



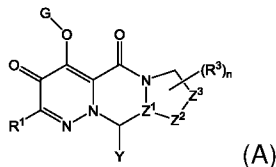
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **126253** (13) **C2**
(51) МПК*C07D 487/14* (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

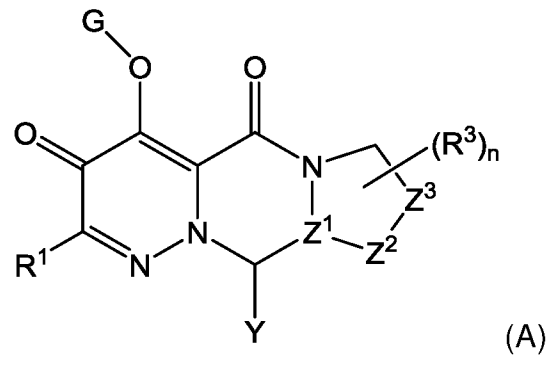
(21) Номер заявки: a 2020 05624	(72) Винахідник(и): Дофіне Максим (US), Джайн Рама (US), Коестер Денніс Крістофер (US), Меннінг Джеймс Р. (US), Марк Ванесса (US), Пун Деніел (US), Вань Ліфен (US), Ван Сяоцзін Майкл (US), їфру Арегань (US), Чжао Цянь (US)
(22) Дата подання заявки: 26.02.2019	(73) Володілець (володільці): НОВАРТИС АГ, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 08.09.2022	(74) Представник: Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/636,378	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2018/030463 A1, 15.02.2018 WO 2015/038655 A1, 19.03.2015 WO 2018/042303 A1, 08.03.2018
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 28.02.2018	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 06.01.2021, Бюл.№ 1	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 07.09.2022, Бюл.№ 36	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/IB2019/051549, 26.02.2019	

(54) ПОХІДНІ 10-(ДИ(ФЕНІЛ)МЕТИЛ)-4-ГІДРОКСИ-8,9,9a,10-ТЕТРАГІДРО-7Н-ПІРОЛО[1',2':4,5]ПІРАЗИНО[1,2-b]ПІРИДАЗИН-3,5-ДІОНУ ЯК ІНГІБІТОРИ РЕПЛІКАЦІЇ ОРТОМІКСОВІРУСУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГРИПУ**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується похідних 10-(ди(феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1';2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діону та споріднених сполук Формули (А) як інгібіторів реплікації ортоміксовірусу для лікування грипу. Кращою конкретною сполукою є, наприклад, (9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфеніл)(3-(трифторметил)феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1';2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон (приклад 1).



UA 126253 C2



ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНУ ЗАЯВКУ

[001] Дана заявка заявляє перевагу пріоритету на підставі попередньої заявки на патент США № 62/636378, поданої 28 лютого 2018 року, зміст якої включено у даний документ шляхом посилання.

5 ГАЛУЗЬ, ДО ЯКОЇ ВІДНОСИТЬСЯ ВІНАХІД

[002] У даному винаході запропоновані сполуки, які інгібують реплікацію ортоміксовірусу, та їх проліки, і, таким чином, зазначені сполуки та проліки підходять для застосування для лікування вірусних інфекцій, викликаних ортоміксовірусами. У даному винаході додатково запропоновані фармацевтичні композиції, що містять такі сполуки, та способи застосування

10 ТАКИХ СПОЛУК ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АБО ЗАПОБІГАННЯ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ, ВИКЛИКАНИХ ОРТОМІКСОВІРУСОМ.
РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

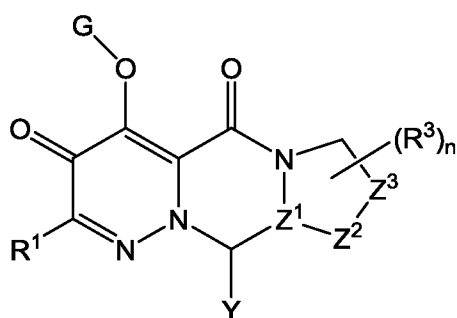
[003] Ортоміксовіруси мають одониткові мінус-ниткові РНК-геноми та реплікуються у ядрі інфікованих клітин, у зв'язку з тим, що у них відсутні механізми для генерації кеп-структури для виробництва власної мРНК. Члени сімейства ортоміксовірусів мають РНК-залежну РНК-полімеразу з ендонуклеазною активністю, яка відщеплює фрагмент кепованого 5'-кінця клітинної мРНК; потім РНК-полімераза використовує відщеплений фрагмент у якості праймеру для синтезу вірусної мРНК. Зазначений процес відомий як кеп-снетчинг (англ. Cap-snatching). Вказану ендонуклеазу вважають перспективною мішенню для розробки противірусних засобів, ефективних відносно ортоміксовірусів. ACS Med. Chem. Letters, 2014, vol. 5, 61-64. Інгібітори

20 зазначеної ендонуклеази розкриті, наприклад, у документах WO2015/038660, патенті США № 8987441, WO2010/147068 та заявках на патенти США №№ US2012/022251, US2013/0197219, US2014/256937 та US2015/0072982, у яких повідомляється, що такі інгібітори підходять для лікування інфекцій, викликаних вірусом грипу, у ссавців.

[004] Сімейство ортоміксовірусів включає віруси грипу А, грипу В та грипу С, всі з яких можуть інфікувати людину, а також декілька інших родів вірусів, які у цілому не інфікують людини. Вірус грипу А є найзаразнішим із зазначених патогенів для людини та часто є основною причиною більшості складних випадків грипу під час сезонного грипу. Згідно з оцінками, вірус грипу вбиває близько 40000 людей на рік у США, незважаючи на широке використання вакцин для зниження числа випадків захворювання; таким чином, існує велика потреба у противірусних терапевтичних засобах, ефективних для лікування вірусу грипу, особливо вірусу грипу А. У цьому винаході запропоновані сполуки, які інгібують реплікацію ортоміксовірусів, включаючи віруси грипу А, грипу В та грипу С. Без прив'язки до теорії, вважають, що такі сполуки досягають свого противірусного ефекту шляхом пригнічення ендонуклеазної функції вірусної полімерази. У зв'язку з тим, що зазначена ендонуклеаза є висококонсервативною для вірусів грипу А (id.), зазначені сполуки особливо підходять для

35 лікування вірусу грипу А.
КОРОТКИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

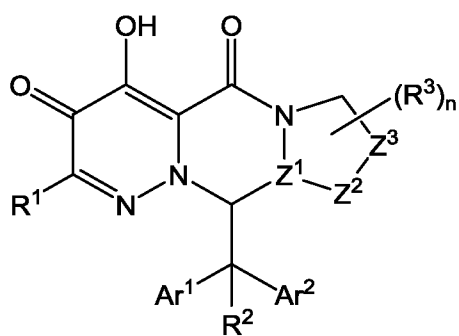
[005] Відповідно до одного аспекту даного винаходу запропонована сполука формули (A):



40

як описано далі у даному документі.

[006] Відповідно до іншого аспекту даного винаходу запропонована сполука формули (I):



(I)

або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R¹ являє собою H, галоген, CN, COOR*, -CONR*₂ або C₁-C₆ алкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами, вибраними з -OR* та -NR*₂, C₁-C₄ галогеналкілу;

R* незалежно у кожному випадку являє собою H або C₁-C₆ алкіл, необов'язково заміщений -OR або -NR₂;

Z¹ являє собою N, та Z² являє собою C(R);

або Z¹ являє собою CH, та Z² являє собою NR, O, S або CH₂;

Z³ являє собою CH₂, Q, -CH₂-CH₂-, -Q-CH₂-, -CH₂-Q-, -CH₂-Q-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- або CX₂, де X являє собою галоген;

Q вибраний з -NR-, O, S, SO та SO₂;

R² вибраний з H, галогену, CN, C₁₋₄ алкілу, необов'язково заміщеного не більше ніж трьома групами, незалежно вибраними з галогену, CN, C₁₋₄ алкілу, -OR, C₁₋₄ галогеналкокси, -NR₂ та C₁₋₄ галогеналкілу;

кожен R³ являє собою замісник, який необов'язково присутній на будь-якому атомі вуглецю кільця, що містить Z² та Z³, та незалежно вибраний з -OR, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ галогеналкокси, оксо, CN, -NR₂, та C₁₋₄ алкілу, необов'язково заміщеного не більше ніж трьома групами, незалежно вибраними з галогену, CN, C₁₋₄ алкілу, -OR, C₁₋₄ галогеналкокси, -NR₂ та C₁₋₄ галогеналкілу;

n дорівнює 0-2;

кожен Ar¹ та Ar² незалежно являє собою феніл або 5-6-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, як члени кільця, та кожен з них незалежно заміщений не більше ніж трьома групами, вибраними з галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси, C₂₋₄ алкіну та CN;

та Ar¹ та Ar² необов'язково зв'язані один з іншим за допомогою містка, що має формулу -C(R^L)₂-L-, з утворенням трициклічної групи, у якій кожен Ar¹ та Ar² необов'язково заміщений не більше ніж трьома групами, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси, C₂₋₄ алкіну та CN;

R незалежно у кожному випадку являє собою H або C₁-C₄ алкіл, необов'язково заміщений не більше ніж трьома групами, незалежно вибраними з галогену, OH, оксо, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси та C₁₋₄ галогеналкілу;

L вибраний з S, S=O, SO₂, O, NR, C(R^L)₂ та CF₂; та

та кожен R^L незалежно являє собою H або C₁₋₂ алкіл;

як описано далі у даному документі.

[007] Цей винахід включає зазначені сполуки, їх фармацевтично прийнятні солі, а також композиції та комбінації, що містять зазначені сполуки (включаючи фармацевтично прийнятні солі), та способи їх застосування, як описано далі у даному документі.

[008] Зазначені сполуки формули (A) являються собою інгібітори ендонуклеазної функції вірусів грипу, що показано за допомогою даних, наведених у даному документі, а також інгібують реплікацію вірусів грипу. Відповідно, зазначені сполуки підходять для застосування для лікування або запобігання ортоміксовірусних інфекцій у ссавців, підданих таким інфекціям, та зокрема підходять для лікування інфекцій, викликаних вірусом грипу, у людини. Також вони підходять для інгібування реплікації ортоміксовірусів, включаючи віруси грипу, у клітинах.

[009] Відповідно до іншого аспекту у цьому винаході запропоновані фармацевтичні композиції, що містять сполуку Формули (A) у суміші щонайменше з одним фармацевтично прийнятним носієм або допоміжною речовиною, необов'язково у суміші з двома або більше фармацевтично прийнятними носіями або допоміжними речовинами. Зазначені сполуки можуть застосовуватися у вигляді фармацевтично прийнятних солей.

[0010] Відповідно до іншого аспекту у цьому винаході запропонований спосіб лікування

суб'єкта, інфікованого вірусом грипу А, В або С, причому зазначений спосіб включає введення суб'єкту, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки Формули (А) або її будь-яких підвидів або видів, описаних у даному документі, або фармацевтичної композиції, що містить вказану сполуку. Суб'єкт може являти собою ссавця та переважно являє собою людину, хоча сполуки та способи відповідно до даного винаходу підходять для лікування інших видів, схильних до інфікування вірусами грипу А, В та С, а також іншими ортоміксовірусами. У даний винахід включені сполуки Формули (А) та підродів Формули (І), описані у даному документі, та всі стереоізомери (включаючи діастереоізомери та енантіомери), за винятком випадків, коли явно описаний конкретний ізомер, а також таутомери та ізотопно збагачені форми зазначених сполук (включаючи заміщені дейтерієм), а також фармацевтично прийнятні солі вказаних сполук. Сполуки відповідно до даного винаходу також включають поліморфи сполуки Формули (А) (або її підформул) та їх солі.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

[0011] Застосовуються наступні визначення, якщо явно не передбачено інше:

[0012] У контексті даного документа термін «галоген» відноситься до фтору, бром, хлору або йоду, зокрема, він звичайно відноситься до фтору або хлору, коли вони приєднані до алкільної групи, та додатково включає бром або йод, коли він присутній при арильній або гетероарильній групі.

[0013] У контексті даного документа, якщо не зазначено інше, термін «гетероатом» відноситься до атому азоту (N), кисню (O) або сірки (S).

[0014] У контексті даного документа термін «алкіл» відноситься до повністю насиченого розгалуженого або нерозгалуженого вуглеводневого фрагменту, що має до 10 атомів вуглецю. Якщо не зазначено інше, алкіл відноситься до вуглеводневих фрагментів, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю. Типові приклади алкілу включають, не обмежуючись наведеними, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, н-гексил, 3-метилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,3-диметилпентил, н-гептил, н-октил, н-ноніл, н-децил та подібні. Заміщений алкіл являє собою алкільну групу, яка містить один або більше замісників замість водню, наприклад, один, два або три замісники, аж до кількості атомів водню, які присутні у незаміщеній алкільній групі. Підходящі замісники для алкільних груп, якщо не зазначено інше, можуть бути вибрані з галогену, CN, оксо, гідрокси, C₁₋₄ алкокси, заміщеного або незаміщеного C₃₋₆ циклоалкілу, заміщеного або незаміщеного фенілу, аміно, (C₁₋₄ алкіл)аміно, ди(C₁₋₄ алкіл)аміно, C₁₋₄ алкілтіо, C₁₋₄ алкілсульфонілу, -C(=O)-C₁₋₄ алкілу, COOH, COO(C₁₋₄ алкіл), -O(C=O)-C₁₋₄ алкілу, -NHC(=O)C₁₋₄ алкілу та -NHC(=O)OC₁₋₄ алкілу, де замісники для заміщеного циклоалкілу або фенілу являють собою до трьох груп, вибраних з Me, Et, -OMe, -OEt, CF₃, галогену, CN, OH та NH₂.

[0015] У контексті даного документа термін «алкілен» відноситься до двовалентної алкільної групи, що має від 1 до 10 атомів вуглецю, та дві відкриті валентності для приєднання до інших частин. Якщо не зазначено інше, алкілен відноситься до фрагментів, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю. Типові приклади алкілену включають, не обмежуючись наведеними, метилен, етилен, н-пропілен, ізопропілен, н-бутилен, втор-бутилен, ізобутилен, трет-бутилен, н-пентилен, ізопентилен, неопентилен, н-гексилен, 2,2-диметилбутилен та подібні. Заміщений алкілен являє собою алкіленову групу, яка містить один або більше замісників, наприклад, один, два або три замісники; якщо не зазначено інше, підходящі замісники для алкіленової групи вибирають з замісників, перерахованих вище для алкільних груп.

[0016] У контексті даного документа термін «галогеналкіл» відноситься до алкілу, як визначено у даному документі, який заміщений однією або більше групами галогену. Галогеналкіл може бути моногалогеналкілом, дигалогеналкілом, тригалогеналкілом або полігалогеналкілом, включаючи пергалогеналкіл. Моногалогеналкіл може містити один атом хлору або фтору у алкільній групі. Хлор та фтор звичайно присутні як замісники у алкільних або циклоалкільних групах; фтор, хлор та бром часто присутні у арильних або гетероарильних групах. Дигалогеналкільні та полігалогеналкільні групи можуть містити два або більше однакових атомів галогену або комбінацію різних груп галогену у алкілі. Звичайно полігалогеналкіл містить до 12, або 10, або 8, або 6, або 4, або 3, або 2 галогеногруп. Необмежуючі приклади галогеналкілу включають фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторетил, пентафторетил, гептафторпропіл, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторетил, дифторпропіл, дихлоретил та дихлорпропіл. Пергалогеналкіл відноситься до алкілу, у якому усі атоми водню заміщені атомами галогену, наприклад, трифторметилом.

[0017] У контексті даного документа термін «алкокси» відноситься до алкіл-О-, де алкіл визначений вище. Типові приклади алкокси включають, не обмежуючись наведеними, метокси,

етокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси, гексилокси та подібні. Звичайно алкоксигрупи мають 1-6 атомів вуглецю, частіше 1-4 атоми вуглецю.

[0018] «Заміщений алкокси» являє собою алкоксигрупу, яка містить один або більше, наприклад, один, два або три замісники у алкільній частині алкокси. Якщо не зазначено інше, підходящі замісники вибирають із замісників, перерахованих вище для алкільних груп, за виключенням того, що гідроксил та аміно звичайно не присутні на атомі вуглецю, який безпосередньо приєднаний до кисню заміщеної «алкіл-О» групи.

[0019] Аналогічним чином, кожна алкільна частина інших груп, таких як «алкіламінокарбоніл», «алкоксиалкіл», «алкоксикарбоніл», «алкоксикарбонілакіл», «алкілсульфоніл», «алкілсульфоксил», «алкіламіно», «галогеналкіл», повинні мати те саме значення, як описано у згаданому вище визначенні «алкілу». При використанні таким чином, якщо не зазначено інше, алкільна група часто являє собою алкіл з 1-4 атомами вуглецю та додатково не заміщується іншими групами, крім зазначеного компоненту. Коли такі алкільні групи заміщені, підходящими замісниками є замісники, зазначені вище для алкільних груп, якщо не зазначено інше.

[0020] У контексті даного документу термін «галогеналкокси» відноситься до галогеналкіл-О, де галогеналкіл визначений вище. Типові приклади галогеналкокси включають, не обмежуючись наведеними, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, трихлорметокси, 2-хлоретокси, 2,2,2-трифторетокси, 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропокси та подібні. Звичайно галогеналкільні групи містять 1-4 атоми вуглецю.

[0021] У контексті даного документу термін «циклоалкіл» відноситься до насичених або ненасичених неароматичних моноциклічних, біциклічних, трициклічних або спіроциклічних вуглеводневих груп з 3-12 атомів вуглецю: циклоалкільна група може бути ненасиченою та може бути конденсована з іншим кільцем, яке може бути насиченим, ненасиченим або ароматичним, за умови, що атом кільця циклоалкільної групи, яка зв'язана з молекулярною формулою, що представляє інтерес, не є атомом вуглецю ароматичного кільця. Якщо не зазначено інше, циклоалкіл відноситься до циклічних вуглеводневих груп, що мають від 3 до 9 атомів вуглецю у кільці або від 3 до 7 атомів вуглецю у кільці. Переважно циклоалкільні групи являють собою насичені моноциклічні кільця, які містять 3-7 атомів у кільці, такі як циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил, якщо не зазначено інше.

[0022] Заміщений циклоалкіл являє собою циклоалкільну групу, заміщену одним або двома, або трьома, або більше ніж трьома замісниками, аж до числа атомів водню у незаміщеній групі. Звичайно заміщений циклоалкіл буде мати 1-4 замісники, якщо не зазначено інше. Підходящі замісники, якщо не зазначено інше, незалежно вибрані з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, тіола, ціано, нітро, оксо, С1-С4-алкіліміно, С1-С4-алкоксиміно, гідроксиіміно, С1-С4-алкілу, С2-С4-алкенілу, С2-С4-алкінілу, С1-С4-алкокси, С1-С4-тіоалкілу, С2-С4-алкенілокси, С2-С4-алкінілокси, С1-С4-алкілкарбонілу, карбоксі, С1-С4-алкоксикарбонілу, аміно, С1-С4-алкіламіно, ди-С1-С4-алкіламіно, С1-С4-алкіламінокарбонілу, ди-С1-С4-алкіламінокарбонілу, С1-С4-алкілкарбоніламіно, С1-С4-алкілкарбоніл(С1-С4-алкіл)аміно, С1-С4-алкілсульфонілу, С1-С4-алкілсульфамоїлу та С1-С4-алкіламіноссульфонілу, де кожна із згаданих вище вуглеводневих груп (наприклад, алкільні, алкенільні, алкінільні, алкокси-залишки) може бути додатково заміщена однією або більше групами, незалежно вибраними у кожному випадку з переліку замісників для «алкільних» груп у даному документі. Кращі замісники для циклоалкільної групи включають С1-С4-алкіл та групи замісників, перераховані вище як підходящі замісники для алкільних груп.

[0023] Приклади моноциклічних вуглеводневих груп включають, не обмежуючись наведеними, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил та циклогексеніл та подібні. Приклади біциклічних вуглеводневих груп включають борніл, інділ, гексагідроінділ, тетрагідронафтил, декагідронафтил, біцикло[2.1.1]гексил, біцикло[2.2.1]гептил, біцикло[2.2.1]гептеніл, 6,6-диметилбіцикло[3.1.1]гептил, 2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гептил, біцикло[2.2.2]октил та подібні. Приклади трициклічних вуглеводневих груп включають адамантил та подібні.

[0024] Аналогічним чином, кожна циклоалкільна частина інших груп, таких як «циклоалкілокси», «циклоалкоксиалкіл», «циклоалкоксикарбоніл», «циклоалкоксикарбонілакіл», «циклоалкілсульфоніл», «галогенциклоалкіл» буде мати те саме значення, що і у приведеному вище визначенні «циклоалкілу». При використанні у цих термінах циклоалкіл звичайно являє собою моноциклічне 3-7-вуглецеве кільце, яке не заміщене або заміщене 1-2 групами. Коли він необов'язково заміщений, замісники звичайно вибирають з С1-С4 алкілу та замісників, зазначених вище як підходящі для алкільних груп.

[0025] У контексті даного документу термін «арил» відноситься до ароматичної

вуглеводневої групи, що має 6-14 атомів вуглецю у частині кільця. Звичайно арил являє собою моноциклічний, біциклічний або трициклічний арил, що має 6-14 атомів вуглецю, часто 6-10 атомів вуглецю, наприклад, феніл або нафтил. Крім того, термін «арил» у контексті даного документа відноситься до ароматичного замісника, який може являти собою

5 ароматичне кільце або декілька ароматичних кілець, які конденсовані одне з іншим. Необмежуючі приклади включають феніл, нафтил та 1,2,3,4- тетрагідронафтил, за умови, що тетрагідронафтил зв'язаний з описаною у даному документі формулою через атом вуглецю ароматичного кільця тетрагідронафтильної групи. Якщо не зазначено інше, кращою арильною групою є феніл.

10 [0026] Заміщений арил являє собою арильну групу, заміщену 1-5 (наприклад, одним або двома або трьома) замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з гідроксилу, тіолу, ціано, нітро, C₁-C₄-алкілу, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-алкінілу, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-тіоалкілу, C₂-C₄-алкенілокси, C₂-C₄-алкінілокси, галогену, C₁-C₄-алкілкарбонілу, карбоксо, C₁-C₄-алкоксикарбонілу, аміно, C₁-C₄-алкіламіно, ди- C₁-C₄-алкіламіно, C₁-C₄-алкіламінокарбонілу, ди- C₁-C₄-алкіламінокарбонілу, C₁-C₄-алкілкарбоніламіно, C₁-C₄-алкілкарбоніл(C₁-C₄-алкіл)аміно, C₁-C₄-алкілсульфонілу, сульфаміну, C₁-C₄-алкілсульфаміну та C₁-C₄-алкіламіноссульфонілу, де

15 кожна зі згаданих вище вуглеводневих груп (наприклад, алкільні, алкенільні, алкінільні, алкоксизалишки) може бути додатково заміщена однією або більше групами, незалежно вибраними у кожному випадку з груп, перерахованих вище як підходящі замісники для алкільних груп. Кращими замісниками для заміщеної арильної групи є C₁₋₄ алкіл та групи замісників, перераховані вище як підходящі замісники для алкільних груп, виключаючи бівалентні групи, такі як оксо.

[0027] Аналогічним чином, кожна арильна частина інших груп, таких як «арилокси», «арилоксиалкіл», «арилоксикарбоніл», «арилоксикарбонілакіл», буде мати те саме значення, що і описане у згаданому вище визначенні «арилу».

[0028] У контексті даного документу термін «гетероцикліл» відноситься до гетероциклічного радикалу, який є насиченим або частково ненасиченим, але не ароматичним, та може являти собою моноциклічне або поліциклічне кільце (у випадку поліциклічного кільця конкретно біциклічне, трициклічне або спіроциклічне кільце); та має від 3 до 14, частіше від 4 до 10 та найбільш переважно від 5 до 6 атомів у кільці; де один або більше, переважно від одного до чотирьох, особливо один або два атоми кільця являють собою гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та N (решта атомів кільця, відповідно, є атомами вуглецю). Навіть якщо він описаний, наприклад, як кільце з атомами C5-6, гетероцикл містить щонайменше один гетероатом як атом кільця, причому інші атоми кільця являють собою атоми вуглецю, та мають зазначену кількість атомів кільця, наприклад, 5-6 у даному прикладі. Переважно гетероциклільна група має один або два такі гетероатоми як атоми кільця, та переважно гетероатоми не зв'язані один з іншим

30 напрямку. Зв'язуюче кільце (тобто кільце, що з'єднується з формулою, що представляє інтерес) переважно має від 4 до 12, особливо від 5 до 7 атомів кільця, якщо не зазначено інше. Гетероциклічна група може бути конденсована з ароматичним кільцем за умови, що атом гетероциклічної групи, приєднаної до формули, що представляє інтерес, не є ароматичним. Гетероциклічна група може бути приєднана до формули, що представляє інтерес, через гетероатом (звичайно атом азоту) або атом вуглецю гетероциклічної групи. Гетероцикліл може включати конденсовані або місткові кільця, а також спіроциклічні кільця, та тільки одне кільце поліциклічної гетероциклічної групи повинне містити гетероатом як атом кільця. Приклади гетероциклів включають тетрагідрофуран (ТГФ), дигідрофуран, 1,4-діоксан, морфолін, 1,4-дитіан, піперазин, піперидин, 1,3-діоксолан, імідазолідин, імідазолін, піролін, піролідин, тетрагідропіран, дигідропіран, оксатіолан, оксатіолан, 1,3-діоксан, 1,3-дитіан, оксатіан, тіоморфолін та подібні.

[0029] Заміщений гетероцикліл являє собою гетероциклільну групу, незалежно заміщену 1-5 (наприклад, одним, двома або трьома) замісниками, вибраними з замісників, описаних вище для циклоалкільної групи.

[0030] Аналогічним чином, кожна гетероциклільна частина інших груп, таких як «гетероциклілокси», «гетероциклілоксиалкіл», «гетероциклілоксикарбоніл», повинна мати те саме значення, що описано у згаданому вище визначенні «гетероциклілу».

55 [0031] У контексті даного документу термін «гетероарил» відноситься до 5-14-членної моноциклічної або біциклічної або трициклічної ароматичної системи кілець, що містить від 1 до 8 гетероатомів як члени кільця, при цьому решта атомів кільця являє собою атоми вуглецю, та гетероатоми вибрані з N, O та S. Звичайно гетероарил являє собою 5-10-членну систему кілець, зокрема 5-6-членну моноциклічну або 8-10-членну біциклічну групу. Типові гетероарильні групи

60 включають 2- або 3-тієніл, 2- або 3-фурил, 2- або 3-піроліл, 2-, 4- або 5-імідазоліл, 1-, 3-, 4- або

5-піразоліл, 2-, 4- або 5-тіазоліл, 3-, 4- або 5-ізотіазоліл, 2-, 4- або 5-оксазоліл, 3-, 4- або 5-ізоксазоліл, 3- або 5-1,2,4-триазоліл, 4- або 5-1,2,3-триазоліл, 1- або 2-тетразоліл, 2-, 3- або 4-піридил, 3- або 4-піридазиніл, 3-, 4- або 5-піразиніл, 2-піразиніл та 2-, 4- або 5-примідиніл.

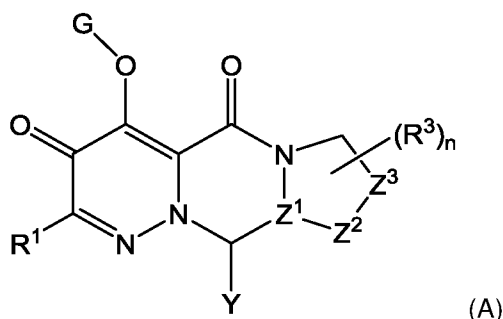
[0032] Термін «гетероарил» також відноситься до групи, у якій гетероароматичне кільце конденсоване з одним або більше арильними, циклоалкільними або гетероциклільними кільцями. Необмежуючі приклади включають 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-хінолініл, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-ізохінолініл, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-індоліл, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-бензо[b]тієніл, 2-, 4-, 5-, 6- або 7-бензоксазоліл, 2-, 4-, 5-, 6- або 7-бензімідазоліл та 2-, 4-, 5-, 6- або 7-бензотіазоліл.

[0033] Заміщений гетероарил являє собою гетероарильну групу з одним або більше замісниками, звичайно одним або двома замісниками, вибраними із замісників, описаних вище як підходящі для арильної групи.

[0034] Аналогічно, кожна гетероарильна частина інших груп, таких як «гетероарилокси», «гетероарилоксиалкіл», «гетероарилоксикарбоніл», буде мати те саме значення, що і описане у згаданому вище визначенні «гетероарилу».

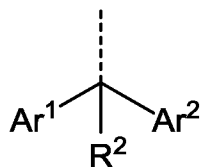
[0035] У даному документі описані різні варіанти реалізації даного винаходу. Слід розуміти, що ознаки, зазначені у кожному варіанті реалізації винаходу, можуть бути об'єднані з іншими зазначеними ознаками для забезпечення додаткових варіантів реалізації даного винаходу. Наступні перераховані нижче варіанти реалізації являють собою аспекти даного винаходу:

[0036] У одному варіанті реалізації, у даному винаході запропоновані сполуки Формули (A):



або їх фармацевтично прийнятна сіль, де:

Y являє собою групу формули



де пунктирна лінія являє собою зв'язок, що з'єднує Y з трициклічним скелетом Формули (A);

G являє собою H або групу, вибрану з R^0 , $-C(O)R^0$, $-C(O)-OR^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$, $-C(O)-N(R^0)_2$ та $-C(R^G)_2-O-C(O)N(R^0)_2$, де кожен R^0 незалежно являє собою H або групу, вибрану з C_1-C_6 алкілу, фенілу, піридилу, C_3-C_7 циклоалкілу та 3-6-членного гетероциклічного кільця, що містить один або два гетероатоми, вибрані з N, O та S, як члени кільця; та кожен R^0 , який не являє собою H, необов'язково заміщений однією або двома групами, вибраними з галогену, CN, -OH, аміно, C_{1-4} алкілу, фенілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} галогеналкокси та 3-6-членного гетероциклічного кільця, що містить один або два гетероатоми, вибрані з N, O та S, як члени кільця, та необов'язково заміщеного однією або двома групами, вибраними з галогену, CN, -OH, оксо, аміно, C_{1-4} алкілу, фенілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкілу та C_{1-4} галогеналкокси;

та кожен R^G незалежно вибраний з H та C_{1-4} алкілу;

R^1 являє собою H, галоген, CN, COOR*, -CONR*₂ або C_1-C_6 алкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами, вибраними з -OR* та -NR*₂, C_1-C_4 галогеналкілу;

R* незалежно у кожному випадку являє собою H або C_1-C_6 алкіл, необов'язково заміщений -OR або -NR₂;

Z¹ являє собою N, та Z² являє собою C(R)₂;

або Z¹ являє собою CH, та Z² являє собою NR, O, S або CH₂;

Z³ являє собою CH₂, Q, -CH₂-CH₂-, -Q-CH₂-, -CH₂-Q-, -CH₂-Q-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- або CX₂, де X являє собою галоген, наприклад, F;

Q вибраний з –NR-, O, S, SO та SO₂;

R² вибраний з H, галогену, CN, C₁₋₄ алкілу, необов'язково заміщеного не більше ніж трьома групами, незалежно вибраними з галогену, CN, C₁₋₄ алкілу, -OR, C₁₋₄ галогеналкокси, -NR₂ та C₁₋₄ галогеналкілу;

5 кожен R³ являє собою замісник, який необов'язково присутній на будь-якому атомі вуглецю кільця, що містить Z² та Z³, та незалежно вибраний з –OR, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ галогеналкокси, оксо, CN, -NR₂ та C₁₋₄ алкілу, необов'язково заміщеного не більше ніж трьома групами, незалежно вибраними з галогену, CN, C₁₋₄ алкілу, -OR, C₁₋₄ галогеналкокси, -NR₂ та C₁₋₄ галогеналкілу;

10 n дорівнює 0-2;

кожен Ar¹ та Ar² незалежно являє собою феніл або 5-6-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, як члени кільця, та кожен з них незалежно заміщений не більше ніж трьома групами, вибраними з галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси, C₂₋₄ алкіну та CN;

15 та Ar¹ та Ar² необов'язково зв'язані один з іншим за допомогою містка, що має формулу –C(R^L)₂-L-, з утворенням трициклічної групи, у якій кожен Ar¹ та Ar² необов'язково заміщений не більше ніж трьома групами, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси, C₂₋₄ алкіну та CN;

20 R незалежно у кожному випадку являє собою H або C₁-C₄ алкіл, необов'язково заміщений не більше ніж трьома групами, незалежно вибраними з галогену, OH, оксо, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси та C₁₋₄ галогеналкілу;

L вибраний з S, S=O, SO₂, O, NR, C(R^L)₂ та CF₂; та

та кожен R^L незалежно являє собою H або C₁₋₂ алкіл.

25 [0037] У одному варіанті реалізації зазначені сполуки формули (A) не включають сполуку, вибрану з наступних сполук:

1	12-бензгідрил-4-гідрокси-7,8,9,10-тетрагідро-12Н-дипіридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-діон;
2	12-(біс(3-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-7,8,9,10-тетрагідро-12Н-дипіридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-діон;
3	12-(біс(4-хлорфеніл)метил)-4-гідрокси-7,8,9,10-тетрагідро-12Н-дипіридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-діон;
4	12-(біс(3-хлорфеніл)метил)-4-гідрокси-7,8,9,10-тетрагідро-12Н-дипіридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-діон;
5	12-(біс(4-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-7,8,9,10-тетрагідро-12Н-дипіридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-діон;
6	13-бензгідрил-4-гідрокси-8,9,10,11-тетрагідро-7Н,13Н-піридазино[1',6':4,5][1,2,4]триазино[1,2-а][1,2]діазепін-3,5-діон;
7	13-(біс(3-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,10,11-тетрагідро-7Н,13Н-піридазино[1',6':4,5][1,2,4]триазино[1,2-а][1,2]діазепін-3,5-діон;
8	(R)-12-(біс(3-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-7,8,9,10-тетрагідро-12Н-дипіридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-діон;
9	(S)-12-(біс(3-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-7,8,9,10-тетрагідро-12Н-дипіридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-діон;
10	(9aR,10S)-10-бензгідрил-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон;
11	(9aR,10R)-10-бензгідрил-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон;
12	(9aS,10R)-10-бензгідрил-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон;
13	(9aS,10S)-10-бензгідрил-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон;
14	(9aR,10S)-10-((R)-(3-фторфеніл)(феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон;
15	(9aR,10R)-10-(біс(3-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон;
16	(9aR,10S)-10-(біс(3-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон;
17	(9aS,10R)-10-((S)-(3-хлорфеніл)(феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон;

18	(10aS,11R)-11-бензгідрил-4-гідрокси-7,8,10a,11-тетрагідро-10H-піридазино[1',6':4,5]піразино[2,1-c][1,4]оксазин-3,5-діон;
19A	12-бензгідрил-7-гідрокси-3,4,12,12a-тетрагідро-2H-піридазино[1',6':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазин-6,8-діон;
19B	12-бензгідрил-7-гідрокси-3,4,12,12a-тетрагідро-2H-піридазино[1',6':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазин-6,8-діон;
20	11-(біс(3-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9-дигідро-7H,11H-піразоло[1,2-a]піридазино[1,6-d][1,2,4]триазин-3,5-діон;
21	12-(1,1-дифенілетил)-4-гідрокси-7,8,9,10-тетрагідро-12H-дипіридазино[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-діон;
22	12-(біс(2-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-7,8,9,10-тетрагідро-12H-дипіридазино[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-діон;
23A	12-бензгідрил-4-гідрокси-10-метил-7,8,9,10-тетрагідро-12H-дипіридазино[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-діон;
23B	12-бензгідрил-4-гідрокси-10-метил-7,8,9,10-тетрагідро-12H-дипіридазино[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-діон;
24	12-бензгідрил-4-гідрокси-7-метил-7,8,9,10-тетрагідро-12H-дипіридазино[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-діон;
25A	12-бензгідрил-4-гідрокси-7,10-диметил-7,8,9,10-тетрагідро-12H-дипіридазино[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-діон;
25B	12-бензгідрил-4-гідрокси-7,10-диметил-7,8,9,10-тетрагідро-12H-дипіридазино[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-діон;
26A	12-(6,11-дигідродибензо[b,e]тієпін-11-іл)-4-гідрокси-7,8,9,10-тетрагідро-12H-дипіридазино[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-діон;
26B	12-(6,11-дигідродибензо[b,e]тієпін-11-іл)-4-гідрокси-7,8,9,10-тетрагідро-12H-дипіридазино[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-діон;
27A	12-(6,11-дигідродибензо[b,e]оксепін-11-іл)-4-гідрокси-7,8,9,10-тетрагідро-12H-дипіридазино[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-діон;
27B	12-(6,11-дигідродибензо[b,e]оксепін-11-іл)-4-гідрокси-7,8,9,10-тетрагідро-12H-дипіридазино[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-діон;
28A	12-(7,8-дифтор-6,11-дигідродибензо[b,e]тієпін-11-іл)-4-гідрокси-7,8,9,10-тетрагідро-12H-дипіридазино[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-діон;
28B	12-(7,8-дифтор-6,11-дигідродибензо[b,e]тієпін-11-іл)-4-гідрокси-7,8,9,10-тетрагідро-12H-дипіридазино[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-діон;
29	(S)-12-бензгідрил-4-гідрокси-7,8,9,10-тетрагідро-12H-дипіридазино[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-діон;
30	(S)-12-(біс(4-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-7,8,9,10-тетрагідро-12H-дипіридазино[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-діон;
31	(R)-12-(біс(4-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-7,8,9,10-тетрагідро-12H-дипіридазино[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-діон;
32	(9aR,10S)-10-((R)-(2-фторфеніл)(феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон;
33	(9aR,10S)-10-((R)-(3,4-дифторфеніл)(2-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон;
34	(9aR,10S)-10-((S)-(3,4-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон;
35	(9aR,10S)-10-((R)-(2-фторфеніл)(4-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон;
36	(9aR,10S)-10-((S)-(3,5-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон;
37	(9aR,10S)-10-((S)-(4-фтор-2-метилфеніл)(3-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон;
38	(9aR,10S)-10-((S)-(3,4-дифторфеніл)(феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон;
39	(9aR,10S)-10-((R)-(2-фторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон;
40	(9aR,10S)-10-((R)-(3,5-дифторфеніл)(2-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон;

126	11-бензгідрил-4-гідрокси-7,8,10а,11-тетрагідро-10Н-піридазино[1',6':4,5]піразино[2,1-с][1,4]оксазин-3,5-діон;
127	11-бензгідрил-4-гідрокси-7-метил-7,8,9,10,10а,11-гексагідро-піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-3,5-діон;
128	3-метилбутаноат (9аR,10S)-10-(біс(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-ілү;
129	3-метилбутаноат (9аR,10S)-10-(біс(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-ілү;
130	ацетат (9аR,10S)-10-(біс(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-ілү;
131	ізобутират (9аR,10S)-10-(біс(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-ілү;
132	ізопропілкарбонат (9аR,10S)-10-(біс(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-ілү;
133	етилкарбонат 1-(((9аR,10S)-10-(біс(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-іл)окси)етилү;
134	етилкарбонат (S)-((12-(біс(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,7,8,9,10-гексагідро-12Н-дипіридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-4-іл)окси)метилү;
135	карбонат (((9аR,10S)-10-(біс(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-іл)окси)метил (2-метоксиетил);
136	етилкарбонат 1-(((9аR,10S)-10-(біс(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-іл)окси)етилү;
137	метилкарбонат (((9аR,10S)-10-(біс(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-іл)окси)метилү;
138	етилкарбонат (((9аR,10S)-10-(біс(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-іл)окси)метилү;
139	метилкарбонат (((9аR,10S)-10-(біс(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-іл)окси)метилү;
140	етилкарбонат (((9аR,10S)-10-(біс(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-іл)окси)метилү;
141	ізопропілкарбонат (((9аR,10S)-10-(біс(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-іл)окси)метилү;
142	метилкарбонат (((9аR,10S)-10-((R)-(4-фторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-іл)окси)метилү;
143	півалат (((9аR,10S)-10-(біс(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-іл)окси)метилү;
144	метилкарбонат (S)-((12-(біс(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,7,8,9,10-гексагідро-12Н-дипіридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-4-іл)окси)метилү;
145	L-валінат (((9аR,10S)-10-(біс(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-іл)окси)метилү;
146	диметилкарбамат (9аR,10S)-10-(біс(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-ілү;
147	етил(метил)карбамат (((9аR,10S)-10-(біс(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-іл)окси)метилү;
148	метил-2-((((9аR,10S)-10-(біс(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-іл)окси)(етокси)-фосфорил)окси)ацетат; та
149	метил-2-((((9аR,10S)-10-(біс(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-іл)окси)метокси)-карбоніл)окси)-2-метилпропаноат;

та фармацевтично прийнятних солей зазначених сполук.

[0038] Сполуки Формули (А), у яких G не являє собою H, можуть виконувати функцію проліків, які легко перетворюються in vivo у сполуки, у яких G являє собою H.

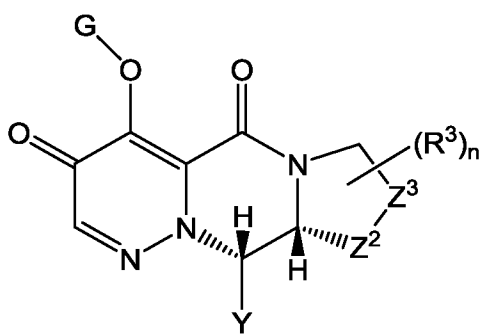
5 [0039] У одному варіанті реалізації зазначених сполук Формули (А), G являє собою H.

[0040] У іншому варіанті реалізації зазначених сполук Формули (А), G вибраний з R⁰, -C(O)R⁰, -C(O)-OR⁰, -C(R^G)₂-O-C(O)R⁰, -C(R^G)₂-O-C(O)-OR⁰, -C(O)-N(R⁰)₂ та -C(R^G)₂-O-C(O)N(R⁰)₂, де кожен R⁰ незалежно являє собою H або групу, вибрану з C₁-C₄ алкілу, фенілу, піридилу, C₃-C₇ циклоалкілу та 3-6-членного гетероциклічного кільця, що містить один або два

гетероатоми, вибрані з N, O та S, як члени кільця; та кожен R, який не являє собою H, необов'язково заміщений однією або двома групами, вибраними з галогену, CN, -OH, аміно, C₁₋₄ алкілу, фенілу, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ галогеналкокси та 3-6-членного гетероциклічного кільця, що містить один або два гетероатоми, вибрані з N, O та S, як члени кільця.

[0041] У конкретних попередніх варіантах реалізації, G вибраний з R⁰, -C(O)R⁰, -C(O)-OR⁰, -C(R^G)₂-O-C(O)R⁰ та -C(R^G)₂-O-C(O)-OR⁰, де кожен R⁰ незалежно являє собою H або C₁₋₄ алкіл, та кожен R^G являє собою H або C₁₋₄ алкіл. У деяких з таких варіантів реалізації, кожен R^G являє собою H, та R⁰ являє собою C₁₋₄ алкіл.

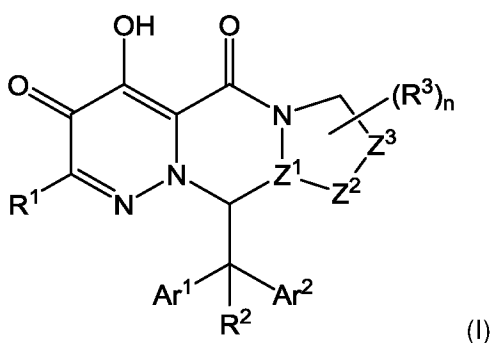
[0042] У конкретних попередніх варіантах реалізації, сполука Формули (A) має формулу:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

[0043] У конкретних сполуках зазначеної формули, Z² являє собою CH₂, Z³ являє собою CH₂ або CX₂, де X являє собою галоген, наприклад, F, n дорівнює 0, 1 або 2, та кожен R³ являє собою Me.

[0044] У іншому варіанті реалізації (Варіант реалізації 1), у даному винаході запропоновані сполуки Формули (I):



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R¹ являє собою H, галоген, CN, COOR*, -CONR*₂ або C₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами, вибраними з -OR* та -NR*₂, C₁₋₄ галогеналкілу;

R* незалежно у кожному випадку являє собою H або C₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений -OR або -NR₂;

Z¹ являє собою N, та Z² являє собою C(R)₂;

або Z¹ являє собою CH, та Z² являє собою NR, O, S, або CH₂;

Z³ являє собою CH₂, Q, -CH₂-CH₂-, -Q-CH₂-, -CH₂-Q-, -CH₂-Q-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- або CX₂, де X являє собою галоген, наприклад, F;

Q вибраний з -NR-, O, S, SO та SO₂;

R² вибраний з H, галогену, CN, C₁₋₄ алкілу, необов'язково заміщеного не більше ніж трьома групами, незалежно вибраними з галогену, CN, C₁₋₄ алкілу, -OR, C₁₋₄ галогеналкокси, -NR₂ та C₁₋₄ галогеналкілу;

кожен R³ являє собою замісник, який необов'язково присутній на будь-якому атомі вуглецю кільця, що містить Z² та Z³, та незалежно вибраний з -OR, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ галогеналкокси, оксо, CN, -NR₂ та C₁₋₄ алкілу, необов'язково заміщеного не більше ніж трьома групами, незалежно вибраними з галогену, CN, C₁₋₄ алкілу, -OR, C₁₋₄ галогеналкокси, -NR₂ та C₁₋₄ галогеналкілу;

n дорівнює 0-2;

кожен Ar¹ та Ar² незалежно являє собою феніл або 5-6-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, як члени кільця, та кожен з них незалежно заміщений не більше ніж трьома групами, вибраними з галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси, C₂₋₄ алкіну та CN;

та Ar¹ та Ar² необов'язково зв'язані один з іншим за допомогою містка, що має формулу –C(R^L)₂-L-, з утворенням трициклічної групи, при цьому кожен Ar¹ та Ar² необов'язково заміщений не більше ніж трьома групами, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси, C₂₋₄ алкіну та CN;

R незалежно у кожному випадку являє собою H або C₁-C₄ алкіл, необов'язково заміщений не більше ніж трьома групами, незалежно вибраними з галогену, OH, оксо, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси та C₁₋₄ галогеналкілу;

L вибраний з S, S=O, SO₂, O, NR, C(R^L)₂ та CF₂; та

та кожен R^L незалежно являє собою H або C₁₋₂ алкіл.

[0045] У переважному варіанті реалізації будь-якої із зазначених сполук формули (G) або формули (I) у попередніх варіантах реалізації, якщо Z² являє собою NR, O або S, тоді Z³ являє собою CH₂, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂ або CX₂, де X являє собою галоген, наприклад, F.

[0046] Наступні перераховані варіанти реалізації описують та ілюструють конкретні аспекти даного винаходу.

[0047] 2. Сполука відповідно до варіанту реалізації 1, або будь-якого з варіантів реалізації Формули (A), або її фармацевтично прийнятна сіль, де Z¹ являє собою CH.

[0048] 3. Сполука відповідно до варіанту реалізації 1 або варіанту реалізації 2, або будь-якого з варіантів реалізації Формули (A), або її фармацевтично прийнятна сіль, де Z¹ являє собою N.

[0049] 4. Сполука відповідно до будь-якого з варіантів реалізації 1-3, або будь-якого з варіантів реалізації Формули (A), або її фармацевтично прийнятна сіль, де Z² являє собою CH₂ або –CH₂-CH₂-.

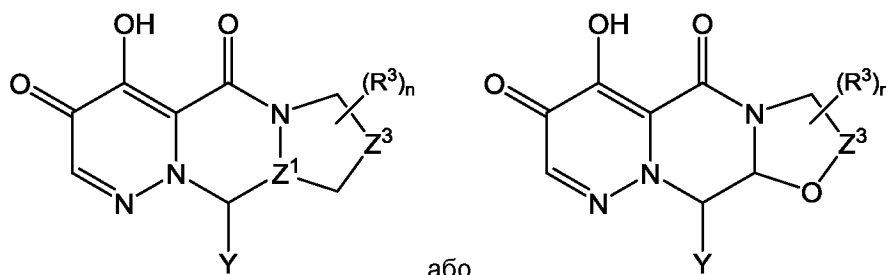
[0050] 5. Сполука відповідно до будь-якого з попередніх варіантів реалізації або її фармацевтично прийнятна сіль, де Z³ являє собою CH₂, –CH₂-CH₂-, –CH₂-CH₂-CH₂-, –CH₂-, O-, O або CX₂, де X являє собою галоген, наприклад, F.

[0051] 6. Сполука відповідно до будь-якого з попередніх варіантів реалізації або її фармацевтично прийнятна сіль, де R¹ являє собою H.

[0052] 7. Сполука відповідно до будь-якого з попередніх варіантів реалізації або її фармацевтично прийнятна сіль, де R² являє собою H.

[0053] 8. Сполука відповідно до будь-якого з попередніх варіантів реалізації або її фармацевтично прийнятна сіль, де обидва Ar¹ та Ar² являють собою феніл та кожен з них незалежно заміщений не більше ніж трьома групами, вибраними з галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси, C₂₋₄ алкіну та CN.

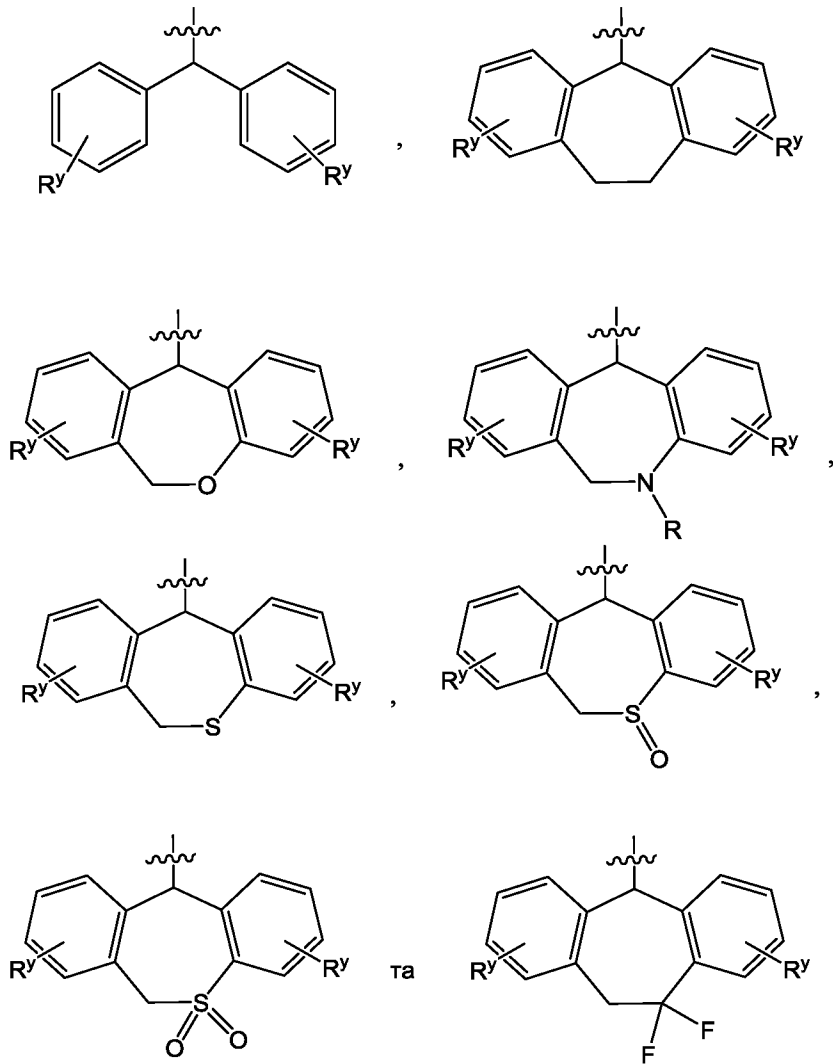
[0054] 9. Сполука відповідно до будь-якого з попередніх варіантів реалізації, що має формулу:



або

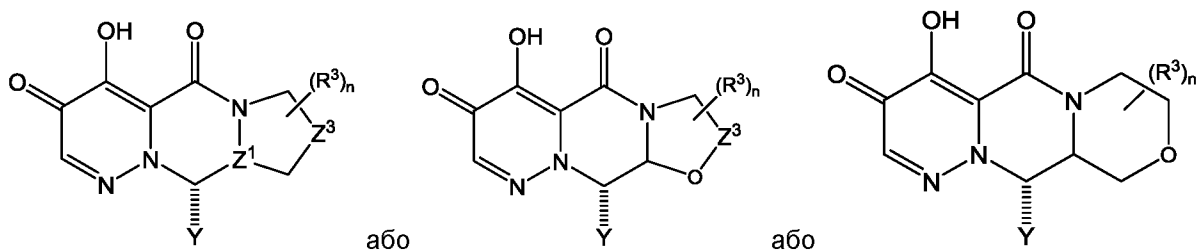
де Y являє собою групу, вибрану з

45



5 де кожен R^y незалежно вибраний з H, галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{2-4} алкіну та CN, або її фармацевтично прийнятна сіль.

[0055] 10. Сполука відповідно до варіанту реалізації 9, або її фармацевтично прийнятна сіль, що має формулу

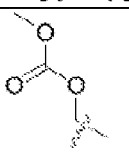
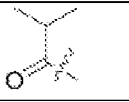
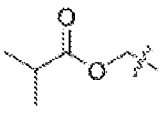
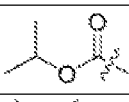

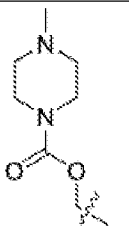
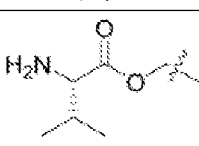

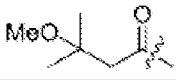
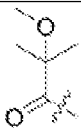


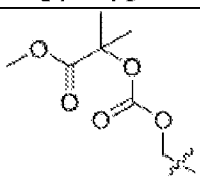
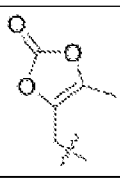
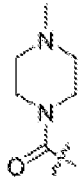
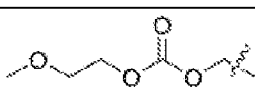
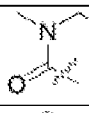
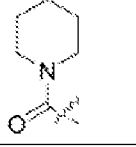
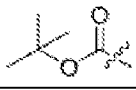
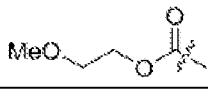
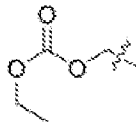
10

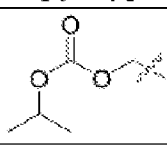
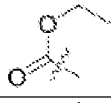

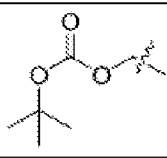
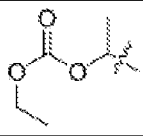
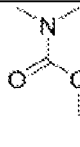

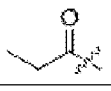
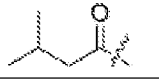
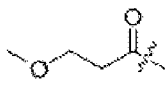
де Z^1 являє собою N або CH; та

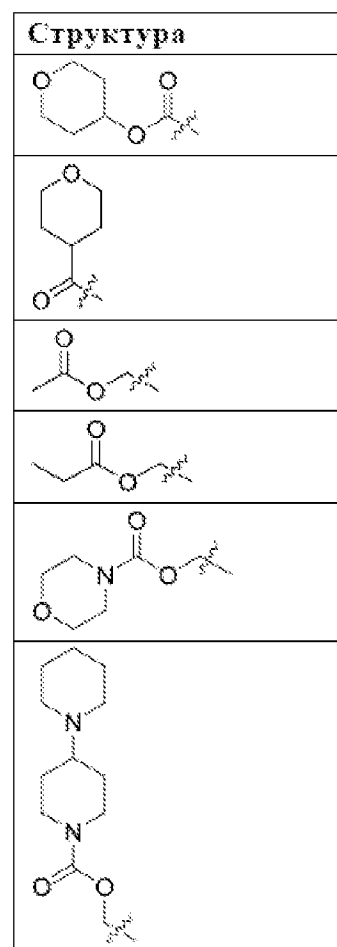
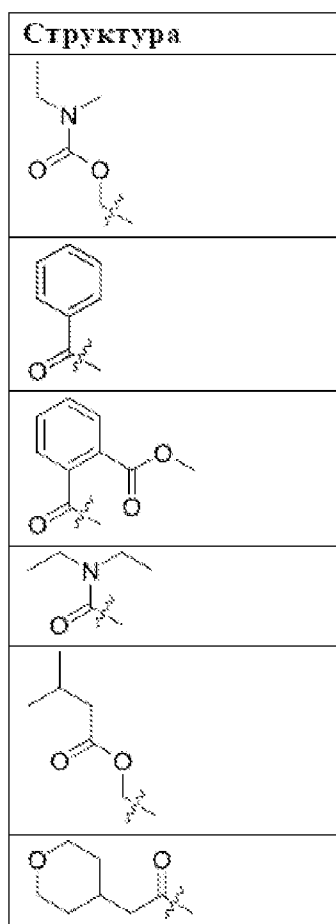
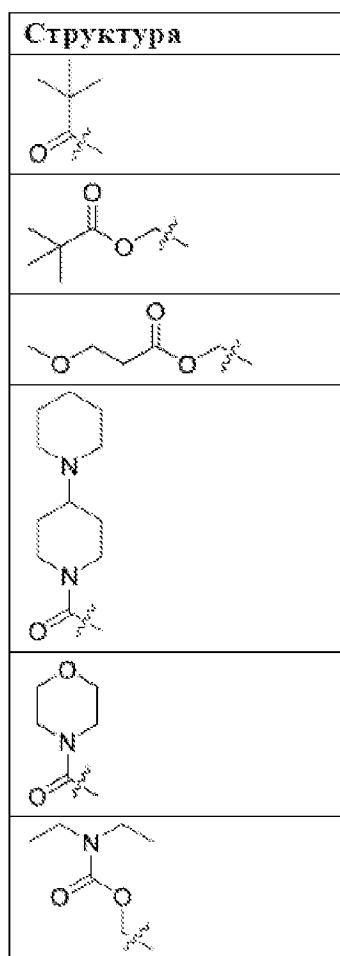
Z^3 являє собою CH_2 , $-CH_2-CH_2-$ або CX_2 , де X являє собою галоген, наприклад, F.

15 [0056] 11. Сполука відповідно до варіанту реалізації 1, або будь-якого з варіантів реалізації Формули (A), де G вибраний з таких як:

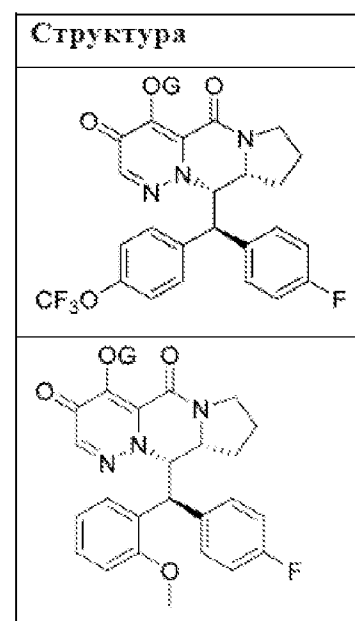
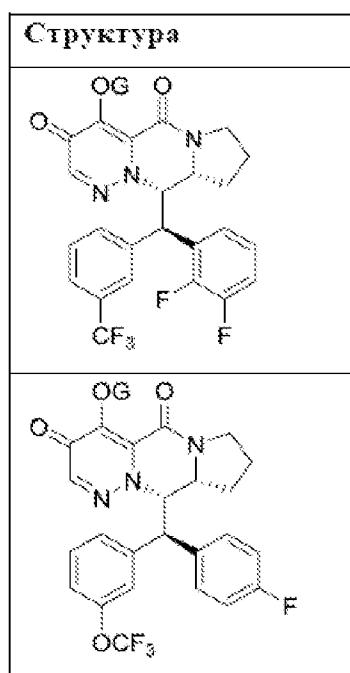
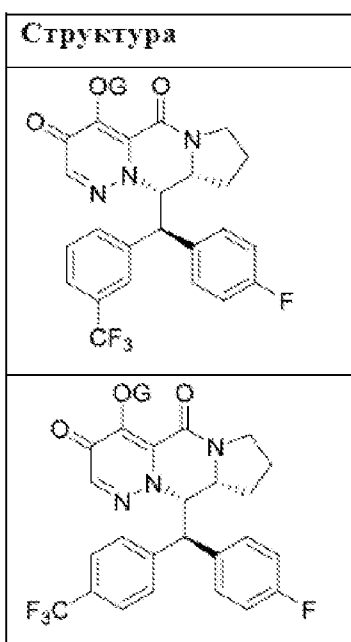
Структура











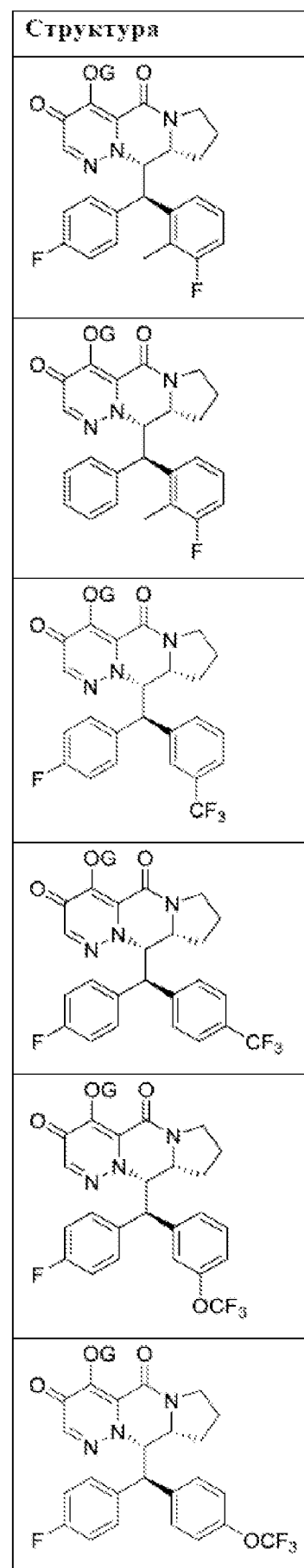
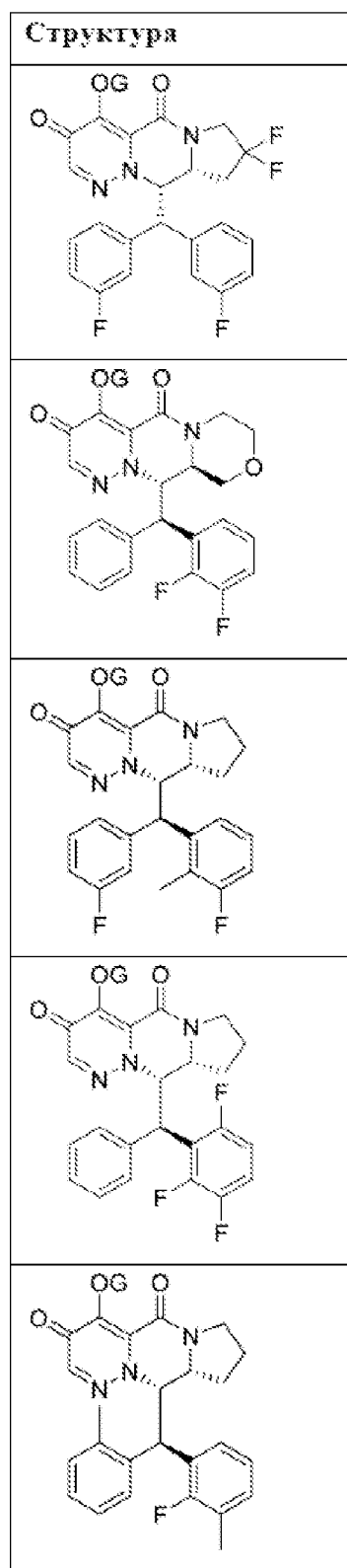
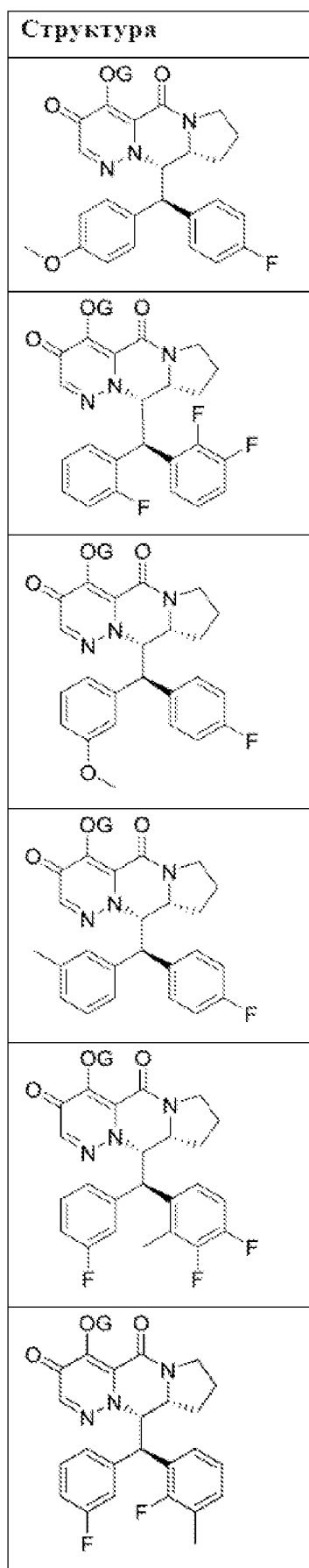
Структура










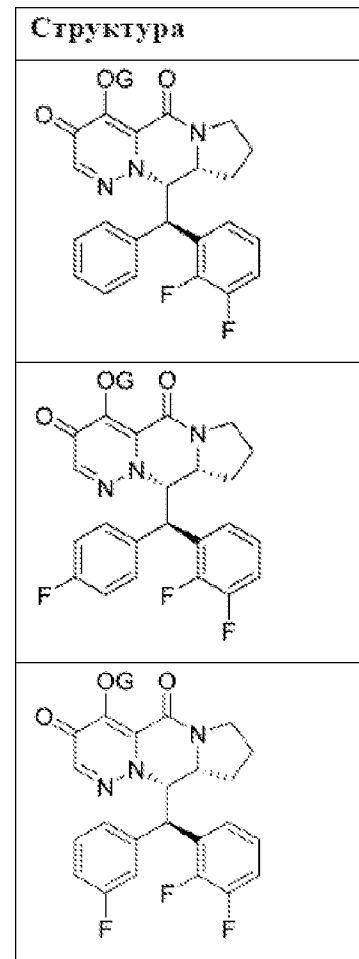
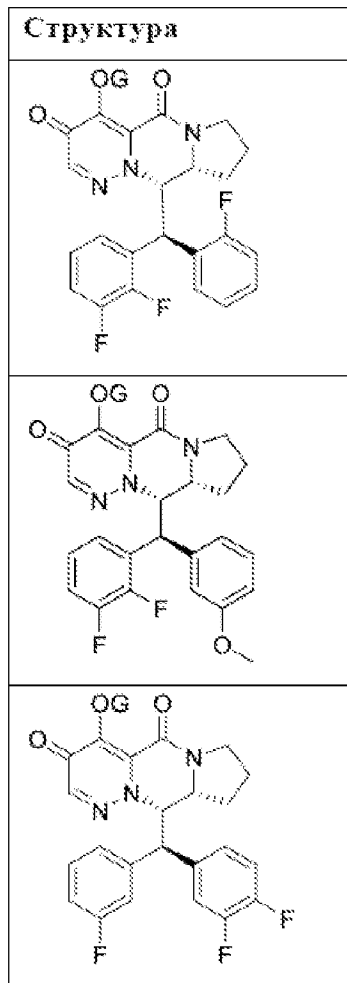
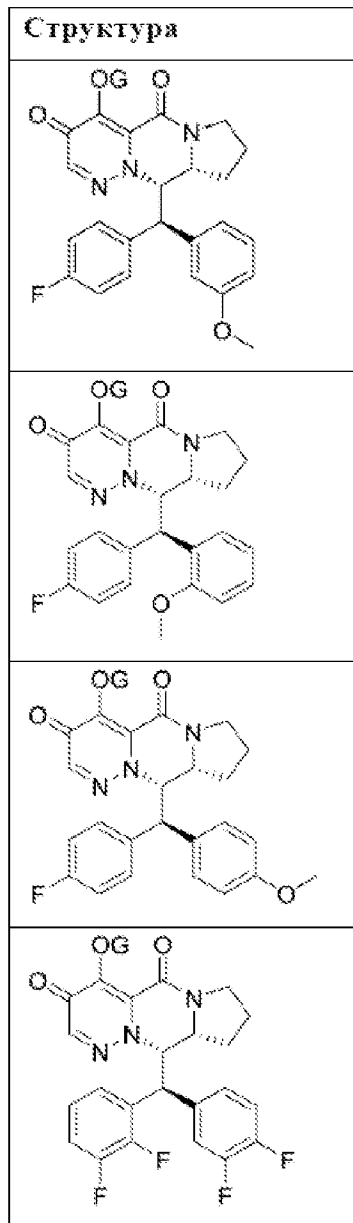
Структура













- та фармацевтично прийнятної солі зазначених сполук.
 [0057] 12. Сполука відповідно до варіанту реалізації 1, або будь-якого з варіантів реалізації
 5 Формули (A), де зазначена сполука вибрана з таких як:

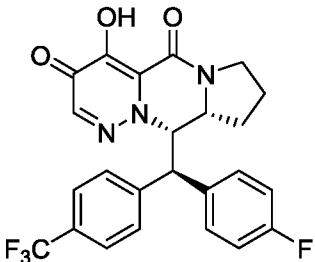
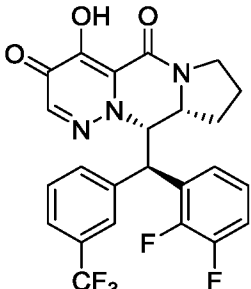
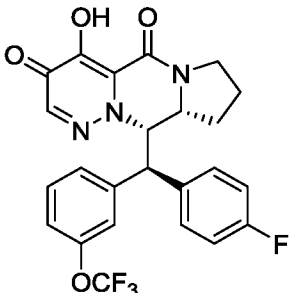
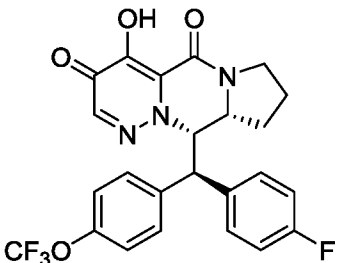
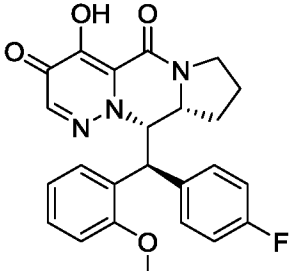
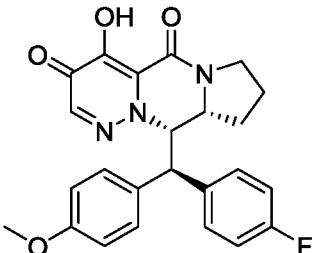




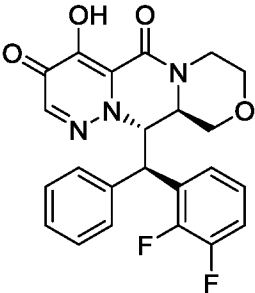
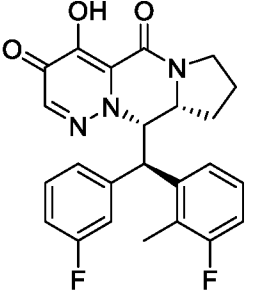
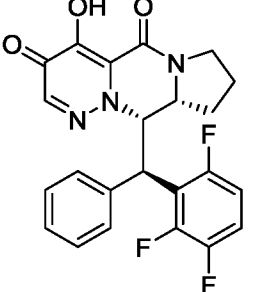
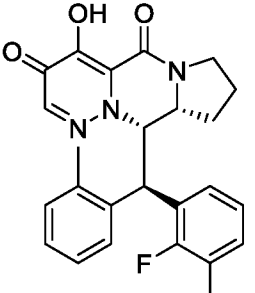
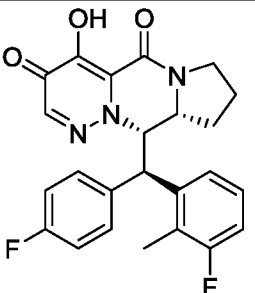


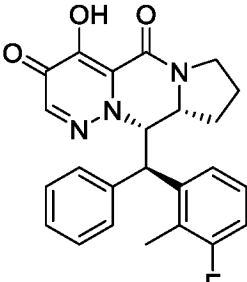
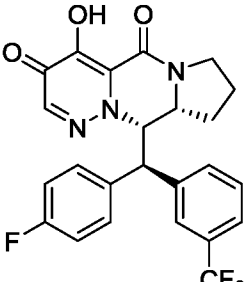
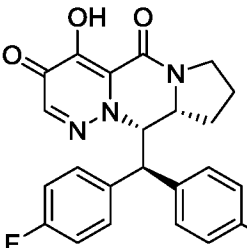
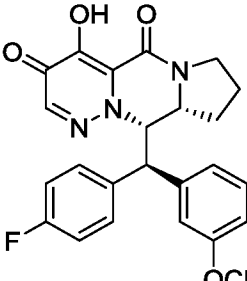
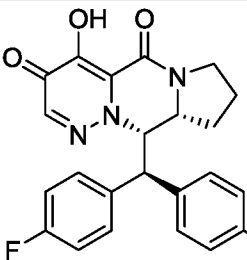
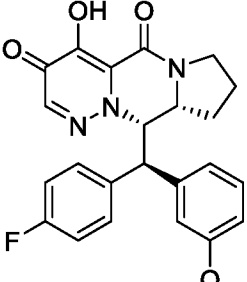
- та фармацевтично прийнятних солей зазначених сполук.
- 5 [0058] 13. Сполука відповідно до варіанту реалізації 1, або будь-якого з варіантів реалізації Формули (A), яка вибрана з групи, яка складається з Прикладів 1-116, або її фармацевтично прийнятна сіль. Кожна зі сполук із зазначених прикладів являє собою конкретний варіант реалізації даного винаходу, таким чином, у даному винаході запропонована сполука, вибрана з наступних:

Пр. №	Структура	Назва
1		(9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфеніл)(3-(трифторметил)феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон

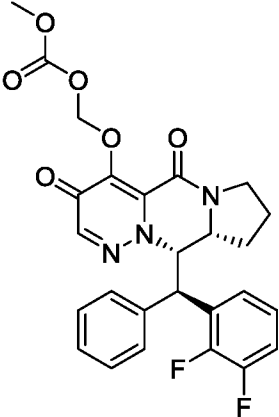
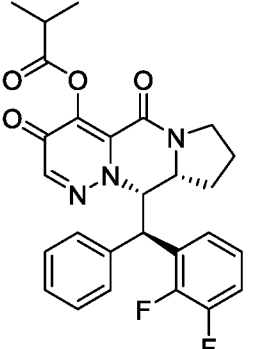
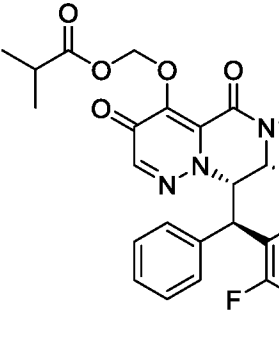
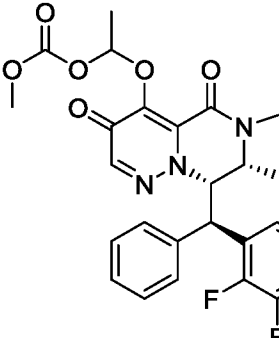
Пр. №	Структура	Назва
2		(9aR,10S)-10-((R)-(4-фторфеніл)(4-(трифторметил)феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-3,5-діон
3		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-(трифторметил)феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-3,5-діон
4		(9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфеніл)(3-(трифторметокси)феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-3,5-діон
5		(9aR,10S)-10-((R)-(4-фторфеніл)(4-(трифторметокси)феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-3,5-діон
6		(9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфеніл)(2-метоксифеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-3,5-діон
7		(9aR,10S)-10-((R)-(4-фторфеніл)(4-метоксифеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-3,5-діон

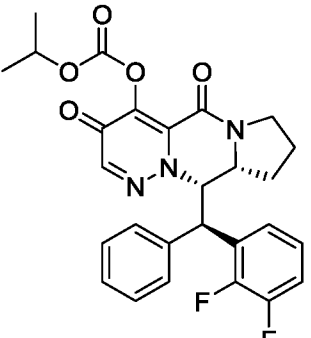
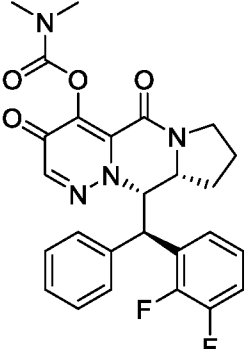
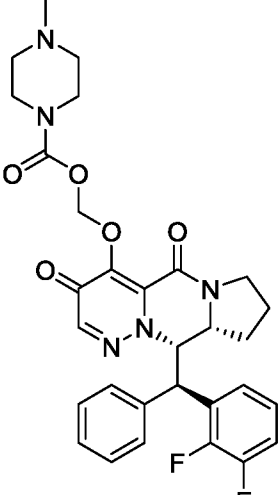
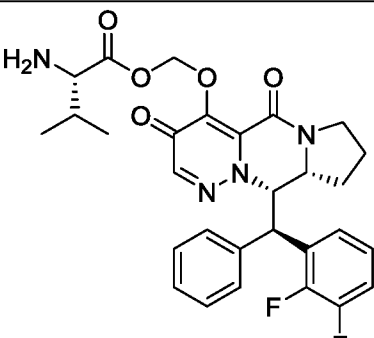
Пр. №	Структура	Назва
8		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(2-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон
9		(9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфеніл)(3-метоксифеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон
10		(9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфеніл)(м-толіл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон
11		(9aR,10S)-10-((R)-(3,4-дифтор-2-метилфеніл)(3-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон
12		(9aR,10S)-10-((R)-(2-фтор-3-метилфеніл)(3-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон
13		(9aR,10S)-10-(біс(3-фторфеніл)метил)-8,8-дифтор-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон

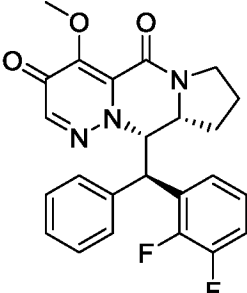
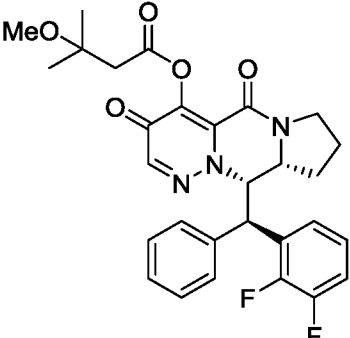
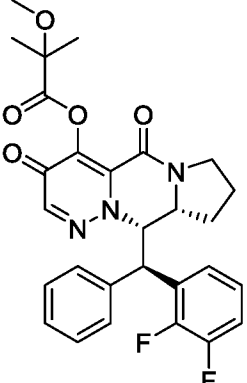
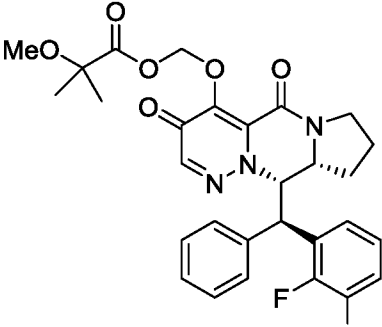
Пр. №	Структура	Назва
14		(10aR,11S)-11-((R)-(2,3-дифторфеніл)-(феніл)метил)-4-гідрокси-7,8,10a,11-тетрагідро-10H-піридазино[1',6':4,5]піразино[2,1-с][1,4]оксазин-3,5-діон
15		(9aR,10S)-10-((R)-(3-фтор-2-метилфеніл)(3-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон
16		(9aR,10S)-4-гідрокси-10-((R)-феніл(2,3,6-трифторфеніл)метил)-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон
17		(9aR,10S)-10-((R)-(2-фтор-3-метилфеніл)(o-толіл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон
18		(9aR,10S)-10-((R)-(3-фтор-2-метилфеніл)(4-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон

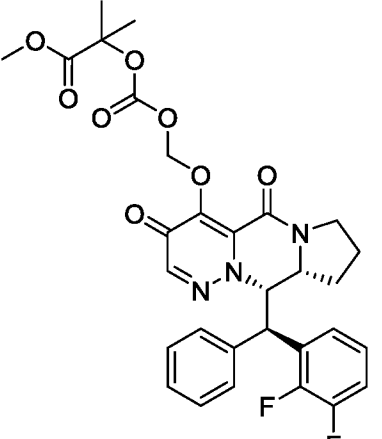
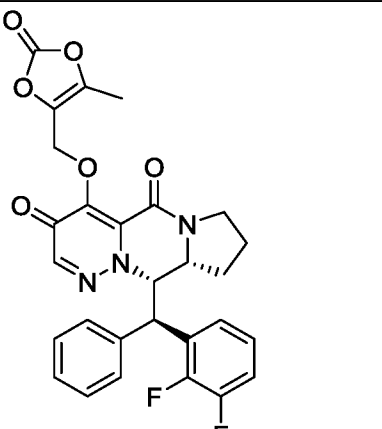
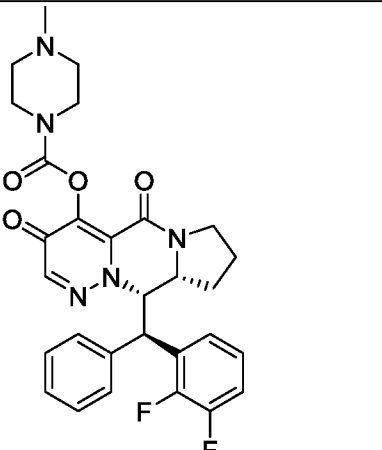
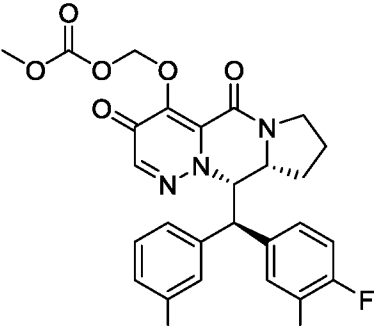
Пр. №	Структура	Назва
19		(9aR,10S)-10-((R)-((3-фтор-2-метилфеніл)(феніл)метил)-4-(1-оксиданіл)-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон
20		(9aR,10S)-10-((R)-((4-фторфеніл)(3-(трифторметил)феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон
21		(9aR,10S)-10-((S)-((4-фторфеніл)(4-(трифторметил)феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон
22		(9aR,10S)-10-((R)-((4-фторфеніл)(3-(трифторметокси)феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон
23		(9aR,10S)-10-((S)-((4-фторфеніл)(4-(трифторметокси)феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон
24		(9aR,10S)-10-((R)-((4-фторфеніл)(3-метоксифеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон

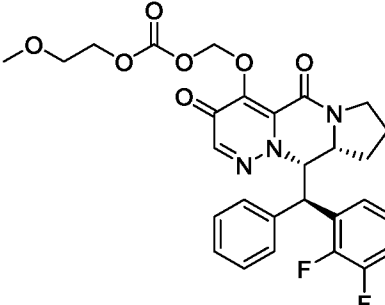
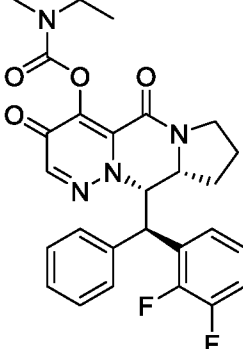
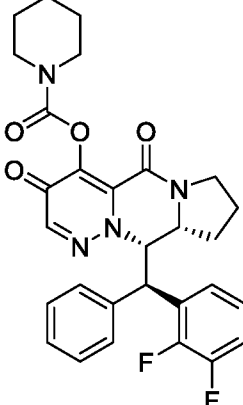
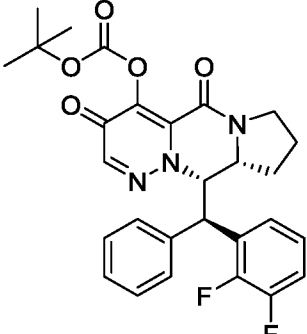
Пр. №	Структура	Назва
25		<p>(9aR,10S)-10-((R)-(4-фторфеніл)(2-метоксифеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9а,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-3,5-діон</p>
26		<p>(9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфеніл)(4-метоксифеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9а,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-3,5-діон</p>
27		<p>(9aR,10S)-10-((S)-(2,3-дифторфеніл)(3,4-дифторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9а,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-3,5-діон</p>
28		<p>(9aR,10S)-10-((S)-(2,3-дифторфеніл)(2-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9а,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-3,5-діон</p>
29		<p>(9aR,10S)-10-((S)-(2,3-дифторфеніл)(3-метоксифеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9а,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-3,5-діон</p>

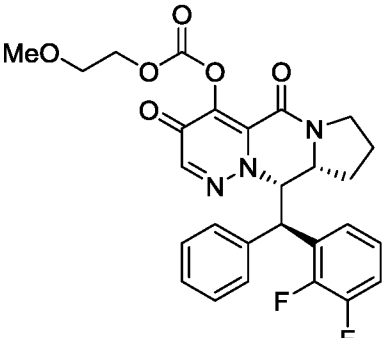
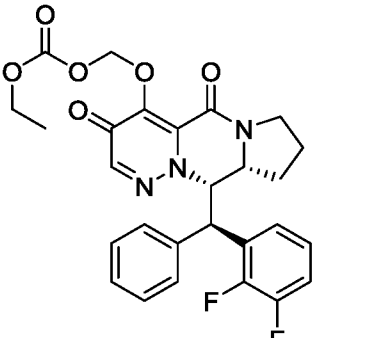
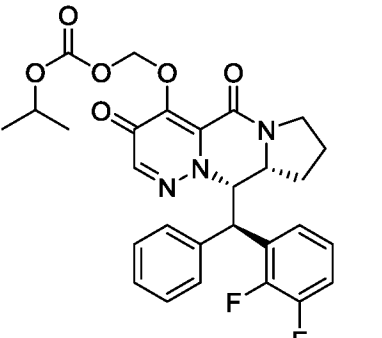
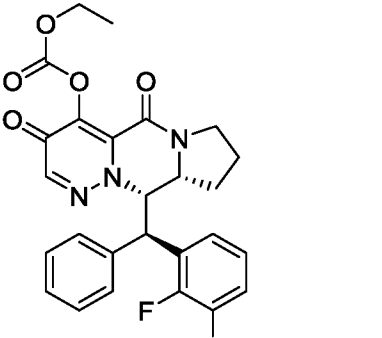
Пр. №	Структура	Назва
30		метилкарбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу
31		ізобутират (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу
32		ізобутират (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу
33		метилкарбонат 1-(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)етилу

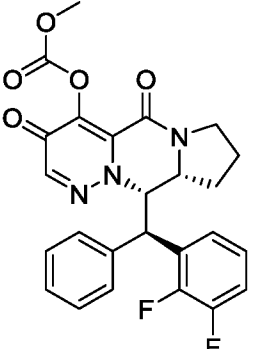
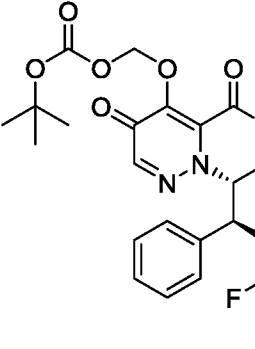
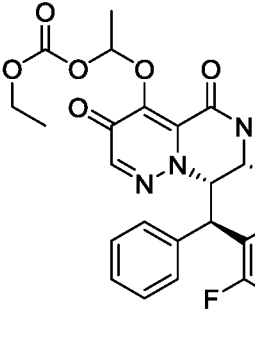
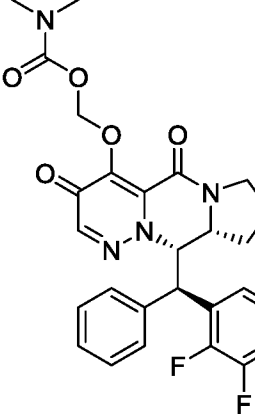
Пр. №	Структура	Назва
34	 <p>The structure shows a central bicyclic core consisting of a 6-membered pyridazine ring fused to a 5-membered pyrrolidine ring. The pyridazine ring has a carbonyl group at position 2 and a carbonyl oxygen at position 3. A tert-butyl ester group is attached to the pyridazine ring. The pyrrolidine ring has a carbonyl group at position 2. A chiral center is present at the 10-position, bonded to a phenyl ring and a 2,3-difluorophenyl ring.</p>	ізопропілкарбонат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу
35	 <p>The structure is similar to the previous one, but the tert-butyl ester group is replaced by a dimethyl carbamate group.</p>	диметилкарбамат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу
36	 <p>The structure is similar to the previous ones, but the tert-butyl ester group is replaced by a 4-methylpiperazine-1-carboxylate group.</p>	4-метилпіперазин-1-карбоксилат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу
37	 <p>The structure is similar to the previous ones, but the tert-butyl ester group is replaced by an L-valinate group.</p>	L-валінат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу

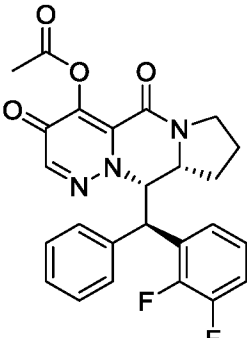
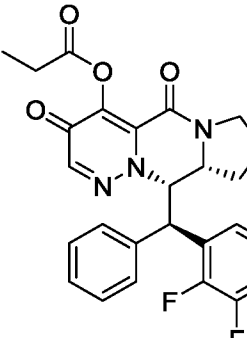
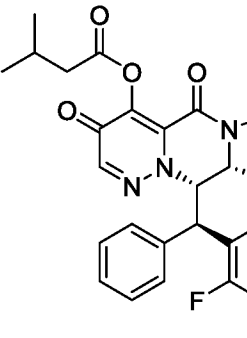
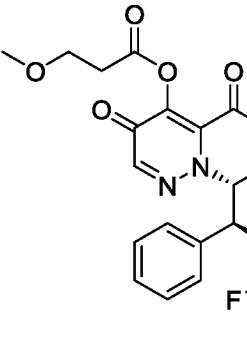
Пр. №	Структура	Назва
38		<p>(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифтор-феніл)(феніл)метил)-4-метокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон</p>
39		<p>3-метокси-3-метилбутаноат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
40		<p>2-метокси-2-метилпропаноат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
41		<p>2-метокси-2-метилпропаноат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>

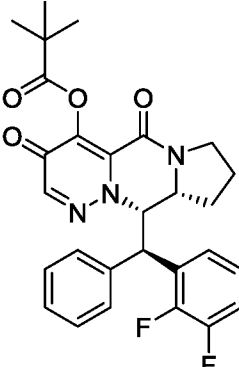
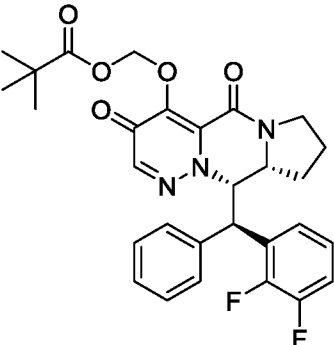
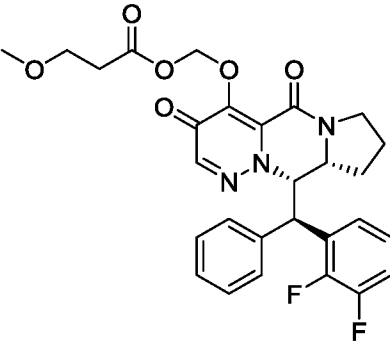
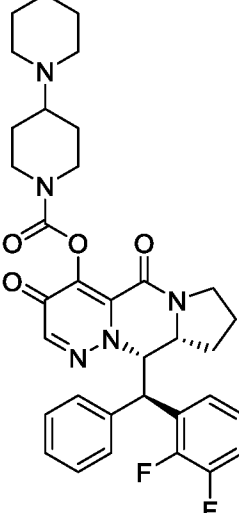
Пр. №	Структура	Назва
42		<p>метил-2-((((((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-іл)окси)метокси)карбоніл)окси)-2-метилпропаноат</p>
43		<p>(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифтор-феніл)(феніл)метил)-4-((5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метокси)-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-3,5-діон</p>
44		<p>4-метилпіперазин-1-карбоксилат ((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-ілу</p>
45		<p>метилкарбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(3,4-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>

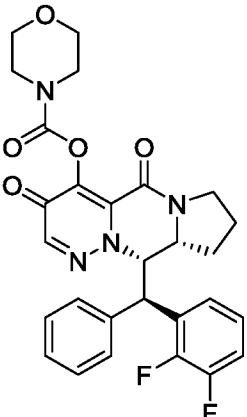
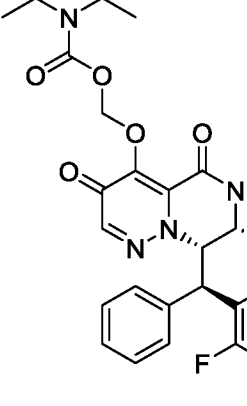
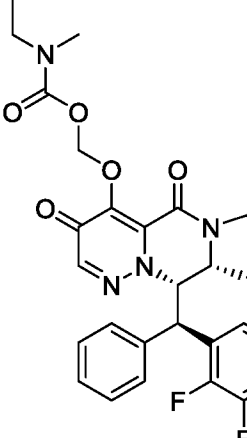
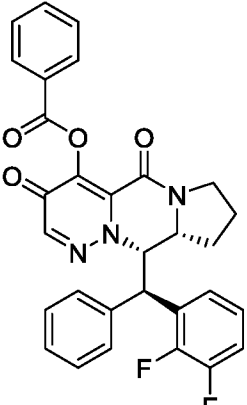
Пр. №	Структура	Назва
46		<p>(2-метоксиетил)карбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>
47		<p>етил(метил)карбамат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
48		<p>піперидин-1-карбоксилат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
49		<p>трет-бутил-((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)карбонат</p>

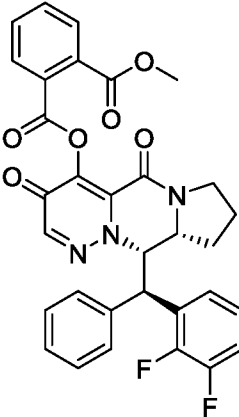
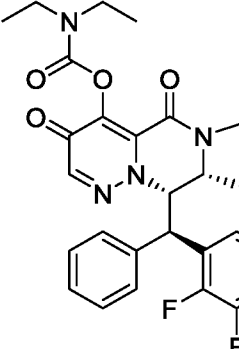
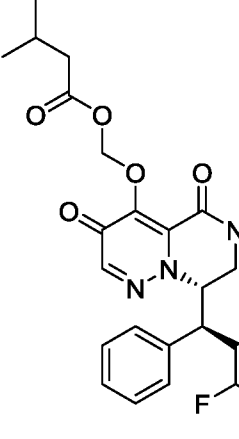
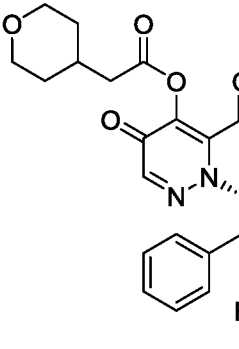
Пр. №	Структура	Назва
50	 <p>The structure shows a central bicyclic core consisting of a 6-membered pyridazine ring fused to a 5-membered pyrrolidine ring. The pyridazine ring has a carbonyl group at position 3 and a methoxyethyl carbonate group at position 4. The pyrrolidine ring has a carbonyl group at position 2. A chiral center is present at position 10, bonded to a phenyl ring and a 2,3-difluorophenyl ring.</p>	(2-метоксиетил)карбонат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу
51	 <p>The structure is identical to the one in row 50, but the carbonate group is an ethyl carbonate instead of a methoxyethyl carbonate.</p>	етилкарбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу
52	 <p>The structure is identical to the one in row 50, but the carbonate group is an isopropyl carbonate instead of a methoxyethyl carbonate.</p>	ізопропілкарбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу
53	 <p>The structure is identical to the one in row 50, but the carbonate group is an ethyl carbonate instead of a methoxyethyl carbonate.</p>	етилкарбонат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу

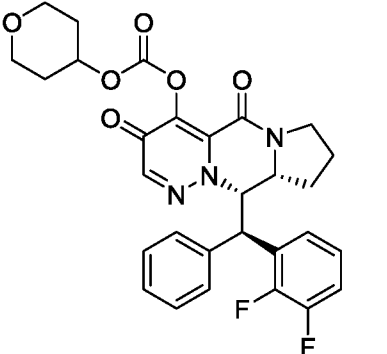
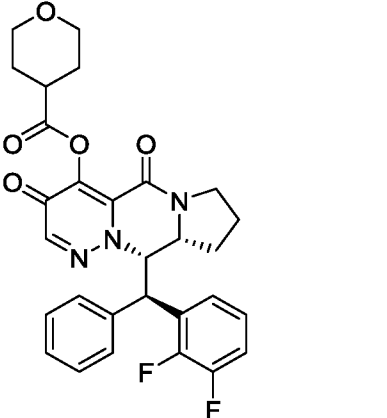
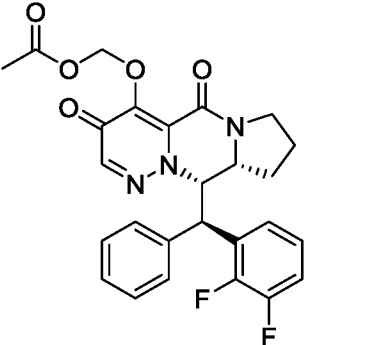
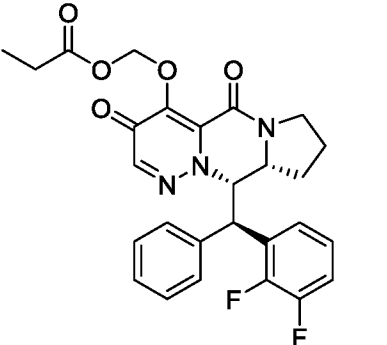
Пр. №	Структура	Назва
54	 <p>The structure shows a central pyridazine ring system fused to a piperidine ring. A methyl carbonate group is attached to the pyridazine ring. A chiral center is present, bonded to a phenyl ring and a 2,3-difluorophenyl ring.</p>	метилкарбонат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу
55	 <p>The structure is similar to 54, but the methyl carbonate group is replaced by a tert-butyl carbonate group.</p>	трет-бутил-(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метил)карбонат
56	 <p>The structure is similar to 54, but the methyl carbonate group is replaced by an ethyl carbonate group.</p>	етилкарбонат 1-(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)етилу
57	 <p>The structure is similar to 54, but the methyl carbonate group is replaced by a dimethyl carbamate group.</p>	диметилкарбамат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу

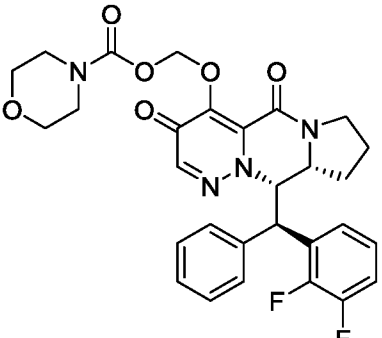
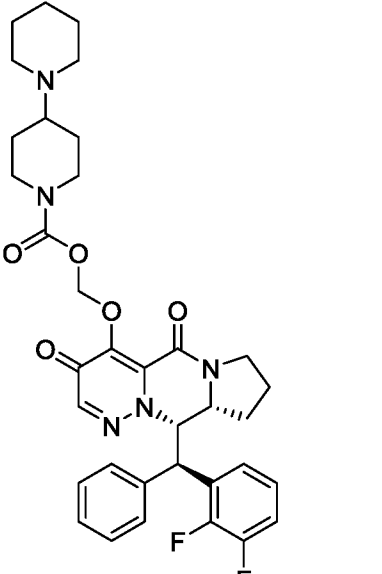
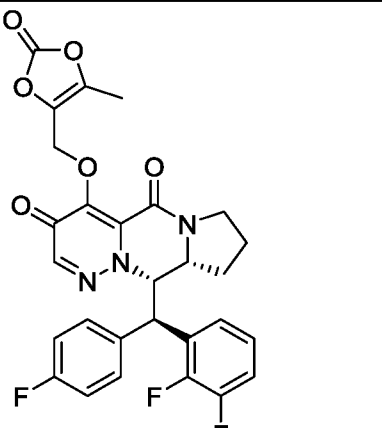
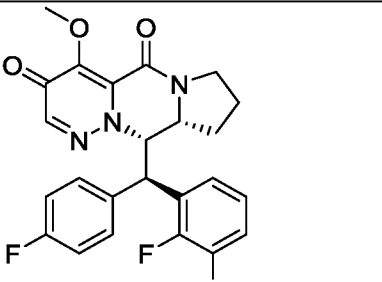
Пр. №	Структура	Назва
58		ацетат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-ілу
59		пропіонат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-ілу
60		3-метилбутаноат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-ілу
61		3-метоксипропаноат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-ілу

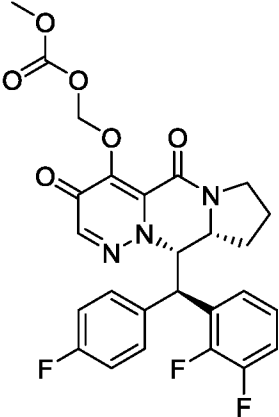
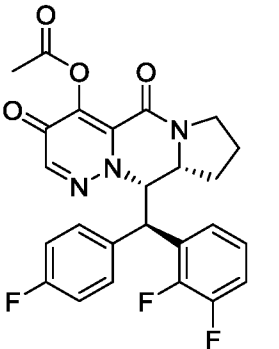
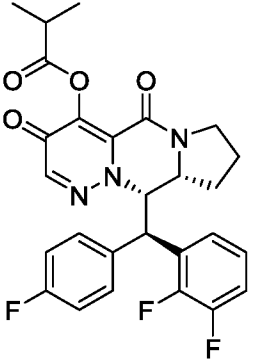
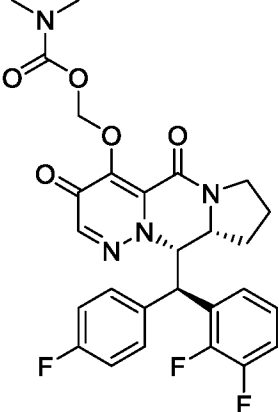
Пр. №	Структура	Назва
62		<p>півалат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифтор-феніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
63		<p>(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифтор-феніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу півалат</p>
64		<p>3-метоксипропаноат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>
65		<p>[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифтор-феніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>

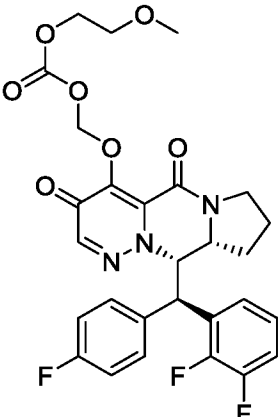
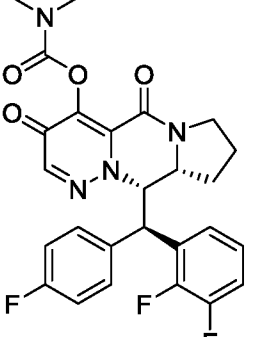
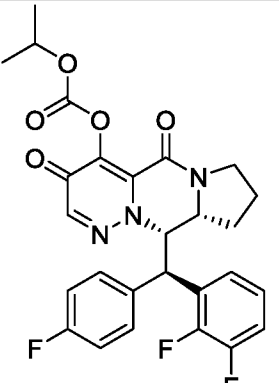
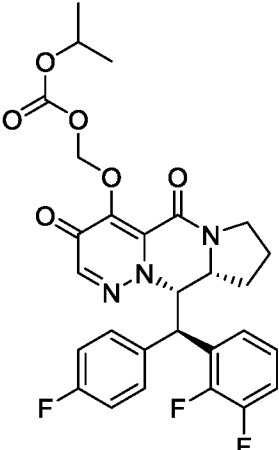
Пр. №	Структура	Назва
66	 <p>The structure shows a morpholine ring connected via its nitrogen to a carbonyl group. This carbonyl is part of a pyridazine ring system. The pyridazine ring is further substituted with a phenyl group and a 2,3-difluorophenyl group. The pyridazine ring is also fused to a pyrrolidine ring.</p>	морфолін-4-карбоксилат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу
67	 <p>The structure is similar to the previous one, but the morpholine ring is replaced by a diethylcarbamate group (N(CH2CH3)2-CO-O-).</p>	діетилкарбамат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу
68	 <p>The structure is similar to the previous one, but the morpholine ring is replaced by an ethyl(methyl)carbamate group (N(CH3)CH2CH3-CO-O-).</p>	етил(метил)карбамат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу
69	 <p>The structure is similar to the previous one, but the morpholine ring is replaced by a benzoate group (C6H5-CO-O-).</p>	бензоат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу

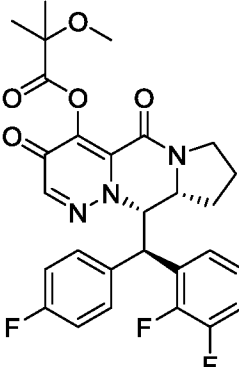
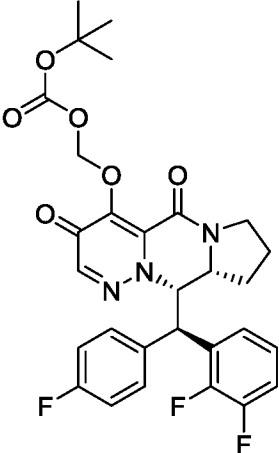
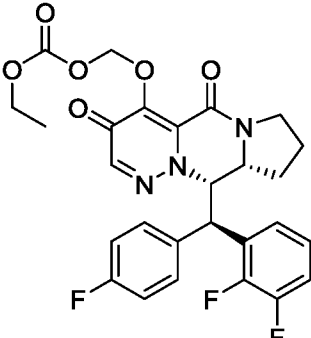
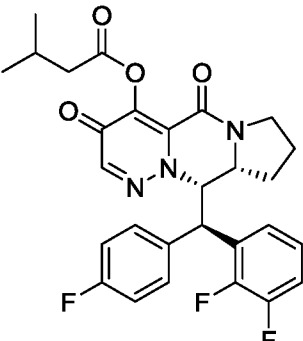
Пр. №	Структура	Назва
70	 <p>The structure shows a central bicyclic core consisting of a 6-membered pyridazine ring fused to a 5-membered pyrrolidine ring. The pyridazine ring has a carbonyl group at position 3 and a methoxycarbonyl group at position 5. The pyrrolidine ring has a carbonyl group at position 2. A chiral center is present at position 10, bonded to a phenyl ring and a 2,3-difluorophenyl ring.</p>	метилфталат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-4-ілу
71	 <p>The structure is identical to the one in row 70, but the ester group at position 5 of the pyridazine ring is a diethyl carbamate group (-O-C(=O)-N(CH2CH3)2).</p>	діетилкарбамат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-4-ілу
72	 <p>The structure is identical to the one in row 70, but the ester group at position 5 of the pyridazine ring is a 3-methylbutanoate group (-O-C(=O)-CH2-CH(CH3)2).</p>	3-метилбутаноат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-4-іл)окси)метилу
73	 <p>The structure is identical to the one in row 70, but the ester group at position 5 of the pyridazine ring is a tetrahydro-2H-pyran-4-yl acetate group (-O-C(=O)-CH2-CH2-(tetrahydropyran-4-yl)).</p>	(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифтор-феніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-4-іл 2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)ацетат

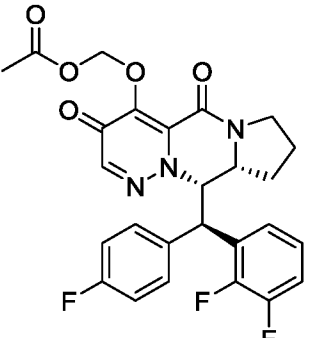
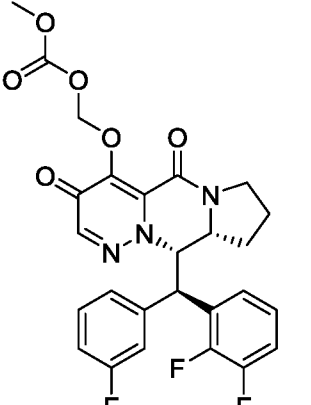
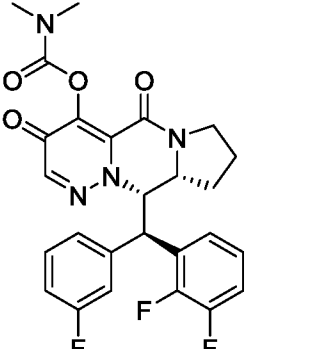
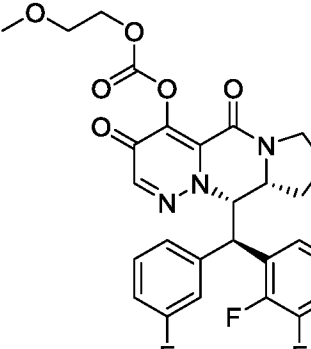
Пр. №	Структура	Назва
74		<p>(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифтор-феніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-іл (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)карбонат</p>
75		<p>тетрагідро-2Н-піран-4-карбоксілат ((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)-(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-ілу</p>
76		<p>ацетат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>
77		<p>пропіонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>

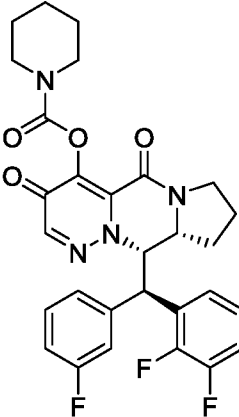
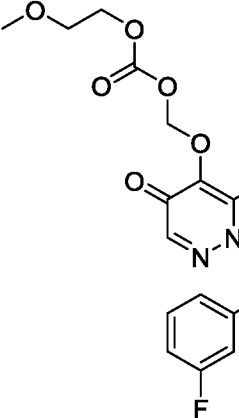
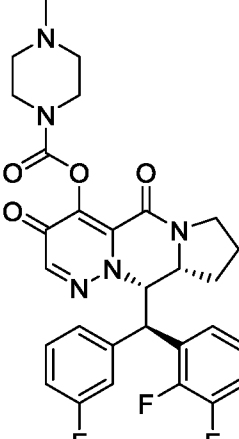
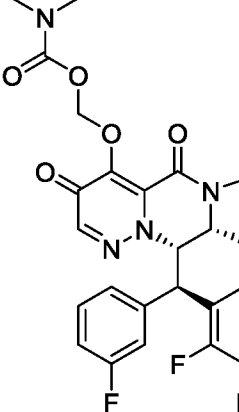
Пр. №	Структура	Назва
78	 <p>The structure shows a morpholine ring connected via its nitrogen atom to a carbonyl group, which is further linked to a methylene group. This methylene group is attached to the 3-position of a pyridazine ring. The pyridazine ring is fused to a pyrrolidine ring. A chiral center is present, with a phenyl ring and a 2,3-difluorophenyl group attached to the pyrrolidine ring.</p>	морфолін-4-карбоксилат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу
79	 <p>The structure is similar to the one in row 78, but instead of a morpholine ring, it features a piperidine ring connected to the carbonyl group. The rest of the molecule, including the pyridazine-pyrrolidine core and the chiral center with phenyl and 2,3-difluorophenyl groups, remains the same.</p>	[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифтор-феніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу
80	 <p>The structure features a pyridazine-pyrrolidine core. The chiral center is substituted with a 4-fluorophenyl group and a 2,3-difluorophenyl group. The pyridazine ring is substituted at the 3-position with a methylene group that is part of a 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-ylmethoxy group.</p>	(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(4-фторфеніл)метил)-4-((5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метокси)-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон
81	 <p>The structure is similar to the one in row 80, but the methylene group on the pyridazine ring is substituted with a methoxy group instead of the dioxolane ring.</p>	(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(4-фторфеніл)метил)-4-метокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон

Пр. №	Структура	Назва
82		метилкарбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу
83		ацетат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу
84		ізобутират (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу
85		диметилкарбамат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу

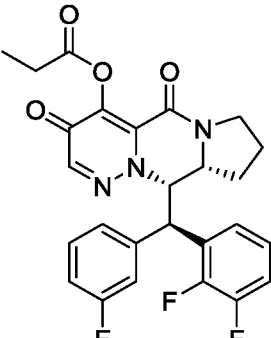
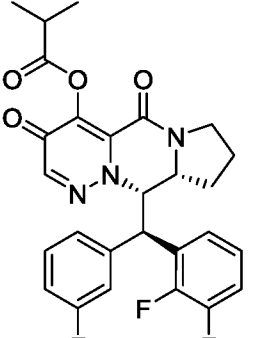
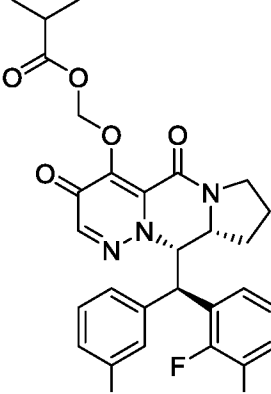
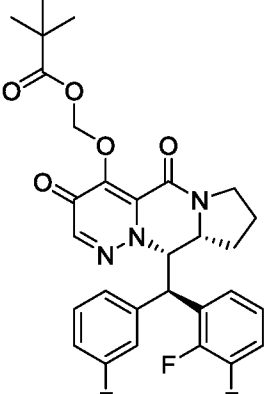
Пр. №	Структура	Назва
86		(2-метоксиетил)карбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(4-фтор-феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу
87		диметилкарбамат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу
88		ізопропілкарбонат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу
89		ізопропілкарбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу

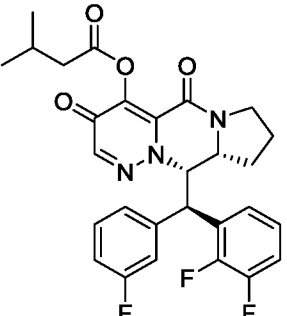
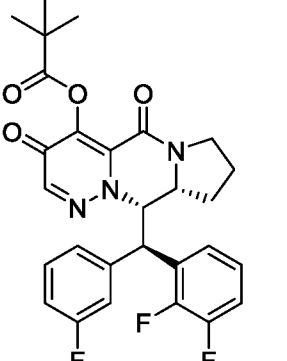
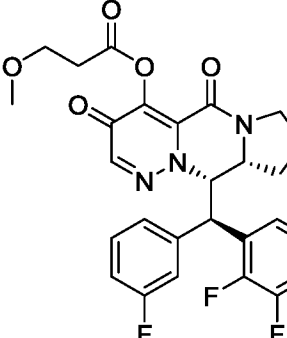
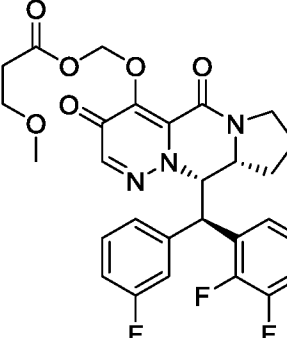
Пр. №	Структура	Назва
90	 <p>The structure shows a central bicyclic core consisting of a 7-membered pyrrolo[1,2-b]pyridazine ring fused to a 5-membered pyrrolidine ring. The pyrrolo[1,2-b]pyridazine ring has a carbonyl group at position 2 and a methoxy group at position 3. A 4-fluorophenyl group is attached to the 10-position of the pyrrolo[1,2-b]pyridazine ring. A 2,3-difluorophenyl group is attached to the 1-position of the pyrrolidine ring. The ester group is a 2-methoxy-2-methylpropanoate group attached to the 10-position of the pyrrolo[1,2-b]pyridazine ring.</p>	2-метокси-2-метилпропаноат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу
91	 <p>The structure is identical to the one in row 90, but the ester group is a tert-butyl ((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(4-fluorophenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrrolo[1',2':4,5]pyridazino[1,2-b]pyridazine-4-yl)oxy)methyl)carbonate group.</p>	трет-бутил(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метил)карбонат
92	 <p>The structure is identical to the one in row 90, but the ester group is an ethyl ((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorophenyl)(4-fluorophenyl)methyl)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrrolo[1',2':4,5]pyridazino[1,2-b]pyridazine-4-yl)oxy)methyl)carbonate group.</p>	етилкарбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу
93	 <p>The structure is identical to the one in row 90, but the ester group is a 3-methylbutanoate group attached to the 10-position of the pyrrolo[1,2-b]pyridazine ring.</p>	3-метилбутаноат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу

Пр. №	Структура	Назва
94		ацетат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-іл)окси)метил
95		метилкарбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-іл)окси)метилу
96		диметилкарбамат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-ілу
97		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-іл (2-метоксиетил)карбонат

Пр. №	Структура	Назва
98	 <p>The structure shows a piperidine ring with a carbonyl group at the 1-position, which is part of a larger fused bicyclic system. The system includes a pyridazine ring fused to a pyrrole ring, which is further fused to a piperidine ring. The piperidine ring is substituted with a methyl group and a (2,3-difluorophenyl) group. The pyridazine ring is substituted with a (3-fluorophenyl) group and a methoxy group. The entire system is linked to a piperidine ring via a carbonyl group.</p>	піперидин-1-карбоксилат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу
99	 <p>The structure is similar to the one in row 98, but the piperidine ring is substituted with a (2-methoxyethyl) carbonate group instead of a methyl group.</p>	(2-метоксиетил)карбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу
100	 <p>The structure is similar to the one in row 98, but the piperidine ring is substituted with a 4-methylpiperazine ring instead of a methyl group.</p>	4-метилпіперазин-1-карбоксилат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу
101	 <p>The structure is similar to the one in row 98, but the piperidine ring is substituted with a dimethylcarbamate group instead of a methyl group.</p>	диметилкарбамат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу

Пр. №	Структура	Назва
102		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-іл [1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат
103		ізопропілкарбонат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-ілу
104		метил-2-((((((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-іл)окси)метокси)карбоніл)окси)-2-метилпропаноат
105		ацетат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-ілу

Пр. №	Структура	Назва
106		пропіонат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу
107		ізобутират (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу
108		ізобутират (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу
109		півалат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу

Пр. №	Структура	Назва
110		<p>3-метилбутаноат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
111		<p>півалат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
112		<p>3-метоксипропаноат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
113		<p>3-метоксипропаноат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>

Пр. №	Структура	Назва
114		ацетат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифтор-феніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-4-іл)окси)метилу
115		метилкарбонат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-4-ілу
116		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-4-((5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метокси)-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-3,5-діон

та фармацевтично прийнятні солі зазначених сполук.

5 [0059] 14. Фармацевтична композиція, що містить сполуку відповідно до будь-якого з попередніх варіантів реалізації або її фармацевтично прийнятну сіль та один або більше фармацевтично прийнятних носіїв.

[0060] 15. Комбінація, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки відповідно до будь-якого з варіантів реалізації 1-13, або будь-якого з варіантів реалізації Формули (А), або її фармацевтично прийнятну сіль та один або більше терапевтично активних агентів, які можуть застосовуватися спільно.

10 [0061] 16. Спосіб лікування грипу, що включає введення суб'єкту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до будь-якого з варіантів реалізації 1-13, або будь-якого з варіантів реалізації Формули (А), або її фармацевтично прийнятної солі.

15 [0062] 17. Сполука відповідно до будь-якого з варіантів реалізації 1-13, або будь-якого з варіантів реалізації Формули (А), або її фармацевтично прийнятна сіль, для застосування як лікарський засіб.

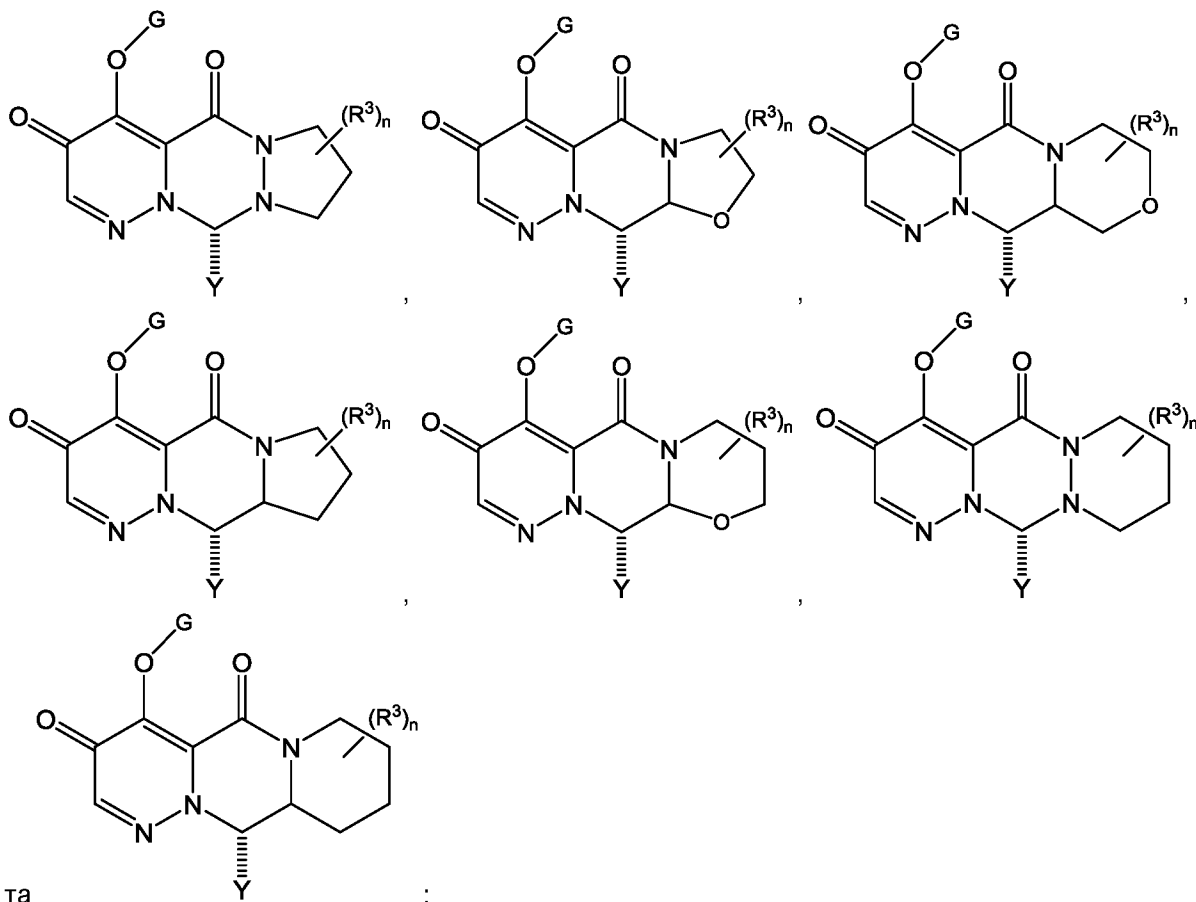
[0063] 18. Сполука відповідно до будь-якого з варіантів реалізації 1-13, або будь-якого з варіантів реалізації Формули (А), або її фармацевтично прийнятна сіль, для застосування для лікування грипу.

[0064] 19. Застосування сполуки відповідно до будь-якого з варіантів реалізації 1-13, або

будь-якого з варіантів реалізації Формули (A), або її фармацевтично прийнятної солі для одержання лікарського засобу для лікування грипу.

[0065] У деяких варіантах реалізації, сполука Формули (A) являє собою сполуку однієї з наступних формул:

5

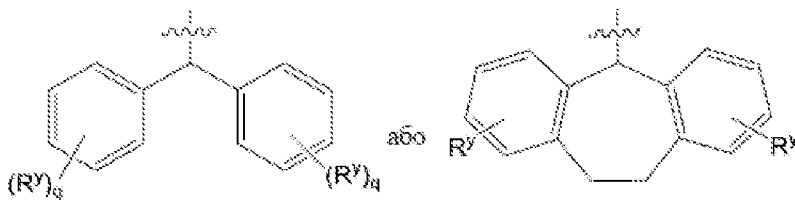


та ;

10 де G являє собою H або G вибраний з R^0 , $-C(O)R^0$, $-C(O)-OR^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$ та $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$, де кожен R^0 незалежно являє собою H або C_1-C_4 алкіл, та кожен R^G являє собою H або C_1-C_4 алкіл. У деяких із зазначених варіантів реалізації, кожен R^G являє собою H, та R^0 являє собою C_1-C_4 алкіл;

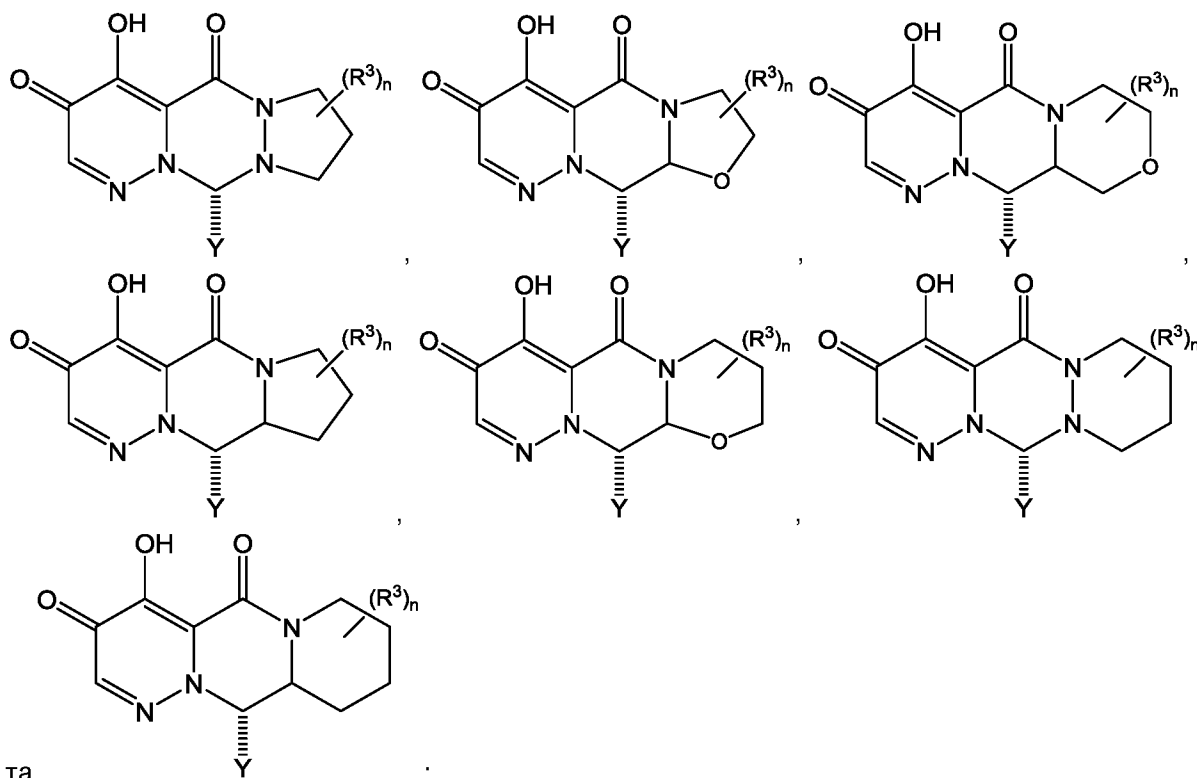
n дорівнює 0, 1 або 2;

15 кожен R^3 являє собою Me, OH, OMe або галоген; та Y являє собою

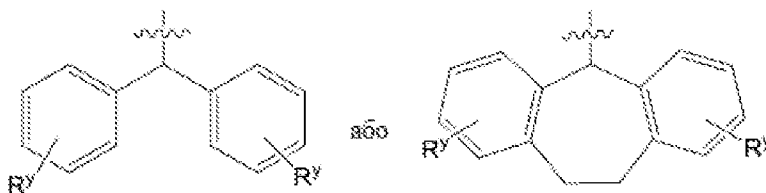


20 де кожен R^7 незалежно вибраний з F, Cl, Me, OMe, CF_3 , OCF_3 та CN; та кожен q незалежно дорівнює 0, 1, 2 або 3.

[0066] У деяких варіантах реалізації, сполука Формули (I) являє собою сполуку однієї з наступних формул:



- 5 де n дорівнює 0, 1 або 2;
кожен R³ являє собою Me, OH, OMe або галоген; та Y являє собою



- 10 де кожен R^y незалежно вибраний з H, F, Cl, Me, OMe, CF₃, OCF₃ та CN.
[0067] У контексті даного документа термін «оптичний ізомер» або «стереоізомер» відноситься до будь-якої з різних стереоізомерних конфігурацій, які можуть існувати для конкретної сполуки відповідно до даного винаходу, та включає геометричні ізомери. Розуміють, що замісник може бути приєднаний до хірального центру атому вуглецю. Термін «хіральний»
15 відноситься до молекул, які мають властивість не накладатися на свого партнера у дзеркальному відображенні, у той час як термін «ахіральний» відноситься до молекул, які накладаються на свого партнера у дзеркальному відображенні. Отже, у даний винахід включені енантіомери, діастереомери або рацемати сполуки відповідно до даного винаходу. «Енантіомери» являються собою пару стереоізомерів, які не накладаються один на іншого у
20 дзеркальному відображенні. Суміш 1: 1 пари енантіомерів являє собою «рацемічну» суміш. Термін використовують для позначення рацемічної суміші, де це доречно. «Діастереоізомери» - це стереоізомери, які мають принаймні два асиметричні атоми, але не є дзеркальними відображеннями один іншого. Абсолютна стереохімія визначається відповідно до системи Кана-Інгольда-Прелога «R-S». Коли сполука являє собою чистий енантіомер, стереохімія на кожному
25 хіральному атому вуглецю може бути вказана за допомогою R або S. Розділені сполуки, абсолютна конфігурація яких невідома, можуть бути позначені (+) або (-) в залежності від напрямку (правообертальні або лівообертальні), у якому вони обертають плоскополяризоване світло на довжині хвилі D-лінії натрію. Деякі описані у даному документі сполуки містять один або більше центрів або осей асиметрії і, таким чином, можуть утворювати енантіомери,
30 діастереомери та інші стереоізомерні форми, які можуть бути визначені з точки зору абсолютної стереохімії як (R)- або (S)-.

[0068] В залежності від вибору вихідних матеріалів та способів синтезу, сполуки можуть бути

присутніми у формі одного з можливих ізомерів або у вигляді їх сумішей, наприклад, у вигляді чистих оптичних ізомерів, або у вигляді сумішей ізомерів, таких як рацемати та суміші діастереоізомерів, в залежності від кількості асиметричних атомів вуглецю. Мається на увазі, що даний винахід включає всі такі можливі ізомери, включаючи рацемічні суміші, діастерерізомерні суміші та оптично чисті форми. Оптично активні (R)- та (S)- ізомери можуть бути отримані з використанням хіральних синтонів або хіральних реагентів або розділені з використанням звичайних методик. Якщо сполука містить подвійний зв'язок, замісник може мати конфігурацію E або Z, якщо не зазначено інше. Якщо сполука містить дизаміщений циклоалкіл, циклоалкільний замісник може мати цис- або транс-конфігурацію, якщо не зазначено інше.

Передбачається, що всі таутомерні форми також включені у даний винахід.
 [0069] У багатьох випадках сполуки даного винаходу здатні утворювати солі кислот та/або основ завдяки присутності аміно- та/або карбоксильних груп або подібних до них груп. У контексті даного документу терміни «сіль» або «солі» відносяться до солі приєднання кислоти або солі приєднання основи сполуки відповідно до даного винаходу. «Солі» включають, зокрема, «фармацевтично прийнятні солі». Термін «фармацевтично прийнятні солі» відноситься до солей, які зберігають біологічну ефективність та властивості сполуки відповідно до даного винаходу, та які звичайно не є небажаними з біологічної або іншої точки зору.

[0070] Фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот можуть бути утворені з неорганічними кислотами та органічними кислотами, наприклад, ацетат, аспартат, бензоат, безилат, бромід/гідробромід, бікарбонат/карбонат, бісульфат/сульфат, камфорсульфонат, хлорид/гідрохлорид, хлортеофілінат, цитрат, етандисульфат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гіпурат, гідройодид/йодид, ізетіонат, лактат, лактобіонат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метилсульфат, нафтоат, напсилат, нікотинат, нітрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмітат, памоат, фосфат/гідрофосфат/дигідрофосфат, полігалактуронат, пропіонат, стеарат, сукцинат, сульфосаліцилат, тартрат, тозилат та солі трифторацетату. Списки додаткових підходящих солей можуть бути знайдені, наприклад, у виданні "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); та у виданні "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" авторів Stahl та Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

[0071] Неорганічні кислоти, з яких можуть бути отримані солі, включають, наприклад, соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту та подібні.

[0072] Органічні кислоти, з яких можуть бути отримані солі, включають, наприклад, оцтову кислоту, пропіонову кислоту, гліколеву кислоту, щавлеву кислоту, малеїнову кислоту, малонову кислоту, бурштинову кислоту, фумарову кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, бензойну кислоту, мигдальну кислоту, метансульфонову кислоту, етансульфонову кислоту, толуолсульфонову кислоту, сульфосаліцилову кислоту та подібні.

[0073] Фармацевтично прийнятні солі приєднання основ можуть бути утворені з неорганічними або органічними основами та можуть мати неорганічні або органічні протиіони.

[0074] Неорганічні протиіони для таких основних солей включають, наприклад, солі амонію та метали зі стовбців з I по XII періодичної таблиці Менделєєва. У деяких варіантах реалізації протиіон вибраний з натрію, калію, амонію, алкіламонію, що має від однієї до чотирьох C1-C4 алкільних груп, кальцію, магнію, заліза, срібла, цинку та міді; особливо підходящі солі включають солі амонію, калію, натрію, кальцію та магнію.

[0075] Органічні основи, з яких можуть бути отримані солі, включають, наприклад, первинні, вторинні та третинні аміни, заміщені аміни, включаючи заміщені аміни, що зустрічаються у природі, циклічні аміни, основні іонообмінні смоли та подібні. Підходящі органічні аміни включають ізопропіламін, бензатин, холінат, діетаноламін, діетиламін, лізин, меглумін, піперазин та трометамін.

[0076] Фармацевтично прийнятні солі відповідно до даного винаходу можуть бути синтезовані з основного або кислотного фрагменту за звичайними хімічними методами. Як правило, такі солі можуть бути отримані шляхом приведення у взаємодію вільних кислотних форм зазначених сполук із стехіометричною кількістю підходящої основи (такої як гідроксид, карбонат, бікарбонат і т.п. Na, Ca, Mg або K) або форм вільної основи зазначених сполук із стехіометричною кількістю відповідної кислоти. Такі реакції звичайно проводять у воді або у органічному розчиннику, або у їх суміші. Звичайно бажано використовувати неводні середовища, такі як ефір, етилацетат, тетрагідрофуран, толуол, хлороформ, дихлорметан, метанол, етанол, ізопропанол або ацетонітрил, де це практично можливо.

[0077] Будь-яка наведена у даного документі формула також призначена для позначення немічених форм (тобто сполуки, у яких всі атоми присутні у природних ізотопних кількостях та

не збагачені ізотопами), а також ізотопно збагачених або мічених форм сполуки. Ізотопно збагачені або мічені сполуки мають структури, зображені наведеними у даного документі формулами, за виключенням того, що щонайменше один атом сполуки замінений атомом, що має атомну масу або масове число, відмінне від атомної маси або атомного масового розподілу, що зустрічається у природі. Приклади ізотопів, які можуть бути включені у збагачені або мічені сполуки відповідно до даного винаходу, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору та хлору, такі як ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl та ^{125}I . У даний винахід включені різні мічені ізотопами сполуки, визначені у даному документі, наприклад, ті, у яких радіоактивні ізотопи, такі як ^3H та ^{14}C , або ті, у яких нерадіоактивні ізотопи, такі як ^2H та ^{13}C , присутні у кількостях, які значно перевищують природній вміст для цих ізотопів. Такі мічені ізотопами сполуки підходять для використання у дослідженнях метаболізму (наприклад, з ^{14}C), дослідженнях кінетики реакцій (наприклад, з ^2H або ^3H), методах виявлення або візуалізації, таких як позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ), включаючи дослідження розподілу лікарських засобів або субстратів у тканинах, або при радіоактивному лікуванні пацієнтів. Зокрема, сполука, мічена ^{18}F , може бути особливо бажаною для досліджень за допомогою ПЕТ або ОФЕКТ. Мічені ізотопами сполуки формули (I) у цілому можуть бути отримані за звичайними способами, відомими фахівцям у даній галузі, або за способами, аналогічними описаним у доданих прикладах, з використанням відповідного міченого ізотопом реагенту замість неміченого реагенту, що використовується у інших випадках.

[0078] Крім того, заміщення більш важкими ізотопами, зокрема дейтерієм (тобто ^2H або D), може дати певні терапевтичні переваги, обумовлені більшою метаболічною стабільністю, наприклад, збільшення періоду напіввиведення *in vivo* або зниження необхідної дози, або поліпшення терапевтичного індексу. Концентрація такого більш важкого ізотопу, зокрема дейтерію, може визначатися коефіцієнтом ізотопного збагачення. Термін «коефіцієнт ізотопного збагачення» у контексті даного документу позначає співвідношення між ізотопним вмістом та природним вмістом певного ізотопу. Якщо замісник у сполуці відповідно до даного винаходу позначається як дейтерій, така сполука має коефіцієнт ізотопного збагачення для кожного позначеного атому дейтерію щонайменше 3500 (включення дейтерію 52,5% на кожен вказаний атом дейтерію), щонайменше 4000 (включення дейтерію 60%), щонайменше 4500 (включення дейтерію 67,5%), щонайменше 5000 (включення дейтерію 75%), щонайменше 5500 (включення дейтерію 82,5%), щонайменше 6000 (включення дейтерію 90%), щонайменше 6333,3 (включення дейтерію 95%), щонайменше 6466,7 (включення дейтерію 97%), щонайменше 6600 (включення дейтерію 99%) або щонайменше 6633,3 (включення дейтерію 99,5%).

[0079] Фармацевтично прийнятні сольвати відповідно до даного винаходу включають такі, у яких розчинник кристалізації може бути ізотопно замінений, наприклад, D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -ДМСО, а також сольвати з незбагаченими розчинниками.

[0080] Сполуки відповідно до даного винаходу, тобто сполуки формули (I), які містять групи, здатні виступати у якості донорів та/або акцепторів водневих зв'язків, можуть бути здатні утворювати співкристали з відповідними співкристалоутворювачами. Ці співкристали можуть бути отримані зі сполук формули (I) за допомогою відомих способів утворення співкристалів. Такі процедури включають подрібнення, нагрівання, спільну сублімацію, спільне плавлення або приведення у контакт у розчині сполуки формули (I) із співкристалоутворювачем в умовах кристалізації та виділення утворених при цьому співкристалів. Підходящі співкристалоутворювачі включають описані у документі WO 2004/078163. Отже, у даному винаході також запропоновані співкристали, які містять сполуку формули (I).

[0081] У контексті даного документа термін «фармацевтично прийнятний носій» включає будь-які розчинники, дисперсійні середовища, покриття, поверхнево-активні речовини, антиоксиданти, консерванти (наприклад, антибактеріальні агенти, протигрибкові агенти), ізотонічні агенти, агенти, що уповільнюють абсорбцію, солі, консерванти, стабілізатори лікарських засобів, сполучні речовини, допоміжні речовини, дезінтегруючі агенти, змащувальні речовини, підсолоджувачі, ароматизатори, барвники та подібні та їх комбінації, які відомі фахівцям у даній галузі для використання у фармацевтичній композиції для введення людині (див., наприклад, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd ed.). За винятком випадків, коли будь-який звичайний носій несумісний з активним інгредієнтом, передбачається його використання у терапевтичних або фармацевтичних композиціях.

[0082] Термін «терапевтично ефективна кількість» сполуки відповідно до даного винаходу відноситься до кількості сполуки відповідно до даного винаходу, яка викликати медичну відповідь у суб'єкта, наприклад, кількість, достатню для зменшення одного або більше симптомів, полегшення стану, уповільнення або затримки прогресування захворювання або

запобігання захворювання та подібного. У одному необмежуючому варіанті реалізації термін «терапевтично ефективна кількість» відноситься до кількості сполуки відповідно до даного винаходу, яка, при введенні суб'єкту, є ефективною для зменшення одного або більше симптомів, пов'язаних з інфекцією вірусу грипу, або для скорочення тривалості симптоматичної стадії інфекції вірусу грипу, або для уповільнення прогресування інфекції вірусу грипу, або для зменшення або зупинки загострення основного захворювання, викликаного інфекцією вірусу грипу.

[0083] У іншому необмежуючому варіанті реалізації термін «терапевтично ефективна кількість» відноситься до кількості сполуки відповідно до даного винаходу, яка при введенні у клітину, тканину або неклітинний біологічний матеріал або середовище, є ефективною для того, щоб викликати статистично значуще зниження швидкості реплікації або проліферації штаму ортоміксовірусу.

[0084] У контексті даного документа термін «суб'єкт» відноситься до тварини. Звичайно суб'єкт являє собою людину.

[0085] У контексті даного документа термін «інгібувати» або «інгібування» відноситься до зменшення або пригнічення конкретного стану, симптому, розладу або захворювання, або до значного зниження вихідної активності біологічної активності або процесу.

[0086] У контексті даного документа термін «лікувати» або «лікування» будь-якого захворювання або розладу відноситься у одному варіанті реалізації до полегшення захворювання або розладу (тобто уповільнення, зупинки або зменшення розвитку захворювання або щонайменше одного з його клінічних симптомів). У іншому варіанті реалізації «лікувати» або «лікування» відноситься до полегшення або покращення щонайменше одного фізичного параметру, включаючи ті, які можуть бути не очевидними для пацієнта. У ще одному варіанті реалізації «лікувати» або «лікування» відноситься до модуляції захворювання або розладу фізичним чином (наприклад, шляхом стабілізації вираженого симптому), фізіологічним чином (наприклад, шляхом стабілізації фізичного параметру), або і тим, і іншим чином. У ще одному варіанті реалізації «лікувати» або «лікування» відноситься до попередження або затримки розвитку або прогресування захворювання або порушення.

[0087] У контексті даного документа суб'єкт «потребує» лікування, якщо таке лікування принесе йому користь з біологічної, медичної або з точки зору якості життя.

[0088] Передбачається, що у контексті даного винаходу (особливо у контексті формули винаходу) невизначені та визначені форми однини включають як однину, так і множину, якщо не зазначено інше або з контексту явно не впливає інше.

[0089] Усі способи, описані у даному документі, можна здійснювати у будь-якому потрібному порядку, якщо не зазначено інше або з контексту явно не впливає інше. Використання всіх без винятку прикладів або ілюстративної мови (наприклад, «такий як»), представлених у даному документі, призначено винятково для кращого висвітлення винаходу та не накладає обмеження на обсяг заявленого винаходу.

[0090] Будь-який асиметричний атом (наприклад, атом вуглецю або подібний) сполуки (сполук) відповідно до даного винаходу може бути присутній у рацемічному або енантімерно збагаченому вигляді, наприклад, (R)-, (S)- або (R,S)-конфігурації. У деяких варіантах реалізації кожен асиметричний атом має щонайменше 50% енантімерний надлишок, щонайменше 60% енантімерний надлишок, щонайменше 70% енантімерний надлишок, щонайменше 80% енантімерний надлишок, щонайменше 90% енантімерний надлишок, щонайменше 95% енантімерний надлишок або щонайменше 99% енантімерний надлишок у (R)- або (S)-конфігурації; тобто для оптично активних сполук часто є кращим використання одного енантімеру при фактично повному виключенні іншого енантімеру, таким чином кращою є енантімерна чистота щонайменше 95%. Замісники при атомах з ненасиченими подвійними зв'язками можуть бути, якщо це можливо, у цис- (Z) - або транс- (E) - формі.

[0091] Відповідно, у контексті даного документу сполука відповідно до даного винаходу може бути у формі одного з можливих ізомерів, ротамерів, атропоізомерів, таутомерів або їх сумішей, наприклад, у формі по суті чистих геометричних (цис- або транс-) ізомерів, діастереомерів, оптичних ізомерів (антиподів), рацематів або їх сумішей. «По суті чистий» або «що по суті не містить інших ізомерів» у контексті даного документу означає, що продукт містить менше 5%, та в основному менше 2% інших ізомерів по відношенню до кількості переважного ізомеру за масою.

[0092] Отримані суміші ізомерів звичайно можуть бути розділені в залежності від фізико-хімічних відмінностей компонентів на чисті або по суті чисті геометричні або оптичні ізомери, діастереомери, рацемати, наприклад, за допомогою хроматографії та/або фракційної кристалізації.

[0093] Рацемати кінцевих продуктів або проміжних продуктів звичайно можна розділити на оптичні антиподи за відомими методами, наприклад, шляхом розділення їх діастереомерних солей, отриманих з оптично активною кислотою або основою, та вивільнення оптично активної кислотної або основної сполуки. Зокрема, таким чином, основна частина може бути використана для розділення сполуки відповідно до даного винаходу на їх оптичні антиподи, наприклад, шляхом фракційної кристалізації солі, утвореної з оптично активною кислотою, наприклад, винною кислотою, дибензоїлвинною кислотою, діацетилвинною кислотою, ді-О,О'-птолуоїлвинною кислотою, мигдальною кислотою, яблучною кислотою або камфор-10-сульфоною кислотою. Рацемічні продукти можна також розділити за допомогою хіральної хроматографії, наприклад, вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з використанням хіральної нерухомої фази.

[0094] Крім того, сполуки відповідно до даного винаходу, включаючи їх солі, також можуть бути отримані у формі їх гідратів або можуть включати інші розчинники, використовувані для їх кристалізації. Сполуки відповідно до даного винаходу можуть за своєю природою або згідно із задумом утворювати сольвати з фармацевтично прийнятними розчинниками (включаючи воду); отже, передбачається, що даний винахід охоплює як сольватовані, так і несольватовані форми. Термін «сольват» відноситься до молекулярного комплексу сполуки відповідно до даного винаходу (включаючи його фармацевтично прийнятні солі) з однією або більше молекулами розчиннику. Такі молекули розчинників звичайно використовуються у фармацевтиці, та, як відомо, нешкідливі для реципієнта, наприклад, вода, етанол і т.п. Термін «гідрат» відноситься до комплексу, у якому молекулою розчиннику є вода.

[0095] Відповідно до іншого аспекту у даному винаході запропонована фармацевтична композиція, що містить сполуку відповідно до даного винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль та щонайменше один фармацевтичний прийнятний носій. У деяких варіантах реалізації фармацевтична композиція містить щонайменше дві фармацевтично прийнятні допоміжні речовини або носії. Фармацевтично прийнятні носії та інші допоміжні речовини відомі фахівцям у даній галузі та можуть бути обрані, наприклад, з носіїв та допоміжних речовин, що використовуються у затверджених (зареєстрованих) готових терапевтичних засобах, які вводяться через аналогічні шляхи введення. Фармацевтична композиція може бути приготовлена для конкретних шляхів введення, таких як пероральне введення, парентеральне введення, ректальне введення та т.п. Крім того, фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можуть бути виготовлені у твердій формі (включаючи, але не обмежуючись, капсули, таблетки, пігулки, гранули, порошки або супозиторії) або у рідкій формі (включаючи, але не обмежуючись, розчини, суспензії або емульсії). Фармацевтичні композиції можна піддавати звичайним фармацевтичним операціям, таким як стерилізація, та/або вони можуть містити звичайні інертні розріджувачі, змащувальні агенти або буферні агенти, а також ад'юванти, такі як консерванти, стабілізатори, змочувальні агенти, емульгатори та буфери і т.д.

[0096] У одному варіанті реалізації сполуки відповідно до винаходу приготовлені для пероральної доставки. Звичайно такі фармацевтичні композиції являються собою таблетки або желатинові капсули, які містять активний інгредієнт (щонайменше одну сполуку формули (I)) спільно з однією або більшою кількістю допоміжних речовин, вибраних з:

а) розріджувачів, наприклад, лактози, декстрази, сахарози, маніта, сорбіта, целюлози та/або гліцину;

б) змащувальних речовин, наприклад, діоксиду кремнію, тальку, стеаринової кислоти, її магнієвої або кальцієвої солі та/або поліетиленгліколю; а також для таблеток

с) зв'язуючих речовин, наприклад, алюмосилікату магнію, крохмальної пасти, желатину, трагаканту, метилцелюлози, карбоксиметилцелюлози натрію та/або полівінілпіролідону; при бажанні

г) розпушувачів, наприклад, крохмалів, агару, альгінової кислоти або її натрієвої солі або шипучих сумішей; та/або

д) абсорбентів, барвників, ароматизаторів та підсолоджувачів.

[0097] Таблетки можуть бути покриті плівкою або кишковорозчинним покриттям у відповідності зі способами, відомими у даній галузі.

[0098] Підходящі композиції для перорального введення включають ефективну кількість сполуки відповідно до даного винаходу у формі таблеток, пастилок, водних або масляних суспензій, диспергуємих порошоків або гранул, емульсії, твердих або м'яких капсул або сиропів або еліксирів. Композиції, призначені для перорального застосування, отримують за будь-яким способом, відомим у даній галузі техніки для виробництва фармацевтичних композицій, та такі композиції можуть містити один або більше агентів, вибраних з групи, яка складається з підсолоджувачів, ароматизаторів, барвників та консервантів, для забезпечення фармацевтично

вивірених та приємних на смак препаратів. Таблетки можуть містити активний інгредієнт у суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, які підходять для виробництва таблеток. Ці допоміжні речовини являються собою, наприклад, інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію; гранулюючі та дезінтегруючі агенти, наприклад, кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; сполучні агенти, наприклад, крохмаль, желатин або аравійська камедь; та змашувальні агенти, наприклад, стеарат магнію, стеаринову кислоту або тальк. Таблетки не мають покриття або на них наносять покриття за відомими способами, щоб уповільнити розпад та всмоктування у шлунково-кишковому тракті і, таким чином, забезпечити стійку дію протягом більш тривалого періоду. Наприклад, можна використовувати уповільнюючу речовину, таку як моностеарат гліцерину або дистеарат гліцерину. Склади для перорального застосування можуть бути представлені у вигляді твердих желатинових капсул, у яких активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, у яких активний інгредієнт змішаний з водою або масляним середовищем, наприклад, арахісовим маслом, рідким парафіном або оливковою олією.

[0099] Деякі композиції для ін'єкцій являються собою водні ізотонічні розчини або суспензії, а супозиторії переважно виготовляють з жирових емульсій або суспензій. Зазначені композиції можуть бути стерилізованими та/або містити ад'юванти, такі як консерванти, стабілізатори, змочувальні або емульгуючі агенти, каталізатори розчинності, солі для регулювання осмотичного тиску та/або буфери. Крім того, вони можуть також містити інші речовини, що мають терапевтичну цінність. Зазначені композиції отримують відповідно до звичайних способів змішування, гранулювання або нанесення покриття, відповідно, та вони містять приблизно 0,1-75% або приблизно 1-50% активного інгредієнту.

[00100] Підходящі композиції для трансдермального застосування містять ефективну кількість сполуки відповідно до даного винаходу з відповідним носієм. Носії, що підходять для трансдермальної доставки, включають абсорбуємі фармакологічно прийнятні розчинники для полегшення проходження через шкіру реципієнта. Наприклад, трансдермальні пристрої мають форму пов'язки, що містить підтримуючий елемент, резервуар, що містить сполуку, необов'язково з носіями, необов'язково контролюючий швидкість бар'єр для доставки сполуки у шкіру реципієнта з контрольованою та заданою швидкістю протягом тривалого періоду часу, а також засоби для закріплення пристрою на шкірі.

[00101] Підходящі композиції для місцевого застосування, наприклад, на шкіру та у очі, включають водні розчини, суспензії, мазі, креми, гелі або розпорошені склади, наприклад, для доставки у вигляді аерозолі або подібні. Такі системи місцевої доставки можуть відноситися до інгаляційного або до інтраназального застосування, які можуть бути придатними для застосування, наприклад, для лікування грипу, та можуть містити солюбілізатори, стабілізатори, агенти, що підвищують тонічність, буфери та консерванти. Їх можна зручно доставляти у формі сухого порошку (окремо, у вигляді суміші, наприклад, сухої суміші з лактозою, або у вигляді частинок змішаних компонентів, наприклад, з фосфоліпідами) з порошкового інгалятора або у формі аерозольного спрею з контейнера під тиском, насосу, пульверизатору, розпилювача або небулайзера з використанням відповідного пропелента або без нього.

[00102] Також у даному винаході запропоновані безводні фармацевтичні композиції та лікарські форми, які містять сполуки відповідно до даного винаходу у якості активних інгредієнтів, оскільки вода може сприяти розкладанню деяких сполук.

[00103] Безводні фармацевтичні композиції та лікарські форми відповідно до даного винаходу можуть бути отримані з використанням безводних інгредієнтів або інгредієнтів з низьким вмістом вологи та в умовах з низькою вологістю. Безводну фармацевтичну композицію можна приготувати та зберігати таким чином, щоб зберігалася її безводна природа. Відповідно, безводні композиції упаковують з використанням матеріалів, які, як відомо, запобігають впливу води, таким чином, що вони можуть бути включені у підходящі композиційні набори. Приклади підходящого упакування включаються, не обмежуючись наведеними, герметично запечатану фольгу, пластмаси, однодозові упаковки (наприклад, флакони), блістерні упакування та контурні упакування.

[00104] Також у даному винаході запропоновані фармацевтичні композиції та лікарські форми, які містять один або більше агентів, що знижують швидкість, з якою буде розкладатися сполука відповідно до даного винаходу у якості активного інгредієнта. Такі агенти, що називаються у даному документі «стабілізаторами», включаються, не обмежуючись наведеними, антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота, рН-буфери або сольові буфери і т.д.

[00105] Сполуки формули (I) у вільній формі або у формі солі проявляють цінні

фармакологічні властивості, наприклад, вони інгібують або запобігають реплікації ортоміксовірусу, як показують дані випробувань, представлені у наступних розділах, та тому показані для терапії або застосування у якості хімічних речовин для досліджень, наприклад, у якості фармакологічно активних сполук, зокрема для дослідження реплікації ортоміксовірусу, а саме грипу А, грипу В або грипу С. Отже, сполуки відповідно до даного винаходу підходять для застосування для лікування інфекції, викликаной ортоміксовірусом, зокрема грипу А, грипу В або грипу С, особливо у людини. У деяких варіантах реалізації суб'єкт, якого лікують, являє собою людину, що має або схильна до ризику зараження вірусною інфекцією грипу. У деяких варіантах реалізації суб'єктів, що мають хронічні захворювання, такі як астма або ХОЗЛ, які можуть сильно погіршуватися інфекцією грипу, можна лікувати за способами або сполуками відповідно до даного винаходу до появи симптомів інфекції грипу, особливо якщо вони мають ризик зараження грипом через безпосередню близькість до таких людей, як члени сім'ї, які хворіють або імовірно хворіють на грип. У інших варіантах реалізації суб'єктом для лікування способами та композиціями відповідно до даного винаходу є пацієнт, у якого діагностовано симптоми, що відповідають інфекції грипу. У інших варіантах реалізації суб'єктом може бути людина, яка була протестована за допомогою відомих діагностичних методів, таких як методи експрес-діагностики грипу (RIDT) або ПЛР зі зворотною транскриптазою (ЗТ-ПЛР) для виявлення присутності вірусу грипу, та у якого була виявлена інфекція грипу, незалежно від наявності типових симптомів грипу.

[00106] Як додатковий варіант реалізації у даному винаході запропоноване застосування сполуки формули (I) або будь-якого з варіантів реалізації у межах формули (I), описаних у даному документі, у терапії. Зокрема, сполуки підходять для лікування суб'єкта, що має або схильний до особливо високого ризику ортоміксовірусної вірусної інфекції, особливо грипу А, грипу В або грипу С.

[00107] У іншому варіанті реалізації даного винаходу запропонований спосіб лікування захворювання, викликаного ортоміксовірусом, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або будь-якого з варіантів реалізації у межах формули (I), описаних у даному документі, суб'єкту, що потребує такого лікування. У деяких варіантах реалізації сполуку формули (I) вводять перорально. У додатковому варіанті реалізації захворювання вибрано з грипу А, грипу В та грипу С. Зазначений спосіб звичайно включає введення ефективної кількості сполуки, описаної у даному документі, або фармацевтичної композиції, що містить ефективну кількість такої сполуки, суб'єкту, що потребує такого лікування. Сполуку можна вводити за будь-яким підходящим способом, наприклад, таким, як описано у даному документі, та введення можна повторювати з інтервалами, які можуть бути обрані лікуючим лікарем. У деяких варіантах реалізації сполуку або фармацевтичну композицію вводять перорально.

[00108] Таким чином, у якості додаткового варіанту реалізації, у даному винаході запропоноване застосування сполуки формули (I) або будь-якого з варіантів реалізації таких сполук, описаних у даному документі, для отримання лікарського засобу. У конкретному варіанті реалізації вказаний лікарський засіб призначений для лікування ортоміксовірусної інфекції, особливо грипу А, грипу В або грипу С.

[00109] Сполуку відповідно до даного винаходу можна вводити одночасно або до або після одного або більше терапевтичних спільно застосовуваних агентів. Сполуку відповідно до даного винаходу можна вводити окремо, тим же або іншим шляхом введення або спільно, у тій же фармацевтичній композиції, що і спільно застосовуваний агент(и). Підходящі спільно застосовувані агенти для застосування зі сполуками відповідно до даного винаходу включають противірусні засоби, активні відносно вірусів грипу, такі як інгібітори нейрамінідази, включаючи осельтамівир, перамівир, занамівир та ланінамівир, октаноат ланінамівіру та адамантани, такі як амантадин та ремантадин. Додаткові спільно застосовувані агенти для використання у зазначених способах включають інгібітор білку M2, інгібітор полімерази, інгібітор PB2, фавіпіравир, флудазу, ADS-8902, берапрост, Neugene®, рибавірин, CAS Reg. No. 1422050-75-6, VX-787, Flu Mist Quadrivalent®, Fluarix® Quadrivalent, Fluzone® Quadrivalent, Flucelvax® та FluBlok®.

[00110] У одному варіанті реалізації даного винаходу запропонований продукт, що містить сполуку формули (I) та щонайменше один інший терапевтичний спільно застосовуваний агент, у вигляді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування у терапії. У одному варіанті реалізації терапія являє собою лікування вірусної інфекції, викликаной ортоміксовірусом, зокрема вірусом грипу А, грипу В або грипу С. Продукти, що надаються у вигляді комбінованого препарату, включають композицію, яка містить сполуку формули (I) та щонайменше один інший терапевтичний спільно застосовуваний агент(и) разом

у одній і тій же фармацевтичній композиції, або сполуку формули (I) та щонайменше один інший терапевтичний спільно застосовуваний агент(и) у окремії формі, наприклад, у вигляді набору для лікування суб'єкта описаними у даному документі способами.

5 [00111] У одному варіанті реалізації даного винаходу запропонована фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I) та інший терапевтичний спільно застосовуваний агент(и). Підходящі спільно застосовувані агенти включають противірусні засоби, активні відносно вірусів грипу, такі як інгібітори нейрамінідази, включаючи осельтамівир, перамівир, занамівир та ланінамівір, та адамантани, такі як амантадин та ремантадин. Необов'язково фармацевтична композиція може містити фармацевтично прийнятний носій, як описано вище.

10 [00112] У одному варіанті реалізації даного винаходу запропонований набір, що містить дві або більше окремих фармацевтичних композицій, щонайменше одна з яких містить сполуку формули (I). Інша фармацевтична композиція може містити один з відповідних спільно застосовуваних агентів. У одному варіанті реалізації вказаний набір включає засоби для роздільного зберігання зазначених композицій, такі як контейнер, розділена пляшка або розділений пакет з фольги. Прикладом такого набору є блістерне упакування, яке звичайно використовується для упаковки таблеток, капсул та подібного.

15 [00113] Набір відповідно до даного винаходу можна застосовувати для введення різних лікарських форм, наприклад, пероральних та парентеральних, для введення окремих композицій з різними інтервалами дозування або для підбору дози (англ. titrating) окремих композицій однієї відносно іншої. Для полегшення дотримання режиму набір відповідно до даного винаходу звичайно включає інструкції щодо застосування.

20 [00114] При комбінованих терапіях відповідно до даного винаходу сполука відповідно до даного винаходу та терапевтичний спільно застосовуваний агент можуть бути виготовлені та/або складені одним і тим же або різними виробниками. Більше того, сполука відповідно до даного винаходу та терапевтичний спільно застосовуваний агент можуть бути об'єднані у комбінованій терапії: (i) перед випуском комбінованого продукту для лікарів (наприклад, у випадка набору, що включає сполуку відповідно до даного винаходу та інший терапевтичний агент); (ii) самими лікарями (або під керівництвом лікаря) незадовго до введення; (iii) у організмі пацієнта, наприклад, під час послідовного введення сполуки відповідно до даного винаходу та терапевтичного спільно застосовуваного агента.

25 [00115] Відповідно, у даному винаході запропоноване застосування сполуки формули (I) для лікування вірусної інфекції, викликаной ортоміксовірусом, зокрема вірусом грипу, який може являти собою грип А, грип В або грип С, причому лікарський засіб підготовлений для введення з терапевтичним спільно застосовуваним агентом. Звичайно у способах застосування сполуки відповідно до даного винаходу серотип грипу не ідентифікують до лікування. У даному винаході також запропоноване застосування терапевтичного спільно застосовуваного агента для лікування захворювання або стану, при якому лікарський засіб вводять зі сполукою формули (I).

30 [00116] У даному винаході також запропонована сполука формули (I) для застосування у способі лікування вірусної інфекції, викликаной ортоміксовірусом, зокрема вірусом грипу А, грипу В або грипу С, де сполуку формули (I) готують для введення з терапевтичним спільно застосовуваним агентом. У даному винаході також запропонований інший терапевтичний спільно застосовуваний агент для застосування у способі лікування вірусної інфекції, викликаной ортоміксовірусом, зокрема вірусом грипу, наприклад, грипу А, грипу В або грипу С, де терапевтичний спільно застосовуваний агент готують для введення зі сполукою формули (I). У даному винаході також запропонована сполука формули (I) для застосування у способі лікування вірусної інфекції, викликаной ортоміксовірусом, зокрема вірусом грипу А, грипу В або грипу С, де сполуку формули (I) вводять з терапевтичним спільно застосовуваним агентом. У даному винаході також запропонований терапевтичний спільно застосовуваний агент для застосування у способі лікування вірусної інфекції, викликаной ортоміксовірусом, зокрема вірусом грипу А, грипу В або грипу С, де терапевтичний спільно застосовуваний агент вводять зі сполукою формули (I).

35 [00117] У даному винаході також запропоноване застосування сполуки формули (I) для лікування вірусної інфекції, викликаной ортоміксовірусом, зокрема вірусом грипу, наприклад, грипу А, грипу В або грипу С, при цьому пацієнта раніше (наприклад, у межах 24 годин) лікували іншим терапевтичним агентом. У даному винаході також запропоноване застосування іншого терапевтичного агента для лікування вірусної інфекції, викликаной ортоміксовірусом, зокрема вірусом грипу А, грипу В або грипу С, при цьому пацієнта раніше (наприклад, протягом 24 годин) лікували сполукою формули (I).

40 [00118] У одному варіанті реалізації терапевтичний спільно застосовуваний агент вибраний з противірусних засобів, які, як передбачається, підходять для застосування для лікування

інфекцій, викликаних вірусами грипу, таких як інгібітори нейрамінідази, включаючи осельтамівир, перамівир, занамівир та ланінамір, та адамантани, такі як амантадин та ремантадин.

[00119] Фармацевтична композиція або комбінація відповідно до даного винаходу може бути у одиничній дозі, що містить приблизно 1-1000 мг активного інгредієнту (інгредієнтів) для суб'єкта-людини з масою тіла приблизно 50-70 кг, або приблизно 1-500 мг, або приблизно 1-250 мг, або приблизно 1-150 мг, або приблизно 0,5-100 мг, або приблизно 1-50 мг активних інгредієнтів. Терапевтично ефективна доза сполуки, фармацевтичної композиції або їх комбінацій залежить від виду суб'єкта, маси тіла, віку та його стану, розладу або захворювання, що підлягають лікуванню, або їх тяжкості. Лікар, клініцист або ветеринар середньої кваліфікації може легко визначити ефективну кількість кожного з активних інгредієнтів, необхідну для запобігання, лікування або пригнічення розвитку розладу або захворювання.

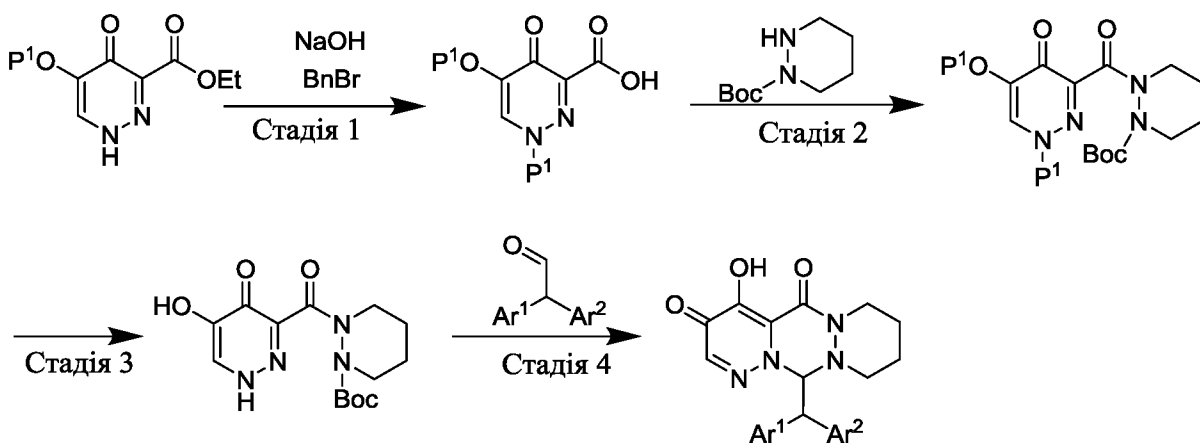
[00120] Вищезазначені дозові властивості демонструються у тестах *in vitro* та *in vivo* з використанням переважно ссавців, наприклад, мишей, собак, мавп, або ізольованих органів, тканин та їх препаратів. Сполуки відповідно до даного винаходу можна застосовувати *in vitro* у формі розчинів, наприклад, водних розчинів, та *in vivo* ентерально або парентерально, в основному внутрішньовенно, наприклад, у вигляді суспензії або у водному розчині. Дозування *in vitro* може бути у діапазоні від приблизно 10^{-3} мольних до 10^{-9} мольних концентрацій. Терапевтично ефективна кількість *in vivo* може варіюватися в залежності від шляху введення у діапазоні приблизно 0,1-500 мг/кг або у діапазоні приблизно 0,1-50 мг/кг.

[00121] У даний винахід додатково включені способи отримання сполуки формули (I), розкриті у даному документі, та будь-який варіант даних способів, у яких проміжний продукт, одержуваний на будь-якій їх стадії, використовують у якості вихідного матеріалу, та проводять решту стадій, або у яких вихідні матеріали утворюються *in situ* в умовах реакції, або у яких компоненти реакції використовують у формі їх солей або оптично чистого матеріалу.

[00122] Сполуки відповідно до даного винаходу та проміжні сполуки також можуть бути перетворені одна у іншу за способами, звичайно відомими фахівцям у даній галузі.

[00123] Способи синтезу сполуки формули (I) зображені на Схемах A-D та проілюстровані наведеними у даному документі прикладами. На Схемі A показаний спосіб отримання сполук, у яких Z1 являє собою N, Z2 являє собою C(R)2, а Z3 являє собою -CR2-CR2-, а також він повинен забезпечувати можливість синтезу сполук з іншими зв'язками Z3. Він починається зі сполуки 5-гідроксипіридазин-4-он-3-карбонової кислоти, де як 5-гідрокси, так і кільце NH захищені підходящою захисною групою, яку можна легко видалити. Карбонова кислота конденсується з циклічним гідразиним зв'язком, утворюючи два зовнішні кільця. Після зняття захисту з азоту кільця відбувається утворення центрального кільця шляхом конденсації з альдегідом.

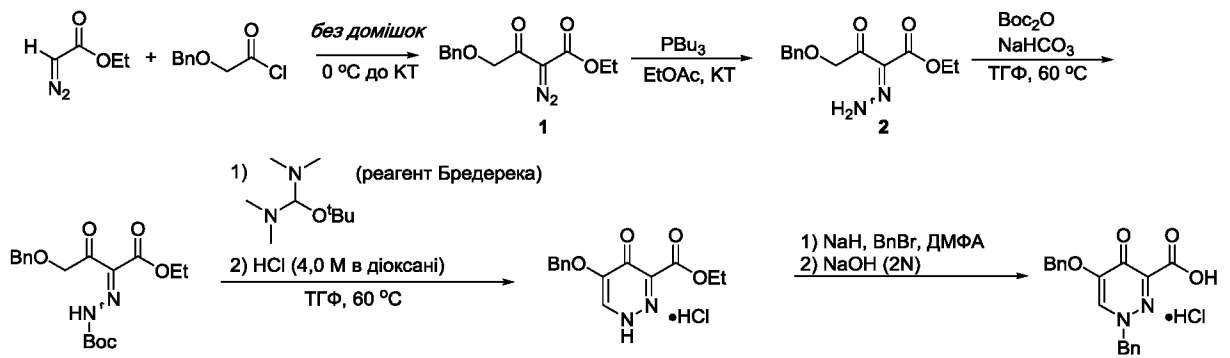
Схема A.



40

На Схемі B показаний альтернативний спосіб одержання проміжної сполуки після Стадії 1 Схеми A.

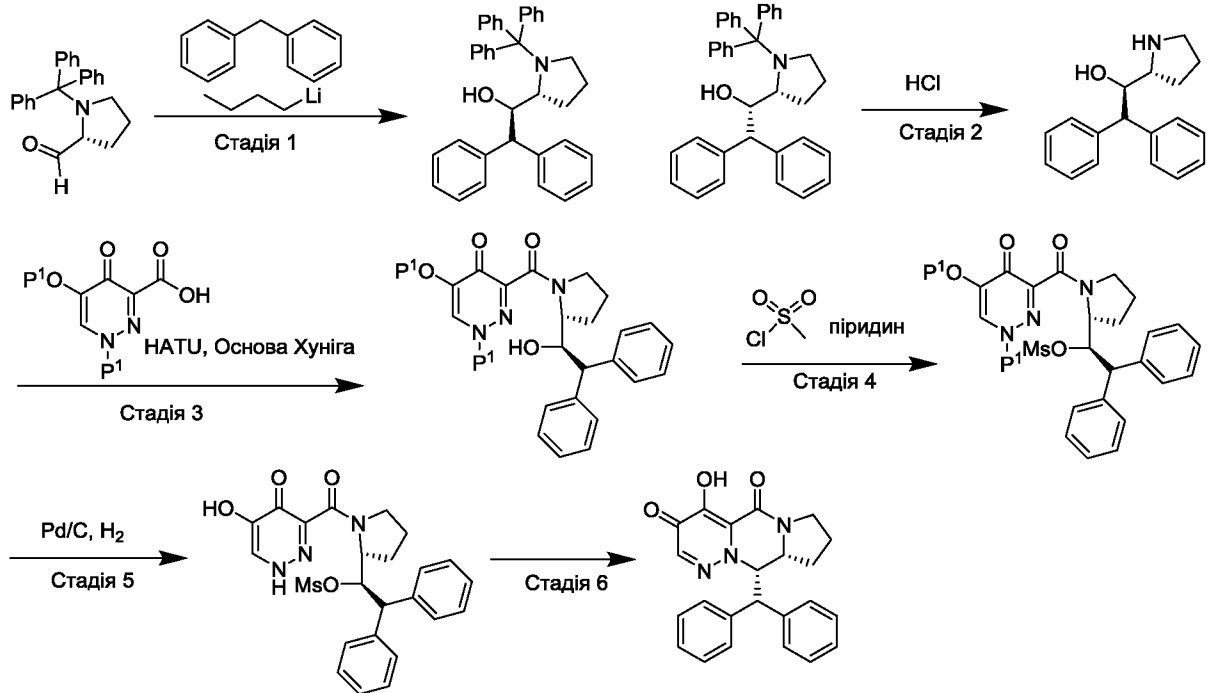
Схема В.



US 2015/0072982 A1 [Ст. 34-35]

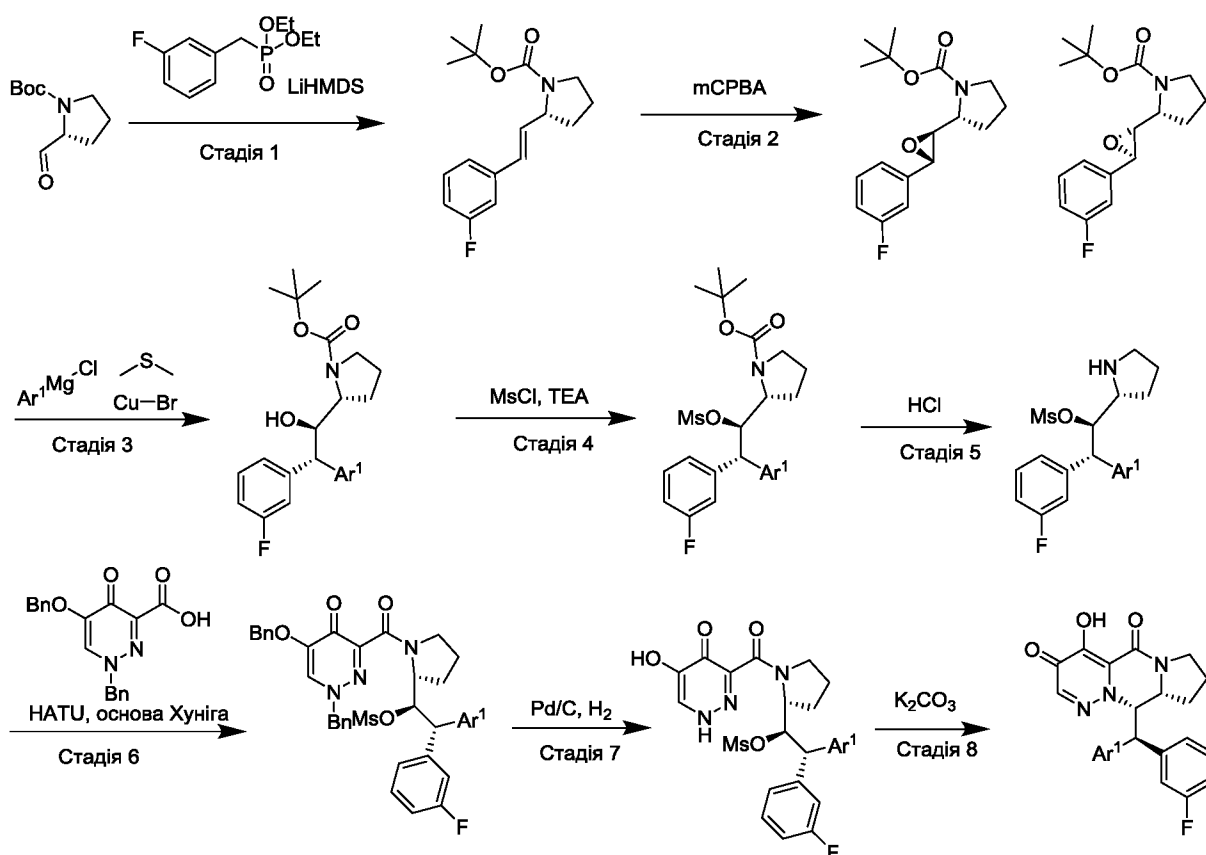
- 5 На Схемах С та D показані способи одержання сполук Формули (I), у яких Z^1 являє собою CR, Z^2 являє собою CR_2 , та Z^3 являє собою CR_2 .

Схема С.



10

Схема D.



5

[00124] Із застосуванням зазначених схем синтезу та приведених у даному документі прикладів спеціаліст у даній галузі може отримати сполуки формули (I) відповідно до даного винаходу.

ПРИКЛАДИ

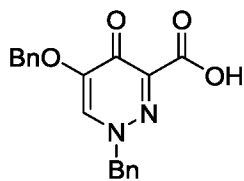
10 [00125] Наступні приклади призначені для ілюстрації винаходу та не повинні розглядатися як його обмеження. Температура приведена у градусах Цельсія. Якщо не зазначено інше, усі випарювання проводять при зниженому тиску, звичайно між приблизно 15 мм рт.ст. та 100 мм рт.ст. (приблизно 20-133 мбар). Структура кінцевих продуктів, проміжних продуктів та вихідних матеріалів підтверджується стандартними аналітичними методами, наприклад, за допомогою мікроаналізу та спектроскопічних характеристик, наприклад, МС, ІЧ, ЯМР. Використані скорочення є загальноприйнятими у даній галузі техніки.

15 [00126] Усі вихідні матеріали, елементи структури, реагенти, кислоти, основи, дегідратуючі агенти, розчинники та каталізатори, які використовують для синтезу сполуки відповідно до даного винаходу, доступні з комерційних джерел або можуть бути отримані методами органічного синтезу, відомими середньому фахівцю у даній галузі (Houben-Weyl, 4-е вид. 1952 Methods of Organic Synthesis, Thieme, том 21). Крім того, сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути отримані за допомогою методів органічного синтезу, відомих середньому фахівцю у даній галузі, з урахуванням наступних прикладів.

Скорочення

25 АТФаденозин 5'-трифосфат
Впбензил
ВОСтретинний бутилкарбоксі
вгуширений
БСАбичачий сироватковий альбумін
30 ддублет
дддублет дублетів
ДХМдихлорметан
DEADдіетилазодикарбоксилат
DВАДди-трет-бутилазодикарбоксилат
35 DІВАЛ-Нгідрид діізобутилалюмінію

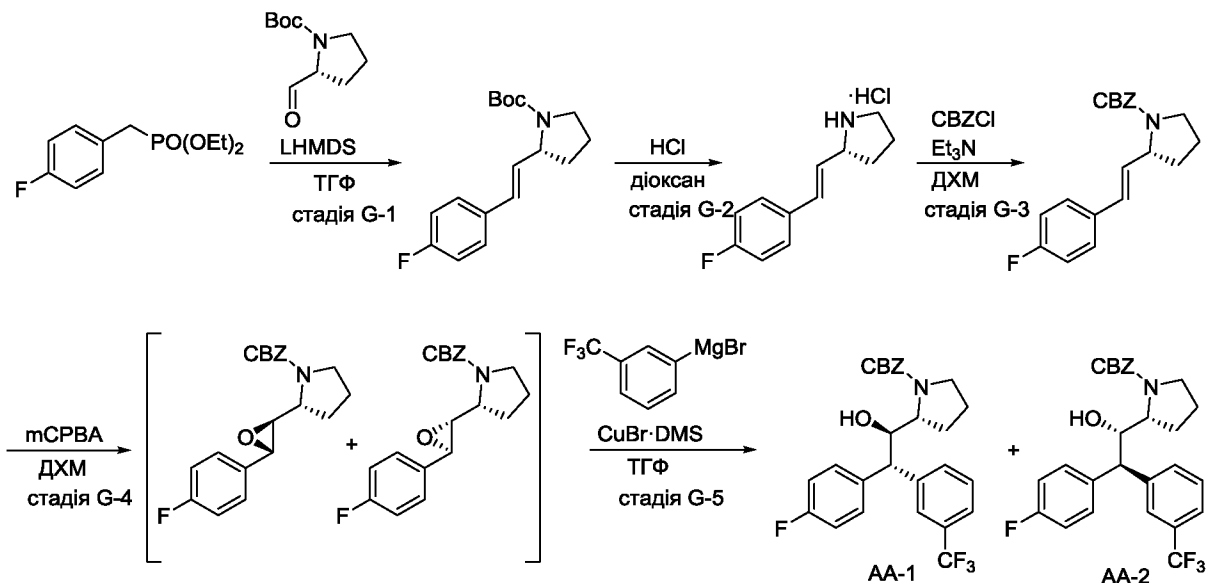
- DIEАдіетилізопропіламін
 ДМЕ1,4-диметоксиетан
 ДМФАН,N-диметилформаїд
 ДМСОдиметилсульфоксид
 5 ДТТдитіотреїтол
 ЕДТАетилендіамінтетраоцтова кислота
 ІЕРіонізація електророзпиленням
 EtOАсетилацетат
 КФХколонкова флеш-хроматографія
 10 год.година (години)
 НВТУ1-[біс(диметиламіно)метилєн]-1Н-бензотриазолій-гексафторфосфат(1-) 3-оксид
 НОВt1-гїдрокси-7-азабензотриазол
 ВЕРХвисокоєфективна рїдинна хроматографія
 ІЧінфрачервона спектроскопія
 15 РХМСрїдинна хроматографія та мас-спектрометрія
 МеОНметанол
 МСмас-спектрометрія
 МВмікрохвилі
 тмультиплет
 20 хвил.хвилини
 млмїлілітр(и)
 m/zвїдношення маси до заряду
 NBSN-бромсукцинімїд
 NCSN-хлорсукцинімїд
 25 NMPN-метилпіролідинон
 ЯМРядерний магнітний резонанс
 рртчастин на мїльїон
 РуВОРгексафторфосфат бензотриазол-1-їлокситрипіролідинофосфонїю
 рац.рацемїчний
 30 КТкімнатна температура
 сцинглет
 SEM(2-(триметилсилїл)єтоксї)метил
 tтриплет
 TBDMS трет-бутилдиметилсилїл
 35 TBDPСтрет-бутилдифенїлсилїл
 ТФОКтрифтороцтова кислота
 ТГФтетрагїдрофуран
 Tris·HClгїдрохлорид амінотріс(гїдроксиметил)метану
 40 Сполука 1. Гїдрохлорид 1-бензил-5-(бензілокси)-4-оксо-1,4-дигїдропїридазин-3-карбонової
 кислоти



Сполука 1

- [00127] До суспензії гїдрохлориду етил-5-(бензілокси)-4-оксо-1,4-дигїдропїридазин-3-
 45 карбоксилату (50 г, 161 ммоль: див. US 2015/0072982 A1) у МеОН (800 мл) при КТ додавали
 NaOH (26,4 г, 660 ммоль). Перемїшували при КТ впродовж 10 хвил. Додавали бензилбромїд (99
 г, 579 ммоль), та сумїш перемїшували впродовж 2 годин. Реакційну сумїш концентрували, потїм
 до залишку додавали воду. Потїм сумїш підкисляли за допомогою 2 М HCl до pH 2, що
 50 приводило до утворення білого осаду. Тверду білу речовину зїбрали шляхом вакуумного
 фїльтрування та промивали водою. Тверду білу речовину, зїбрану на фїльтрі, висушували під
 вакуумом з одержанням гїдрохлориду 1-бензил-5-(бензілокси)-4-оксо-1,4-дигїдропїридазин-3-
 карбонової кислоти (57,5 г, 154 ммоль, вихїд 96%), який використовували без подальшого
 очищення. МС m/z 337,3 (M+1).

Загальний синтез хїральних аїноспїртів N-CBZ



Стадія G-1: трет-бутил-(R,E)-2-(4-фторстирил)піролідин-1-карбоксилат

5 [00128] Розчин біс(триметилсиліл)аміду літію (1,0 М у ТГФ, 78 мл, 78 ммоль) додавали краплями до розчину діетил(4-фторбензил)фосфонату (19,5 г, 79 ммоль) у ТГФ (100 мл) при 0 °С. Перемішували при 0 °С впродовж 20 хвил., потім краплями додавали розчин (R)-трет-бутил-2-формілпіролідин-1-карбоксилату (15 г, 75 ммоль) у ТГФ (40 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 1 год. та потім повільно нагрівали до КТ впродовж 1 год. та потім перемішували впродовж ще 2 год. при КТ. Реакційну суміш гасили водою та екстрагували EtOAc (двічі). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. За допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc/гептан) отримували трет-бутил-(R,E)-2-(4-фторстирил)піролідин-1-карбоксилат (11,65 г, безбарвне масло) з виходом 53%. МС m/z 236,3 (M-tBu+H).

15 Стадія G-2: гідрохлорид (R,E)-2-(4-фторстирил)піролідину

[00129] Додавали розчин HCl (4,0 М у діоксані, 29,6 мл, 118 ммоль) до трет-бутил-(R,E)-2-(4-фторстирил)піролідин-1-карбоксилату (11,5 г, 39,5 ммоль) при КТ та перемішували впродовж 1 год. Потім реакційну суміш концентрували з одержанням неочищеного гідрохлориду (R,E)-2-(4-фторстирил)піролідину, який використовували на наступній стадії без подальшого очищення. МС m/z 192,1 (MН⁺).

20 Стадія G-3: бензил-(R,E)-2-(4-фторстирил)піролідин-1-карбоксилат

[00130] Бензилхлорформіат (6,8 мл, 47,4 ммоль) додавали краплями до розчину триетиламіну (13,8 мл, 99,9 ммоль) та гідрохлориду (R,E)-2-(4-фторстирил)піролідину (8,99 г, 39,5 ммоль) у ДХМ (200 мл) при 0 °С, та суміш залишали для нагрівання до КТ та перемішували впродовж ночі. Потім реакційну суміш розбавляли додатковою кількістю ДХМ, послідовно промивали водою, потім сольовим розчином, висушували за допомогою Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. За допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc/гептан) отримували бензил-(R,E)-2-(4-фторстирил)піролідин-1-карбоксилат (11,6 г, безбарвне масло) з виходом 90% за дві стадії. МС m/z 348,2 (M+Na⁺).

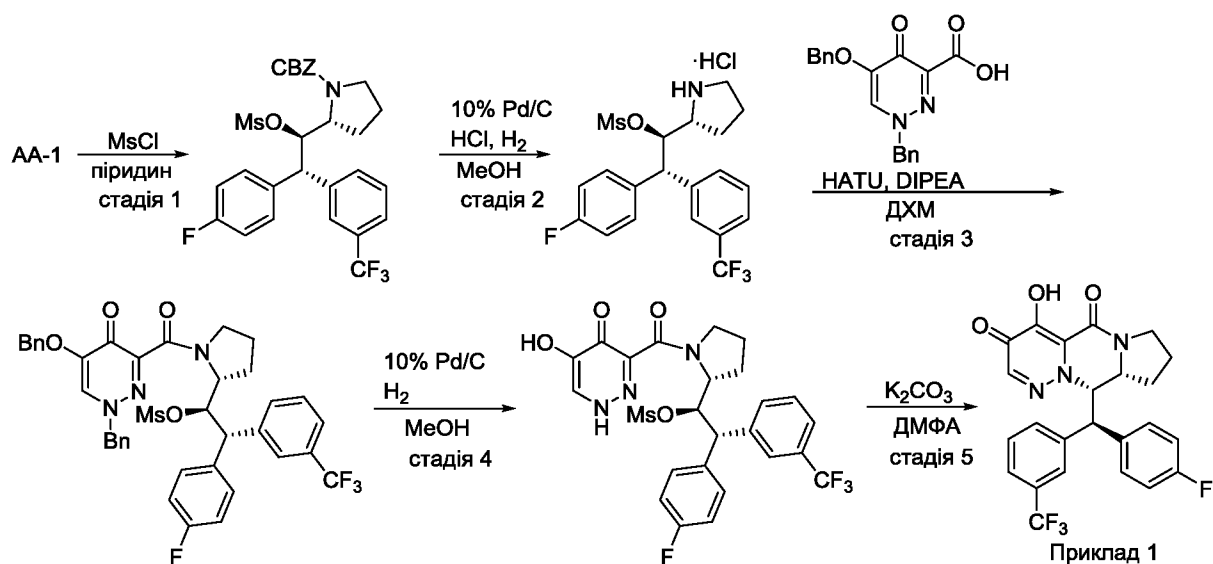
30 Стадія G-4: бензил-(R)-2-((2S,3S)-3-(4-фторфеніл)оксиран-2-іл)піролідин-1-карбоксилат та бензил-(R)-2-((2R,3R)-3-(4-фторфеніл)оксиран-2-іл)піролідин-1-карбоксилат

[00131] До розчину бензил-(R,E)-2-(4-фторстирил)піролідин-1-карбоксилату (3,5 г, 10,8 ммоль) у ДХМ (200 мл) додавали бікарбонат натрію (4,52 г, 53,8 ммоль) та mCPBA (70%, 13,3 г, 53,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 2 год. Додавали додаткову кількість ДХМ (50 мл) та перемішували впродовж ще 1 год. Реакційну суміш гасили водою та екстрагували ДХМ (двічі). Об'єднані органічні екстракти послідовно промивали насиченим водним Na₂S₂O₃, насиченим водним NaHCO₃ та сольовим розчином. Органічний шар потім висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. За допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc/гептан) отримували нероздільну суміш бензил-(R)-2-((2S,3S)-3-(4-фторфеніл)оксиран-2-іл)піролідин-1-карбоксилату та бензил-(R)-2-((2R,3R)-3-(4-фторфеніл)оксиран-2-іл)піролідин-1-карбоксилату (2,25 г, безбарвне масло) з виходом 61%. Суміш використовували на наступній стадії без подальшого очищення. МС m/z 342,4 (MН⁺).

Стадія G-5: бензил (R)-2-((1R,2S)-2-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-(3-(трифторметил)феніл)етил)піролідин-1-карбоксилат та бензил (R)-2-((1S,2R)-2-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-(3-(трифторметил)феніл)етил)піролідин-1-карбоксилат

[00132] Додавали комплекс броміду міді(I) - диметилсульфіду (452 мг, 2,20 ммоль) до суміші бензил-(R)-2-((2S,3S)-3-(4-фторфеніл)оксиран-2-іл)піролідин-1-карбоксилату та бензил-(R)-2-((2R,3R)-3-(4-фторфеніл)оксиран-2-іл)піролідин-1-карбоксилату (750 мг, 2,20 ммоль) у ТГФ (12 мл) при КТ. Охолоджували до діапазону температур -20-30 °С у ацетоновій бані з періодичними додаваннями сухого льоду. Краплинами додавали розчин броміду (3-(трифторметил)феніл)магнію (0,25 М у ТГФ, 35,2 мл, 8,79 ммоль). Перемішували 10 хвил. та залишали для нагрівання до 0 °С. Додавали ще 2 екв. броміду (3-(трифторметил)феніл)магнію та перемішували ще 30 хвил. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NH₄Cl та екстрагували EtOAc (2 рази). Об'єднані органічні екстракти висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. За допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc/гептан) отримували бензил-(R)-2-((1R,2S)-2-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-(3-(трифторметил)феніл)етил)піролідин-1-карбоксилат (195 мг, безбарвне масло, елюювався першим) з виходом 18% та бензил-(R)-2-((1S,2R)-2-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-(3-(трифторметил)феніл)етил)піролідин-1-карбоксилат (440 мг, елюювався другим) з виходом 41%. МС m/z 488,4 (MН⁺).

Приклад 1. (9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфеніл)(3-(трифторметил)феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон



Стадія 1: бензил-(R)-2-((1R,2S)-2-(4-фторфеніл)-1-((метилсульфоніл)окси)-2-(3-(трифторметил)феніл)етил)піролідин-1-карбоксилат

[00133] До розчину бензил-(R)-2-((1R,2S)-2-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-(3-(трифторметил)феніл)етил)піролідин-1-карбоксилату (195 мг, 0,400 ммоль) у піридині (6 мл) при 0 °С додавали метансульфонілхлорид (0,47 мл, 6,0 ммоль). Через 5 хвил. ванну з льодом прибирали, та реакційну суміш перемішували впродовж 2 год. при КТ. Реакційну суміш розділяли між ДХМ та водою. ДХМ шар відділяли та послідовно промивали 1 н. водною HCl, насиченим водним NaHCO₃ та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. За допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc/гептан) отримували бензил-(R)-2-((1R,2S)-2-(4-фторфеніл)-1-((метилсульфоніл)окси)-2-(3-(трифторметил)феніл)-етил)-піролідин-1-карбоксилат (130 мг) з виходом 58%. МС m/z 566,4 (MН⁺).

Стадія 2: гідрохлорид метансульфонату (1R,2S)-2-(4-фторфеніл)-1-((R)-піролідин-2-іл)-2-(3-(трифторметил)феніл)етилу

[00134] Розчин бензил-(R)-2-((1R,2S)-2-(4-фторфеніл)-1-((метилсульфоніл)окси)-2-(3-(трифторметил)феніл)етил)піролідин-1-карбоксилату (130 мг, 0,23 ммоль) у метанолі (6 мл) та HCl (4,0 М у діоксані, 0,12 мл, 0,46 ммоль) продували азотом. Додавали 10% паладієвий каталізатор на вуглецевому носії (98 мг) та під'єднували балон з воднем. Колбу відкачували та знову заповнювали воднем (3 рази) та потім ретельно перемішували при КТ при приєднаному балоні з воднем. Через 2 год. реакційну суміш фільтрували через целіт, та осад на фільтрі

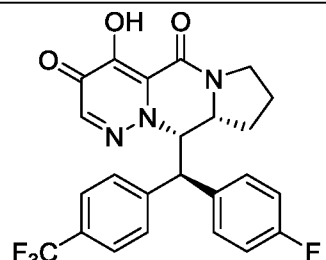
промивали MeOH. Фільтрат концентрували з одержанням неочищеного гідрохлориду метансульфонату (1R,2S)-2-(4-фторфеніл)-1-((R)-піролідин-2-іл)-2-(3-(трифторметил)феніл)етилу, який використовували на наступній стадії без подальшого очищення. MS m/z 432,4 (MH⁺).

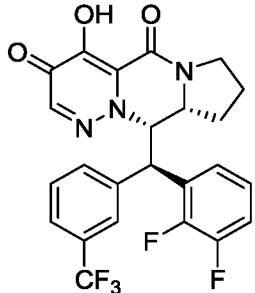
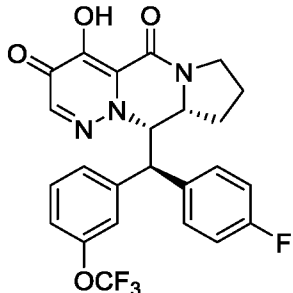
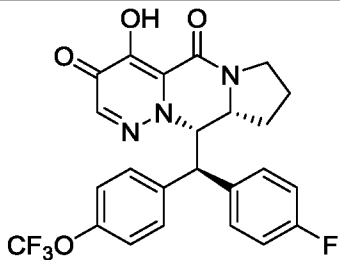
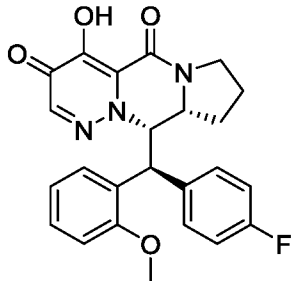
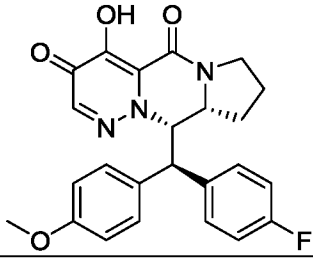
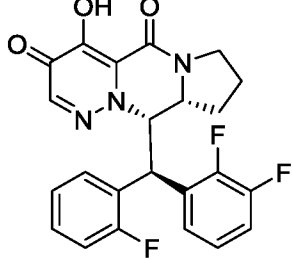
5 Стадія 3: метансульфонат (1R,2S)-1-((R)-1-(1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоніл)піролідин-2-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-(3-(трифторметил)-феніл)етилу
 [00135] Додавали основу Хуніга (0,16 мл, 0,91 ммоль) та HATU (112 мг, 0,29 ммоль) до розчину гідрохлориду 1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбонової
 10 кислоти (84 мг, 0,25 ммоль) у ДХМ (2 мл) при КТ. Перемішували при КТ впродовж 15 хвил., потім додавали розчин неочищеного гідрохлориду метансульфонату (1R,2S)-2-(4-фторфеніл)-1-((R)-піролідин-2-іл)-2-(3-(трифторметил)феніл)етилу (98 мг, 0,23 ммоль) у ДХМ (2 мл) та 2 екв. основи Хуніга. Суміш перемішували при КТ впродовж 30 хвил. Потім реакційну суміш розбавляли ДХМ та промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. За допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc/EtOH/гептан) отримували метансульфонат (1R,2S)-1-((R)-1-(1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоніл)піролідин-2-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-(3-(трифторметил)феніл)етилу (150 мг) з виходом 88%. MS m/z 750,5 (MH⁺).

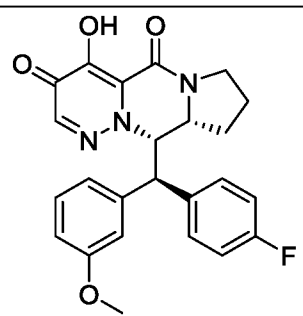
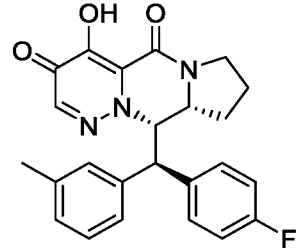
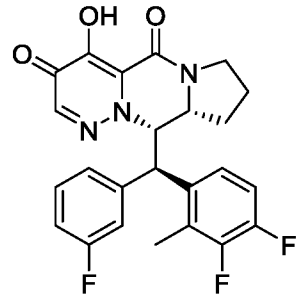
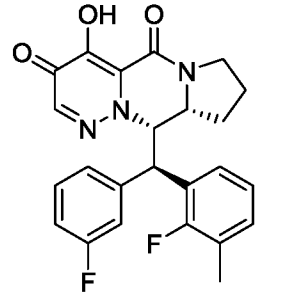
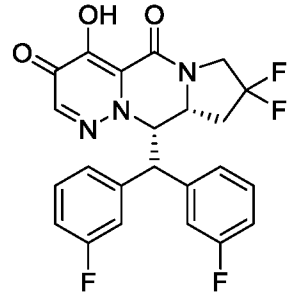
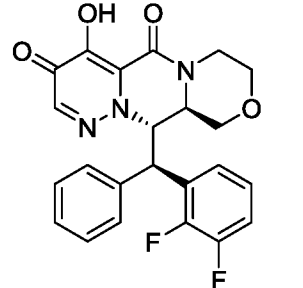
Стадія 4: (1R,2S)-2-(4-фторфеніл)-1-((R)-1-(5-гідрокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоніл)піролідин-2-іл)-2-(3-(трифторметил)феніл)етил метансульфонат
 20 [00136] Розчин метансульфонату (1R,2S)-1-((R)-1-(1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоніл)піролідин-2-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-(3-(трифторметил)-феніл)етилу (150 мг, 0,200 ммоль) у метанолі (6 мл) продували азотом. Додавали 10% паладієвий каталізатор на вуглецевому носії (85 мг) та приєднували балон з воднем. Колбу відкачували та знову заповнювали воднем (3 рази) та потім ретельно перемішували впродовж 2 год. при КТ
 25 при приєднаному балоні з воднем. Реакційну суміш фільтрували через целіт, та осад на фільтрі промивали MeOH. Фільтрат концентрували з одержанням неочищеного метансульфонату (1R,2S)-2-(4-фторфеніл)-1-((R)-1-(5-гідрокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоніл)піролідин-2-іл)-2-(3-(трифторметил)феніл)етилу, який використовували на наступній стадії без подальшого очищення. MS m/z 570,4 (MH⁺).

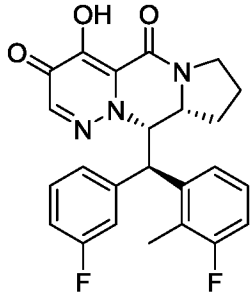
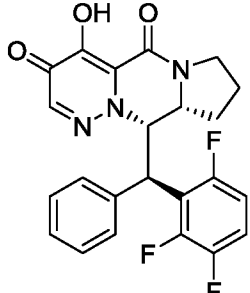
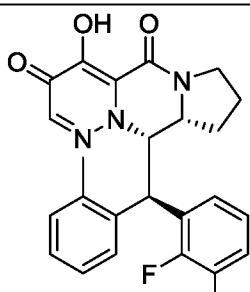
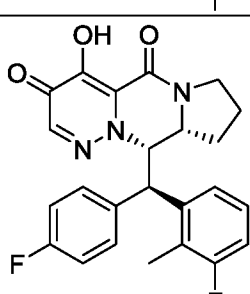
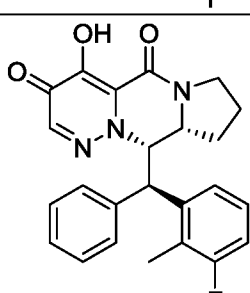
30 Стадія 5: (9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфеніл)(3-(трифторметил)феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон
 [00137] До розчину неочищеного метансульфонату (1R,2S)-2-(4-фторфеніл)-1-((R)-1-(5-гідрокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоніл)піролідин-2-іл)-2-(3-(трифторметил)феніл)етилу (110 мг, 0,19 ммоль) у ДМФА (3 мл) додавали карбонат калію (107 мг, 0,773 ммоль), та суміш перемішували впродовж ночі при КТ. Реакційну суміш фільтрували через фільтр з діаметром пор 1 мікрон та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ. Фракції, які містять продукт, об'єднували, заморозували та ліофілізували з одержанням форміатної солі (9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфеніл)(3-(трифторметил)феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діону (56 мг, 0,11 ммоль, тверда біла речовина) з виходом 55% за дві стадії. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ ppm 7,63 (dd, J = 8,63, 5,21 Гц, 2 H) 7,37 (br d, J = 7,24 Гц, 1 H) 7,23 - 7,33 (m, 4 H) 7,18 (t, J = 8,68 Гц, 2 H) 5,77 (dd, J = 9,59, 3,62 Гц, 1 H) 4,72 (d, J = 9,63 Гц, 1 H) 4,44 - 4,58 (m, 1 H) 3,82 - 3,95 (m, 1 H) 3,62 - 3,76 (m, 1 H) 2,02 - 2,13 (m, 2 H) 1,73 - 1,96(m, 2 H) 1,54 - 1,71 (m, 1 H). MS m/z 474,4 (MH⁺).

45 Таблиця 1а. Додаткові сполуки, які можуть бути отримані за допомогою способу з Прикладу 1 з використанням комерційно доступних реагентів.

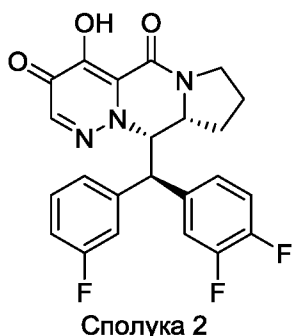
Пр. №	Структура	Мас. М+Н	¹ H ЯМР
2		474,4	(400 МГц, MeOD) δ ppm 7,62 (br dd, J = 8,34, 5,26 Гц, 2 H) 7,38 (br d, J = 8,02 Гц, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 7,11 - 7,24 (m, 4 H) 5,79 (dd, J = 9,73, 3,23 Гц, 1 H) 4,69 (br d, J = 9,78 Гц, 1 H) 4,46 - 4,56 (m, 1 H) 3,82 - 3,94 (m, 1 H) 3,60 - 3,74 (m, 1 H) 1,99 - 2,13 (m, 1 H) 1,74 - 1,97 (m, 2 H) 1,50 - 1,68 (m, 1 H)

Пр. №	Структура	Мас. М+Н	¹ H ЯМР
3		492,3	(400 МГц, MeOD) δ ppm 7,78 (br t, J = 6,99 Гц, 1 H) 7,43 (br d, J = 7,58 Гц, 1 H) 7,22 - 7,40 (m, 5 H) 5,85 (dd, J = 9,59, 3,67 Гц, 1 H) 4,54 (dt, J = 10,18, 5,10 Гц, 1 H) 3,84 - 3,95 (m, 1 H) 3,68 (td, J = 11,25, 7,43 Гц, 1 H) 2,05 - 2,15 (m, 1 H) 1,97 - 2,04 (m, 1 H) 1,81 - 1,95 (m, 1 H) 1,53 (qd, J = 11,70, 6,75 Гц, 1 H)
4		490,2	(500 МГц, Метанол-d4) δ 7,63 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,00 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,60 (m, 1H).
5		490,4	(500 МГц, Метанол-d4) δ 7,63 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 5,74 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,63 (m, 1H).
6		436,4	(500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,41 (br s, 2 H) 7,26 - 7,32 (m, 2 H) 7,03 - 7,15 (m, 2 H) 6,89 (br d, J = 7,57 Гц, 1 H) 6,74 (br t, J = 7,39 Гц, 1 H) 6,62 (br d, J = 7,92 Гц, 1 H) 5,34 (br d, J = 9,93 Гц, 1 H) 5,14 (br d, J = 9,69 Гц, 1 H) 4,37 - 4,43 (m, 1 H) 3,96 (br t, J = 10,29 Гц, 1 H) 3,64 - 3,72 (m, 4 H) 2,12 (br d, J = 9,10 Гц, 1 H) 1,78 - 1,95 (m, 2 H) 1,58 - 1,78 (m, 1 H)
7		436,4	(500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,35 - 7,41 (m, 3 H) 7,12 (t, J = 8,33 Гц, 2 H) 6,78 (d, J = 8,28 Гц, 2 H) 6,62 (d, J = 8,28 Гц, 2 H) 5,35 (dd, J = 9,58, 3,43 Гц, 1 H) 4,42 (br dd, J = 10,40, 4,97 Гц, 1 H) 4,24 (d, J = 9,58 Гц, 1 H) 3,88 - 4,00 (m, 1 H) 3,61 - 3,73 (m, 4 H) 2,06 - 2,16 (m, 1 H) 1,82 - 1,95 (m, 2 H) 1,55 - 1,65 (m, 1 H)
8		442,4	(500 МГц, ДМСО-d6) δ ppm 7,93 (br t, J = 6,80 Гц, 1 H) 7,23 - 7,45 (m, 3 H) 7,10 - 7,21 (m, 3 H) 6,91 - 7,05 (m, 2 H) 5,82 - 5,92 (m, 1 H) 5,0 - 5,12 (m, 1 H) 4,50-4,54 (m, 1H) 3,62 - 3,79 (m, 1 H) 3,50-3,61 (m, 1 H) 1,88 - 2,01 (m, 2 H) 1,62-1,85 (m, 1 H) 1,22 - 1,41 (m, 1 H)

Пр. №	Структура	Мас. М+Н	¹ H ЯМР
9		436,4	(500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,70 (m, 2 H) 7,27 (s, 1 H) 7,25 (2 H) 7,04 (t, 1 H) 6,65 (d, 1 H) 6,52 (m, 2 H) 5,58 (1 H) 4,60 (1 H) 4,48 (m, 1 H) 3,78 (m, 1 H) 3,65 (m, 1 H) 3,60 (s, 3 H) 1,90 (m, 1 H) 1,78 (m, 1 H) 1,75 (m, 1H) 1,45 (m,1H)
10		420,0	(400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,62 (dd, J = 8,6, 5,5 Гц, 2H), 7,24 – 7,14 (m, 3H), 6,92 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,74 – 6,63 (m, 2H), 5,61 (dd, J = 9,2, 3,6 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,44 (dd, J = 9,9, 4,7 Гц, 1H), 3,76 – 3,65 (m, 1H), 3,64 – 3,54 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,91 (dt, J = 12,1, 6,6 Гц, 1H), 1,84 – 1,62 (m, 2H), 1,44 (qd, J = 11,3, 6,7 Гц, 1H).
11		456,1	(500 МГц, ДМСО-d6) δ 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 2H), 5,80 (dd, J = 9,9, 3,8 Гц, 1H), 4,52 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,51 - 4,46 (m, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 1H), 3,59 (td, J = 11,2, 7,0 Гц, 1H), 2,10 (d, J = 2,2 Гц, 3H), 1,98 - 1,89 (m, 1H), 1,82 - 1,74 (m, 1H), 1,75 - 1,65 (m, 1H), 1,20 - 1,09 (m, 1H).
12		438,5	(500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,47 (dt, J = 9,4, 3,9 Гц, 1H), 7,35 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 2H), 7,05 (q, J = 7,4 Гц, 1H), 6,84 – 6,72 (m, 2H), 6,69 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,44 (dd, J = 9,9, 3,5 Гц, 1H), 4,61 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,43 (dt, J = 10,3, 4,6 Гц, 1H), 3,94 (dd, J = 12,3, 8,6 Гц, 1H), 3,66 (td, J = 11,0, 7,1 Гц, 1H), 2,26 (d, J = 1,6 Гц, 3H), 2,11 (dt, J = 13,4, 6,7 Гц, 1H), 2,03 – 1,82 (m, 2H), 1,54 (td, J = 11,7, 6,8 Гц, 1H).
13		460,5	(500 МГц, Метанол-d4) δ 7,47 (td, J = 7,9, 5,9 Гц, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 3H), 7,09 (td, J = 8,3, 3,1 Гц, 2H), 6,85 – 6,74 (m, 3H), 5,79 (dd, J = 9,9, 3,6 Гц, 1H), 4,85 – 4,77 (m, 2H), 4,33 – 3,99 (m, 2H), 2,39 (td, J = 13,4, 6,2 Гц, 1H), 2,22 – 2,04 (m, 1H).
14		440,2	(500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,32 (s, 1H), 7,25 - 7,14 (m, 6H), 7,10 - 7,06 (m, 2H), 5,05 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 4,68 - 4,62 (m, 2H), 4,02 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 3,93 (d, J = 11,3 Гц, 2H), 3,65 - 3,53 (m, 2H), 3,12 (t, J = 12,8 Гц, 1H).

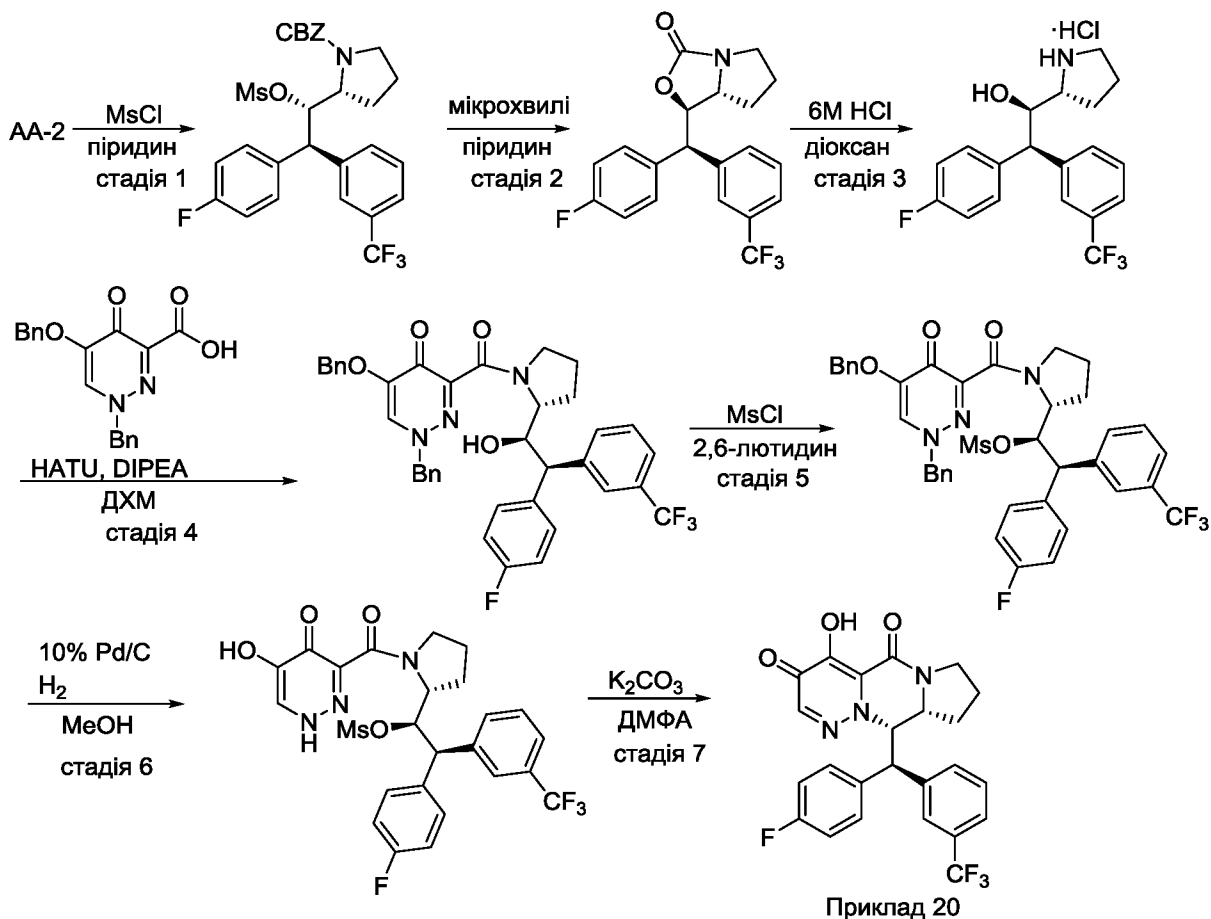
Пр. №	Структура	Мас. М+Н	¹ H ЯМР
15		438,1	(500 МГц, ДМСО-d6) δ 7,84 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 1H), 7,19 - 7,09 (m, 2H), 6,94 (td, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 6,83 - 6,77 (m, 2H), 5,80 (dd, J = 9,9, 3,7 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,53 - 4,46 (m, 1H), 3,82 - 3,73 (m, 1H), 3,64 - 3,56 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,97 - 1,90 (m, 1H), 1,81 - 1,74 (m, 1H), 1,73 - 1,64 (m, 1H), 1,20 - 1,08 (m, 1H).
16		442,2	(500 МГц, ДМСО-d6) δ 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,30 (t, J = 10,1 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 3H), 7,10 - 7,04 (m, 2H), 5,82 (dd, J = 10,1, 3,6 Гц, 1H), 4,62 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 4,60 - 4,55 (m, 1H), 3,83 - 3,76 (m, 1H), 3,62 - 3,54 (m, 1H), 2,08 - 2,01 (m, 1H), 2,01 - 1,95 (m, 1H), 1,83 - 1,71 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 1H).
17		434,5	(500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,23 - 7,11 (m, 3H), 7,02 - 6,89 (m, 3H), 5,52 (dd, J = 10,2, 3,6 Гц, 1H), 5,03 (d, J = 10,3 с, 1H), 4,45 (dt, J = 10,3, 4,7 Гц, 1H), 3,95 (dd, J = 12,3, 8,6 Гц, 1H), 3,66 (td, J = 11,4, 7,0 Гц, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (dt, J = 13,6, 6,8 Гц, 1H), 1,99 - 1,77 (m, 2H), 1,54 (qd, J = 11,8, 6,6 Гц, 1H).
18		438,2	(500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,49 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,38 (td, J = 8,0, 5,8 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,06 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 6,88 (dd, J = 8,4, 5,2 Гц, 2H), 6,81 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 5,45 (dd, J = 10,2, 3,6 Гц, 1H), 4,47 - 4,31 (m, 2H), 4,00 (dd, J = 13,0, 8,3 Гц, 1H), 3,67 - 3,52 (m, 1H), 2,07 (d, J = 2,0 Гц, 3H), 1,86 (q, J = 10,1, 8,5 Гц, 2H), 1,31 (dt, J = 19,7, 7,9 Гц, 2H).
19		420,2	(500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,52 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 3H), 7,05 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 6,93 - 6,86 (m, 2H), 5,46 (dd, J = 10,1, 3,5 Гц, 1H), 4,45 - 4,36 (m, 2H), 4,04 - 3,95 (m, 1H), 3,62 (td, J = 10,6, 6,9 Гц, 1H), 2,16 - 2,04 (m, 4H), 1,92 - 1,80 (m, 2H), 1,42 - 1,29 (m, 1H).

Сполука 2. (9aR,10S)-10-((R)-(3,4-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піридино[1,2-b]піридазин-3,5-діон



[00138] Отриманий за допомогою загального способу з Прикладу 1 з використанням комерційно доступних реагентів. РХМС (m/z): 442,5 (МН⁺), ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,87 – 7,72 (m, 1H), 7,53 – 7,36 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,16 – 7,04 (m, 1H), 6,89 (td, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 6,85 – 6,72 (m, 2H), 5,71 (dd, J = 10,0, 3,6 Гц, 1H), 4,71 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,46 (dd, J = 10,7, 5,2 Гц, 1H), 3,75 – 3,64 (m, 1H), 3,62 – 3,50 (m, 1H), 1,89 (dd, J = 12,6, 6,4 Гц, 1H), 1,79 (dt, J = 12,3, 5,9 Гц, 1H), 1,73 – 1,59 (m, 1H), 1,31 (qd, J = 11,5, 6,6 Гц, 1H).

Приклад 20. (9aR,10S)-10-((R)-(4-фторфеніл)(3-(трифторметил)феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон



15 Стадія 1: бензил-(R)-2-((1S,2R)-2-(4-фторфеніл)-1-((метилсульфоніл)окси)-2-(3-(трифторметил)феніл)етил)піролідин-1-карбоксілат

[00139] До розчину бензил-(R)-2-((1S,2R)-2-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-(3-(трифторметил)феніл)етил)піролідин-1-карбоксілату (440 мг, 0,90 ммоль) у піридині (8 мл) при 0 °С додавали метансульфонілхлорид (1,1 мл, 13,5 ммоль). Через 5 хвил. ванну з льодом прибирали, та реакційну суміш перемішували впродовж 2 год. при КТ. Реакційну суміш розподіляли між ДХМ та водою. ДХМ шар відділяли та послідовно промивали 1 н. водною НСІ, насиченим водним NaHCO₃ та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na₂SO₄,

фільтрували та концентрували. За допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc/гептан) отримували бензил-(R)-2-((1S,2R)-2-(4-фторфеніл)-1-((метилсульфоніл)окси)-2-(3-(трифторметил)феніл)етил)-піролідин-1-карбоксилат (450 мг) з виходом 88%. МС m/z 566,5 (MH⁺).

5 Стадія 2: (1R,7aR)-1-((R)-(4-фторфеніл)(3-(трифторметил)феніл)метил)тетрагідро-1H,3H-піроло[1,2-c]оксазол-3-он

[00140] Розчин бензил-(R)-2-((1S,2R)-2-(4-фторфеніл)-1-((метилсульфоніл)окси)-2-(3-(трифторметил)феніл)етил)піролідин-1-карбоксилату (450 мг, 0,796 ммоль) у піридині (8 мл) нагрівали при 155 °С впродовж 3 год. у мікрохвильовому реакторі. За допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc/гептан) отримували (1R,7aR)-1-((R)-(4-фторфеніл)(3-(трифторметил)феніл)метил)тетрагідро-1H,3H-піроло[1,2-c]оксазол-3-он (175 мг) з виходом 58%. МС m/z 380,5 (MH⁺).

Стадія 3: гідрохлорид (1R,2R)-2-(4-фторфеніл)-1-((R)-піролідин-2-іл)-2-(3-(трифторметил)феніл)етан-1-олу

15 [00141] Додавали 6 н. водний розчин HCl до розчину (1R,7aR)-1-((R)-(4-фторфеніл)(3-(трифторметил)феніл)метил)тетрагідро-1H,3H-піроло[1,2-c]оксазол-3-ону (175 мг, 0,461 ммоль) у діоксані (2,5 мл), та суміш нагрівали при 95 °С впродовж 2 днів у запечатаному флаконі до завершення реакції. Реакційну суміш потім концентрували з одержанням неочищеного гідрохлориду (1R,2R)-2-(4-фторфеніл)-1-((R)-піролідин-2-іл)-2-(3-(трифторметил)феніл)етан-1-олу, який використовували на наступній стадії без подальшого очищення. МС m/z 354,3 (MH⁺).

20 Стадія 4: 1-бензил-5-(бензилокси)-3-((R)-2-((1R,2R)-2-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-(3-(трифторметил)феніл)етил)піролідин-1-карбоніл)піридазин-4(1H)-он

25 [00142] Додавали основу Хуніга (0,32 мл, 1,8 ммоль) та HATU (224 мг, 0,589 ммоль) до розчину гідрохлориду 1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбонової кислоти (168 мг, 0,498 ммоль) у ДХМ (4 мл) при КТ. Перемішували при КТ впродовж 15 хвил., потім додавали розчин неочищеного гідрохлориду (1R,2R)-2-(4-фторфеніл)-1-((R)-піролідин-2-іл)-2-(3-(трифторметил)феніл)етан-1-олу (160 мг, 0,453 ммоль) у ДХМ (4 мл) та основу Хуніга (0,32 мл, 1,8 ммоль). Суміш перемішували при КТ впродовж 60 хвил. Суміш потім розбавляли ДХМ та промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. За допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc/EtOH/гептан) отримували 1-бензил-5-(бензилокси)-3-((R)-2-((1R,2R)-2-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-(3-(трифторметил)феніл)етил)піролідин-1-карбоніл)піридазин-4(1H)-он (290 мг, 0,432 ммоль) з виходом 95%. МС m/z 672,7 (MH⁺).

35 Стадія 5: метансульфонат 1R,2R)-1-((R)-1-(1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоніл)піролідин-2-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-(3-(трифторметил)феніл)етилу

40 [00143] До розчину 1-бензил-5-(бензилокси)-3-((R)-2-((1R,2R)-2-(4-фторфеніл)-1-гідрокси-2-(3-(трифторметил)феніл)етил)піролідин-1-карбоніл)піридазин-4(1H)-ону (300 мг, 0,447 ммоль) у 2,6-лутидині (6 мл) додавали метансульфонілхлорид (0,52 мл, 6,7 ммоль) у ванні з льодом. Через 5 хвил. ванну прибирали, та реакційну суміш перемішували впродовж 4 год. при КТ. Потім реакційну суміш розподіляли між ДХМ та водою. ДХМ шар відділяли та послідовно промивали 1 н. водною HCl, насиченим водним NaHCO₃ та сольовим розчином. ДХМ шар потім висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. За допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc/гептан) отримували метансульфонат (1R,2R)-1-((R)-1-(1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоніл)піролідин-2-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-(3-(трифторметил)феніл)етилу (280 мг, 0,373) з виходом 84%. МС m/z 750,7 (MH⁺).

45 Стадія 6: метансульфонат (1R,2R)-2-(4-фторфеніл)-1-((R)-1-(5-гідрокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоніл)піролідин-2-іл)-2-(3-(трифторметил)феніл)етилу

50 [00144] До розчину метансульфонату (1R,2R)-1-((R)-1-(1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоніл)піролідин-2-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-(3-(трифторметил)феніл)етилу (280 мг, 0,373 ммоль) у метанолі (10 мл) додавали HCl (4,0 M у діоксані, 0,19 мл, 0,75 ммоль), потім розчин продували азотом. Додавали 10% паладієвий каталізатор на вуглецевому носії (199 мг) та приєднували балон з воднем. Колбу відкачували та знову заповнювали воднем (3 рази) та потім ретельно перемішували впродовж 2 год. при КТ при приєднаному балоні з воднем. Додавали додаткову кількість паладієвого каталізатору на вуглецевому носії (199 мг) та перемішували впродовж ще 3 год. при КТ. Реакційну суміш фільтрували через целіт, та осад на фільтрі промивали MeOH. Фільтрат концентрували з одержанням неочищеного метансульфонату (1R,2R)-2-(4-фторфеніл)-1-((R)-1-(5-гідрокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоніл)піролідин-2-іл)-2-(3-(трифторметил)феніл)етилу, який використовували на наступній стадії без подальшого очищення. МС m/z 570,5 (MH⁺).

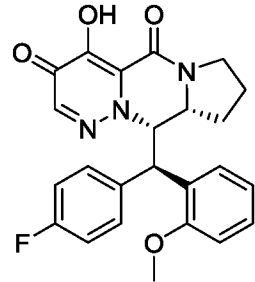
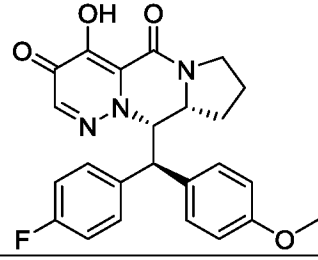
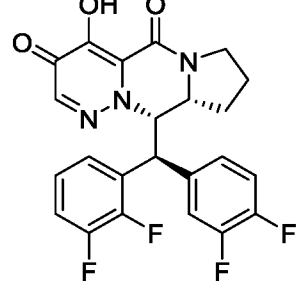
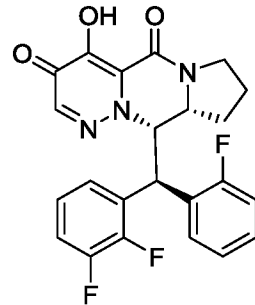
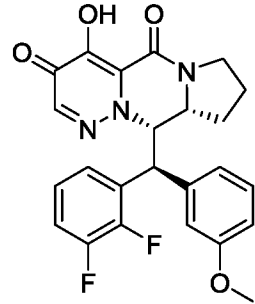
60 Стадія 7: (9aR,10S)-10-((R)-(4-фторфеніл)(3-(трифторметил)феніл)метил)-4-гідрокси-

8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-3,5-діон

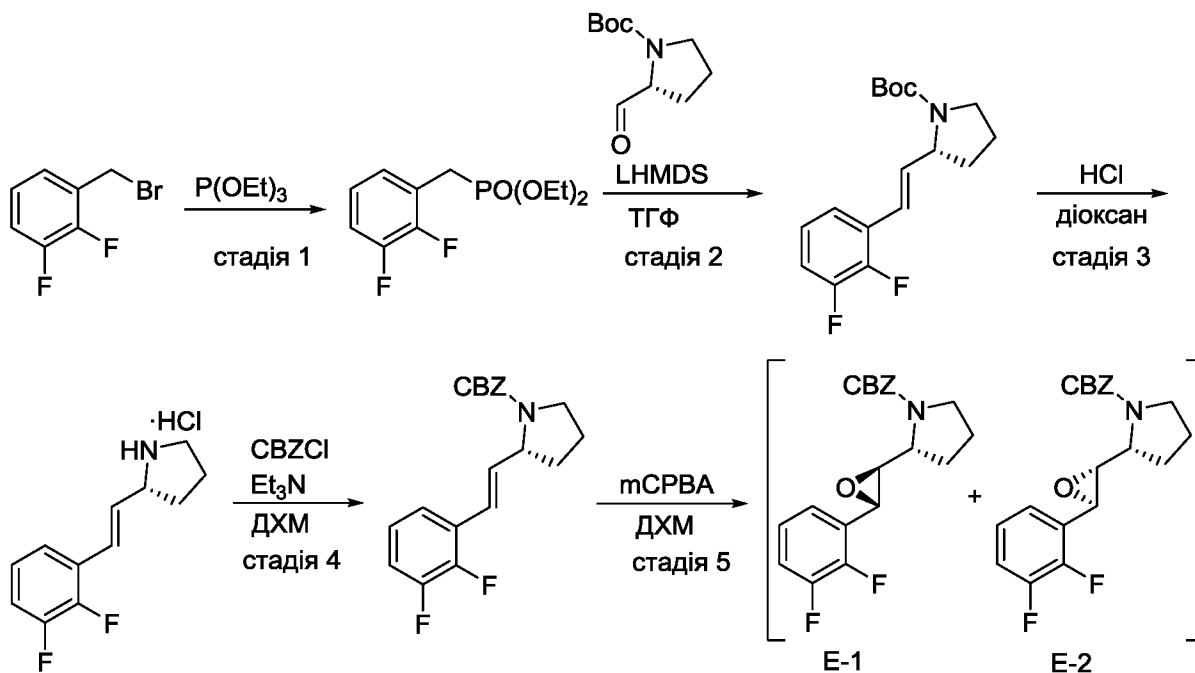
[00145] До розчину неочищеного метансульфонату (1R,2R)-2-(4-фторфеніл)-1-((R)-1-(5-гідрокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоніл)піролідин-2-іл)-2-(3-(трифторметил)феніл)етилу (210 мг, 0,369 ммоль) у ДМФА (6 мл) додавали карбонат калію (204 мг, 1,48 ммоль), та суміш перемішували впродовж ночі при КТ. Реакційну суміш фільтрували через фільтр з діаметром пор 1 мікрон та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ. Фракції, які містять продукт, об'єднували, заморожували та ліофілізували з одержанням форміатної солі (9aR,10S)-10-((R)-(4-фторфеніл)(3-(трифторметил)феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-3,5-діону (30 мг, 0,112 ммоль, тверда біла речовина) з виходом 30% за дві стадії. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ ppm 7,88 (br s, 2 H) 7,62 (br s, 2 H) 7,36 - 7,48 (m, 1 H) 6,89 - 7,05 (m, 2 H) 6,82 (br t, J = 8,41 Гц, 2 H) 5,83 (br d, J = 8,02 Гц, 1 H) 4,52 (br s, 1 H) 3,80 - 3,92 (m, 1 H) 3,62 - 3,74 (m, 1 H) 2,03 - 2,12 (m, 1 H) 1,78 - 1,98 (m, 2 H) 1,49 - 1,66 (m, 1 H). MS m/z 474,4 (MH⁺).

Таблиця 1b. Додаткові сполуки, які можуть бути отримані за допомогою способу з Прикладу 20 з використанням комерційно доступних реагентів.

Пр. №	Структура	Мас. M+H	¹ H ЯМР
21		474,4	(400 МГц, MeOD) δ ppm 7,62 - 7,86 (m, 4 H) 7,42 (s, 1 H) 6,99 (dd, J = 8,58, 5,31 Гц, 2 H) 6,82 (t, J = 8,68 Гц, 2 H) 5,81 (dd, J = 9,44, 3,57 Гц, 1 H) 4,69 (d, J = 9,49 Гц, 1 H) 4,45 - 4,56 (m, 1 H) 3,81 - 3,95 (m, 1 H) 3,67 (td, J = 11,02, 7,56 Гц, 1 H) 2,00 - 2,12 (m, 1 H) 1,77 - 1,98 (m, 2 H) 1,47 - 1,65 (m, 1 H)
22		490,2	(500 МГц, Метанол-d4) δ 7,62 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 5,78 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,61 (m, 1H).
23		490,4	(500 МГц, Метанол-d4) δ 7,68 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 5,74 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,60 (m, 1H).
24		436,4	(500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,33 - 7,38 (m, 1 H) 7,27 - 7,33 (m, 1 H) 7,00 (br d, J = 7,45 Гц, 1 H) 6,85 - 6,94 (m, 4 H) 6,76 - 6,85 (m, 2 H) 5,39 (br d, J = 9,93 Гц, 1 H) 4,41 (br s, 1 H) 4,23 (br d, J = 9,93 Гц, 1 H) 3,94 (br t, J = 10,17 Гц, 1 H) 3,84 (br s, 3 H) 3,60 - 3,69 (m, 1 H) 2,01 - 2,17 (m, 1 H) 1,79 - 1,97 (m, 2 H) 1,56 - 1,66 (m, 1 H)

Пр. №	Структура	Мас. М+Н	¹ H ЯМР
25		436,4	(500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,59 (d, J = 7,57 Гц, 1 H) 7,26 - 7,38 (m, 2 H) 7,10 (t, J = 7,51 Гц, 1 H) 6,87 - 7,01 (m, 3 H) 6,77 (t, J = 8,39 Гц, 2 H) 5,46 (dd, J = 10,29, 3,43 Гц, 1 H) 4,76 (d, J = 10,17 Гц, 1 H) 4,37 (br dd, J = 10,46, 4,91 Гц, 1 H) 3,88 - 3,95 (m, 1 H) 3,74 - 3,84 (m, 3 H) 3,57 - 3,74 (m, 1 H) 2,00 - 2,11 (m, 1 H) 1,73 - 1,93 (m, 2 H) 1,42 - 1,60 (m, 1 H)
26		436,5	(500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,34 - 7,40 (m, 1 H) 7,31 (d, J = 8,75 Гц, 2 H) 6,96 (d, J = 7,54 Гц, 2 H) 6,88 (t, J = 6,43 Гц, 2 H) 6,79 (t, J = 8,15 Гц, 2 H) 5,36 (dd, J = 9,93, 3,66 Гц, 1 H) 4,37 - 4,44 (m, 1 H) 4,24 (d, J = 10,05 Гц, 1 H) 3,91 - 3,98 (m, 1 H) 3,77 - 3,85 (m, 3 H) 3,59 - 3,72 (m, 1 H) 1,99 - 2,13 (m, 1 H) 1,74 - 1,94 (m, 2 H) 1,54 - 1,68 (m, 1 H)
27		460,4	(500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,58 (s, 1 H) 7,30 - 7,36 (m, 1 H) 7,20 - 7,26 (m, 3 H) 6,93 - 7,04 (m, 1 H) 6,80 - 6,92 (m, 1 H) 6,62 (br t, J = 6,98 Гц, 1 H) 5,51 (dd, J = 8,75, 3,55 Гц, 1 H) 4,71 (d, J = 8,63 Гц, 1 H) 4,46 (dt, J = 10,02, 5,10 Гц, 1 H) 3,91 - 3,99 (m, 1 H) 3,63 - 3,72 (m, 1 H) 2,25 - 2,31 (m, 1 H) 2,14 - 2,23 (m, 2 H) 1,62 - 1,71 (m, 4 H)
28		442,4	(500 МГц, ДМСО-d6) δ ppm 7,91 (br t, J = 6,80 Гц, 1 H) 7,33 - 7,49 (m, 3 H) 7,10 - 7,15 (m, 3 H) 6,89 - 7,02 (m, 2 H) 5,79 - 5,88 (m, 1 H) 4,98 - 5,02 (m, 1 H) 4,50-4,54 (m, 1H) 3,60 - 3,69 (m, 1 H) 3,54-3,61 (m, 1 H) 1,86 - 1,98 (m, 2 H) 1,73-1,81 (m, 1 H) 1,36 - 1,46 (m, 1 H)
29		454,4	(500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,46 (s, 1 H) 7,35 (t, J = 7,98 Гц, 1 H) 7,05 (br d, J = 7,57 Гц, 1 H) 6,81 - 6,98 (m, 4 H) 6,72 - 6,81 (m, 1 H) 5,50 - 5,57 (m, 1 H) 4,71 (br d, J = 9,46 Гц, 1 H) 4,39 - 4,47 (m, 1 H) 3,89 - 3,98 (m, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,60 - 3,82 (m, 1 H) 2,06 - 2,18 (m, 1 H) 1,94 - 2,06 (m, 1 H) 1,77 - 1,93 (m, 1 H) 1,57 - 1,77 (m, 1 H)

Сполука карбоксилат та карбоксилат E-1: бензил-(R)-2-((2S,3S)-3-(2,3-дифторфеніл)оксиран-2-іл)піролідин-1- E-2: бензил-(R)-2-((2R,3R)-3-(2,3-дифторфеніл)оксиран-2-іл)піролідин-1-



Стадія 1: діетил-(2,3-дифторбензил)фосфонат

[00146] Суміш триетилфосфіту (26,6 мл, 152 ммоль) та 2,3-дифторбензилброміду (18,43 мл, 145 ммоль) нагрівали при 145 °С впродовж 3 годин, потім охолоджували до КТ. Додавали толуол (~50 мл), та потім суміш концентрували з одержанням неочищеного діетил-(2,3-дифторбензил)фосфонату (41 г, безбарвне масло), який використовували на наступній стадії без подальшого очищення. МС m/z 265,3 (MH^+).

Стадія 2: трет-бутил-(R,E)-2-(2,3-дифторстирил)піролідін-1-карбоксілат

[00147] Додавали розчин біс(триметилсиліл)аміду літію (1,0 М у ТГФ, 26,3 мл, 26,3 ммоль) краплями до розчину діетил-2,3-дифторбензилфосфонату (7,13 г, 25,1 ммоль) у ТГФ (84 мл) при 0 °С. Перемішували при 0 °С впродовж 1 год., потім краплями додавали (R)-трет-бутил 2-формілпіролідін-1-карбоксілат (5,0 г, 25,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували у ванні з льодом впродовж 1 год., потім повільно нагрівали до КТ впродовж 1 год. та потім перемішували впродовж ще 2 год. при КТ. Реакційну суміш гасили водою та екстрагували EtOAc (двічі). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. За допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc/гептан) отримували трет-бутил-(R,E)-2-(2,3-дифторстирил)піролідін-1-карбоксілат (6,87 г, тверда біла речовина) з виходом 88%. МС m/z 254,3 ($M-tBu+H$).

Стадія 3: гідрохлорид (R,E)-2-(2,3-дифторстирил)піролідіну

[00148] Додавали розчин HCl (4,0 М у діоксані, 19,6 мл, 78 ммоль) до трет-бутил-(R,E)-2-(2,3-дифторстирил)піролідін-1-карбоксілату (6,07 г, 19,6 ммоль) при КТ та перемішували впродовж 1 год. Потім реакційну суміш концентрували з одержанням неочищеного гідрохлориду (R,E)-2-(2,3-дифторстирил)піролідіну, який використовували на наступній стадії без подальшого очищення. МС m/z 210,2 (MH^+).

Стадія 4: бензил-(R,E)-2-(2,3-дифторстирил)піролідін-1-карбоксілат

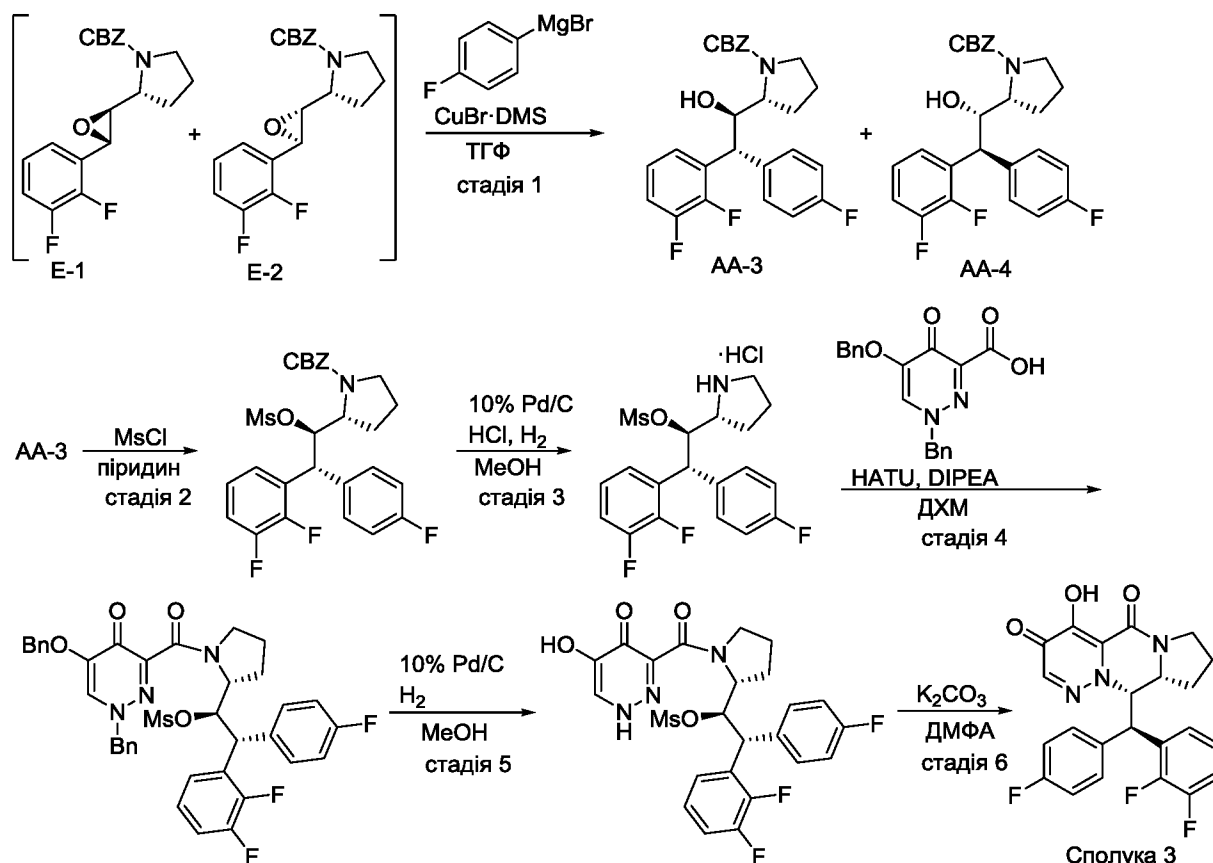
[00149] Хлорформіат бензилу (3,1 мл, 21,6 ммоль) додавали краплями до розчину триетиламіну (6,84 мл, 49,1 ммоль) та гідрохлориду (R,E)-2-(2,3-дифторстирил)піролідіну (4,11 г, 19,6 ммоль) у ДХМ (98 мл) при 0 °С, та суміш залишали для нагрівання до КТ та перемішували впродовж ночі. Потім реакційну суміш розбавляли додатково кількістю ДХМ, послідовно промивали водою, потім сольовим розчином, висушували за допомогою Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. За допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc/гептан) отримували бензил-(R,E)-2-(2,3-дифторстирил)піролідін-1-карбоксілат (6,67 г, безбарвне масло) з виходом 99% за дві стадії. МС m/z 344,3 (MH^+).

Стадія 5: E-1: бензил-(R)-2-((2S,3S)-3-(2,3-дифторфеніл)оксиран-2-іл)піролідін-1-карбоксілат та E-2: бензил-(R)-2-((2R,3R)-3-(2,3-дифторфеніл)оксиран-2-іл)піролідін-1-карбоксілат

[00150] До бензил-(R,E)-2-(2,3-дифторстирил)піролідін-1-карбоксілату (5,9 г, 17,2 ммоль) у ДХМ (286 мл) додавали mCPBA (21,2 г, 86 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ

впродовж ночі. Реакційну суміш гасили водою та екстрагували ДХМ (двічі). Об'єднані органічні екстракти послідовно промивали насиченим водним $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, насиченим водним NaHCO_3 та сольовим розчином. Органічний шар потім висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. За допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc/гептан) отримували нероздільну суміш бензил-(R)-2-((2S,3S)-3-(2,3-дифторфеніл)оксиран-2-іл)піролідін-1-карбоксилату (E-1) та бензил-(R)-2-((2R,3R)-3-(2,3-дифторфеніл)оксиран-2-іл)піролідін-1-карбоксилату (E-2) (5,16 г, безбарвне масло) з виходом 84%. Суміш використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

10 Сполука 3. (9aR,10S)-10-((R)-2-(2,3-дифторфеніл)(4-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон



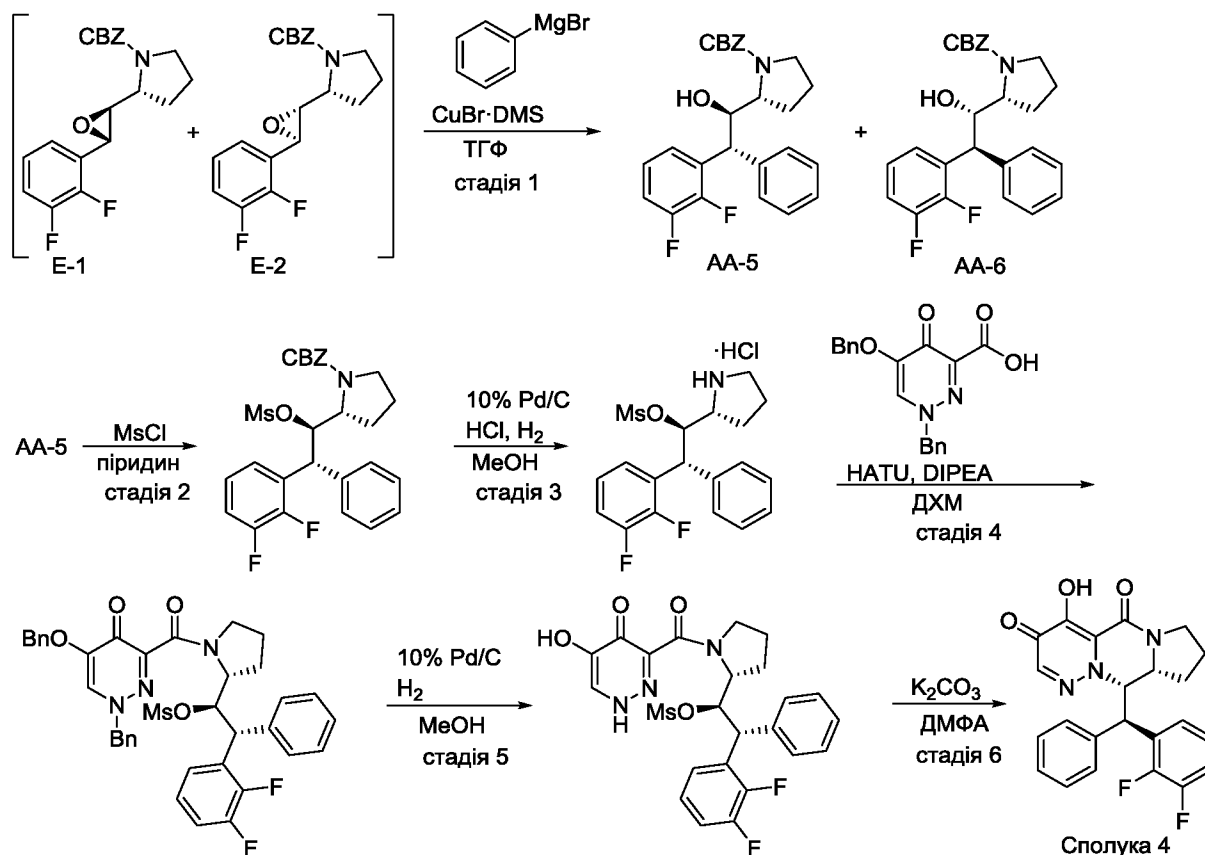
15 Стадія 1: бензил-(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(4-фторфеніл)-1-гідроксиетил)піролідін-1-карбоксилат та бензил-(R)-2-((1S,2S)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(4-фторфеніл)-1-гідроксиетил)піролідін-1-карбоксилат

20 [00151] Додавали комплекс броміду міді (I) - диметилсульфіду (286 мг, 1,39 ммоль) до суміші бензил-(R)-2-((2S,3S)-3-(2,3-дифторфеніл)оксиран-2-іл)піролідін-1-карбоксилату та бензил-(R)-2-((2R,3R)-3-(2,3-дифторфеніл)оксиран-2-іл)піролідін-1-карбоксилату (500 мг, 1,39 ммоль) у ТГФ (8 мл) при КТ. Охолоджували до температури у діапазоні -20-30 °С у ацетоновій бані з періодичними додаваннями сухого льоду. Краплинами додавали розчин броміду (4-фторфеніл)магнію (1,0 М у ТГФ, 8,35 мл, 8,35 ммоль). Перемішували 10 хвил. та залишали для нагрівання до 0 °С. Додавали 2 ще два екв. броміду (4-фторфеніл)магнію та перемішували ще 30 хвил. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NH_4Cl та екстрагували EtOAc (2 рази). Об'єднані органічні екстракти висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. За допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc/гептан) отримували бензил-(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(4-фторфеніл)-1-гідроксиетил)піролідін-1-карбоксилат (88 мг, безбарвне масло, елюювався першим) з виходом 14% та бензил-(R)-2-((1S,2S)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(4-фторфеніл)-1-гідроксиетил)піролідін-1-карбоксилат (350 мг, елюювався другим) з виходом 55%. МС m/z 456,4 (MH^+).

30 Стадія 2: бензил-(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(4-фторфеніл)-1-((метилсульфоніл)окси)етил)піролідін-1-карбоксилат
[00152] До розчину бензил-(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(4-фторфеніл)-1-

- гідроксиетил)піролідин-1-карбоксилату (88 мг, 0,19 ммоль) у піридині (2,5 мл) при 0 °С додавали метансульфонілхлорид (0,23 мл, 2,9 ммоль). Через 5 хвил. ванну з льодом прибирали, та реакційну суміш перемішували впродовж 2 год. при КТ. Реакційну суміш розподіляли між ДХМ та водою. ДХМ шар відділяли та послідовно промивали 1 н. водною HCl, насиченим водним NaHCO₃ та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. За допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc/гептан) отримували бензил-(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(4-фторфеніл)-1-((метилсульфоніл)окси)етил)піролідин-1-карбоксилат (85 мг) з виходом 82%. МС m/z 534,5 (MН⁺).
- 10 Стадія 3: гідрохлорид метансульфонату (1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(4-фторфеніл)-1-((R)-піролідин-2-іл)етилю [00153] Розчин бензил-(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(4-фторфеніл)-1-((метилсульфоніл)окси)етил)піролідин-1-карбоксилату (85 мг, 0,16 ммоль) у метанолі (4 мл) та HCl (4,0 М у діоксані, 0,080 мл, 0,32 ммоль) продували азотом. Додавали 10% паладієвий каталізатор на вуглецевому носії (68 мг, 0,064 ммоль) та приєднували балон з воднем. Колбу відкачували та знову заповнювали воднем (3 рази) та потім ретельно перемішували при КТ при приєднаному балоні з воднем. Через 2 год., реакційну суміш фільтрували через целіт, та осад на фільтрі промивали MeOH. Фільтрат концентрували з одержанням неочищеного гідрохлориду метансульфонату (1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(4-фторфеніл)-1-((R)-піролідин-2-іл)етилю, який використовували на наступній стадії без подальшого очищення. МС m/z 400,4 (MН⁺).
- 15 Стадія 4: метансульфонат (1R,2R)-1-((R)-1-(1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоніл)піролідин-2-іл)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(4-фторфеніл)-етилю [00154] Додавали основу Хуніга (0,11 мл, 0,62 ммоль) та HATU (77 мг, 0,20 ммоль) до розчину гідрохлориду 1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбонової кислоти (57 мг, 0,17 ммоль) у ДХМ (2 мл) при КТ. Перемішували при КТ впродовж 15 хвил., потім додавали розчин неочищеного гідрохлориду метансульфонату (1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(4-фторфеніл)-1-((R)-піролідин-2-іл)етилю (62 мг, 0,16 ммоль) у ДХМ (2 мл) та 2 екв. основи Хуніга. Суміш перемішували при КТ впродовж 30 хвил. Потім реакційну суміш розбавляли ДХМ та промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. За допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc/EtOH/гептан) отримували метансульфонат (1R,2R)-1-((R)-1-(1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоніл)піролідин-2-іл)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(4-фторфеніл)етилю (100 мг) з виходом 90%. МС m/z 718,6 (MН⁺).
- 20 Стадія 5: метансульфонат (1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(4-фторфеніл)-1-((R)-1-(5-гідрокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоніл)піролідин-2-іл)етилю [00155] Розчин метансульфонату (1R,2R)-1-((R)-1-(1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоніл)піролідин-2-іл)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(4-фторфеніл)-етилю (100 мг, 0,139 ммоль) у метанолі (6 мл) продували азотом. Додавали 10% паладієвий каталізатор на вуглецевому носії (59 мг) та приєднували балон з воднем. Колбу відкачували та знову заповнювали воднем (3 рази) та потім ретельно перемішували впродовж 1 год. при КТ при приєднаному балоні з воднем. Реакційну суміш фільтрували через целіт, та осад на фільтрі промивали MeOH. Фільтрат концентрували з одержанням неочищеного метансульфонату (1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(4-фторфеніл)-1-((R)-1-(5-гідрокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоніл)піролідин-2-іл)етилю, який використовували на наступній стадії без подальшого очищення. МС m/z 538,3 (MН⁺).
- 25 Стадія 6: (9aR,10S)-10-((R)-2-(2,3-дифторфеніл)(4-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон [00156] До розчину неочищеного метансульфонату (1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(4-фторфеніл)-1-((R)-1-(5-гідрокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоніл)піролідин-2-іл)етилю (74 мг, 0,138 ммоль) у ДМФА (3 мл) додавали карбонат калію (76 мг, 0,551 ммоль), та суміш перемішували впродовж ночі при КТ. Реакційну суміш фільтрували через фільтр з діаметром пор 1 мікрон та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ. Фракції, які містять продукт, об'єднували, заморожували та ліофілізували з одержанням форміатної солі (9aR,10S)-10-((R)-2-(2,3-дифторфеніл)(4-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діону (24 мг, 0,049 ммоль, тверда біла речовина) з виходом 36% за дві стадії. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,79 – 7,65 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,37 – 7,21 (m, 2H), 7,02 (dd, J = 8,6, 5,3 Гц, 2H), 6,85 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 5,79 (dd, J = 9,6, 3,7 Гц, 1H), 4,74 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,53 (dt, J = 10,2, 4,8 Гц, 1H), 3,90 (dd, J = 12,7, 8,8 Гц, 1H), 3,65 (td, J = 11,1, 7,0 Гц, 1H), 2,04 (ddt, J = 38,5, 18,2, 6,4 Гц, 2H), 1,94 (s, 1H), 1,51 (qd, J = 11,7, 6,7 Гц, 1H). МС m/z 442,4 (MН⁺).
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

Сполука 4. (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9а,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піридино[1,2-б]піридазин-3,5-діон



5

Стадія 1: бензил-(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-1-гідрокси-2-фенілетил)-піролідин-1-карбоксилат та бензил-(R)-2-((1S,2S)-2-(2,3-дифторфеніл)-1-гідрокси-2-фенілетил)піролідин-1-карбоксилат

[00157] Додавали комплекс броміду міді (I) - диметилсульфіду (3,65 г, 17,7 ммоль) до суміші бензил-(R)-2-((2S,3S)-3-(2,3-дифторфеніл)оксиран-2-іл)піролідин-1-карбоксилату та бензил-(R)-2-((2R,3R)-3-(2,3-дифторфеніл)оксиран-2-іл)піролідин-1-карбоксилату (5,8 г, 16,1 ммоль) у ТГФ (161 мл) при КТ. Охолоджували до температури у діапазоні -20 -30 $^{\circ}\text{C}$ у ацетонівій бані з періодичними додаваннями сухого льоду. Краплинами додавали розчин броміду фенілмагнію (1,0 М у ТГФ, 97 мл, 97 ммоль). Перемішували 10 хвил. та залишали для нагрівання до 0 $^{\circ}\text{C}$ та перемішували впродовж ще 1 год. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NH_4Cl та екстрагували EtOAc (2 рази). Об'єднані органічні екстракти висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. За допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc /гептан) отримували бензил-(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-1-гідрокси-2-фенілетил)-піролідин-1-карбоксилат (1,5 г, безбарвне масло, елюювався першим) з виходом 13% та бензил-(R)-2-((1S,2S)-2-(2,3-дифторфеніл)-1-гідрокси-2-фенілетил)піролідин-1-карбоксилат (2,5 г, елюювався другим) з виходом 35%. МС m/z 438,5 (MH^+).

Стадія 2: бензил-(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-1-((метилсульфоніл)окси)-2-фенілетил)піролідин-1-карбоксилат

[00158] До розчину (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-1-гідрокси-2-фенілетил)-піролідин-1-карбоксилату (900 мг, 2,06 ммоль) у піридині (21 мл) при 0 $^{\circ}\text{C}$ додавали метансульфонілхлорид (1,92 мл, 24,7 ммоль). Через 5 хвил., ванну з льодом прибирали, та реакційну суміш перемішували впродовж 2 год. при КТ. Реакційну суміш розподіляли між ДХМ та водою. ДХМ шар відділяли та послідовно промивали 1 н. водною HCl , насиченим водним NaHCO_3 та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. За допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc /гептан) отримували бензил-(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-1-((метилсульфоніл)окси)-2-фенілетил)піролідин-1-карбоксилат (700 мг) з виходом 66%. МС m/z 516,5 (MH^+).

Стадія 3: гідрохлорид метансульфонату (1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-феніл-1-((R)-

піролідин-2-іл)ети́лу

[00159] Розчин бензил-(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-1-((метилсульфоніл)-окси)-2-фенілетил)піролідин-1-карбоксилату (700 мг, 1,36 ммоль) у метанолі (27 мл) та HCl (4,0 M у діоксані, 0,68 мл, 2,7 ммоль) продували азотом. Додавали 10% паладієвий каталізатор на вуглецевому носії (722 мг) та приєднували балон з воднем. Колбу відкачували та знову заповнювали воднем (3 рази) та потім ретельно перемішували при КТ при приєднаному балоні з воднем. Через 30 хвил. реакційну суміш фільтрували через целіт, та осад на фільтрі промивали MeOH. Фільтрат концентрували з одержанням неочищеного гідрохлориду метансульфонату (1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-феніл-1-((R)-піролідин-2-іл)ети́лу, який використовували на наступній стадії без подальшого очищення. MS m/z 382,4 (MH⁺).

Стадія 4: метансульфонат (1R,2R)-1-((R)-1-(1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоніл)піролідин-2-іл)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-фенілетилу

[00160] Додавали основу Хуніга (0,95 мл, 5,46 ммоль) та HATU (674 мг, 1,77 ммоль) до розчину гідрохлориду 1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбонової кислоти (559 мг, 1,5 ммоль) у ДХМ (7 мл) при КТ. Перемішували при КТ впродовж 15 хвил., потім додавали розчин неочищеного гідрохлориду метансульфонату (1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-феніл-1-((R)-піролідин-2-іл)ети́лу (570 мг, 1,36 ммоль) у ДХМ (2 мл) та 1,1 екв. основи Хуніга. Суміш перемішували при КТ впродовж 1 год. Потім реакційну суміш розбавляли ДХМ та промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. За допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc/EtOH/гептан) отримували метансульфонат (1R,2R)-1-((R)-1-(1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигідро-піридазин-3-карбоніл)піролідин-2-іл)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-фенілетилу (900 мг) з виходом 94%. MS m/z 700,6 (MH⁺).

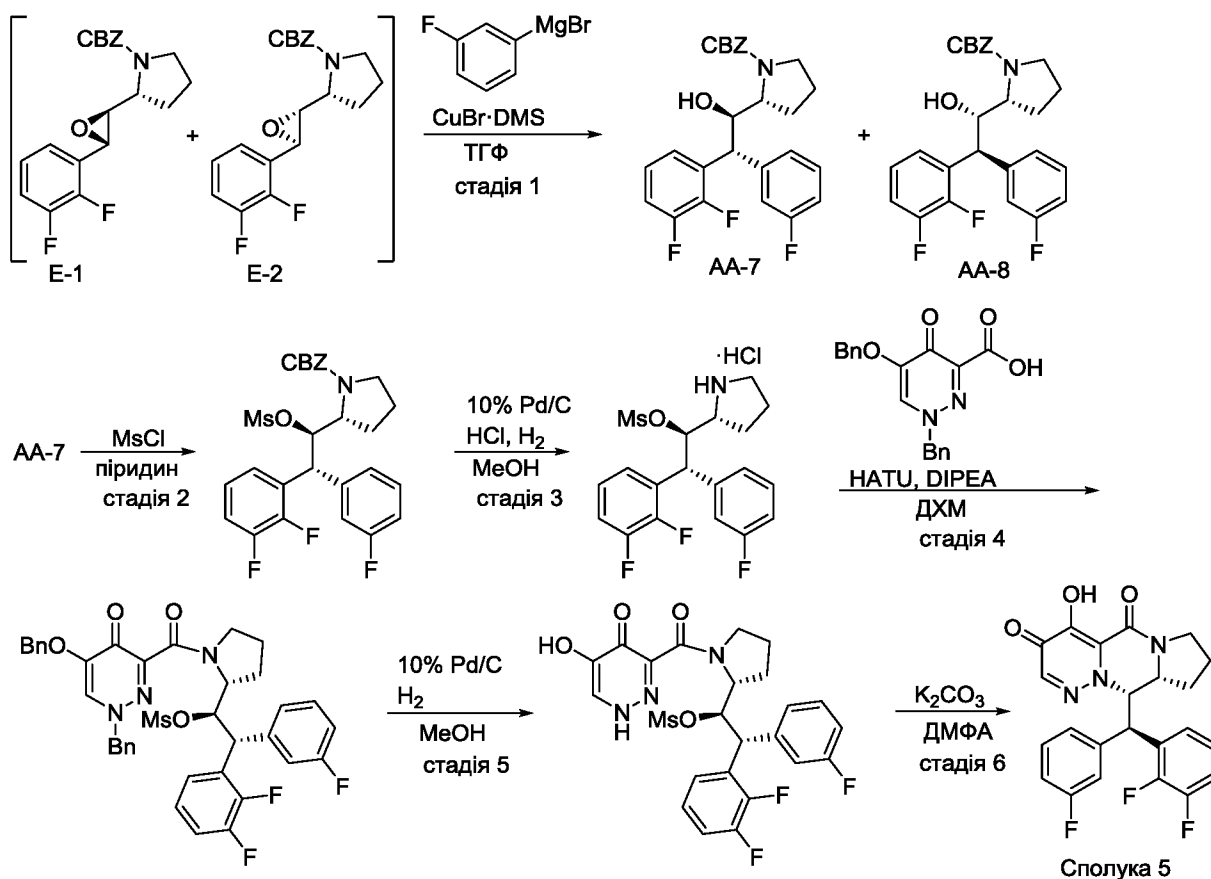
Стадія 5: метансульфонат (1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-1-((R)-1-(5-гідрокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоніл)піролідин-2-іл)-2-фенілетилу

[00161] Розчин метансульфонату (1R,2R)-1-((R)-1-(1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоніл)піролідин-2-іл)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-фенілетилу (900 мг, 1,29 ммоль) у метанолі (26 мл) продували азотом. Додавали 10% паладієвий каталізатор на вуглецевому носії (684 мг) та приєднували балон з воднем. Колбу відкачували та знову заповнювали воднем (3 рази) та потім ретельно перемішували впродовж 1 год. при КТ при приєднаному балоні з воднем. Реакційну суміш фільтрували через целіт, та осад на фільтрі промивали MeOH. Фільтрат концентрували з одержанням неочищеного метансульфонату (1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-1-((R)-1-(5-гідрокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоніл)піролідин-2-іл)-2-фенілетилу, який використовували на наступній стадії без подальшого очищення. MS m/z 520,4 (MH⁺).

Стадія 6: (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон

[00162] До розчину неочищеного метансульфонату (1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-1-((R)-1-(5-гідрокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоніл)піролідин-2-іл)-2-фенілетилу (670 мг, 1,29 ммоль) у ДМФА (13 мл) додавали карбонат калію (535 мг, 3,87 ммоль), та суміш перемішували впродовж ночі при КТ. Реакційну суміш фільтрували через фільтр з діаметром пор 1 мікрон та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ. Фракції, які містять продукт, об'єднували, заморожували та ліофілізували з одержанням (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діону (259 мг, 0,606 ммоль, тверда біла речовина) з виходом 47% за дві стадії. (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,84 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 7,37 (ddt, J = 16,0, 13,4, 8,1 Гц, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,14 – 7,03 (m, 3H), 6,98 – 6,85 (m, 2H), 5,77 (dd, J = 9,6, 3,7 Гц, 1H), 4,64 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,50 (dt, J = 10,0, 5,1 Гц, 1H), 3,73 (dd, J = 12,0, 8,4 Гц, 2H), 1,92 (ddt, J = 30,6, 12,3, 6,1 Гц, 2H), 1,74 (q, J = 8,3, 6,0 Гц, 1H), 1,34 (qd, J = 11,6, 6,6 Гц, 1H). MS m/z 424,4 (MH⁺).

Сполука 5. (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон



Стадія 1: бензил-(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(3-фторфеніл)-1-гідроксиетил)-піролідин-1-карбоксилат та бензил-(R)-2-((1S,2S)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(3-фторфеніл)-1-гідроксиетил)піролідин-1-карбоксилат

[00163] Додавали комплекс броміду міді (I) - диметилсульфіду (2,83 г, 13,8 ммоль) до суміші бензил-(R)-2-((2S,3S)-3-(2,3-дифторфеніл)оксиран-2-іл)піролідин-1-карбоксилату та бензил-(R)-2-((2R,3R)-3-(2,3-дифторфеніл)оксиран-2-іл)піролідин-1-карбоксилату (4,95 г, 13,8 ммоль) у ТГФ (120 мл) при КТ. Охолоджували до температури у діапазоні -20-30 °С у ацетонівій бані з періодичними додаваннями сухого льоду. Краплинами додавали розчин броміду (3-фторфеніл)магнію (1,0 М у ТГФ, 55,1 мл, 55,1 ммоль). Перемішували 10 хвил., залишали для нагрівання до 0 °С та перемішували впродовж ще 15 хвил. Додавали ще два еквіваленти броміду (3-фторфеніл)магнію та перемішували ще 30 хвил. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NH_4Cl та екстрагували EtOAc (2 рази). Об'єднані органічні екстракти висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. За допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc /гептан) отримували бензил-(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(3-фторфеніл)-1-гідроксиетил)піролідин-1-карбоксилат (1,4 г, безбарвне масло, елюювався першим) з виходом 10% та бензил-(R)-2-((1S,2S)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(3-фторфеніл)-1-гідроксиетил)піролідин-1-карбоксилат (3,2 г, елюювався другим) з виходом 51%. $\text{MS } m/z$ 456,4 (M^+).

Стадія 2: бензил-(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(3-фторфеніл)-1-((метилсульфоніл)окси)етил)піролідин-1-карбоксилат

[00164] До розчину (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(3-фторфеніл)-1-гідроксиетил)піролідин-1-карбоксилату (1,4 г, 1,38 ммоль) у піридині (20 мл) при 0 °С додавали метансульфонілхлорид (1,62 мл, 20,7 ммоль). Через 5 хвил. ванну з льодом прибирали, та реакційну суміш перемішували впродовж 2 год. при КТ. Реакційну суміш розподіляли між ДХМ та водою. ДХМ шар відділяли та послідовно промивали 1 н. водною HCl , насиченим водним NaHCO_3 та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. За допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc /гептан) отримували бензил-(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(3-фторфеніл)-1-((метилсульфоніл)окси)етил)піролідин-1-карбоксилат (575 мг) з виходом 78%. $\text{MS } m/z$ 534,4 (M^+).

Стадія 3: гідрохлорид метансульфонату (1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(3-фторфеніл)-1-

((R)-піролідин-2-іл)етилу

[00165] Розчин

бензил-(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(3-фторфеніл)-1-

((метилсульфоніл)окси)етил)піролідин-1-карбоксилату (575 мг, 1,08 ммоль) у метанолі (15 мл) та HCl (4,0 M у діоксані, 0,54 мл, 2,2 ммоль) продували азотом. Додавали 10% паладієвий каталізатор на вуглецевому носії (459 мг) та приєднували балон з воднем. Колбу відкачували та знову заповнювали воднем (3 рази) та потім ретельно перемішували при КТ при приєднаному балоні з воднем. Через 2 год. реакційну суміш фільтрували через целіт, та осад на фільтрі промивали MeOH. Фільтрат концентрували з одержанням неочищеного гідрохлориду метансульфонату (1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(3-фторфеніл)-1-((R)-піролідин-2-іл)етилу, який використовували на наступній стадії без подальшого очищення. MS m/z 400,4 (MH⁺).

Стадія 4: метансульфонат (1R,2R)-1-((R)-1-(1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоніл)піролідин-2-іл)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(3-фторфеніл)-етилу

[00166] Додавали основу Хуніга (0,75 мл, 4,3 ммоль) та HATU (532 мг, 1,40 ммоль) до розчину гідрохлориду 1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбонілової кислоти (398 мг, 1,18 ммоль) у ДХМ (6 мл) при КТ. Перемішували при КТ впродовж 15 хвил., потім додавали розчин неочищеного гідрохлориду метансульфонату (1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(3-фторфеніл)-1-((R)-піролідин-2-іл)етилу (430 мг, 1,08 ммоль) у ДХМ (6 мл) та 1,1 екв. основи Хуніга. Суміш перемішували при КТ впродовж 1 год. Потім реакційну суміш розбавляли ДХМ та промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. За допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc/EtOH/гептан) отримували метансульфонат (1R,2R)-1-((R)-1-(1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоніл)піролідин-2-іл)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(3-фторфеніл)етилу (735 мг) з виходом 95%. MS m/z 718,6 (MH⁺).

Стадія 5: метансульфонат (1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(3-фторфеніл)-1-((R)-1-(5-гідрокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоніл)піролідин-2-іл)етилу

[00167] Розчин метансульфонату (1R,2R)-1-((R)-1-(1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-

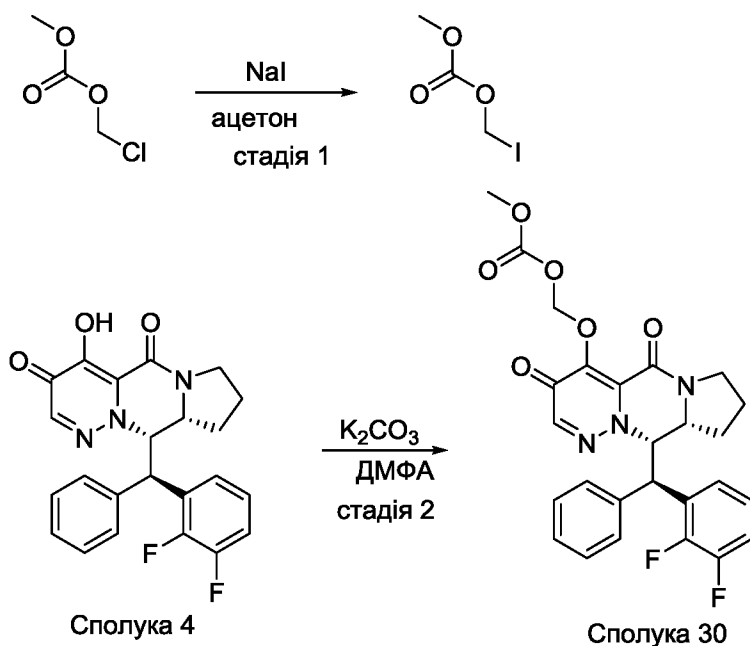
дигідропіридазин-3-карбоніл)піролідин-2-іл)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(3-фторфеніл)етилу (735 мг, 1,02 ммоль) у метанолі (15 мл) продували азотом. Додавали 10% паладієвий каталізатор на вуглецевому носії (436 мг) та приєднували балон з воднем. Колбу відкачували та знову заповнювали воднем (3 рази) та потім ретельно перемішували впродовж 1 год. при КТ при приєднаному балоні з воднем. Реакційну суміш фільтрували через целіт, та осад на фільтрі промивали MeOH. Фільтрат концентрували з одержанням неочищеного метансульфонату (1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(3-фторфеніл)-1-((R)-1-(5-гідрокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоніл)піролідин-2-іл)етилу, який використовували на наступній стадії без подальшого очищення. MS m/z 538,5 (MH⁺).

Стадія 6: (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон

[00168] До розчину неочищеного метансульфонату (1R,2R)-2-(2,3-дифторфеніл)-2-(3-фторфеніл)-1-((R)-1-(5-гідрокси-4-оксо-1,4-дигідропіридазин-3-карбоніл)піролідин-2-іл)етилу (550 мг, 1,02 ммоль) у ДМФА (20 мл) додавали карбонат калію (566 мг, 4,09 ммоль) та суміш перемішували впродовж ночі при КТ. Реакційну суміш фільтрували через фільтр з діаметром пор 1 мікрон та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ. Фракції, які містять продукт, об'єднували, заморожували та ліофілізували з одержанням (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-

піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діону (252 мг, 0,571 ммоль, тверда біла речовина) з виходом 56% за дві стадії. (400 МГц, MeOD) δ ppm 7,74 (br t, J = 6,99 Гц, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,37 (br s, 1 H) 7,23 - 7,36 (m, 1 H) 7,06 - 7,16 (m, 1 H) 6,82 - 6,91 (m, 1 H) 6,72 - 6,81 (m, 2 H) 5,81 (dd, J = 9,61, 3,59 Гц, 1 H) 4,76 (d, J = 9,63 Гц, 1 H) 4,61 (br s, 1 H) 4,48 - 4,55 (m, 1 H) 3,84 - 3,94 (m, 1 H) 3,65 (td, J = 11,25, 7,38 Гц, 1 H) 2,04 - 2,14 (m, 1 H) 1,95 - 2,03 (m, 1 H) 1,80 - 1,92 (m, 1 H) 1,50 (qd, J = 11,67, 6,80 Гц, 1 H). MS m/z 442,4 (MH⁺)

Приклад 30. метилкарбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу



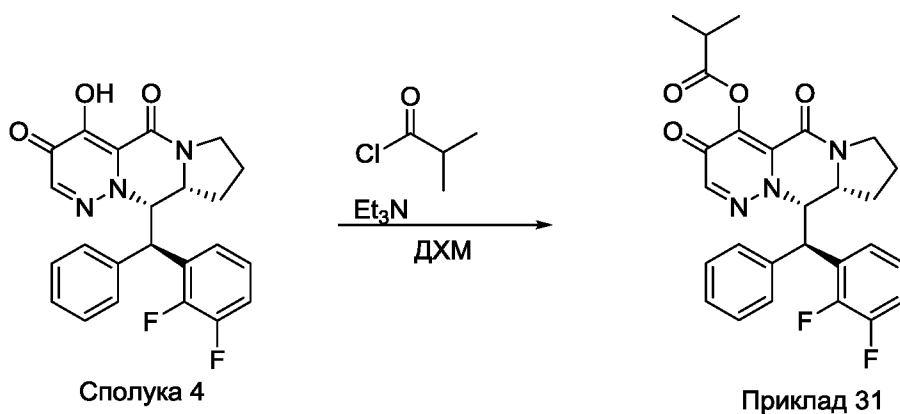
Стадія 1. Йодметилметилкарбонат

[00169] Додавали йодид натрію (1,81 г, 12 ммоль) до розчину хлорметилметилкарбонату (1 г, 8 ммоль) у ацетоні (4 мл). Жовту суспензію потім перемішували при 40 °С впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до КТ та концентрували. Залишок розбавляли водою та водним тиосульфатом натрію та потім екстрагували ДХМ. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного йодметилметилкарбонату (1,27 г, 5,88 ммоль, вихід 73 %) у вигляді жовтого масла. Використовували без подальшого очищення.

Стадія 2. метилкарбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу

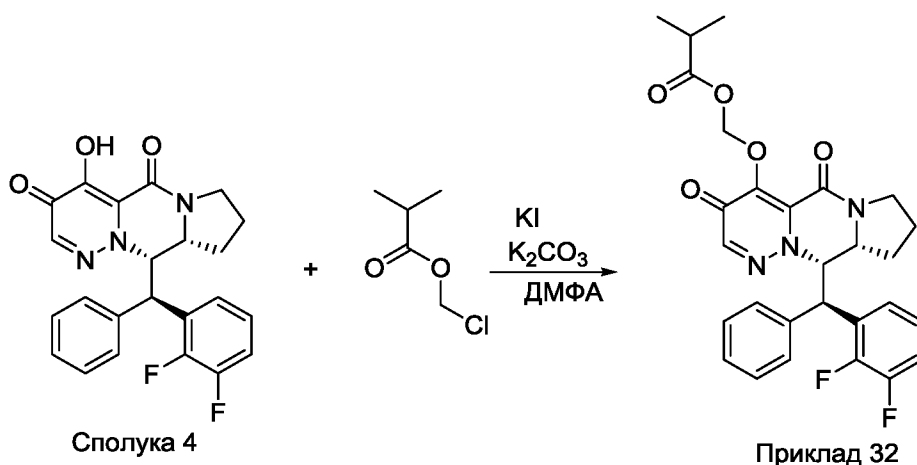
[00170] Додавали карбонат калію (499 мг, 3,61 ммоль) та йодметилметилкарбонат (520 мг, 2,41 ммоль) до розчину (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діону (510 мг, 1,21 ммоль) у ДМФА (Об'єм: 8,6 мл) при 0 °С. Перемішували при 0 °С впродовж 1 години та потім КТ впродовж ще години. Реакційну суміш фільтрували через фільтр з діаметром пор 1 мікрон та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ. Фракції, які містять продукт, об'єднували, заморожували та ліофілізували з одержанням метилкарбонату (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу (367 мг, 0,710 ммоль, тверда біла речовина) з виходом 59%. ^1H ЯМР (500 МГц, Метанол- d_4) δ 7,72 (s, 1H), 7,47 (t, J = 2,2 Гц, 1H), 7,39 – 7,21 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,6 Гц, 3H), 7,00 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 5,81 (t, J = 4,2 Гц, 1H), 5,76 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 5,71 – 5,65 (m, 1H), 4,66 – 4,59 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,85 (t, J = 2,2 Гц, 3H), 3,78 (t, J = 10,3 Гц, 1H), 3,63 (q, J = 10,4 Гц, 1H), 2,11 – 1,95 (m, 2H), 1,85 (s, 1H), 1,56 – 1,44 (m, 1H). МС m/z 512,4 (MH^+).

Приклад 31. іобутират (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу



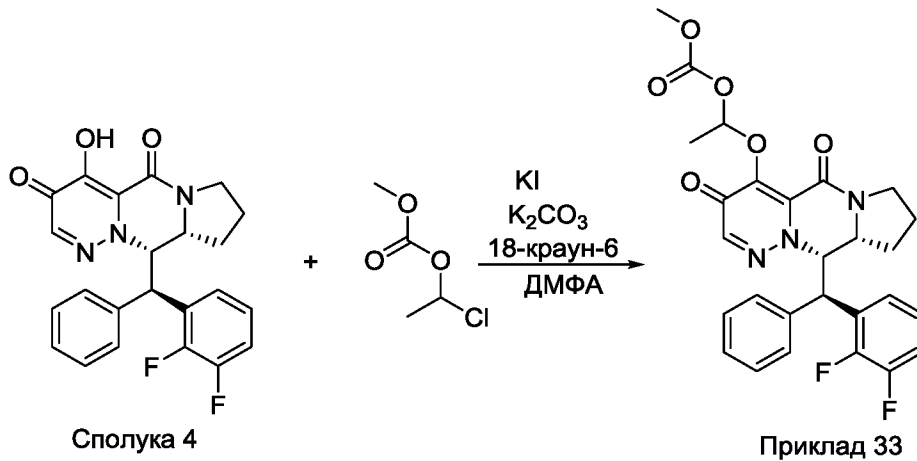
[00171] До розчину (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діону (40 мг, 0,094 ммоль) у ДХМ (1 мл) додавали триетиламін (0,040 мл, 0,28 ммоль) та потім ізобутирилхлорид (0,020 мл, 0,19 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвил. при КТ, потім концентрували. Залишок розчиняли у ДМСО та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ. Фракції, які містять продукт, об'єднували, заморожували та ліофілізували з одержанням ізобутирату (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу (26 мг, 0,052 ммоль, тверда біла речовина) з виходом 55%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,82 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 7,37 (dddd, J = 21,7, 15,9, 11,5, 4,8 Гц, 3H), 7,20 – 7,02 (m, 3H), 6,88 (s, 2H), 5,78 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 4,52 (dd, J = 10,1, 4,9 Гц, 2H), 3,62 (dd, J = 12,1, 8,0 Гц, 1H), 3,48 (td, J = 11,0, 6,6 Гц, 1H), 2,77 (hept, J = 7,1 Гц, 1H), 1,84 (dd, J = 11,8, 6,1 Гц, 2H), 1,66 (s, 1H), 1,22 (dd, J = 7,2, 3,9 Гц, 6H). МС m/z 494,5 (MН⁺).

15 Приклад 32. ізобутират (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)-окси)метилу



20 [00172] Додавали карбонат калію (118 мг, 0,85 ммоль), йодид натрію (141 мг, 0,85 ммоль) та хлорметилізобутират (116 мг, 0,85 ммоль) до розчину (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діону (60 мг, 0,142 ммоль) у ДМФА (Об'єм: 1,4 мл) при КТ. Перемішували при КТ впродовж ночі. Реакційну суміш фільтрували через фільтр з діаметром пор 1 мікрон та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ. Фракції, які містять продукт, об'єднували, заморожували та ліофілізували з одержанням ізобутирату (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу (19 мг, 0,036 ммоль, тверда біла речовина) з виходом 25%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,83 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 7,46 – 7,27 (m, 3H), 7,18 – 7,03 (m, 3H), 6,96 – 6,83 (m, 2H), 5,84 – 5,67 (m, 2H), 5,60 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 4,52 – 4,31 (m, 2H), 3,67 – 3,38 (m, 2H), 2,02 – 1,76 (m, 2H), 1,66 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 1,45 – 1,17 (m, 1H), 1,09 (dd, J = 7,0, 1,1 Гц, 6H). МС m/z 524,3 (MН⁺).

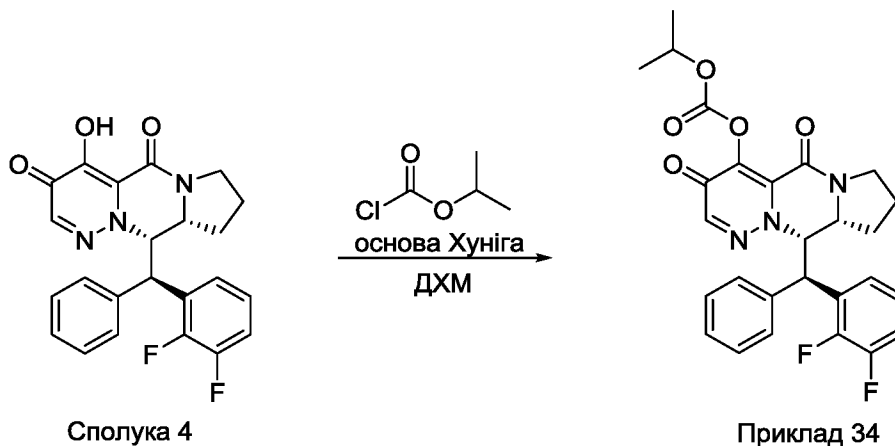
30 Приклад 33. метилкарбонат 1-(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)-окси)етилу



[00173] Додавали карбонат калію (98 мг, 0,71 ммоль), йодид натрію (118 мг, 0,71 ммоль), 18-краун-6 (12 мг, 0,05 ммоль) та 1-хлоретилметилкарбонат (98 мг, 0,71 ммоль) до розчину (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діону (50 мг, 0,118 ммоль) у ДМФА (Об'єм: 1 мл) при КТ. Перемішували при 60 °С впродовж 4 год. Реакційну суміш фільтрували через фільтр з діаметром пор 1 мікрон та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ. Фракції, які містять продукт, об'єднували, заморожували та ліофілізували з одержанням метилкарбонату 1-(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)етилу (12 мг, 0,022 ммоль, тверда біла речовина) з виходом 19%. ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,40 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28 - 7,12 (m, 5H), 7,01 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 6,70 (q, J = 5,3 Гц, 1H), 5,37 (dd, J = 10,5, 3,4 Гц, 1H), 4,59 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 4,37 (ddd, J = 10,1, 6,3, 3,4 Гц, 1H), 3,93 - 3,85 (m, 4H), 3,64 (td, J = 11,2, 6,6 Гц, 1H), 2,00 (dt, J = 13,0, 6,8 Гц, 1H), 1,92 (dt, J = 12,9, 6,4 Гц, 1H), 1,84 - 1,72 (m, 4H), 1,51 - 1,40 (m, 1H). МС m/z 526,3 (MН⁺).

Приклад 34. ізопропілкарбонат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу

20

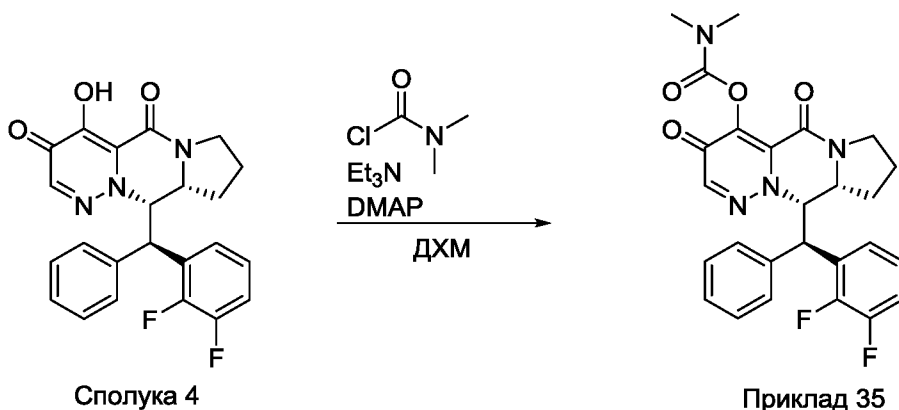


[00174] До розчину (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діону (60 мг, 0,14 ммоль) у ДХМ (2 мл) додавали основу Хуніга (0,074 мл, 0,43 ммоль) та потім ізопропілхлорформіат (0,18 мл, 0,18 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 год. при КТ, потім розбавляли етилацетатом. Суміш промивали водою, та органічний шар висувували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Залишок розчиняли у ДМСО та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ. Фракції, які містять продукт, об'єднували, заморожували та ліофілізували з одержанням ізопропілкарбонату (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу (17 мг, 0,032 ммоль, тверда біла речовина) з виходом 23%. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 7,86 (br t, J = 6,92 Гц, 1 H) 7,34 - 7,49 (m, 3 H) 7,10 - 7,17 (m, 3 H) 6,88 - 6,95 (m,

30

2 H) 5,82 (dd, J = 10,23, 3,37 Гц, 1 H) 4,90 (dt, J = 12,44, 6,13 Гц, 1 H) 4,54 - 4,59 (m, 2 H) 3,63 - 3,70 (m, 1 H) 3,45 - 3,63 (m, 1 H) 1,84 - 1,94 (m, 2 H) 1,65 - 1,83 (m, 1 H) 1,18 - 1,37 (m, 7 H). МС m/z 510,4 (MН⁺).

5 Приклад 35. диметилкарбамат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу

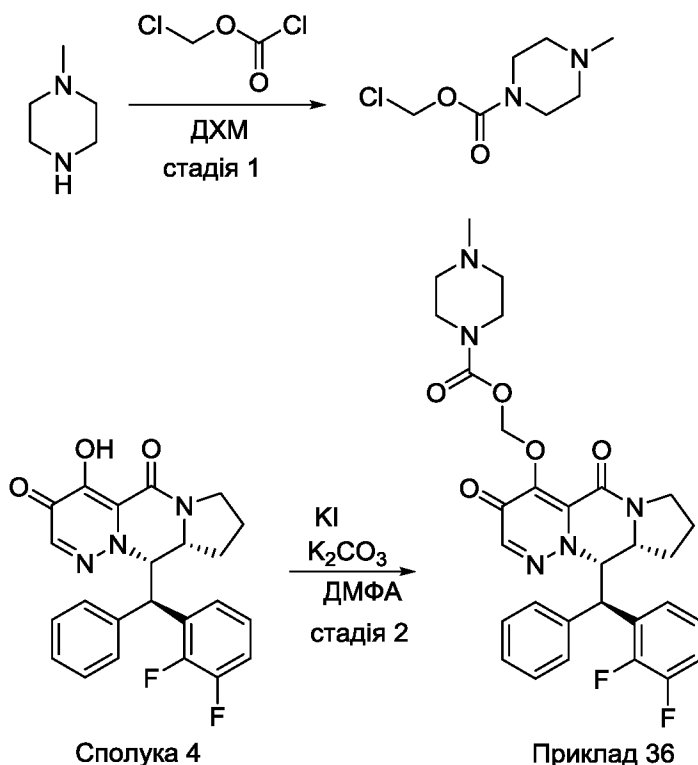


10 [00175] До розчину (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діону (50 мг, 0,12 ммоль) у ДХМ (1,2 мл) додавали триетиламін (0,13 мл, 0,95 ммоль) та потім DMAP (7 мг, 0,06 ммоль) та хлорид диметилкарбамінової кислоти (0,065 мл, 0,71 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж

15 ліофілізували з одержанням диметилкарбамату (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу (32 мг, 0,064 ммоль, тверда біла речовина) з виходом 54%. ¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 7,72 (br m, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,01 (m, 2H), 5,81 (br m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,58 (br m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,60 (br m, 1H), 3,15 (br s, 3H), 3,02 (br s, 3H), 2,01 (br m, 2H), 1,85 (br m, 1H), 1,49 (br m, 1H). МС m/z 495,3 (MН⁺).

20

Приклад 36. 4-метилпіперазин-1-карбоксілат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу)окси)метилу



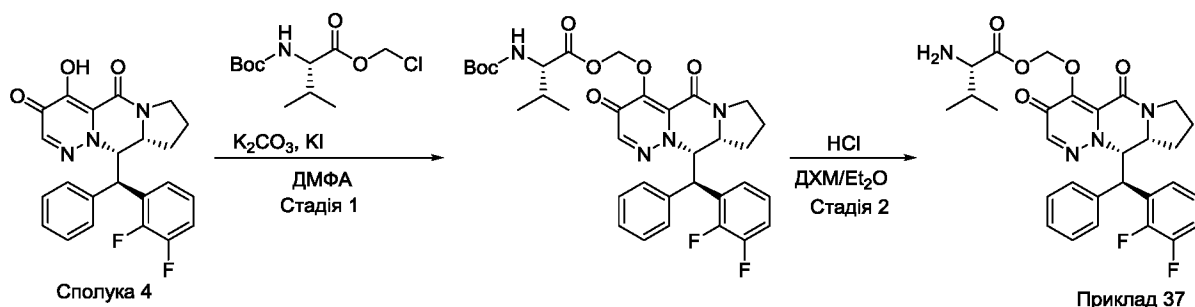
Стадія 1. Хлорметил-4-метилпіперазин-1-карбоксилат

[00176] До розчину 1-метилпіперазину (0,51 мл, 4,6 ммоль) у ДХМ (10 мл) при 0 °С додавали хлорформіат хлорметилу (0,2 мл, 2,25 ммоль), та суміш перемішували при 0 °С впродовж 3 год. Реакційну суміш гасили 5% водним розчином NaHCO_3 та екстрагували ДХМ. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного хлорметил-4-метилпіперазин-1-карбоксилату, який використовували на наступній стадії без подальшого очищення. МС m/z 193,5 (MH^+).

Стадія 2. 4-метилпіперазин-1-карбоксилат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)-(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу

[00177] Додавали карбонат калію (118 мг, 0,85 ммоль), йодид натрію (94 мг, 0,57 ммоль) та хлорметил-4-метилпіперазин-1-карбоксилат (109 мг, 0,57 ммоль) до розчину (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)-(феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діону (60 мг, 0,142 ммоль) у ДМФА (1 мл) при КТ. Перемішували при КТ впродовж 3 год. Додавали додаткову кількість хлорметил-4-метилпіперазин-1-карбоксилату (109 мг, 0,57 ммоль), та суміш перемішували впродовж ночі. Реакційну суміш фільтрували через фільтр з діаметром пор 1 мікрон та очищали за допомогою СФХ (CO_2/MeOH). Фракції, які містять продукт, об'єднували, заморожували та ліофілізували з одержанням 4-метилпіперазин-1-карбоксилату (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)-(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу (8 мг, 0,013 ммоль, тверда біла речовина) з виходом 9%. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,87 (t, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,47 - 7,31 (m, 3H), 7,21 - 7,07 (m, 3H), 7,01 - 6,85 (m, 2H), 5,83 - 5,70 (m, 2H), 5,61 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 4,50 (dd, $J = 13,9, 7,2$ Гц, 2H), 3,70 - 3,59 (m, 1H), 3,54 (td, $J = 11,2, 6,6$ Гц, 1H), 3,38 (d, $J = 5,6$ Гц, 4H), 2,30 (s, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,98 - 1,82 (m, 2H), 1,70 (d, $J = 15,9$ Гц, 1H), 1,30 (ddd, $J = 17,8, 15,4, 9,0$ Гц, 1H). МС m/z 580,4 (MH^+).

Приклад 37. L-валінат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)-(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу



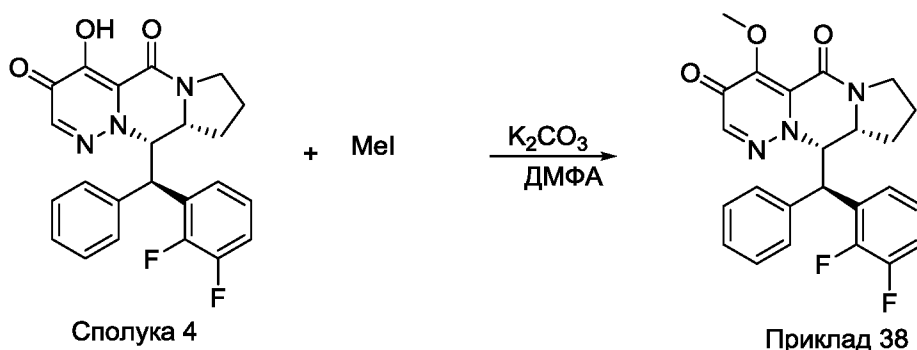
Стадія 1. (трет-бутоксикарбоніл)-L-валінат ((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)-(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-4-іл)окси)метилу

[00178] До розчину (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-3,5-діону (80 мг, 0,19 ммоль) у ДМФА (Об'єм: 1,8 мл) додавали K_2CO_3 (78 мг, 0,57 ммоль) та KI (94 мг, 0,57 ммоль). Суміш охолоджували до 0 °С та додавали хлорметил-(трет-бутоксикарбоніл)-L-валінат (151 мг, 0,57 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж ночі та потім розбавляли EtOAc. Органічний шар промивали водою, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. За допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ДХМ/MeOH) отримували (трет-бутоксикарбоніл)-L-валінат ((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-4-іл)окси)метилу (90 мг) з виходом 73%. МС m/z 654,2 (MH^+).

Стадія 2. L-валінат ((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-4-іл)окси)метилу

[00179] До розчину (трет-бутоксикарбоніл)-L-валінату ((9aR,10S)-10-(біс(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-4-іл)окси)метилу (90 мг, 0,138 ммоль) у діоксані (Об'єм: 460 мкл) при 0 °С краплями додавали HCl (4,0 М у діоксані, 0,7 мл, 2,8 ммоль). Суміш перемішували впродовж 5 год. при 0 °С та залишали при 0 °С впродовж ночі. Реакційну суміш концентрували, та залишок очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням форміатної солі L-валінату ((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-4-іл)окси)метилу (14 мг) з виходом 14%. 1H ЯМР (500 МГц, Метанол- d_4) δ 7,74 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,01 (m, 2H), 5,93 (d, J = 6 Гц, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,73 (m, J = 6 Гц, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,04 (d, J = 7 Гц, 3H), 0,98 (d, J = 7 Гц, 3H). МС m/z 553,3 ($M+1$).

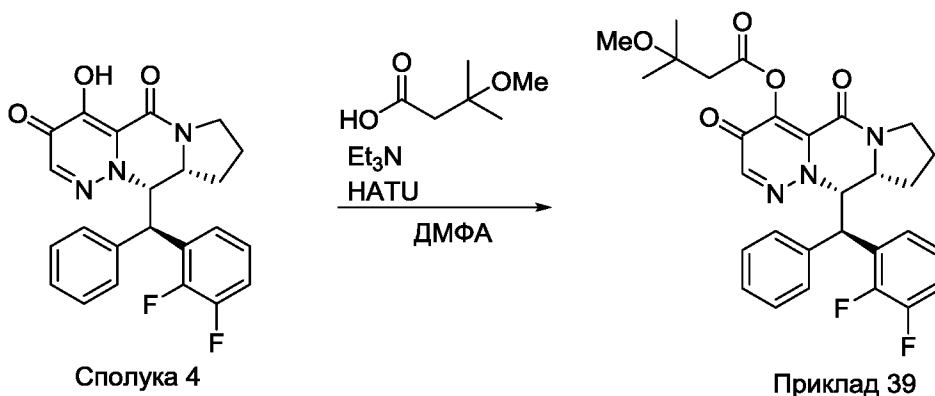
Приклад 38. (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-4-метокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-3,5-діон



[00180] Додавали карбонат калію (49 мг, 0,35 ммоль) та йодметан (67 мг, 0,47 ммоль) до розчину (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-3,5-діону (50 мг, 0,12 ммоль) у ДМФА (Об'єм: 1 мл) при КТ. Перемішували при КТ впродовж ночі. Реакційну суміш фільтрували через фільтр з діаметром пор 1 мікрон та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ. Фракції, які містять продукт, об'єднували, заморожували та ліофілізували з одержанням (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-4-метокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-

5 б]піридазин-3,5-діону (20 мг, 0,046 ммоль, тверда біла речовина) з виходом 39%. ¹H ЯМР моногідрату (500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,52 - 7,45 (m, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 7,14 - 7,09 (m, 3H), 7,05 - 6,99 (m, 2H), 5,41 (dd, J = 9,2, 3,3 Гц, 1H), 4,64 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,41 (ddd, J = 10,1, 6,5, 3,4 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,94 - 3,85 (m, 1H), 3,73 (td, J = 11,3, 6,7 Гц, 1H), 2,11 (dt, J = 13,2, 6,9 Гц, 1H), 2,00 (dt, J = 12,8, 6,6 Гц, 1H), 1,94 - 1,80 (m, 1H), 1,65 - 1,53 (m, 3H). MS m/z 438,2 (MH⁺).

Приклад 39. (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл 3-метокси-3-метил-бутаноат

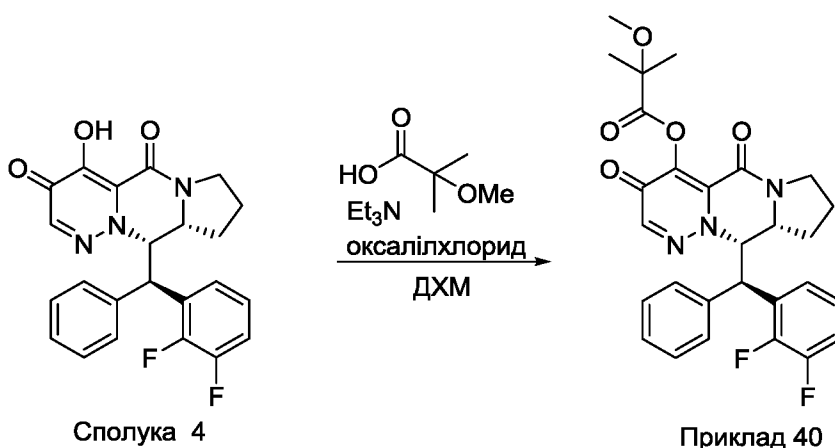


10

[00181] Додавали основу Хуніга (0,10 мл, 0,57 ммоль) та HATU (70 мг, 0,18 ммоль) до розчину 3-метокси-3-метилбутанової кислоти (21 мг, 0,16 ммоль) у ДМФА (1 мл) при КТ. Перемішували при КТ впродовж 15 хвил., потім додавали розчин (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-
15 б]піридазин-3,5-діону (60 мг, 0,14 ммоль) та основу Хуніга (0,027 мл, 0,16 ммоль) у ДМФА (1 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж ночі при КТ, фільтрували та потім очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ. Фракції, які містять продукт, об'єднували, заморожували та ліофілізували з одержанням (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл 3-метокси-3-метилбутаноату (5 мг, 0,008 ммоль, тверда біла речовина) з виходом 6%. ¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d4) δ 7,71 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,14 (m, 3H), 6,99 (m, 2H), 5,80 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,36 (s, 3H, перекритий), 2,90 (s, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,43 (s, 6H). MS m/z 538,2 (MH⁺).

20

25 [00182] Приклад 40. 2-метокси-2-метилпропаноат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу

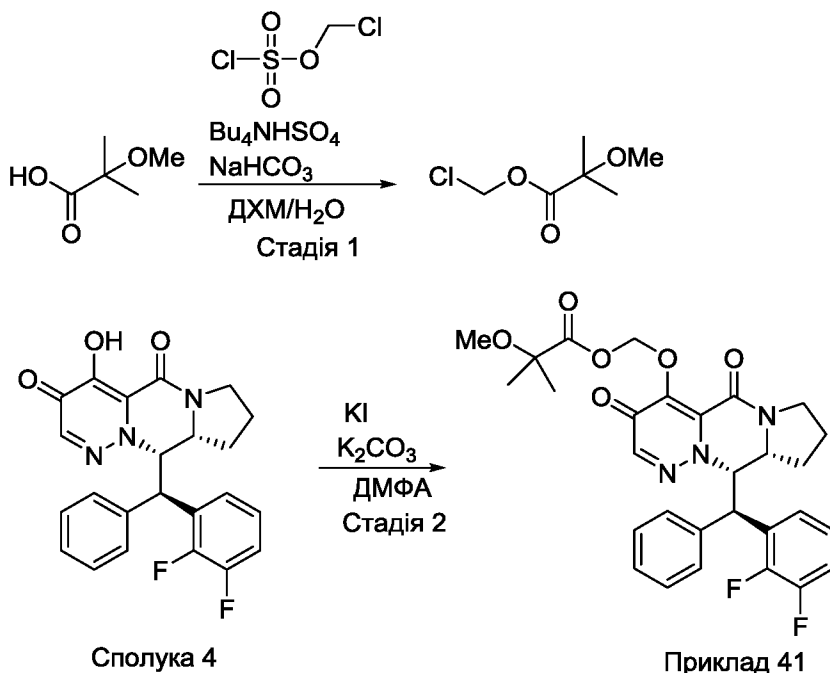


30

[00183] Суміш 2-метокси-2-метилпропанової кислоти (56 мг, 0,47 ммоль) та оксалілхлориду (115 мкл, 1,31 ммоль) обережно нагрівали впродовж 5 хвил. при 50 °C. Суміш залишали при КТ впродовж 1 год., та потім при 40 °C впродовж 30 хвил. Надлишок оксалілхлориду видаляли під зниженим тиском. Залишок додавали до розчину (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-
35 б]піридазин-3,5-діону

б]піридазин-3,5-діону (40 мг, 0,094 ммоль) та триметиламіну (0,040 мл, 0,28 ммоль) у ДХМ (1 мл) та перемішували при КТ впродовж 2 днів. Реакційну суміш фільтрували та потім очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ. Фракції, які містять продукт, об'єднували, заморожували та ліофілізували з одержанням 2-метокси-2-метилпропаноату (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу (28 мг, 0,052 ммоль, тверда біла речовина) з виходом 56%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,83 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 7,50 – 7,25 (m, 3H), 7,18 – 7,02 (m, 3H), 6,88 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 4,67 – 4,40 (m, 2H), 3,63 (t, J = 9,9 Гц, 1H), 3,49 (td, J = 11,0, 6,5 Гц, 1H), 1,94 – 1,77 (m, 2H), 1,47 (s, 5H), 1,32 – 1,11 (m, 1H). МС m/z 524,3 (MН⁺).

[00184] Приклад 41. 2-метокси-2-метилпропаноат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу



Стадія 1. Хлорметил-2-метокси-2-метилпропаноат

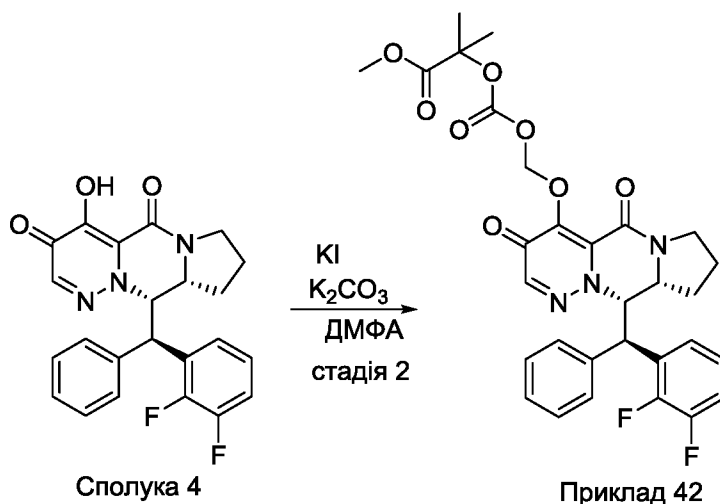
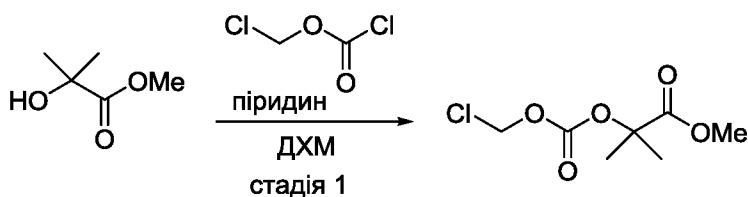
[00185] Суміш 2-метокси-2-метилпропанової кислоти (1 г, 8,5 ммоль), NaHCO₃ (2,84 г, 33,9 ммоль), гідросульфату тетрабутиламонію (0,287 г, 0,847 ммоль) та хлорметилсульфохлоридату (0,942 мл, 9,31 ммоль) у 20 мл суміші вода: дихлорметан (1:1) перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Органічну фазу відділяли та висушували над безводним сульфатом магнію. Після фільтрації розчинник видаляли під вакуумом з одержанням неочищеного хлорметил-2-метокси-2-метилпропаноату (1 г, безбарвна рідина), який використовували без подальшого очищення.

Стадія 2. 2-метокси-2-метилпропаноат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу

[00186] Додавали карбонат калію (118 мг, 0,85 ммоль), йодид натрію (141 мг, 0,85 ммоль) та хлорметил-2-метокси-2-метилпропаноат (142 мг, 0,85 ммоль) до розчину (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діону (60 мг, 0,142 ммоль) у ДМФА (1,4 мл) при КТ. Суміш перемішували впродовж ночі. Реакційну суміш фільтрували через фільтр з діаметром пор 1 мікрон та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ. Фракції, які містять продукт, об'єднували, заморожували та ліофілізували з одержанням (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метил 2-метокси-2-метилпропаноату (8 мг, 0,015 ммоль, тверда біла речовина) з виходом 10%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,83 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 7,51 – 7,25 (m, 3H), 7,17 – 6,95 (m, 3H), 6,99 – 6,84 (m, 2H), 5,85 – 5,69 (m, 2H), 5,68 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 4,58 – 4,32 (m, 2H), 3,68 – 3,41 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,86 (dt, J = 12,3, 6,5 Гц, 2H), 1,64 (q, J = 17,2, 13,7 Гц, 1H), 1,31 (s, 6H). МС m/z 554,3 (MН⁺).

Приклад 42. метил-2-((((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)-

метокси)карбоніл)окси)-2-метилпропаноат



5 Стадія 1. метил-2-(((хлорметокси)карбоніл)окси)-2-метилпропаноат

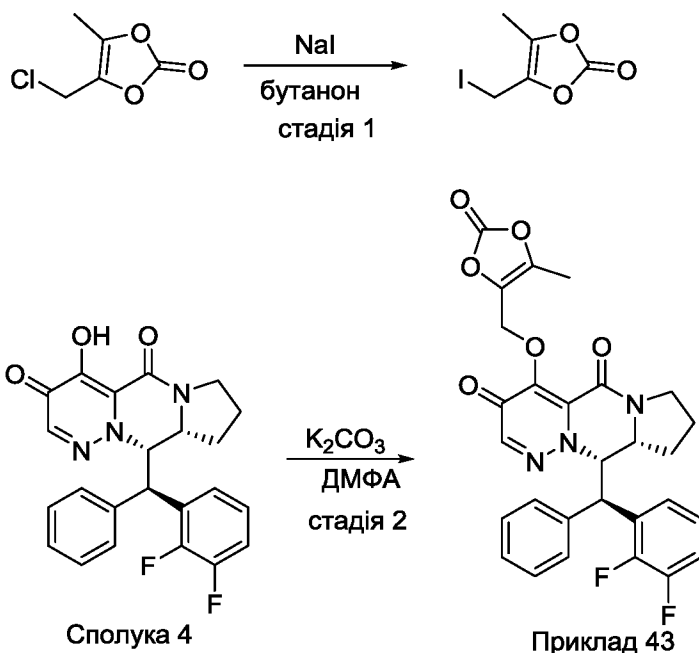
[00187] До розчину хлорметилхлорформіату (600 мг, 4,65 ммоль) у ДХМ (10 мл) при 0 °С додавали піридин ((0,5 мл, 1,3 ммоль) та метил-2-гідрокси-2-метилпропаноат (600 мг, 5,08 ммоль), та суміш перемішували при 0 °С впродовж 1 год. та потім при КТ впродовж 2 год.. Реакційну суміш гасили 2 н. водним розчином НСІ та екстрагували ДХМ. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного метил-2-(((хлорметокси)карбоніл)окси)-2-метилпропаноату, який використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

10 Стадія 2. метил-2-((((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1,2'-b]піридино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)-метокси)карбоніл)окси)-2-метилпропаноат

15 [00188] Додавали карбонат калію (118 мг, 0,85 ммоль), йодид натрію (94 мг, 0,57 ммоль) та метил-2-(((хлорметокси)карбоніл)окси)-2-метилпропаноат (30 мг, 0,14 ммоль) до розчину (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піридино[1,2-b]піридазин-3,5-діону (60 мг, 0,142 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) при КТ. Перемішували при КТ впродовж 4 год.. Реакційну суміш фільтрували через фільтр з діаметром пор 1 мікрон та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ. Фракції, які містять продукт, об'єднували, заморозували та ліофілізували з одержанням метил-2-((((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)-(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піридино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метокси)карбоніл)окси)-2-метилпропаноату (9 мг, 0,015 ммоль, тверда біла речовина) з виходом 11%. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,87 (s, 1H), 7,39 (d, J = 23,5 Гц, 3H), 7,12 (d, J = 4,0 Гц, 3H), 6,94 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 5,84 – 5,58 (m, 3H), 4,50 (d, J = 10,0 Гц, 2H), 3,68 (m, 5H), 1,88 (s, 2H), 1,70 (s, 1H), 1,57 (s, 6H), 1,29 (s, 1H). МС m/z 598,2 (MН⁺).

25 Приклад 43. (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-4-((5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метокси)-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піридино[1,2-b]піридазин-3,5-діон

30



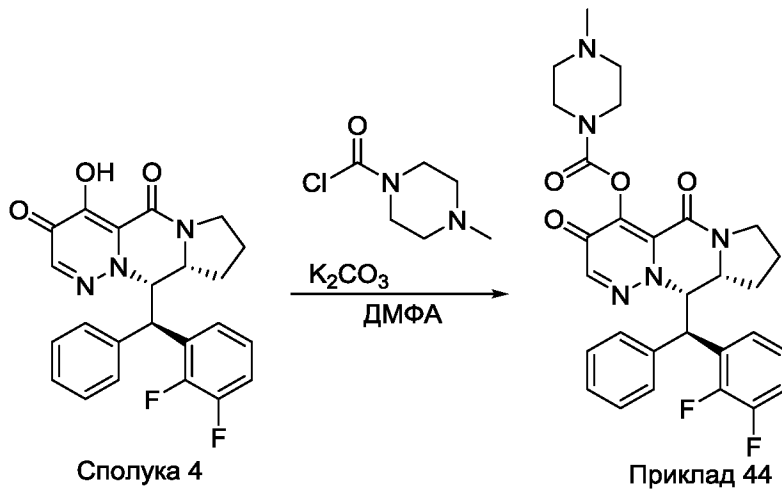
Стадія 1. 4-(йодметил)-5-метил-1,3-діоксол-2-он

[00189] До розчину 4-(хлорметил)-5-метил-1,3-діоксол-2-ону (500 мг, 3,37 ммоль) у бутаноні (10 мл) при КТ додавали йодид натрію (1,51 г, 10,1 ммоль), та суміш перемішували при 60 °С впродовж 90 хвил. Реакційну суміш фільтрували та концентрували. За допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc/гептан) отримували 4-(йодметил)-5-метил-1,3-діоксол-2-он (622 мг, 2,59 ммоль) з виходом 77%. МС m/z 241,0 (MH^+).

Стадія 2. (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-4-((5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метокси)-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон

[00190] Додавали карбонат калію (41 мг, 0,30 ммоль) та 4-(йодметил)-5-метил-1,3-діоксол-2-он (57 мг, 0,24 ммоль) до розчину (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діону (50 мг, 0,12 ммоль) у ДМФА (1 мл) при КТ. Перемішували при КТ впродовж ночі. Реакційну суміш фільтрували через фільтр з діаметром пор 1 мікрон та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ. Фракції, які містять продукт, об'єднували, заморожували та ліофілізували з одержанням (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-4-((5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метокси)-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діону (32 мг, 0,059 ммоль, тверда біла речовина) з виходом 50%. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,49 - 7,40 (m, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,19 - 7,07 (m, 4H), 7,03 - 6,96 (m, 2H), 5,41 (dd, $J = 9,4, 3,3$ Гц, 1H), 5,18 (d, $J = 13,3$ Гц, 1H), 5,10 (d, $J = 13,3$ Гц, 1H), 4,60 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 4,38 (ddd, $J = 10,0, 6,4, 3,3$ Гц, 1H), 3,92 - 3,83 (m, 1H), 3,68 (td, $J = 12,1, 11,3, 6,7$ Гц, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,08 (dt, $J = 13,1, 6,7$ Гц, 1H), 1,97 (dt, $J = 13,5, 6,2$ Гц, 1H), 1,92 - 1,78 (m, 1H), 1,57 - 1,48 (m, 1H). МС m/z 536,2 (MH^+).

Приклад 44. 4-метилпіперазин-1-карбоксилат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу

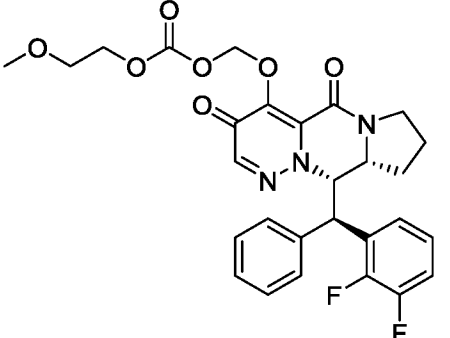
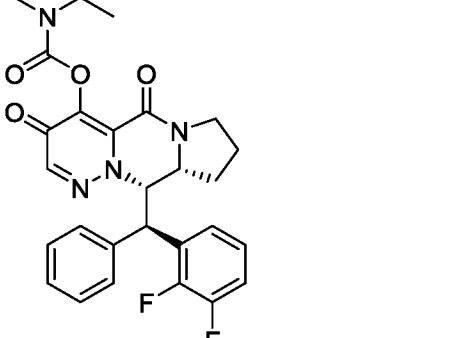
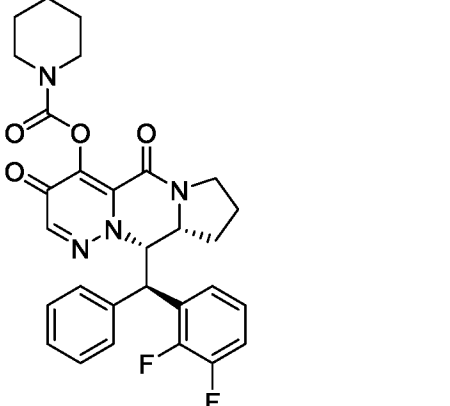
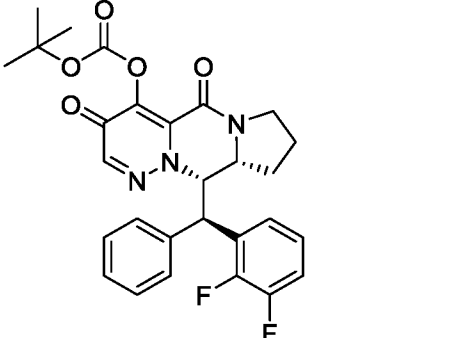


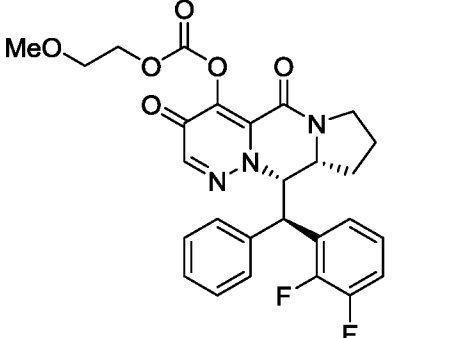
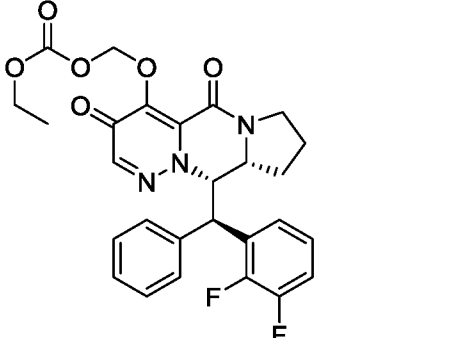
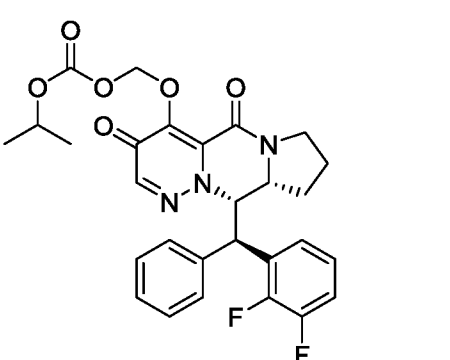
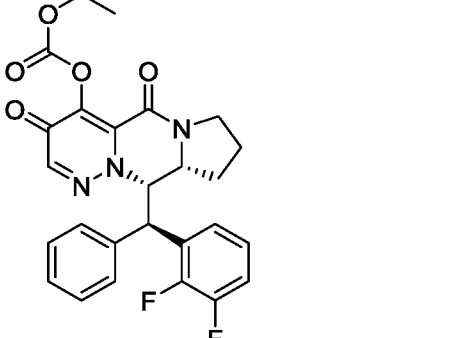
[00191] Додавали карбонат калію (98 мг, 0,71 ммоль) та 4-метилпіперазин-1-карбонілхлорид (58 мг, 0,35 ммоль) до розчину (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діону (60 мг, 0,14 ммоль) у ДМФА (1,5 мл) при КТ. Перемішували при КТ впродовж ночі. Реакційну суміш фільтрували через фільтр з діаметром пор 1 мікрон та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ. Фракції, які містять продукт, об'єднували, заморожували та ліофілізували з одержанням (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл 4-метилпіперазин-1-карбоксилату (63 мг, 0,11 ммоль, тверда біла речовина) з виходом 81%. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ ppm 7,70 (br s, 1 H) 7,45 (br s, 1 H) 7,23 - 7,38 (m, 2 H) 7,04 - 7,20 (m, 3 H) 6,90 - 7,04 (m, 2 H) 5,81 (br s, 1 H) 4,64 (d, J = 10,17 Гц, 1 H) 4,56 (br s, 1 H) 3,68 - 3,89 (m, 3 H) 3,43 - 3,66 (m, 3 H) 2,70 (br s, 4 H) 2,44 (br s, 3 H) 1,92 - 2,08 (m, 2 H) 1,75 - 1,89 (m, 1 H) 1,47 (br s, 1 H). MS m/z 550,5 (M⁺).

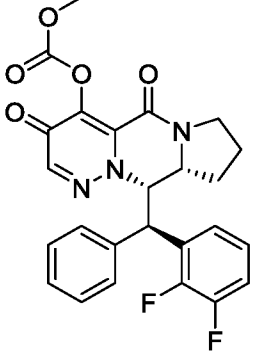
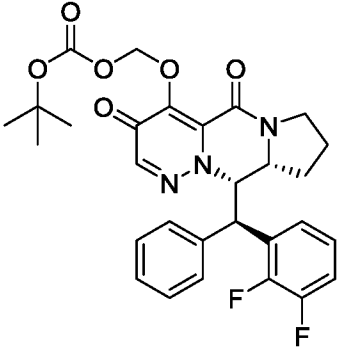
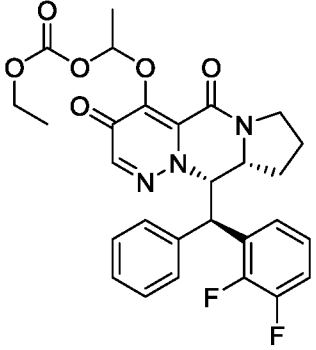
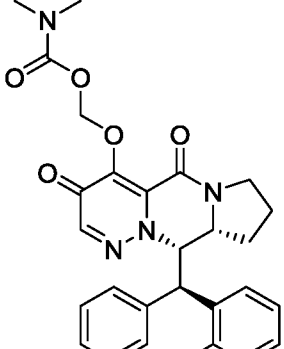
Таблиця 1с

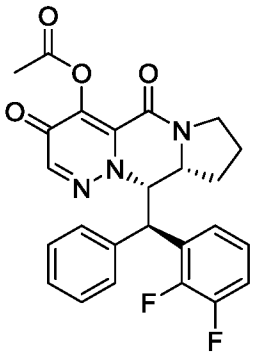
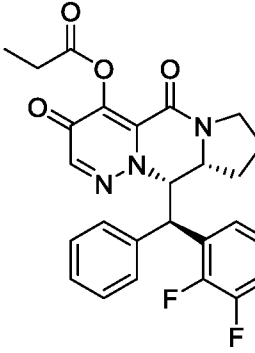
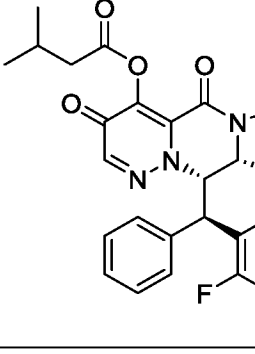
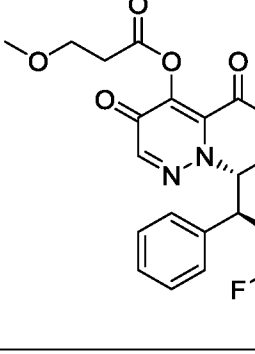
Додаткові приклади можуть бути отримані за допомогою приведених вище способів з використанням комерційно доступних реагентів та Сполук 2-5.

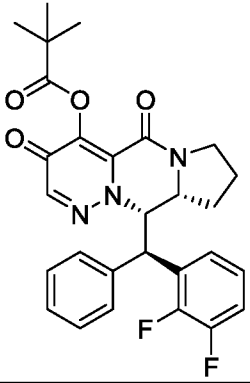
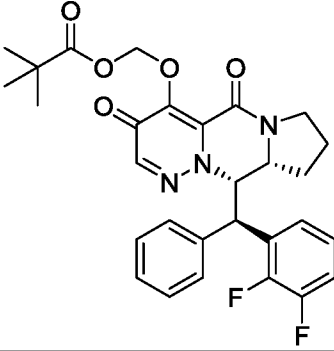
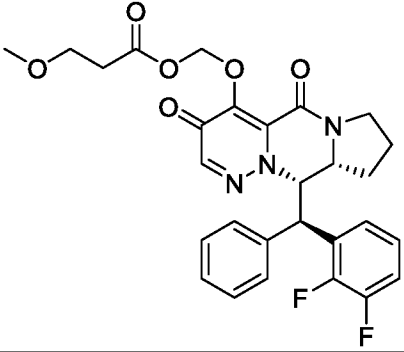
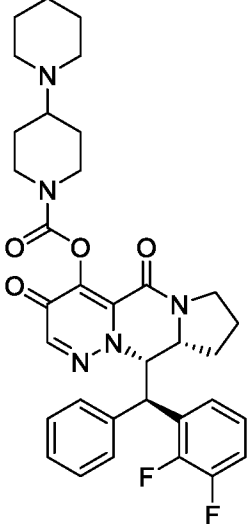
Пр. №	Структура	Отриманий відповідно до способу з:	Мас M+H	¹ H ЯМР
45		Приклад 30	530,4	(500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,48 (s, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 3H), 7,20 - 7,11 (m, 2H), 6,83 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 6,72 - 6,63 (m, 2H), 5,99 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 5,85 (d, 1H), 5,32 - 5,29 (m, 1H), 4,46 - 4,38 (m, 1H), 4,27 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,88 - 3,80 (m, 1H), 3,70 - 3,61 (m, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,99 - 1,91 (m, 1H), 1,90 - 1,78 (m, 1H), 1,58 - 1,47 (m, 1H).

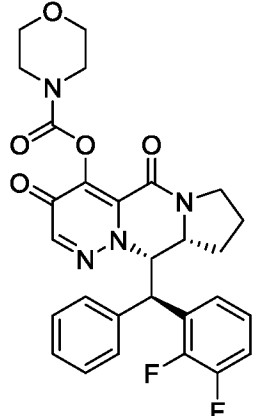
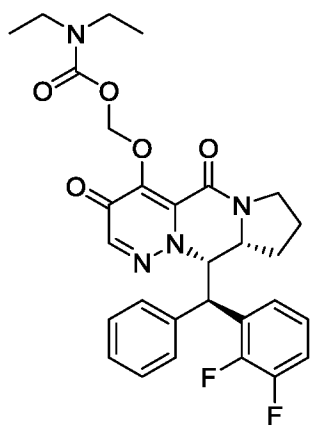
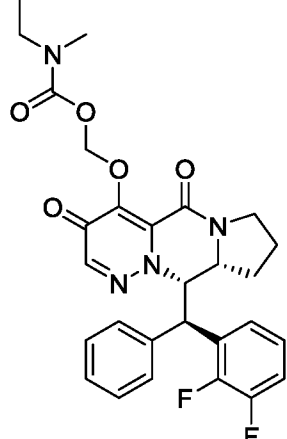
Пр. №	Структура	Отриманий відповідно до способу з:	Мас М+Н	1Н ЯМР
46		Приклад 32	556,3	<p>(500 МГц, Метанол-d4) δ 7,74 (m, 1 H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,13 (m, 3H), 7,02 (m, 2H), 5,84 (d, 1H, J = 6 Гц), 5,77 (m, 1H), 5,74 (d, 1H, J = 6 Гц), 4,64 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,40 (m, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,50 (m, 1H).</p>
47		Приклад 35	509,3	<p>(500 МГц, Метанол-d4) δ 7,72 (br m, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,02 (m, 2H), 5,82 (br m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,58 (br m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,60 (br m, 1H), 3,53 (br m, 1H), 3,44 (br s, 1H), 3,13 (br s, 2H), 3,00 (br s, 2H), 2,02 (br m, 2H), 1,86 (br m, 1H), 1,50 (br m, 1H), 1,28 (br s, 3H).</p>
48		Приклад 35	535,3	<p>(500 МГц, Метанол-d4) δ 7,73 (br m, 1H), 7,47 (br s, 1H), 7,34 (br m, 1H), 7,29 (br m, 1H), 7,14 (br m, 3H), 7,02 (br m, 2H), 5,82 (br m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,58 (br m, 1H), 3,82 (br m, 1H), 3,63 (br m, 3H), 3,49 (br m, 2H), 2,02 (br m, 2H), 1,85 (br m, 1H), 1,72 (br m, 6H), 1,49 (br m, 1H).</p>
49		Приклад 34	524,4	<p>(500 МГц, ДМСО-d6) δ ppm 7,85 (br t, J = 6,80 Гц, 1 H) 7,33 - 7,49 (m, 3 H) 7,10 - 7,15 (m, 3 H) 6,89 - 6,96 (m, 2 H) 5,77 - 5,85 (m, 1 H) 4,50 - 4,59 (m, 2 H) 3,60 - 3,69 (m, 1 H) 3,54 (td, J = 11,14, 6,80 Гц, 1 H) 1,85 - 1,97 (m, 2 H) 1,73 (br d, J = 7,09 Гц, 1 H) 1,51 (s, 9 H) 1,24 - 1,47 (m, 1 H)</p>

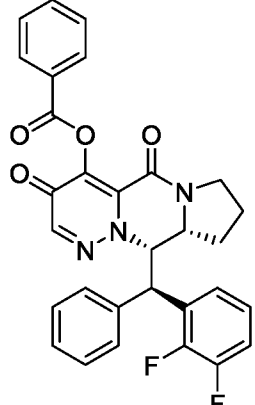
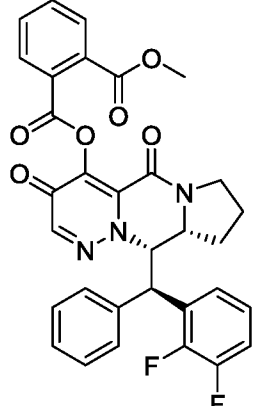
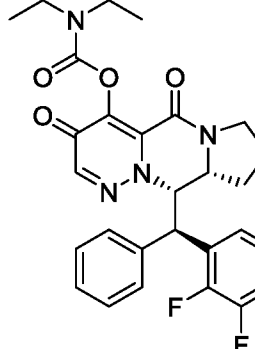
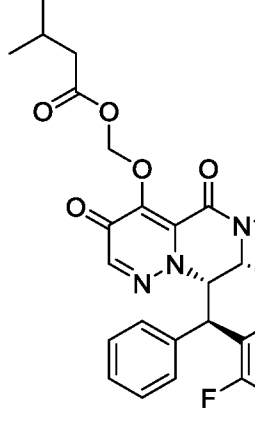
Пр. №	Структура	Отриманий відповідно до способу з:	Мас М+Н	1H ЯМР
50		Приклад 34	526,3	(500 МГц, ДМСО-d6) δ ppm 7,86 (br t, J = 6,92 Гц, 1 H) 7,34 - 7,49 (m, 3 H) 7,10 - 7,15 (m, 3 H) 6,88 - 6,95 (m, 2 H) 5,83 (dd, J = 10,29, 3,43 Гц, 1 H) 4,53 - 4,60 (m, 2 H) 4,30 - 4,40 (m, 2 H) 3,61 - 3,70 (m, 3 H) 3,42 - 3,61 (m, 1 H) 1,85 - 1,93 (m, 2 H) 1,66 - 1,77 (m, 1 H) 1,24 - 1,33 (m, 1 H)
51		Приклад 32	526,3	(500 МГц, ДМСО-d6) δ 7,86 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 3H), 6,97 - 6,90 (m, 2H), 5,80 - 5,71 (m, 3H), 5,61 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 4,54 - 4,45 (m, 2H), 4,26 - 4,13 (m, 2H), 3,67 - 3,58 (m, 1H), 3,56 - 3,46 (m, 1H), 1,95 - 1,84 (m, 2H), 1,76 - 1,64 (m, 1H), 1,36 - 1,22 (m, 4H).
52		Приклад 32	540,3	(500 МГц, ДМСО-d6) δ 7,87 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 3H), 6,98 - 6,92 (m, 2H), 5,77 (dd, J = 10,1, 3,4 Гц, 1H), 5,72 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 5,63 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 4,85 (hept, J = 6,3 Гц, 1H), 4,53 - 4,46 (m, 2H), 3,62 (dd, J = 11,5, 8,6 Гц, 1H), 3,49 (td, J = 11,0, 6,6 Гц, 1H), 1,93 - 1,83 (m, 2H), 1,75 - 1,63 (m, 1H), 1,31 - 1,25 (m, 7H).
53		Приклад 34	496,3	(500 МГц, ДМСО-d6) δ 7,85 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 3H), 6,93 - 6,86 (m, 2H), 5,82 (dd, J = 10,3, 3,5 Гц, 1H), 4,62 - 4,51 (m, 2H), 4,27 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 3,71 - 3,62 (m, 1H), 3,58 - 3,48 (m, 1H), 1,94 - 1,83 (m, 2H), 1,76 - 1,64 (m, 1H), 1,36 - 1,22 (m, 4H).

Пр. №	Структура	Отриманий відповідно до способу з:	Мас М+Н	¹ H ЯМР
54		Приклад 34	482,2	(500 МГц, ДМСО-d6) δ 7,85 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 3H), 6,93 - 6,86 (m, 2H), 5,82 (dd, J = 10,2, 3,5 Гц, 1H), 4,61 - 4,52 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,66 (dd, J = 11,8, 8,5 Гц, 1H), 3,53 (td, J = 11,1, 6,7 Гц, 1H), 1,96 - 1,82 (m, 2H), 1,78 - 1,64 (m, 1H), 1,27 (dt, J = 18,0, 9,2 Гц, 1H).
55		Приклад 32	554,3	(500 МГц, ДМСО-d6) δ 7,87 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 7,47 - 7,33 (m, 3H), 7,16 - 7,08 (m, 3H), 6,99 - 6,93 (m, 2H), 5,77 (dd, J = 10,2, 3,3 Гц, 1H), 5,67 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 5,58 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 4,49 (d, J = 9,9 Гц, 2H), 3,67 - 3,58 (m, 1H), 3,54 - 3,46 (m, 1H), 1,92 - 1,84 (m, 2H), 1,74 - 1,62 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,33 - 1,22 (m, 1H).
56		Приклад 33	540,3	(500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,47 (s, 1H), 7,41 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,22 - 7,12 (m, 2H), 6,83 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,74 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 5,97 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 5,83 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 5,37 (dd, J = 9,8, 3,4 Гц, 1H), 4,59 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,41 - 4,34 (m, 1H), 3,87 - 3,79 (m, 1H), 3,73 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 3,64 (td, J = 11,3, 6,7 Гц, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,73 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,94 (dt, J = 12,9, 6,5 Гц, 1H), 1,87 - 1,75 (m, 1H), 1,52 - 1,41 (m, 1H).
57		Приклад 36, стадія 2	525,3	(500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,45 (d, J = 2,1 Гц, 2H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 4H), 7,01 (dt, J = 6,1, 1,6 Гц, 2H), 5,95 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 5,77 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 5,39 (dd, J = 9,7, 3,4 Гц, 1H), 4,63 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 4,44 - 4,36 (m, 1H), 3,84 (t, J = 10,1 Гц, 1H), 3,68 (td, J = 11,1, 6,7 Гц, 1H), 2,97 (d, J = 12,8 Гц, 6H), 2,10 - 2,03 (m, 1H), 1,96 (dd, J = 13,0, 6,6 Гц, 1H), 1,82 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 1,55 - 1,48 (m, 1H).

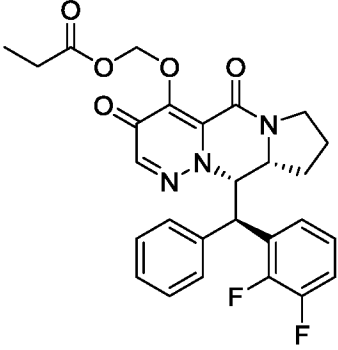
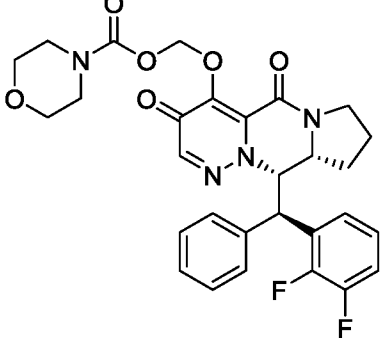
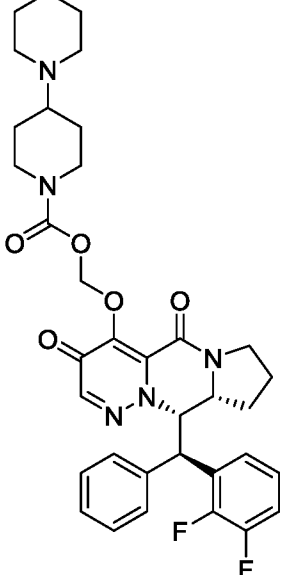
Пр. №	Структура	Отриманий відповідно до способу з:	Мас М+Н	¹ H ЯМР
58		Приклад 31	466,5	(400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,82 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 7,48 – 7,27 (m, 3H), 7,12 – 7,03 (m, 3H), 6,86 (dd, J = 6,4, 3,0 Гц, 2H), 5,92 – 5,69 (m, 1H), 4,52 (dd, J = 10,3, 6,1 Гц, 2H), 3,70 – 3,56 (m, 1H), 3,54 – 3,41 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,85 (dq, J = 12,9, 6,7, 5,4 Гц, 2H), 1,68 (s, 1H), 1,38 – 1,13 (m, 1H).
59		Приклад 31	480,5	(400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,82 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 7,48 – 7,25 (m, 3H), 7,18 – 6,97 (m, 3H), 6,87 (dd, J = 6,4, 3,0 Гц, 2H), 5,78 (dd, J = 10,6, 3,3 Гц, 1H), 4,51 (dd, J = 10,1, 5,0 Гц, 2H), 3,69 – 3,56 (m, 1H), 3,48 (td, J = 11,1, 6,7 Гц, 1H), 2,56 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 1,85 (dq, J = 13,3, 7,1 Гц, 2H), 1,67 (s, 1H), 1,23 (td, J = 14,0, 12,8, 6,8 Гц, 1H), 1,13 (t, J = 7,4 Гц, 3H).
60		Приклад 31	508,5	(400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,82 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 7,50 – 7,26 (m, 3H), 7,17 – 7,01 (m, 3H), 6,87 (s, 2H), 5,78 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 4,51 (dd, J = 10,2, 6,0 Гц, 2H), 3,73 – 3,38 (m, 2H), 2,41 (dd, J = 7,1, 2,0 Гц, 2H), 2,09 (dt, J = 13,6, 6,8 Гц, 1H), 1,86 (dt, J = 11,9, 6,6 Гц, 2H), 1,68 (s, 1H), 1,26 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 1,00 (t, J = 5,8 Гц, 6H).
61		Приклад 31	510,5	(400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,82 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 7,37 (dtd, J = 26,2, 8,3, 7,9, 5,9 Гц, 3H), 7,18 – 7,03 (m, 3H), 6,87 (q, J = 3,0 Гц, 2H), 5,79 (dd, J = 10,5, 3,4 Гц, 1H), 4,52 (dd, J = 10,2, 6,1 Гц, 2H), 3,63 (q, J = 9,9, 8,0 Гц, 3H), 3,48 (td, J = 11,3, 6,8 Гц, 1H), 2,79 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 1,86 (dt, J = 12,2, 6,7 Гц, 2H), 1,67 (s, 1H), 1,41 – 1,07 (m, 1H).

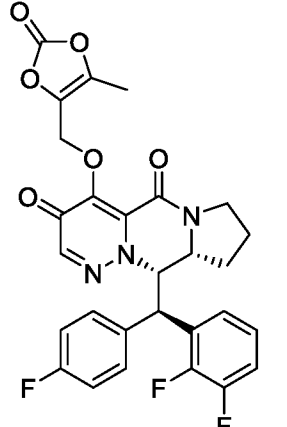
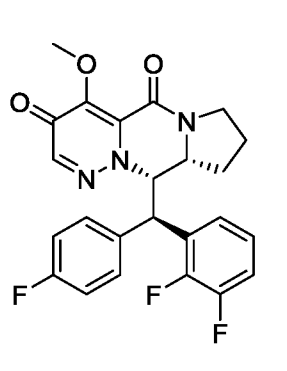
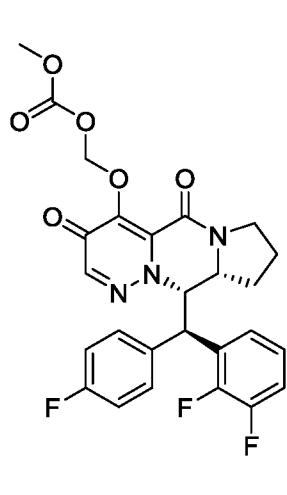
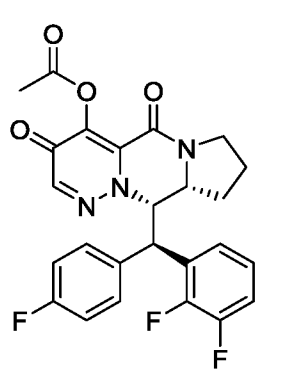
Пр. №	Структура	Отриманий відповідно до способу з:	Мас М+Н	¹ H ЯМР
62		Приклад 31	508,6	(400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,82 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 7,49 – 7,23 (m, 3H), 7,09 (s, 2H), 6,87 (s, 2H), 5,77 (s, 1H), 4,67 – 4,40 (m, 2H), 3,71 – 3,55 (m, 1H), 3,49 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 1,94 – 1,75 (m, 2H), 1,67 (s, 1H), 1,28 (s, 9H).
63		Приклад 32	538,3	(400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,83 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 7,49 – 7,24 (m, 3H), 7,20 – 7,03 (m, 3H), 6,98 – 6,80 (m, 2H), 5,82 – 5,68 (m, 2H), 5,63 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 4,53 – 4,34 (m, 2H), 3,65 – 3,41 (m, 2H), 1,86 (dq, J = 12,1, 6,3 Гц, 2H), 1,71 – 1,56 (m, 1H), 1,26 (qd, J = 11,2, 10,6, 6,7 Гц, 1H), 1,12 (s, 9H).
64		Приклад 41	540,3	(400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,83 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 7,51 – 7,27 (m, 3H), 7,21 – 7,04 (m, 3H), 6,94 – 6,81 (m, 2H), 5,80 – 5,66 (m, 2H), 5,60 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 4,54 – 4,37 (m, 2H), 3,65 – 3,44 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 2,56 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 1,86 (dd, J = 11,7, 6,0 Гц, 2H), 1,68 (t, J = 10,0 Гц, 1H), 1,27 (qt, J = 12,0, 6,2 Гц, 1H).
65		Приклад 44	618,5	(400 МГц, MeOD) δ ppm 7,71 (br s, 1 H) 7,38 - 7,59 (m, 1 H) 7,22 - 7,37 (m, 2 H) 7,06 - 7,20 (m, 3 H) 6,99 (br d, J = 6,26 Гц, 2 H) 5,81 (br s, 1 H) 4,64 (br d, J = 10,17 Гц, 1 H) 4,56 (br s, 1 H) 4,31 (br s, 2 H) 3,73 - 3,88 (m, 1 H) 3,59 (br s, 1 H) 3,03 - 3,18 (m, 1 H) 2,89 (br s, 5 H) 2,01 (br d, J = 13,89 Гц, 4 H) 1,63 - 1,91 (m, 6 H) 1,58 (br s, 2 H) 1,47 (br s, 1 H)

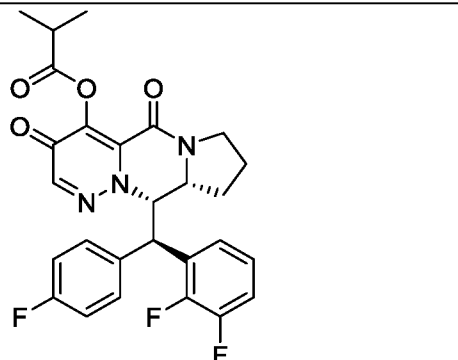
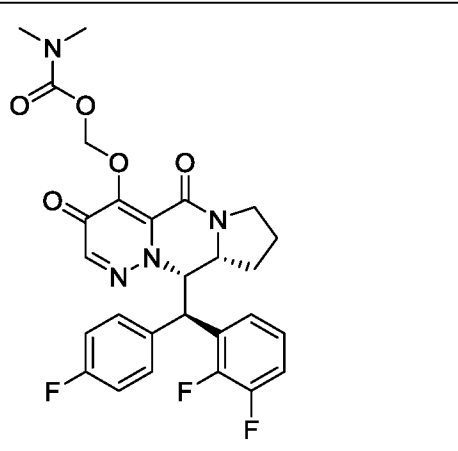
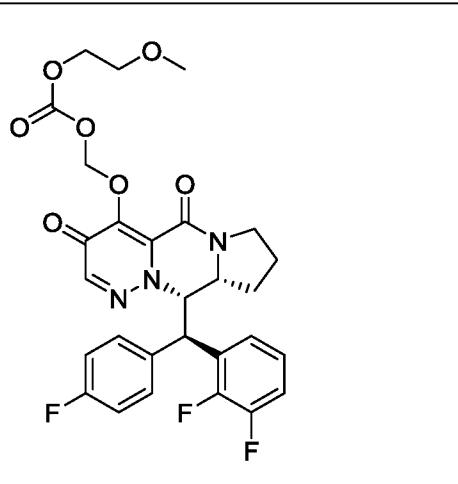
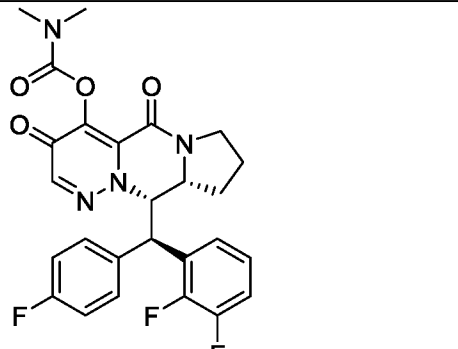
Пр. №	Структура	Отриманий відповідно до способу з:	Мас М+Н	1H ЯМР
66		Приклад 44	537,5	(400 МГц, MeOD) δ ppm 7,71 (br s, 1 H) 7,46 (br s, 1 H) 7,21 - 7,38 (m, 2 H) 7,05 - 7,19 (m, 3 H) 6,90 - 7,04 (m, 2 H) 5,81 (br s, 1 H) 4,51 - 4,71 (m, 1 H) 4,49 - 4,62 (m, 1 H) 3,71 - 3,97 (m, 5 H) 3,36 - 3,71 (m, 5 H) 2,02 (br d, J = 11,25 Гц, 2 H) 1,84 (br s, 1 H) 1,48 (br s, 1 H)
67		Приклад 36, стадія 2	553,3	(500 МГц, ДМСО-d6) δ 7,86 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 7,47 - 7,33 (m, 3H), 7,17 - 7,07 (m, 3H), 6,94 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 5,77 (dd, J = 9,9, 3,4 Гц, 1H), 5,70 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 5,63 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 4,51 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,44 (ddd, J = 10,0, 6,1, 3,3 Гц, 1H), 3,61 (dd, J = 12,1, 8,0 Гц, 1H), 3,53 (td, J = 11,6, 11,1, 6,5 Гц, 1H), 3,20 (dq, J = 14,8, 7,1 Гц, 4H), 1,90 (tt, J = 8,2, 3,9 Гц, 2H), 1,76 - 1,62 (m, 1H), 1,31 (qd, J = 11,2, 6,7 Гц, 1H), 1,06 (dt, J = 10,8, 5,3 Гц, 6H).
68		Приклад 36, стадія 2	539,4	(500 МГц, Метанол-d4) δ 7,80 - 7,70 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (dq, J = 26,0, 8,6, 7,6 Гц, 2H), 7,14 (d, J = 7,5 Гц, 3H), 7,03 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 5,83 - 5,75 (m, 2H), 5,68 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 4,65 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,64 (q, J = 10,5 Гц, 1H), 2,91 (d, J = 13,5 Гц, 3H), 2,03 (d, J = 14,6 Гц, 2H), 1,86 (s, 1H), 1,59 - 1,47 (m, 1H), 1,15 (q, J = 6,7 Гц, 3H).

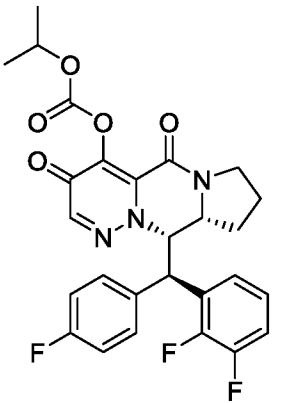
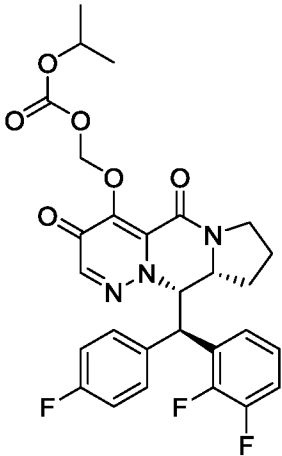
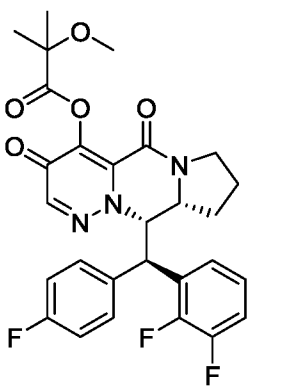
Пр. №	Структура	Отриманий відповідно до способу з:	Мас М+Н	1H ЯМР
69		Приклад 31	528,2	(500 МГц, Метанол-d4) δ 8,19 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,04 (m, 2H), 5,85 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,51 (m, 1H).
70		Приклад 31	586,2	(500 МГц, Метанол-d4) δ 8,26 (br m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,52 (br s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,17 (m, 3H), 7,03 (m, 2H), 5,84 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 2,32 (br s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,51 (m, 1H).
71		Приклад 35	523,3	(500 МГц, Метанол-d4) δ 7,72 (br m, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,02 (m, 2H), 5,81 (br m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,58 (br m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,60 (br m, 1H), 3,57 – 3,36 (br m, 4H), 2,02 (br m, 2H), 1,85 (br m, 1H), 1,50 (br m, 1H), 1,40 – 1,10 (br m, 6H).
72		Приклад 32	538,3	(500 МГц, Метанол-d4) δ 7,73 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,14 (m, 3H), 7,02 (m, 2H), 5,80 (d, 1H, J = 6 Гц), 5,77 (m, 1H), 5,75 (d, 1H, J = 6 Гц), 4,64 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 2,29 (d, 2H, J = 7 Гц), 2,11 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,00 (d, 6H, J = 7 Гц).

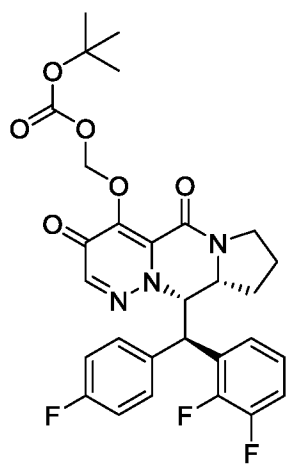
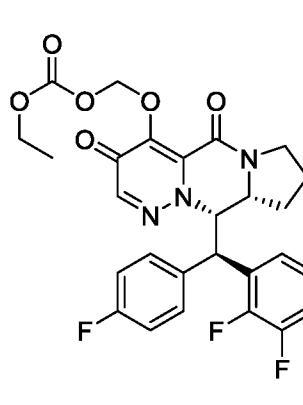
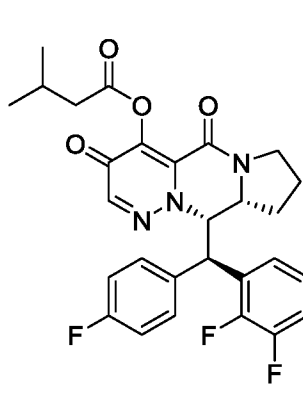
Пр. №	Структура	Отриманий відповідно до способу з:	Мас М+Н	¹ H ЯМР
73		Приклад 31	550,2	(500 МГц, Метанол-d4) δ 7,72 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,14 (m, 3H), 6,98 (m, 2H), 5,81 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 2,62 (d, 2H, J = 7 Гц), 2,20 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,87 (m, 3H), 1,48 (m, 3H).
74		Приклад 35	552,2	(500 МГц, Метанол-d4) δ 7,72 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,14 (m, 3H), 7,00 (m, 2H), 5,83 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,62 (m, 3H), 2,11 (m, 2H), 3H), 2,02 (m, 2H), 3H), 1,86 (m, 3H), 1,50 (m, 1H).
75		Приклад 31	536,2	(500 МГц, Метанол-d4) δ 7,72 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,14 (m, 3H), 6,98 (m, 2H), 5,80 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,00 (m, 6H), 1,86 (m, 1H), 1,50 (m, 1H).
76		Приклад 32	496,2	(500 МГц, ДМСО-d6) δ 7,85 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 7,49 – 7,28 (m, 3H), 7,23 – 7,07 (m, 3H), 7,04 – 6,80 (m, 2H), 5,81 – 5,64 (m, 2H), 5,59 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 4,56 – 4,37 (m, 2H), 3,72 – 3,45 (m, 2H), 2,07 (s, 2H), 1,90 (dq, J = 12,5, 6,4 Гц, 2H), 1,71 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 1,32 (qd, J = 11,2, 10,8, 6,9 Гц, 1H).

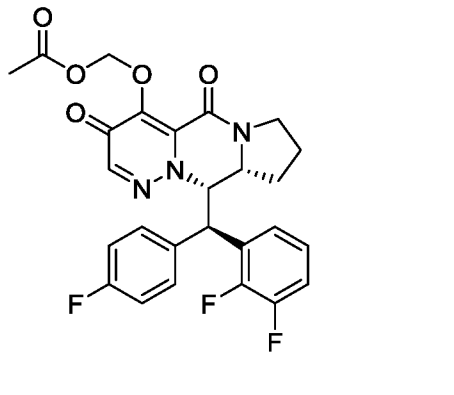
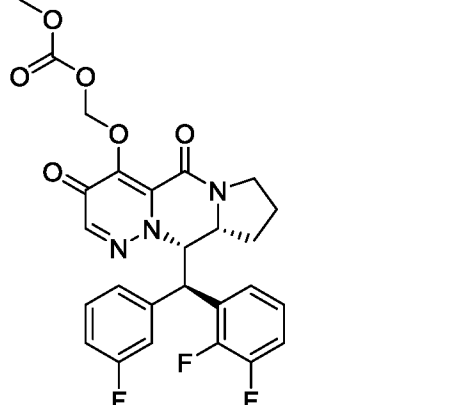
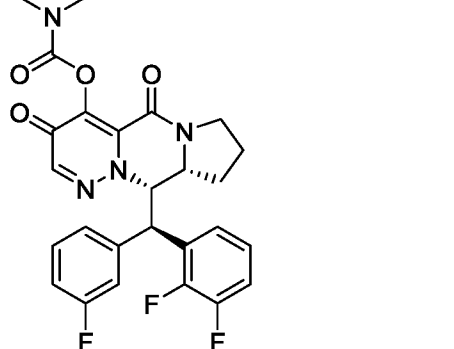
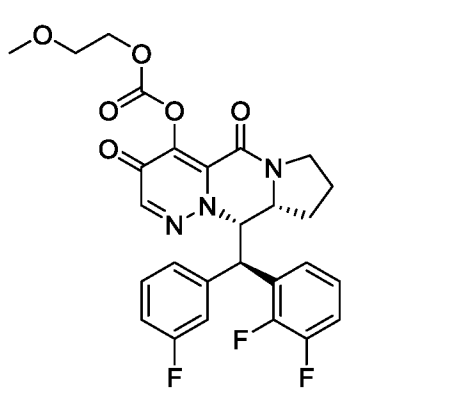
Пр. №	Структура	Отриманий відповідно до способу з:	Мас М+Н	1H ЯМР
77		Приклад 32	510,2	(500 МГц, ДМСО-d6) δ 7,86 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 7,51 – 7,30 (m, 3H), 7,14 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 6,97 – 6,83 (m, 2H), 5,76 (dd, J = 9,2, 4,6 Гц, 2H), 5,60 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 4,50 (t, J = 10,4 Гц, 2H), 3,70 – 3,45 (m, 2H), 2,36 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 1,89 (dt, J = 12,4, 6,5 Гц, 2H), 1,70 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 1,31 (qd, J = 11,6, 7,2 Гц, 1H), 1,07 (t, J = 7,5 Гц, 3H).
78		Приклад 36, стадія 2	567,3	(500 МГц, ДМСО-d6) δ 7,87 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 7,47 - 7,33 (m, 3H), 7,18 - 7,09 (m, 3H), 6,93 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 5,80 - 5,75 (m, 2H), 5,60 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 4,55 - 4,46 (m, 2H), 3,68 - 3,50 (m, 6H), 3,37 (t, J = 4,9 Гц, 4H), 1,91 (dq, J = 12,3, 6,0 Гц, 2H), 1,70 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 1,32 (qd, J = 11,1, 10,5, 6,7 Гц, 1H).
79		Приклад 36	648,4	(400 МГц, Метанол-d4) δ 7,72 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,30 (dddd, J = 19,4, 7,5, 5,8, 3,6 Гц, 2H), 7,19 - 7,08 (m, 3H), 7,06 - 6,96 (m, 2H), 5,94 - 5,44 (m, 3H), 4,64 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 4,53 (ddd, J = 10,0, 6,2, 3,4 Гц, 1H), 4,38 - 4,19 (m, 2H), 3,78 (t, J = 10,2 Гц, 1H), 3,60 (td, J = 11,2, 6,7 Гц, 1H), 2,92 (t, J = 26,6 Гц, 2H), 2,13 - 1,96 (m, 4H), 1,87 (d, J = 8,1 Гц, 5H), 1,68 (s, 3H), 1,51 (qd, J = 11,7, 11,1, 6,9 Гц, 1H).

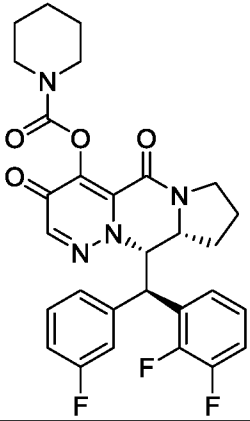
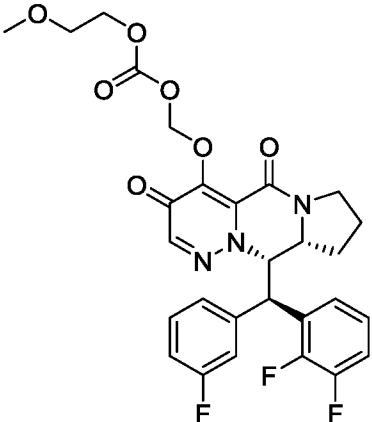
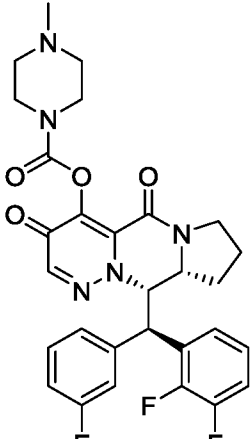
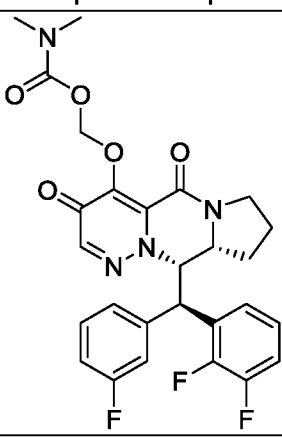
Пр. №	Структура	Отриманий відповідно до способу з:	Мас М+Н	1H ЯМР
80		Приклад 43	554,2	(400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,50 (s, 1H), 7,41 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 7,25 - 7,12 (m, 2H), 7,02 - 6,95 (m, 2H), 6,84 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 5,40 (dd, J = 9,6, 3,3 Гц, 1H), 5,23 (d, J = 13,5 Гц, 1H), 5,13 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 4,58 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,42 - 4,34 (m, 1H), 3,92 - 3,82 (m, 1H), 3,67 (td, J = 12,1, 11,4, 6,7 Гц, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,06 (dt, J = 13,1, 6,7 Гц, 1H), 1,96 (dt, J = 13,6, 6,7 Гц, 1H), 1,91 - 1,76 (m, 1H), 1,55 - 1,43 (m, 1H).
81		Приклад 38	456,2	(500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,50 (s, 1H), 7,43 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,20 - 7,11 (m, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 2H), 6,80 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 5,37 (dd, J = 9,3, 3,3 Гц, 1H), 4,60 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 4,38 (ddd, J = 10,0, 6,4, 3,2 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,92 - 3,82 (m, 1H), 3,70 (td, J = 11,1, 7,0 Гц, 1H), 2,12 - 2,04 (m, 1H), 2,01 - 1,93 (m, 1H), 1,89 - 1,78 (m, 1H), 1,57 - 1,47 (m, 1H).
82		Приклад 30	530,3	(500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,50 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,42 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 7,26 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 7,20 (q, J = 8,4 Гц, 1H), 6,98 (dd, J = 8,5, 5,1 Гц, 2H), 6,88 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 6,04 - 5,96 (m, 1H), 5,87 (dd, J = 6,3, 0,8 Гц, 1H), 5,39 (dd, J = 9,7, 3,4 Гц, 1H), 4,61 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 4,41 (dt, J = 10,0, 5,7 Гц, 1H), 3,93 (t, J = 0,6 Гц, 3H), 3,90 - 3,81 (m, 1H), 3,67 (td, J = 11,3, 6,7 Гц, 1H), 2,06 (dd, J = 12,9, 6,8 Гц, 1H), 1,96 (dd, J = 13,0, 6,6 Гц, 1H), 1,83 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 1,54 - 1,39 (m, 1H).
83		Приклад 31	484,5	(500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,51 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 7,22 (ddd, J = 24,0, 14,6, 7,0 Гц, 2H), 7,00 - 6,95 (m, 2H), 6,87 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 5,43 (dd, J = 10,0, 3,6 Гц, 1H), 4,62 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,91 - 3,81 (m, 1H), 3,64 (td, J = 11,4, 6,8 Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,07 (dt, J = 13,5, 7,0 Гц, 1H), 1,97 (dt, J = 13,3, 6,6 Гц, 1H), 1,86 (dd, J = 21,2, 12,2 Гц, 1H), 1,55 - 1,46 (m, 1H).

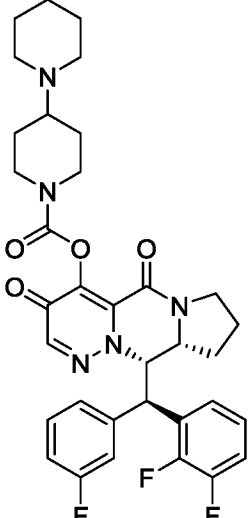
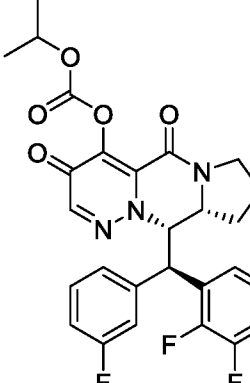
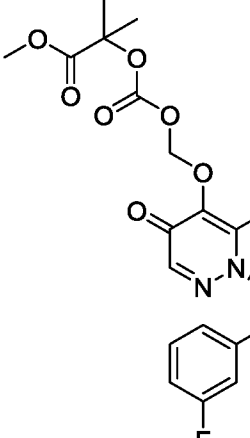
Пр. №	Структура	Отриманий відповідно до способу з:	Мас М+Н	1H ЯМР
84		Приклад 31	512,5	(500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,46 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28 - 7,16 (m, 2H), 7,02 - 6,96 (m, 2H), 6,88 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 5,42 (dd, J = 10,2, 3,5 Гц, 1H), 4,62 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,93 - 3,82 (m, 1H), 3,72 - 3,61 (m, 1H), 2,96 (p, J = 7,0 Гц, 1H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,95 (dt, J = 12,7, 6,1 Гц, 1H), 1,90 - 1,77 (m, 1H), 1,53 - 1,44 (m, 1H), 1,40 (d, J = 7,0 Гц, 6H).
85		Приклад 36, стадія 2	543,5	(500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,49 (t, J = 0,6 Гц, 1H), 7,42 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 7,19 (q, J = 8,2 Гц, 1H), 6,99 (dd, J = 8,3, 5,3 Гц, 2H), 6,86 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 6,02 - 5,94 (m, 1H), 5,79 (dd, J = 6,3, 0,8 Гц, 1H), 5,37 (dd, J = 9,8, 3,4 Гц, 1H), 4,61 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,46 - 4,35 (m, 1H), 3,89 - 3,79 (m, 1H), 3,67 (td, J = 11,3, 6,7 Гц, 1H), 2,97 (d, J = 15,8 Гц, 6H), 2,12 - 2,02 (m, 1H), 2,01 - 1,89 (m, 1H), 1,88 - 1,74 (m, 1H), 1,54 - 1,44 (m, 1H).
86		Приклад 41	574,3	(500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,50 (s, 1H), 7,43 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 7,00 (dd, J = 8,6, 5,2 Гц, 2H), 6,88 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 6,03 - 5,97 (m, 1H), 5,93 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 5,39 (dd, J = 9,8, 3,4 Гц, 1H), 4,61 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,49 (ddd, J = 11,5, 6,0, 3,3 Гц, 1H), 4,44 - 4,36 (m, 2H), 3,92 - 3,84 (m, 1H), 3,81 - 3,61 (m, 3H), 3,43 (d, J = 0,8 Гц, 3H), 2,06 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 2,00 - 1,90 (m, 1H), 1,84 (s, 1H), 1,49 (dd, J = 11,2, 6,5 Гц, 1H).
87		Приклад 35	513,3	(400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,44 (d, J = 45,4 Гц, 2H), 7,24 - 7,11 (m, 2H), 6,98 (dd, J = 8,6, 5,2 Гц, 2H), 6,85 (s, 2H), 5,39 (dd, J = 10,1, 3,5 Гц, 1H), 4,60 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,92 - 3,77 (m, 1H), 3,60 (td, J = 11,3, 6,7 Гц, 1H), 3,08 (d, J = 77,4 Гц, 6H), 2,09 - 1,97 (m, 1H), 1,91 (dd, J = 12,6, 6,3 Гц, 1H), 1,80 (s, 1H), 1,48 - 1,37 (m, 1H).

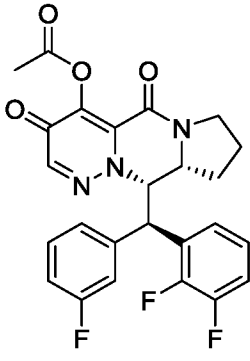
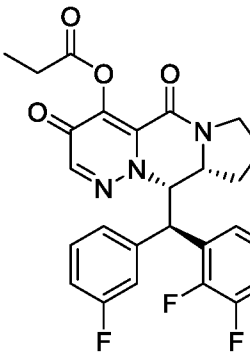
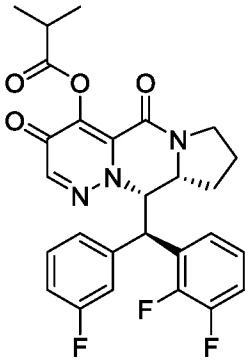
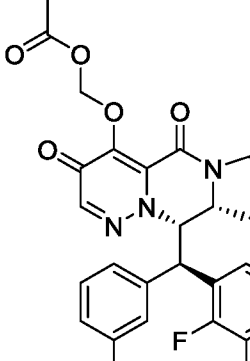
Пр. №	Структура	Отриманий відповідно до способу з:	Мас М+Н	1H ЯМР
88		Приклад 34	528,5	(400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,48 (s, 1H), 7,36 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 7,24 - 7,09 (m, 2H), 6,95 (dd, J = 8,4, 5,3 Гц, 2H), 6,84 (t, J = 8,3 Гц, 2H), 5,40 (dd, J = 9,9, 3,5 Гц, 1H), 5,01 (p, J = 6,3 Гц, 1H), 4,60 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,43 (dt, J = 10,3, 5,4 Гц, 1H), 3,93 - 3,79 (m, 1H), 3,63 (td, J = 11,4, 6,8 Гц, 1H), 2,04 (dt, J = 13,5, 6,9 Гц, 1H), 1,93 (dt, J = 12,5, 6,2 Гц, 1H), 1,83 (dd, J = 19,0, 11,0 Гц, 1H), 1,50 - 1,33 (m, 6H).
89		Приклад 32	558,3	(500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,48 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,42 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,20 (q, J = 8,3 Гц, 1H), 7,00 (dd, J = 8,3, 5,2 Гц, 2H), 6,88 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 6,03 - 5,86 (m, 2H), 5,38 (dd, J = 9,9, 3,3 Гц, 1H), 5,12 - 5,01 (m, 1H), 4,59 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,41 (td, J = 7,9, 6,3, 4,4 Гц, 1H), 3,91 - 3,80 (m, 1H), 3,64 (td, J = 11,4, 6,7 Гц, 1H), 2,04 (q, J = 6,4 Гц, 1H), 1,95 (dt, J = 12,8, 6,6 Гц, 1H), 1,83 (t, J = 9,8 Гц, 1H), 1,53 - 1,44 (m, 1H), 1,40 (dd, J = 9,3, 6,3 Гц, 6H).
90		Приклад 40	542,3	(500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,45 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,20 (q, J = 8,1 Гц, 1H), 6,99 (dd, J = 8,4, 5,0 Гц, 2H), 6,89 (t, J = 8,3 Гц, 2H), 5,52 - 5,36 (m, 1H), 4,62 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,94 - 3,82 (m, 1H), 3,63 (dt, J = 11,9, 5,8 Гц, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,06 (q, J = 5,7, 4,7 Гц, 1H), 1,95 (dt, J = 12,6, 6,2 Гц, 1H), 1,84 (dd, J = 20,3, 11,1 Гц, 1H), 1,48 (qd, J = 11,5, 6,5 Гц, 1H).

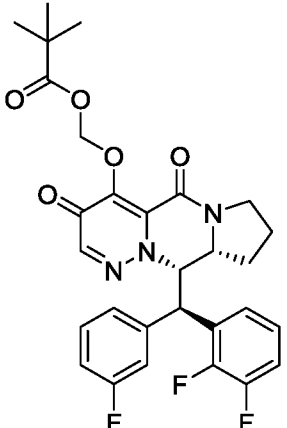
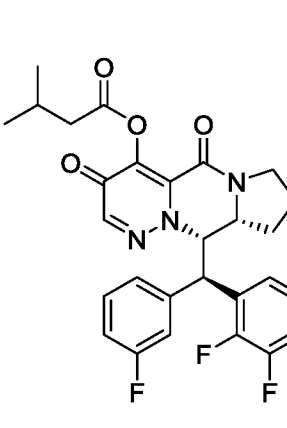
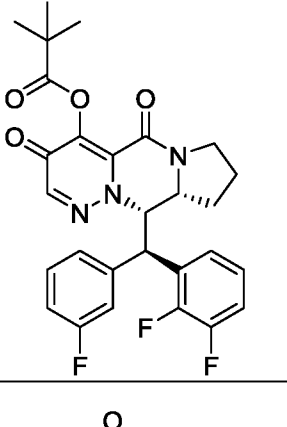
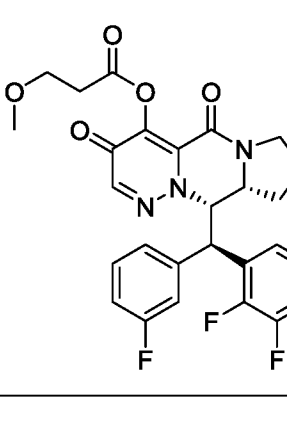
Пр. №	Структура	Отриманий відповідно до способу з:	Мас М+Н	1H ЯМР
91		Приклад 32	572,3	(500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,46 (s, 1H), 7,42 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 7,20 (q, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 - 6,97 (m, 2H), 6,88 (dd, J = 9,6, 7,5 Гц, 2H), 5,90 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 5,86 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 5,38 (dd, J = 10,0, 3,4 Гц, 1H), 4,59 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,41 (ddd, J = 10,1, 6,2, 3,3 Гц, 1H), 3,91 - 3,79 (m, 1H), 3,65 (td, J = 11,1, 6,7 Гц, 1H), 2,04 (dt, J = 13,1, 6,7 Гц, 1H), 1,94 (dt, J = 13,0, 6,5 Гц, 1H), 1,87 - 1,76 (m, 1H), 1,47 (qd, J = 11,6, 6,7 Гц, 1H).
92		Приклад 32	544,2	(500 МГц, ДМСО-d6) δ 7,86 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (q, J = 8,7 Гц, 1H), 7,37 (td, J = 8,0, 5,0 Гц, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,97 (d, J = 1,8 Гц, 2H), 5,82 - 5,73 (m, 2H), 5,64 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 4,58 - 4,47 (m, 2H), 4,20 (qq, J = 10,6, 7,1 Гц, 2H), 3,63 (dd, J = 11,8, 8,2 Гц, 1H), 3,52 (td, J = 11,1, 6,5 Гц, 1H), 1,90 (q, J = 6,2, 5,8 Гц, 2H), 1,72 (q, J = 10,3 Гц, 1H), 1,32 (dd, J = 11,2, 6,6 Гц, 1H), 1,28 (t, J = 7,1 Гц, 3H).
93		Приклад 31	526,2	(500 МГц, ДМСО-d6) δ 7,84 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,36 (td, J = 8,1, 5,1 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 7,3 Гц, 4H), 5,80 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,60 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,58 - 4,50 (m, 1H), 3,70 - 3,60 (m, 1H), 3,53 (dd, J = 10,9, 6,8 Гц, 1H), 2,45 (dd, J = 7,2, 4,2 Гц, 2H), 2,14 (dq, J = 13,3, 6,6 Гц, 1H), 1,89 (dt, J = 12,1, 5,9 Гц, 2H), 1,71 (s, 1H), 1,30 (qd, J = 11,4, 6,6 Гц, 1H), 1,04 (t, J = 6,4 Гц, 6H).

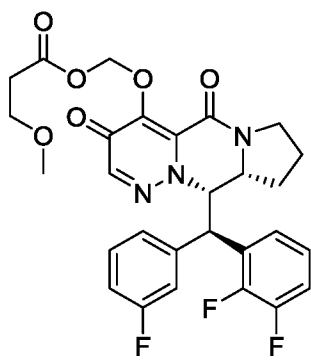
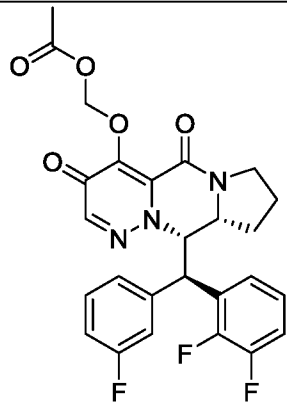
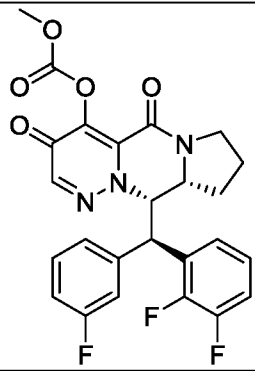
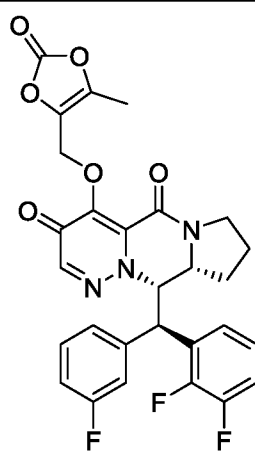
Пр. №	Структура	Отриманий відповідно до способу з:	Мас М+Н	1H ЯМР
94		Приклад 32	514,2	(500 МГц, Метанол-d4) δ 7,73 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,32 (dq, J = 31,2, 8,3 Гц, 2H), 7,04 (dd, J = 8,4, 5,2 Гц, 2H), 6,91 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 5,85 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 5,76 (dd, J = 9,8, 3,4 Гц, 1H), 5,69 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 4,67 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 4,54 (ddd, J = 10,3, 6,1, 3,2 Гц, 1H), 3,80 (dd, J = 12,3, 8,1 Гц, 1H), 3,64 (td, J = 11,2, 6,7 Гц, 1H), 2,03 (ddt, J = 19,8, 13,2, 5,4 Гц, 2H), 1,87 (ddq, J = 19,4, 12,4, 7,4 Гц, 1H), 1,51 (qd, J = 11,7, 6,9 Гц, 1H).
95		Приклад 30	530,5	(400 МГц, MeOD) δ ppm 7,73 (br t, J = 6,87 Гц, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,23 - 7,40 (m, 2 H) 7,09 - 7,20 (m, 1 H) 6,84 - 6,92 (m, 1 H) 6,69 -6,84 (m, 2 H) 5,72 - 5,86 (m, 2 H) 5,68 (d, J = 6,46 Гц, 1 H) 4,66 (d, J = 9,98 Гц, 1 H) 4,47 - 4,59 (m, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,73 - 3,81 (m, 1 H) 3,57 - 3,69 (m, 1 H) 1,93 - 2,09 (m, 2 H) 1,76 - 1,91 (m, 1 H) 1,39 - 1,53 (m, 1 H)
96		Приклад 35	513,5	(400 МГц, MeOD) δ ppm 7,72 (br s, 1 H) 7,55 (br s, 1 H) 7,23 - 7,40 (m, 2 H) 7,08 - 7,21 (m, 1 H) 6,87 (br t, J = 8,24 Гц, 1 H) 6,73 - 6,83(m, 2 H) 5,83 (br d, J = 7,92 Гц, 1 H) 4,69 (d, J = 10,17 Гц, 1 H) 4,56 (br s, 1 H) 3,75 - 3,84 (m, 1 H) 3,54 - 3,65 (m, 1 H) 3,13 (br s, 3H) 3,00 (br s, 3H) 2,01 (br d, J = 13,79 Гц, 2 H) 1,84 (br s, 1 H) 1,45 (br s, 1 H)
97		Приклад 34	544,3	(400 МГц, MeOD) δ ppm 7,72 (br t, J = 6,82 Гц, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,23 - 7,40 (m, 2 H) 7,07 - 7,20 (m, 1 H) 6,82 - 6,92 (m, 1 H) 6,72 -6,85 (m, 2 H) 5,83 (dd, J = 10,22, 3,42 Гц, 1 H) 4,68 (d, J = 10,27 Гц, 1 H) 4,54 - 4,62 (m, 1 H) 4,36 - 4,48 (m, 2 H) 3,76 - 3,85 (m, 1 H) 3,72 (t, J = 4,52 Гц, 2 H) 3,59 (td, J = 11,26, 6,97 Гц, 1 H) 3,42 (s, 3 H) 1,92 - 2,06 (m, 2 H) 1,75 - 1,89 (m, 1 H) 1,44 (qd, J = 11,66, 7,02 Гц, 1 H)

Пр. №	Структура	Отриманий відповідно до способу з:	Мас М+Н	¹ H ЯМР
98		Приклад 35	553,5	(400 МГц, MeOD) δ ppm 7,72 (br s, 1 H) 7,54 (br s, 1 H) 7,25 - 7,40 (m, 2 H) 7,10 - 7,21 (m, 1 H) 6,87 (br t, J = 7,68 Гц, 1 H) 6,75 - 6,83(m, 2 H) 5,84 (br s, 1 H) 4,69 (d, J = 10,22 Гц, 1 H) 4,56 (br s, 1 H) 3,73 - 3,85 (m, 1 H) 3,53 - 3,71 (m, 3 H) 3,48 (br s, 1 H) 2,01 (br d, J = 15,16 Гц, 2 H) 1,83 (br s, 1 H) 1,70 (br s, 5 H) 1,44 (br s, 1 H)
99		Приклад 32	574,5	(400 МГц, MeOD) δ ppm 7,73 (br t, J = 6,85 Гц, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,24 - 7,42 (m, 2 H) 7,10 - 7,22 (m, 1 H) 6,72 - 6,94 (m, 3 H) 5,76 - 5,86 (m, 2 H) 5,73 (d, J = 6,41 Гц, 1 H) 4,66 (d, J = 10,03 Гц, 1 H) 4,48 - 4,58 (m, 1 H) 4,23 - 4,44 (m, 2 H) 3,75 - 3,87 (m, 1 H) 3,52 - 3,72 (m, 3 H) 3,38 (s, 3 H) 1,92 - 2,07 (m, 2 H) 1,76 - 1,91 (m, 1 H) 1,44 (qd, J = 11,52, 6,97 Гц, 1 H)
100		Приклад 44	568,5	(400 МГц, MeOD) δ ppm 7,72 (br s, 1 H) 7,55 (br s, 1 H) 7,24 - 7,40 (m, 2 H) 7,09 - 7,20 (m, 1 H) 6,87 (br t, J = 8,02 Гц, 1 H) 6,73 - 6,82(m, 2 H) 5,82 (br s, 1 H) 4,69 (br d, J = 10,27 Гц, 1 H) 4,56 (br s, 1 H) 3,66 - 3,84 (m, 3 H) 3,44 - 3,66 (m, 3 H) 2,66 (br s, 4 H) 2,42 (s, 3 H) 1,93 - 2,08 (m, 2 H) 1,83 (br s, 1 H) 1,44 (br s, 1 H)
101		Приклад 36, стадія 2	543,5	(400 МГц, MeOD) δ ppm 7,73 (br t, J = 6,87 Гц, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,23 - 7,40 (m, 2 H) 7,09 - 7,21 (m, 1 H) 6,83 - 6,91 (m, 1 H) 6,73 - 6,83 (m, 2 H) 5,69 - 5,83 (m, 2 H) 5,63 (d, J = 6,41 Гц, 1 H) 4,66 (d, J = 9,83 Гц, 1 H) 4,52 (ddd, J = 9,89, 6,13, 3,45 Гц, 1 H) 3,70 - 3,80 (m, 1 H) 3,63 (td, J = 11,25, 6,80 Гц, 1 H) 2,91 (d, J = 7,14 Гц, 6 H) 2,01 (tt, J = 12,59, 6,36 Гц, 2 H) 1,76 - 1,92 (m, 1 H) 1,37 - 1,55 (m, 1 H)

Пр. №	Структура	Отриманий відповідно до способу з:	Мас М+Н	1H ЯМР
102		Приклад 44	636,4	<p>(400 МГц, MeOD) δ ppm 7,72 (br s, 1 H) 7,54 (br s, 1 H) 7,23 - 7,41 (m, 2 H) 7,08 - 7,23 (m, 1 H) 6,87 (br t, J = 7,75 Гц, 1 H) 6,80 (br d, J = 10,07 Гц, 2 H) 5,84 (br s, 1 H) 4,68 (br d, J = 10,27 Гц, 1 H) 4,56 (br s, 1 H) 4,30 (br s, 2 H) 3,74 - 3,88 (m, 1 H) 3,59 (br d, J = 6,31 Гц, 1 H) 3,10 (br d, J = 15,31 Гц, 1 H) 2,87 (br s, 4 H) 2,01 (br d, J = 15,41 Гц, 4 H) 1,67 - 1,67 (m, 1 H) 1,67 - 1,90 (m, 5 H) 1,57 (br s, 2 H) 1,44 (br s, 1 H)</p>
103		Приклад 34	528,2	<p>(500 МГц, ДМСО-d6) δ ppm 7,87 (br t, J = 6,98 Гц, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,35 - 7,48 (m, 2 H) 7,13 - 7,20 (m, 1 H) 7,00 (t, J = 8,29 Гц, 1 H) 6,73 - 6,79 (m, 2 H) 5,85 (dd, J = 10,17, 3,43 Гц, 1 H) 4,89 (dt, J = 12,38, 6,16 Гц, 1 H) 4,55 - 4,65 (m, 2 H) 3,63 - 3,69 (m, 1 H) 3,54 (td, J = 11,11, 6,86 Гц, 1 H) 2,56 (d, 6H) 1,85 - 1,93 (m, 2 H) 1,27 - 1,38 (m, 2 H)</p>
104		Приклад 42	616,3	<p>(500 МГц, ДМСО-d6) δ ppm 7,90 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49 - 7,33 (m, 2H), 7,17 (q, J = 7,8 Гц, 1H), 6,98 (td, J = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 6,80 (t, J = 10,1 Гц, 2H), 5,81 (dd, J = 10,0, 3,3 Гц, 1H), 5,68 (dd, J = 34,3, 6,5 Гц, 2H), 4,61 - 4,44 (m, 2H), 3,68 (s, 4H), 3,55 - 3,47 (m, 1H), 1,95 - 1,83 (m, 2H), 1,69 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 1,58 (d, J = 1,6 Гц, 6H), 1,33 - 1,20 (m, 1H).</p>

Пр. №	Структура	Отриманий відповідно до способу з:	Мас М+Н	1H ЯМР
105		Приклад 31	484,2	(500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,50 (s, 1H), 7,40 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 6,85 (t, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,44 (dd, J = 10,0, 3,5 Гц, 1H), 4,64 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,51 - 4,42 (m, 1H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 3,69 - 3,60 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,12 - 2,03 (m, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,90 - 1,78 (m, 1H), 1,55 - 1,43 (m, 1H).
106		Приклад 31	498,2	(500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,49 (s, 1H), 7,39 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,24 - 7,13 (m, 2H), 6,85 (t, 1H), 6,78 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,44 (dd, J = 10,0, 3,6 Гц, 1H), 4,64 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 4,50 - 4,41 (m, 1H), 3,91 - 3,82 (m, 1H), 3,69 - 3,59 (m, 1H), 2,75 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 2,11 - 2,02 (m, 1H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 1,89 - 1,77 (m, 1H), 1,54 - 1,42 (m, 1H), 1,33 - 1,26 (m, 3H).
107		Приклад 31	512,3	(500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,46 (s, 1H), 7,39 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,24 - 7,13 (m, 2H), 6,85 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 6,81 - 6,74 (m, 2H), 5,43 (dd, J = 10,2, 3,5 Гц, 1H), 4,65 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 4,50 - 4,41 (m, 1H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 3,69 - 3,60 (m, 1H), 2,96 (hept, J = 7,0 Гц, 1H), 2,06 (dt, J = 13,2, 7,0 Гц, 1H), 1,95 (dt, J = 12,6, 6,3 Гц, 1H), 1,89 - 1,77 (m, 1H), 1,52 - 1,44 (m, 1H), 1,40 (d, J = 7,0 Гц, 6H).
108		Приклад 32	542,3	(500 МГц, ДМСО-d6) δ 7,88 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49 - 7,34 (m, 2H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 7,04 - 6,95 (m, 1H), 6,79 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 5,86 - 5,73 (m, 2H), 5,64 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 4,63 - 4,40 (m, 2H), 3,68 - 3,47 (m, 2H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 1,99 - 1,82 (m, 2H), 1,77 - 1,61 (m, 1H), 1,38 - 1,20 (m, 1H), 1,12 (dd, J = 7,0, 1,7 Гц, 6H).

Пр. №	Структура	Отриманий відповідно до способу з:	Мас М+Н	1H ЯМР
109		Приклад 32	556,3	<p>(500 МГц, ДМСО-d6) δ 7,88 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49 – 7,34 (m, 2H), 7,26 – 7,15 (m, 1H), 6,99 (td, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,79 (t, J = 9,4 Гц, 2H), 5,85 – 5,75 (m, 2H), 5,66 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 4,58 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,48 (ddd, J = 9,9, 6,2, 3,3 Гц, 1H), 3,67 – 3,48 (m, 2H), 1,95 – 1,83 (m, 2H), 1,76 – 1,62 (m, 1H), 1,30 (ddt, J = 17,7, 12,9, 6,7 Гц, 1H), 1,15 (s, 9H).</p>
110		Приклад 31	526,3	<p>(500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,48 (s, 1H), 7,40 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 7,30 – 7,24 (m, 1H), 7,24 – 7,11 (m, 2H), 6,85 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 6,80 – 6,72 (m, 2H), 5,43 (dd, J = 10,0, 3,5 Гц, 1H), 4,64 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,49 – 4,41 (m, 1H), 3,86 (dd, J = 12,7, 8,5 Гц, 1H), 3,64 (td, J = 11,4, 6,8 Гц, 1H), 2,58 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 2,29 (hept, J = 6,7 Гц, 1H), 2,10 – 2,02 (m, 1H), 1,96 (dt, J = 12,0, 6,2 Гц, 1H), 1,89 – 1,77 (m, 1H), 1,54 – 1,43 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,5 Гц, 6H).</p>
111		Приклад 31	526,3	<p>(500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,43 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 – 7,25 (m, 1H), 7,21 (dt, J = 18,8, 9,3 Гц, 2H), 6,85 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 6,82 – 6,75 (m, 2H), 5,42 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 4,65 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 4,49 – 4,41 (m, 1H), 3,92 – 3,83 (m, 1H), 3,63 (td, J = 11,3, 6,8 Гц, 1H), 2,09 – 2,01 (m, 1H), 1,94 (dt, J = 12,4, 6,2 Гц, 1H), 1,88 – 1,76 (m, 1H), 1,51 – 1,40 (m, 10H).</p>
112		Приклад 31	528,3	<p>(500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,48 (s, 1H), 7,39 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 7,25 – 7,12 (m, 2H), 6,85 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 6,80 – 6,72 (m, 2H), 5,43 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 4,64 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,49 – 4,40 (m, 1H), 3,91 – 3,80 (m, 3H), 3,64 (td, J = 11,3, 6,7 Гц, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,01 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,07 (p, J = 6,8 Гц, 1H), 1,99 – 1,92 (m, 1H), 1,89 – 1,77 (m, 1H), 1,53 – 1,43 (m, 1H).</p>

Пр. №	Структура	Отриманий відповідно до способу з:	Мас М+Н	1H ЯМР
113		Приклад 41	558,3	(500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,47 (s, 1H), 7,41 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,22 - 7,12 (m, 2H), 6,83 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,74 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 5,97 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 5,83 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 5,37 (dd, J = 9,8, 3,4 Гц, 1H), 4,59 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,41 - 4,34 (m, 1H), 3,87 - 3,79 (m, 1H), 3,73 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 3,64 (td, J = 11,3, 6,7 Гц, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,73 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,94 (dt, J = 12,9, 6,5 Гц, 1H), 1,87 - 1,75 (m, 1H), 1,52 - 1,41 (m, 1H).
114		Приклад 32	514,3	(500 МГц, ДМСО-d6) δ 7,88 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49 - 7,34 (m, 2H), 7,26 - 7,15 (m, 1H), 6,99 (td, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,79 (t, J = 9,4 Гц, 2H), 5,85 - 5,75 (m, 2H), 5,66 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 4,58 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,48 (ddd, J = 9,9, 6,2, 3,3 Гц, 1H), 3,67 - 3,48 (m, 2H), 1,95 - 1,83 (m, 2H), 1,76 - 1,62 (m, 1H), 1,30 (ddt, J = 17,7, 12,9, 6,7 Гц, 1H), 1,15 (s, 9H).
115		Приклад 34	500,1	(500 МГц, ДМСО-d6) δ 7,87 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 - 7,33 (m, 2H), 7,23 - 7,14 (m, 1H), 7,05 - 6,95 (m, 1H), 6,77 - 6,72 (m, 2H), 5,86 (dd, J = 10,1, 3,5 Гц, 1H), 4,69 - 4,53 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,68 - 3,52 (m, 2H), 1,98 - 1,82 (m, 2H), 1,72 (s, 1H), 1,29 (dd, J = 18,7, 12,2 Гц, 1H).
116		Приклад 43	554,2	(400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,50 (s, 1H), 7,41 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 7,23 - 7,08 (m, 2H), 6,86 - 6,79 (m, 1H), 6,78 - 6,72 (m, 2H), 5,40 (dd, J = 9,6, 3,4 Гц, 1H), 5,19 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 5,14 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 4,60 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,38 (ddd, J = 10,0, 6,3, 3,3 Гц, 1H), 3,92 - 3,82 (m, 1H), 3,67 (td, J = 11,9, 6,7 Гц, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,06 (dt, J = 13,2, 6,7 Гц, 1H), 1,96 (dt, J = 13,4, 6,6 Гц, 1H), 1,91 - 1,77 (m, 1H), 1,53 - 1,43 (m, 1H).

Біологічні аналізи та дані

[00192] Активність сполуки відповідно до даного винаходу може бути оцінена за допомогою наступних методів *in vitro* та *in vivo*. При тестуванні у приведених у даному документі аналізах сполуки відповідно до даного винаходу демонструють інгібуючу ефективність у відповідності з Таблицею 2. У Таблиці 2, + означає ≥ 1 мкМ; ++ означає < 1 мкМ та $\geq 0,1$ мкМ; +++ означає $< 0,1$ мкМ.

Мінігеномні аналізи вірусу грипу (Аналіз РНП)

[00193] Для мінігеномних аналізів по гену-репортеру для вірусу грипу А клітини 293Т трансфікували експресійними векторами, що кодують білки PB2, PB1, PA, NP та репортерну плазмиду люциферази вірусу грипу А. Клітини висівали у середовище Ігла у модифікації Дульбекко (DMEM) без фенолового червоного, збагачене 10% інактивованої нагріванням ФБС (фетальною бичачою сироваткою), 1% піруватом натрію та 1% L-глутаміном (Cellgro, Manassas, VA). П'ять плазмід разом трансфікували реагентом для трансфекції Fugene 6 (Promega, Madison, WI) із співвідношенням ДНК (мкг): Fugene 6 (мкл) 1:3, у середовищі OptiMEM® (Gibco, Carlsbad, CA). Трансфекції проводили при щільності клітин $1,8 \times 10^4$ клітин/лунку у 384-лунковому форматі. Сполуки додавали через 2 години після трансфекції, та планшети інкубували при 37°C, 5% CO₂ впродовж 48 год. Після інкубації клітини лізували та вимірювали вироблення люциферази шляхом додавання Britelite Plus® (Perkin-Elmer, Waltham, MA). Для вимірювання токсичності для клітин до оброблених клітин додавали CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI) відповідно до інструкцій виробника.

Таблиця 2

Активність вибраних сполук у відношенні ряду штамів грипу з використанням аналізу РНП (RNP)

Приклад №	RNP_Alaska EC ₅₀ (мкМ)	RNP_CAL_ EC ₅₀ (мкМ)	RNP_Hubei EC ₅₀ (мкМ)
1	+++	+++	+++
2	++	++	++
3	+++	+++	+++
4	++	+++	+++
5	++	++	++
6	++	++	++
7	++	++	++
8	+++	+++	+++
9	++	++	+++
10	+++	+++	+++
11	+++	+++	+++
12	++	++	++
13	+	+	++
14	+++	+++	+++
15	+++	+++	+++
16	+++	+++	+++
17	++	++	+++
18	+++	+++	+++
19	+++	+++	+++
20	++	++	++
21	++	++	++
22	++	++	++
23	+	++	++
24	++	++	++
25	++	++	++
26	++	++	++
27	++	+++	+++
28	+++	+++	+++
29	++	++	++
30	+++	+++	+++

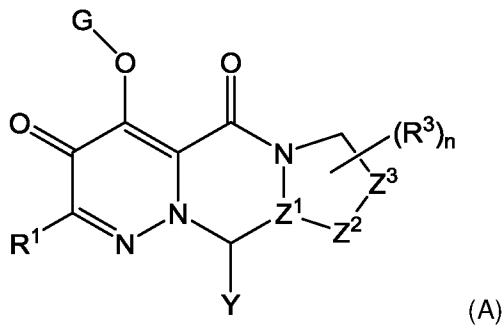
Приклад №	RNP_Alaska EC ₅₀ (мкМ)	RNP_CAL_ EC ₅₀ (мкМ)	RNP_Hubei EC ₅₀ (мкМ)
31	+++	+++	+++
32	+++	+++	+++
33	++	+++	+++
34	+++	+++	+++
35	+	+	+
36	+	+	+
38	+		+
39	+++	+++	+++
40	+++	+++	+++
41	+++		+++
42	++	++	++
43	+++	+++	+++
44	++	++	+++
45	+++	+++	+++
46	+		+
47	+		+
48	+++	+++	+++
49	+++	+++	+++
50	+++	+++	+++
51	+++	+++	+++
52	+++	+++	+++
53	+++	+++	+++
54	+++		+++
55	++	++	+++
56	++	++	+++
57	+++	+++	+++
58	+++	+++	+++
59	+++	+++	+++
60	+++	+++	+++
61	+++	+++	+++
62	+++	+++	+++
63	+++	+++	+++
64	+		+
65	+		+
66	+		+
67	+	+	+
68	+	+	+
69	+++	+++	+++
70	+++	+++	+++
71	++	++	++
72	+++	+++	+++
73	+++	+++	+++
74	+++	+++	+++
75	+++	+++	+++
76	+++	+++	+++
77	+++	+++	+++
80	+++	+++	+++
81	+		+
82	+++	+++	+++
83	+++	+++	+++
84	+++	+++	+++
85	+	++	++
86	+++	+++	+++
87	+		+
88	+++	+++	+++
89	+++		+++

Приклад №	RNP_Alaska EC ₅₀ (мкМ)	RNP_CAL_ EC ₅₀ (мкМ)	RNP_Hubei EC ₅₀ (мкМ)
90	+++		+++
91	+++		+++
92	+++	+++	+++
93	+++	+++	+++
95	+++	+++	+++
96	+	+	++
97	+++	+++	+++
98	+	+	+
99	+++	+++	+++
100	+	+	++
101	+		++
102	+	+	+
103	+++		+++
104	++	++	++
105	+++	+++	+++
106	+++	+++	+++
107	+++	+++	+++
108	+++	+++	+++
109	+++		+++
110	+++	+++	+++
111	+++		+++
112	+++	+++	+++
114	+++	+++	+++
115	+++	+++	+++
116	+++	+++	+++

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

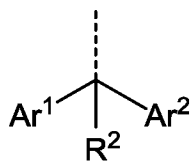
1. Сполука Формули (A)

5



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:
Y являє собою групу формули

10



де пунктирна лінія являє собою зв'язок, що з'єднує дану групу з Формулою (A);

15

G являє собою H або групу, вибрану з R⁰, -C(O)R⁰, -C(O)-OR⁰, -C(R^G)₂-O-C(O)R⁰, -C(R^G)₂-O-C(O)-OR⁰, -C(O)-N(R⁰)₂ та -C(R^G)₂-O-C(O)N(R⁰)₂,

де кожен R⁰ незалежно являє собою H або групу, вибрану з C₁-C₆алкілу, фенілу та 3-6-членного гетероциклічного кільця, що містить один або два гетероатоми, вибрані з N, O та S, як члени кільця; та кожен R⁰, який не являє собою H, необов'язково заміщений однією або

- двома групами, вибраними з галогену, CN, -OH, аміно, C₁₋₄алкілу, COOR, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₄галогеналкокси та 3-6-членного гетероциклічного кільця, що містить один або два гетероатоми, вибрані з N, O та S, як члени кільця, та необов'язково заміщеного однією або двома групами, вибраними з галогену, CN, -OH, оксо, аміно, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкілу та C₁₋₄галогеналкокси;
- 5 та кожен R^G незалежно вибраний з H та C₁₋₄алкілу;
R¹ являє собою H, галоген, CN або C₁₋₆алкіл, який необов'язково заміщений однією або двома групами, вибраними з галогену;
Z¹ являє собою CH, та Z² являє собою NR, O, S або CH₂;
- 10 Z³ являє собою CH₂, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- або CX₂, де X являє собою галоген;
R² вибраний з H, галогену, CN, C₁₋₄алкілу, необов'язково заміщеного не більше ніж трьома групами, незалежно вибраними з галогену, CN, C₁₋₄алкілу, -OR, C₁₋₄галогеналкокси, -NR₂ та C₁₋₄галогеналкілу;
n дорівнює 0;
- 15 кожен Ar¹ та Ar² являє собою феніл, та кожен Ar¹ та Ar² незалежно заміщений не більше ніж трьома групами, вибраними з галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси, C₂₋₄алкіну та CN; i
кожен R незалежно у кожному випадку являє собою H або C₁₋₄алкіл, необов'язково заміщений не більше ніж трьома групами, незалежно вибраними з галогену, OH, оксо, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси та C₁₋₄галогеналкілу;
- 20 за умови, що зазначена сполука не є сполукою, вибраною з наступних:
12-бензгідрил-4-гідрокси-7,8,9,10-тетрагідро-12H-дипіридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-діон;
12-(біс(3-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-7,8,9,10-тетрагідро-12H-дипіридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-діон;
12-(біс(4-хлорфеніл)метил)-4-гідрокси-7,8,9,10-тетрагідро-12H-дипіридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-діон;
12-(біс(3-хлорфеніл)метил)-4-гідрокси-7,8,9,10-тетрагідро-12H-дипіридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-діон;
12-(біс(4-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-7,8,9,10-тетрагідро-12H-дипіридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-діон;
13-бензгідрил-4-гідрокси-8,9,10,11-тетрагідро-7H,13H-піридазино[1',6':4,5][1,2,4]триазино[1,2-а][1,2]діазепін-3,5-діон;
13-(біс(3-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,10,11-тетрагідро-7H,13H-піридазино[1',6':4,5][1,2,4]триазино[1,2-а][1,2]діазепін-3,5-діон;
(R)-12-(біс(3-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-7,8,9,10-тетрагідро-12H-дипіридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-діон;
(S)-12-(біс(3-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-7,8,9,10-тетрагідро-12H-дипіридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-діон;
(9aR,10S)-10-бензгідрил-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон;
(9aR,10R)-10-бензгідрил-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон;
(9aS,10R)-10-бензгідрил-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон;
(9aS,10S)-10-бензгідрил-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон;
(9aR,10S)-10-((R)-(3-фторфеніл)(феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон;
(9aR,10R)-10-(біс(3-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон;
(9aR,10S)-10-(біс(3-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон;
(9aS,10R)-10-((S)-(3-хлорфеніл)(феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон;
(10aS,11R)-11-бензгідрил-4-гідрокси-7,8,10a,11-тетрагідро-10H-піридазино[1',6':4,5]піразино[2,1-c][1,4]оксазин-3,5-діон;
12-бензгідрил-7-гідрокси-3,4,12,12a-тетрагідро-2H-піридазино[1',6':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазин-6,8-діон;

((9aR,10S)-10-(біс(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилетилкарбонат;
 (((9aR,10S)-10-(біс(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилізопропілкарбонат;
 (((9aR,10S)-10-((R)-(4-фторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилметилкарбонат;
 (((9aR,10S)-10-(біс(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилпівалат;
 (S)-((12-(біс(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,7,8,9,10-гексагідро-12H-дипіридазино[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]триазин-4-іл)окси)метилметилкарбонат;
 (((9aR,10S)-10-(біс(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метил-L-валінат;
 (9aR,10S)-10-(біс(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілдиметилкарбамат;
 (((9aR,10S)-10-(біс(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилетил(метил)карбамат;
 метил-2-((((9aR,10S)-10-(біс(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)(етокси)фосфорил)окси)ацетат
 та

метил-2-((((9aR,10S)-10-(біс(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метокси)карбоніл)окси)-2-метилпропаноат;
 та фармацевтично прийнятних солей зазначених сполук.

2. Сполука за п. 1, у якій G являє собою H, або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука за п. 1, у якій G вибраний з R⁰, -C(O)R⁰, -C(O)-OR⁰, -C(R^G)₂-O-C(O)R⁰, -C(R^G)₂-O-C(O)-OR⁰, -C(O)-N(R⁰)₂ та -C(R^G)₂-O-C(O)N(R⁰)₂, де кожен R⁰ незалежно являє собою H або C₁-C₄алкіл, який необов'язково заміщений однією або двома групами, вибраними з галогену, CN, -OH, аміно, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₄галогеналкокси та 3-6-членного гетероциклічного кільця, що містить один або два гетероатоми, вибрані з N, O та S, як члени кільця, або її фармацевтично прийнятна сіль.

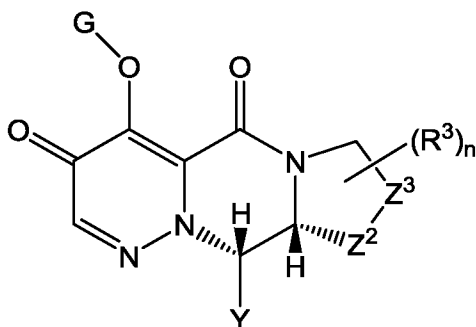
4. Сполука за п. 3, у якій G вибраний з R⁰, -C(O)R⁰, -C(O)-OR⁰, -C(R^G)₂-O-C(O)R⁰ та -C(R^G)₂-O-C(O)-OR⁰, де кожен R⁰ незалежно являє собою H або групу, вибрану з C₁-C₄алкілу, та кожен R^G являє собою H або C₁-C₄алкіл;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, у якій G вибраний з -C(O)R⁰, -C(O)-OR⁰, -CH₂-O-C(O)R⁰ та -CH₂-O-C(O)-OR⁰, де кожен R⁰ являє собою C₁-C₄алкіл;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

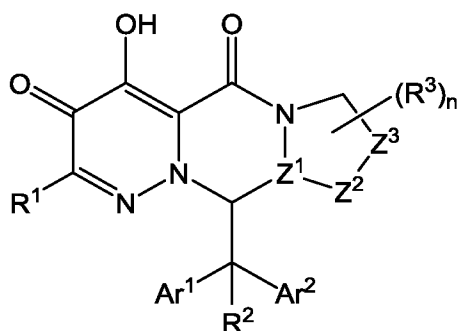
6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, що має формулу:



20 або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука за п. 6, у якій Z² являє собою CH₂, Z³ являє собою CH₂ або CX₂, де X являє собою галоген; або її фармацевтично прийнятна сіль.

8. Сполука за п. 1, що має формулу (I):



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R¹ являє собою H, галоген, CN або C₁-C₆алкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами, вибраними з галогену;

Z¹ являє собою CH, та Z² являє собою NR, O, S або CH₂;

Z³ являє собою CH₂, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- або CX₂, де X являє собою галоген;

R² вибраний з H, галогену, CN, C₁₋₄алкілу, необов'язково заміщеного не більше ніж трьома групами, незалежно вибраними з галогену, CN, C₁₋₄алкілу, -OR, C₁₋₄галогеналкокси, -NR₂ та C₁₋₄галогеналкілу;

n дорівнює 0; й

кожен Ar¹ та Ar² являє собою феніл, та кожен з них незалежно заміщений не більше ніж трьома групами, вибраними з галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси, C₂₋₄алкіну та CN.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Z¹ являє собою CH.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Z² являє собою CH₂.

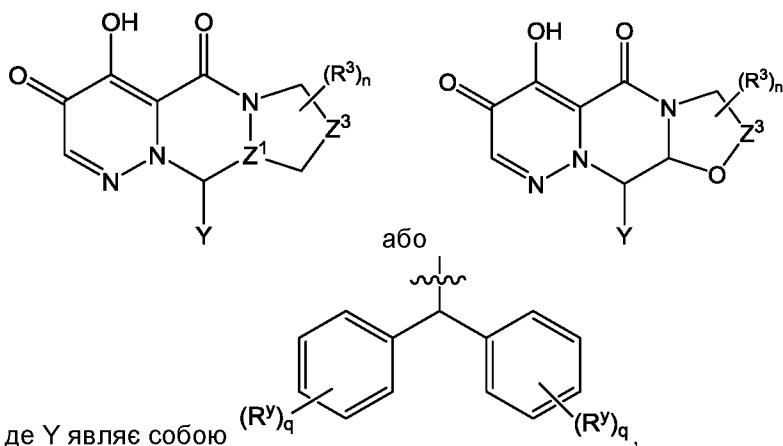
11. Сполука за будь-яким з пп. 1-6 або 8-10 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Z³ являє собою CH₂, -CH₂-CH₂- або CX₂, де X являє собою галоген.

12. Сполука за п. 11 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Z³ являє собою CH₂ або CX₂, де X являє собою галоген.

13. Сполука за будь-яким з пп. 1-5 або 8-12 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R¹ являє собою H.

14. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів або її фармацевтично прийнятна сіль, де R² являє собою H.

15. Сполука за будь-яким з пп. 1-14, що має формулу:



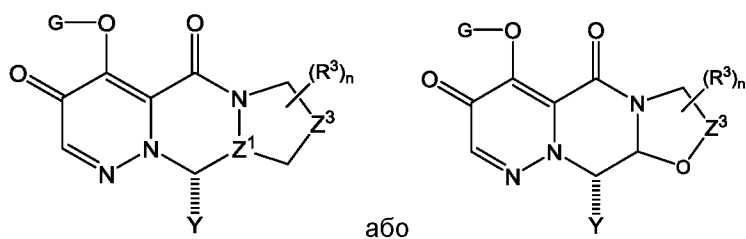
де Y являє собою

де кожен R^y незалежно вибраний з галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси, C₂₋₄алкіну та CN; та

кожен q незалежно дорівнює 1, 2 або 3;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

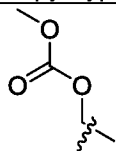
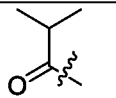
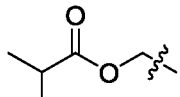
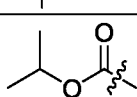

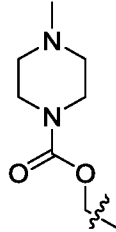
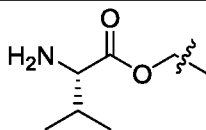

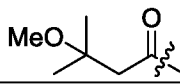
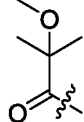
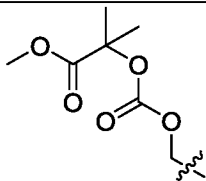
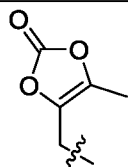
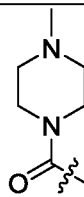
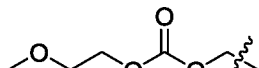
16. Сполука за будь-яким з пп. 1-14 або її фармацевтично прийнятна сіль, що має формулу

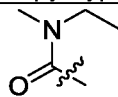
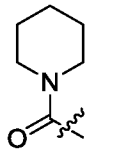
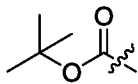
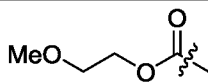
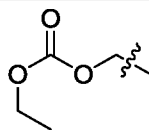
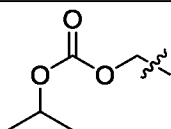
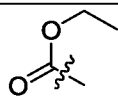
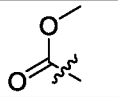
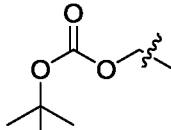
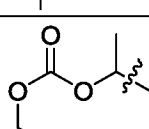
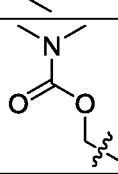
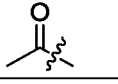
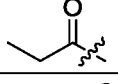
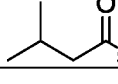
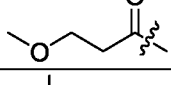
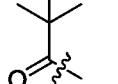


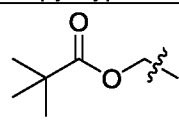
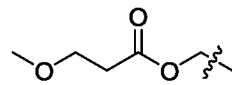
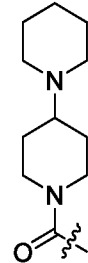
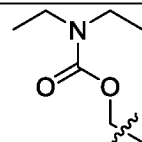
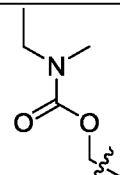
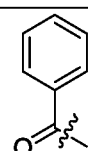
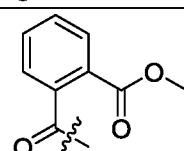
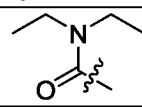
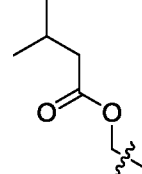
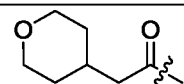
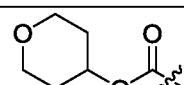
де Z^3 являє собою CH_2 або $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, або CX_2 , де X являє собою галоген.

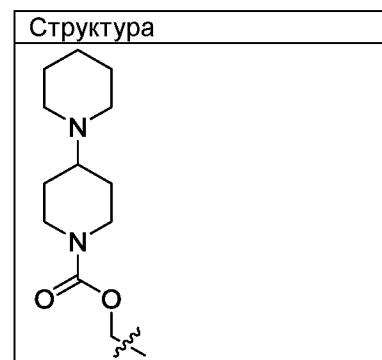
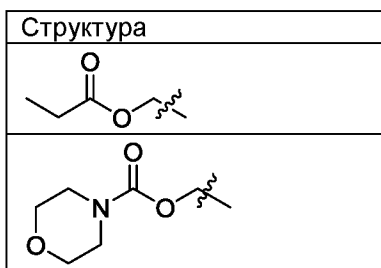
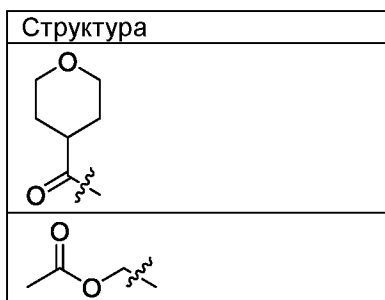
17. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів або її фармацевтично прийнятна сіль, де Ar^1 та Ar^2 необов'язково незалежно заміщені однією або трьома групами, незалежно вибраними з F, Cl та C_1 - C_4 алкілу.

18. Сполука за будь-яким з пп. 1, 3-7, 9-14, 16 та 17, у якій G вибраний з:

Структура















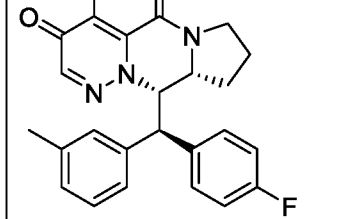
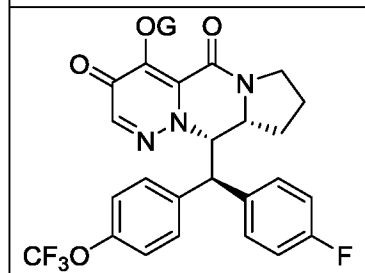
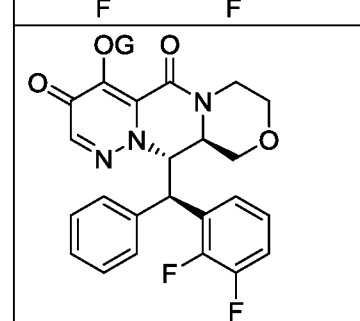
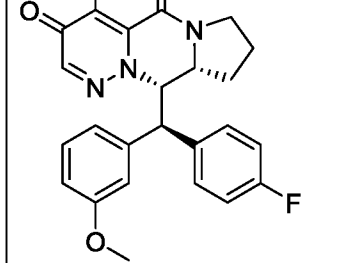
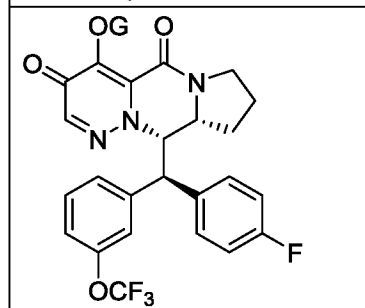
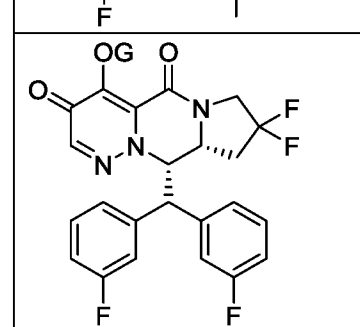
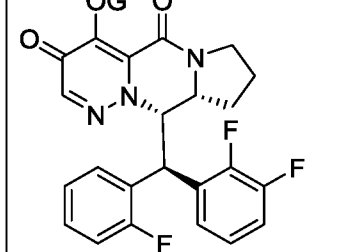
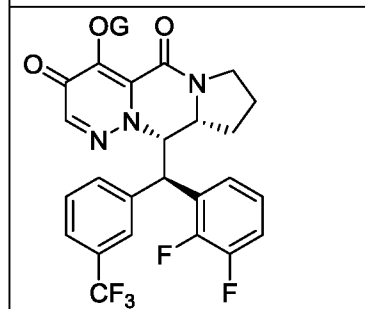
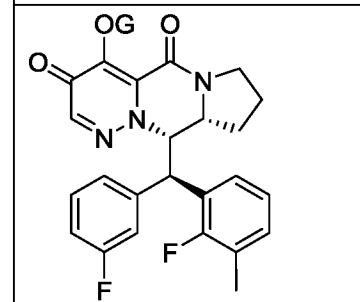
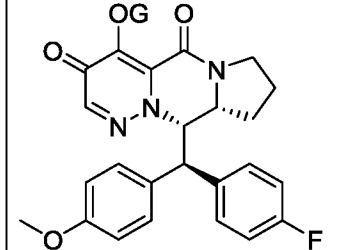
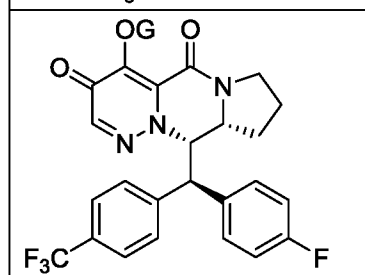
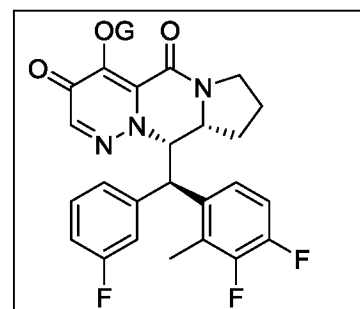
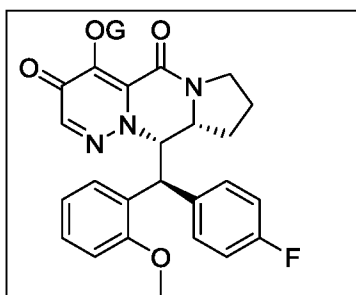
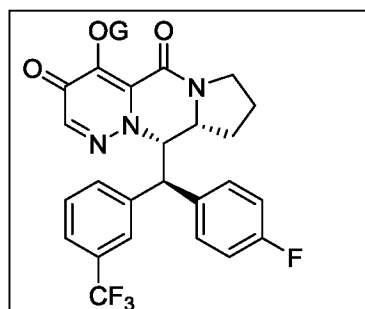
Структура

















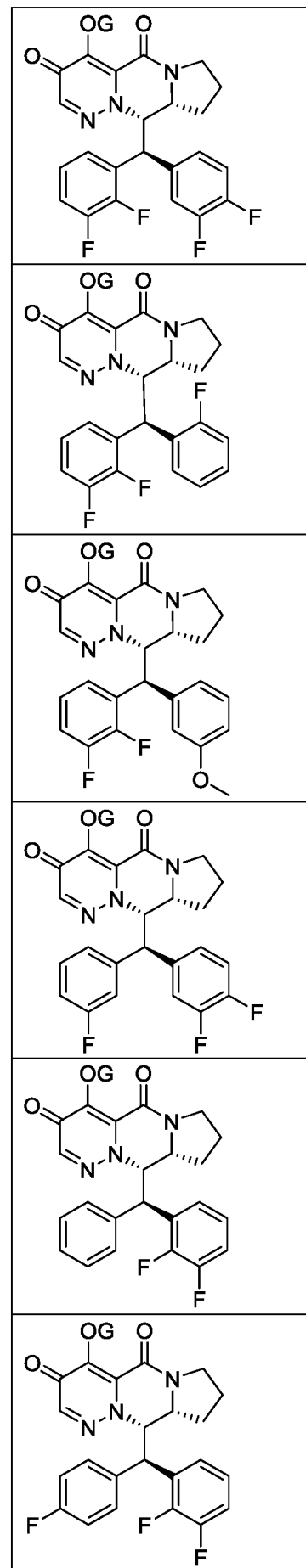
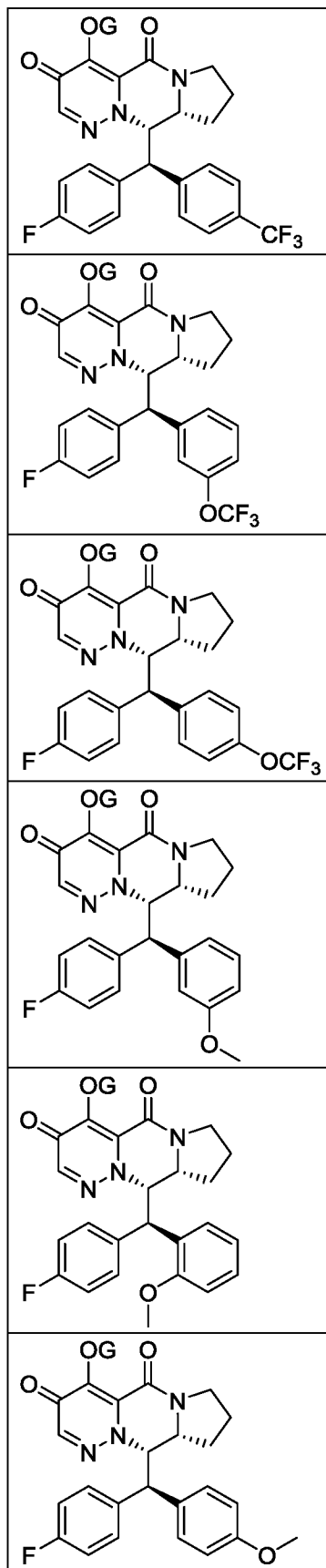
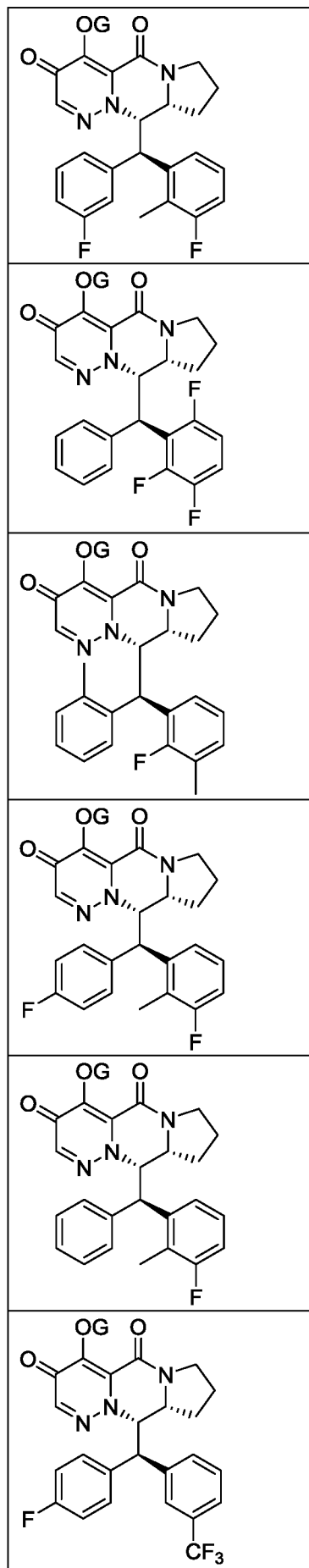
Структура












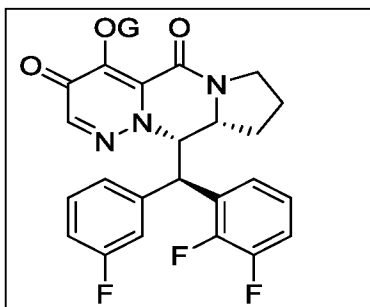


або її фармацевтично прийнятна сіль.

19. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де зазначена сполука має формулу, вибрану з:



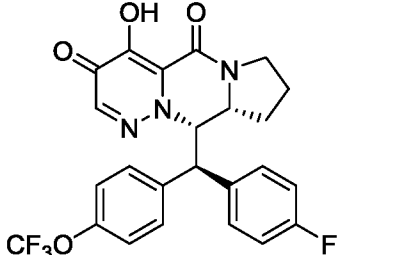
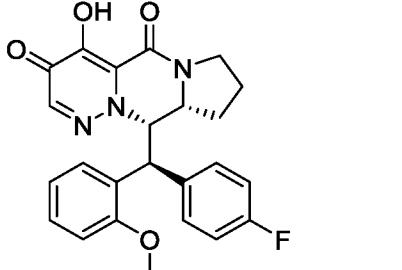
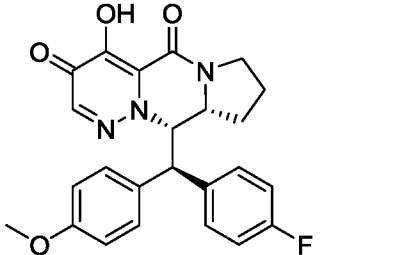
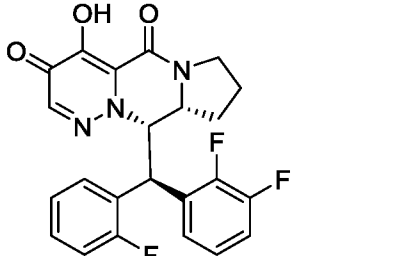
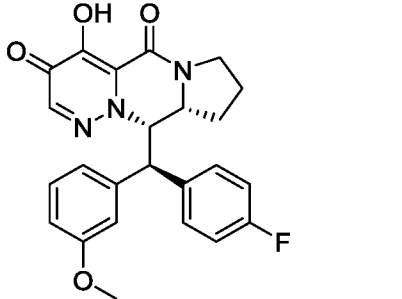
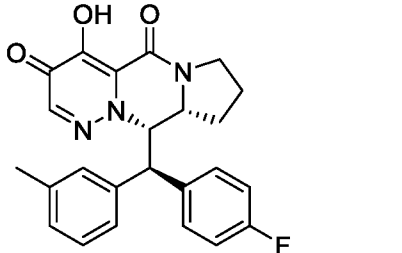


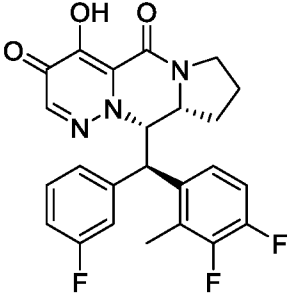
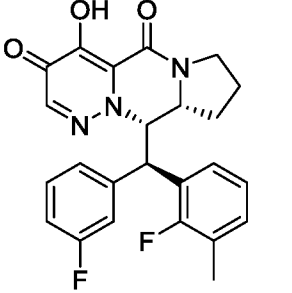
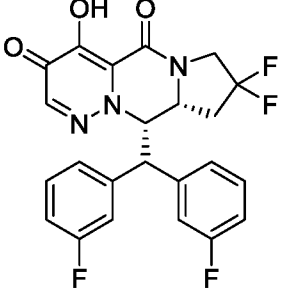
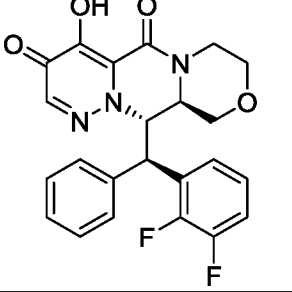
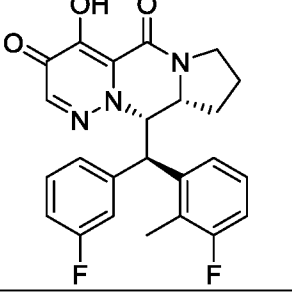
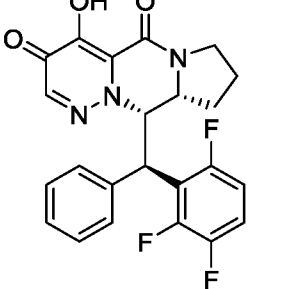


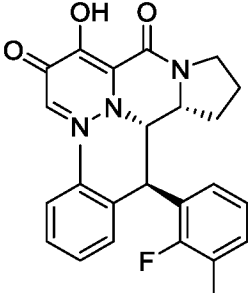
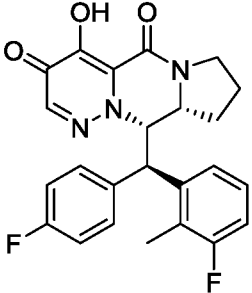
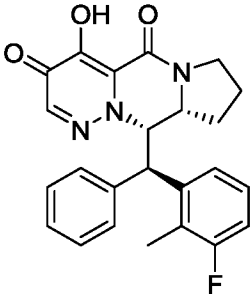
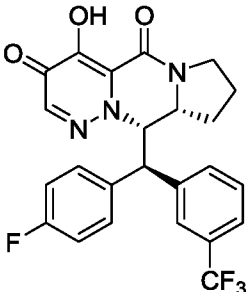
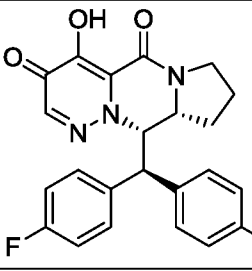
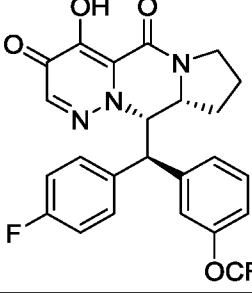
або її фармацевтично прийнятна сіль.

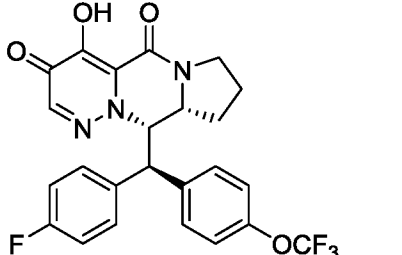
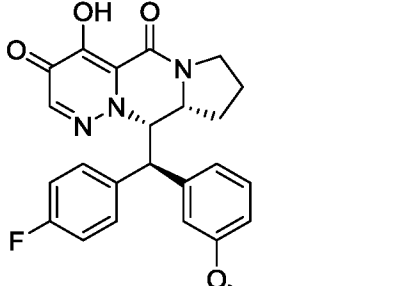
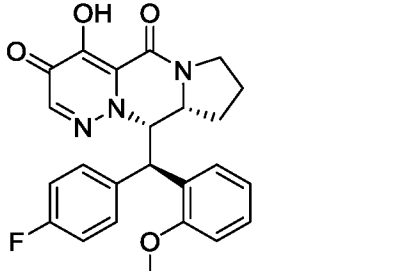
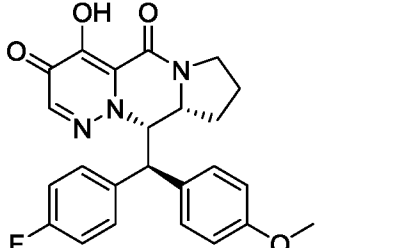
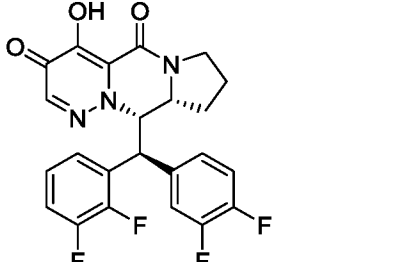
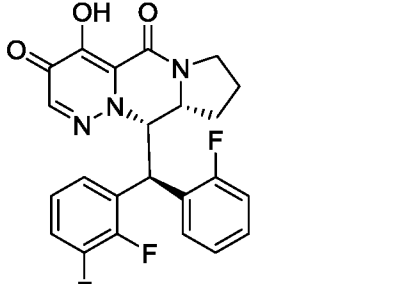
20. Сполука за п. 1, яка вибрана з:

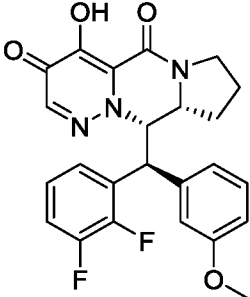
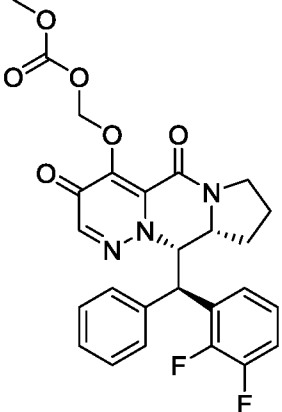
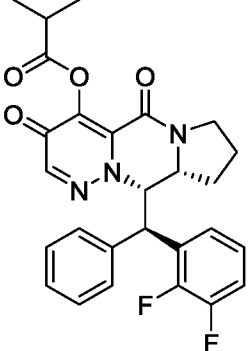
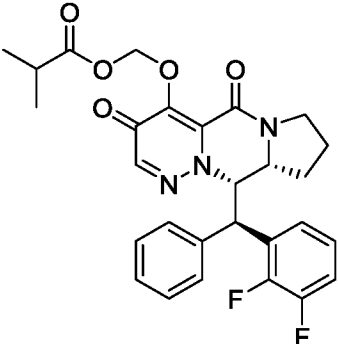
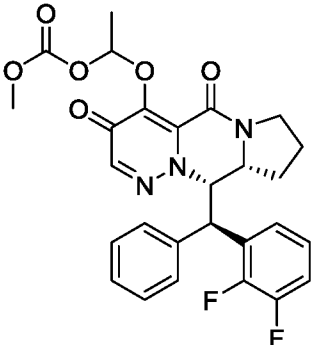
<p>The structure is identical to the one above, but the 2,3-difluorophenyl group is replaced by a 3-(trifluoromethyl)phenyl group.</p>	<p>(9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфеніл)(3-(трифторметил)феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9а,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-3,5-діон</p>
<p>The structure is identical to the one above, but the 3-(trifluoromethyl)phenyl group is replaced by a 4-(trifluoromethyl)phenyl group.</p>	<p>(9aR,10S)-10-((R)-(4-фторфеніл)(4-(трифторметил)феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9а,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-3,5-діон</p>
<p>The structure is identical to the one above, but the 3-(trifluoromethyl)phenyl group is replaced by a 2,3-difluorophenyl group.</p>	<p>(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-(трифторметил)феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9а,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-3,5-діон</p>
<p>The structure is identical to the one above, but the 3-(trifluoromethyl)phenyl group is replaced by a 3-(trifluoromethoxy)phenyl group.</p>	<p>(9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфеніл)(3-(трифторметокси)феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9а,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-3,5-діон</p>

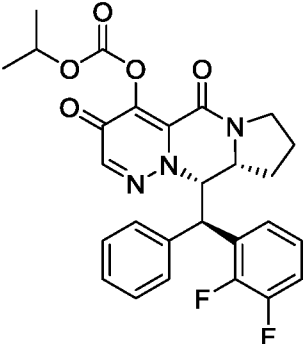
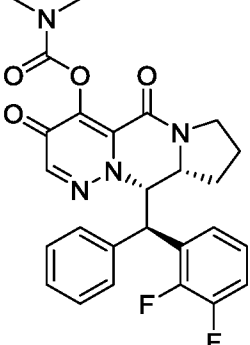
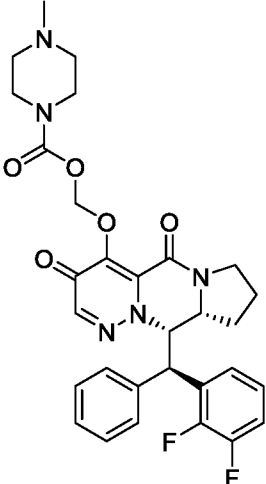
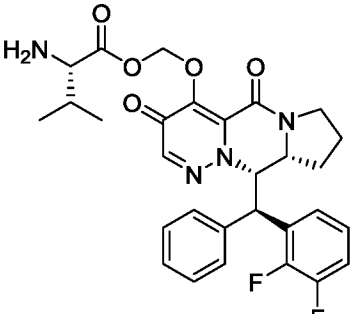
	<p>(9aR,10S)-10-((R)-(4-фторфеніл)(4-(трифторметокси)феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-3,5-діон</p>
	<p>(9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфеніл)(2-метоксифеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-3,5-діон</p>
	<p>(9aR,10S)-10-((R)-(4-фторфеніл)(4-метоксифеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-3,5-діон</p>
	<p>(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(2-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-3,5-діон</p>
	<p>(9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфеніл)(3-метоксифеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-3,5-діон</p>
	<p>(9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфеніл)(м-толіл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-3,5-діон</p>

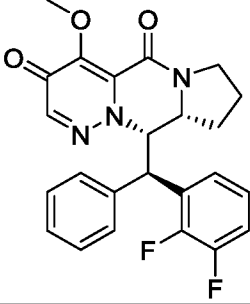
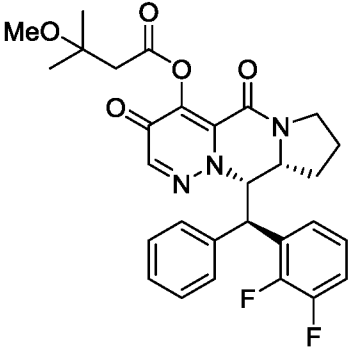
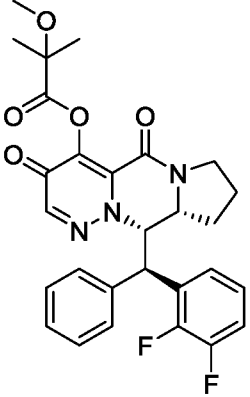
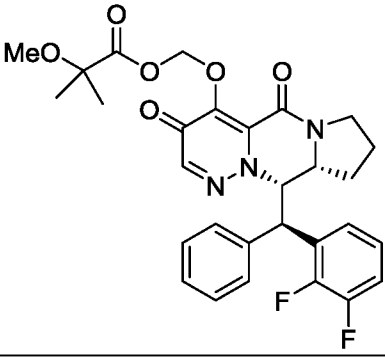
	<p>(9aR,10S)-10-((R)-(3,4-дифтор-2-метилфеніл)(3-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9а,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-3,5-діон</p>
	<p>(9aR,10S)-10-((R)-(2-фтор-3-метилфеніл)(3-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9а,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-3,5-діон</p>
	<p>(9aR,10S)-10-(біс(3-фторфеніл)метил)-8,8-дифтор-4-гідрокси-8,9,9а,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-3,5-діон</p>
	<p>(10aR,11S)-11-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-4-гідрокси-7,8,10а,11-тетрагідро-10Н-піридазино[1',6':4,5]піразино[2,1-с][1,4]оксазин-3,5-діон</p>
	<p>(9aR,10S)-10-((R)-(3-фтор-2-метилфеніл)(3-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9а,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-3,5-діон</p>
	<p>(9aR,10S)-4-гідрокси-10-((R)-феніл(2,3,6-трифторфеніл)метил)-8,9,9а,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-3,5-діон</p>

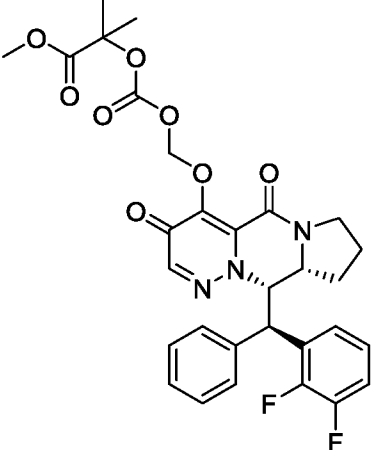
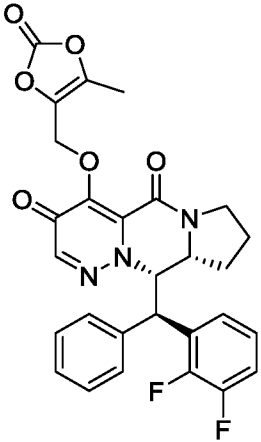
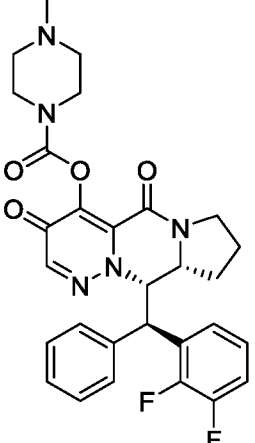
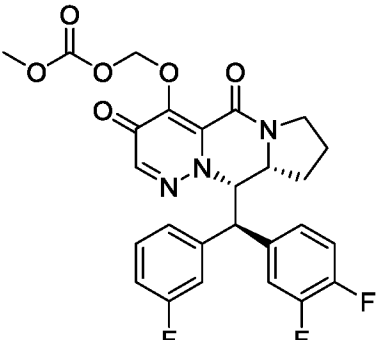
	<p>(9aR,10S)-10-((R)-(2-фтор-3-метилфеніл)(о-толіл)метил)-4-гідрокси-8,9,9а,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-3,5-діон</p>
	<p>(9aR,10S)-10-((R)-(3-фтор-2-метилфеніл)(4-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9а,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-3,5-діон</p>
	<p>(9aR,10S)-10-((R)-(3-фтор-2-метил-феніл)(феніл)метил)-4-(1-оксиданіл)-8,9,9а,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-3,5-діон</p>
	<p>(9aR,10S)-10-((R)-(4-фторфеніл)(3-(трифторметил)феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9а,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-3,5-діон</p>
	<p>(9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфеніл)(4-(трифторметил)феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9а,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-3,5-діон</p>
	<p>(9aR,10S)-10-((R)-(4-фторфеніл)(3-(трифторметокси)феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9а,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-3,5-діон</p>

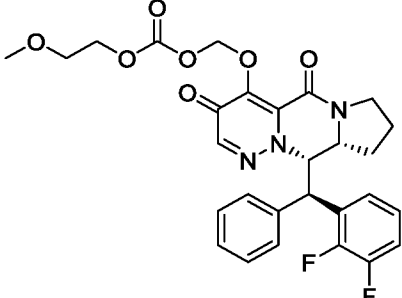
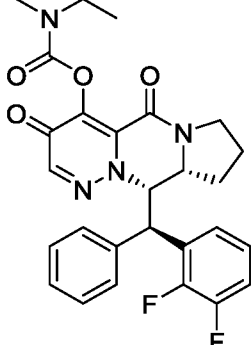
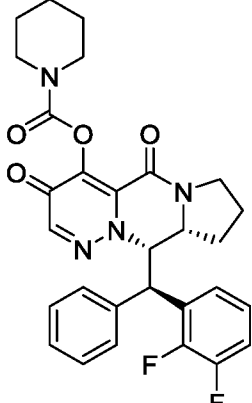
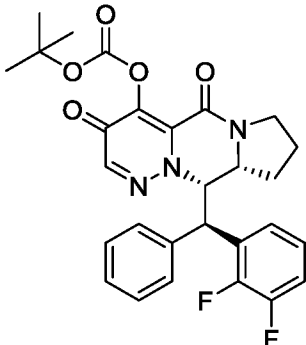
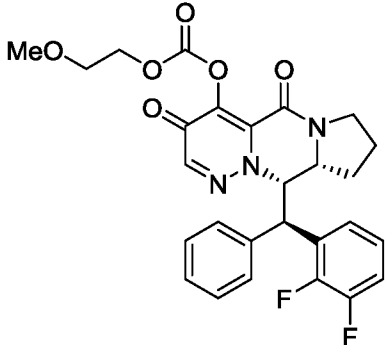
	<p>(9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфеніл)(4-(трифторметокси)феніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9а,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-3,5-діон</p>
	<p>(9aR,10S)-10-((R)-(4-фторфеніл)(3-метоксифеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9а,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-3,5-діон</p>
	<p>(9aR,10S)-10-((R)-(4-фторфеніл)(2-метоксифеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9а,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-3,5-діон</p>
	<p>(9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфеніл)(4-метоксифеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9а,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-3,5-діон</p>
	<p>(9aR,10S)-10-((S)-(2,3-дифторфеніл)(3,4-дифторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9а,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-3,5-діон</p>
	<p>(9aR,10S)-10-((S)-(2,3-дифторфеніл)(2-фторфеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9а,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-3,5-діон</p>

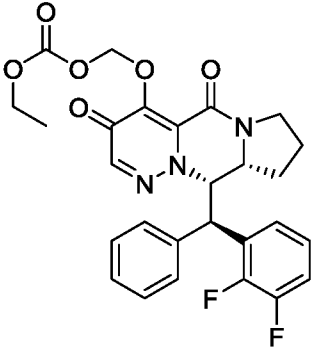
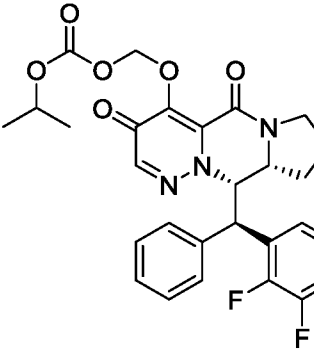
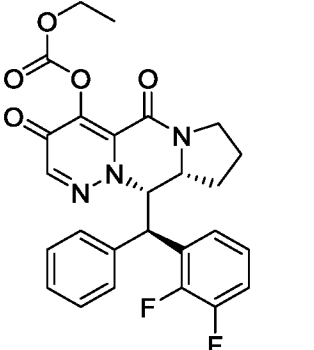
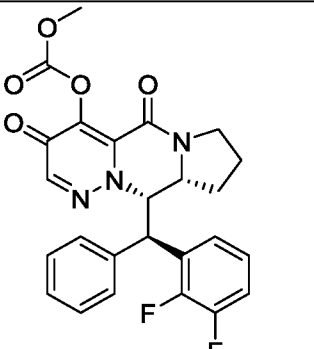
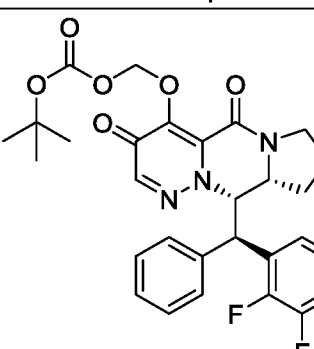
	<p>(9aR,10S)-10-((S)-(2,3-дифторфеніл)(3-метоксифеніл)метил)-4-гідрокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон</p>
	<p>метилкарбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>
	<p>ізобутират (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
	<p>ізобутират (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>
	<p>метилкарбонат 1-(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)етилу</p>

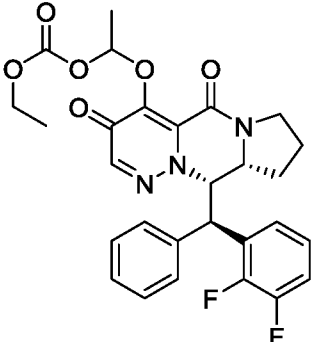
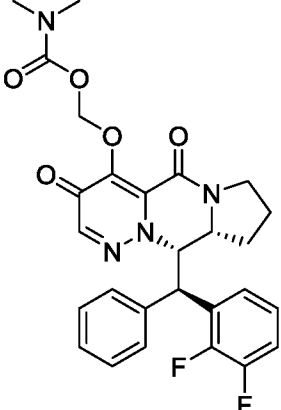
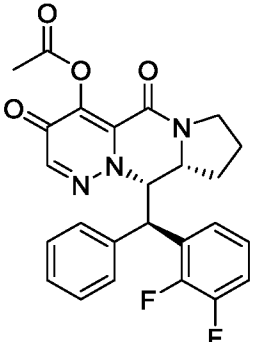
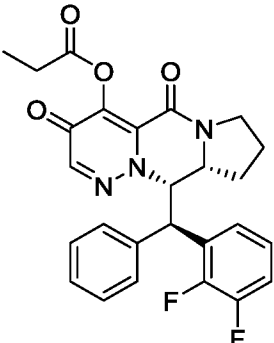
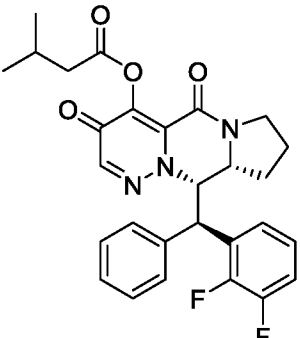
 <p>The structure shows a central bicyclic core consisting of a 6-membered pyridazine ring fused to a 5-membered pyrrolidine ring. The pyridazine ring has a carbonyl group at position 3 and a methoxy group at position 4. The pyrrolidine ring has a carbonyl group at position 2. A (1R,2S)-1-phenyl-2-(2,3-difluorophenyl)ethyl group is attached to the 5-position of the pyridazine ring. An isopropyl carbonate group is attached to the 4-position of the pyridazine ring.</p>	<p>ізопропілкарбонат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
 <p>The structure is identical to the first one, but the isopropyl carbonate group is replaced by a dimethyl carbamate group.</p>	<p>диметилкарбамат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
 <p>The structure is identical to the first one, but the isopropyl carbonate group is replaced by a 4-methylpiperazine-1-carboxylate group.</p>	<p>4-метилпіперазин-1-карбоксілат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>
 <p>The structure is identical to the first one, but the isopropyl carbonate group is replaced by an L-valinate group.</p>	<p>L-валінат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>

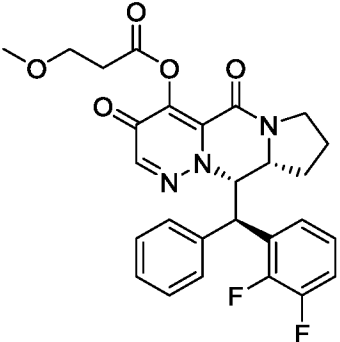
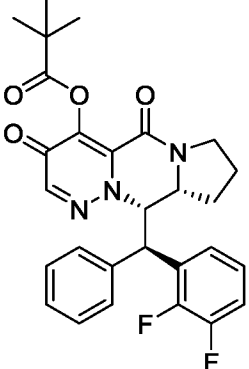
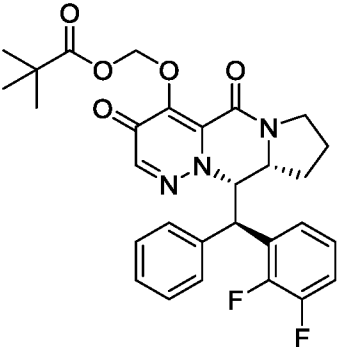
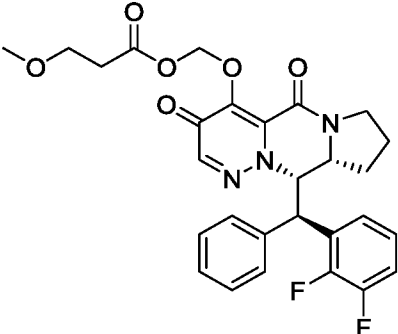
	<p>(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-4-метокси-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон</p>
	<p>3-метокси-3-метилбутаноат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
	<p>2-метокси-2-метилпропаноат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
	<p>2-метокси-2-метилпропаноат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>

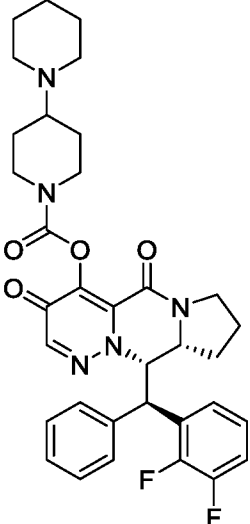
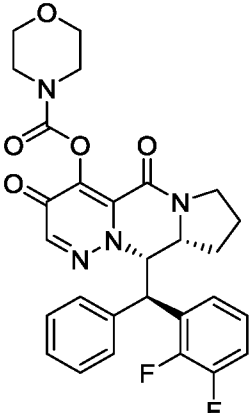
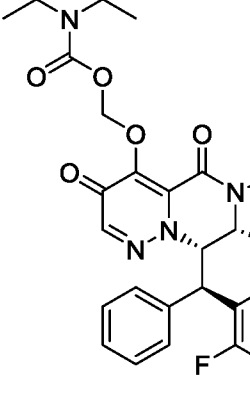
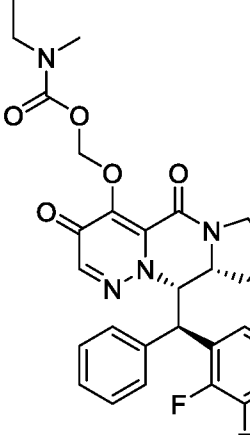
	<p>метил-2-((((((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-іл)окси)метокси)карбоніл)окси)-2-метилпропаноат</p>
	<p>(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-4-((5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метокси)-8,9,9a,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-3,5-діон</p>
	<p>4-метилпіперазин-1-карбоксилат ((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-ілу</p>
	<p>метилкарбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(3,4-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-в]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>

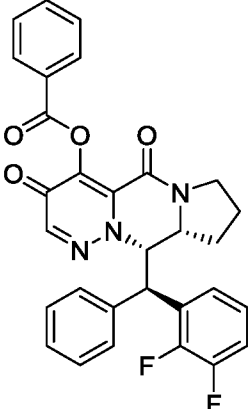
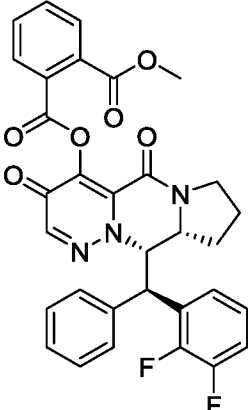
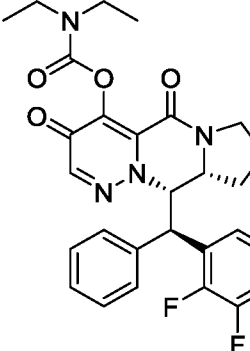
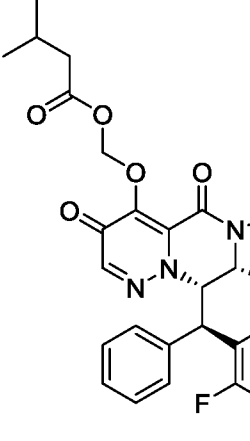
	<p>(2-метоксіетил)карбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>
	<p>етил(метил)карбамат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
	<p>піперидин-1-карбоксилат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
	<p>трет-бутил-((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)карбонат</p>
	<p>(2-метоксіетил)карбонат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>

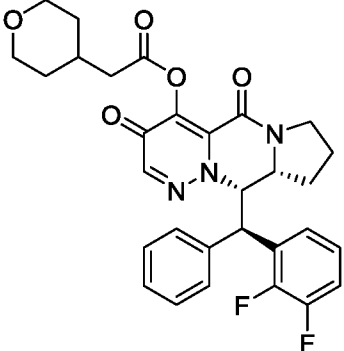
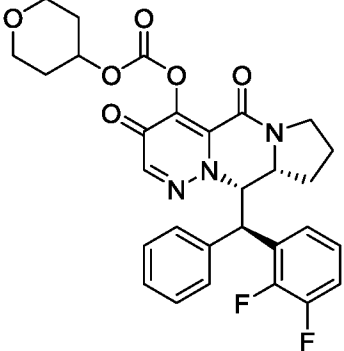
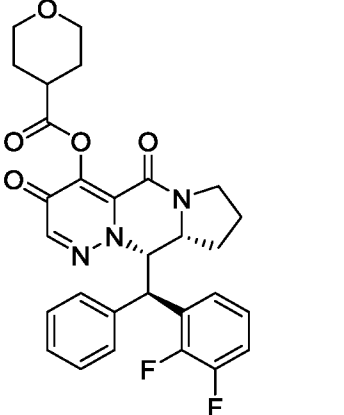
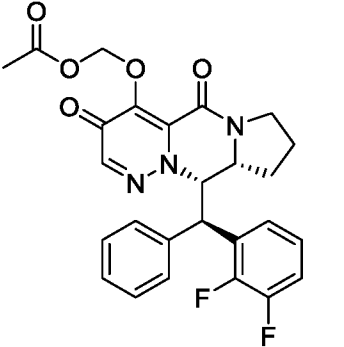
	<p>етилкарбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>
	<p>ізопропілкарбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>
	<p>етилкарбонат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
	<p>метилкарбонат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
	<p>трет-бутил-(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метил)карбонат</p>

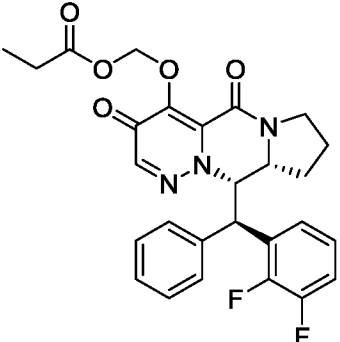
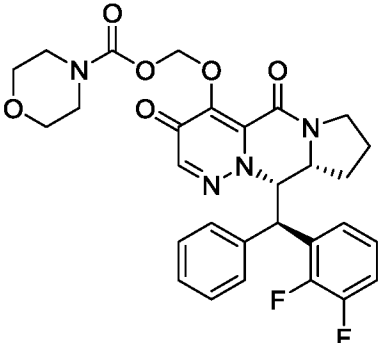
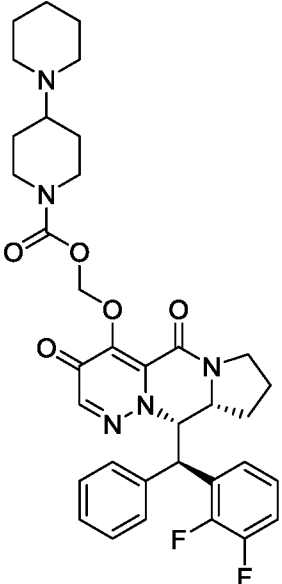
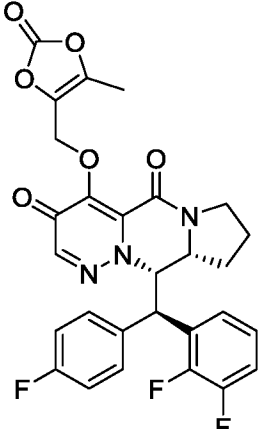
	<p>етилкарбонат 1-(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-4-іл)окси)етилу</p>
	<p>диметилкарбамат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>
	<p>ацетат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-4-ілу</p>
	<p>пропіонат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-4-ілу</p>
	<p>3-метилбутаноат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-б]піридазин-4-ілу</p>

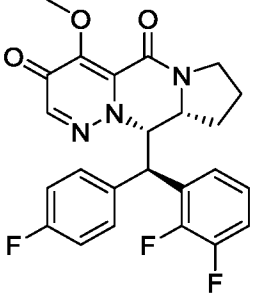
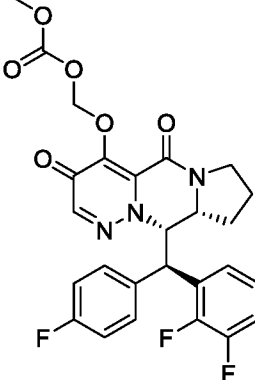
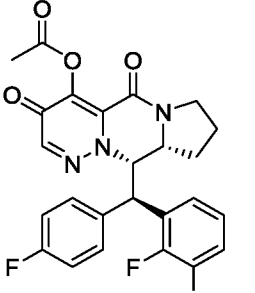
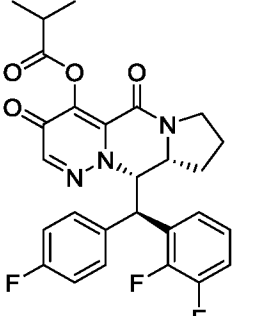
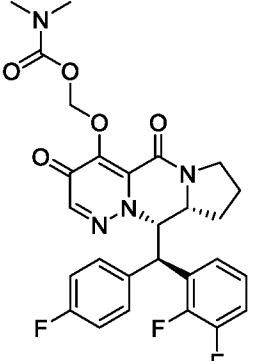
	<p>3-метоксипропаноат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
	<p>півалат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
	<p>(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу півалат</p>
	<p>3-метоксипропаноат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>

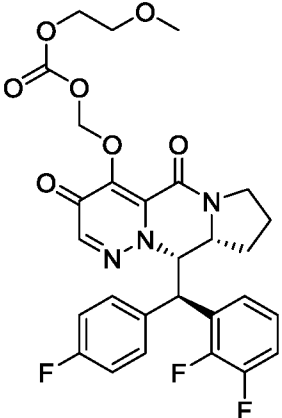
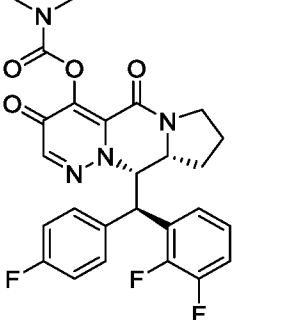
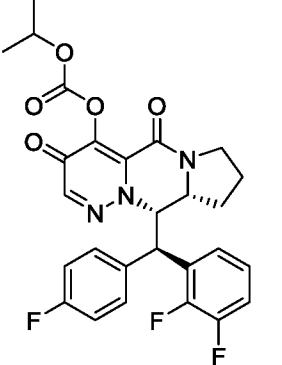
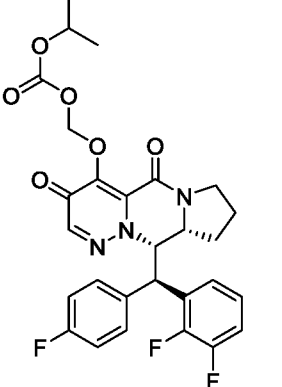
 <p>The structure shows a central bicyclic core consisting of a 6-membered ring fused to a 5-membered ring, both containing nitrogen atoms. This core is substituted with a phenyl ring, a 2,3-difluorophenyl ring, and a piperidine ring. A [1,4'-bipiperidin]-1'-yl group is attached to the core via an ester linkage.</p>	<p>[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
 <p>The structure is identical to the first one, but the piperidine ring is replaced by a morpholine ring.</p>	<p>морфолін-4-карбоксилат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
 <p>The structure is identical to the first one, but the ester group is a diethylcarbamate group.</p>	<p>діетилкарбамат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>
 <p>The structure is identical to the first one, but the ester group is an ethyl(methyl)carbamate group.</p>	<p>етил(метил)карбамат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>

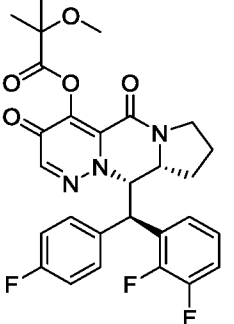
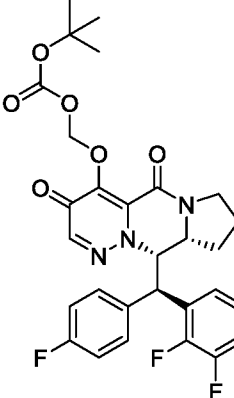
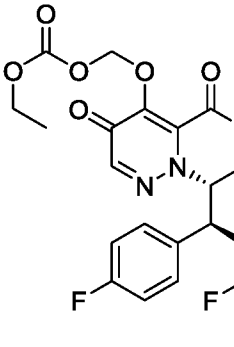
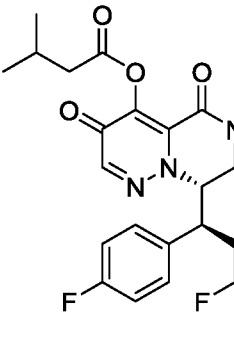
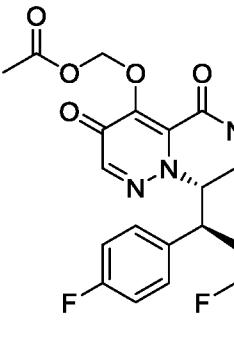
 <p>The structure shows a central bicyclic core consisting of a 3,5-difluorophenyl ring fused to a pyrrolidine ring, which is further fused to a pyridazine ring. A methyl group is attached to the pyridazine ring. The pyridazine ring is substituted with a benzoyloxy group (-O-C(=O)-C₆H₅) and a carbonyl group (=O).</p>	<p>бензоат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
 <p>The structure is identical to the first one, but the benzoyloxy group is replaced by a methyl phthalate group (-O-C(=O)-C₆H₄-C(=O)-OCH₃).</p>	<p>метилфталат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
 <p>The structure is identical to the first one, but the benzoyloxy group is replaced by a diethyl carbamate group (-O-C(=O)-N(CH₂CH₃)₂).</p>	<p>діетилкарбамат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
 <p>The structure is identical to the first one, but the benzoyloxy group is replaced by a 3-methylbutanoate group (-O-C(=O)-CH₂-CH₂-CH(CH₃)₂).</p>	<p>3-метилбутаноат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>

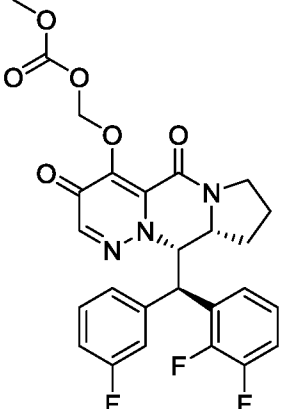
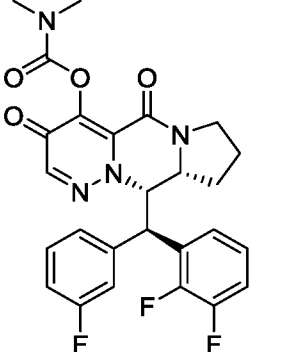
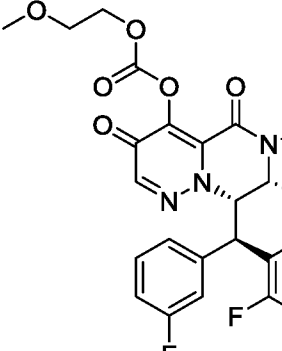
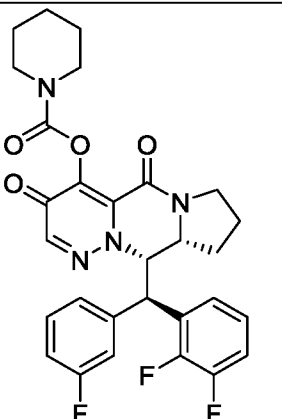
	<p>(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифтореніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-<i>b</i>]піридазин-4-іл 2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)ацетат</p>
	<p>(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)-(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-<i>b</i>]піридазин-4-ілу (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)карбонат</p>
	<p>тетрагідро-2Н-піран-4-карбоксилат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)-(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-<i>b</i>]піридазин-4-ілу</p>
	<p>ацетат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-<i>b</i>]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>

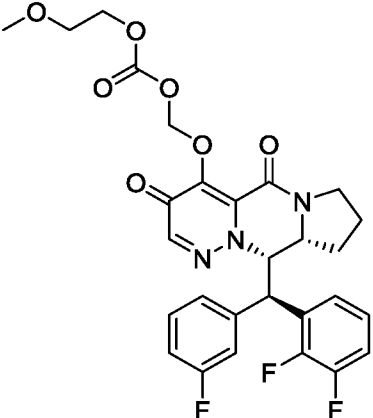
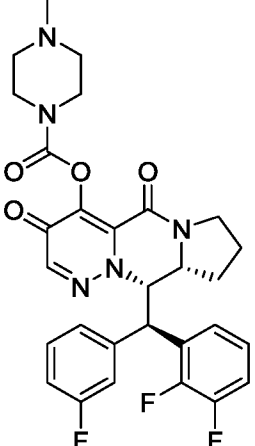
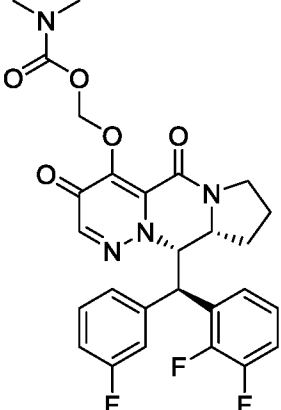
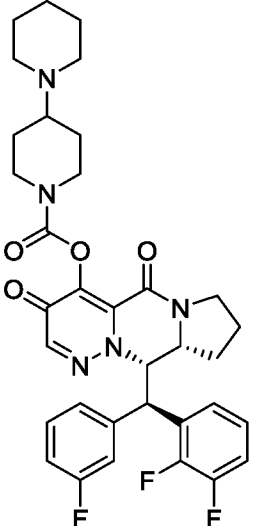
	<p>пропіонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>
	<p>морфолін-4-карбоксилат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>
	<p>[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)-(феніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>
	<p>(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(4-фторфеніл)метил)-4-((5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метокси)-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-3,5-діон</p>

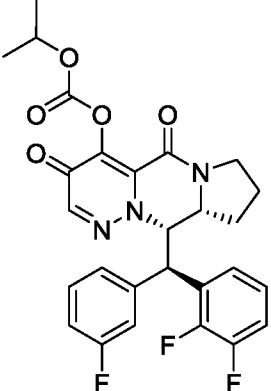
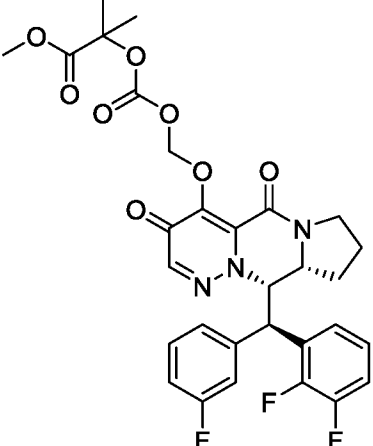
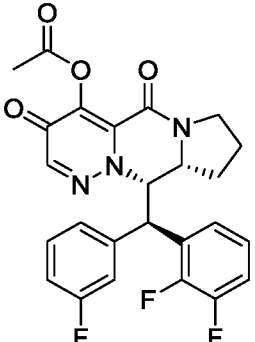
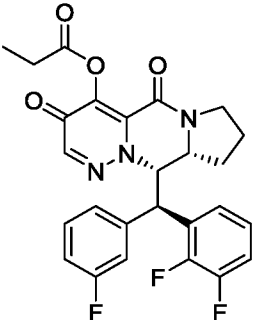
	<p>(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(4-фторфеніл)метил)-4-метокси-8,9,9а,10-тетрагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піридино[1,2-в]піридазин-3,5-діон</p>
	<p>метилкарбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піридино[1,2-в]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>
	<p>ацетат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піридино[1,2-в]піридазин-4-ілу</p>
	<p>ізобутират (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піридино[1,2-в]піридазин-4-ілу</p>
	<p>диметилкарбамат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагідро-7Н-піроло[1',2':4,5]піридино[1,2-в]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>

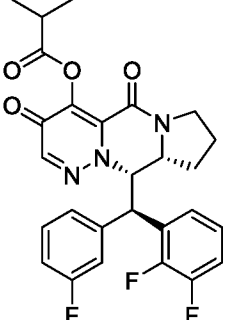
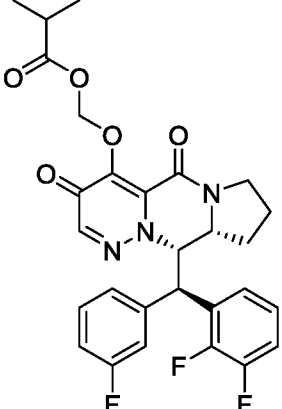
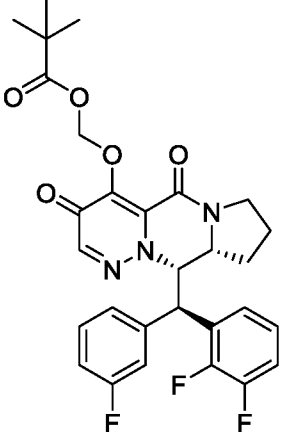
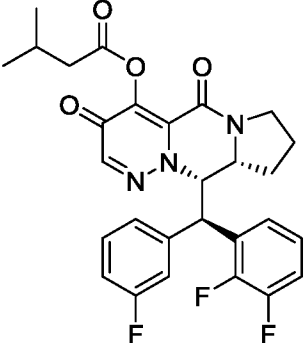
	<p>(2-метоксіетил)карбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(4-фторфеніл)-метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>
	<p>диметилкарбамат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
	<p>ізопропілкарбонат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
	<p>ізопропілкарбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>

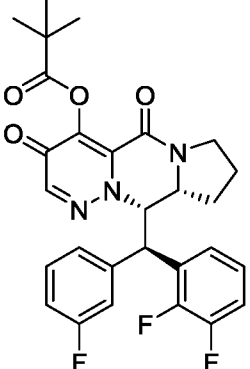
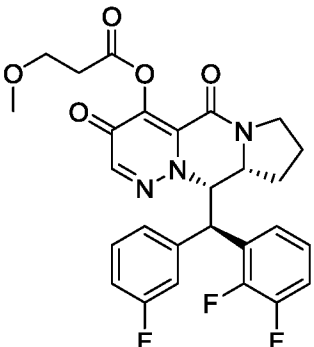
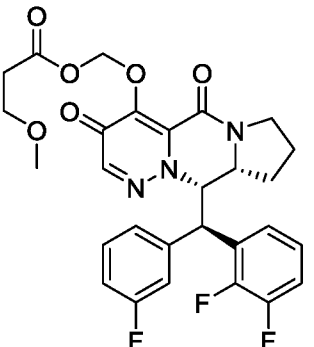
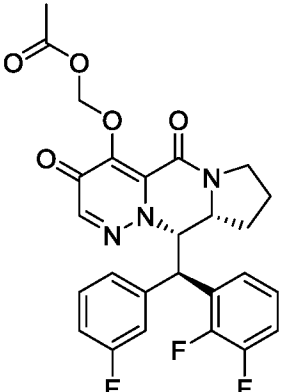
	<p>2-метокси-2-метилпропаноат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
	<p>трет-бутил(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метил)карбонат</p>
	<p>етилкарбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>
	<p>3-метилбутаноат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
	<p>ацетат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(4-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>

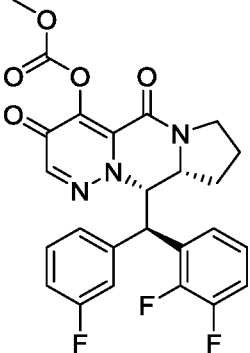
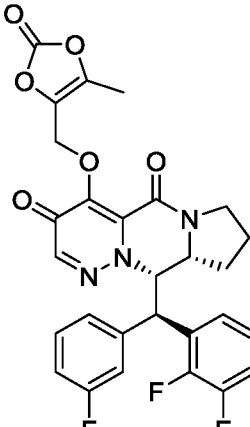
	<p>метилкарбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>
	<p>диметилкарбамат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
	<p>(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу (2-метоксіетил)карбонат</p>
	<p>піперидин-1-карбоксилат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)-метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>

	<p>(2-метоксіетил)карбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>
	<p>4-метилпіперазин-1-карбоксилат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
	<p>диметилкарбамат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>
	<p>(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл [1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат</p>

	<p>ізопропілкарбонат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
	<p>метил-2-((((((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метокси)карбоніл)окси)-2-метилпропаноат</p>
	<p>ацетат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
	<p>пропіонат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>

	<p>ізобутират (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
	<p>ізобутират (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>
	<p>півалат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>
	<p>3-метилбутаноат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>

	<p>півалат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
	<p>3-метоксипропаноат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
	<p>3-метоксипропаноат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>
	<p>ацетат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піразино[1,2-b]піридазин-4-іл)окси)метилу</p>

	<p>метилкарбонат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-3,5-діоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піридино[1,2-b]піридазин-4-ілу</p>
	<p>(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфеніл)(3-фторфеніл)метил)-4-((5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метокси)-8,9,9a,10-тетрагідро-7H-піроло[1',2':4,5]піридино[1,2-b]піридазин-3,5-діон</p>

або її фармацевтично прийнятна сіль.

21. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з попередніх пунктів або її фармацевтично прийнятну сіль та один або більше фармацевтично прийнятних носіїв.

5 22. Комбінація, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-20 або її фармацевтично прийнятної солі для інгібування ендонуклеазної функції в одного або більше вірусів грипу та один або більше терапевтично активних антивірусних спільно застосовуваних агентів.

10 23. Спосіб лікування грипу, що включає введення суб'єкту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-20 або її фармацевтично прийнятної солі.

24. Сполука за будь-яким з пп. 1-20 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування як лікарського засобу для лікування ортоміксовірусної інфекції у пацієнта, що потребує цього.

25. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-20 або її фармацевтично прийнятної солі для лікування грипу.

15 26. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-20 або її фармацевтично прийнятної солі для одержання лікарського засобу для лікування грипу.