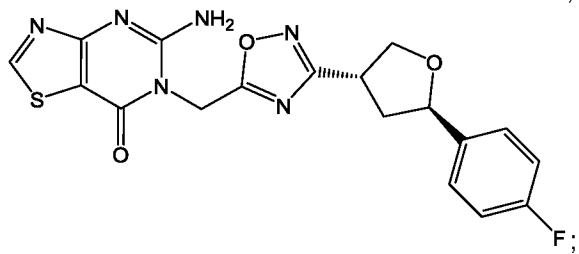
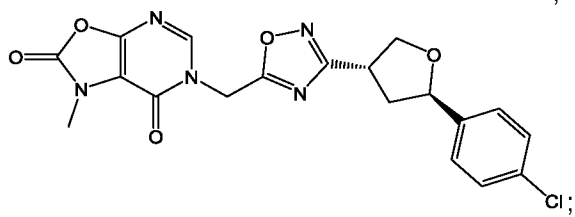


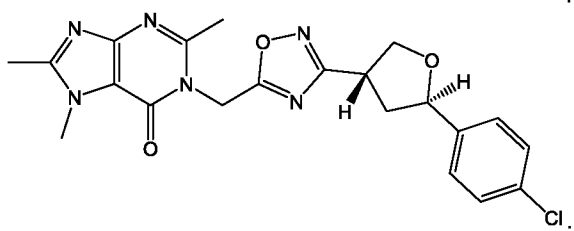
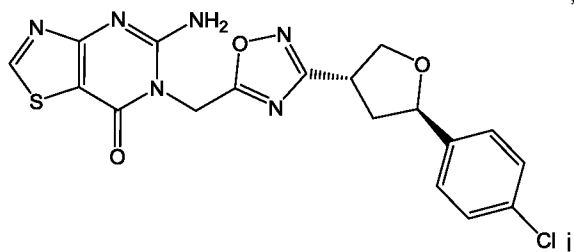
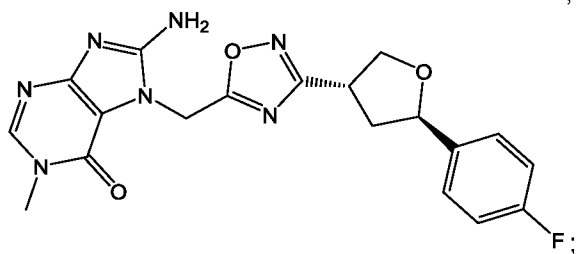
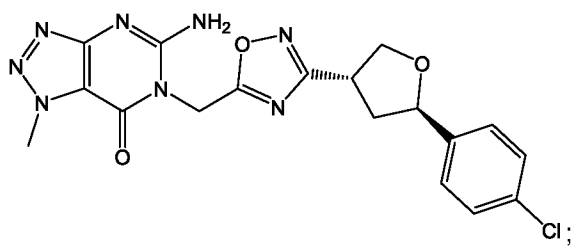
5



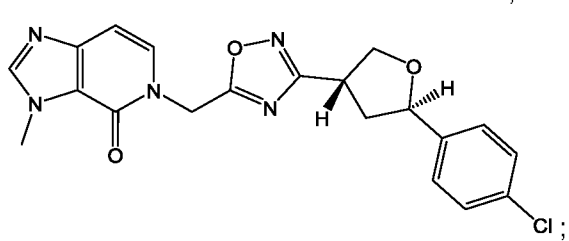
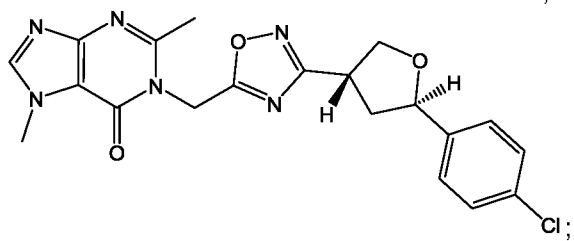
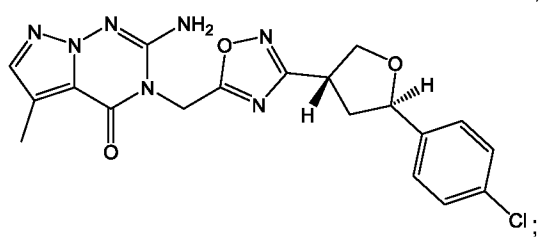
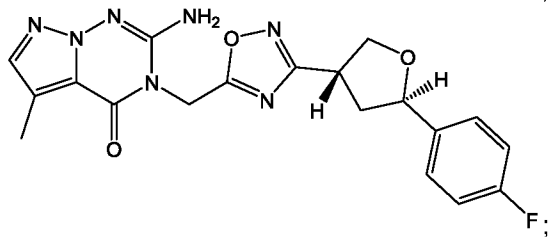
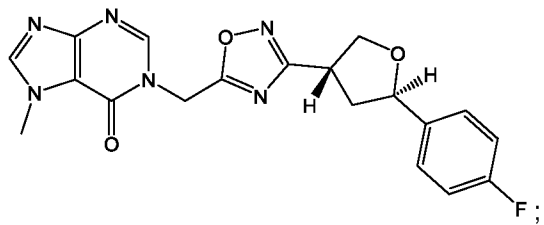
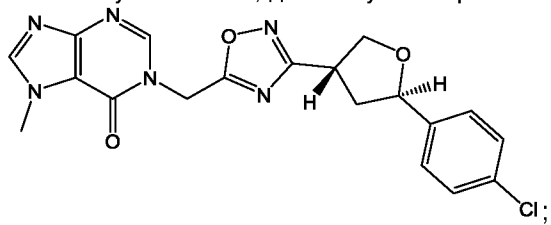


5

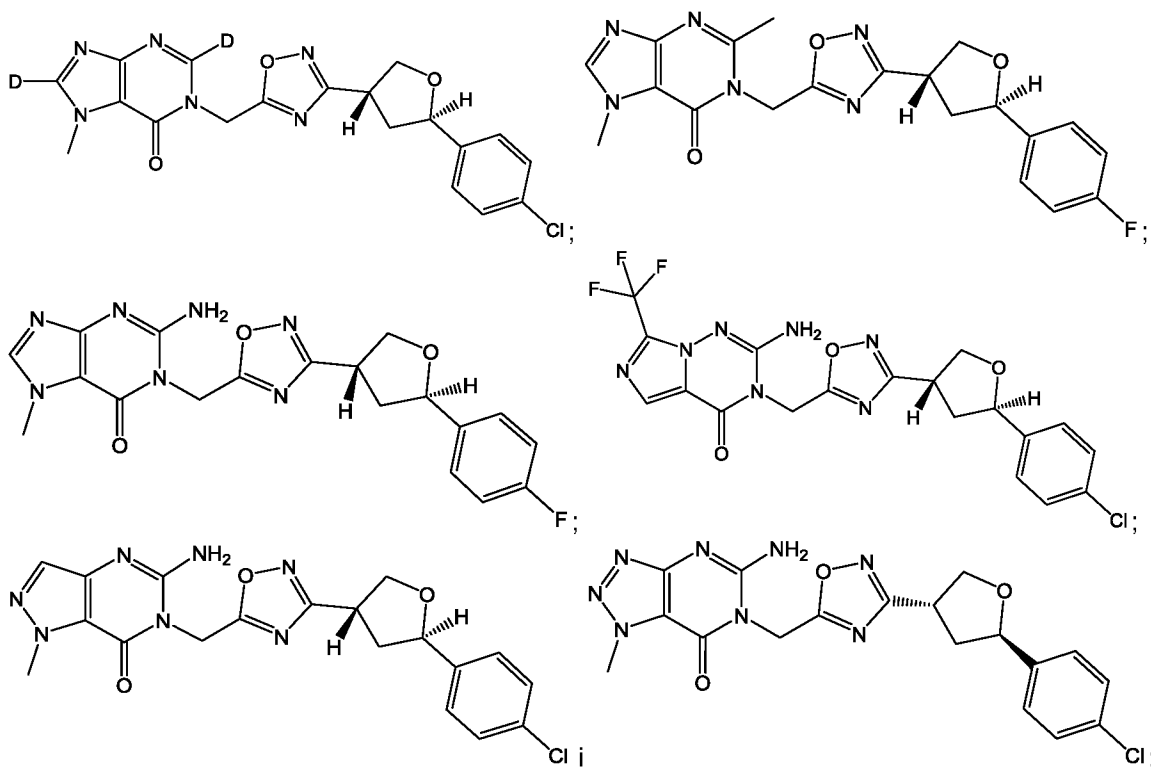




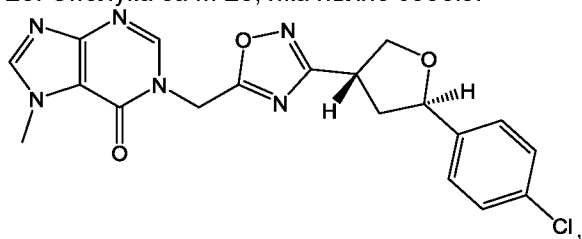
5 27. Сполука за п. 26, де сполука вибрана з:



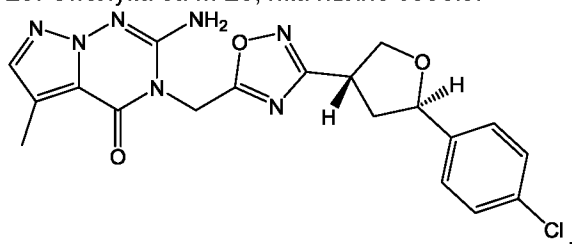




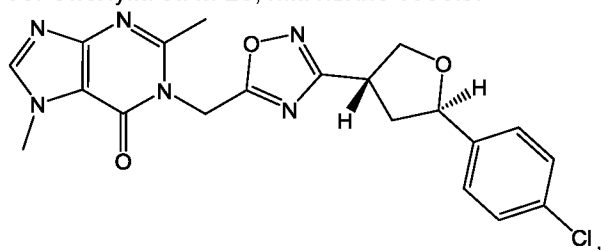
5 28. Сполука за п. 26, яка являє собою:



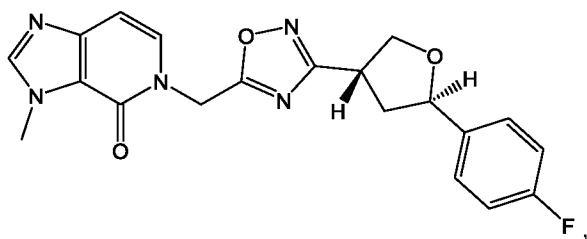
29. Сполука за п. 26, яка являє собою:



10 30. Сполука за п. 26, яка являє собою:

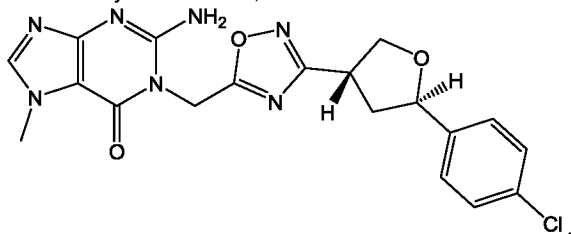


31. Сполука за п. 26, яка являє собою:



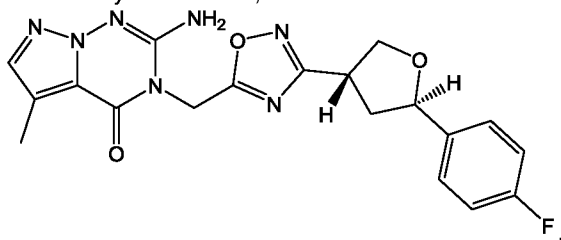
або її фармацевтично прийнятна сіль.

32. Сполука за п. 26, яка являє собою:



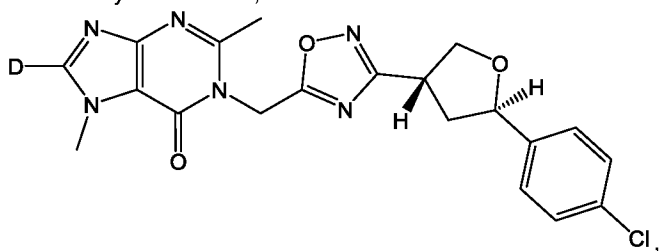
5 або її фармацевтично прийнятна сіль.

33. Сполука за п. 26, яка являє собою:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

34. Сполука за п. 26, яка являє собою:



10

або її фармацевтично прийнятна сіль.

35. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-34 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або допоміжну речовину.

15 36. Сполука за будь-яким з пп. 1-34 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в терапії лікарськими засобами.

37. Сполука за будь-яким з пп. 1-34 або її фармацевтично прийнятна сіль для лікування або профілактики респіраторного розладу.

20 38. Сполука за будь-яким з пп. 1-34 або її фармацевтично прийнятна сіль для отримання лікарського засобу для лікування або профілактики респіраторного розладу.

39. Спосіб лікування респіраторного розладу у ссавця, який включає введення ссавцю сполуки за будь-яким з пп. 1-34 або її фармацевтично прийнятної солі.

25 40. Сполука за будь-яким з пп. 1-34 або її фармацевтично прийнятна сіль для лікування або профілактики захворювання або стану, опосередкованого активністю TRPA1, де захворювання або стан включає біль, свербіж, запальний розлад, захворювання внутрішнього вуха, лихоманковий стан або інше порушення терморегуляції, трахеобронхіальну або діафрагмальну дисфункцію, розлад шлунково-кишкового тракту або сечових шляхів, хронічне обструктивне захворювання легень, нетримання або розлад, обумовлений зниженням кровотоку в ЦНС або гіпоксією ЦНС.

30 41. Сполука за п. 40, де захворювання або стан являє собою біль, артрит, свербіж, кашель, астму, запальне захворювання кишечника або захворювання внутрішнього вуха.

42. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-34 або її фармацевтично прийнятної солі для отримання лікарського засобу для лікування або профілактики захворювання або стану,

опосередкованого активністю TRPA1, де захворювання або стан включає біль, свербіж, запальний розлад, захворювання внутрішнього вуха, лихоманковий стан або інше порушення терморегуляції, трахеобронхіальну або діафрагмальну дисфункцію, розлад шлунково-кишкового тракту або сечових шляхів, хронічне обструктивне захворювання легень, нетримання

5

або розлад, обумовлений зниженням кровотоку в ЦНС або гіпоксією ЦНС.
43. Застосування за п. 42, де захворювання або стан являє собою біль, артрит, свербіж, кашель, астму, запальне захворювання кишечника або захворювання внутрішнього вуха.

44. Спосіб лікування захворювання або стану, опосередкованого активністю TRPA1, у ссавців, який включає введення ссавцю сполуки за будь-яким з пп. 1-34 або її фармацевтично прийнятної солі, де захворювання або стан включає біль, свербіж, запальний розлад, захворювання внутрішнього вуха, лихоманковий стан або інше порушення терморегуляції, трахеобронхіальну або діафрагмальну дисфункцію, розлад шлунково-кишкового тракту або сечових шляхів, хронічне обструктивне захворювання легень, нетримання або розлад, обумовлений зниженням кровотоку в ЦНС або гіпоксією ЦНС.

10

15

45. Спосіб за п. 44, де захворювання або стан являє собою біль, артрит, свербіж, кашель, астму, запальне захворювання кишечника або захворювання внутрішнього вуха.