

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202091696 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2021.01.27

(22) Дата подачи заявки  
2019.02.26

(51) Int. Cl. 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)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 10-(ДИ(ФЕНИЛ)МЕТИЛ)-4-ГИДРОКСИ-8,9,9a,10-ТЕТРАГИДРО-7Н-ПИРРОЛО[1',2':4,5]ПИРАЗИНО[1,2-Ь]ПИРИДАЗИН-3,5-ДИОНА И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ РЕПЛИКАЦИИ ОРТОМИКСОВИРУСА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА

(31) 62/636,378

(32) 2018.02.28

(33) US

(86) PCT/IB2019/051549

(87) WO 2019/166950 2019.09.06

(71) Заявитель:  
НОВАРТИС АГ (CH)

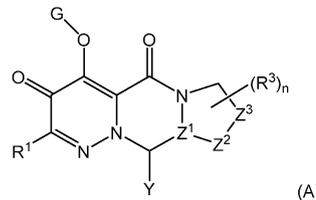
(72) Изобретатель:

Дофине Максим, Джаин Рама,  
Кёстер Деннис Кристофер, Мэннинг  
Джеймс Р., Маркс Ванесса, Пун  
Дэниел, Вань Лифэн, Ван Сяоцзин  
Майкл, Йифру Арегахегн, Чжао Цянь  
(US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к производным 10-(ди(фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-Ь]пиридазин-3,5-диона и родственным соединениям формулы (А) в качестве ингибиторов репликации ортомиксовируса для лечения гриппа.



Предпочтительным конкретным соединением является, например, (9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфенил)(3-(трифторметил)фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-Ь]пиридазин-3,5-дион (пример 1).

A1

202091696

202091696

A1

**ПРОИЗВОДНЫЕ 10-(ДИ(ФЕНИЛ)МЕТИЛ)-4-ГИДРОКСИ-8,9,9А,10-ТЕТРАГИДРО-7Н-ПИРРОЛО[1',2':4,5]ПИРАЗИНО[1,2-В]ПИРИДАЗИН-3,5-ДИОНА И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ РЕПЛИКАЦИИ ОРТОМИКСОВИРУСА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА**

**ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ**

**[001]** Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета на основании предварительной заявки на патент США № 62/636378, поданной 28 февраля 2018 года, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

**ОБЛАСТЬ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ**

**[002]** В настоящем изобретении предложены соединения, которые ингибируют репликацию ортомиксовируса, и их пролекарства, и, таким образом, указанные соединения и пролекарства подходят для применения для лечения вирусных инфекций, вызванных ортомиксовирусами. В настоящем изобретении дополнительно предложены фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и способы применения таких соединений для лечения или предотвращения вирусных инфекций, вызванных ортомиксовирусом.

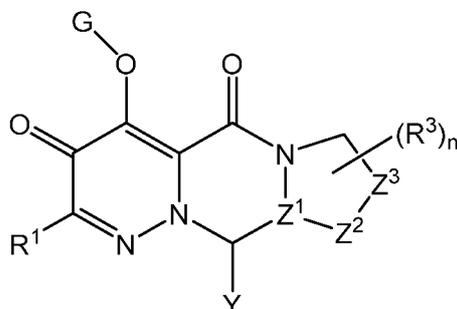
**УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

**[003]** Ортомиксовирусы обладают однонитевыми минус-нитевыми РНК-геномами и реплицируются в ядре инфицированных клеток, в связи с тем, что у них отсутствуют механизмы для генерации кэп-структуры для производства собственной мРНК. Члены семейства ортомиксовирусов имеют РНК-зависимую РНК-полимеразу с эндонуклеазной активностью, которая отщепляет фрагмент кэпированного 5'-конца клеточной мРНК; затем РНК-полимераза использует отщепленный фрагмент в качестве праймера для синтеза вирусной мРНК. Указанный процесс известен как кэп-снэтчинг (англ. cap-snatching). Указанную эндонуклеазу считают перспективной мишенью для разработки противовирусных средств, эффективных в отношении ортомиксовирусов. *ACS Med. Chem. Letters*, 2014, vol. 5, 61-64. Ингибиторы указанной эндонуклеазы раскрыты, например, в документах WO2015/038660, патенте США № 8987441, WO2010/147068 и заявках на патенты США №№ US2012/022251, US2013/0197219, US2014/256937 и US2015/0072982, в которых сообщается, что такие ингибиторы подходят для лечения инфекций, вызванных вирусом гриппа, у млекопитающих.

**[004]** Семейство ортомиксовирусов включает вирусы гриппа А, гриппа В и гриппа С, все из которых могут инфицировать человека, а также несколько других родов вирусов, которые в целом не инфицируют человека. Вирус гриппа А является самым заразным из указанных патогенов для человека и часто является основной причиной большинства сложных случаев гриппа во время сезонного гриппа. Согласно оценкам, вирус гриппа убивает порядка 40000 человек в год в США, несмотря на широкое использование вакцин для снижения числа случаев заболевания; таким образом, существует большая потребность в противовирусных терапевтических средствах, эффективных для лечения вируса гриппа, особенно вируса гриппа А. В настоящем изобретении предложены соединения, ингибирующие репликацию ортомиксовирусов, включая вирусы гриппа А, гриппа В и гриппа С. Без привязки к теории, полагают, что такие соединения достигают своего противовирусного эффекта путем ингибирования эндонуклеазной функции вирусной полимеразы. В связи с тем, что указанная эндонуклеаза является высококонсервативной для вирусов гриппа А (id.), указанные соединения особенно подходят для лечения вируса гриппа А.

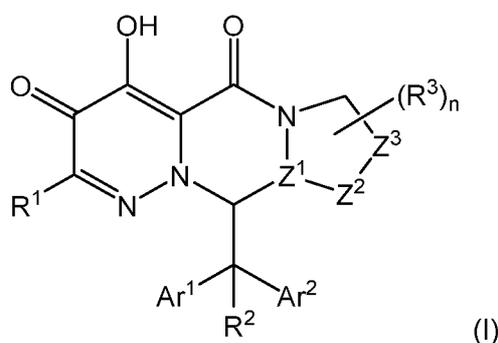
#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[005]** Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложено соединение формулы (A):



как описано далее в настоящем документе.

**[006]** Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложено соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^1$  представляет собой H, галоген, CN, COOR\*, -CONR\*<sub>2</sub> или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из -OR\* и -NR\*<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкила;

$R^*$  независимо в каждом случае представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, необязательно замещенный -OR или -NR<sub>2</sub>;

$Z^1$  представляет собой N, и  $Z^2$  представляет собой C(R)<sub>2</sub>;

или  $Z^1$  представляет собой CH, и  $Z^2$  представляет собой NR, O, S, или CH<sub>2</sub>;

$Z^3$  представляет собой CH<sub>2</sub>, Q, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -Q-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-Q-, -CH<sub>2</sub>-Q-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- или CX<sub>2</sub>, где X представляет собой галоген;

Q выбран из -NR-, O, S, SO и SO<sub>2</sub>;

$R^2$  выбран из H, галогена, CN, C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного не более чем тремя группами, независимо выбранными из галогена, CN, C<sub>1-4</sub> алкила, -OR, C<sub>1-4</sub> галогеналкокси, -NR<sub>2</sub> и C<sub>1-4</sub> галогеналкила;

каждый  $R^3$  представляет собой заместитель, необязательно присутствующий при любом атоме углерода кольца, содержащего  $Z^2$  и  $Z^3$ , и независимо выбран из -OR, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, C<sub>1-4</sub> галогеналкокси, оксо, CN, -NR<sub>2</sub>, и C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного не более чем тремя группами, независимо выбранными из галогена, CN, C<sub>1-4</sub> алкила, -OR, C<sub>1-4</sub> галогеналкокси, -NR<sub>2</sub> и C<sub>1-4</sub> галогеналкила;

n равен 0-2;

каждый Ar<sup>1</sup> и Ar<sup>2</sup> независимо представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, в качестве членов кольца, и каждый из них независимо замещен не более чем тремя группами, выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, C<sub>1-4</sub> алкокси, C<sub>1-4</sub> галогеналкокси, C<sub>2-4</sub> алкина и CN;

и Ar<sup>1</sup> и Ar<sup>2</sup> необязательно связаны друг с другом при помощи мостика, имеющего формулу -C(R<sup>L</sup>)<sub>2</sub>-L-, с образованием трициклической группы, в которой каждый Ar<sup>1</sup> и Ar<sup>2</sup> необязательно замещен не более чем тремя группами, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, C<sub>1-4</sub> алкокси, C<sub>1-4</sub> галогеналкокси, C<sub>2-4</sub> алкина и CN;

R независимо в каждом случае представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, необязательно замещенный не более чем тремя группами, независимо выбранными из галогена, OH, оксо, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> алкокси, C<sub>1-4</sub> галогеналкокси и C<sub>1-4</sub> галогеналкила;

L выбран из S, S=O, SO<sub>2</sub>, O, NR, C(R<sup>L</sup>)<sub>2</sub> и CF<sub>2</sub>; и

и каждый R<sup>L</sup> независимо представляет собой H или C<sub>1-2</sub> алкил;

как описано далее в настоящем документе.

**[007]** Настоящее изобретение включает указанные соединения, их фармацевтически приемлемые соли, а также композиции и комбинации, содержащие указанные соединения (включая фармацевтически приемлемые соли), и способы их применения, как описано далее в настоящем документе.

**[008]** Указанные соединения формулы (A) представляют собой ингибиторы эндонуклеазной функции вирусов гриппа, что показано при помощи данных, приведенных в настоящем документе, а также ингибируют репликацию вирусов гриппа. Соответственно, указанные соединения подходят для применения для лечения или предотвращения ортомиксовирусных инфекций у млекопитающих, подтвержденных таким инфекциям, и в частности подходят для лечения инфекций, вызванных вирусом гриппа, у человека. Также они подходят для ингибирования репликации ортомиксовирусов, включая вирусы гриппа, в клетках.

**[009]** Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение Формулы (A) в смеси по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным веществом, необязательно в смеси с двумя или более фармацевтически приемлемыми носителями или вспомогательными веществами. Указанные соединения могут применяться в виде фармацевтически приемлемых солей.

**[0010]** Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложен способ лечения субъекта, инфицированного вирусом гриппа А, В или С, причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения Формулы (A) или ее любых подвидов или видов, описанных в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение. Субъект может представлять собой млекопитающее и предпочтительно представляет собой человека, хотя соединения и способы согласно настоящему изобретению подходят для лечения других видов, подверженных инфицированию вирусами гриппа А, В и С, а также другими ортомиксовирусами. В настоящее изобретение включены соединения Формулы (A) и подродов Формулы (I), описанные в настоящем документе, и все стереоизомеры (включая диастереоизомеры и энантиомеры), за исключением случаев, когда явным образом описан конкретный изомер, а также таутомеры и изотопно обогащенные формы указанных соединений (включая замещенные дейтерием), а также фармацевтически приемлемые соли указанных соединений. Соединения согласно настоящему изобретению также включают полиморфы соединения Формулы (A) (или ее подформулы) и их соли.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[0011]** Применяются следующие определения, если явно не предусмотрено иное:

**[0012]** В контексте настоящего документа термин «галоген» относится к фтору, брому, хлору или йоду, в частности, он обычно относится к фтору или хлору, когда они присоединены к алкильной группе, и дополнительно включает бром или йод, когда он присутствует при арильной или гетероарильной группе.

**[0013]** В контексте настоящего документа, если не указано иное, термин «гетероатом» относится к атому азота (N), кислорода (O) или серы (S).

**[0014]** В контексте настоящего документа термин «алкил» относится к полностью насыщенному разветвленному или неразветвленному углеводородному фрагменту, имеющему до 10 атомов углерода. Если не указано иное, алкил относится к углеводородным фрагментам, имеющим от 1 до 6 атомов углерода. Типичные примеры алкила включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, 3-метилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,3-диметилпентил, н-гептил, н-октил, н-нонил, н-децил и подобные. Замещенный алкил представляет собой алкильную группу, содержащую один или более заместителей вместо водорода, например, один, два или три заместителя, вплоть до количества атомов водорода, присутствующих в незамещенной алкильной группе. Подходящие заместители для алкильных групп, если не указано иное, могут быть выбраны из галогена, CN, оксо, гидроксид, C<sub>1-4</sub> алкокси, замещенного или незамещенного C<sub>3-6</sub> циклоалкила, замещенного или незамещенного фенила, амино, (C<sub>1-4</sub> алкил)амино, ди(C<sub>1-4</sub> алкил)амино, C<sub>1-4</sub> алкилтио, C<sub>1-4</sub> алкилсульфонила, -C(=O)-C<sub>1-4</sub> алкила, COOH, COO(C<sub>1-4</sub> алкил), -O(C=O)-C<sub>1-4</sub> алкила, -NHC(=O)C<sub>1-4</sub> алкила и -NHC(=O)OC<sub>1-4</sub> алкила, где заместители для замещенного циклоалкила или фенила представляют собой до трех групп, выбранных из Me, Et, -OMe, -OEt, CF<sub>3</sub>, галогена, CN, OH и NH<sub>2</sub>.

**[0015]** В контексте настоящего документа термин «алкилен» относится к двухвалентной алкильной группе, имеющей от 1 до 10 атомов углерода, и две открытые валентности для присоединения к другим частям. Если не указано иное, алкилен относится к фрагментам, имеющим от 1 до 6 атомов углерода. Типичные примеры алкилена включают, но не ограничиваются ими, метилен, этилен, н-пропилен, изопропилен, н-бутилен, втор-бутилен, изобутилен, трет-бутилен, н-пентилен, изопентилен, неопентилен, н-гексилен, 2,2-диметилбутилен и подобные. Замещенный алкилен представляет собой алкиленовую группу, содержащую один или более заместителей, например, один, два или три заместителя; если не указано иное,

подходящие заместители для алкиленовой группы выбирают из заместителей, перечисленных выше для алкильных групп.

**[0016]** В контексте настоящего документа термин «галогеналкил» относится к алкилу, как определено в настоящем документе, который замещен одной или более группами галогена. Галогеналкил может быть моногалогеналкилом, дигалогеналкилом, тригалогеналкилом или полигалогеналкилом, включая пергалогеналкил.

Моногалогеналкил может содержать один атом хлора или фтора в алкильной группе. Хлор и фтор обычно присутствуют в качестве заместителей в алкильных или циклоалкильных группах; фтор, хлор и бром часто присутствуют в арильных или гетероарильных группах. Дигалогеналкильные и полигалогеналкильные группы могут содержать два или более одинаковых атома галогена или комбинацию различных групп галогена в алкиле. Обычно полигалогеналкил содержит до 12, или 10, или 8, или 6, или 4, или 3, или 2 галогеногрупп. Неограничивающие примеры галогеналкила включают фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил и дихлорпропил. Пергалогеналкил относится к алкилу, в котором все атомы водорода замещены атомами галогена, например, трифторметилом.

**[0017]** В контексте настоящего документа термин «алкокси» относится к алкил-О-, где алкил определен выше. Типичные примеры алкокси включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси, гексилокси и подобные. Обычно алкоксигруппы имеют 1-6 атомов углерода, чаще 1-4 атома углерода.

**[0018]** «Замещенный алкокси» представляет собой алкоксигруппу, содержащую один или более, например, один, два или три заместителя в алкильной части алкокси. Если не указано иное, подходящие заместители выбирают из заместителей, перечисленных выше для алкильных групп, за исключением того, что гидроксил и амино обычно не присутствуют на атоме углерода, который непосредственно присоединен к кислороду замещенной «алкил-О» группы.

**[0019]** Аналогичным образом, каждая алкильная часть других групп, таких как «алкиламинокарбонил», «алкоксиалкил», «алкоксикарбонил», «алкоксикарбонилалкил», «алкилсульфонил», «алкилсульфоксил», «алкиламино», «галогеналкил», должны иметь то же значение, как описано в вышеупомянутом определении «алкила». При использовании таким образом, если не указано иное, алкильная группа часто представляет собой алкил с 1-4 атомами углерода и дополнительно не замещается другими группами, кроме указанного компонента. Когда

такие алкильные группы замещены, подходящими заместителями являются заместители, указанные выше для алкильных групп, если не указано иное.

**[0020]** В контексте настоящего документа термин «галогеналкокси» относится к галогеналкил-О-, где галогеналкил определен выше. Типичные примеры галогеналкокси включают, но не ограничиваются ими, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, трихлорметокси, 2-хлорэтокси, 2,2,2-трифторэтокси, 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропокси и подобные. Обычно галогеналкильные группы содержат 1-4 атома углерода.

**[0021]** В контексте настоящего документа термин «циклоалкил» относится к насыщенным или ненасыщенным неароматическим моноциклическим, бициклическим, трициклическим или спироциклическим углеводородным группам из 3-12 атомов углерода: циклоалкильная группа может быть ненасыщенной и может быть конденсирована с другим кольцом, которое может быть насыщенным, ненасыщенным или ароматическим, при условии, что атом кольца циклоалкильной группы, которая связана с представляющей интерес молекулярной формулой, не является атомом углерода ароматического кольца. Если не указано иное, циклоалкил относится к циклическим углеводородным группам, имеющим от 3 до 9 атомов углерода в кольце или от 3 до 7 атомов углерода в кольце. Предпочтительно циклоалкильные группы представляют собой насыщенные моноциклические кольца, содержащие 3-7 атомов в кольце, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил, если не указано иное.

**[0022]** Замещенный циклоалкил представляет собой циклоалкильную группу, замещенную одним или двумя, или тремя, или более чем тремя заместителями, вплоть до числа атомов водорода в незамещенной группе. Обычно замещенный циклоалкил будет иметь 1-4 заместителя, если не указано иное. Подходящие заместители, если не указано иное, независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, гидроксила, тиола, циано, нитро, оксо, С1-С4-алкилимино, С1-С4-алкоксимино, гидроксимино, С1-С4-алкила, С2-С4-алкенила, С2-С4-алкинила, С1-С4-алкокси, С1-С4-тиоалкила, С2-С4-алкенилокси, С2-С4-алкинилокси, С1-С4-алкилкарбонила, карбокси, С1-С4-алкоксикарбонила, амина, С1-С4-алкиламино, ди-С1-С4-алкиламино, С1-С4-алкиламинокарбонила, ди-С1-С4-алкиламинокарбонила, С1-С4-алкилкарбониламино, С1-С4-алкилкарбонил(С1-С4-алкил)амино, С1-С4-алкилсульфонила, С1-С4-алкилсульфамоила и С1-С4-алкиламиносульфонила, где каждая из вышеупомянутых углеводородных групп (например, алкильные, алкенильные, алкинильные, алкокси-остатки) может быть дополнительно замещена одной или более группами, независимо выбранными в каждом случае из списка

заместителей для «алкильных» групп в настоящем документе. Предпочтительные заместители для циклоалкильной группы включают C1-C4-алкил и группы заместителей, перечисленные выше в качестве подходящих заместителей для алкильных групп.

**[0023]** Примеры моноциклических углеводородных групп включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил и циклогексенил и подобные. Примеры бициклических углеводородных групп включают борнил, индил, гексагидроиндил, тетрагидронафтил, декагидронафтил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.1]гептенил, 6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептил, 2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил и подобные. Примеры трициклических углеводородных групп включают адамантил и подобные.

**[0024]** Аналогичным образом, каждая циклоалкильная часть других групп, таких как «циклоалкилокси», «циклоалкоксиилалкил», «циклоалкоксихарбонил», «циклоалкоксихарбонилалкил», «циклоалкилсульфонил», «галогенциклоалкил» будет иметь то же значение, что и в приведенном выше определении «циклоалкила». При использовании в этих терминах циклоалкил обычно представляет собой моноциклическое 3-7-углеродное кольцо, которое не замещено или замещено 1-2 группами. Когда он необязательно замещен, заместители обычно выбирают из C1-C4 алкила и заместителей, указанных выше как подходящие для алкильных групп.

**[0025]** В контексте настоящего документа термин «арил» относится к ароматической углеводородной группе, имеющей 6-14 атомов углерода в части кольца. Обычно арил представляет собой моноциклический, бициклический или трициклический арил, имеющий 6-14 атомов углерода, часто 6-10 атомов углерода, например, фенил или нафтил. Кроме того, термин «арил» в контексте настоящего документа относится к ароматическому заместителю, который может представлять собой одиночное ароматическое кольцо или несколько ароматических колец, которые конденсированы друг с другом. Неограничивающие примеры включают фенил, нафтил и 1,2,3,4-тетрагидронафтил, при условии, что тетрагидронафтил связан с описанной в настоящем документе формулой через атом углерода ароматического кольца тетрагидронафтильной группы. Если не указано иное, предпочтительной арильной группой является фенил.

**[0026]** Замещенный арил представляет собой арильную группу, замещенную 1-5 (например, одним или двумя или тремя) заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, тиола, циано, нитро, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-тиоалкила, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкенилокси, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-

алкинилокси, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилкарбонила, карбокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбонила, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиламино, ди- C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиламино, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиламинокарбонила, ди- C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиламинокарбонила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилкарбониламино, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилкарбонил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)амино, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилсульфонила, сульфоамила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилсульфоамила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиламиносульфонила, где каждая из вышеупомянутых углеводородных групп (например, алкильные, алкенильные, алкинильные, алкокси-остатки) может быть дополнительно замещена одной или более группами, независимо выбранными в каждом случае из групп, перечисленных выше в качестве подходящих заместителей для алкильных групп. Предпочтительными заместителями для замещенной арильной группы являются C<sub>1-4</sub> алкил и группы заместителей, перечисленные выше в качестве подходящих заместителей для алкильных групп, исключая бивалентные группы, такие как оксо.

**[0027]** Аналогичным образом, каждая арильная часть других групп, таких как «арилокси», «арилоксиалкил», «арилоксикарбонил», «арилоксикарбонилалкил», будет иметь то же значение, что и описанное в вышеупомянутом определении «арила».

**[0028]** В контексте настоящего документа термин «гетероциклил» относится к гетероциклическому радикалу, который является насыщенным или частично ненасыщенным, но не ароматическим, и может представлять собой моноциклическое или полициклическое кольцо (в случае полициклического кольца конкретно бициклическое, трициклическое или спироциклическое кольцо); и имеет от 3 до 14, чаще от 4 до 10 и наиболее предпочтительно от 5 до 6 атомов в кольце; где один или более, предпочтительно от одного до четырех, особенно один или два атома кольца представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S и N (оставшиеся атомы кольца, следовательно, являются атомами углерода). Даже если он описан, например, как кольцо с атомами C5-6, гетероцикл содержит по меньшей мере один гетероатом в качестве атома кольца, причем другие атомы кольца представляют собой атомы углерода, и имеет указанное количество атомов кольца, например, 5-6 в данном примере. Предпочтительно гетероциклильная группа имеет один или два таких гетероатома в качестве атомов кольца, и предпочтительно гетероатомы не связаны друг с другом напрямую. Связывающее кольцо (т.е. кольцо, соединяющееся с представляющей интерес формулой) предпочтительно имеет от 4 до 12, особенно от 5 до 7 атомов кольца, если не указано иное. Гетероциклическая группа может быть конденсирована с ароматическим кольцом при условии, что атом гетероциклической группы, присоединенной к представляющей интерес формуле, не является ароматическим. Гетероциклическая группа может быть присоединена к представляющей интерес формуле через гетероатом (обычно атом азота) или атом углерода гетероциклической группы. Гетероциклил может включать конденсированные

или мостиковые кольца, а также спироциклические кольца, и только одно кольцо полициклической гетероциклической группы должно содержать гетероатом в качестве атома кольца. Примеры гетероциклов включают тетрагидрофуран (ТГФ), дигидрофуран, 1,4-диоксан, морфолин, 1,4-дйтиан, пиперазин, пиперидин, 1,3-диоксолан, имидазолидин, имидазолин, пирролин, пирролидин, тетрагидропиран, дигидропиран, оксатиолан, оксатиолан, 1,3-диоксан, 1,3-дйтиан, оксатиан, тиоморфолин и подобные.

**[0029]** Замещенный гетероциклил представляет собой гетероциклильную группу, независимо замещенную 1-5 (например, одним, двумя или тремя) заместителями, выбранными из заместителей, описанных выше для циклоалкильной группы.

**[0030]** Аналогичным образом, каждая гетероциклильная часть других групп, таких как «гетероциклилокси», «гетероциклилоксиалкил», «гетероциклилоксикарбонил», должна иметь то же значение, что описано в вышеупомянутом определении «гетероциклила».

**[0031]** В контексте настоящего документа термин «гетероарил» относится к 5-14-членной моноциклической или бициклической или трициклической ароматической системе колец, содержащей от 1 до 8 гетероатомов в качестве членов кольца, при этом остальные атомы кольца представляют собой атомы углерода, и гетероатомы выбраны из N, O и S. Обычно гетероарил представляет собой 5-10-членную систему колец, в частности 5-6-членную моноциклическую или 8-10-членную бициклическую группу. Типичные гетероарильные группы включают 2- или 3-тиенил, 2- или 3-фурил, 2- или 3-пирролил, 2-, 4- или 5-имидазолил, 1-, 3-, 4- или 5-пиразолил, 2-, 4- или 5-тиазолил, 3-, 4- или 5-изотиазолил, 2-, 4- или 5-оксазолил, 3-, 4- или 5-изоксазолил, 3- или 5-1,2,4-триазолил, 4- или 5-1,2,3-триазолил, 1- или 2-тетразолил, 2-, 3- или 4-пиридил, 3- или 4-пиридазинил, 3-, 4- или 5-пиразинил, 2-пиразинил и 2-, 4- или 5-пиримидинил.

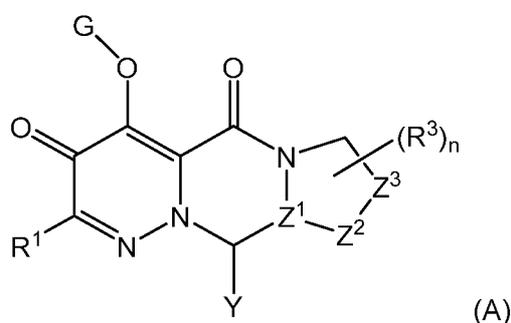
**[0032]** Термин «гетероарил» также относится к группе, в которой гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или более арильными, циклоалкильными или гетероциклильными кольцами. Неограничивающие примеры включают 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолинил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-изохинолинил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индолил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензо[b]тиенил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензоксазолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензимидазолил и 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензотиазолил.

**[0033]** Замещенный гетероарил представляет собой гетероарильную группу с одним или более заместителями, обычно одним или двумя заместителями, выбранными из заместителей, описанных выше как подходящие для арильной группы.

**[0034]** Аналогично, каждая гетероарильная часть других групп, таких как «гетероарилокси», «гетероарилоксиалкил», «гетероарилоксикарбонил», будет иметь то же значение, что и описанное в вышеупомянутом определении «гетероарила».

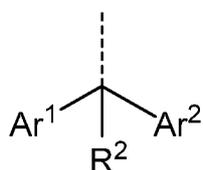
**[0035]** В настоящем документе описаны различные варианты реализации настоящего изобретения. Следует понимать, что признаки, указанные в каждом варианте реализации изобретения, могут быть объединены с другими указанными признаками для обеспечения дополнительных вариантов реализации настоящего изобретения. Следующие перечисленные ниже варианты реализации представляют аспекты настоящего изобретения:

**[0036]** В одном варианте реализации, в настоящем изобретении предложены соединения Формулы (A):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Y представляет собой группу формулы



где пунктирная линия представляет собой связь, соединяющую Y с трициклическим остовом Формулы (A);

G представляет собой H или группу, выбранную из  $R^0$ ,  $-C(O)R^0$ ,  $-C(O)-OR^0$ ,  $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$ ,  $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$ ,  $-C(O)-N(R^0)_2$  и  $-C(R^G)_2-O-C(O)N(R^0)_2$ , где каждый  $R^0$  независимо представляет собой H или группу, выбранную из  $C_1$ - $C_6$  алкила, фенила, пиридила,  $C_3$ - $C_7$  циклоалкила и 3-6-членного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, выбранных из N, O и S, в качестве членов кольца; и каждый  $R^0$ , который не является H, необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, CN, -OH, амина,  $C_{1-4}$  алкила, фенила,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $C_{1-4}$  галогеналкокси и 3-6-членного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, выбранных из N, O и S, в качестве членов кольца, и необязательно замещенного одной или двумя группами, выбранными из

галогена, CN, -OH, оксо, amino, C<sub>1-4</sub> алкила, фенила, C<sub>1-4</sub> алкокси, C<sub>1-4</sub> галогеналкила и C<sub>1-4</sub> галогеналкокси;

и каждый R<sup>G</sup> независимо выбран из H и C<sub>1-4</sub> алкила;

R<sup>1</sup> представляет собой H, галоген, CN, COOR\*, -CONR\*<sub>2</sub> или C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из -OR\* и -NR\*<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> галогеналкила;

R\* независимо в каждом случае представляет собой H или C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный -OR или -NR<sub>2</sub>;

Z<sup>1</sup> представляет собой N, и Z<sup>2</sup> представляет собой C(R)<sub>2</sub>;

или Z<sup>1</sup> представляет собой CH, и Z<sup>2</sup> представляет собой NR, O, S или CH<sub>2</sub>;

Z<sup>3</sup> представляет собой CH<sub>2</sub>, Q, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -Q-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-Q-, -CH<sub>2</sub>-Q-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- или CX<sub>2</sub>, где X представляет собой галоген, например, F;

Q выбран из -NR-, O, S, SO и SO<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> выбран из H, галогена, CN, C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного не более чем тремя группами, независимо выбранными из галогена, CN, C<sub>1-4</sub> алкила, -OR, C<sub>1-4</sub> галогеналкокси, -NR<sub>2</sub> и C<sub>1-4</sub> галогеналкила;

каждый R<sup>3</sup> представляет собой заместитель, необязательно присутствующий при любом атоме углерода кольца, содержащем Z<sup>2</sup> и Z<sup>3</sup>, и независимо выбран из -OR, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, C<sub>1-4</sub> галогеналкокси, оксо, CN, -NR<sub>2</sub> и C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного не более чем тремя группами, независимо выбранными из галогена, CN, C<sub>1-4</sub> алкила, -OR, C<sub>1-4</sub> галогеналкокси, -NR<sub>2</sub> и C<sub>1-4</sub> галогеналкила;

n равен 0-2;

каждый Ar<sup>1</sup> и Ar<sup>2</sup> независимо представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, в качестве членов кольца, и каждый из них независимо замещен не более чем тремя группами, выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, C<sub>1-4</sub> алкокси, C<sub>1-4</sub> галогеналкокси, C<sub>2-4</sub> алкина и CN;

и Ar<sup>1</sup> и Ar<sup>2</sup> необязательно связаны друг с другом при помощи мостика, имеющего формулу -C(R<sup>L</sup>)<sub>2</sub>-L-, с образованием трициклической группы, в которой каждый Ar<sup>1</sup> и Ar<sup>2</sup> необязательно замещен не более чем тремя группами, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, C<sub>1-4</sub> алкокси, C<sub>1-4</sub> галогеналкокси, C<sub>2-4</sub> алкина и CN;

R независимо в каждом случае представляет собой H или C<sub>1-4</sub> алкил, необязательно замещенный не более чем тремя группами, независимо выбранными из галогена, OH, оксо, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> алкокси, C<sub>1-4</sub> галогеналкокси и C<sub>1-4</sub> галогеналкила;

L выбран из S, S=O, SO<sub>2</sub>, O, NR, C(R<sup>L</sup>)<sub>2</sub> и CF<sub>2</sub>; и  
и каждый R<sup>L</sup> независимо представляет собой H или C<sub>1-2</sub> алкил.

**[0037]** В одном варианте реализации указанные соединения формулы (A) не включают соединение, выбранное из следующих соединений:

- 1 12-бензгидрил-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12Н-дипиридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 2 12-(бис(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12Н-дипиридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 3 12-(бис(4-хлорфенил)метил)-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12Н-дипиридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 4 12-(бис(3-хлорфенил)метил)-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12Н-дипиридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 5 12-(бис(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12Н-дипиридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 6 13-бензгидрил-4-гидрокси-8,9,10,11-тетрагидро-7Н,13Н-пиридазино[1',6':4,5][1,2,4]триазино[1,2-а][1,2]диазепин-3,5-дион;
- 7 13-(бис(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,10,11-тетрагидро-7Н,13Н-пиридазино[1',6':4,5][1,2,4]триазино[1,2-а][1,2]диазепин-3,5-дион;
- 8 (R)-12-(бис(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12Н-дипиридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 9 (S)-12-(бис(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12Н-дипиридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 10 (9aR, 10S)-10-бензгидрил-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 11 (9aR, 10R)-10-бензгидрил-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 12 (9aS, 10R)-10-бензгидрил-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 13 (9aS, 10S)-10-бензгидрил-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 14 (9aR, 10S)-10-((R)-(3-фторфенил)(фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 15 (9aR, 10R)-10-(бис(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 16 (9aR, 10S)-10-(бис(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;

- 17 (9aS,10R)-10-((S)-(3-хлорфенил)(фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 18 (10aS,11R)-11-бензгидрил-4-гидрокси-7,8,10a,11-тетрагидро-10H-пиридазино[1',6':4,5]пиразино[2,1-c][1,4]оксазин-3,5-дион;
- 19A 12-бензгидрил-7-гидрокси-3,4,12,12a-тетрагидро-2H-пиридазино[1',6':4,5]пиразино[2,1-b][1,3]оксазин-6,8-дион;
- 19B 12-бензгидрил-7-гидрокси-3,4,12,12a-тетрагидро-2H-пиридазино[1',6':4,5]пиразино[2,1-b][1,3]оксазин-6,8-дион;
- 20 11-(бис(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9-дигидро-7H,11H-пиразоло[1,2-a]пиридазино[1,6-d][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 21 12-(1,1-дифенилэтил)-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12H-дипиридазино[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 22 12-(бис(2-фторфенил)метил)-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12H-дипиридазино[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 23A 12-бензгидрил-4-гидрокси-10-метил-7,8,9,10-тетрагидро-12H-дипиридазино[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 23B 12-бензгидрил-4-гидрокси-10-метил-7,8,9,10-тетрагидро-12H-дипиридазино[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 24 12-бензгидрил-4-гидрокси-7-метил-7,8,9,10-тетрагидро-12H-дипиридазино[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 25A 12-бензгидрил-4-гидрокси-7,10-диметил-7,8,9,10-тетрагидро-12H-дипиридазино[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 25B 12-бензгидрил-4-гидрокси-7,10-диметил-7,8,9,10-тетрагидро-12H-дипиридазино[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 26A 12-(6,11-дигидродибензо[b,e]тиепин-11-ил)-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12H-дипиридазино[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 26B 12-(6,11-дигидродибензо[b,e]тиепин-11-ил)-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12H-дипиридазино[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 27A 12-(6,11-дигидродибензо[b,e]оксепин-11-ил)-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12H-дипиридазино[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 27B 12-(6,11-дигидродибензо[b,e]оксепин-11-ил)-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12H-дипиридазино[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 28A 12-(7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]тиепин-11-ил)-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12H-дипиридазино[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 28B 12-(7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]тиепин-11-ил)-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12H-дипиридазино[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-дион;

- 29 (S)-12-бензгидрил-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12Н-дипиридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 30 (S)-12-(бис(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12Н-дипиридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 31 (R)-12-(бис(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12Н-дипиридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 32 (9aR,10S)-10-((R)-(2-фторфенил)(фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 33 (9aR,10S)-10-((R)-(3,4-дифторфенил)(2-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 34 (9aR,10S)-10-((S)-(3,4-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 35 (9aR,10S)-10-((R)-(2-фторфенил)(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 36 (9aR,10S)-10-((S)-(3,5-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 37 (9aR,10S)-10-((S)-(4-фтор-2-метилфенил)(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 38 (9aR,10S)-10-((S)-(3,4-дифторфенил)(фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 39 (9aR,10S)-10-((R)-(2-фторфенил)(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 40 (9aR,10S)-10-((R)-(3,5-дифторфенил)(2-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 41 (9aR,10S)-10-((R)-(4-фтор-2-метилфенил)(2-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 42 (9aR,10S)-10-((R)-(2-фторфенил)(2-метоксифенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 43 (9aR,10S)-10-((R)-(2-фторфенил)(о-толил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 44 (9aR,10S)-10-(бис(2-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 45 (9aR,10S)-10-((R)-(3,5-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 46 (9aR,10S)-10-((R)-(2,6-дифторфенил)(фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;







- 100 (9aR, 10S)-10-((S)-(2,5-дифторфенил)(3,4-дифторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 101 (9aR, 10S)-10-((R)-(3,5-дифторфенил)(фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 102 (9aR, 10S)-10-((S)-(2,4-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 103 (9aR, 10S)-10-((S)-(2,4-дифторфенил)(фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 104 (9aR, 10S)-10-((S)-(2,4-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 105 (9aR, 10S)-10-((S)-(2,4-дифторфенил)(3,4-дифторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 106 10-(бис(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 107 4-((R)-(3-фторфенил)((9aR, 10S)-4-гидрокси-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-10-ил)метил)бензонитрил;
- 108 (9aR, 10S)-10-((S)-(4-хлорфенил)(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 109 (9aR, 10S)-10-((R)-(3-хлорфенил)(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 110 (9aR, 10S)-10-((S)-(2-бромфенил)(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 111 (9aR, 10S)-10-((R)-(2-бромфенил)(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 112 (9aR, 10S)-10-((S)-(3-фторфенил)(о-толил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 113 (9aR, 10S)-10-((S)-(3-хлорфенил)(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 114 (9aR, 10S)-10-((R)-(3-хлорфенил)(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 115 (9aR, 10S)-10-((R)-(3-фторфенил)(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-7,7-диметил-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;

- 116 (9aR, 10R)-10-((S)-(3-фторфенил)(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-7,7-диметил-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 117 (7S,9aR,10S)-10-((R)-(3-фторфенил)(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-7-метил-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 118 (7S,9aR,10R)-10-((S)-(3-фторфенил)(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-7-метил-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 119 (7R,9aR,10S)-10-((R)-(3-фторфенил)(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-7-метил-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 120 (7R,9aR,10R)-10-((S)-(3-фторфенил)(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-7-метил-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 121 (8S,9aR,10S)-10-(бис(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8-метокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 122 (8R,9aR,10S)-10-(бис(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8-метокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 123 (10aR,11S)-11-бензгидрил-4-гидрокси-7,8,10a,11-тетрагидро-10H-пиридазино[1',6':4,5]пиразино[2,1-c][1,4]оксазин-3,5-дион;
- 124A 11-бензгидрил-4-гидрокси-7,8,9,10,10a,11-гексагидропиридо[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 124B 11-бензгидрил-4-гидрокси-7,8,9,10,10a,11-гексагидропиридо[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 125A 11-(бис(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-7,8,9,10,10a,11-гексагидропиридо[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 125B 11-(бис(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-7,8,9,10,10a,11-гексагидропиридо[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 126 11-бензгидрил-4-гидрокси-7,8,10a,11-тетрагидро-10H-пиридазино[1',6':4,5]пиразино[2,1-c][1,4]оксазин-3,5-дион;
- 127 11-бензгидрил-4-гидрокси-7-метил-7,8,9,10,10a,11-гексагидропиридо[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 128 3-метилбутаноат (9aR,10S)-10-(бис(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила;

- 129 3-метилбутаноат (9aR, 10S)-10-(бис(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила;
- 130 ацетат (9aR, 10S)-10-(бис(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила;
- 131 изобутират (9aR, 10S)-10-(бис(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила;
- 132 изопропилкарбонат (9aR, 10S)-10-(бис(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила;
- 133 этилкарбонат 1-(((9aR, 10S)-10-(бис(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)этила;
- 134 этилкарбонат (S)-((12-(бис(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,7,8,9,10-гексагидро-12H-дипиридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-4-ил)окси)метила;
- 135 карбонат (((9aR, 10S)-10-(бис(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метил (2-метоксиэтил);
- 136 этилкарбонат 1-(((9aR, 10S)-10-(бис(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)этила;
- 137 метилкарбонат (((9aR, 10S)-10-(бис(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила;
- 138 этилкарбонат (((9aR, 10S)-10-(бис(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила;
- 139 метилкарбонат (((9aR, 10S)-10-(бис(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила;
- 140 этилкарбонат (((9aR, 10S)-10-(бис(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила;
- 141 изопропилкарбонат (((9aR, 10S)-10-(бис(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила;

- 142 метилкарбонат (((9aR, 10S)-10-((R)-(4-фторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила;
- 143 пивалат (((9aR, 10S)-10-(бис(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила;
- 144 метилкарбонат (S)-((12-(бис(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,7,8,9,10-гексагидро-12H-дипиридазино[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]триазин-4-ил)окси)метила;
- 145 L-валинат (((9aR, 10S)-10-(бис(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила;
- 146 диметилкарбамат (9aR, 10S)-10-(бис(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила;
- 147 этил(метил)карбамат (((9aR, 10S)-10-(бис(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила;
- 148 метил-2-((((9aR, 10S)-10-(бис(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)(этокси)фосфорил)окси)ацетат;
- и
- 149 метил-2-((((9aR, 10S)-10-(бис(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метокси)карбонил)окси)-2-метилпропаноат;
- и фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.

**[0038]** Соединения Формулы (A), в которых G не является H, могут выполнять функцию пролекарств, которые легко превращаются *in vivo* в соединения, в которых G представляет собой H.

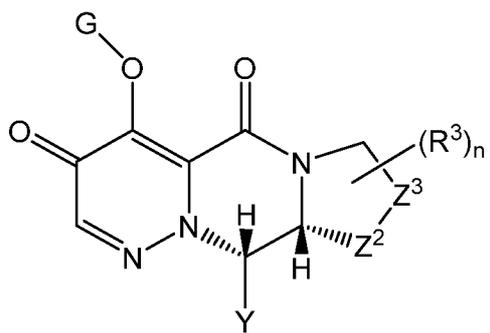
**[0039]** В одном варианте реализации указанных соединений Формулы (A), G представляет собой H.

**[0040]** В другом варианте реализации указанных соединений Формулы (A), G выбран из  $R^0$ ,  $-C(O)R^0$ ,  $-C(O)-OR^0$ ,  $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$ ,  $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$ ,  $-C(O)-N(R^0)_2$  и  $-C(R^G)_2-O-C(O)N(R^0)_2$ , где каждый  $R^0$  независимо представляет собой H или группу, выбранную из  $C_1$ - $C_4$  алкила, фенила, пиридила,  $C_3$ - $C_7$  циклоалкила и 3-6-членного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, выбранных из N, O и S, в качестве членов кольца; и каждый R, который не является H, необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, CN, -OH, amino,  $C_{1-4}$  алкила, фенила,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $C_{1-4}$  галогеналкокси и 3-6-членного

гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, выбранных из N, O и S, в качестве членов кольца.

[0041] В конкретных предшествующих вариантах реализации, G выбран из  $R^0$ ,  $-C(O)R^0$ ,  $-C(O)-OR^0$ ,  $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$  и  $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$ , где каждый  $R^0$  независимо представляет собой H или  $C_1$ - $C_4$  алкил, и каждый  $R^G$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_4$  алкил. В некоторых из таких вариантов реализации, каждый  $R^G$  представляет собой H, и  $R^0$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил.

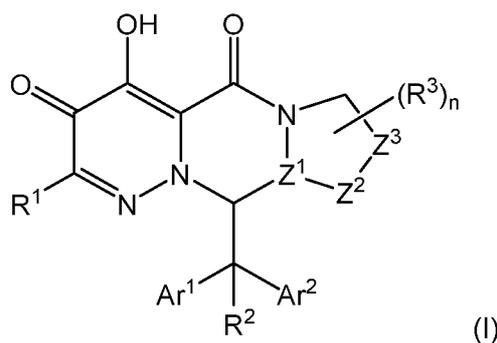
[0042] В конкретных предшествующих вариантах реализации, соединение Формулы (A) имеет формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль.

[0043] В конкретных соединениях указанной формулы,  $Z^2$  представляет собой  $CH_2$ ,  $Z^3$  представляет собой  $CH_2$  или  $CX_2$ , где X представляет собой галоген, например, F, n равен 0, 1 или 2, и каждый  $R^3$  представляет собой Me.

[0044] В другом варианте реализации (Вариант реализации 1), в настоящем изобретении предложены соединения Формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^1$  представляет собой H, галоген, CN,  $COOR^*$ ,  $-CONR^{*2}$  или  $C_1$ - $C_6$  алкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из  $-OR^*$  и  $-NR^{*2}$ ,  $C_1$ - $C_4$  галогеналкила;

R\* независимо в каждом случае представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, необязательно замещенный -OR или -NR<sub>2</sub>;

Z<sup>1</sup> представляет собой N, и Z<sup>2</sup> представляет собой C(R)<sub>2</sub>;

или Z<sup>1</sup> представляет собой CH, и Z<sup>2</sup> представляет собой NR, O, S, или CH<sub>2</sub>;

Z<sup>3</sup> представляет собой CH<sub>2</sub>, Q, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -Q-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-Q-, -CH<sub>2</sub>-Q-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- или CX<sub>2</sub>, где X представляет собой галоген, например, F;

Q выбран из -NR-, O, S, SO и SO<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> выбран из H, галогена, CN, C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного не более чем тремя группами, независимо выбранными из галогена, CN, C<sub>1-4</sub> алкила, -OR, C<sub>1-4</sub> галогеналкокси, -NR<sub>2</sub> и C<sub>1-4</sub> галогеналкила;

каждый R<sup>3</sup> представляет собой заместитель, необязательно присутствующий при любом атоме углерода кольца, содержащий Z<sup>2</sup> и Z<sup>3</sup>, и независимо выбран из -OR, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, C<sub>1-4</sub> галогеналкокси, оксо, CN, -NR<sub>2</sub> и C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного не более чем тремя группами, независимо выбранными из галогена, CN, C<sub>1-4</sub> алкила, -OR, C<sub>1-4</sub> галогеналкокси, -NR<sub>2</sub> и C<sub>1-4</sub> галогеналкила;

n равен 0-2;

каждый Ar<sup>1</sup> и Ar<sup>2</sup> независимо представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, в качестве членов кольца, и каждый из них независимо замещен не более чем тремя группами, выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, C<sub>1-4</sub> алкокси, C<sub>1-4</sub> галогеналкокси, C<sub>2-4</sub> алкина и CN;

и Ar<sup>1</sup> и Ar<sup>2</sup> необязательно связаны друг с другом при помощи мостика, имеющего формулу -C(R<sup>L</sup>)<sub>2</sub>-L-, с образованием трициклической группы, при этом каждый Ar<sup>1</sup> и Ar<sup>2</sup> необязательно замещен не более чем тремя группами, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, C<sub>1-4</sub> алкокси, C<sub>1-4</sub> галогеналкокси, C<sub>2-4</sub> алкина и CN;

R независимо в каждом случае представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, необязательно замещенный не более чем тремя группами, независимо выбранными из галогена, OH, оксо, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> алкокси, C<sub>1-4</sub> галогеналкокси и C<sub>1-4</sub> галогеналкила;

L выбран из S, S=O, SO<sub>2</sub>, O, NR, C(R<sup>L</sup>)<sub>2</sub> и CF<sub>2</sub>; и

и каждый R<sup>L</sup> независимо представляет собой H или C<sub>1-2</sub> алкил.

**[0045]** В предпочтительном варианте реализации любого из указанных соединений формулы (G) или формулы (I) в предшествующих вариантах реализации, если Z<sup>2</sup> представляет собой NR, O или S, тогда Z<sup>3</sup> представляет собой CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> или CX<sub>2</sub>, где X представляет собой галоген, например, F.

[0046] Следующие перечисленные варианты реализации описывают и иллюстрируют конкретные аспекты настоящего изобретения.

[0047] 2. Соединение согласно варианту реализации 1, или любому из вариантов реализации Формулы (A), или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Z^1$  представляет собой СН.

[0048] 3. Соединение согласно варианту реализации 1 или варианту реализации 2, или любому из вариантов реализации Формулы (A), или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Z^1$  представляет собой N.

[0049] 4. Соединение согласно любому из вариантов реализации 1-3, или любому из вариантов реализации Формулы (A), или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Z^2$  представляет собой  $\text{CH}_2$  или  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ .

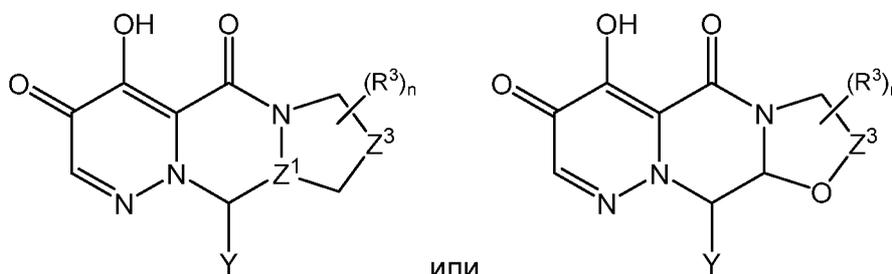
[0050] 5. Соединение согласно любому из предшествующих вариантов реализации или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Z^3$  представляет собой  $\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-$ , O-, O или  $\text{CX}_2$ , где X представляет собой галоген, например, F.

[0051] 6. Соединение согласно любому из предшествующих вариантов реализации или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой H.

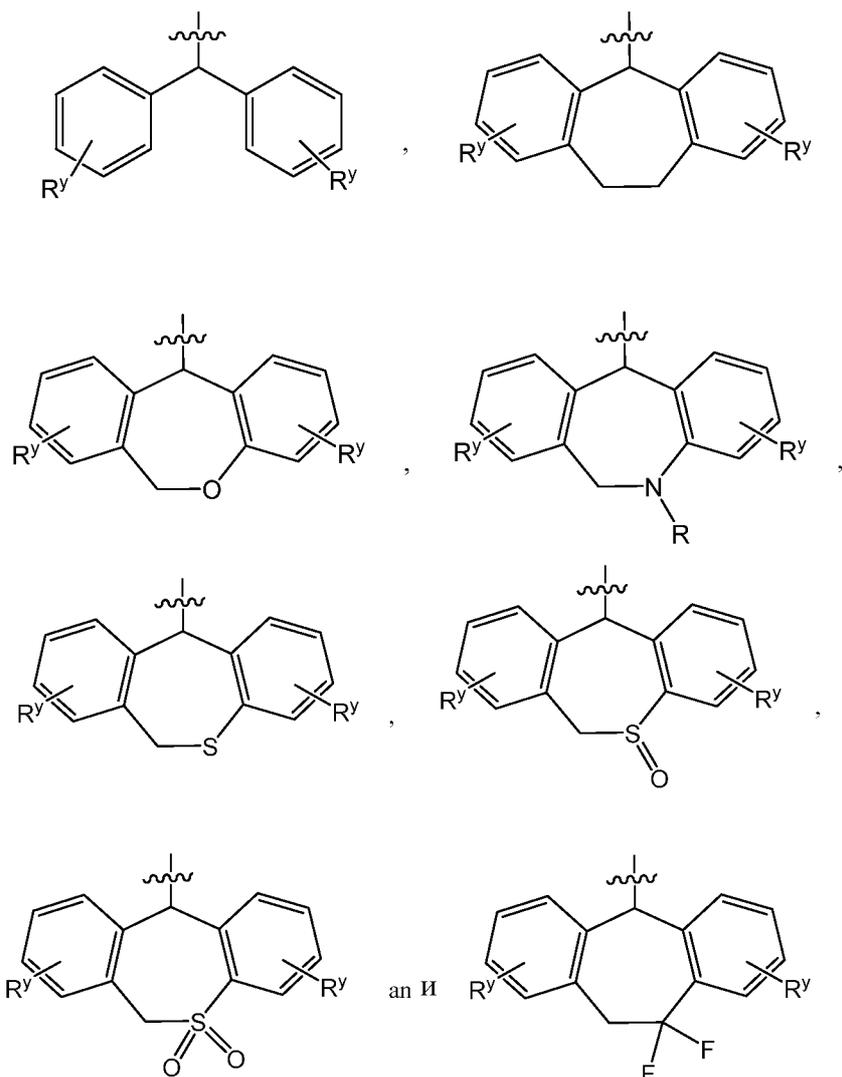
[0052] 7. Соединение согласно любому из предшествующих вариантов реализации или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой H.

[0053] 8. Соединение согласно любому из предшествующих вариантов реализации или его фармацевтически приемлемая соль, где оба  $\text{Ar}^1$  и  $\text{Ar}^2$  представляют собой фенил и каждый из них независимо замещен не более чем тремя группами, выбранными из галогена,  $\text{C}_{1-4}$  алкила,  $\text{C}_{1-4}$  галогеналкила,  $\text{C}_{1-4}$  алкокси,  $\text{C}_{1-4}$  галогеналкокси,  $\text{C}_{2-4}$  алкина и CN.

[0054] 9. Соединение согласно любому из предшествующих вариантов реализации, имеющее формулу:

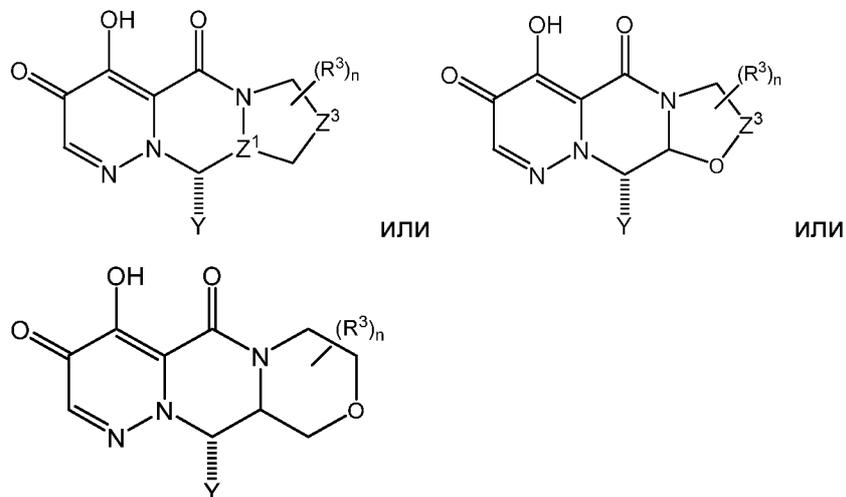


где Y представляет собой группу, выбранную из



где каждый  $R^y$  независимо выбран из H, галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  галогеналкокси,  $C_{2-4}$  алкина и CN, или его фармацевтически приемлемая соль.

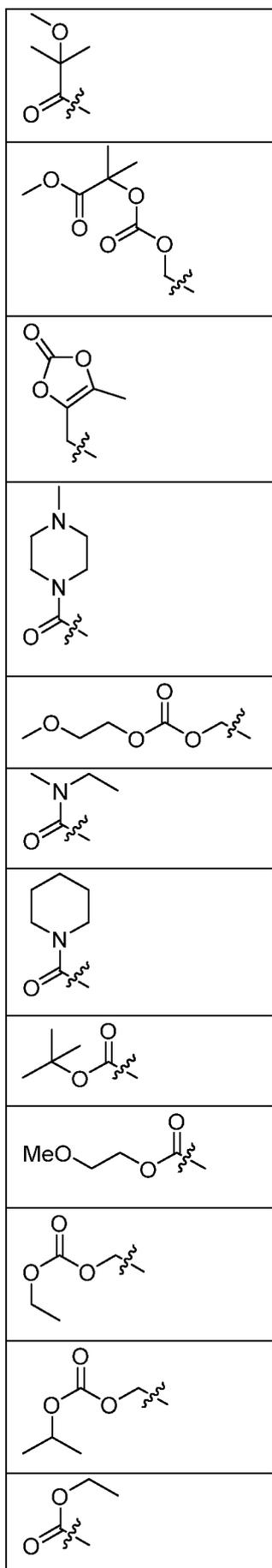
**[0055]** 10. Соединение согласно варианту реализации 9, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу

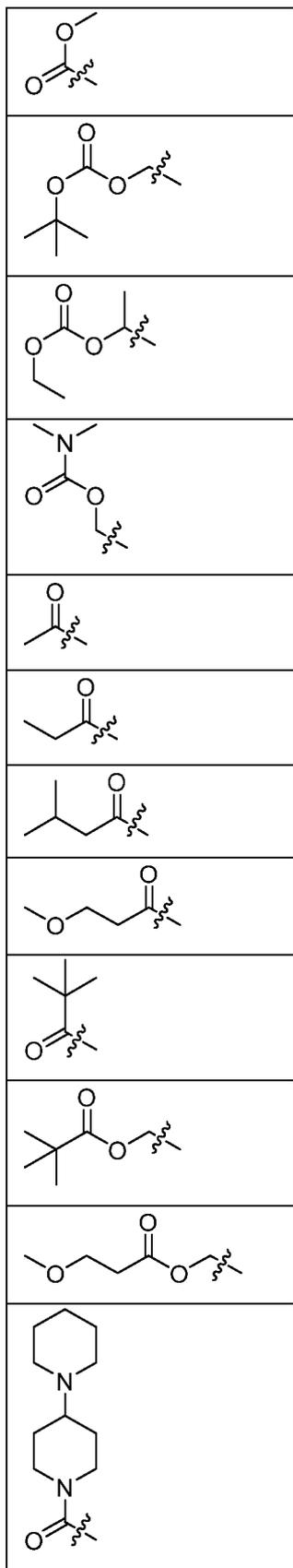


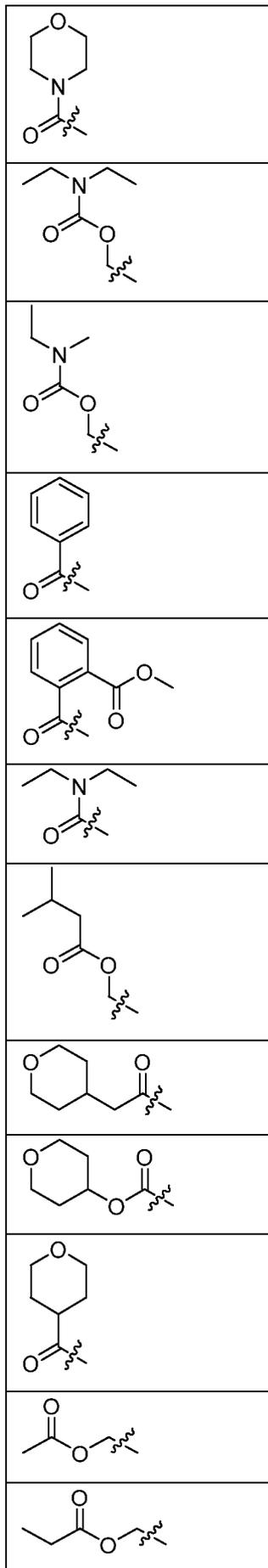
где  $Z^1$  представляет собой N или CH; и  
 $Z^3$  представляет собой  $CH_2$ ,  $-CH_2-CH_2-$  или  $CX_2$ , где X представляет собой галоген, например, F.

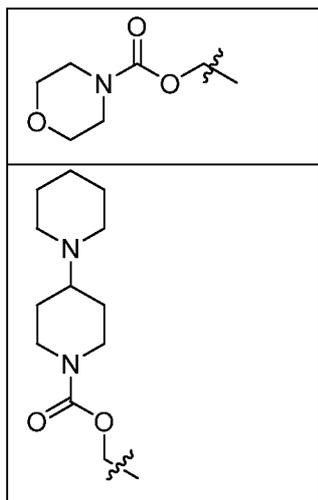
**[0056]** 11. Соединение согласно варианту реализации 1, или любому из вариантов реализации Формулы (A), где G выбран из:

Структура



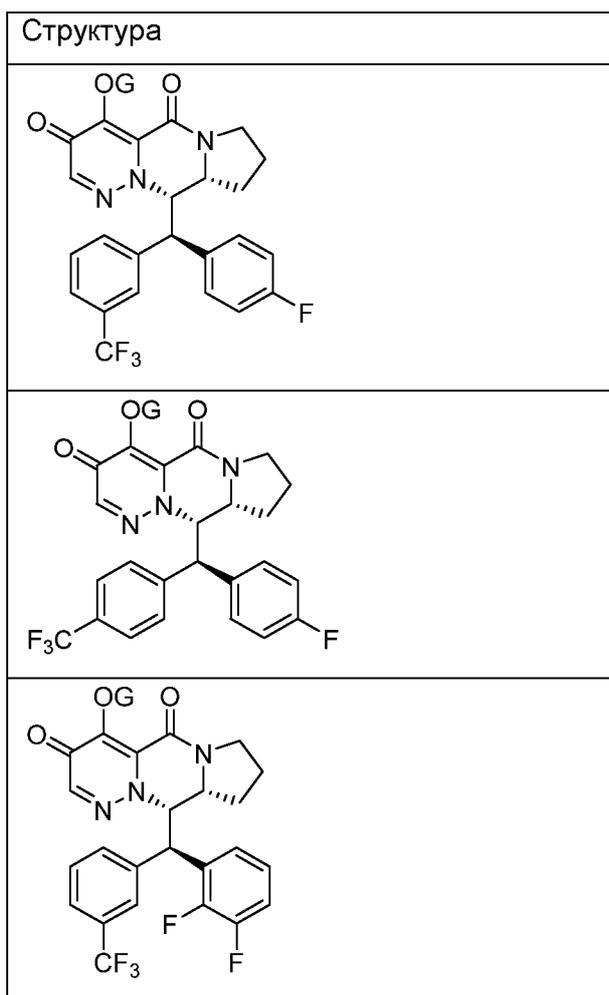


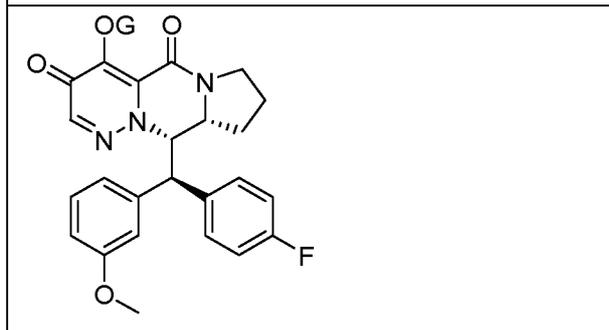
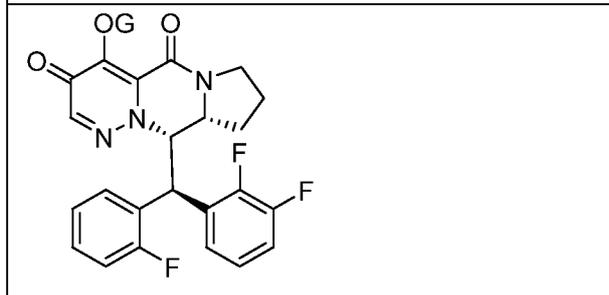
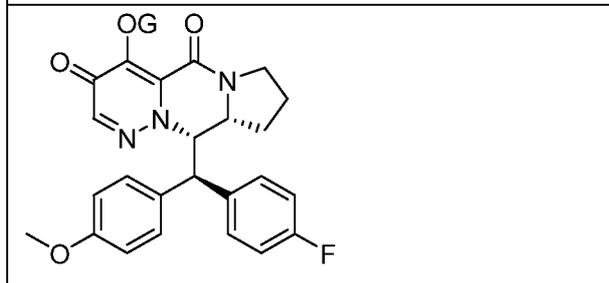
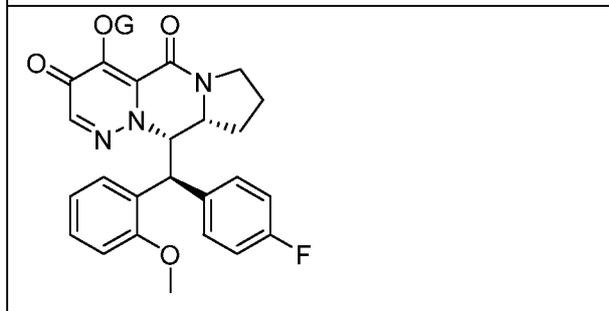
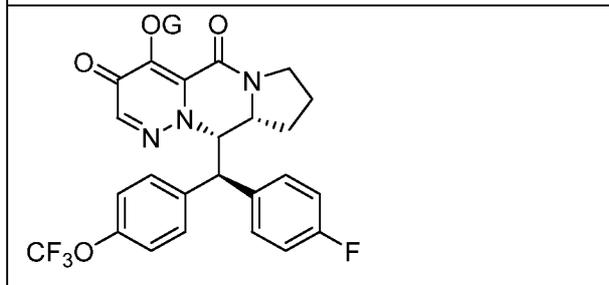
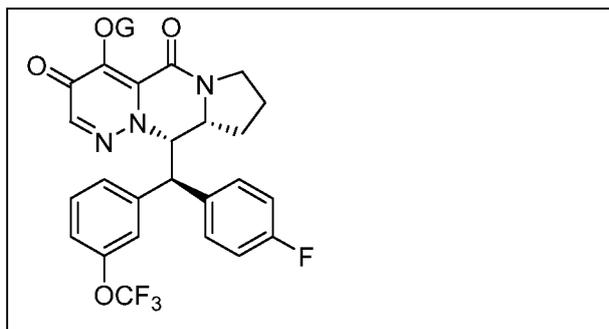


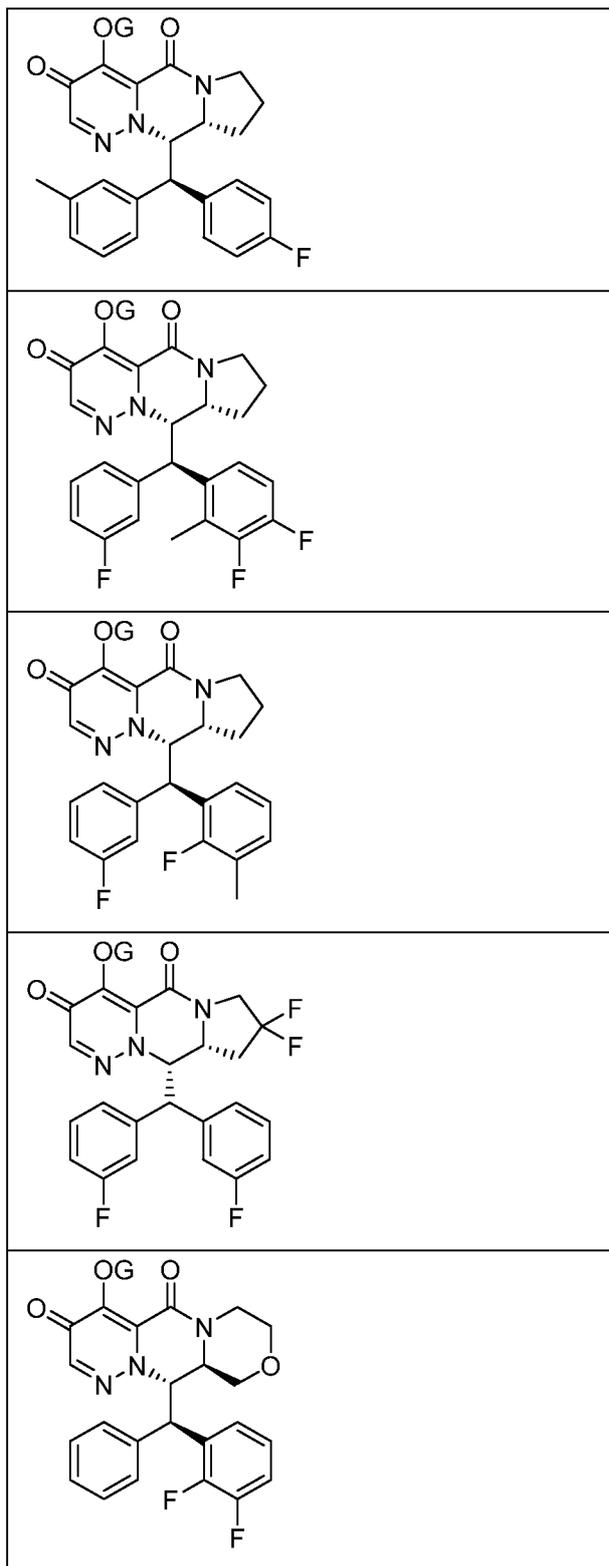


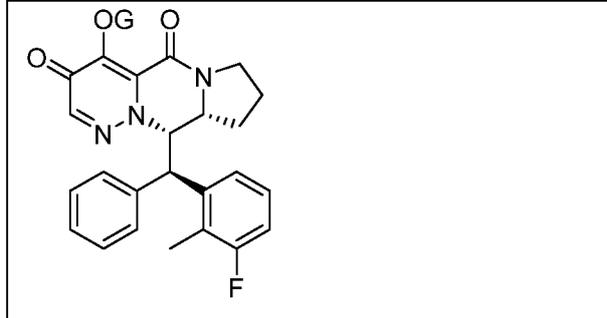
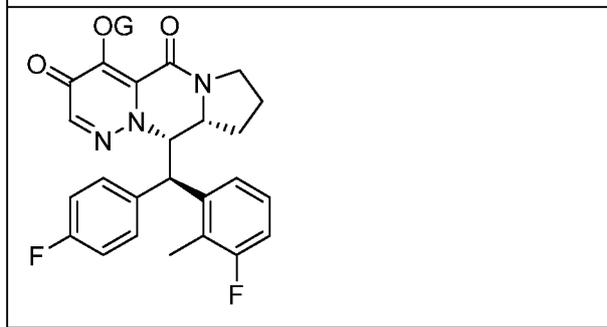
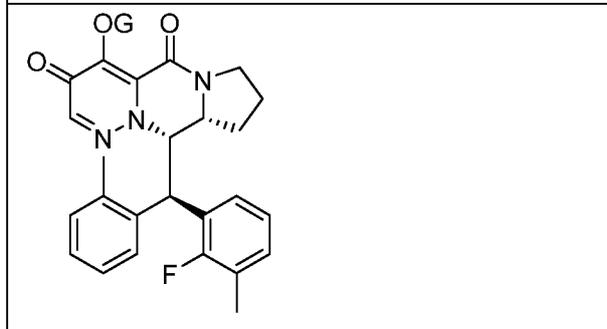
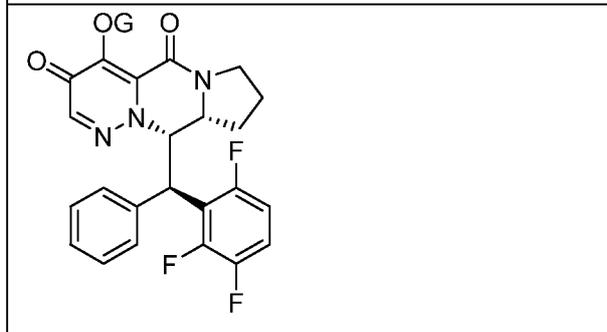
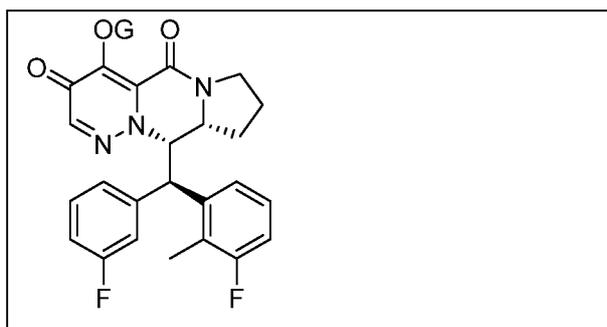
и фармацевтически приемлемой соли указанных соединений.

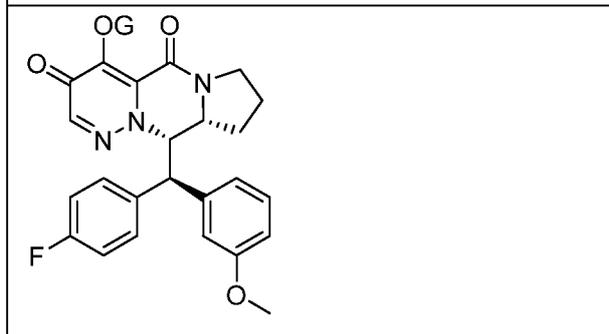
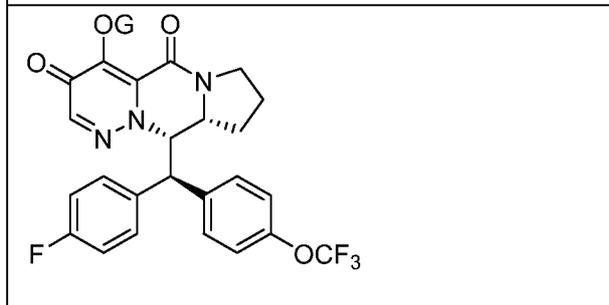
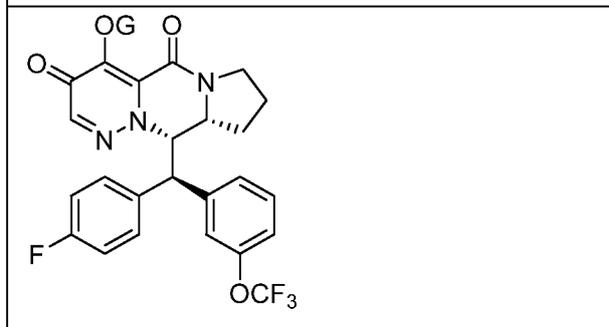
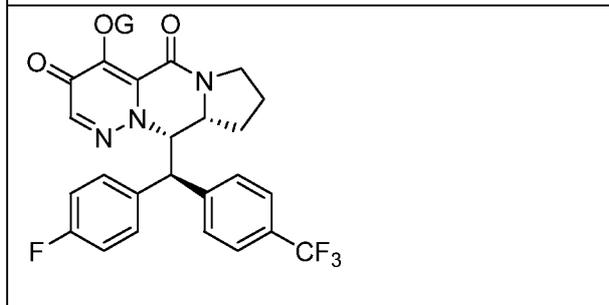
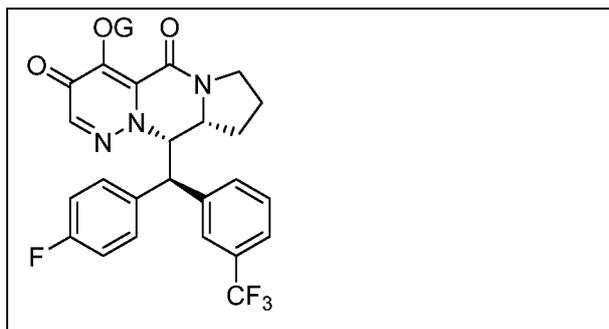
[0057] 12. Соединение согласно варианту реализации 1, или любому из вариантов реализации Формулы (A), где указанное соединение выбрано из:

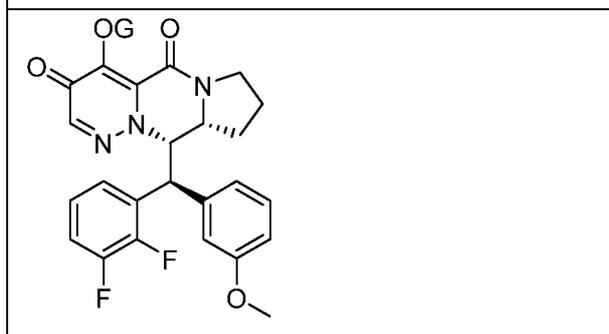
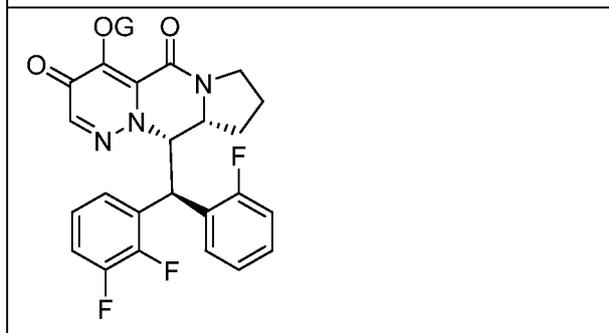
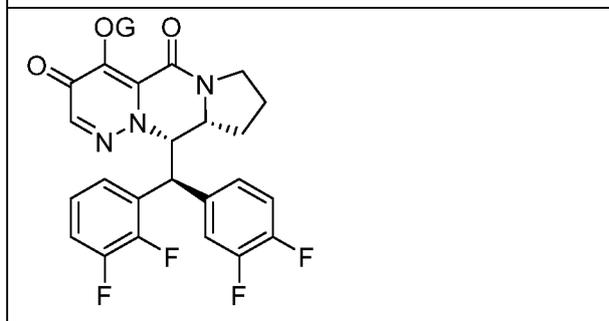
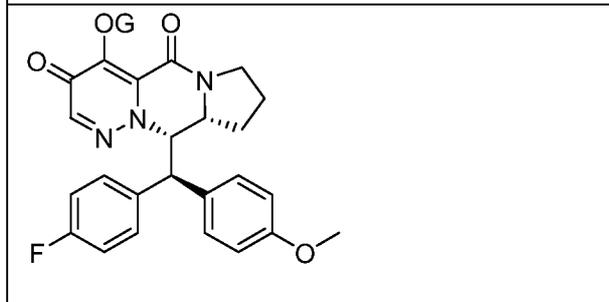
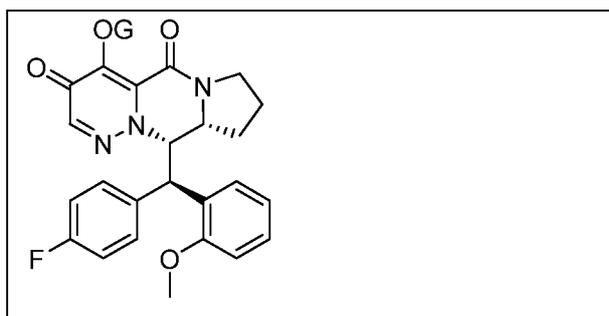


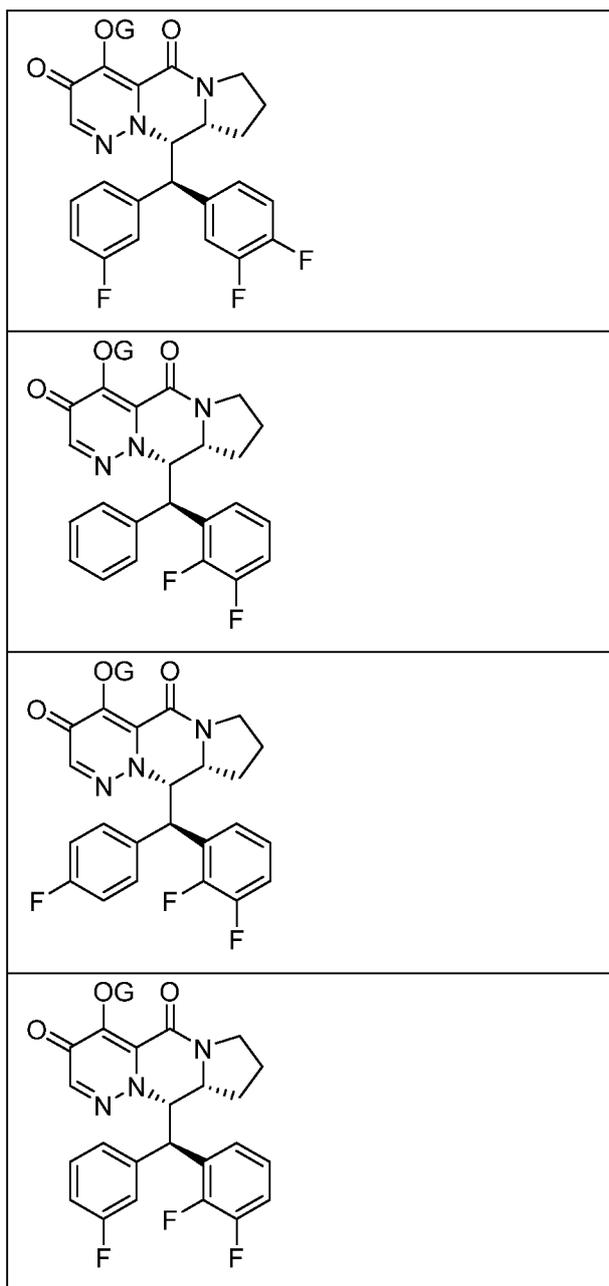








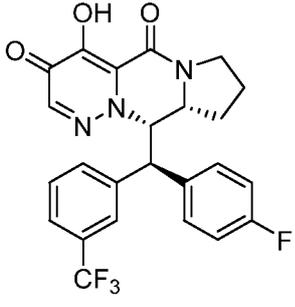
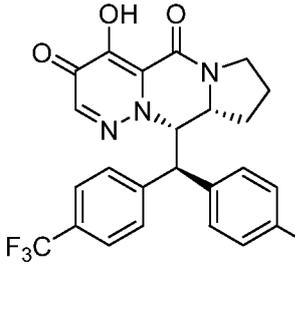
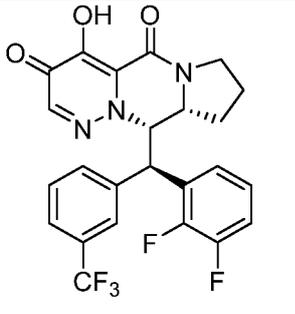
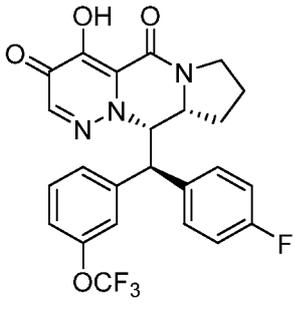
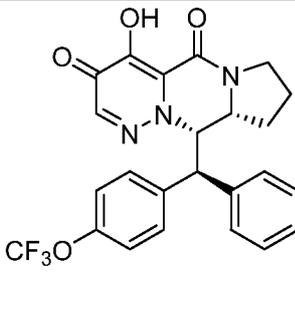


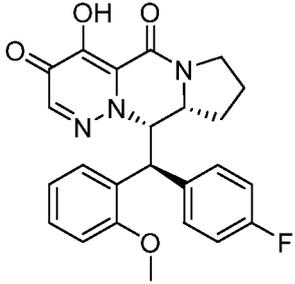
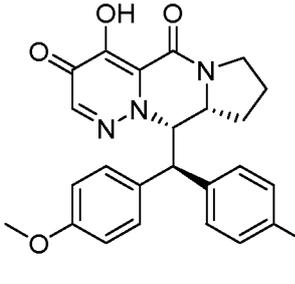
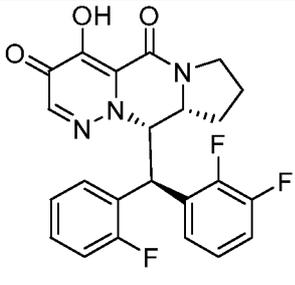
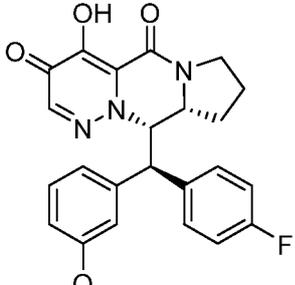
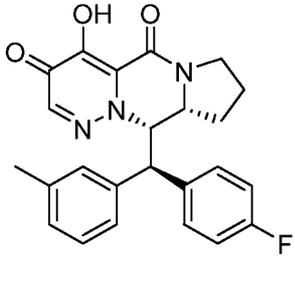


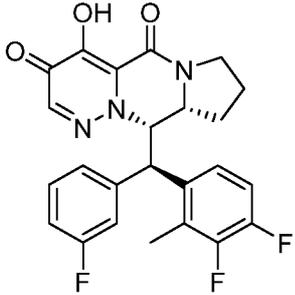
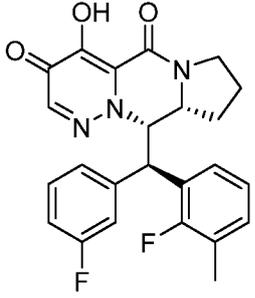
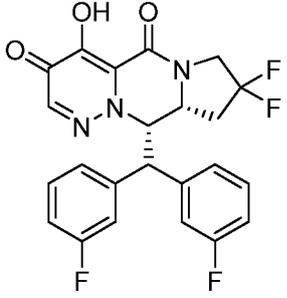
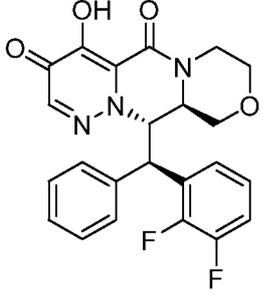
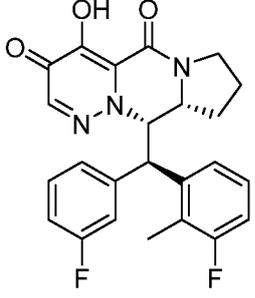
и фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.

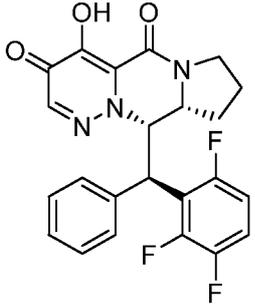
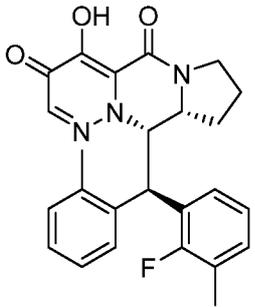
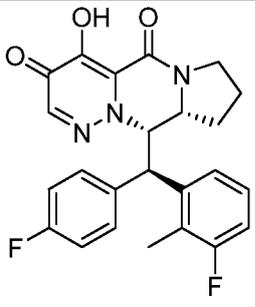
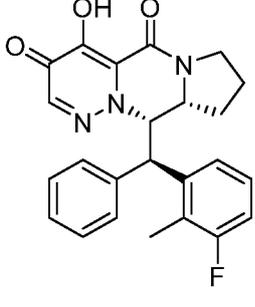
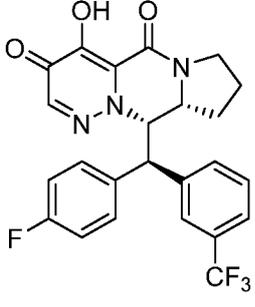
**[0058]** 13. Соединение согласно варианту реализации 1, или любому из вариантов реализации Формулы (A), которое выбрано из группы, состоящей из Примеров 1-116, или его фармацевтически приемлемая соль. Каждое из соединений из указанных примеров представляет собой конкретный вариант реализации настоящего изобретения, таким образом, в настоящем изобретении предложено соединение, выбранное из следующих:

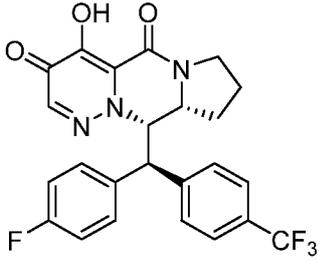
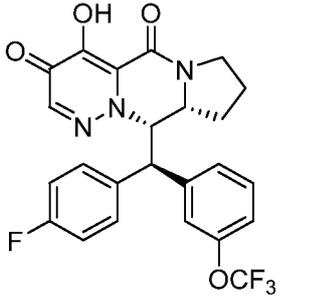
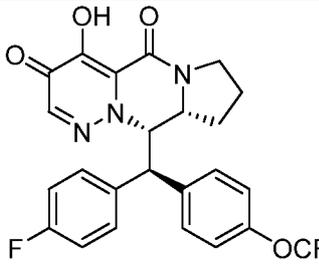
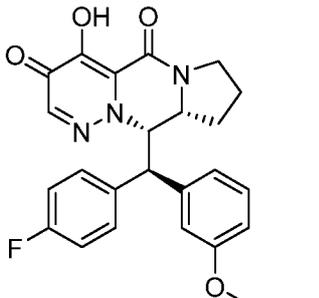
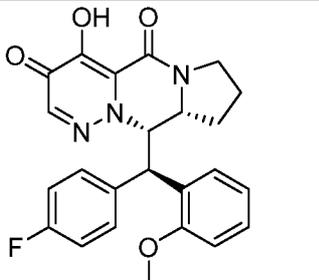
Пример №	Структура	Название

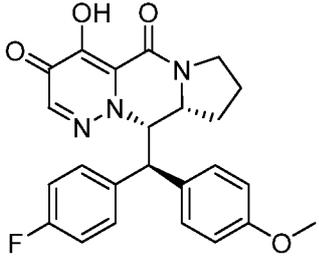
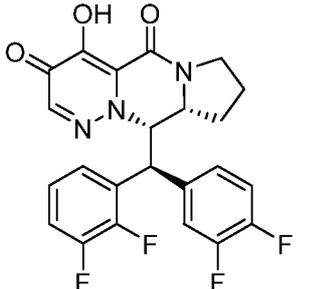
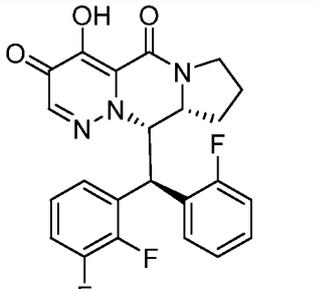
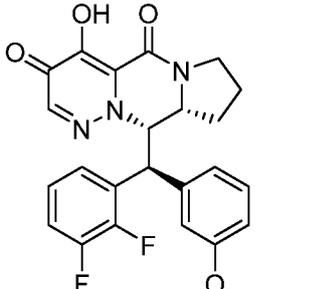
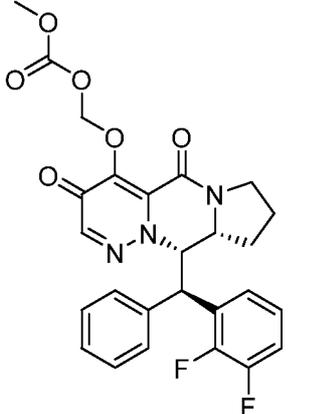
1		<p>(9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфенил)(3-(трифторметил)фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион</p>
2		<p>(9aR,10S)-10-((R)-(4-фторфенил)(4-(трифторметил)фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион</p>
3		<p>(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-(трифторметил)фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион</p>
4		<p>(9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфенил)(3-(трифторметокси)фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион</p>
5		<p>(9aR,10S)-10-((R)-(4-фторфенил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион</p>

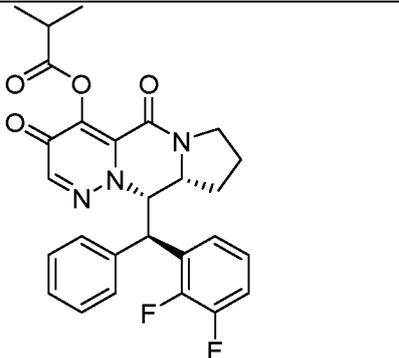
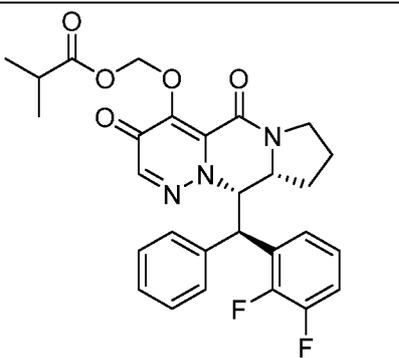
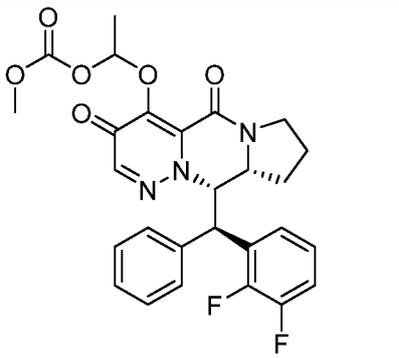
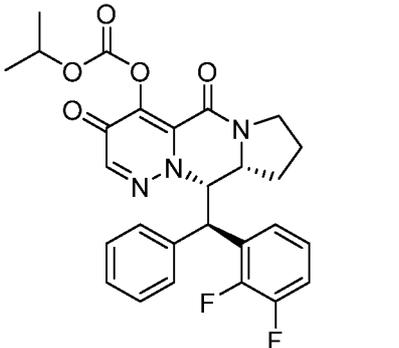
6		(9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфенил)(2-метоксифенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-3,5-дион
7		(9aR,10S)-10-((R)-(4-фторфенил)(4-метоксифенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-3,5-дион
8		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(2-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-3,5-дион
9		(9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфенил)(3-метоксифенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-3,5-дион
10		(9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфенил)(м-топил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-3,5-дион

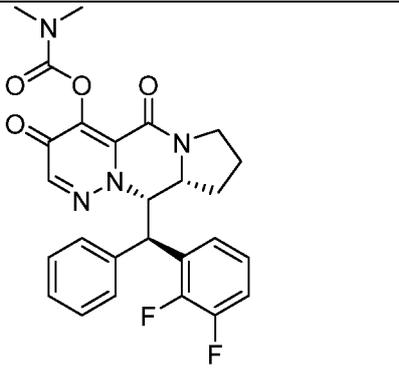
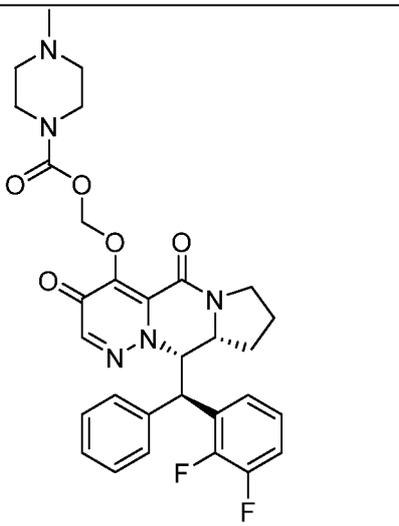
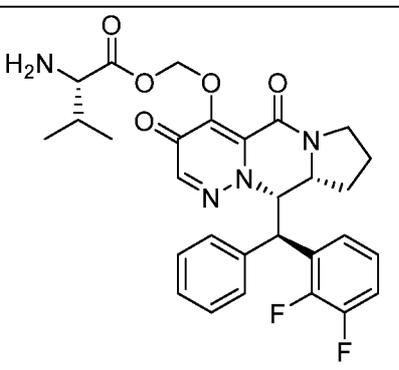
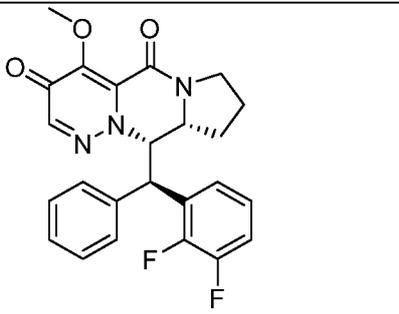
11		(9aR,10S)-10-((R)-(3,4-дифтор-2-метилфенил)(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-3,5-дион
12		(9aR,10S)-10-((R)-(2-фтор-3-метилфенил)(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-3,5-дион
13		(9aR,10S)-10-(бис(3-фторфенил)метил)-8,8-дифтор-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-3,5-дион
14		(10aR,11S)-11-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-4-гидрокси-7,8,10а,11-тетрагидро-10Н-пиридазино[1',6':4,5]пиразино[2,1-с][1,4]оксазин-3,5-дион
15		(9aR,10S)-10-((R)-(3-фтор-2-метилфенил)(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-3,5-дион

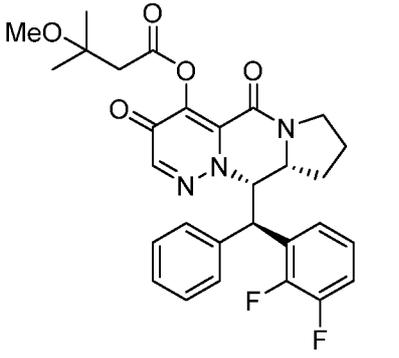
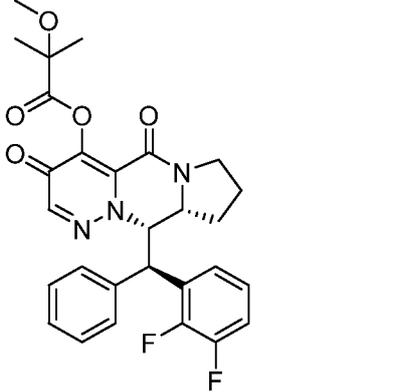
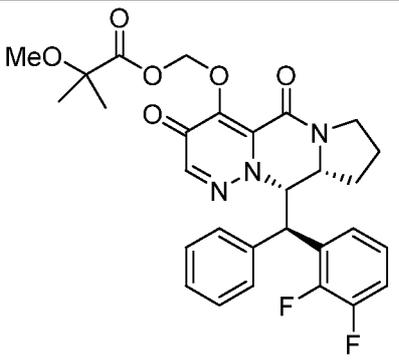
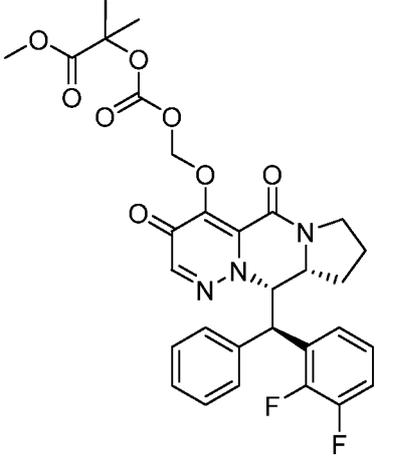
16		(9aR,10S)-4-гидрокси-10-((R)-фенил(2,3,6-трифторфенил)метил)-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион
17		(9aR,10S)-10-((R)-(2-фтор-3-метилфенил)(o-толил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион
18		(9aR,10S)-10-((R)-(3-фтор-2-метилфенил)(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион
19		(9aR,10S)-10-((R)-(3-фтор-2-метилфенил)(фенил)метил)-4-(1-оксиданил)-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион
20		(9aR,10S)-10-((R)-(4-фторфенил)(3-(трифторметил)фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион

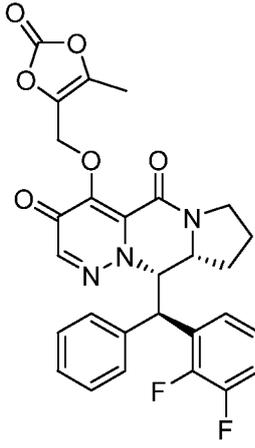
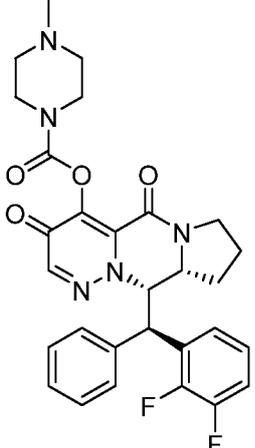
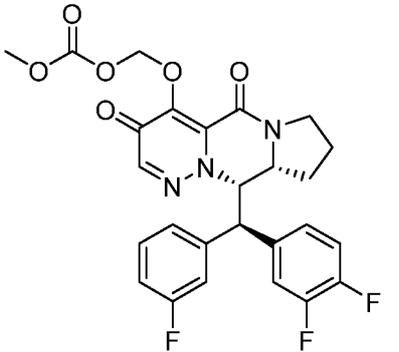
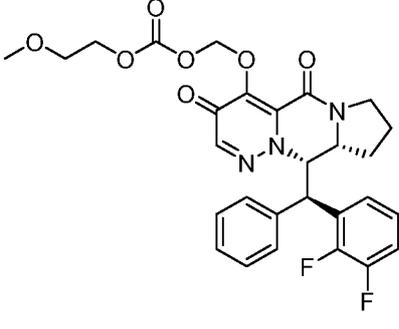
21		(9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфенил)(4-(трифторметил)фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-б]пиридазин-3,5-дион
22		(9aR,10S)-10-((R)-(4-фторфенил)(3-(трифторметокси)фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-б]пиридазин-3,5-дион
23		(9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфенил)(3-(трифторметокси)фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-б]пиридазин-3,5-дион
24		(9aR,10S)-10-((R)-(4-фторфенил)(3-метоксифенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-б]пиридазин-3,5-дион
25		(9aR,10S)-10-((R)-(4-фторфенил)(2-метоксифенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-б]пиридазин-3,5-дион

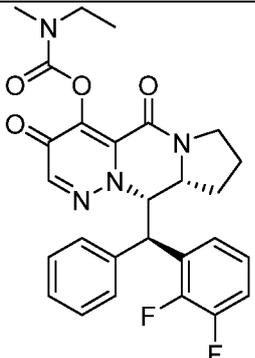
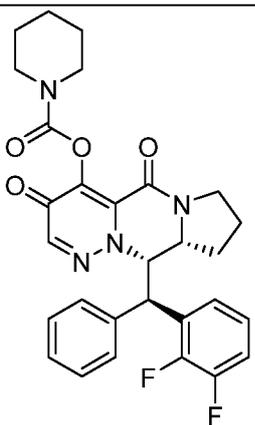
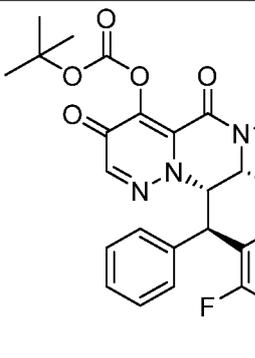
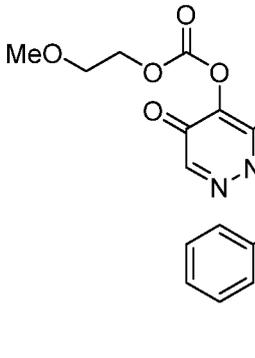
26		(9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфенил)(4-метоксифенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион
27		(9aR,10S)-10-((S)-(2,3-дифторфенил)(3,4-дифторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион
28		(9aR,10S)-10-((S)-(2,3-дифторфенил)(2-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион
29		(9aR,10S)-10-((S)-(2,3-дифторфенил)(3-метоксифенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион
30		метилкарбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила

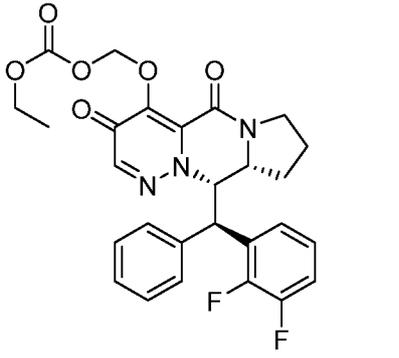
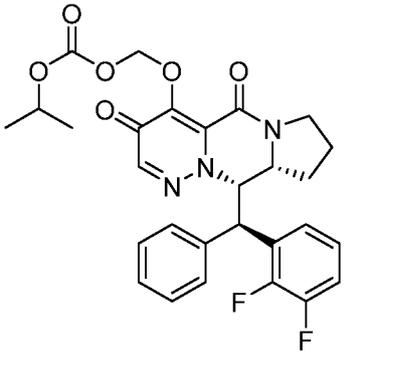
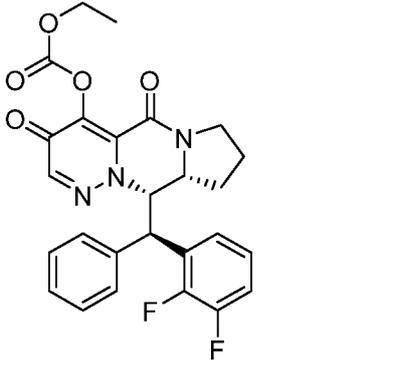
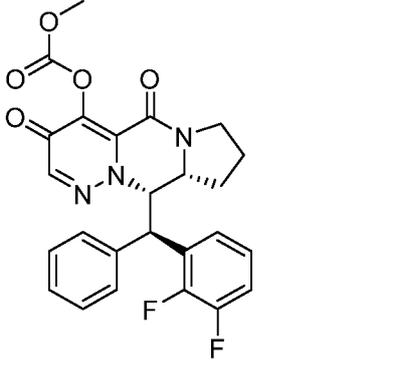
31		<p>изобутират (9aR,10S)-10-((R)- (2,3- дифторфенил)(фенил)метил)- 3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10- гексагидро-7H- пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2- b]пиридазин-4-ила</p>
32		<p>изобутират (((9aR,10S)-10-((R)- (2,3- дифторфенил)(фенил)метил)- 3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10- гексагидро-7H- пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2- b]пиридазин-4-ил)окси)метила</p>
33		<p>метилкарбонат 1-(((9aR,10S)-10- (R)-(2,3- дифторфенил)(фенил)метил)- 3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10- гексагидро-7H- пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2- b]пиридазин-4-ил)окси)этила</p>
34		<p>изопропилкарбонат (9aR,10S)- 10-((R)-(2,3- дифторфенил)(фенил)метил)- 3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10- гексагидро-7H- пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2- b]пиридазин-4-ила</p>

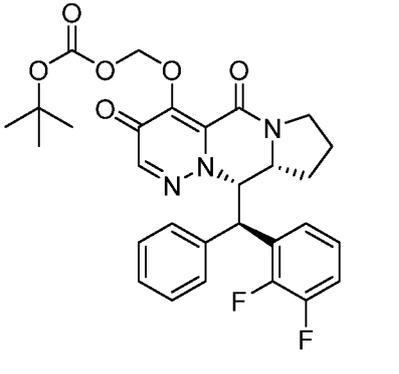
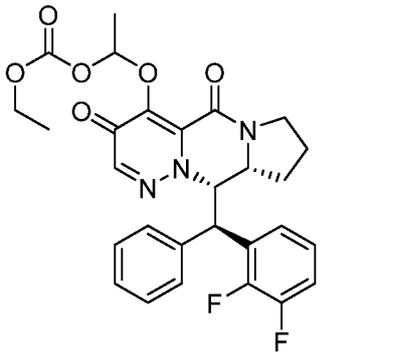
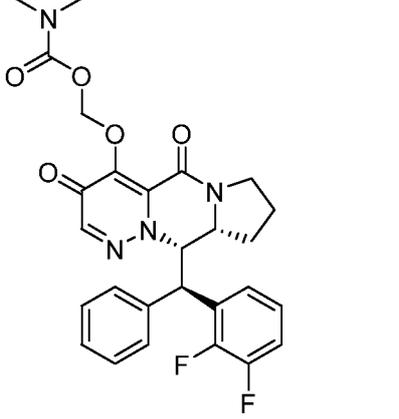
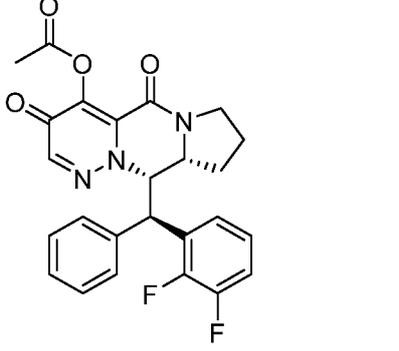
35		<p>диметилкарбамат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>
36		<p>4-метилпиперазин-1-карбоксилат (((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила</p>
37		<p>L-валинат (((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила</p>
38		<p>(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-4-метокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион</p>

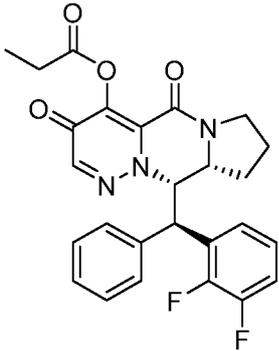
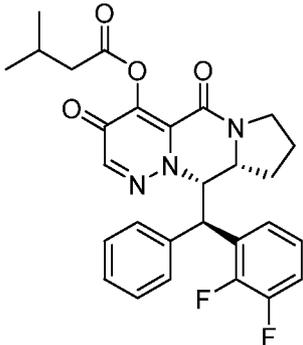
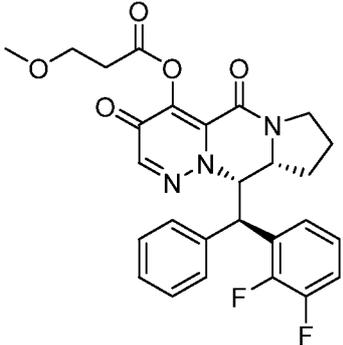
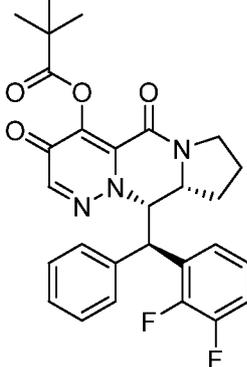
39		<p>3-метокси-3-метилбутаноат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3- дифторфенил)(фенил)метил)- 3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10- гексагидро-7H- пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2- b]придазин-4-ила</p>
40		<p>2-метокси-2-метилпропаноат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3- дифторфенил)(фенил)метил)- 3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10- гексагидро-7H- пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2- b]придазин-4-ила</p>
41		<p>2-метокси-2-метилпропаноат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3- дифторфенил)(фенил)метил)- 3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10- гексагидро-7H- пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2- b]придазин-4-ил)окси)метила</p>
42		<p>метил-2-((((((9aR,10S)-10-((R)- (2,3- дифторфенил)(фенил)метил)- 3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10- гексагидро-7H- пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2- b]придазин-4- ил)окси)метокси)карбонил)окси)- 2-метилпропаноат</p>

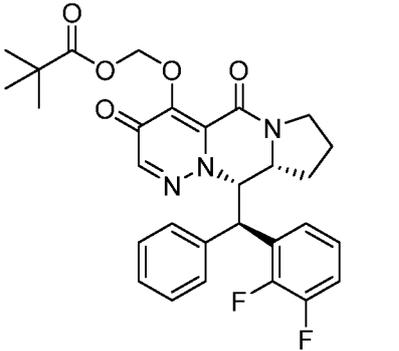
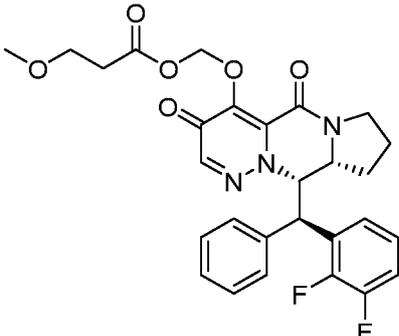
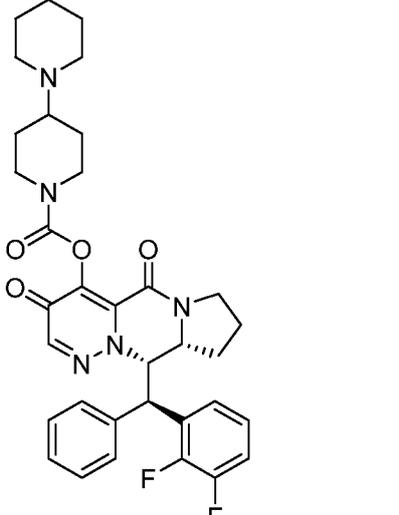
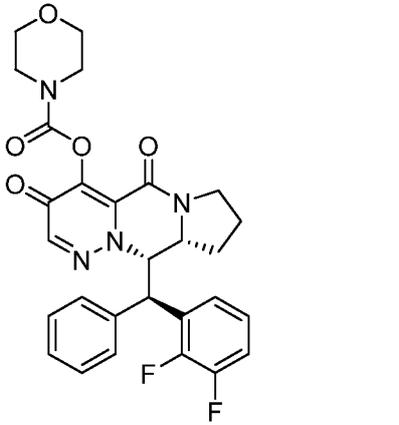
43		<p>(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-4-((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метокси)-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]придазин-3,5-дион</p>
44		<p>4-метилпиперазин-1-карбоксилат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]придазин-4-ила</p>
45		<p>метилкарбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(3,4-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]придазин-4-ил)окси)метила</p>
46		<p>(2-метоксиэтил)карбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]придазин-4-ил)окси)метила</p>

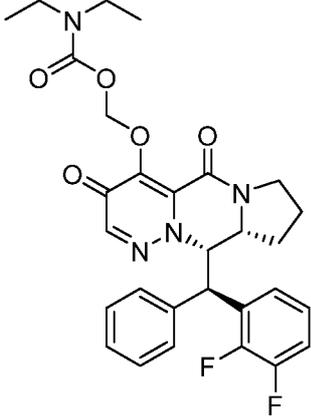
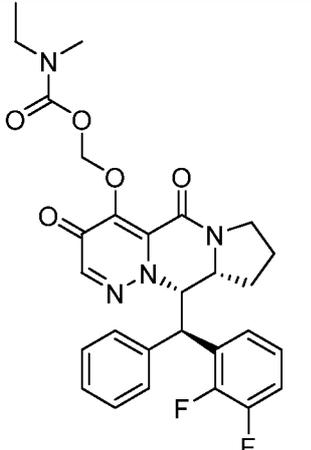
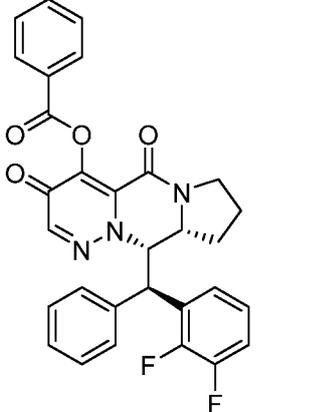
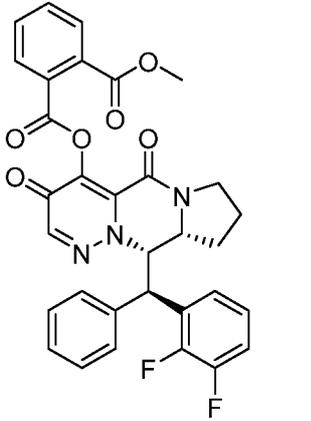
47	 <p>The structure shows a central fused ring system consisting of a pyrrolo[1',2':4,5]pyridazino[1,2-b]pyridazine core. This core is substituted with a phenyl ring and a 2,3-difluorophenyl ring. A carbonyl group is attached to the core, which is further linked to an ethylmethylcarbamate group.</p>	<p>этил(метил)карбамат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>
48	 <p>The structure is identical to the one in row 47, but the carbonyl group is linked to a piperidine ring instead of an ethylmethylcarbamate group.</p>	<p>пиперидин-1-карбоксилат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>
49	 <p>The structure is identical to the one in row 47, but the carbonyl group is linked to a tert-butyl carbonate group.</p>	<p>трет-бутил-((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)карбонат</p>
50	 <p>The structure is identical to the one in row 47, but the carbonyl group is linked to a 2-methoxyethyl carbonate group.</p>	<p>(2-метоксиэтил)карбонат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>

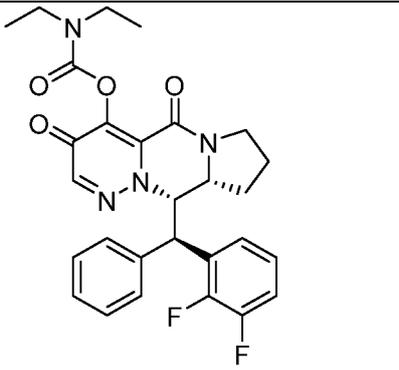
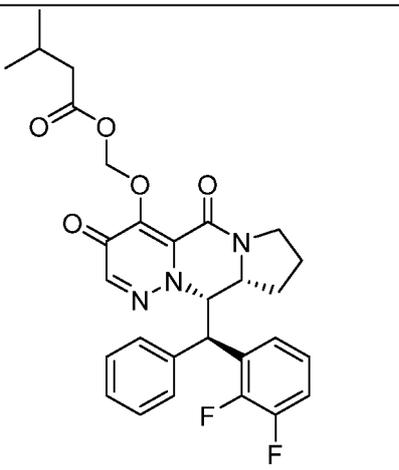
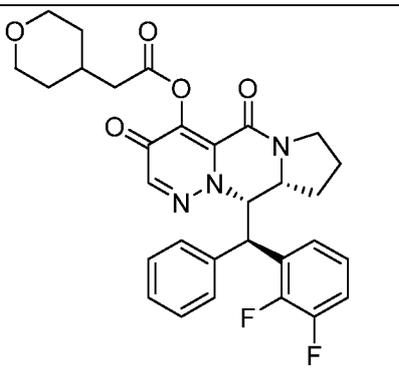
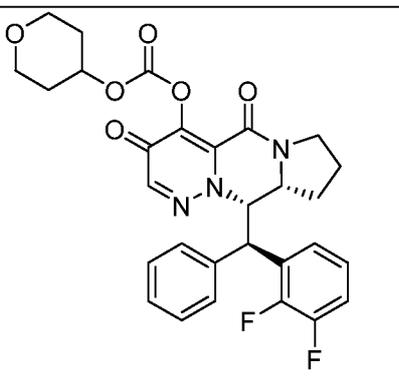
51	 <p>The structure shows a central bicyclic core consisting of a 3,5-dihydro-7H-pyrrolo[1,2-b]pyridazine fused to a 1,2-difluorophenyl ring. A (1R,2S)-3,5-difluorophenylmethyl group is attached to the 7-position of the pyrrole ring. The pyridazine ring is substituted at the 3-position with a (2,3-difluorophenyl)methyl group and at the 4-position with an ethyl carbonate group (-O-C(=O)-O-CH2-CH3).</p>	<p>этилкарбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила</p>
52	 <p>The structure is identical to 51, but the ethyl carbonate group is replaced by an isopropyl carbonate group (-O-C(=O)-O-CH2-CH(CH3)2).</p>	<p>изопропилкарбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила</p>
53	 <p>The structure is identical to 51, but the ethyl carbonate group is attached to the 4-position of the pyridazine ring via an oxygen atom (-O-C(=O)-O-CH2-CH3).</p>	<p>этилкарбонат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>
54	 <p>The structure is identical to 53, but the ethyl carbonate group is replaced by a methyl carbonate group (-O-C(=O)-O-CH3).</p>	<p>метилкарбонат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>

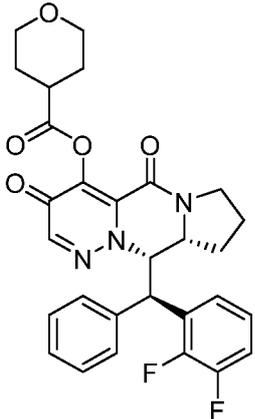
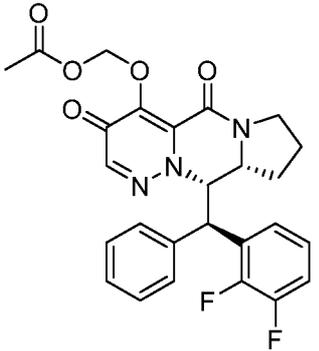
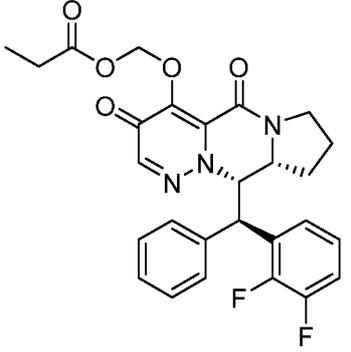
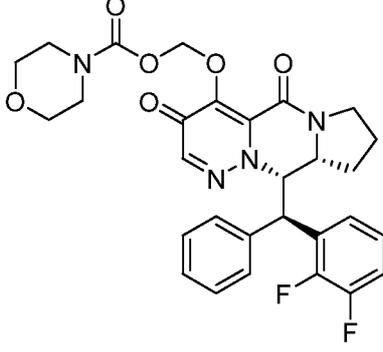
55		<p>трет-бутил-(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразиано[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метил)карбонат</p>
56		<p>этилкарбонат 1-(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразиано[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)этила</p>
57		<p>диметилкарбамат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразиано[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила</p>
58		<p>ацетат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразиано[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>

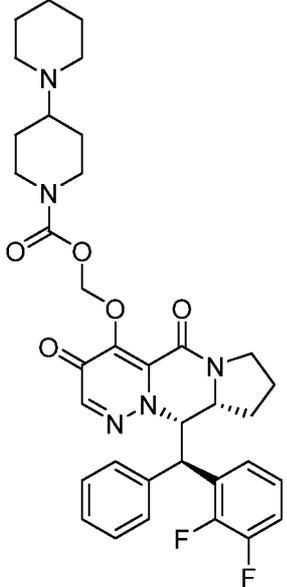
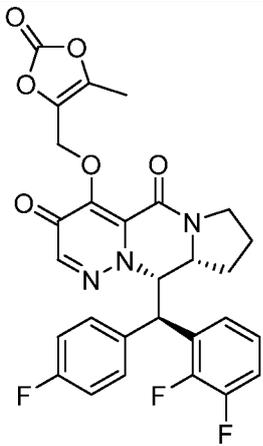
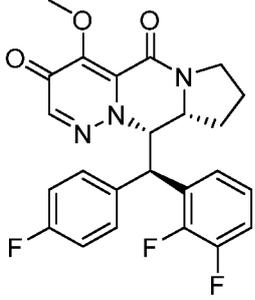
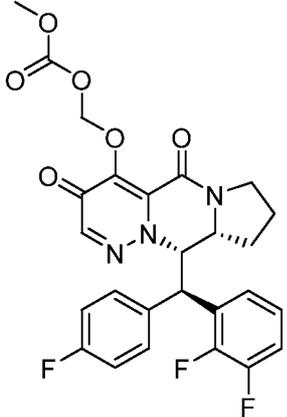
59		пропионат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила
60		3-метилбутаноат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила
61		3-метоксипропаноат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила
62		пивалат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила

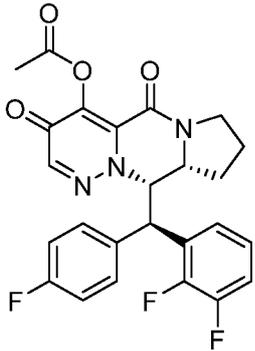
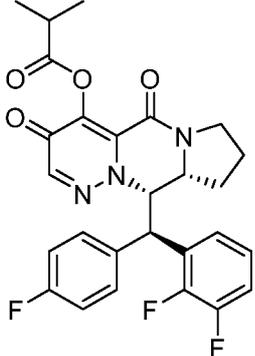
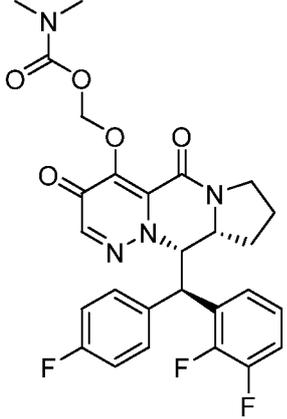
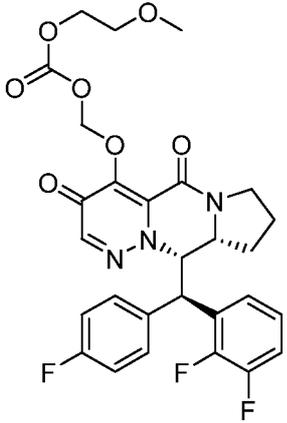
63		<p>((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила пивалат</p>
64		<p>3-метоксипропаноат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила</p>
65		<p>[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>
66		<p>морфолин-4-карбоксилат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>

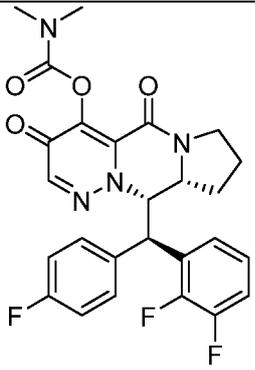
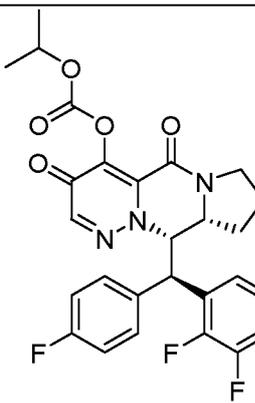
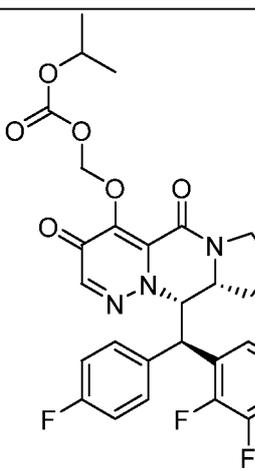
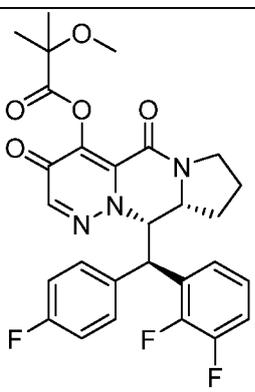
67	 <p>The structure shows a central bicyclic core consisting of a 3,5-difluorophenyl ring fused to a pyridazine ring, which is further fused to a pyrrolidine ring. A methylene group connects the pyridazine ring to a 2,3-difluorophenyl ring. An ethyl carbamate group is attached to the methylene group via an ether linkage.</p>	<p>диэтилкарбамат (((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила</p>
68	 <p>The structure is identical to the one in row 67, but the carbamate group is ethyl(methyl)carbamate instead of diethylcarbamate.</p>	<p>этил(метил)карбамат (((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила</p>
69	 <p>The structure is identical to the one in row 67, but the carbamate group is benzoate instead of diethylcarbamate.</p>	<p>бензоат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>
70	 <p>The structure is identical to the one in row 67, but the carbamate group is methyl phthalate instead of diethylcarbamate.</p>	<p>метилфталат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>

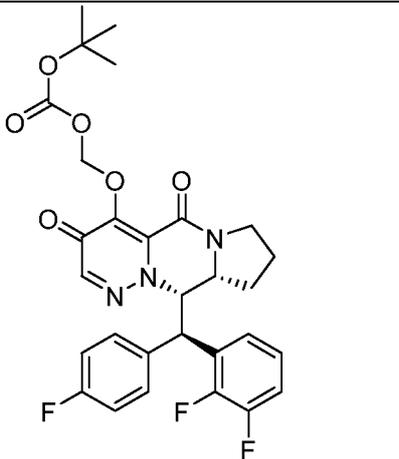
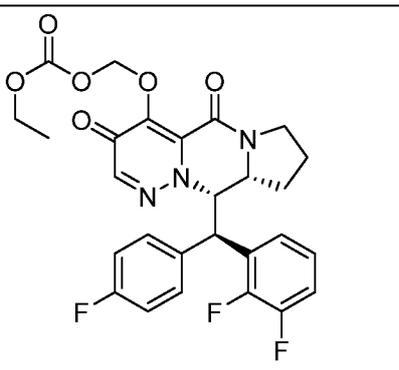
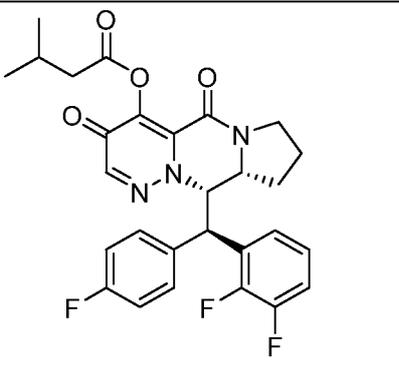
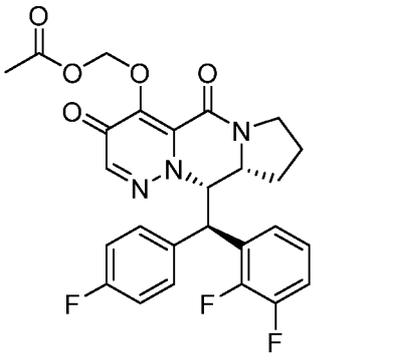
71		<p>диэтилкарбамат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>
72		<p>3-метилбутаноат (((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила</p>
73		<p>(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил 2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетат</p>
74		<p>(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) карбонат</p>

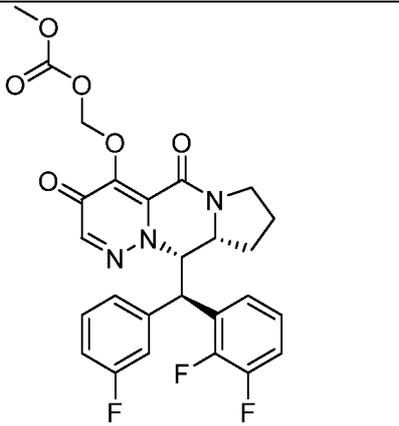
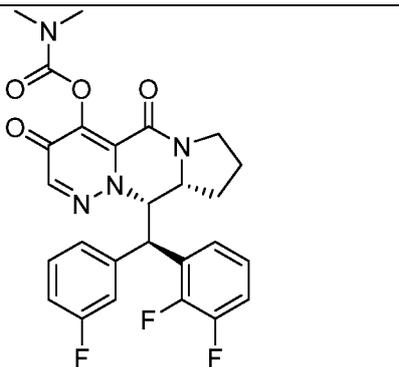
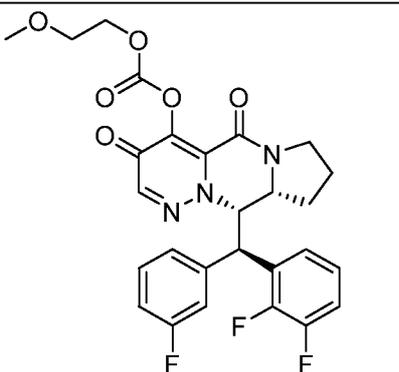
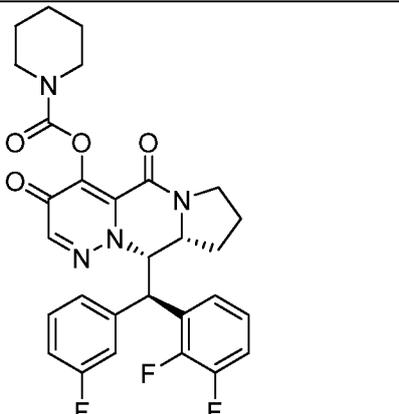
75		тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилат ((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила
76		ацетат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила
77		пропионат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила
78		морфолин-4-карбоксилат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила

79		[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила
80		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-4-((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метокси)-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион
81		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-4-метокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион
82		метилкарбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила

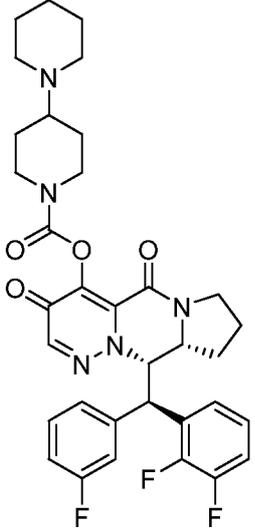
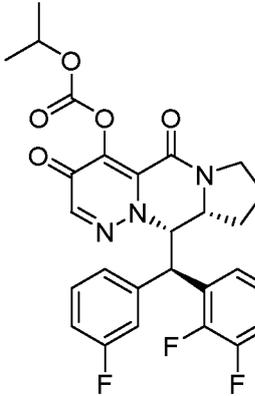
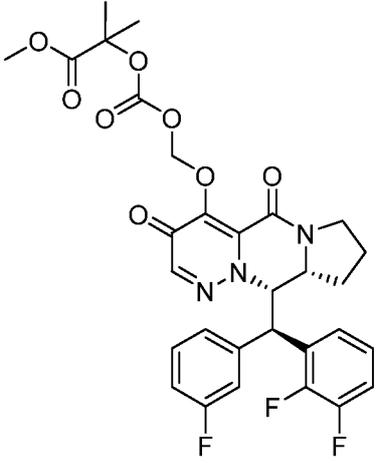
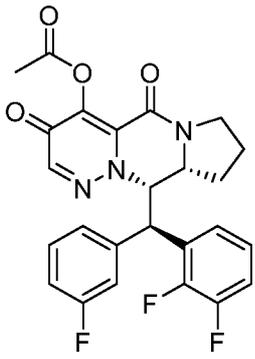
83		<p>ацетат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>
84		<p>изобутират (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>
85		<p>диметилкарбамат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила</p>
86		<p>(2-метоксиэтил)карбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила</p>

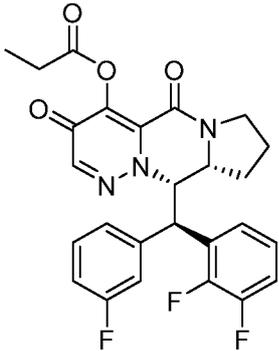
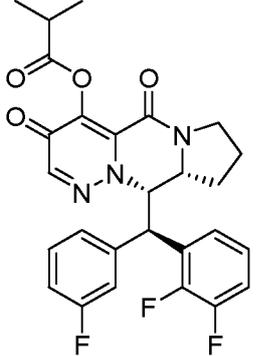
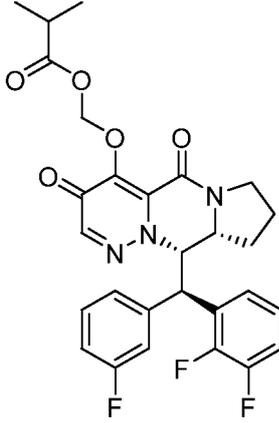
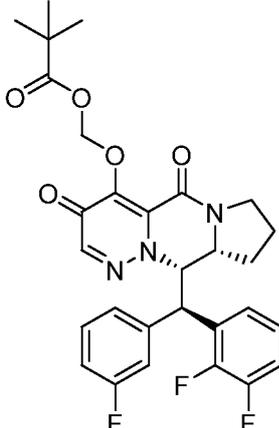
87	 <p>The structure shows a dimethylcarbamate group attached to the 10-position of a 7H-pyrrolo[1',2':4,5]pyridazino[1,2-b]pyridazine core. The core is substituted with a (R)-methyl group and a (2,3-difluorophenyl)(4-fluorophenyl)methyl group at the 9-position.</p>	<p>диметилкарбамат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a, 10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>
88	 <p>The structure shows an isopropyl carbonate group attached to the 10-position of the same 7H-pyrrolo[1',2':4,5]pyridazino[1,2-b]pyridazine core as in entry 87.</p>	<p>изопропилкарбонат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a, 10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>
89	 <p>The structure shows an isopropyl carbonate group attached to the 10-position of the core, with a methoxy group attached to the 4-position of the pyridazine ring.</p>	<p>изопропилкарбонат (((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a, 10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила</p>
90	 <p>The structure shows a 2-methoxy-2-methylpropanoate group attached to the 10-position of the core, with a methoxy group attached to the 4-position of the pyridazine ring.</p>	<p>2-метокси-2-метилпропаноат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a, 10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>

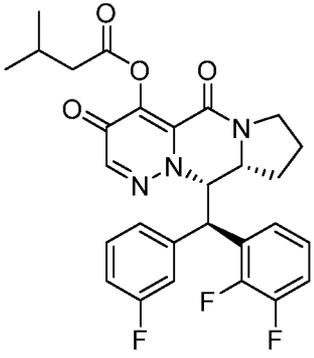
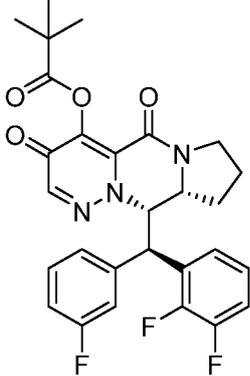
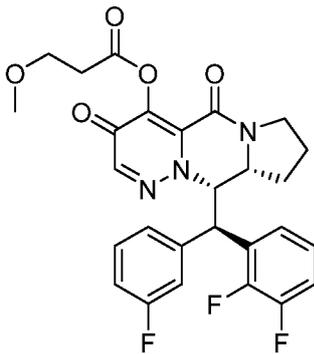
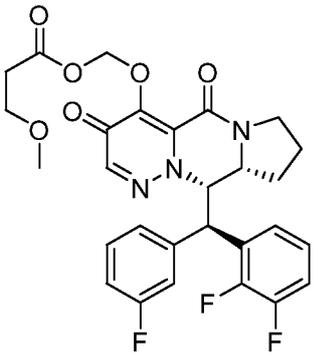
91		<p>трет-бутил(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метил)карбонат</p>
92		<p>этилкарбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила</p>
93		<p>3-метилбутаноат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>
94		<p>ацетат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метил</p>

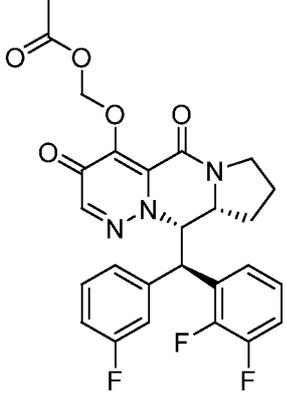
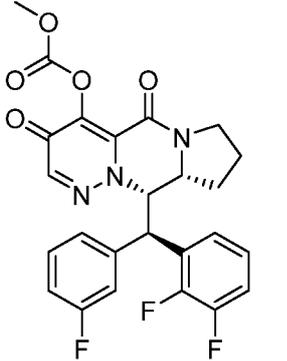
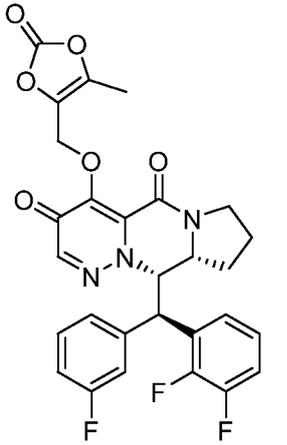
95	 <p>The structure shows a central bicyclic core consisting of a 7H-pyrrolo[1',2':4,5]pyridino[1,2-b]pyridazine system. This core is substituted with a 3,5-difluorophenyl group and a 4-fluorophenyl group. A methoxycarbonyl group (-COOCH3) is attached to the 10-position of the pyrrole ring via a methylene bridge (-CH2-).</p>	метилкарбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила
96	 <p>The structure is identical to compound 95, but the carbonyl oxygen of the carbamate group is substituted with a methyl group, forming a dimethylcarbamate (-COOCH3) moiety.</p>	диметилкарбамат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила
97	 <p>The structure is identical to compound 95, but the carbonyl oxygen of the carbamate group is substituted with a 2-methoxyethyl group (-COOCH2CH2OCH3).</p>	(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил (2-метоксиэтил) карбонат
98	 <p>The structure is identical to compound 95, but the carbonyl oxygen of the carbamate group is substituted with a piperidine ring, forming a piperidine-1-carboxylate moiety.</p>	пиперидин-1-карбоксилат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила

99		<p>(2-метоксиэтил)карбонат  (((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-  дифторфенил)(3-  фторфенил)метил)-3,5-диоксо-  3,5,8,9,9a, 10-гексагидро-7H-  пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-  b]пиридазин-4-ил)окси)метила</p>
100		<p>4-метилпиперазин-1-карбоксилат  (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-  дифторфенил)(3-  фторфенил)метил)-3,5-диоксо-  3,5,8,9,9a, 10-гексагидро-7H-  пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-  b]пиридазин-4-ила</p>
101		<p>диметилкарбамат (((9aR, 10S)-10-  ((R)-(2,3-дифторфенил)(3-  фторфенил)метил)-3,5-диоксо-  3,5,8,9,9a, 10-гексагидро-7H-  пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-  b]пиридазин-4-ил)окси)метила</p>

102		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-4-ил [1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат
103		изопропилкарбонат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-4-ила
104		метил-2-((((((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-4-ил)окси)метокси)карбонил)окси)-2-метилпропаноат
105		ацетат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-4-ила

106		пропионат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила
107		изобутират (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила
108		изобутират (((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила
109		пивалат (((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила

110	 <p>The structure shows a central pyridazine ring system fused to a pyrrolidine ring. The pyridazine ring has a carbonyl group at position 3 and a methyl group at position 5. The pyrrolidine ring has a carbonyl group at position 2. The pyridazine ring is substituted with a 3-(2,3-difluorophenyl)phenyl group at position 4 and a 3-methylbutanoate ester group at position 6. The stereochemistry is (9aR, 10S).</p>	3-метилбутаноат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-4-ила
111	 <p>The structure is similar to 110, but the ester group is a pivalate (tert-butyl ester) instead of a 3-methylbutanoate. The stereochemistry is (9aR, 10S).</p>	пивалат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-4-ила
112	 <p>The structure is similar to 110, but the ester group is a 3-methoxypropanoate instead of a 3-methylbutanoate. The stereochemistry is (9aR, 10S).</p>	3-метоксипропаноат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-4-ила
113	 <p>The structure is similar to 112, but the ester group is a 3-methoxypropanoate with an additional methoxy group on the propanoate chain. The stereochemistry is ((9aR, 10S)).</p>	3-метоксипропаноат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-4-ил)окси)метила

114		ацетат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила
115		метилкарбонат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила
116		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-4-((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метокси)-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион

и фармацевтически приемлемые соли указанных соединений.

**[0059]** 14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из предшествующих вариантов реализации или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

**[0060]** 15. Комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество соединения согласно любому из вариантов реализации 1-13, или любому из вариантов реализации Формулы (A), или его фармацевтически приемлемая соль и один или более терапевтически активных совместно применяемых агентов.

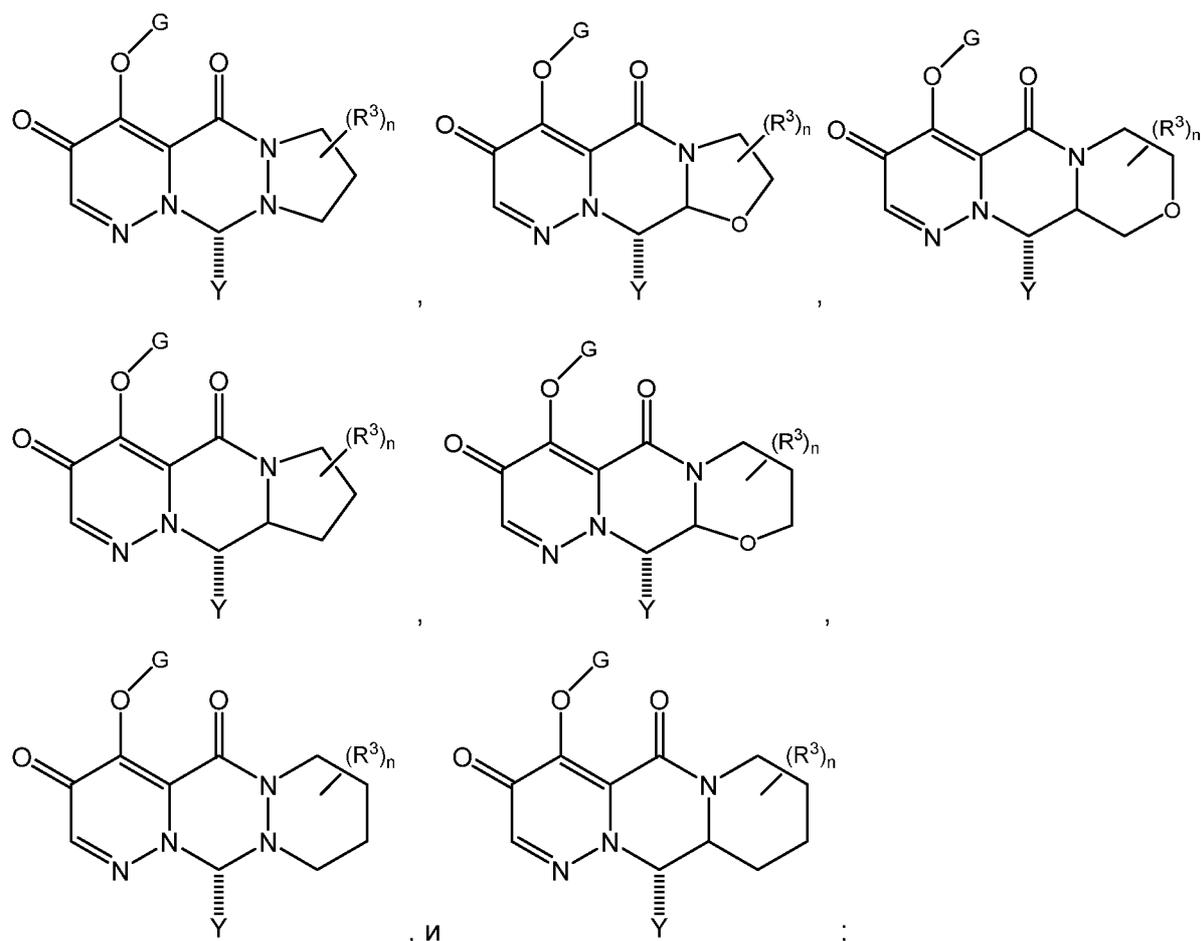
[0061] 16. Способ лечения гриппа, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из вариантов реализации 1-13, или любому из вариантов реализации Формулы (A), или его фармацевтически приемлемой соли.

[0062] 17. Соединение согласно любому из вариантов реализации 1-13, или любому из вариантов реализации Формулы (A), или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в качестве лекарственного средства.

[0063] 18. Соединение согласно любому из вариантов реализации 1-13, или любому из вариантов реализации Формулы (A), или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для лечения гриппа.

[0064] 19. Применение соединения согласно любому из вариантов реализации 1-13, или любому из вариантов реализации Формулы (A), или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения гриппа.

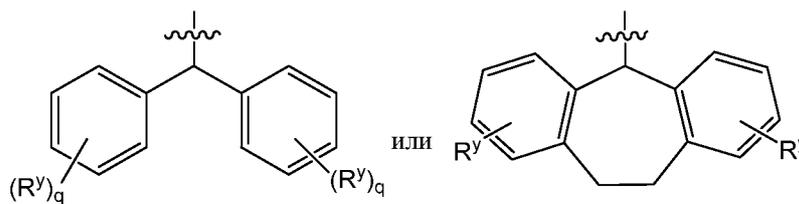
[0065] В некоторых вариантах реализации, соединение Формулы (A) представляет собой соединение одной из следующих формул:



где G представляет собой H или G выбран из  $R^0$ ,  $-C(O)R^0$ ,  $-C(O)-OR^0$ ,  $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$  и  $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$ , где каждый  $R^0$  независимо представляет собой H или  $C_1-C_4$  алкил, и каждый  $R^G$  представляет собой H или  $C_1-C_4$  алкил. В некоторых из указанных вариантов реализации, каждый  $R^G$  представляет собой H, и  $R^0$  представляет собой  $C_1-C_4$  алкил;

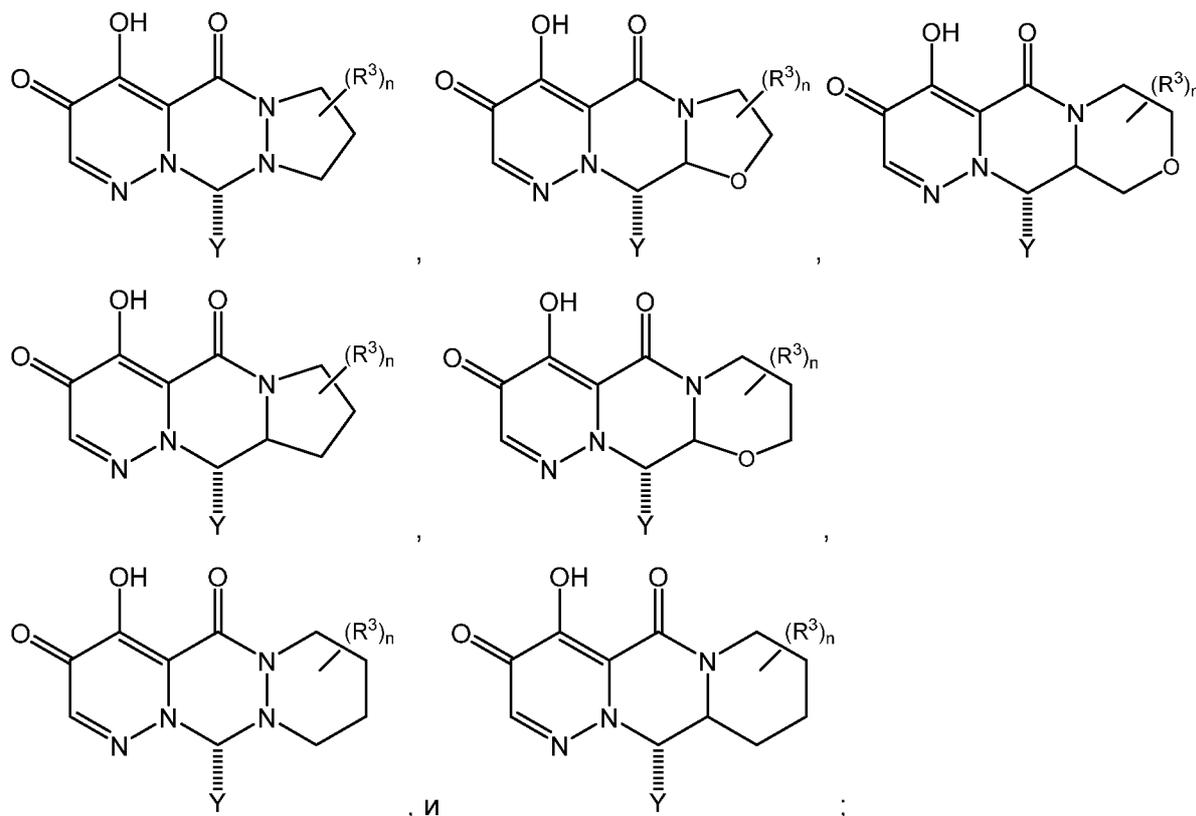
n равен 0, 1 или 2;

каждый  $R^3$  представляет собой Me, OH, OMe или галоген; и Y представляет собой



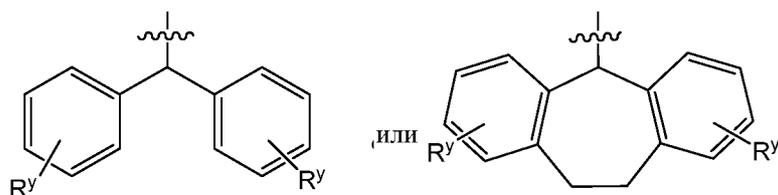
где каждый  $R^y$  независимо выбран из F, Cl, Me, OMe,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  и CN; и каждый q независимо равен 0, 1, 2 или 3.

**[0066]** В некоторых вариантах реализации, соединение Формулы (I) представляет собой соединение одной из следующих формул:



где n равен 0, 1 или 2;

каждый  $R^3$  представляет собой Me, OH, OMe или галоген; и Y представляет собой



где каждый R<sup>y</sup> независимо выбран из H, F, Cl, Me, OMe, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> и CN.

**[0067]** В контексте настоящего документа термин «оптический изомер» или «стереоизомер» относится к любой из различных стереоизомерных конфигураций, которые могут существовать для конкретного соединения согласно настоящему изобретению, и включает геометрические изомеры. Понимают, что заместитель может быть присоединен к хиральному центру атома углерода. Термин «хиральный» относится к молекулам, которые обладают свойством не накладываться на своего партнера в зеркальном отображении, в то время как термин «ахиральный» относится к молекулам, которые накладываются на своего партнера в зеркальном отображении. Следовательно, в настоящее изобретение включены энантиомеры, диастереомеры или рацематы соединения согласно настоящему изобретению. «Энантиомеры» представляют собой пару стереоизомеров, которые не накладываются друг на друга в зеркальном отображении. Смесь 1:1 пары энантиомеров представляет собой «рацемическую» смесь. Термин используют для обозначения рацемической смеси, где это уместно. «Диастереоизомеры» - это стереоизомеры, которые имеют по крайней мере два асимметрических атома, но не являются зеркальными отображениями друг друга. Абсолютная стереохимия определяется согласно системе Кана-Ингольда-Прелога «R-S». Когда соединение представляет собой чистый энантиомер, стереохимия на каждом хиральном атоме углерода может быть указана с помощью R или S. Разделенные соединения, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены (+) или (-) в зависимости от направления (правовращающие или левовращающие), в котором они вращают плоскополяризованный свет на длине волны D-линии натрия. Некоторые описанные в настоящем документе соединения содержат один или более центров или осей асимметрии и, таким образом, могут образовывать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (R)- или (S)-.

**[0068]** В зависимости от выбора исходных материалов и способов синтеза, соединения могут присутствовать в форме одного из возможных изомеров или в виде их смесей, например, в виде чистых оптических изомеров, или в виде смесей изомеров, таких как рацематы и смеси диастереоизомеров, в зависимости от количества асимметрических атомов углерода. Подразумевается, что настоящее

изобретение включает все такие возможные изомеры, включая рацемические смеси, диастериомерные смеси и оптически чистые формы. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с использованием обычных методик. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может иметь конфигурацию E или Z, если не указано иное. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию, если не указано иное. Предполагается, что все таутомерные формы также включены в настоящее изобретение.

**[0069]** Во многих случаях соединения по настоящему изобретению способны образовывать соли кислот и/или оснований благодаря присутствию amino- и/или карбоксильных групп или подобных им групп. В контексте настоящего документа термины «соль» или «соли» относятся к соли присоединения кислоты или соли присоединения основания соединения согласно настоящему изобретению. «Соли» включают, в частности, «фармацевтически приемлемые соли». Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений согласно настоящему изобретению, и которые обычно не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения.

**[0070]** Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот могут быть образованы с неорганическими кислотами и органическими кислотами, например, ацетат, аспартат, бензоат, безилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, камфорсульфонат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллинат, цитрат, этандисульфонат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гиппурат, гидроиодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метилсульфат, нафтоат, напсилат, никотинат, нитрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, тартрат, тозилат и соли трифторацетата. Списки дополнительных подходящих солей могут быть найдены, например, в издании "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); и в издании "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" авторов Stahl и Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

**[0071]** Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и подобные.

**[0072]** Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и подобные.

**[0073]** Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть образованы с неорганическими или органическими основаниями и могут иметь неорганические или органические противоионы.

**[0074]** Неорганические противоионы для таких основных солей включают, например, соли аммония и металлы из столбцов с I по XII периодической таблицы Менделеева. В некоторых вариантах реализации противоион выбран из натрия, калия, аммония, алкиламмония, имеющего от одной до четырех C1-C4 алкильных групп, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; особенно подходящие соли включают соли аммония, калия, натрия, кальция и магния.

**[0075]** Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и подобные. Подходящие органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтаноламин, диэтиламин, лизин, меглумин, пиперазин и трометамин.

**[0076]** Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы из основного или кислотного фрагмента обычными химическими методами. Как правило, такие соли могут быть получены путем приведения во взаимодействие свободных кислотных форм указанных соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания (такого как гидроксид, карбонат, бикарбонат и т.п. Na, Ca, Mg или K) или форм свободного основания указанных соединений со стехиометрическим количеством соответствующей кислоты. Такие реакции обычно проводят в воде или в органическом растворителе, или в их смеси. Обычно желательно использовать неводные среды, такие как эфир, этилацетат, тетрагидрофуран, толуол, хлороформ, дихлорметан, метанол, этанол, изопропанол или ацетонитрил, где это практически возможно.

**[0077]** Любая приведенная в настоящем документе формула также предназначена для обозначения немеченых форм (т.е. соединений, в которых все атомы присутствуют в естественных изотопных количествах и не обогащены изотопами), а также изотопно обогащенных или меченых форм соединений. Изотопно обогащенные

или меченые соединения имеют структуры, изображенные приведенными в настоящем документе формулами, за исключением того, что по меньшей мере один атом соединения заменен атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или атомного массового распределения, которое встречается в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в обогащенные или меченые соединения согласно настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как  $2\text{H}$ ,  $3\text{H}$ ,  $11\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  и  $^{125}\text{I}$ . В настоящее изобретение включены различные меченые изотопами соединения, определенные в настоящем документе, например, те, в которых радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ , или те, в которых нерадиоактивные изотопы, такие как  $^2\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , присутствуют в количествах, значительно превышающих естественное содержание для этих изотопов. Такие меченые изотопами соединения подходят для использования в исследованиях метаболизма (например, с  $^{14}\text{C}$ ), исследованиях кинетики реакций (например, с  $^2\text{H}$  или  $^3\text{H}$ ), методах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая исследования распределения лекарственных средств или субстратов в тканях, или при радиоактивном лечении пациентов. В частности, соединение, меченное  $^{18}\text{F}$ , может быть особенно желательным для исследований при помощи ПЭТ или ОФЭКТ. Меченые изотопами соединения формулы (I) в целом могут быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными описанным в прилагаемых примерах, с использованием соответствующего меченого изотопом реагента вместо немеченого реагента, используемого в прочих случаях.

**[0078]** Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в частности дейтерием (т.е.  $2\text{H}$  или  $\text{D}$ ), может дать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличение периода полужизни *in vivo* или снижение требуемой дозировки, или улучшение терапевтического индекса. Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, может определяться коэффициентом изотопного обогащения. Термин «коэффициент изотопного обогащения» в контексте настоящего документа обозначает соотношение между изотопным содержанием и естественным содержанием определенного изотопа. Если заместитель в соединении согласно настоящему изобретению обозначается как дейтерий, такое соединение имеет коэффициент изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия по меньшей мере 3500 (включение дейтерия 52,5% на каждый указанный атом дейтерия), по меньшей мере 4000 (включение дейтерия 60%) , по меньшей мере 4500 (включение дейтерия

67,5%), по меньшей мере 5000 (включение дейтерия 75%), по меньшей мере 5500 (включение дейтерия 82,5%), по меньшей мере 6000 (включение дейтерия 90%), по меньшей мере 6333,3 (включение дейтерия 95%), по меньшей мере 6466,7 (включение дейтерия 97%), по меньшей мере 6600 (включение дейтерия 99%) или по меньшей мере 6633,3 (включение дейтерия 99,5%).

**[0079]** Фармацевтически приемлемые сольваты согласно настоящему изобретению включают такие, в которых растворитель кристаллизации может быть изотопно замещен, например, D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-ацетон, d<sub>6</sub>-ДМСО, а также сольваты с небогащенными растворителями.

**[0080]** Соединения согласно настоящему изобретению, то есть соединения формулы (I), которые содержат группы, способные выступать в качестве доноров и/или акцепторов водородных связей, могут быть способны образовывать сокристаллы с подходящими сокристаллообразователями. Эти сокристаллы могут быть получены из соединений формулы (I) при помощи известных способов образования сокристаллов. Такие процедуры включают измельчение, нагревание, совместную возгонку, совместное плавление или приведение в контакт в растворе соединений формулы (I) с сокристаллообразователем в условиях кристаллизации и выделение образованных при этом сокристаллов. Подходящие сокристаллообразователи включают описанные в документе WO 2004/078163. Следовательно, в настоящем изобретении также предложены сокристаллы, содержащие соединение формулы (I).

**[0081]** В контексте настоящего документа термин «фармацевтически приемлемый носитель» включает любые растворители, дисперсионные среды, покрытия, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты (например, антибактериальные агенты, противогрибковые агенты), изотонические агенты, агенты, замедляющие абсорбцию, соли, консерванты, стабилизаторы лекарственных средств, связующие вещества, вспомогательные вещества, дезинтегрирующие агенты, смазывающие вещества, подсластители, ароматизаторы, красители и подобные и их комбинации, которые известны специалистам в данной области для использования в фармацевтической композиции для введения человеку (см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd ed.). За исключением случаев, когда любой обычный носитель несовместим с активным ингредиентом, предполагается его использование в терапевтических или фармацевтических композициях.

**[0082]** Термин «терапевтически эффективное количество» соединения согласно настоящему изобретению относится к количеству соединения согласно настоящему изобретению, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у

субъекта, например, количество, достаточное для уменьшения одного или более симптомов, облегчения состояния, замедления или задержки прогрессирования заболевания или предотвращения заболевания и подобного. В одном неограничивающем варианте реализации термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения согласно настоящему изобретению, которое, при введении субъекту, является эффективным для уменьшения одного или более симптомов, связанных с инфекцией вируса гриппа, или для сокращения продолжительности симптоматической стадии инфекции вируса гриппа, или для замедления прогрессирования инфекции вируса гриппа, или для уменьшения или остановки обострения основного заболевания, вызванного инфекцией вируса гриппа.

**[0083]** В другом неограничивающем варианте реализации термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения согласно настоящему изобретению, которое при введении в клетку, ткань или неклеточный биологический материал или среду, является эффективным для того, чтобы вызвать статистически значимое снижение скорости репликации или пролиферации штамма ортомиксовируса.

**[0084]** В контексте настоящего документа термин «субъект» относится к животному. Обычно субъект представляет собой человека.

**[0085]** В контексте настоящего документа термин «ингибировать» или «ингибирование» относится к уменьшению или подавлению конкретного состояния, симптома, расстройства или заболевания, или к значительному снижению исходной активности биологической активности или процесса.

**[0086]** В контексте настоящего документа термин «лечить» или «лечение» любого заболевания или расстройства относится в одном варианте реализации к облегчению заболевания или расстройства (т.е. замедлению, остановке или уменьшению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте реализации «лечить» или «лечение» относится к облегчению или улучшению по меньшей мере одного физического параметра, включая те, которые могут быть не явными для пациента. В еще одном варианте реализации «лечить» или «лечение» относится к модуляции заболевания или расстройства физическим образом (например, путем стабилизации выраженного симптома), физиологическим образом (например, путем стабилизации физического параметра), либо и тем, и другим образом. В еще одном варианте реализации «лечить» или «лечение» относится к предупреждению или задержке развития или прогрессирования заболевания или нарушения.

**[0087]** В контексте настоящего документа субъект «нуждается» в лечении, если такое лечение принесет ему пользу с биологической, медицинской или с точки зрения качества жизни.

**[0088]** Предполагается, что в контексте настоящего изобретения (особенно в контексте формулы изобретения) неопределенные и определенные формы единственного числа включают как единственное, так и множественное число, если не указано иное или из контекста явно не следует иное.

**[0089]** Все способы, описанные в настоящем документе, можно осуществлять в любом подходящем порядке, если не указано иное или из контекста явно не следует иное. Использование всех без исключения примеров или иллюстративного языка (например, «такой как»), представленных в данном документе, предназначено исключительно для лучшего освещения изобретения и не налагает ограничения на объем заявленного изобретения.

**[0090]** Любой асимметрический атом (например, атом углерода или подобный) соединения (соединений) согласно настоящему изобретению может присутствовать в рацемическом или энантимерно обогащенном виде, например, (R)-, (S)- или (R,S)-конфигурации. В некоторых вариантах реализации каждый асимметрический атом имеет по меньшей мере 50% энантимерный избыток, по меньшей мере 60% энантимерный избыток, по меньшей мере 70% энантимерный избыток, по меньшей мере 80% энантимерный избыток, по меньшей мере 90% энантимерный избыток, по меньшей мере 95% энантимерный избыток или по меньшей мере 99% энантимерный избыток в (R)- либо (S)-конфигурации; то есть для оптически активных соединений часто является предпочтительным использование одного энантиомера при фактически полном исключении другого энантиомера, таким образом предпочтительной является энантимерная чистота по меньшей мере 95%. Заместители при атомах с ненасыщенными двойными связями могут, если это возможно, присутствовать в цис- (Z) - или транс- (E) - форме.

**[0091]** Соответственно, в контексте настоящего документа соединение согласно настоящему изобретению может находиться в форме одного из возможных изомеров, ротамеров, атропоизомеров, таутомеров или их смесей, например, в форме по существу чистых геометрических (цис- или транс-) изомеров, диастереомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей. «По существу чистый» или «по существу не содержащий других изомеров» в контексте настоящего документа означает, что продукт содержит менее 5%, и предпочтительно менее 2% других изомеров по отношению к количеству предпочтительного изомера по массе.

**[0092]** Полученные смеси изомеров обычно могут быть разделены в зависимости от физико-химических различий компонентов на чистые или по существу чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, при помощи хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

**[0093]** Рацематы конечных продуктов или промежуточных продуктов обычно можно разделить на оптические антиподы известными методами, например, путем разделения их диастереомерных солей, полученных с оптически активной кислотой или основанием, и высвобождения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, таким образом, основная часть может быть использована для разделения соединений согласно настоящему изобретению на их оптические антиподы, например, путем фракционной кристаллизации соли, образованной с оптически активной кислотой, например, винной кислотой, дибензоилвинной кислотой, диацетилвинной кислотой, ди-О, О'-п-толуоилвинной кислотой, миндальной кислотой, яблочной кислотой или камфор-10-сульфоновой кислотой. Рацемические продукты можно также разделить при помощи хиральной хроматографии, например, высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием хиральной неподвижной фазы.

**[0094]** Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению, включая их соли, также могут быть получены в форме их гидратов или могут включать другие растворители, используемые для их кристаллизации. Соединения согласно настоящему изобретению могут по своей природе или согласно замыслу образовывать сольваты с фармацевтически приемлемыми растворителями (включая воду); следовательно, предполагается, что настоящее изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы. Термин «сольват» относится к молекулярному комплексу соединения согласно настоящему изобретению (включая его фармацевтически приемлемые соли) с одной или более молекулами растворителя. Такие молекулы растворителей обычно используются в фармацевтике, и, как известно, безвредны для реципиента, например, вода, этанол и т.п. Термин «гидрат» относится к комплексу, в котором молекулой растворителя является вода.

**[0095]** Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере два фармацевтически приемлемых вспомогательных вещества или носителя. Фармацевтически приемлемые носители и другие вспомогательные вещества известны специалистам в данной

области и могут быть выбраны, например, из носителей и вспомогательных веществ, используемых в утвержденных (зарегистрированных) готовых терапевтических средствах, которые вводятся через аналогичные пути введения. Фармацевтическая композиция может быть приготовлена для конкретных путей введения, таких как пероральное введение, парентеральное введение, ректальное введение и т.п. Кроме того, фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть изготовлены в твердой форме (включая, без ограничения, капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или в жидкой форме (включая, без ограничения, растворы, суспензии или эмульсии). Фармацевтические композиции можно подвергать обычным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или они могут содержать обычные инертные разбавители, смазывающие агенты или буферные агенты, а также адъюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы и буферы и т.д.

**[0096]** В одном варианте реализации соединения согласно изобретению приготовлены для пероральной доставки. Обычно такие фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент (по меньшей мере одно соединение формулы (I)) совместно с одним или более вспомогательными веществами, выбранными из:

а) разбавителей, например, лактозы, декстрозы, сахарозы, маннита, сорбита, целлюлозы и/или глицина;

б) смазывающих веществ, например, диоксида кремния, талька, стеариновой кислоты, ее магниевой или кальциевой соли и/или полиэтиленгликоля; а также для таблеток

с) связующих веществ, например, алюмосиликата магния, крахмальной пасты, желатина, трагаканта, метилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия и/или поливинилпирролидона; при желании

г) разрыхлителей, например, крахмалов, агара, альгиновой кислоты или ее натриевой соли или шипучих смесей; и/или

д) абсорбентов, красителей, ароматизаторов и подсластителей.

**[0097]** Таблетки могут быть покрыты пленкой или кишечнорастворимым покрытием в соответствии со способами, известными в данной области.

**[0098]** Подходящие композиции для перорального введения включают эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению в форме таблеток, пастилок, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсии, твердых или мягких капсул или сиропов или эликсиров. Композиции, предназначенные для перорального применения, получают любым способом,

известным в данной области техники для производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей и консервантов, для обеспечения фармацевтически выверенных и приятных на вкус препаратов.

Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые подходят для производства таблеток. Эти вспомогательные вещества представляют собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и дезинтегрирующие агенты, например, кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие агенты, например крахмал, желатин или аравийская камедь; и смазывающие агенты, например стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. Таблетки не имеют покрытия или на них наносят покрытие известными способами, чтобы замедлить распад и всасывание в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечить устойчивое действие в течение более длительного периода. Например, можно использовать замедляющее вещество, такое как моностеарат глицерина или дистеарат глицерина. Составы для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

**[0099]** Некоторые композиции для инъекций представляют собой водные изотонические растворы или суспензии, а суппозитории преимущественно изготавливают из жировых эмульсий или суспензий. Указанные композиции могут быть стерилизованными и/или содержать адъюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие или эмульгирующие агенты, катализаторы растворимости, соли для регулирования осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они могут также содержать другие вещества, имеющие терапевтическую ценность. Указанные композиции получают согласно обычным способам смешивания, гранулирования или нанесения покрытия, соответственно, и они содержат примерно 0,1-75% или примерно 1-50% активного ингредиента.

**[00100]** Подходящие композиции для трансдермального применения содержат эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению с подходящим носителем. Носители, подходящие для трансдермальной доставки, включают абсорбируемые фармакологически приемлемые растворители для облегчения прохождения через кожу реципиента. Например, трансдермальные

устройства имеют форму повязки, содержащей поддерживающий элемент, резервуар, содержащий соединение, необязательно с носителями, необязательно контролирующей скорость барьер для доставки соединения в кожу реципиента с контролируемой и заданной скоростью в течение длительного периода времени, а также средства для закрепления устройства на коже.

**[00101]** Подходящие композиции для местного применения, например, на кожу и в глаза, включают водные растворы, суспензии, мази, кремы, гели или распыляемые составы, например, для доставки в виде аэрозоля или подобные. Такие системы местной доставки могут относиться к ингаляционному или к интраназальному применению, которые могут быть подходящими для применения, например, для лечения гриппа, и могут содержать солибулизаторы, стабилизаторы, агенты, повышающие тоничность, буферы и консерванты. Их можно удобно доставлять в форме сухого порошка (отдельно, в виде смеси, например, сухой смеси с лактозой, или в виде частиц смешанных компонентов, например, с фосфолипидами) из порошкового ингалятора или в форме аэрозольного спрея из контейнера под давлением, насоса, пульверизатора, распылителя или небулайзера с использованием подходящего пропеллента или без него.

**[00102]** Также в настоящем изобретении предложены безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие соединения согласно настоящему изобретению в качестве активных ингредиентов, поскольку вода может способствовать разложению некоторых соединений.

**[00103]** Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы согласно настоящему изобретению могут быть получены с использованием безводных ингредиентов или ингредиентов с низким содержанием влаги и в условиях с низкой влажностью. Безводную фармацевтическую композицию можно приготовить и хранить так, чтобы сохранялась ее безводная природа. Соответственно, безводные композиции упаковывают с использованием материалов, которые, как известно, предотвращают воздействие воды, так что они могут быть включены в подходящие формулярные наборы. Примеры подходящей упаковки включают, но не ограничиваются ими, герметично запечатанную фольгу, пластмассы, однодозовые упаковки (например, флаконы), блистерные упаковки и контурные упаковки.

**[00104]** Также в настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые содержат один или более агентов, снижающих скорость, с которой будет разлагаться соединение согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Такие агенты, называемые в настоящем документе «стабилизаторами», включают, но не ограничиваются ими,

антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, рН-буферы или солевые буферы и т.д.

**[00105]** Соединения формулы (I) в свободной форме или в форме соли проявляют ценные фармакологические свойства, например, они ингибируют или предотвращают репликацию ортомиксовируса, как показывают данные испытаний, представленные в следующих разделах, и поэтому показаны для терапии или применения в качестве химических веществ для исследований, например, в качестве фармакологически активных соединений, в частности для исследования репликации ортомиксовируса, а именно гриппа А, гриппа В или гриппа С. Соответственно, соединения согласно настоящему изобретению подходят для применения для лечения инфекции, вызванной ортомиксовирусом, в частности гриппа А, гриппа В или гриппа С, особенно у человека. В некоторых вариантах реализации субъект, которого лечат, представляет собой человека, имеющего или подверженного риску заражения вирусной инфекцией гриппа. В некоторых вариантах реализации субъектов, имеющих хронические заболевания, такие как астма или ХОБЛ, которые могут сильно усугубляться инфекцией гриппа, можно лечить способами или соединениями согласно настоящему изобретению до появления симптомов инфекции гриппа, особенно если они подвержены риску заражения гриппом из-за непосредственной близости к таким людям, как члены семьи, которые болеют или предположительно болеют гриппом. В других вариантах реализации субъектом для лечения способами и композициями согласно настоящему изобретению является пациент, у которого диагностированы симптомы, соответствующие инфекции гриппа. В других вариантах реализации субъектом может быть человек, который был протестирован с помощью известных диагностических методов, таких как методы экспресс-диагностики гриппа (RIDT) или ПЦР с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР) для обнаружения присутствия вируса гриппа, и у которого была обнаружена инфекция гриппа, независимо от наличия типичных симптомов гриппа.

**[00106]** В качестве дополнительного варианта реализации в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы (I) или любого из вариантов реализации в рамках формулы (I), описанных в настоящем документе, в терапии. В частности, соединения подходят для лечения субъекта, имеющего или подверженного особенно высокому риску ортомиксовирусной вирусной инфекции, особенно гриппа А, гриппа В или гриппа С.

**[00107]** В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания, вызванного ортомиксовирусом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или любого из

вариантов реализации в рамках формулы (I), описанных в настоящем документе, субъекту, нуждающемуся в таком лечении. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) вводят перорально. В дополнительном варианте реализации заболевание выбрано из гриппа А, гриппа В и гриппа С. Указанный способ обычно включает введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество такого соединения, субъекту, нуждающемуся в таком лечении. Соединение можно вводить любым подходящим способом, например, такими, как описано в настоящем документе, и введение можно повторять с интервалами, которые могут быть выбраны лечащим врачом. В некоторых вариантах реализации соединение или фармацевтическую композицию вводят перорально.

**[00108]** Таким образом, в качестве дополнительного варианта реализации, в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы (I) или любого из вариантов реализации таких соединений, описанных в настоящем документе, для получения лекарственного средства. В конкретном варианте реализации указанное лекарственное средство предназначено для лечения ортомиксовирусной инфекции, особенно гриппа А, гриппа В или гриппа С.

**[00109]** Соединение согласно настоящему изобретению можно вводить одновременно либо до или после одного или более терапевтических совместно применяемых агентов. Соединение согласно настоящему изобретению можно вводить отдельно, тем же или другим путем введения или совместно, в той же фармацевтической композиции, что и совместно применяемый агент(ы). Подходящие совместно применяемые агенты для применения с соединениями согласно настоящему изобретению включают противовирусные средства, активные в отношении вирусов гриппа, такие как ингибиторы нейраминидазы, включая осельтамивир, перамивир, занамивир и ланинамивир, октаноат ланинамивира и адамантаны, такие как амантадин и римантадин. Дополнительные совместно применяемые агенты для использования в указанных способах включают ингибитор белка М2, ингибитор полимеразы, ингибитор РВ2, фавипиравир, флудазу, ADS-8902, берапрост, Neugene®, рибавирин, CAS Reg. No. 1422050-75-6, VX-787, Flu Mist Quadrivalent®, Fluarix® Quadrivalent, Fluzone® Quadrivalent, Flucelvax® и FluBlok®.

**[00110]** В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен продукт, содержащий соединение формулы (I) и по меньшей мере один другой терапевтический совместно применяемый агент, в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения в терапии. В одном варианте реализации терапия представляет собой лечение вирусной инфекции,

вызванной ортомиксовирусом, в частности вирусом гриппа А, гриппа В или гриппа С. Продукты, предоставляемые в виде комбинированного препарата, включают композицию, содержащую соединение формулы (I) и по меньшей мере один другой терапевтический совместно применяемый агент(ы) вместе в одной и той же фармацевтической композиции, или соединение формулы (I) и по меньшей мере один другой терапевтический совместно применяемый агент(ы) в отдельной форме, например в виде набора для лечения субъекта описанными в настоящем документе способами.

**[00111]** В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) и другой терапевтический совместно применяемый агент(ы). Подходящие совместно применяемые агенты включают противовирусные средства, активные в отношении вирусов гриппа, такие как ингибиторы нейраминидазы, включая осельтамивир, перамивир, занамивир и ланинамивир, и адамантаны, такие как амантадин и римантадин. Необязательно фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически приемлемый носитель, как описано выше.

**[00112]** В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен набор, содержащий две или более отдельных фармацевтических композиций, по меньшей мере одна из которых содержит соединение формулы (I). Другая фармацевтическая композиция может содержать один из подходящих совместно применяемых агентов. В одном варианте реализации указанный набор включает средства для отдельного хранения указанных композиций, такие как контейнер, разделенная бутылка или разделенный пакет из фольги. Примером такого набора является блистерная упаковка, которая обычно используется для упаковки таблеток, капсул и подобного.

**[00113]** Набор согласно настоящему изобретению можно применять для введения различных лекарственных форм, например пероральных и парентеральных, для введения отдельных композиций с разными интервалами дозирования или для подбора дозы (англ. titrating) отдельных композиций относительно друг друга. Для облегчения соблюдения режима набор согласно настоящему изобретению обычно включает инструкции по применению.

**[00114]** При комбинированных терапиях согласно настоящему изобретению соединение согласно настоящему изобретению и терапевтический совместно применяемый агент могут быть изготовлены и/или составлены одними и теми же или разными производителями. Более того, соединение согласно настоящему изобретению и терапевтический совместно применяемый агент могут быть объединены в комбинированной терапии: (i) перед выпуском комбинированного

продукта для врачей (например, в случае набора, включающего соединение согласно настоящему изобретению и другой терапевтический агент); (ii) самими врачами (или под руководством врача) незадолго до введения; (iii) в организме пациента, например во время последовательного введения соединения согласно настоящему изобретению и терапевтического совместно применяемого агента.

**[00115]** Соответственно, в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы (I) для лечения вирусной инфекции, вызванной ортомиксовирусом, в частности вирусом гриппа, который может представлять собой грипп А, грипп В или грипп С, причем лекарственное средство подготовлено для введения с терапевтическим совместно применяемым агентом. Обычно в способах применения соединений согласно настоящему изобретению серотип гриппа не идентифицируют до лечения. В настоящем изобретении также предложено применение терапевтического совместно применяемого агента для лечения заболевания или состояния, при котором лекарственное средство вводят с соединением формулы (I).

**[00116]** В настоящем изобретении также предложено соединение формулы (I) для применения в способе лечения вирусной инфекции, вызванной ортомиксовирусом, в частности вирусом гриппа А, гриппа В или гриппа С, где соединение формулы (I) готовят для введения с терапевтическим совместно применяемым агентом. В настоящем изобретении также предложен другой терапевтический совместно применяемый агент для применения в способе лечения вирусной инфекции, вызванной ортомиксовирусом, в частности вирусом гриппа, например, гриппа А, гриппа В или гриппа С, где терапевтический совместно применяемый агент готовят для введения с соединением формулы (I). В настоящем изобретении также предложено соединение формулы (I) для применения в способе лечения вирусной инфекции, вызванной ортомиксовирусом, в частности вирусом гриппа А, гриппа В или гриппа С, где соединение формулы (I) вводят с терапевтическим совместно применяемым агентом. В настоящем изобретении также предложен терапевтический совместно применяемый агент для применения в способе лечения вирусной инфекции, вызванной ортомиксовирусом, в частности вирусом гриппа А, гриппа В или гриппа С, где терапевтический совместно применяемый агент вводят с соединением формулы (I).

**[00117]** В настоящем изобретении также предложено применение соединения формулы (I) для лечения вирусной инфекции, вызванной ортомиксовирусом, в частности вирусом гриппа, например гриппа А, гриппа В или гриппа С, при этом пациента ранее (например, в пределах 24 часов) лечили другим терапевтическим

агентом. В настоящем изобретении также предложено применение другого терапевтического агента для лечения вирусной инфекции, вызванной ортомиксовирусом, в частности вирусом гриппа А, гриппа В или гриппа С, при этом пациента ранее (например, в течение 24 часов) лечили соединением формулы (I).

**[00118]** В одном варианте реализации терапевтический совместно применяемый агент выбран из противовирусных средств, которые, как предполагается, подходят для применения для лечения инфекций, вызванных вирусами гриппа, таких как ингибиторы нейраминидазы, включая осельтамивир, перамивир, занамивир и ланинамивир, и адамантаны, такие как амантадин и римантадин.

**[00119]** Фармацевтическая композиция или комбинация согласно настоящему изобретению может находиться в единичной дозе, содержащей примерно 1-1000 мг активного ингредиента (ингредиентов) для субъекта-человека с массой тела примерно 50-70 кг, или примерно 1-500 мг, или примерно 1-250 мг, или примерно 1-150 мг, или примерно 0,5-100 мг, или примерно 1-50 мг активных ингредиентов. Терапевтически эффективная дозировка соединения, фармацевтической композиции или их комбинаций зависит от вида субъекта, массы тела, возраста и его состояния, расстройства или заболевания, подлежащих лечению, или их тяжести. Врач, клиницист или ветеринар средней квалификации может легко определить эффективное количество каждого из активных ингредиентов, необходимое для предотвращения, лечения или подавления развития расстройства или заболевания.

**[00120]** Вышеупомянутые дозовые свойства демонстрируются в тестах *in vitro* и *in vivo* с использованием преимущественно млекопитающих, например, мышей, крыс, собак, обезьян, или изолированных органов, тканей и их препаратов. Соединения согласно настоящему изобретению можно применять *in vitro* в форме растворов, например, водных растворов, и *in vivo* энтерально или парентерально, предпочтительно внутривенно, например, в виде суспензии или в водном растворе. Дозировка *in vitro* может находиться в диапазоне от примерно  $10^{-3}$  мольных до  $10^{-9}$  мольных концентраций. Терапевтически эффективное количество *in vivo* может варьировать в зависимости от пути введения в диапазоне примерно 0,1-500 мг/кг или в диапазоне примерно 0,1-50 мг/кг.

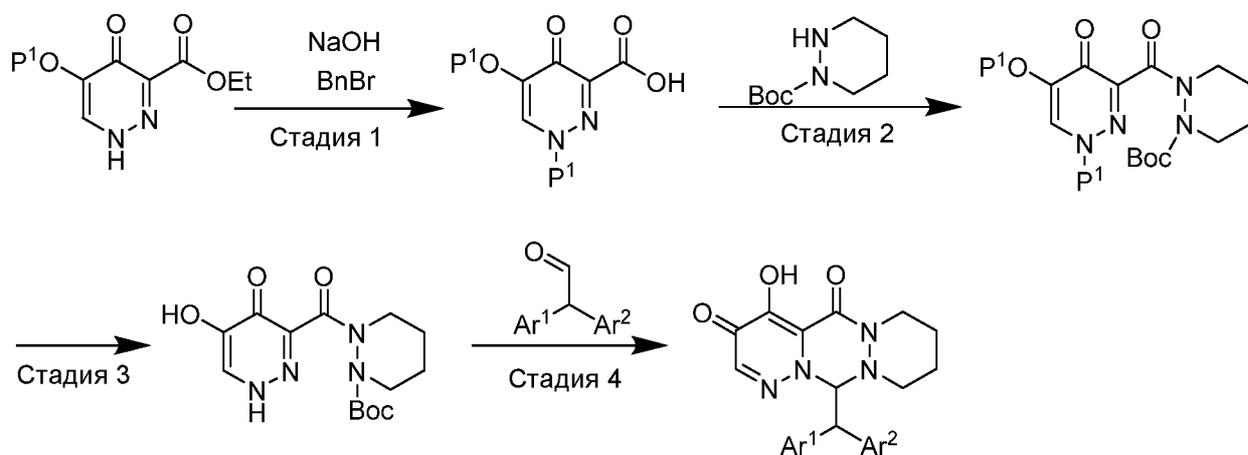
**[00121]** В настоящее изобретение дополнительно включены способы получения соединений формулы (I), раскрытые в настоящем документе, и любой вариант настоящих способов, в которых промежуточный продукт, получаемый на любой их стадии, используют в качестве исходного материала, и проводят остальные стадии, или в которых исходные материалы образуются *in situ* в условиях реакции, или в

которых компоненты реакции используют в форме их солей или оптически чистого материала.

**[00122]** Соединения согласно настоящему изобретению и промежуточные соединения также могут быть превращены друг в друга способами, обычно известными специалистам в данной области.

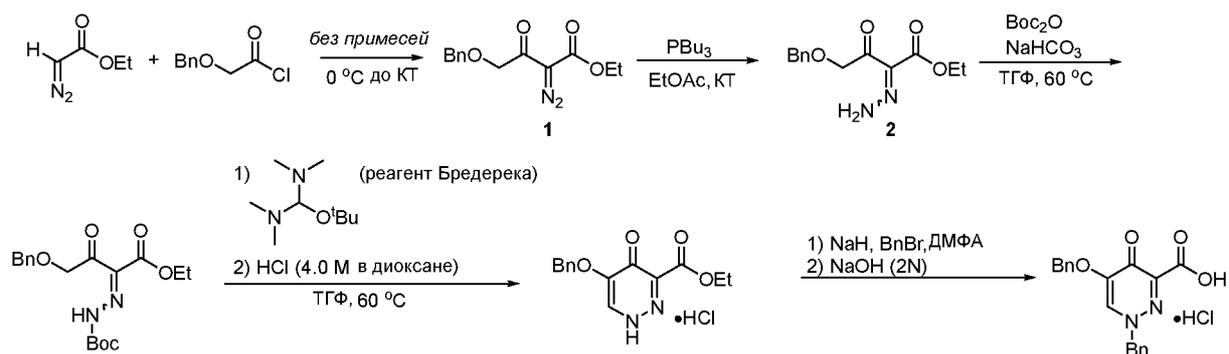
**[00123]** Способы синтеза соединений формулы (I) изображены на Схемах А-Д и проиллюстрированы приведенными в настоящем документе примерами. На Схеме А показан способ получения соединений, в которых Z1 представляет собой N, Z2 представляет собой C(R)2, а Z3 представляет собой –CR2–CR2-, а также он должен обеспечивать возможность синтеза соединений с другими связями Z3. Он начинается с соединения 5-гидроксипиридазин-4-он-3-карбоновой кислоты, где как 5-гидрокси, так и кольцо NH защищены подходящей защитной группой, которую можно легко удалить. Карбоновая кислота конденсируется с циклической гидразиновой связью, образуя два внешних кольца. После снятия защиты с азота кольца происходит образование центрального кольца путем конденсации с альдегидом.

Схема А.



На Схеме В показан альтернативный способ получения промежуточного соединения после Стадии 1 Схемы А.

Схема В.



US 2015/0072982 A1 [Стр. 34-35]

На Схемах С и D показаны способы получения соединений Формулы (I), в которых Z<sup>1</sup> представляет собой CR, Z<sup>2</sup> представляет собой CR<sub>2</sub>, и Z<sup>3</sup> представляет собой CR<sub>2</sub>.

Схема С.

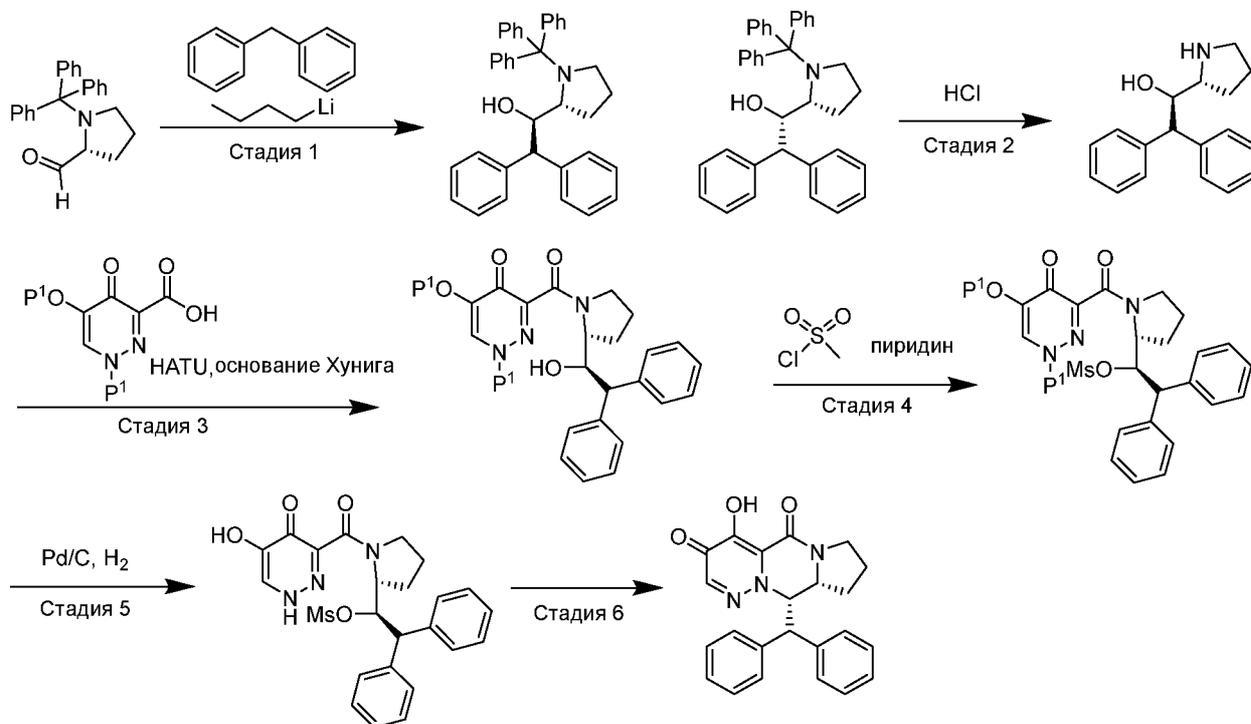
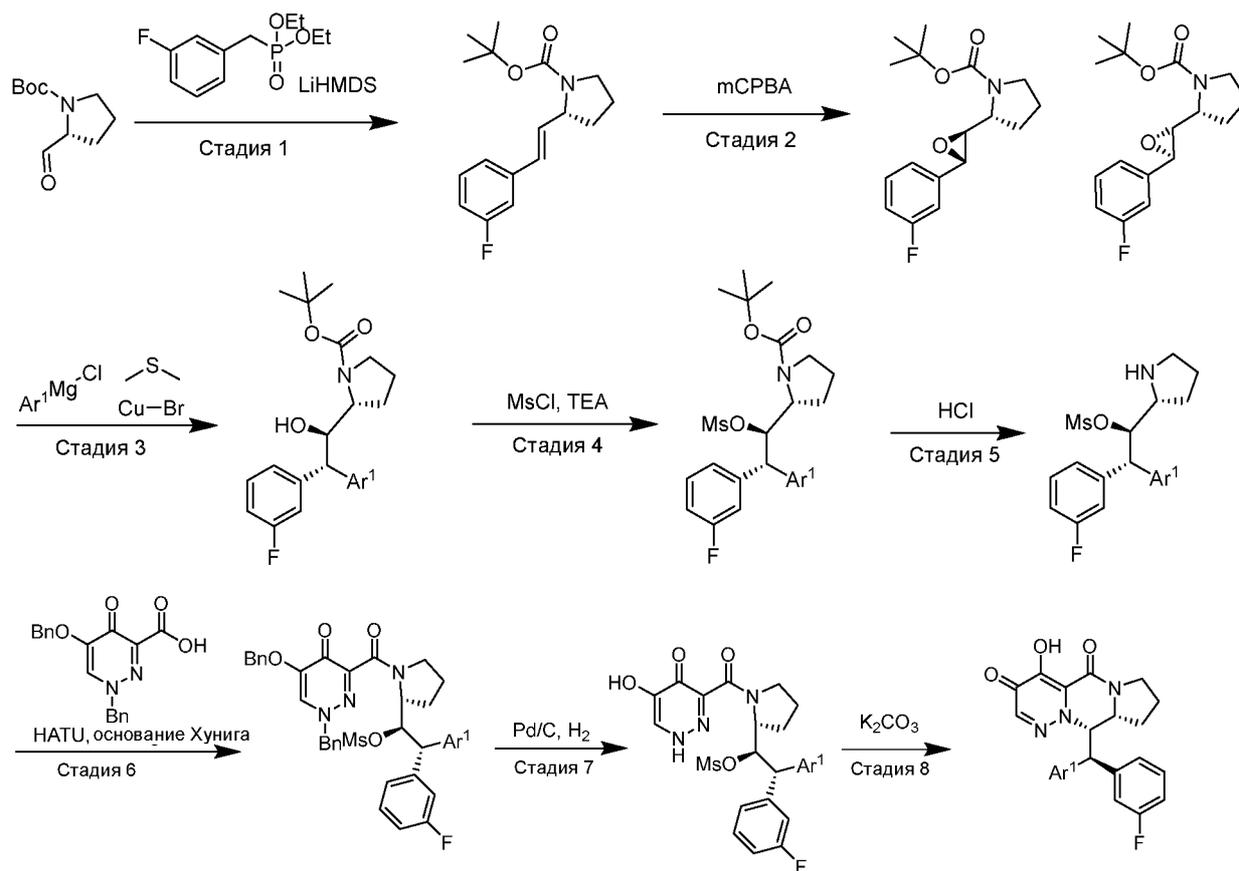


Схема D.



**[00124]** С применением указанных схем синтеза и приведенных в настоящем документе примеров специалист в данной области может получить соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению.

## ПРИМЕРЫ

**[00125]** Следующие ниже примеры предназначены для иллюстрации изобретения и не должны рассматриваться как его ограничения. Температура приведена в градусах Цельсия. Если не указано иное, все выпаривания проводят при пониженном давлении, обычно между примерно 15 мм рт.ст. и 100 мм рт.ст. (примерно 20-133 мбар).

Структура конечных продуктов, промежуточных продуктов и исходных материалов подтверждается стандартными аналитическими методами, например, при помощи микроанализа и спектроскопических характеристик, например, МС, ИК, ЯМР.

Используемые сокращения являются общепринятыми в данной области техники.

**[00126]** Все исходные материалы, элементы структуры, реагенты, кислоты, основания, дегидратирующие агенты, растворители и катализаторы, используемые для синтеза соединений согласно настоящему изобретению, доступны из коммерческих источников или могут быть получены методами органического синтеза, известными среднему специалисту в данной области (Houben-Weyl, 4-е изд. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, том 21). Кроме того, соединения согласно

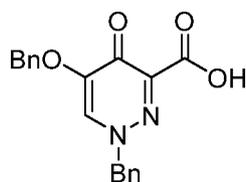
настоящему изобретению могут быть получены при помощи методов органического синтеза, известных среднему специалисту в данной области, с учетом следующих примеров.

#### Сокращения

АТФ	аденозин 5'-трифосфат
Bn	бензил
BOC	третичный бутилкарбоксии
br	уширенный
БСА	бычий сывороточный альбумин
d	дублет
dd	дублет дублетов
ДХМ	дихлорметан
DEAD	диэтилазодикарбоксилат
DBAD	ди-трет-бутилазодикарбоксилат
DIBAL-H	гидрид диизобутилалюминия
DIEA	диэтилизопропиламин
ДМЭ	1,4-диметоксиэтан
ДМФА	N,N-диметилформаид
ДМСО	диметилсульфоксид
DTT	дитиотреитол
ЭДТА	этилендиаминтетрауксусная кислота
ИЭР	ионизация электрораспылением
EtOAc	этилацетат
КФХ	колоночная флэш-хроматография
ч	час (часы)
NBTU	1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-бензотриазолий-гексафторфосфат(1-) 3-оксид
HOBT	1-гидрокси-7-азабензотриазол
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ИС	инфракрасная спектроскопия
ЖХМС	жидкостная хроматография и масс-спектрометрия
MeOH	метанол
МС	масс-спектрометрия
МВ	микроволны
m	мультиплет
мин	минуты

мл	миллилитр(ы)
m/z	отношение массы к заряду
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
NMP	N-метилпирролидион
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
ppm	частей на миллион
PyBOP	гексафторфосфат бензотриазол-1-илокситрипирролидинофосфония
рац.	рацемический
КТ	комнатная температура
s	синглет
SEM	(2-(триметилсилил)этокси)метил
t	триплет
TBDMS	трет-бутилдиметилсилил
TBDPS	трет-бутилдифенилсилил
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
Tris·HCl	гидрохлорид аминотрис(гидроксиметил)метана

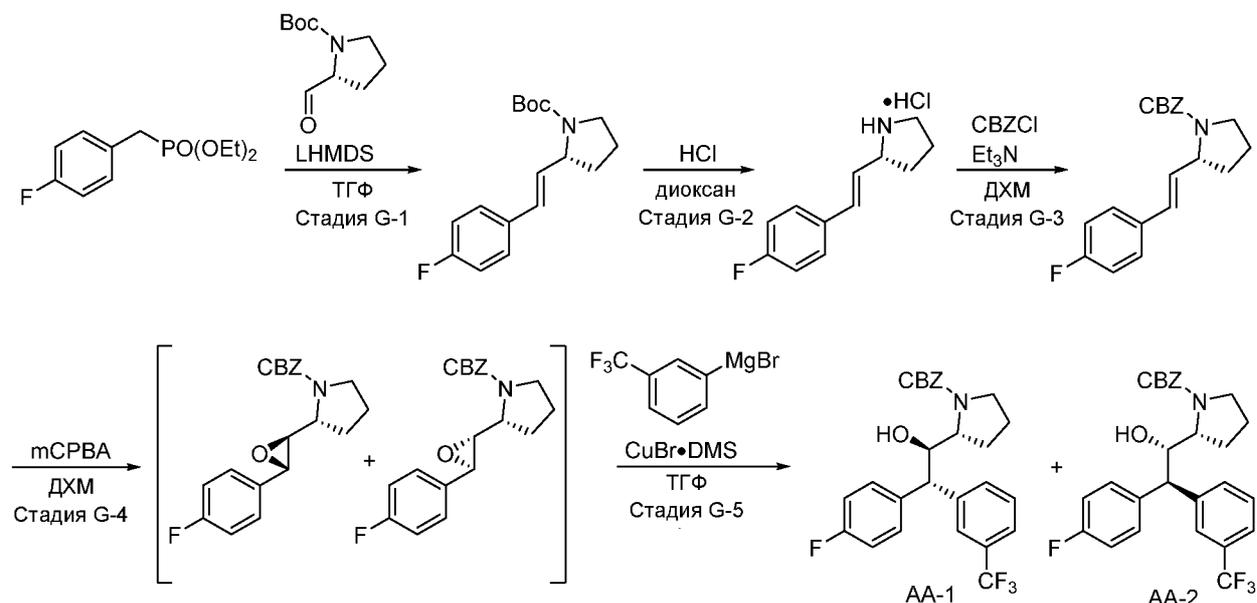
*Соединение 1. Гидрохлорид 1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты*



Соединение 1

**[00127]** К суспензии гидрохлорида этил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбоксилата (50 г, 161 ммоль: см. US 2015/0072982 A1) в MeOH (800 мл) при КТ добавляли NaOH (26,4 г, 660 ммоль). Перемешивали при КТ в течение 10 мин. Добавляли бензилбромид (99 г, 579 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, затем к остатку добавляли воду. Затем смесь подкисляли при помощи 2 М HCl до pH 2, что приводило к образованию белого осадка. Твердое белое вещество собирали путем вакуумной фильтрации и промывали водой. Твердое белое вещество, собранное на фильтре, высушивали под вакуумом с получением гидрохлорида 1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (57,5 г, 154 ммоль, выход 96%), который использовали без дальнейшей очистки. MS m/z 337,3 (M+1).

## Общий синтез хиральных аминокислот N-CBZ



*Стадия G-1: трет-бутил-(R,E)-2-(4-фторстирил)пирролидин-1-карбоксилат*

**[00128]** Раствор бис(триметилсилил)амида лития (1,0 М в ТГФ, 78 мл, 78 ммоль) добавляли по каплям к раствору диэтил(4-фторбензил)фосфоната (19,5 г, 79 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0 °С. Перемешивали при 0 °С в течение 20 мин, затем по каплям добавляли раствор (R)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата (15 г, 75 ммоль) в ТГФ (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч и затем медленно нагревали до КТ в течение 1 ч и затем перемешивали в течение еще 2 ч при КТ. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. При помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гептан) получали трет-бутил-(R,E)-2-(4-фторстирил)пирролидин-1-карбоксилат (11,65 г, бесцветное масло) с выходом 53%. МС m/z 236,3 (M-tBu+H).

*Стадия G-2: гидрохлорид (R,E)-2-(4-фторстирил)пирролидина*

**[00129]** Добавляли раствор HCl (4,0 М в диоксане, 29,6 мл, 118 ммоль) к трет-бутил-(R,E)-2-(4-фторстирил)пирролидин-1-карбоксилату (11,5 г, 39,5 ммоль) при КТ и перемешивали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного гидрохлорида (R,E)-2-(4-фторстирил)пирролидина, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. МС m/z 192,1 (MH<sup>+</sup>).

*Стадия G-3: бензил-(R,E)-2-(4-фторстирил)пирролидин-1-карбоксилат*

**[00130]** Бензилхлорформиат (6,8 мл, 47,4 ммоль) добавляли по каплям к раствору триэтиламина (13,8 мл, 99,9 ммоль) и гидрохлорида (R,E)-2-(4-фторстирил)пирролидина (8,99 г, 39,5 ммоль) в ДХМ (200 мл) при 0 °С, и смесь оставляли для нагревания до КТ и перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли дополнительным количеством ДХМ, последовательно промывали водой, затем соевым раствором, высушивали при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. При помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гептан) получали бензил-(R,E)-2-(4-фторстирил)пирролидин-1-карбоксилат (11,6 г, бесцветное масло) с выходом 90% за две стадии. МС m/z 348,2 (M+Na)<sup>+</sup>.

*Стадия G-4: бензил-(R)-2-((2S,3S)-3-(4-фторфенил)оксиран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат и бензил-(R)-2-((2R,3R)-3-(4-фторфенил)оксиран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат*

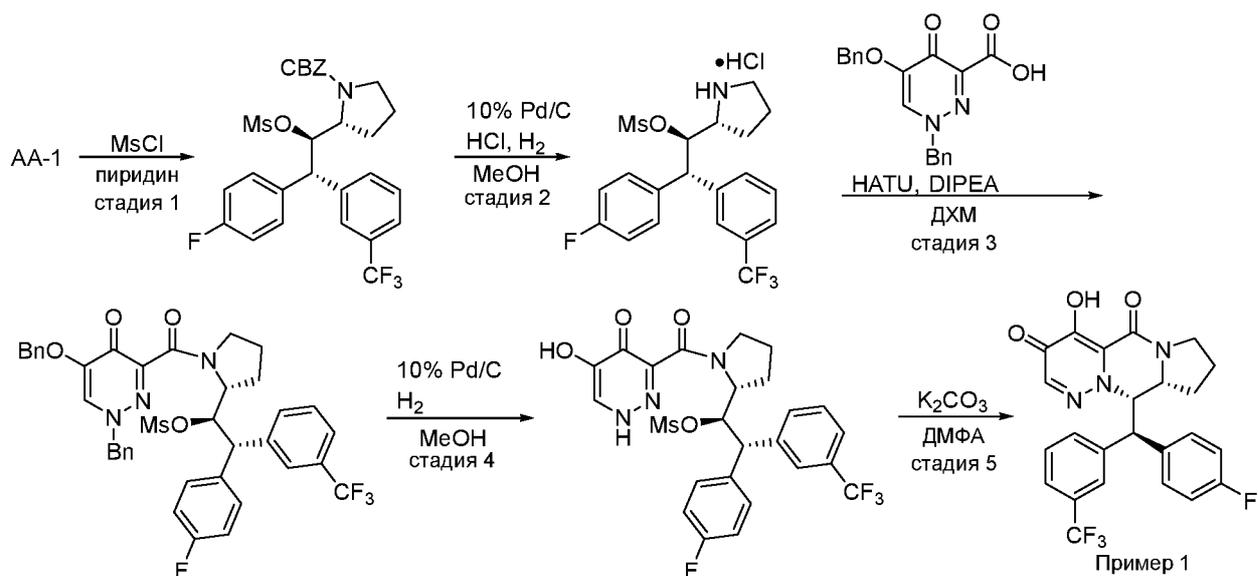
**[00131]** К раствору бензил-(R,E)-2-(4-фторстирил)пирролидин-1-карбоксилата (3,5 г, 10,8 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли бикарбонат натрия (4,52 г, 53,8 ммоль) и mCPBA (70%, 13,3 г, 53,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество ДХМ (50 мл) и перемешивали в течение еще 1 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали ДХМ (дважды). Объединенные органические экстракты последовательно промывали насыщенным водным Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором. Органический слой затем высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. При помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гептан) получали неразделимую смесь бензил-(R)-2-((2S,3S)-3-(4-фторфенил)оксиран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата и бензил-(R)-2-((2R,3R)-3-(4-фторфенил)оксиран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (2,25 г, бесцветное масло) с выходом 61%. Смесь использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. МС m/z 342,4 (MH<sup>+</sup>).

*Стадия G-5: бензил (R)-2-((1R,2S)-2-(4-фторфенил)-1-гидрокси-2-(3-(трифторметил)фенил)этил)пирролидин-1-карбоксилат и бензил (R)-2-((1S,2R)-2-(4-фторфенил)-1-гидрокси-2-(3-(трифторметил)фенил)этил)пирролидин-1-карбоксилат*

**[00132]** Добавляли комплекс бромида меди(I) - диметилсульфида (452 мг, 2,20 ммоль) к смеси бензил-(R)-2-((2S,3S)-3-(4-фторфенил)оксиран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата и бензил-(R)-2-((2R,3R)-3-(4-фторфенил)оксиран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (750 мг, 2,20 ммоль) в ТГФ (12 мл) при КТ. Охлаждали до диапазона

температур -20-30 °С в ацетоновой бане с периодическими добавлениями сухого льда. По каплям добавляли раствор бромида (3-(трифторметил)фенил)магния (0,25 М в ТГФ, 35,2 мл, 8,79 ммоль). Перемешивали 10 мин и оставляли для нагревания до 0 °С. Добавляли еще 2 экв. бромида (3-(трифторметил)фенил)магния и перемешивали еще 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали EtOAc (2 раза). Объединенные органические экстракты высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. При помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гептан) получали бензил-(R)-2-((1R,2S)-2-(4-фторфенил)-1-гидрокси-2-(3-(трифторметил)фенил)этил)пирролидин-1-карбоксилат (195 мг, бесцветное масло, элюировал первым) с выходом 18% и бензил-(R)-2-((1S,2R)-2-(4-фторфенил)-1-гидрокси-2-(3-(трифторметил)фенил)этил)пирролидин-1-карбоксилат (440 мг, элюировал вторым) с выходом 41%. МС m/z 488,4 (MН<sup>+</sup>).

*Пример 1. (9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфенил)(3-(трифторметил)фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион*



*Стадия 1: бензил-(R)-2-((1R,2S)-2-(4-фторфенил)-1-((метилсульфонил)окси)-2-(3-(трифторметил)фенил)этил)пирролидин-1-карбоксилат*

**[00133]** К раствору бензил-(R)-2-((1R,2S)-2-(4-фторфенил)-1-гидрокси-2-(3-(трифторметил)фенил)этил)пирролидин-1-карбоксилата (195 мг, 0,400 ммоль) в пиридине (6 мл) при 0 °С добавляли метансульфонилхлорид (0,47 мл, 6,0 ммоль). Спустя 5 мин ванну со льдом убрали, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ. Реакционную смесь разделяли между ДХМ и водой. ДХМ слой отделяли и последовательно промывали 1 н. водной HCl, насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> и

солевым раствором. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. При помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гептан) получали бензил-(R)-2-((1R,2S)-2-(4-фторфенил)-1-((метилсульфонил)окси)-2-(3-(трифторметил)фенил)этил)пирролидин-1-карбоксилат (130 мг) с выходом 58%. МС m/z 566,4 (MН<sup>+</sup>).

*Стадия 2: гидрохлорид метансульфоната (1R,2S)-2-(4-фторфенил)-1-((R)-пирролидин-2-ил)-2-(3-(трифторметил)фенил)этила*

**[00134]** Раствор бензил-(R)-2-((1R,2S)-2-(4-фторфенил)-1-((метилсульфонил)окси)-2-(3-(трифторметил)фенил)этил)пирролидин-1-карбоксилат в метаноле (6 мл) и HCl (4,0 M в диоксане, 0,12 мл, 0,46 ммоль) продували азотом. Добавляли 10% палладиевый катализатор на углеродном носителе (98 мг) и подсоединяли баллон с водородом. Колбу опорожняли и заново заполняли водородом (3 раза) и затем тщательно перемешивали при КТ при присоединенном баллоне с водородом. Спустя 2 ч реакционную смесь фильтровали через целит, и осадок на фильтре промывали MeOH. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного гидрохлорида метансульфоната (1R,2S)-2-(4-фторфенил)-1-((R)-пирролидин-2-ил)-2-(3-(трифторметил)фенил)этила, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. МС m/z 432,4 (MН<sup>+</sup>).

*Стадия 3: метансульфонат (1R,2S)-1-((R)-1-(1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбонил)пирролидин-2-ил)-2-(4-фторфенил)-2-(3-(трифторметил)фенил)этила*

**[00135]** Добавляли основание Хунига (0,16 мл, 0,91 ммоль) и NATU (112 мг, 0,29 ммоль) к раствору гидрохлорида 1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (84 мг, 0,25 ммоль) в ДХМ (2 мл) при КТ. Перемешивали при КТ в течение 15 мин, затем добавляли раствор неочищенного гидрохлорида метансульфоната (1R,2S)-2-(4-фторфенил)-1-((R)-пирролидин-2-ил)-2-(3-(трифторметил)фенил)этила (98 мг, 0,23 ммоль) в ДХМ (2 мл) и 2 экв. основания Хунига. Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Затем реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой и солевым раствором. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. При помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/EtOH/гептан) получали метансульфонат (1R,2S)-1-((R)-1-(1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбонил)пирролидин-2-ил)-2-(4-фторфенил)-2-(3-(трифторметил)фенил)этила (150 мг) с выходом 88%. МС m/z 750,5 (MН<sup>+</sup>).

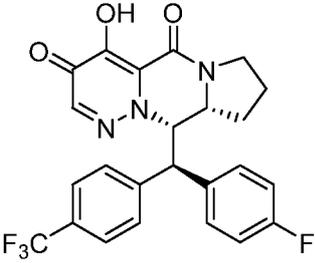
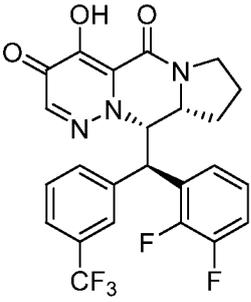
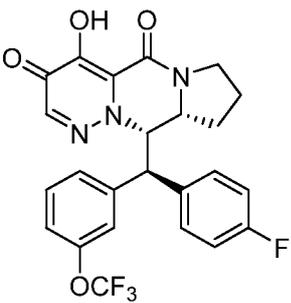
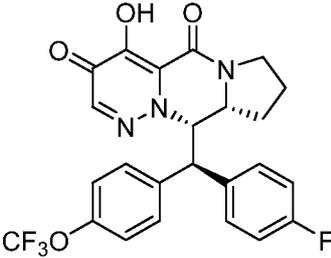
*Стадия 4: (1R,2S)-2-(4-фторфенил)-1-((R)-1-(5-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбонил)пирролидин-2-ил)-2-(3-(трифторметил)фенил)этил метансульфонат*

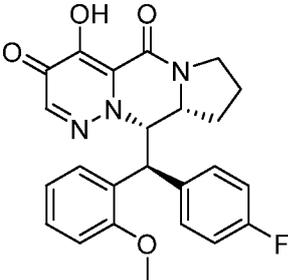
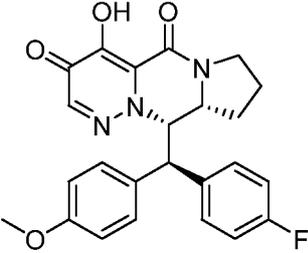
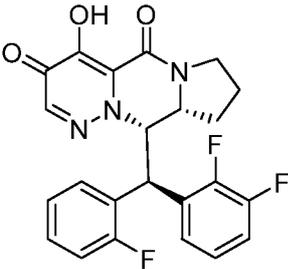
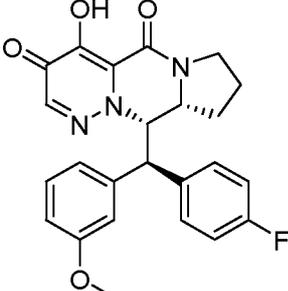
**[00136]** Раствор метансульфоната (1R,2S)-1-((R)-1-(1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбонил)пирролидин-2-ил)-2-(4-фторфенил)-2-(3-(трифторметил)фенил)этила (150 мг, 0,200 ммоль) в метаноле (6 мл) продували азотом. Добавляли 10% палладиевый катализатор на углеродном носителе (85 мг) и подсоединяли баллон с водородом. Колбу опорожняли и заново заполняли водородом (3 раза) и затем тщательно перемешивали в течение 2 ч при КТ при присоединенном баллоне с водородом. Реакционную смесь фильтровали через целит, и осадок на фильтре промывали MeOH. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного метансульфоната (1R,2S)-2-(4-фторфенил)-1-((R)-1-(5-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбонил)пирролидин-2-ил)-2-(3-(трифторметил)фенил)этила, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. MS m/z 570,4 (MH<sup>+</sup>).

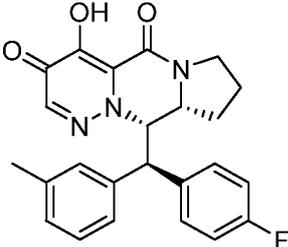
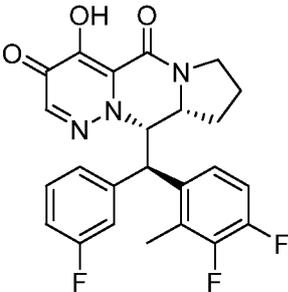
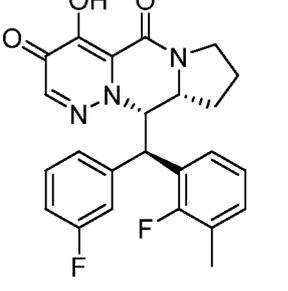
*Стадия 5: (9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфенил)(3-(трифторметил)фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион*

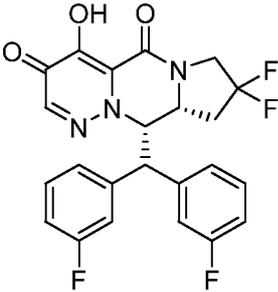
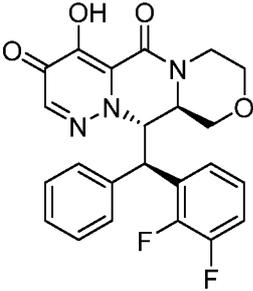
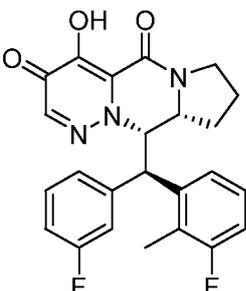
**[00137]** К раствору неочищенного метансульфоната (1R,2S)-2-(4-фторфенил)-1-((R)-1-(5-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбонил)пирролидин-2-ил)-2-(3-(трифторметил)фенил)этила (110 мг, 0,19 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли карбонат калия (107 мг, 0,773 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь фильтровали через фильтр с диаметром пор 1 микрон и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли, замораживали и лиофилизировали с получением формиатной соли (9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфенил)(3-(трифторметил)фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-диона (56 мг, 0,11 ммоль, твердое белое вещество) с выходом 55% за две стадии. <sup>1</sup>H 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<sup>+</sup>).

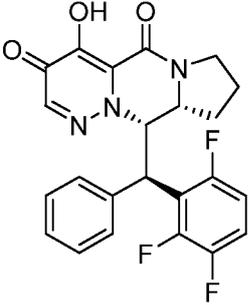
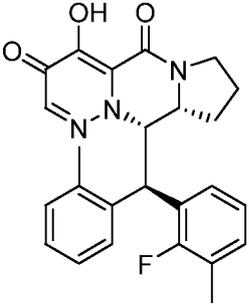
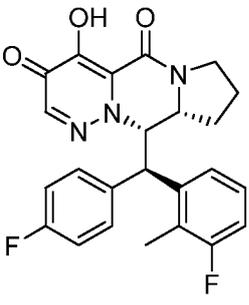
*Таблица 1а. Дополнительные соединения, которые могут быть получены при помощи способа из Примера 1 с использованием коммерчески доступных реагентов.*

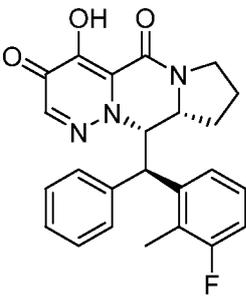
Пример №	Структура	Масс. M+H	<sup>1</sup> H ЯМР
2		474,4	(400 МГц, MeOD) δ ppm 7,62 (br dd, J=8,34, 5,26 Гц, 2 H) 7,38 (br d, J=8,02 Гц, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 7,11 - 7,24 (m, 4 H) 5,79 (dd, J=9,73, 3,23 Гц, 1 H) 4,69 (br d, J=9,78 Гц, 1 H) 4,46 - 4,56 (m, 1 H) 3,82 - 3,94 (m, 1 H) 3,60 - 3,74 (m, 1 H) 1,99 - 2,13 (m, 1 H) 1,74 - 1,97 (m, 2 H) 1,50 - 1,68 (m, 1 H)
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) $\delta$ 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) $\delta$ 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) $\delta$ 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)
9		436,4	(500 МГц, Хлороформ-d) $\delta$ 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

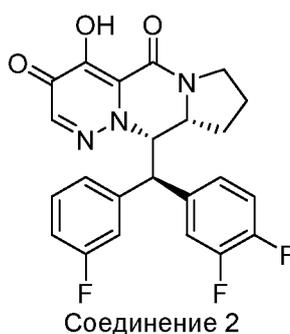
			H) 1,78 (m, 1 H) 1,75 (m, 1H) 1,45 (m, 1H)
10		420,0	(400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,62 (dd, J = 8,6, 5,5 Гц, 2H), 7,24 – 7,14 (m, 3H), 6,92 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,74 – 6,63 (m, 2H), 5,61 (dd, J = 9,2, 3,6 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,44 (dd, J = 9,9, 4,7 Гц, 1H), 3,76 – 3,65 (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).
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).

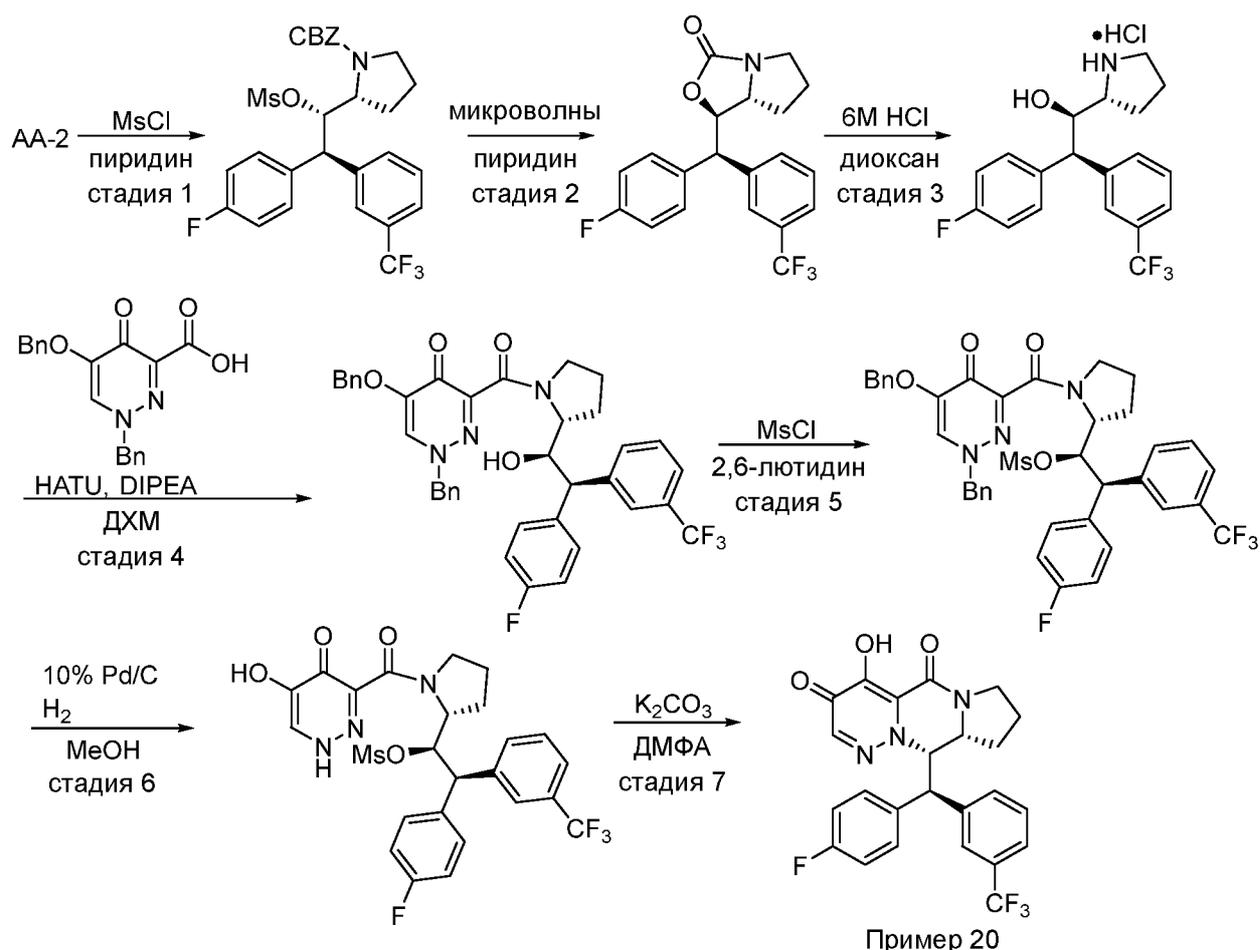
19		420,2	(500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,52 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 3H), 7,05 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 6,93 - 6,86 (m, 2H), 5,46 (dd, J = 10,1, 3,5 Гц, 1H), 4,45 - 4,36 (m, 2H), 4,04 - 3,95 (m, 1H), 3,62 (td, J = 10,6, 6,9 Гц, 1H), 2,16 - 2,04 (m, 4H), 1,92 - 1,80 (m, 2H), 1,42 - 1,29 (m, 1H).
----	---	-------	--

Соединение 2. (9aR,10S)-10-((R)-(3,4-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион



**[00138]** Получен при помощи общего способа из Примера 1 с использованием коммерчески доступных реагентов. ЖХМС (m/z): 442,5 (MH<sup>+</sup>), 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 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).

Пример 20. (9aR,10S)-10-((R)-(4-фторфенил)(3-(трифторметил)фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион



*Стадия 1: бензил-(R)-2-((1S,2R)-2-(4-фторфенил)-1-((метилсульфонил)окси)-2-(3-(трифторметил)фенил)этил)пирролидин-1-карбоксилат*

**[00139]** К раствору бензил-(R)-2-((1S,2R)-2-(4-фторфенил)-1-гидрокси-2-(3-(трифторметил)фенил)этил)пирролидин-1-карбоксилата (440 мг, 0,90 ммоль) в пиридине (8 мл) при 0 °С добавляли метансульфонилхлорид (1,1 мл, 13,5 ммоль). Спустя 5 мин ванну со льдом убирали, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ. Реакционную смесь разделяли между ДХМ и водой. ДХМ слой отделяли и последовательно промывали 1 н. водной HCl, насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. При помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гептан) получали бензил-(R)-2-((1S,2R)-2-(4-фторфенил)-1-((метилсульфонил)окси)-2-(3-(трифторметил)фенил)этил)пирролидин-1-карбоксилат (450 мг) с выходом 88%. МС m/z 566,5 (MН<sup>+</sup>).

*Стадия 2: (1R,7aR)-1-((R)-(4-фторфенил)(3-(трифторметил)фенил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-c]оксазол-3-он*

**[00140]** Раствор бензил-(R)-2-((1S,2R)-2-(4-фторфенил)-1-((метилсульфонил)окси)-2-(3-(трифторметил)фенил)этил)пирролидин-1-карбоксилата (450 мг, 0,796 ммоль) в пиридине (8 мл) нагревали при 155 °С в течение 3 ч в микроволновом реакторе. При помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гептан) получали (1R,7aR)-1-((R)-(4-фторфенил)(3-(трифторметил)фенил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-с]оксазол-3-он (175 мг) с выходом 58%. МС m/z 380,5 (MH<sup>+</sup>).

*Стадия 3: гидрохлорид (1R,2R)-2-(4-фторфенил)-1-((R)-пирролидин-2-ил)-2-(3-(трифторметил)фенил)этан-1-ола*

**[00141]** Добавляли 6 н. водный раствор HCl к раствору (1R,7aR)-1-((R)-(4-фторфенил)(3-(трифторметил)фенил)метил)тетрагидро-1H,3H-пирроло[1,2-с]оксазол-3-она (175 мг, 0,461 ммоль) в диоксане (2,5 мл), и смесь нагревали при 95 °С в течение 2 дней в запечатанном флаконе до завершения реакции. Реакционную смесь затем концентрировали с получением неочищенного гидрохлорида (1R,2R)-2-(4-фторфенил)-1-((R)-пирролидин-2-ил)-2-(3-(трифторметил)фенил)этан-1-ола, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. МС m/z 354,3 (MH<sup>+</sup>).

*Стадия 4: 1-бензил-5-(бензилокси)-3-((R)-2-((1R,2R)-2-(4-фторфенил)-1-гидрокси-2-(3-(трифторметил)фенил)этил)пирролидин-1-карбонил)пиридазин-4(1H)-он*

**[00142]** Добавляли основание Хунига (0,32 мл, 1,8 ммоль) и HATU (224 мг, 0,589 ммоль) к раствору гидрохлорида 1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (168 мг, 0,498 ммоль) в ДХМ (4 мл) при КТ. Перемешивали при КТ в течение 15 мин, затем добавляли раствор неочищенного гидрохлорида (1R,2R)-2-(4-фторфенил)-1-((R)-пирролидин-2-ил)-2-(3-(трифторметил)фенил)этан-1-ола (160 мг, 0,453 ммоль) в ДХМ (4 мл) и основание Хунига (0,32 мл, 1,8 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 60 мин. Смесь затем разбавляли ДХМ и промывали водой и солевым раствором. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. При помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/EtOH/гептан) получали 1-бензил-5-(бензилокси)-3-((R)-2-((1R,2R)-2-(4-фторфенил)-1-гидрокси-2-(3-(трифторметил)фенил)этил)пирролидин-1-карбонил)пиридазин-4(1H)-он (290 мг, 0,432 ммоль) с выходом 95%. МС m/z 672,7 (MH<sup>+</sup>).

*Стадия 5: метансульфонат 1R,2R)-1-((R)-1-(1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбонил)пирролидин-2-ил)-2-(4-фторфенил)-2-(3-(трифторметил)фенил)этила*

**[00143]** К раствору 1-бензил-5-(бензилокси)-3-((R)-2-((1R,2R)-2-(4-фторфенил)-1-гидрокси-2-(3-(трифторметил)фенил)этил)пирролидин-1-карбонил)пиридазин-4(1H)-она (300 мг, 0,447 ммоль) в 2,6-лютидине (6 мл) добавляли метансульфонилхлорид (0,52 мл, 6,7 ммоль) в ванне со льдом. Спустя 5 мин ванну убирали, и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при КТ. Затем реакционную смесь разделяли между ДХМ и водой. ДХМ слой отделяли и последовательно промывали 1 н. водной HCl, насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> и солевым раствором. ДХМ слой затем высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. При помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гептан) получали метансульфонат (1R,2R)-1-((R)-1-(1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбонил)пирролидин-2-ил)-2-(4-фторфенил)-2-(3-(трифторметил)фенил)этила (280 мг, 0,373) с выходом 84%. MS m/z 750,7 (MH<sup>+</sup>).

*Стадия 6: метансульфонат (1R,2R)-2-(4-фторфенил)-1-((R)-1-(5-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбонил)пирролидин-2-ил)-2-(3-(трифторметил)фенил)этила*

**[00144]** К раствору метансульфоната (1R,2R)-1-((R)-1-(1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбонил)пирролидин-2-ил)-2-(4-фторфенил)-2-(3-(трифторметил)фенил)этила (280 мг, 0,373 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли HCl (4,0 М в диоксане, 0,19 мл, 0,75 ммоль), затем раствор продували азотом. Добавляли 10% палладиевый катализатор на углеродном носителе (199 мг) и подсоединяли баллон с водородом. Колбу опорожняли и заново заполняли водородом (3 раза) и затем тщательно перемешивали в течение 2 ч при КТ при присоединенном баллоне с водородом. Добавляли дополнительное количество палладиевого катализатора на углеродном носителе (199 мг) и перемешивали в течение еще 3 ч при КТ. Реакционную смесь фильтровали через целит, и осадок на фильтре промывали MeOH. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного метансульфоната (1R,2R)-2-(4-фторфенил)-1-((R)-1-(5-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбонил)пирролидин-2-ил)-2-(3-(трифторметил)фенил)этила, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. MS m/z 570,5 (MH<sup>+</sup>).

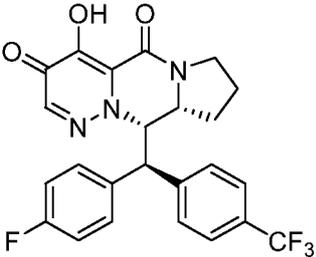
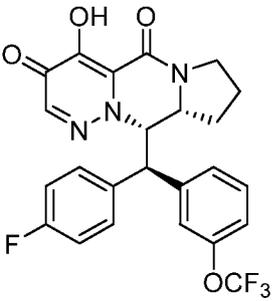
*Стадия 7: (9aR,10S)-10-((R)-(4-фторфенил)(3-(трифторметил)фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион*

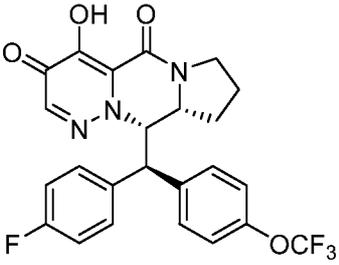
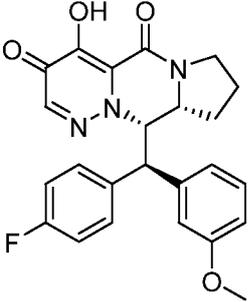
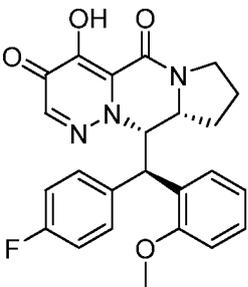
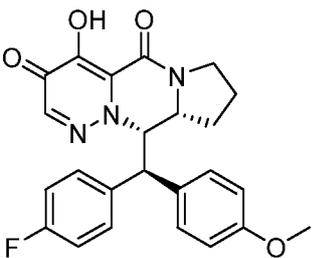
**[00145]** К раствору неочищенного метансульфоната (1R,2R)-2-(4-фторфенил)-1-((R)-1-(5-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбонил)пирролидин-2-ил)-2-(3-

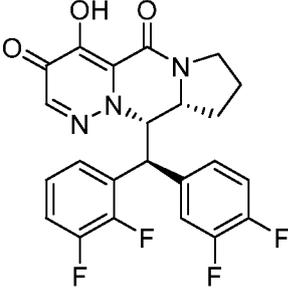
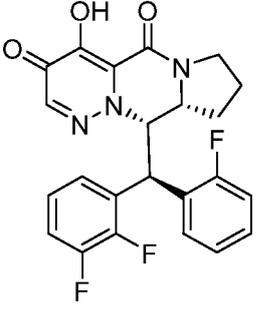
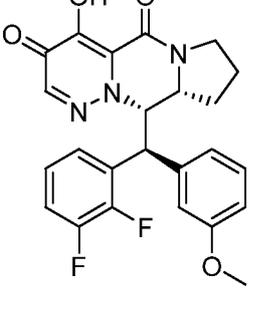
(трифторметил)фенил)этила (210 мг, 0,369 ммоль) в ДМФА (6 мл) добавляли карбонат калия (204 мг, 1,48 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при КТ.

Реакционную смесь фильтровали через фильтр с диаметром пор 1 микрон и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли, замораживали и лиофилизировали с получением формиатной соли (9aR,10S)-10-((R)-(4-фторфенил)(3-(трифторметил)фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-диона (30 мг, 0,112 ммоль, твердое белое вещество) с выходом 30% за две стадии. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δppm 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<sup>+</sup>).

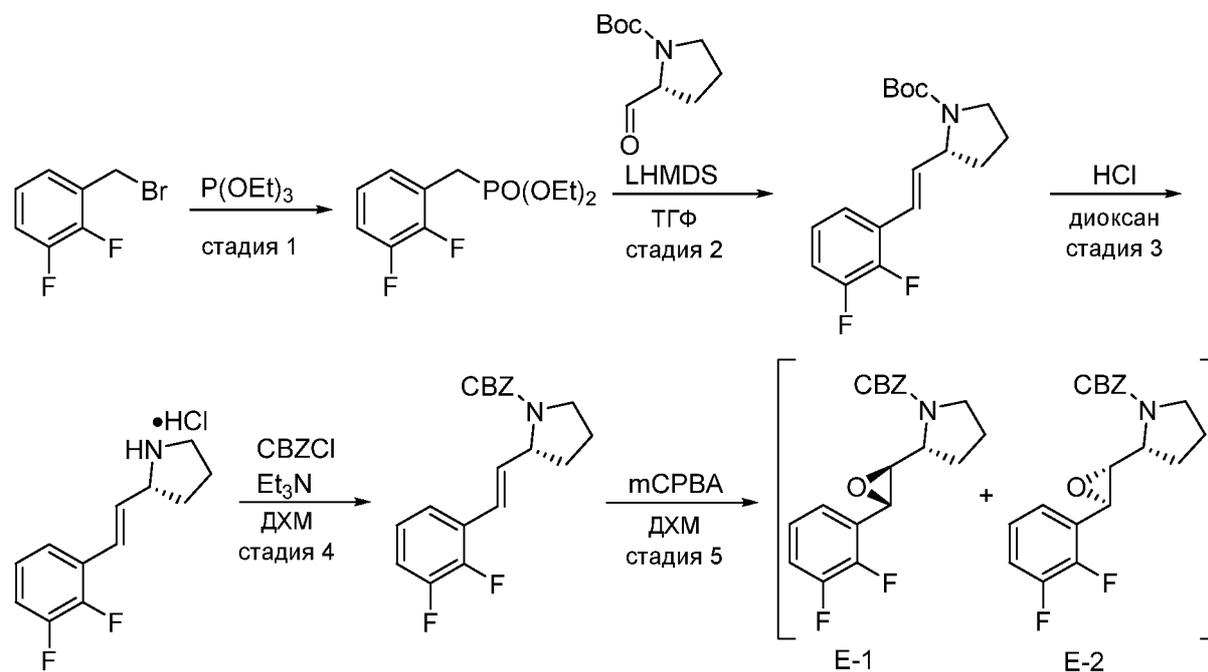
Таблица 1b. Дополнительные соединения, которые могут быть получены при помощи способа из Примера 20 с использованием коммерчески доступных реагентов.

Пример №	Структура	Масс. M+H	<sup>1</sup> H ЯМР
21		474,4	(400 МГц, MeOD) δppm 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)
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) $\delta$ 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) $\delta$ 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) $\delta$ 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)

Соединение E-1: бензил-(R)-2-((2S,3S)-3-(2,3-дифторфенил)оксиран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат и E-2: бензил-(R)-2-((2R,3R)-3-(2,3-дифторфенил)оксиран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат



Стадия 1: диэтил-(2,3-дифторбензил)фосфонат

[00146] Смесь триэтилфосфита (26,6 мл, 152 ммоль) и 2,3-дифторбензилбромида (18,43 мл, 145 ммоль) нагревали при 145 °С в течение 3 часов, затем охлаждали до КТ. Добавляли толуол (~50 мл), и затем смесь концентрировали с получением неочищенного диэтил-(2,3-дифторбензил)фосфоната (41 г, бесцветное масло), который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. МС  $m/z$  265,3 ( $MH^+$ ).

Стадия 2: трет-бутил-(R,E)-2-(2,3-дифторстирил)пирролидин-1-карбоксилат

[00147] Добавляли раствор бис(триметилсилил)амида лития (1,0 М в ТГФ, 26,3 мл, 26,3 ммоль) по каплям к раствору диэтил-2,3-дифторбензилфосфоната (7,13 г, 25,1 ммоль) в ТГФ (84 мл) при 0 °С. Перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, затем по каплям добавляли (R)-трет-бутил 2-формилпирролидин-1-карбоксилат (5,0 г, 25,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в ванне со льдом в течение 1 ч, затем медленно нагревали до КТ в течение 1 ч и затем перемешивали в течение еще 2 ч при КТ. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. При помощи колоночной хроматографии на

силикагеле (EtOAc/гептан) получали трет-бутил-(R,E)-2-(2,3-дифторстирил)пирролидин-1-карбоксилат (6,87 г, твердое белое вещество) с выходом 88%. МС m/z 254,3 (M-tBu+H).

*Стадия 3: гидрохлорид (R,E)-2-(2,3-дифторстирил)пирролидина*

**[00148]** Добавляли раствор HCl (4,0 M в диоксане, 19,6 мл, 78 ммоль) к трет-бутил-(R,E)-2-(2,3-дифторстирил)пирролидин-1-карбоксилату (6,07 г, 19,6 ммоль) при КТ и перемешивали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного гидрохлорида (R,E)-2-(2,3-дифторстирил)пирролидина, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. МС m/z 210,2 (MH<sup>+</sup>).

*Стадия 4: бензил-(R,E)-2-(2,3-дифторстирил)пирролидин-1-карбоксилат*

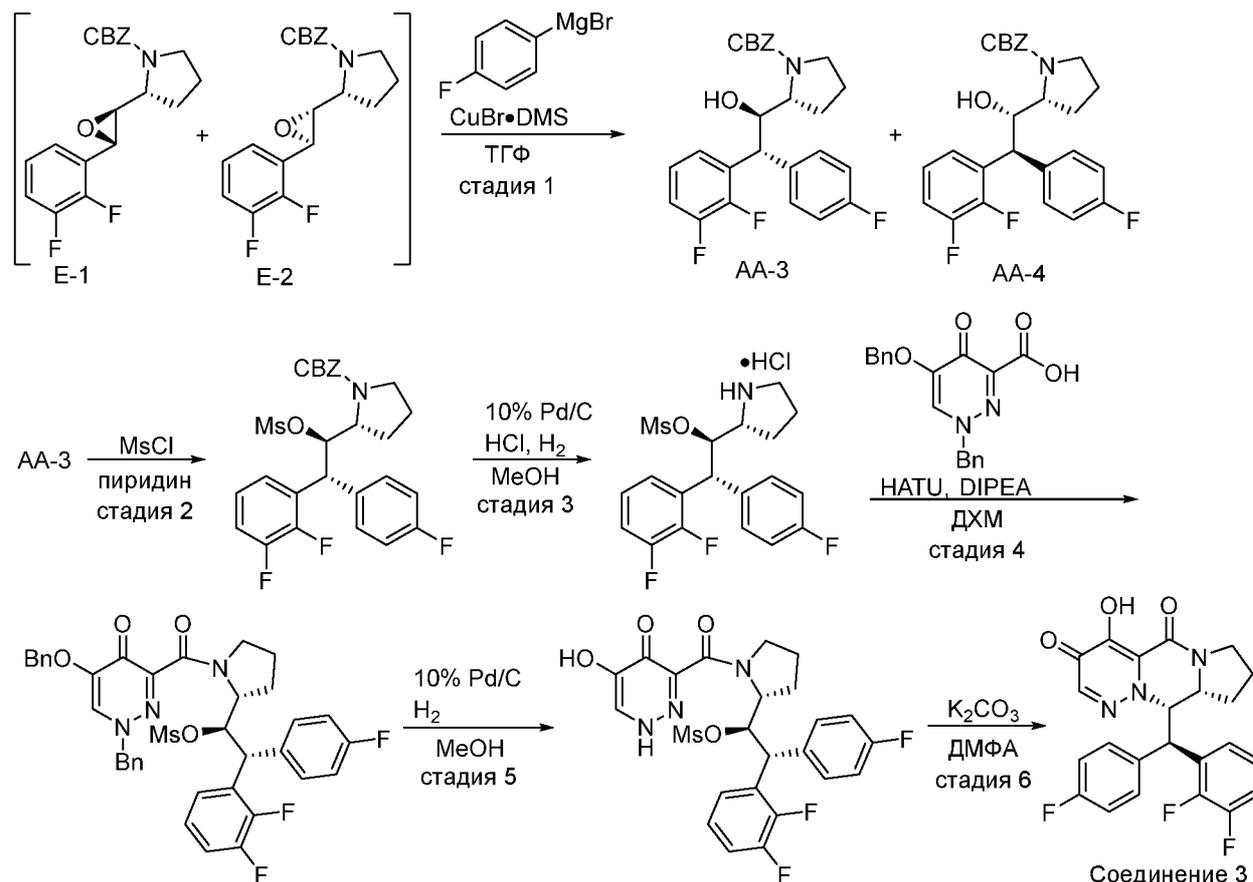
**[00149]** Хлорформиат бензила (3,1 мл, 21,6 ммоль) добавляли по каплям к раствору триэтиламина (6,84 мл, 49,1 ммоль) и гидрохлорида (R,E)-2-(2,3-дифторстирил)пирролидина (4,11 г, 19,6 ммоль) в ДХМ (98 мл) при 0 °С, и смесь оставляли для нагревания до КТ и перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли дополнительным количеством ДХМ, последовательно промывали водой, затем солевым раствором, высушивали при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. При помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гептан) получали бензил-(R,E)-2-(2,3-дифторстирил)пирролидин-1-карбоксилат (6,67 г, бесцветное масло) с выходом 99% за две стадии. МС m/z 344,3 (MH<sup>+</sup>).

*Стадия 5: E-1: бензил-(R)-2-((2S,3S)-3-(2,3-дифторфенил)оксиран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат и E-2: бензил-(R)-2-((2R,3R)-3-(2,3-дифторфенил)оксиран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат*

**[00150]** К бензил-(R,E)-2-(2,3-дифторстирил)пирролидин-1-карбоксилату (5,9 г, 17,2 ммоль) в ДХМ (286 мл) добавляли mCPBA (21,2 г, 86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали ДХМ (дважды). Объединенные органические экстракты последовательно промывали насыщенным водным Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> и солевым раствором. Органический слой затем высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. При помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гептан) получали неразделимую смесь бензил-(R)-2-((2S,3S)-3-(2,3-дифторфенил)оксиран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (E-1) и бензил-(R)-2-((2R,3R)-3-(2,3-дифторфенил)оксиран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (E-2) (5,16 г,

бесцветное масло) с выходом 84%. Смесь использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

**Соединение 3.** (9aR, 10S)-10-((R)-2-(2,3-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион



**Стадия 1:** бензил-(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(4-фторфенил)-1-гидроксиэтил)пирролидин-1-карбоксилат и бензил-(R)-2-((1S,2S)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(4-фторфенил)-1-гидроксиэтил)пирролидин-1-карбоксилат

**[00151]** Добавляли комплекс бромида меди (I) - диметилсульфида (286 мг, 1,39 ммоль) к смеси бензил-(R)-2-((2S,3S)-3-(2,3-дифторфенил)оксиран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата и бензил-(R)-2-((2R,3R)-3-(2,3-дифторфенил)оксиран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,39 ммоль) в ТГФ (8 мл) при КТ. Охлаждали до температуры в диапазоне -20-30 °С в ацетоновой бане с периодическими добавлениями сухого льда. По каплям добавляли раствор бромида (4-фторфенил)магния (1,0 М в ТГФ, 8,35 мл, 8,35 ммоль). Перемешивали 10 мин и оставляли для нагревания до 0 °С. Добавляли 2 еще два экв. бромида (4-фторфенил)магния и перемешивали еще 30 мин.

Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали

EtOAc (2 раза). Объединенные органические экстракты высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. При помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гептан) получали бензил-(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(4-фторфенил)-1-гидроксиэтил)пирролидин-1-карбоксилат (88 мг, бесцветное масло, элюировал первым) с выходом 14% и бензил-(R)-2-((1S,2S)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(4-фторфенил)-1-гидроксиэтил) пирролидин-1-карбоксилат (350 мг, элюировал вторым) с выходом 55%. MS m/z 456,4 (MН<sup>+</sup>).

*Стадия 2: бензил-(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(4-фторфенил)-1-((метилсульфонил)окси)этил)пирролидин-1-карбоксилат*

**[00152]** К раствору бензил-(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(4-фторфенил)-1-гидроксиэтил)пирролидин-1-карбоксилата (88 мг, 0,19 ммоль) в пиридине (2,5 мл) при 0 °С добавляли метансульфонилхлорид (0,23 мл, 2,9 ммоль). Спустя 5 мин ванну со льдом убрали, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ. Реакционную смесь разделяли между ДХМ и водой. ДХМ слой отделяли и последовательно промывали 1 н. водной HCl, насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. При помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гептан) получали бензил-(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(4-фторфенил)-1-((метилсульфонил)окси)этил)пирролидин-1-карбоксилат (85 мг) с выходом 82%. MS m/z 534,5 (MН<sup>+</sup>).

*Стадия 3: гидрохлорид метансульфоната (1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(4-фторфенил)-1-((R)-пирролидин-2-ил)этила*

**[00153]** Раствор бензил-(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(4-фторфенил)-1-((метилсульфонил)окси)этил)пирролидин-1-карбоксилата (85 мг, 0,16 ммоль) в метаноле (4 мл) и HCl (4,0 M в диоксане, 0,080 мл, 0,32 ммоль) продували азотом. Добавляли 10% палладиевый катализатор на углеродном носителе (68 мг, 0,064 ммоль) и подсоединяли баллон с водородом. Колбу опорожняли и заново заполняли водородом (3 раза) и затем тщательно перемешивали при КТ при присоединенном баллоне с водородом. Спустя 2 ч, реакционную смесь фильтровали через целит, и осадок на фильтре промывали MeOH. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного гидрохлорида метансульфоната (1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(4-фторфенил)-1-((R)-пирролидин-2-ил)этила, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. MS m/z 400,4 (MН<sup>+</sup>).

*Стадия 4: метансульфонат (1R,2R)-1-((R)-1-(1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбонил)пирролидин-2-ил)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(4-фторфенил)этила*

**[00154]** Добавляли основание Хунига (0,11 мл, 0,62 ммоль) и НАТУ (77 мг, 0,20 ммоль) к раствору гидрохлорида 1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (57 мг, 0,17 ммоль) в ДХМ (2 мл) при КТ. Перемешивали при КТ в течение 15 мин, затем добавляли раствор неочищенного гидрохлорида метансульфоната (1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(4-фторфенил)-1-((R)-пирролидин-2-ил)этила (62 мг, 0,16 ммоль) в ДХМ (2 мл) и 2 экв. основания Хунига. Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Затем реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой и солевым раствором. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. При помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/EtOH/гептан) получали метансульфонат (1R,2R)-1-((R)-1-(1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбонил)пирролидин-2-ил)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(4-фторфенил)этила (100 мг) с выходом 90%. МС m/z 718,6 (МН<sup>+</sup>).

*Стадия 5: метансульфонат (1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(4-фторфенил)-1-((R)-1-(5-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбонил)пирролидин-2-ил)этила*

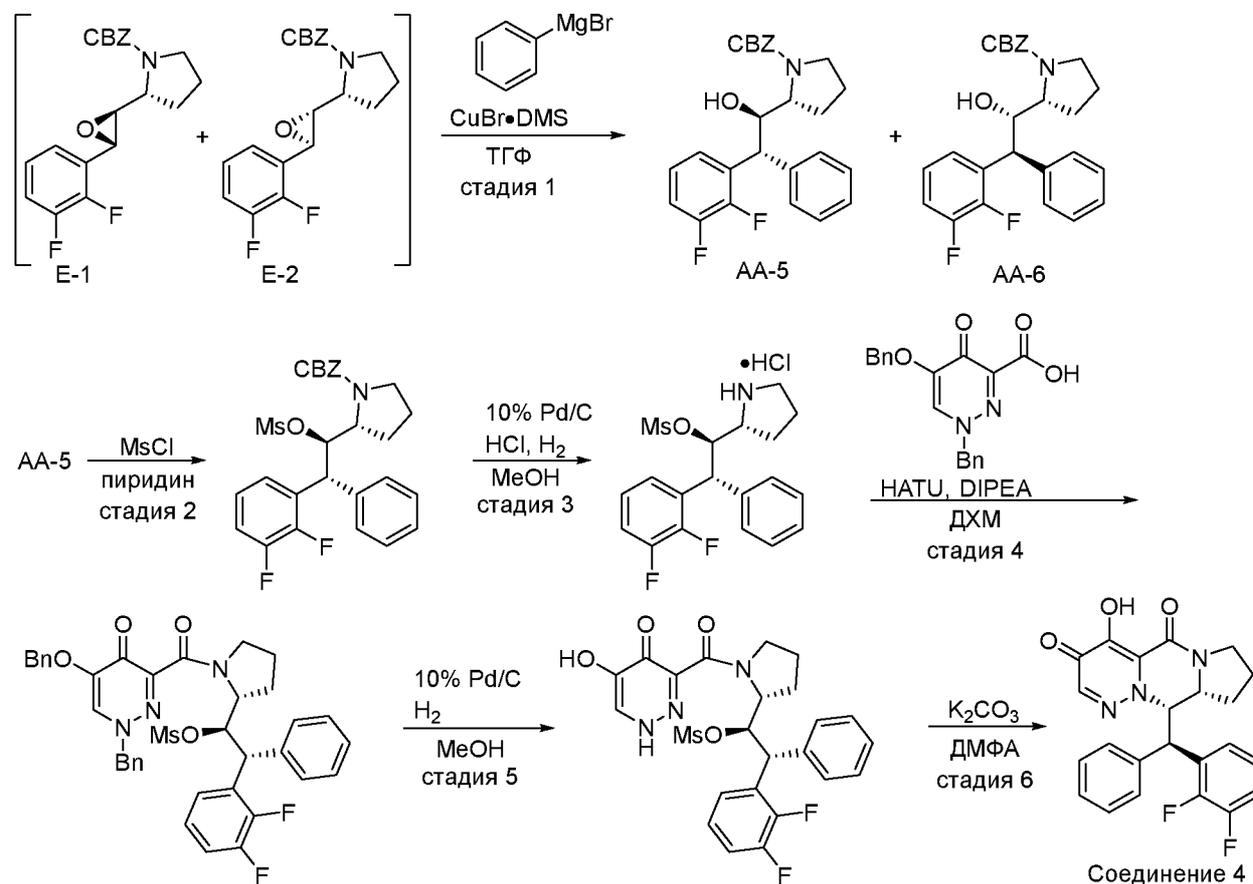
**[00155]** Раствор метансульфоната (1R,2R)-1-((R)-1-(1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбонил)пирролидин-2-ил)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(4-фторфенил)этила (100 мг, 0,139 ммоль) в метаноле (6 мл) продували азотом. Добавляли 10% палладиевый катализатор на углеродном носителе (59 мг) и подсоединяли баллон с водородом. Колбу опорожняли и заново заполняли водородом (3 раза) и затем тщательно перемешивали в течение 1 ч при КТ при присоединенном баллоне с водородом. Реакционную смесь фильтровали через целит, и осадок на фильтре промывали MeOH. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного метансульфоната (1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(4-фторфенил)-1-((R)-1-(5-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбонил)пирролидин-2-ил)этила, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. МС m/z 538,3 (МН<sup>+</sup>).

*Стадия 6: (9aR,10S)-10-((R)-2,3-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион*

**[00156]** К раствору неочищенного метансульфоната (1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(4-фторфенил)-1-((R)-1-(5-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбонил)пирролидин-2-ил)этила (74 мг, 0,138 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли карбонат калия (76 мг, 0,551 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при КТ.

Реакционную смесь фильтровали через фильтр с диаметром пор 1 микрон и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли, замораживали и лиофилизировали с получением формиатной соли (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-диона (24 мг, 0,049 ммоль, твердое белое вещество) с выходом 36% за две стадии. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) 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 (MH<sup>+</sup>).

*Соединение 4. (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион*



*Стадия 1: бензил-(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-1-гидрокси-2-фенилэтил)пирролидин-1-карбоксилат и бензил-(R)-2-((1S,2S)-2-(2,3-дифторфенил)-1-гидрокси-2-фенилэтил)пирролидин-1-карбоксилат*

**[00157]** Добавляли комплекс бромида меди (I) - диметилсульфида (3,65 г, 17,7 ммоль) к смеси бензил-(R)-2-((2S,3S)-3-(2,3-дифторфенил)оксиран-2-ил)пирролидин-1-

карбоксилата и бензил-(R)-2-((2R,3R)-3-(2,3-дифторфенил)оксиран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (5,8 г, 16,1 ммоль) в ТГФ (161 мл) при КТ. Охлаждали до температуры в диапазоне -20 -30 °С в ацетоновой бане с периодическими добавлениями сухого льда. По каплям добавляли раствор бромида фенилмагния (1,0 М в ТГФ, 97 мл, 97 ммоль). Перемешивали 10 мин и оставляли для нагревания до 0 °С и перемешивали в течение еще 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали EtOAc (2 раза). Объединенные органические экстракты высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. При помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гептан) получали бензил-(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-1-гидрокси-2-фенилэтил)пирролидин-1-карбоксилат (1,5 г, бесцветное масло, элюировал первым) с выходом 13% и бензил-(R)-2-((1S,2S)-2-(2,3-дифторфенил)-1-гидрокси-2-фенилэтил)пирролидин-1-карбоксилат (2,5 г, элюировал вторым) с выходом 35%. МС m/z 438,5 (MН<sup>+</sup>).

*Стадия 2: бензил-(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-1-((метилсульфонил)окси)-2-фенилэтил)пирролидин-1-карбоксилат*

**[00158]** К раствору (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-1-гидрокси-2-фенилэтил)пирролидин-1-карбоксилата (900 мг, 2,06 ммоль) в пиридине (21 мл) при 0 °С добавляли метансульфонилхлорид (1,92 мл, 24,7 ммоль). Спустя 5 мин, ванну со льдом убирали, и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ. Реакционную смесь разделяли между ДХМ и водой. ДХМ слой отделяли и последовательно промывали 1 н. водной HCl, насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. При помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гептан) получали бензил-(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-1-((метилсульфонил)окси)-2-фенилэтил)пирролидин-1-карбоксилат (700 мг) с выходом 66%. МС m/z 516,5 (MН<sup>+</sup>).

*Стадия 3: гидрохлорид метансульфоната (1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-2-фенил-1-((R)-пирролидин-2-ил)этила*

**[00159]** Раствор бензил-(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-1-((метилсульфонил)окси)-2-фенилэтил)пирролидин-1-карбоксилата (700 мг, 1,36 ммоль) в метаноле (27 мл) и HCl (4,0 М в диоксане, 0,68 мл, 2,7 ммоль) продували азотом. Добавляли 10% палладиевый катализатор на углеродном носителе (722 мг) и подсоединяли баллон с водородом. Колбу опорожняли и заново заполняли водородом (3 раза) и затем тщательно перемешивали при КТ при присоединенном баллоне с водородом. Спустя 30 мин реакцию смесь фильтровали через целит, и осадок на

фильтре промывали MeOH. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного гидрохлорида метансульфоната (1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-2-фенил-1-((R)-пирролидин-2-ил)этила, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. MS m/z 382,4 (MH<sup>+</sup>).

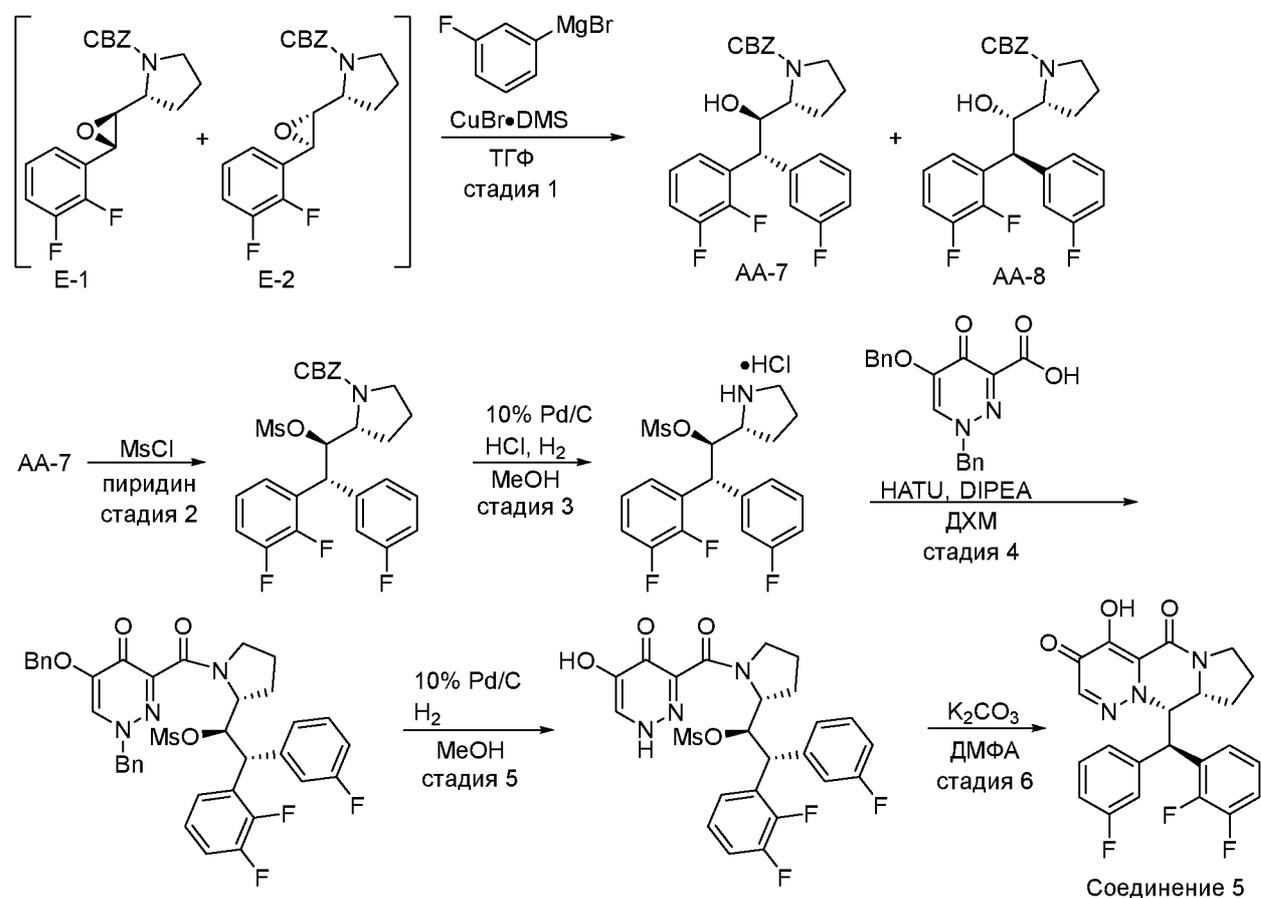
*Стадия 4: метансульфонат (1R,2R)-1-((R)-1-(1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбонил)пирролидин-2-ил)-2-(2,3-дифторфенил)-2-фенилэтила*  
**[00160]** Добавляли основание Хунига (0,95 мл, 5,46 ммоль) и HATU (674 мг, 1,77 ммоль) к раствору гидрохлорида 1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (559 мг, 1,5 ммоль) в ДХМ (7 мл) при КТ. Перемешивали при КТ в течение 15 мин, затем добавляли раствор неочищенного гидрохлорида метансульфоната (1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-2-фенил-1-((R)-пирролидин-2-ил)этила (570 мг, 1,36 ммоль) в ДХМ (2 мл) и 1,1 экв. основания Хунига. Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Затем реакцию смесь разбавляли ДХМ и промывали водой и солевым раствором. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. При помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/EtOH/гептан) получали метансульфонат (1R,2R)-1-((R)-1-(1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбонил)пирролидин-2-ил)-2-(2,3-дифторфенил)-2-фенилэтила (900 мг) с выходом 94%. MS m/z 700,6 (MH<sup>+</sup>).

*Стадия 5: метансульфонат (1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-1-((R)-1-(5-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбонил)пирролидин-2-ил)-2-фенилэтила*  
**[00161]** Раствор метансульфоната (1R,2R)-1-((R)-1-(1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбонил)пирролидин-2-ил)-2-(2,3-дифторфенил)-2-фенилэтила (900 мг, 1,29 ммоль) в метаноле (26 мл) продували азотом. Добавляли 10% палладиевый катализатор на углеродном носителе (684 мг) и подсоединяли баллон с водородом. Колбу опорожняли и заново заполняли водородом (3 раза) и затем тщательно перемешивали в течение 1 ч при КТ при присоединенном баллоне с водородом. Реакционную смесь фильтровали через целит, и осадок на фильтре промывали MeOH. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного метансульфоната (1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-1-((R)-1-(5-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбонил)пирролидин-2-ил)-2-фенилэтила, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. MS m/z 520,4 (MH<sup>+</sup>).

*Стадия 6: (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион*

[00162] К раствору неочищенного метансульфоната (1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-1-((R)-1-(5-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбонил)пирролидин-2-ил)-2-фенилэтила (670 мг, 1,29 ммоль) в ДМФА (13 мл) добавляли карбонат калия (535 мг, 3,87 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь фильтровали через фильтр с диаметром пор 1 микрон и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли, замораживали и лиофилизировали с получением (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-диона (259 мг, 0,606 ммоль, твердое белое вещество) с выходом 47% за две стадии. (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 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). МС m/z 424,4 (MН<sup>+</sup>).

Соединение 5. (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион



*Стадия 1: бензил-(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(3-фторфенил)-1-гидроксиэтил)пирролидин-1-карбоксилат и бензил-(R)-2-((1S,2S)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(3-фторфенил)-1-гидроксиэтил)пирролидин-1-карбоксилат*

**[00163]** Добавляли комплекс бромида меди (I) - диметилсульфида (2,83 г, 13,8 ммоль) к смеси бензил-(R)-2-((2S,3S)-3-(2,3-дифторфенил)оксиран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата и бензил-(R)-2-((2R,3R)-3-(2,3-дифторфенил)оксиран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (4,95 г, 13,8 ммоль) в ТГФ (120 мл) при КТ. Охлаждали до температуры в диапазоне -20-30 °С в ацетоновой бане с периодическими добавлениями сухого льда. По каплям добавляли раствор бромида (3-фторфенил)магния (1,0 М в ТГФ, 55,1 мл, 55,1 ммоль). Перемешивали 10 мин, оставляли для нагревания до 0 °С и перемешивали в течение еще 15 мин. Добавляли еще два экв. бромида (3-фторфенил)магния и перемешивали еще 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали EtOAc (2 раза). Объединенные органические экстракты высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. При помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гептан) получали бензил-(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(3-фторфенил)-1-гидроксиэтил)пирролидин-1-карбоксилат (1,4 г, бесцветное масло, элюировал первым) с выходом 10% и бензил-(R)-2-((1S,2S)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(3-фторфенил)-1-гидроксиэтил)пирролидин-1-карбоксилат (3,2 г, элюировал вторым) с выходом 51%. МС m/z 456,4 (MН<sup>+</sup>).

*Стадия 2: бензил-(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(3-фторфенил)-1-((метилсульфонил)окси)этил)пирролидин-1-карбоксилат*

**[00164]** К раствору (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(3-фторфенил)-1-гидроксиэтил)пирролидин-1-карбоксилата (1,4 г, 1,38 ммоль) в пиридине (20 мл) при 0 °С добавляли метансульфонилхлорид (1,62 мл, 20,7 ммоль). Спустя 5 мин ванну со льдом убирали, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ. Реакционную смесь разделяли между ДХМ и водой. ДХМ слой отделяли и последовательно промывали 1 н. водной HCl, насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. При помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гептан) получали бензил-(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(3-фторфенил)-1-((метилсульфонил)окси)этил)пирролидин-1-карбоксилат (575 мг) с выходом 78%. МС m/z 534,4 (MН<sup>+</sup>).

*Стадия 3: гидрохлорид метансульфоната (1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(3-фторфенил)-1-((R)-пирролидин-2-ил)этила*

**[00165]** Раствор бензил-(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(3-фторфенил)-1-((метилсульфонил)окси)этил)пирролидин-1-карбоксилата (575 мг, 1,08 ммоль) в метаноле (15 мл) и HCl (4,0 M в диоксане, 0,54 мл, 2,2 ммоль) продували азотом. Добавляли 10% палладиевый катализатор на углеродном носителе (459 мг) и подсоединяли баллон с водородом. Колбу опорожняли и заново заполняли водородом (3 раза) и затем тщательно перемешивали при КТ при присоединенном баллоне с водородом. Спустя 2 ч реакцию смесь фильтровали через целит, и осадок на фильтре промывали MeOH. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного гидрохлорида метансульфоната (1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(3-фторфенил)-1-((R)-пирролидин-2-ил)этила, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. MS m/z 400,4 (MН<sup>+</sup>).

*Стадия 4: метансульфонат (1R,2R)-1-((R)-1-(1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбонил)пирролидин-2-ил)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(3-фторфенил)этила*

**[00166]** Добавляли основание Хунига (0,75 мл, 4,3 ммоль) и HATU (532 мг, 1,40 ммоль) к раствору гидрохлорида 1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (398 мг, 1,18 ммоль) в ДХМ (6 мл) при КТ. Перемешивали при КТ в течение 15 мин, затем добавляли раствор неочищенного гидрохлорида метансульфоната (1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(3-фторфенил)-1-((R)-пирролидин-2-ил)этила (430 мг, 1,08 ммоль) в ДХМ (6 мл) и 1,1 экв. основания Хунига. Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Затем реакцию смесь разбавляли ДХМ и промывали водой и солевым раствором. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. При помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/EtOH/гептан) получали метансульфонат (1R,2R)-1-((R)-1-(1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбонил)пирролидин-2-ил)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(3-фторфенил)этила (735 мг) с выходом 95%. MS m/z 718,6 (MН<sup>+</sup>).

*Стадия 5: метансульфонат (1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(3-фторфенил)-1-((R)-1-(5-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбонил)пирролидин-2-ил)этила*

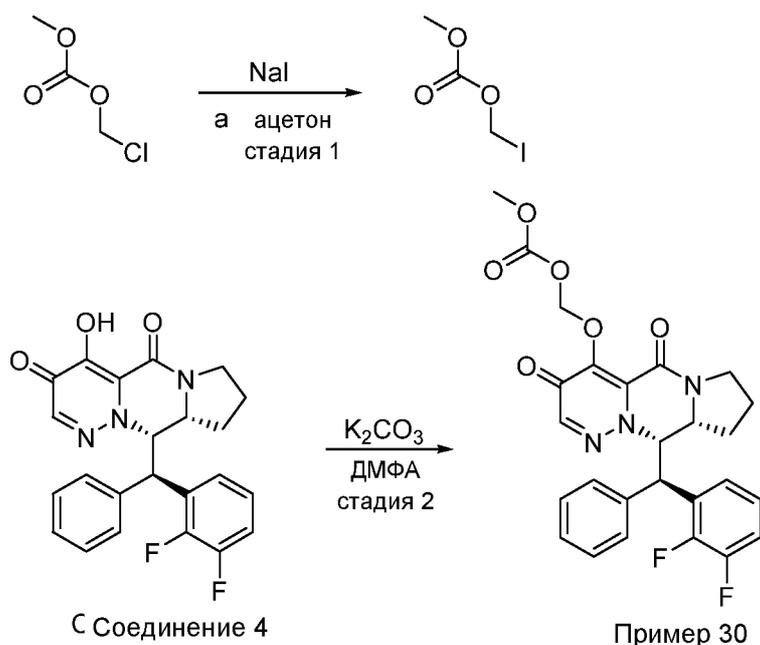
**[00167]** Раствор метансульфоната (1R,2R)-1-((R)-1-(1-бензил-5-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбонил)пирролидин-2-ил)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(3-фторфенил)этила (735 мг, 1,02 ммоль) в метаноле (15 мл) продували азотом. Добавляли 10% палладиевый катализатор на углеродном носителе (436 мг) и подсоединяли баллон с водородом. Колбу опорожняли и заново заполняли водородом (3 раза) и затем тщательно перемешивали в течение 1 ч при КТ при присоединенном

баллоне с водородом. Реакционную смесь фильтровали через целит, и осадок на фильтре промывали MeOH. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного метансульфоната (1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(3-фторфенил)-1-((R)-1-(5-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбонил)пирролидин-2-ил)этила, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. MS m/z 538,5 (MH<sup>+</sup>).

*Стадия 6: (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион*

**[00168]** К раствору неочищенного метансульфоната (1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(3-фторфенил)-1-((R)-1-(5-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбонил)пирролидин-2-ил)этила (550 мг, 1,02 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли карбонат калия (566 мг, 4,09 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь фильтровали через фильтр с диаметром пор 1 микрон и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли, замораживали и лиофилизировали с получением (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-диона (252 мг, 0,571 ммоль, твердое белое вещество) с выходом 56% за две стадии. (400 МГц, MeOD)  $\delta$ 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<sup>+</sup>)

*Пример 30. метилкарбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила*



*Стадия 1. йодметилметилкарбонат*

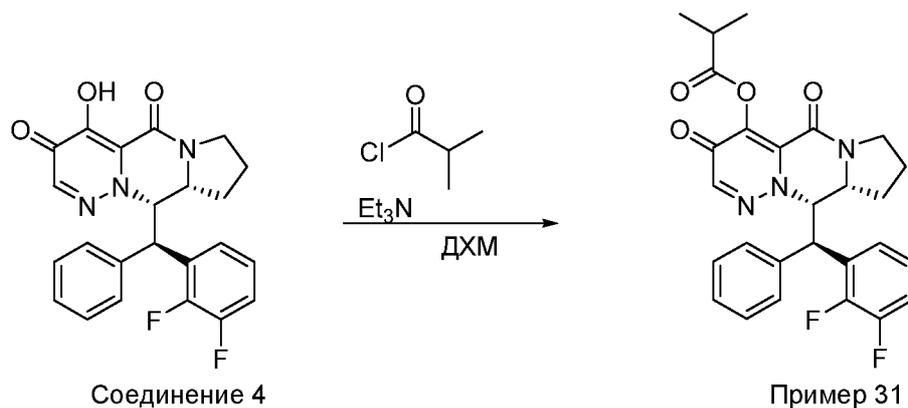
**[00169]** Добавляли иодид натрия (1,81 г, 12 ммоль) к раствору хлорметилметилкарбоната (1 г, 8 ммоль) в ацетоне (4 мл). Желтую суспензию затем перемешивали при 40 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали. Остаток разбавляли водой и водным тиосульфатом натрия и затем экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного йодметилметилкарбоната (1,27 г, 5,88 ммоль, выход 73 %) в виде желтого масла. Использовали без дальнейшей очистки.

*Стадия 2. метилкарбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила*

**[00170]** Добавляли карбонат калия (499 мг, 3,61 ммоль) и йодметилметилкарбонат (520 мг, 2,41 ммоль) к раствору (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-диона (510 мг, 1,21 ммоль) в ДМФА (Объем: 8,6 мл) при 0 °С. Перемешивали при 0 °С в течение 1 часа и затем КТ в течение еще часа. Реакционную смесь фильтровали через фильтр с диаметром пор 1 микрон и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли, замораживали и лиофилизировали с получением метилкарбоната (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила (367 мг, 0,710 ммоль, твердое белое вещество) с выходом 59%. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,72 (s,

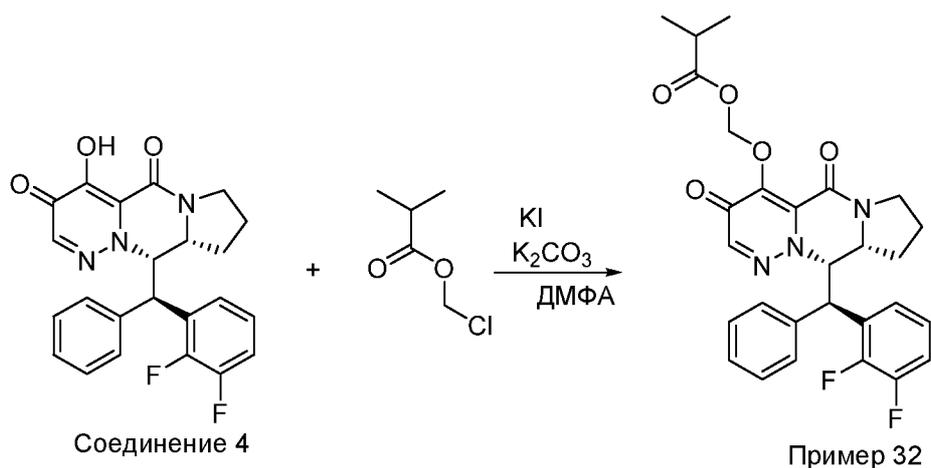
1H), 7,47 (t, J = 2,2 Гц, 1H), 7,39 – 7,21 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,6 Гц, 3H), 7,00 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 5,81 (t, J = 4,2 Гц, 1H), 5,76 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 5,71 – 5,65 (m, 1H), 4,66 – 4,59 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,85 (t, J = 2,2 Гц, 3H), 3,78 (t, J = 10,3 Гц, 1H), 3,63 (q, J = 10,4 Гц, 1H), 2,11 – 1,95 (m, 2H), 1,85 (s, 1H), 1,56 – 1,44 (m, 1H). МС m/z 512,4 (МН<sup>+</sup>).

*Пример 31. изобутират (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила*



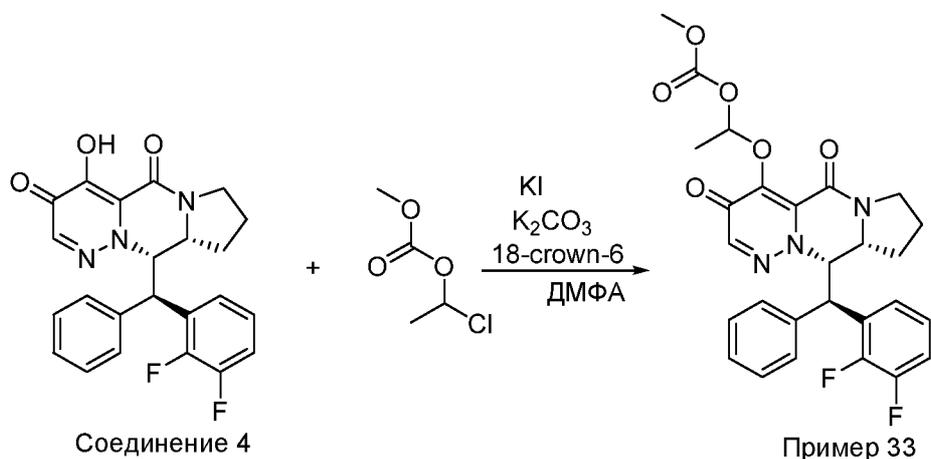
**[00171]** К раствору (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-диона (40 мг, 0,094 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли триэтиламин (0,040 мл, 0,28 ммоль) и затем изобутирилхлорид (0,020 мл, 0,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при КТ, затем концентрировали. Остаток растворяли в ДМСО и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли, замораживали и лиофилизировали с получением изобутирата (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила (26 мг, 0,052 ммоль, твердое белое вещество) с выходом 55%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 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 (МН<sup>+</sup>).

*Пример 32. изобутират (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила*



**[00172]** Добавляли карбонат калия (118 мг, 0,85 ммоль), иодид натрия (141 мг, 0,85 ммоль) и хлорметилизобутират (116 мг, 0,85 ммоль) к раствору (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-диона (60 мг, 0,142 ммоль) в ДМФА (Объем: 1,4 мл) при КТ. Перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через фильтр с диаметром пор 1 микрон и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли, замораживали и лиофилизировали с получением изобутирата (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила (19 мг, 0,036 ммоль, твердое белое вещество) с выходом 25%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 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). MS m/z 524,3 (MН<sup>+</sup>).

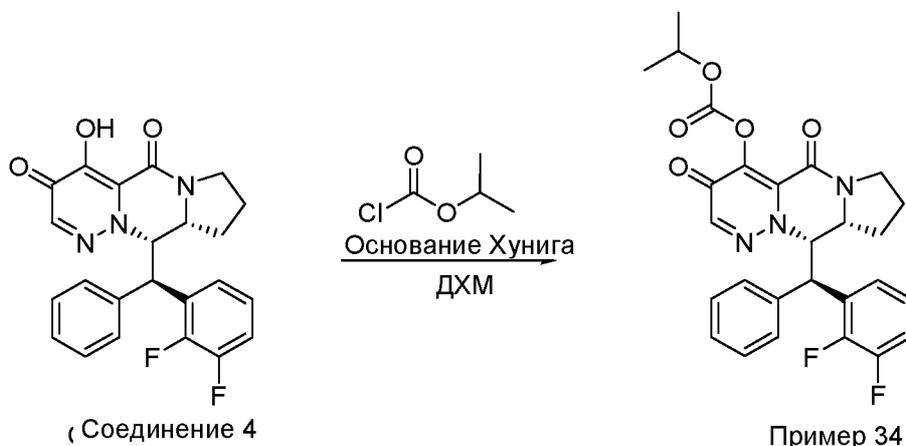
*Пример 33. метилкарбонат 1-(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)этила*



**[00173]** Добавляли карбонат калия (98 мг, 0,71 ммоль), иодид натрия (118 мг, 0,71 ммоль), 18-crown-6 (12 мг, 0,05 ммоль) и 1-хлорэтилметилкарбонат (98 мг, 0,71 ммоль) к раствору (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-диона (50 мг, 0,118 ммоль) в ДМФА (Объем: 1 мл) при КТ. Перемешивали при 60 °С в течение 4 ч.

Реакционную смесь фильтровали через фильтр с диаметром пор 1 микрон и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли, замораживали и лиофилизировали с получением метилкарбоната 1-(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)этила (12 мг, 0,022 ммоль, твердое белое вещество) с выходом 19%. <sup>1</sup>H 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<sup>+</sup>).

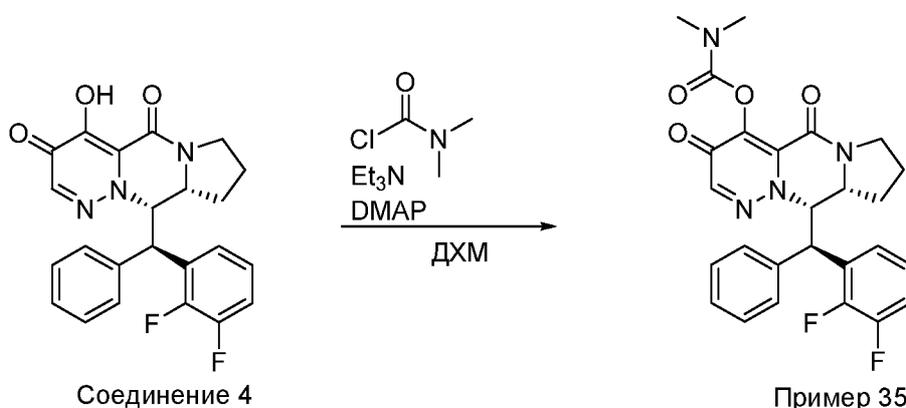
*Пример 34. изопропилкарбонат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила*



**[00174]** К раствору (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-диона (60 мг, 0,14 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли основание Хунига (0,074 мл, 0,43 ммоль) и затем изопропилхлорформиат (0,18 мл, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ, затем разбавляли этилацетатом. Смесь промывали водой, и органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в ДМСО и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли, замораживали и лиофилизировали с получением

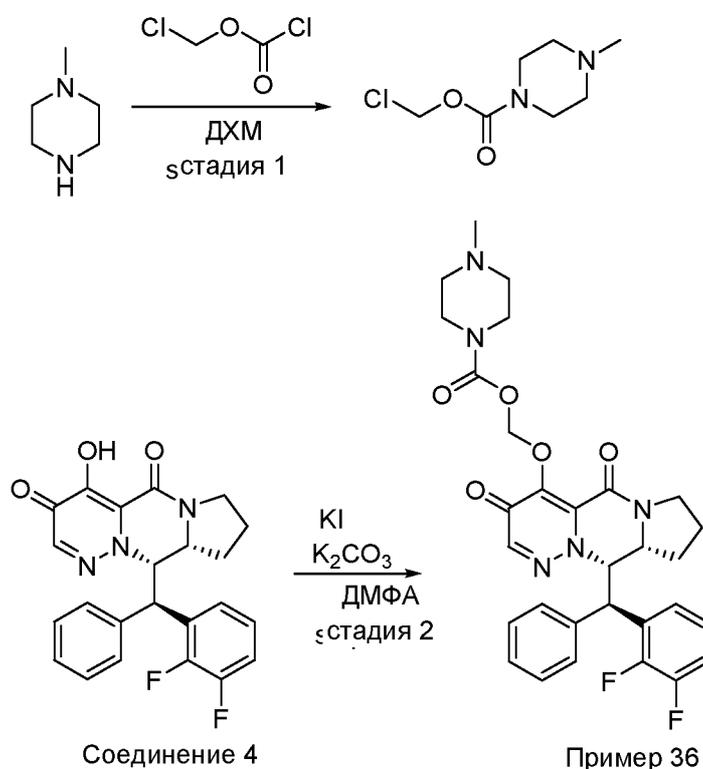
изопропилкарбоната (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила (17 мг, 0,032 ммоль, твердое белое вещество) с выходом 23%. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ ppm 7,86 (br t, J=6,92 Гц, 1 H) 7,34 - 7,49 (m, 3 H) 7,10 - 7,17 (m, 3 H) 6,88 - 6,95 (m, 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). MS m/z 510,4 (MH<sup>+</sup>).

*Пример 35. диметилкарбамат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила*



**[00175]** К раствору (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-диона (50 мг, 0,12 ммоль) в ДХМ (1,2 мл) добавляли триэтиламин (0,13 мл, 0,95 ммоль) и затем DMAP (7 мг, 0,06 ммоль) и хлорид диметилкарбаминовой кислоты (0,065 мл, 0,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ, фильтровали и затем концентрировали. Остаток растворяли в ДМСО и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли, замораживали и лиофилизировали с получением диметилкарбамата (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила (32 мг, 0,064 ммоль, твердое белое вещество) с выходом 54%. <sup>1</sup>H 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). MS m/z 495,3 (MH<sup>+</sup>).

Пример 36. 4-метилпиперазин-1-карбоксилат (((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a, 10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила



Стадия 1. Хлорметил-4-метилпиперазин-1-карбоксилат

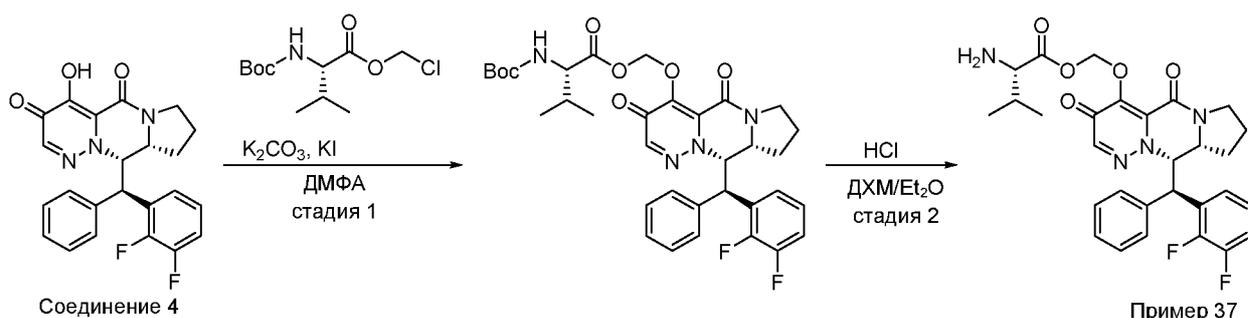
**[00176]** К раствору 1-метилпиперазина (0,51 мл, 4,6 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0 °С добавляли хлорформиат хлорметила (0,2 мл, 2,25 ммоль), и смесь перемешивали при 0 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили 5% водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали ДХМ. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного хлорметил-4-метилпиперазин-1-карбоксилата, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. MS m/z 193,5 (MН<sup>+</sup>).

Стадия 2. 4-метилпиперазин-1-карбоксилат (((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a, 10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила

**[00177]** Добавляли карбонат калия (118 мг, 0,85 ммоль), иодид натрия (94 мг, 0,57 ммоль) и хлорметил-4-метилпиперазин-1-карбоксилат (109 мг, 0,57 ммоль) к раствору (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a, 10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-диона (60 мг, 0,142 ммоль) в ДМФА (1 мл) при КТ. Перемешивали при КТ в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество хлорметил-4-метилпиперазин-1-карбоксилата (109 мг, 0,57 ммоль), и смесь

перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через фильтр с диаметром пор 1 микрон и очищали при помощи СФХ (CO<sub>2</sub>/MeOH). Фракции, содержащие продукт, объединяли, замораживали и лиофилизировали с получением 4-метилпиперазин-1-карбоксилата (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиазино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила (8 мг, 0,013 ммоль, твердое белое вещество) с выходом 9%. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 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). MS m/z 580,4 (MН<sup>+</sup>).

*Пример 37. L-валинат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиазино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила*



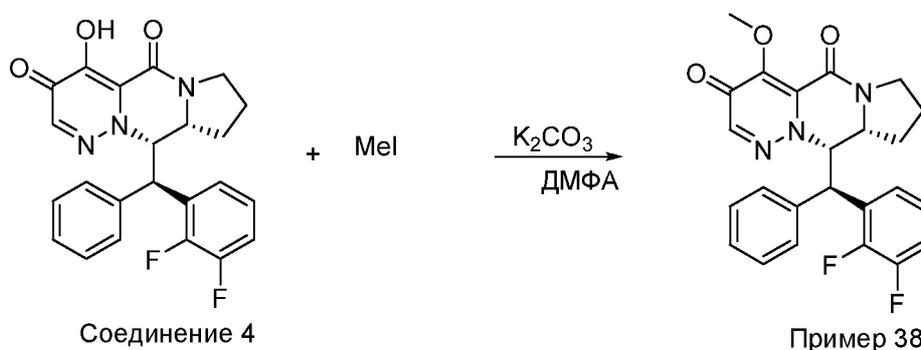
*Стадия 1. (трет-бутоксикарбонил)-L-валинат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиазино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила*

**[00178]** К раствору (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиазино[1,2-b]пиридазин-3,5-диона (80 мг, 0,19 ммоль) в ДМФА (Объем: 1,8 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (78 мг, 0,57 ммоль) и KI (94 мг, 0,57 ммоль). Смесь охлаждали до 0 °С и добавляли хлорметил-(трет-бутоксикарбонил)-L-валинат (151 мг, 0,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи и затем разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. При помощи колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH) получали (трет-бутоксикарбонил)-L-валинат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиазино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила (90 мг) с выходом 73%. MS m/z 654,2 (MН<sup>+</sup>).

Стадия 2. L-валинат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила

**[00179]** К раствору (трет-бутоксикарбонил)-L-валината (((9aR,10S)-10-(бис(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила (90 мг, 0,138 ммоль) в диоксане (Объем: 460 мкл) при 0 °С по каплям добавляли HCl (4,0 М в диоксане, 0,7 мл, 2,8 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 ч при 0 °С и оставляли при 0 °С в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением формиатной соли L-валината (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила (14 мг) с выходом 14%. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) 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). MS m/z 553,3 (M+1).

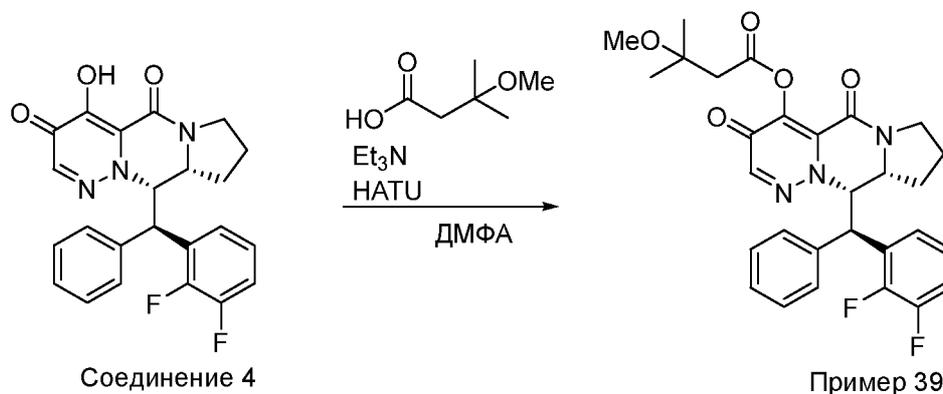
Пример 38. (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-4-метокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион



**[00180]** Добавляли карбонат калия (49 мг, 0,35 ммоль) и йодметан (67 мг, 0,47 ммоль) к раствору (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-диона (50 мг, 0,12 ммоль) в ДМФА (Объем: 1 мл) при КТ. Перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через фильтр с диаметром пор 1 микрон и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли, замораживали и лиофилизировали с получением (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-4-метокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-диона (20 мг, 0,046 ммоль, твердое

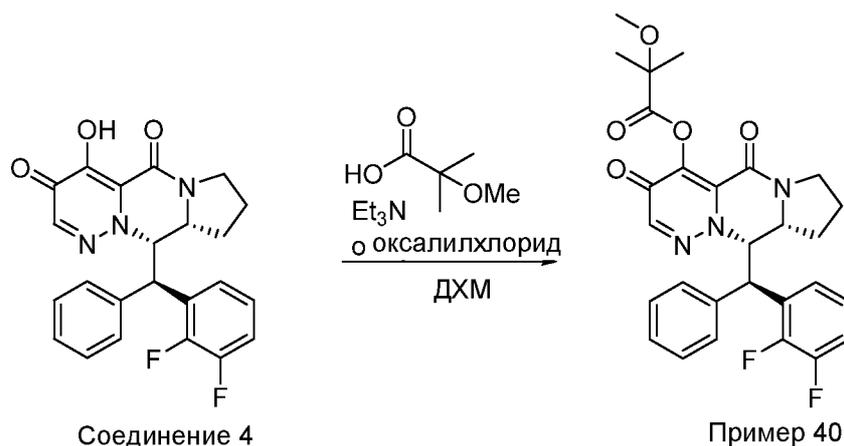
белое вещество) с выходом 39%.  $^1\text{H}$  ЯМР моногидрата (500 МГц, Хлороформ-d)  $\delta$  7,52 - 7,45 (m, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 7,14 - 7,09 (m, 3H), 7,05 - 6,99 (m, 2H), 5,41 (dd, J = 9,2, 3,3 Гц, 1H), 4,64 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,41 (ddd, J = 10,1, 6,5, 3,4 Гц, 1H), 4,04 (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). МС  $m/z$  438,2 ( $\text{MH}^+$ ).

*Пример 39. (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил 3-метокси-3-метилбутаноат*



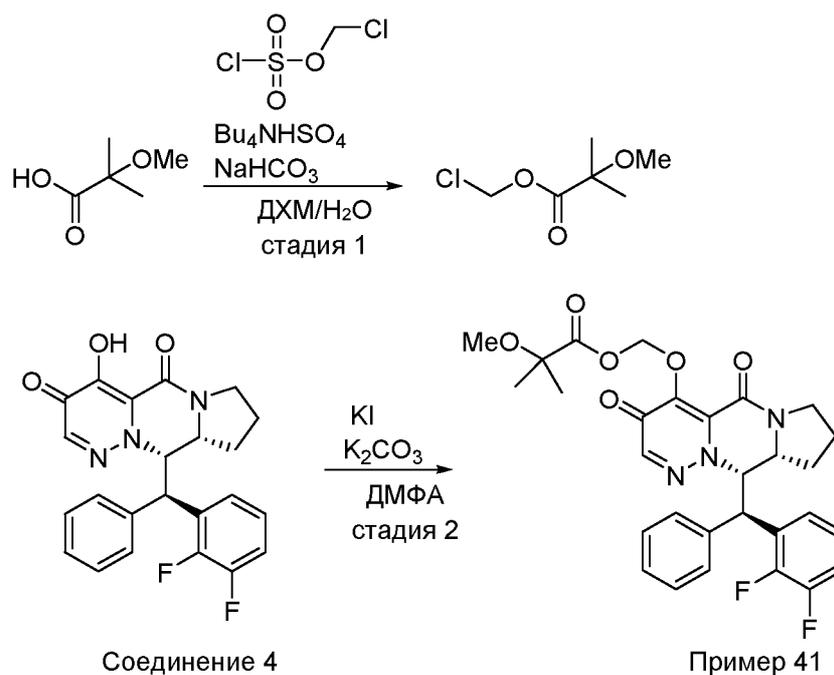
**[00181]** Добавляли основание Хунига (0,10 мл, 0,57 ммоль) и HATU (70 мг, 0,18 ммоль) к раствору 3-метокси-3-метилбутановой кислоты (21 мг, 0,16 ммоль) в ДМФА (1 мл) при КТ. Перемешивали при КТ в течение 15 мин, затем добавляли раствор (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-диона (60 мг, 0,14 ммоль) и основание Хунига (0,027 мл, 0,16 ммоль) в ДМФА (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ, фильтровали и затем очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли, замораживали и лиофилизировали с получением (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил 3-метокси-3-метилбутаноата (5 мг, 0,008 ммоль, твердое белое вещество) с выходом 6%.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, Метанол-d4)  $\delta$  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, перекрытый), 2,90 (s, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,43 (s, 6H). МС  $m/z$  538,2 ( $\text{MH}^+$ ).

**[00182]** *Пример 40. 2-метокси-2-метилпропаноат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила*



**[00183]** Смесь 2-метокси-2-метилпропановой кислоты (56 мг, 0,47 ммоль) и оксалилхлорида (115 мкл, 1,31 ммоль) осторожно нагревали в течение 5 мин при 50 °С. Смесь оставляли при КТ в течение 1 ч, и затем при 40 °С в течение 30 мин. Избыток оксалилхлорида удаляли под пониженным давлением. Остаток добавляли к раствору (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-б]пиридазин-3,5-диона (40 мг, 0,094 ммоль) и триметиламина (0,040 мл, 0,28 ммоль) в ДХМ (1 мл) и перемешивали при КТ в течение 2 дней. Реакционную смесь фильтровали и затем очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли, замораживали и лиофилизировали с получением 2-метокси-2-метилпропаноата (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-б]пиридазин-4-ила (28 мг, 0,052 ммоль, твердое белое вещество) с выходом 56%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 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<sup>+</sup>).

**[00184]** *Пример 41. 2-метокси-2-метилпропаноат ((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-б]пиридазин-4-ил)окси)метила*



*Стадия 1. Хлорметил-2-метокси-2-метилпропаноат*

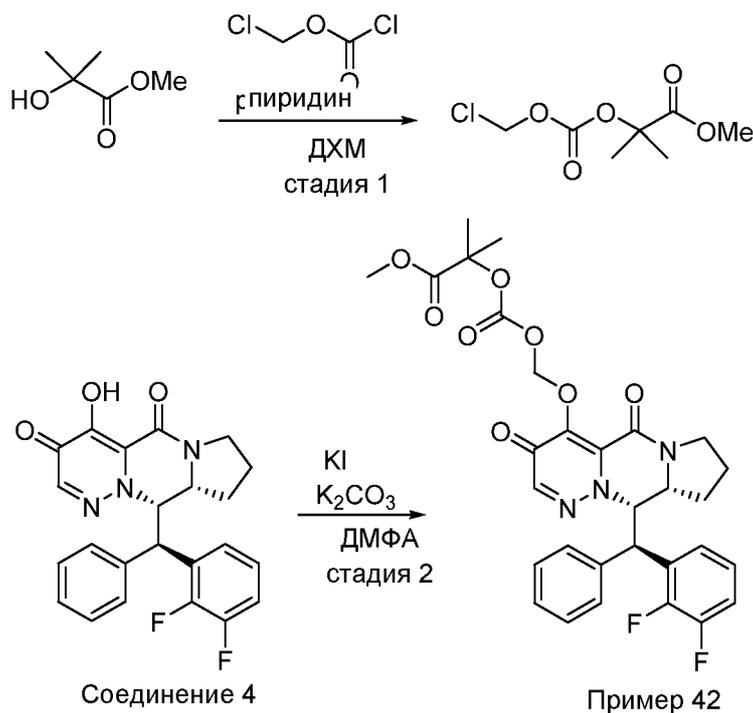
**[00185]** Смесь 2-метокси-2-метилпропановой кислоты (1 г, 8,5 ммоль),  $\text{NaHCO}_3$  (2,84 г, 33,9 ммоль), гидросульфата тетрабутиламмония (0,287 г, 0,847 ммоль) и хлорметилсульфохлоридата (0,942 мл, 9,31 ммоль) в 20 мл воды: дихлорметана (1:1) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Органическую фазу отделяли и высушивали над безводным сульфатом магния. После фильтрации растворитель удаляли под вакуумом с получением неочищенного хлорметил-2-метокси-2-метилпропаноата (1 г, бесцветная жидкость), который использовали без дальнейшей очистки.

*Стадия 2. 2-метокси-2-метилпропаноат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила*

**[00186]** Добавляли карбонат калия (118 мг, 0,85 ммоль), иодид натрия (141 мг, 0,85 ммоль) и хлорметил-2-метокси-2-метилпропаноат (142 мг, 0,85 ммоль) к раствору ((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-диона (60 мг, 0,142 ммоль) в ДМФА (1,4 мл) при КТ. Смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через фильтр с диаметром пор 1 микрон и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли, замораживали и лиофилизировали с получением (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-

пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метил 2-метокси-2-метилпропаноата (8 мг, 0,015 ммоль, твердое белое вещество) с выходом 10%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 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). MS m/z 554,3 (MH<sup>+</sup>).

*Пример 42. метил-2-((((((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метокси)карбонил)окси)-2-метилпропаноат*



*Стадия 1. метил-2-(((хлорметокси)карбонил)окси)-2-метилпропаноат*

**[00187]** К раствору хлорметилхлорформиата (600 мг, 4,65 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0 °С добавляли пиридин ((0,5 мл, 1,3 ммоль) и метил-2-гидрокси-2-метилпропаноат (600 мг, 5,08 ммоль), и смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч и затем при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили 2 н. водным раствором HCl и экстрагировали ДХМ. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного метил-2-(((хлорметокси)карбонил)окси)-2-метилпропаноата, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

*Стадия 2. метил-2-((((((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метокси)карбонил)окси)-2-метилпропаноат*

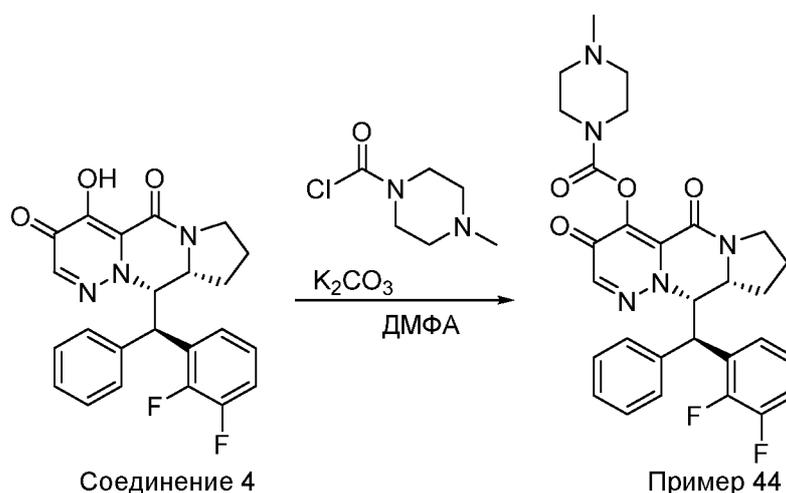


концентрировали. При помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гептан) получали 4-(йодметил)-5-метил-1,3-диоксол-2-он (622 мг, 2,59 ммоль) с выходом 77%. МС m/z 241,0 (МН<sup>+</sup>).

*Стадия 2. (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-4-((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метокси)-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион*

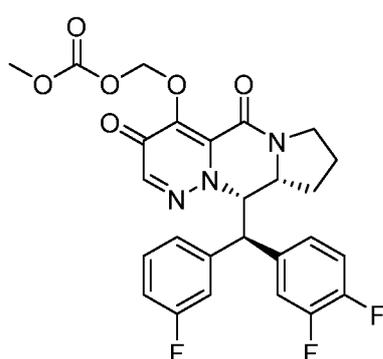
**[00190]** Добавляли карбонат калия (41 мг, 0,30 ммоль) и 4-(йодметил)-5-метил-1,3-диоксол-2-он (57 мг, 0,24 ммоль) к раствору (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-диона (50 мг, 0,12 ммоль) в ДМФА (1 мл) при КТ. Перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через фильтр с диаметром пор 1 микрон и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли, замораживали и лиофилизировали с получением (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-4-((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метокси)-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-диона (32 мг, 0,059 ммоль, твердое белое вещество) с выходом 50%. <sup>1</sup>H 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 (МН<sup>+</sup>).

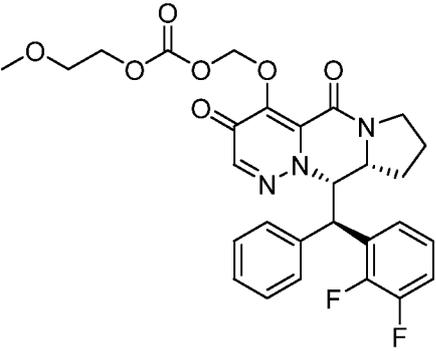
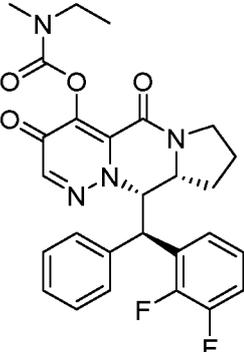
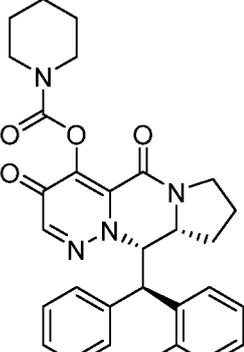
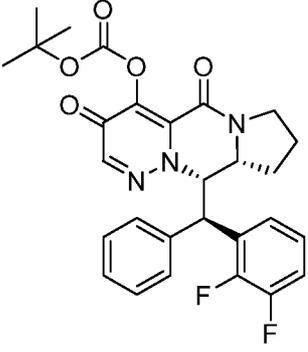
*Пример 44. 4-метилпиперазин-1-карбоксилат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила*

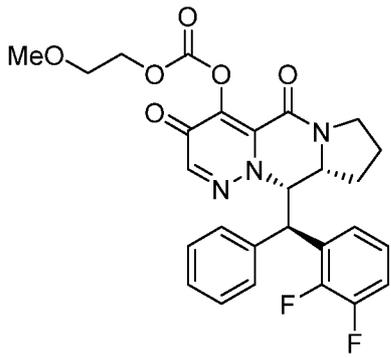
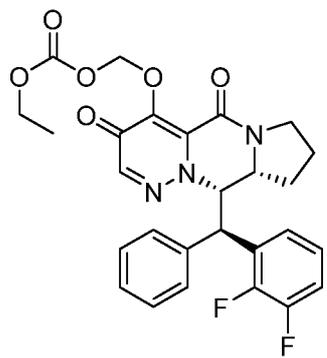
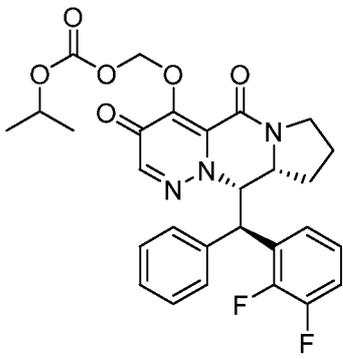


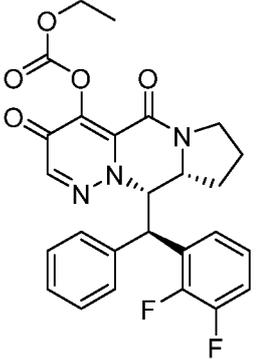
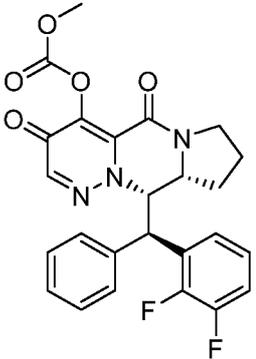
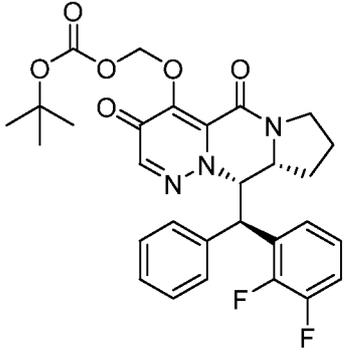
**[00191]** Добавляли карбонат калия (98 мг, 0,71 ммоль) и 4-метилпиперазин-1-карбонилхлорид (58 мг, 0,35 ммоль) к раствору (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-диона (60 мг, 0,14 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) при КТ. Перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через фильтр с диаметром пор 1 микрон и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли, замораживали и лиофилизировали с получением (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил 4-метилпиперазин-1-карбоксилата (63 мг, 0,11 ммоль, твердое белое вещество) с выходом 81%. <sup>1</sup>H 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). МС m/z 550,5 (MH<sup>+</sup>).

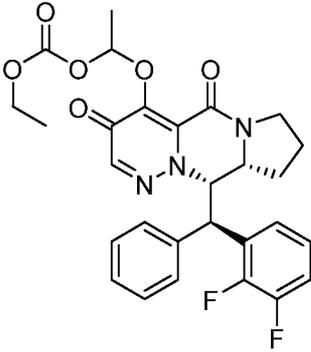
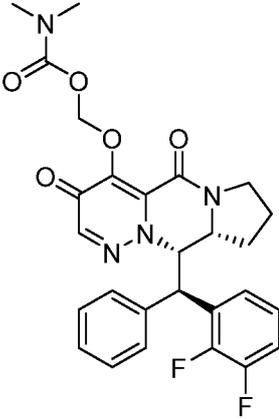
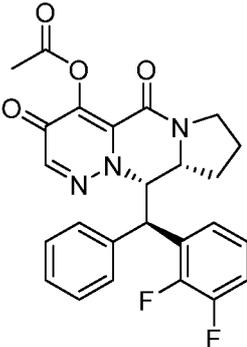
*Таблица 1с. Дополнительные примеры могут быть получены при помощи приведенных выше способов с использованием коммерчески доступных реагентов и Соединений 2-5.*

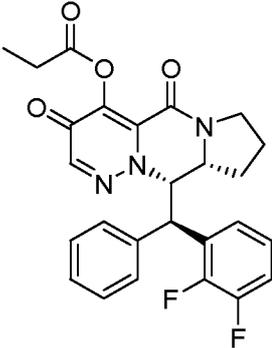
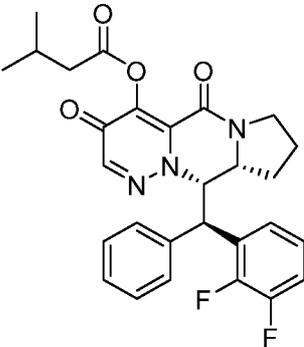
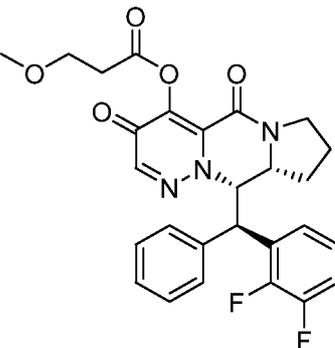
Пример №	Структура	Получен согласно способу из:	Mass M+N	<sup>1</sup> H ЯМР
45		Пример 30	530,4	(500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,48 (s, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 3H), 7,20 - 7,11 (m, 2H), 6,83 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 6,72 - 6,63 (m, 2H), 5,99 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 5,85 (d, 1H), 5,32 - 5,29 (m, 1H), 4,46 - 4,38 (m, 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).

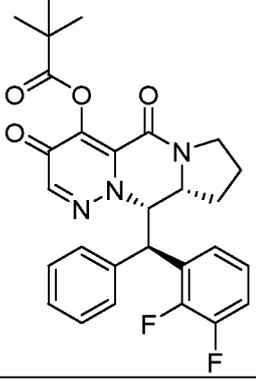
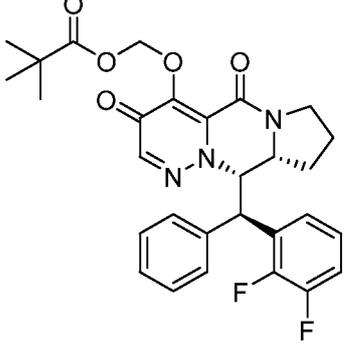
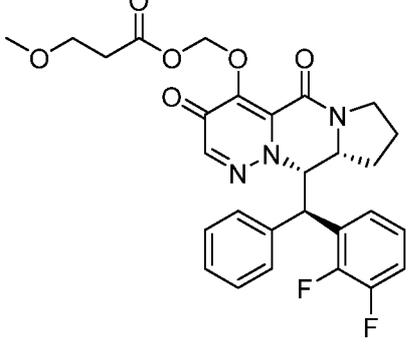
46		Пример 32	556,3	(500 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,74 (m, 1 H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,13 (m, 3H), 7,02 (m, 2H), 5,84 (d, 1H, J = 6 Гц), 5,77 (m, 1H), 5,74 (d, 1H, J = 6 Гц), 4,64 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,40 (m, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,50 (m, 1H).
47		Пример 35	509,3	(500 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 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).
48		Пример 35	535,3	(500 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 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).
49		Пример 34	524,4	(500 МГц, ДМСО-d6) $\delta$ 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

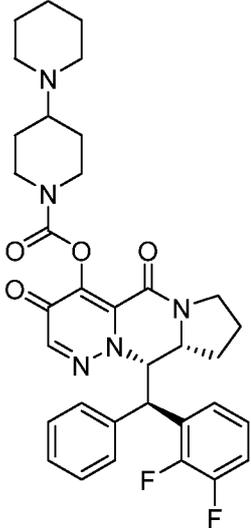
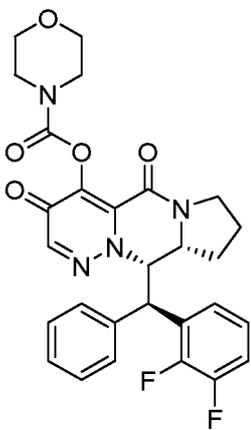
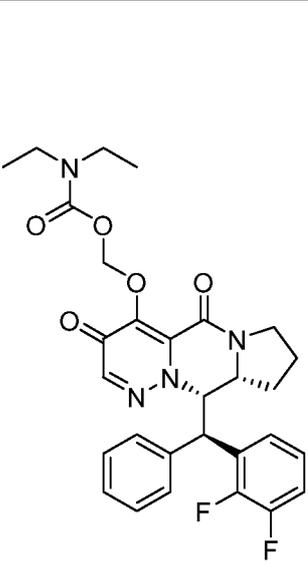
				Гц, 1 H) 1,51 (s, 9 H) 1,24 - 1,47 (m, 1 H)
50		Пример 34	526,3	(500 МГц, ДМСО-d6) δ ppm 7,86 (br t, J=6,92 Гц, 1 H) 7,34 - 7,49 (m, 3 H) 7,10 - 7,15 (m, 3 H) 6,88 - 6,95 (m, 2 H) 5,83 (dd, J=10,29, 3,43 Гц, 1 H) 4,53 - 4,60 (m, 2 H) 4,30 - 4,40 (m, 2 H) 3,61 - 3,70 (m, 3 H) 3,42 - 3,61 (m, 1 H) 1,85 - 1,93 (m, 2 H) 1,66 - 1,77 (m, 1 H) 1,24 - 1,33 (m, 1 H)
51		Пример 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		Пример 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,

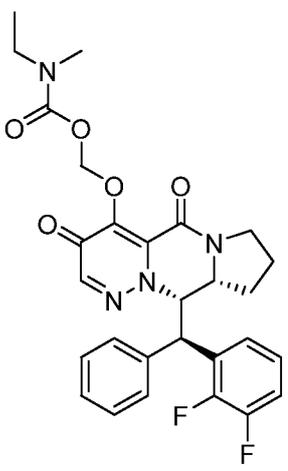
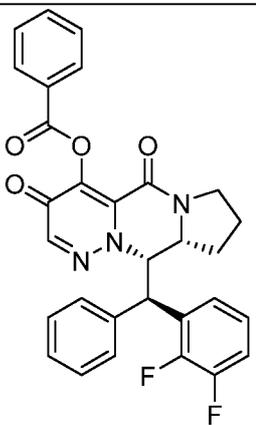
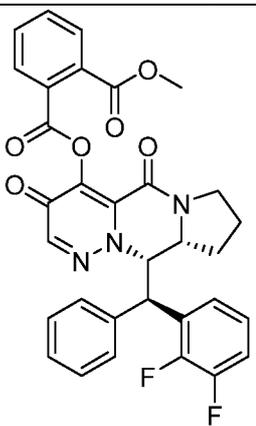
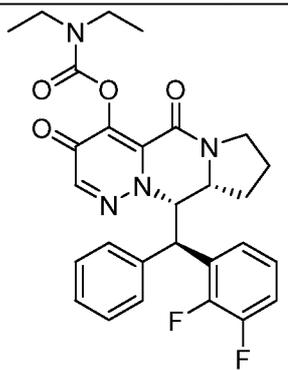
				1H), 1,31 - 1,25 (m, 7H).
53		Пример 34	496,3	(500 МГц, ДМСО-d6) δ 7,85 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 3H), 6,93 - 6,86 (m, 2H), 5,82 (dd, J = 10,3, 3,5 Гц, 1H), 4,62 - 4,51 (m, 2H), 4,27 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 3,71 - 3,62 (m, 1H), 3,58 - 3,48 (m, 1H), 1,94 - 1,83 (m, 2H), 1,76 - 1,64 (m, 1H), 1,36 - 1,22 (m, 4H).
54		Пример 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		Пример 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).

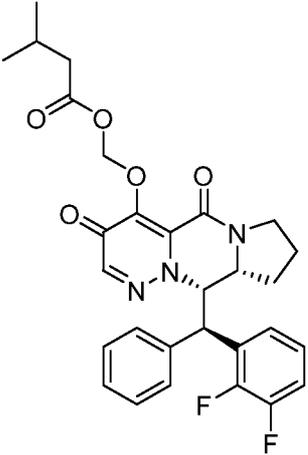
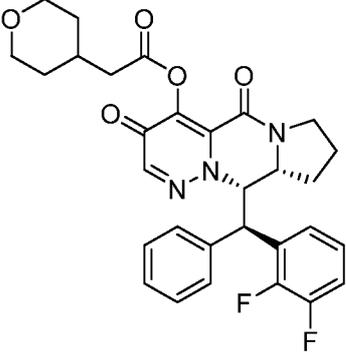
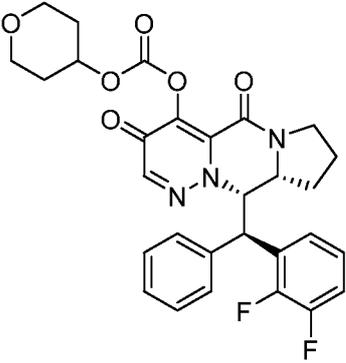
56		Пример 33	540,3	<p>(500 МГц, Хлороформ-d) <math>\delta</math> 7,47 (s, 1H), 7,41 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,22 - 7,12 (m, 2H), 6,83 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,74 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 5,97 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 5,83 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 5,37 (dd, J = 9,8, 3,4 Гц, 1H), 4,59 (d, J = 9,8 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).</p>
57		Пример 36, стадия 2	525,3	<p>(500 МГц, Хлороформ-d) <math>\delta</math> 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).</p>
58		Пример 31	466,5	<p>(400 МГц, ДМСО-d6) <math>\delta</math> 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,</p>

				1H), 1,38 – 1,13 (m, 1H).
59		Пример 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		Пример 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		Пример 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,

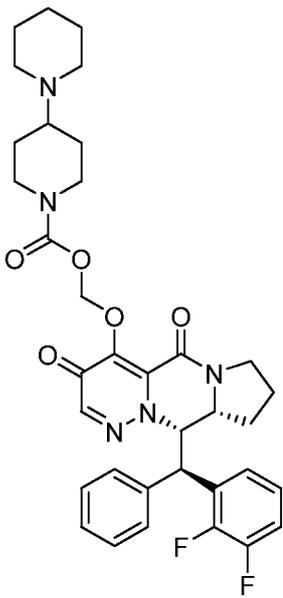
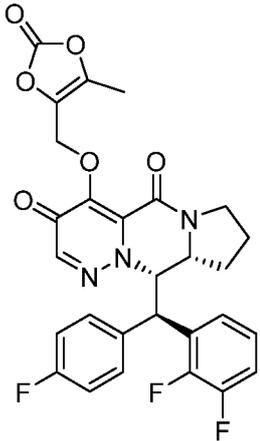
				6,7 Гц, 2H), 1,67 (s, 1H), 1,41 – 1,07 (m, 1H).
62		Пример 31	508,6	(400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,82 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 7,49 – 7,23 (m, 3H), 7,09 (s, 2H), 6,87 (s, 2H), 5,77 (s, 1H), 4,67 – 4,40 (m, 2H), 3,71 – 3,55 (m, 1H), 3,49 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 1,94 – 1,75 (m, 2H), 1,67 (s, 1H), 1,28 (s, 9H).
63		Пример 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		Пример 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).

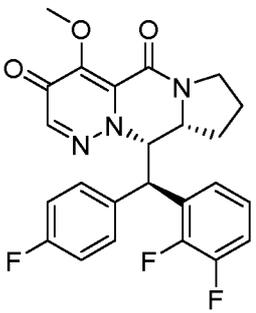
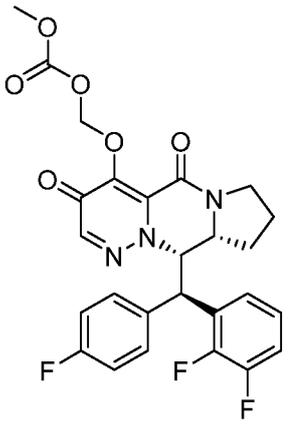
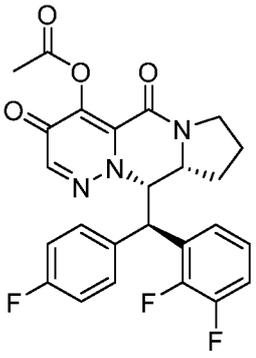
65		Пример 44	618,5	<p>(400 МГц, MeOD) <math>\delta</math> ppm 7,71 (br s, 1 H)  7,38 - 7,59 (m, 1 H)  7,22 - 7,37 (m, 2 H)  7,06 - 7,20 (m, 3 H)  6,99 (br d, J=6,26 Гц, 2 H)  5,81(br s, 1 H) 4,64 (br d, J=10,17 Гц, 1 H)  4,56 (br s, 1 H) 4,31 (br s, 2 H) 3,73 - 3,88 (m, 1 H)  3,59 (br s, 1 H) 3,03 - 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)</p>
66		Пример 44	537,5	<p>(400 МГц, MeOD) <math>\delta</math> 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)</p>
67		Пример 36, стадия 2	553,3	<p>(500 МГц, ДМСО-d6) <math>\delta</math> 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).</p>

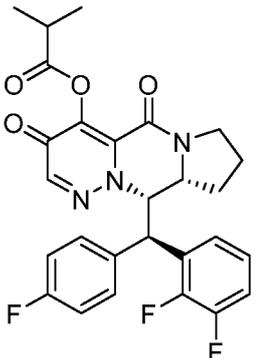
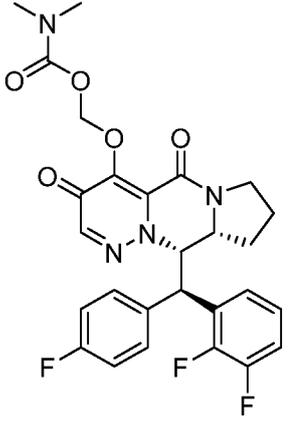
68		Пример 36, стадия 2	539,4	(500 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 7,80 - 7,70 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (dq, J = 26,0, 8,6, 7,6 Гц, 2H), 7,14 (d, J = 7,5 Гц, 3H), 7,03 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 5,83 - 5,75 (m, 2H), 5,68 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 4,65 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,64 (q, J = 10,5 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). "
69		Пример 31	528,2	(500 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 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		Пример 31	586,2	(500 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 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		Пример 35	523,3	(500 МГц, Метанол-d4) $\delta$ 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,

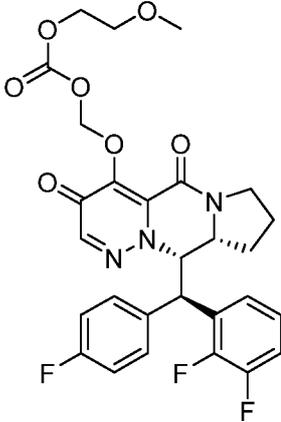
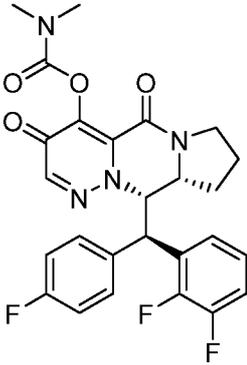
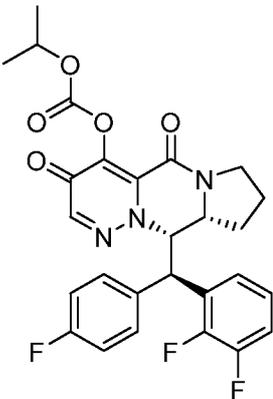
				1H), 1,50 (br m, 1H), 1,40 – 1,10 (br m, 6H).
72		Пример 32	538,3	(500 МГц, Метанол- d4) δ 7,73 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,14 (m, 3H), 7,02 (m, 2H), 5,80 (d, 1H, J = 6 Гц), 5,77 (m, 1H), 5,75 (d, 1H, J = 6 Гц), 4,64 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 2,29 (d, 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).
73		Пример 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		Пример 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).

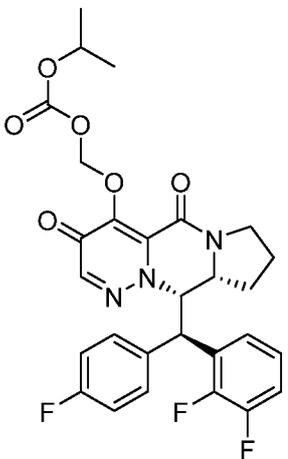
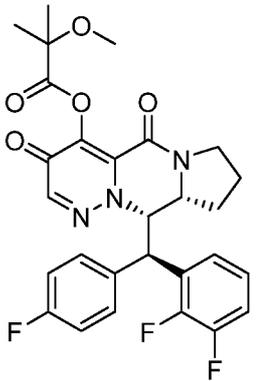
75		Пример 31	536,2	(500 МГц, Метанол- d4) $\delta$ 7,72 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,14 (m, 3H), 6,98 (m, 2H), 5,80 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,00 (m, 6H), 1,86 (m, 1H), 1,50 (m, 1H).
76		Пример 32	496,2	(500 МГц, ДМСО-d6) $\delta$ 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).
77		Пример 32	510,2	(500 МГц, ДМСО-d6) $\delta$ 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		Пример 36, стадия 2	567,3	(500 МГц, ДМСО-d6) $\delta$ 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 =

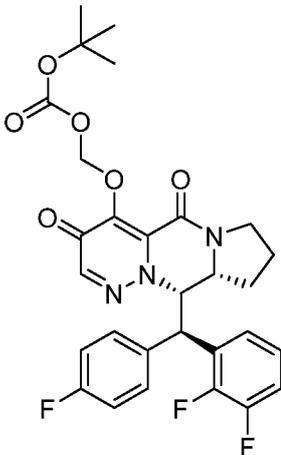
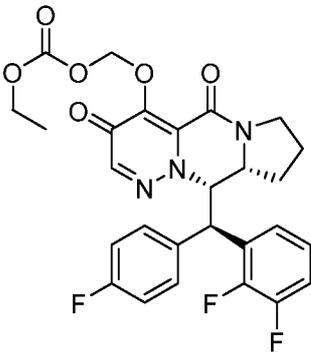
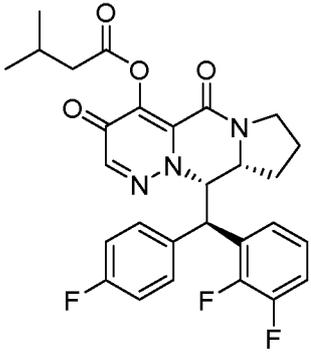
				10,1 Гц, 1H), 1,32 (qd, J = 11,1, 10,5, 6,7 Гц, 1H).
79		Пример 36	648,4	(400 МГц, Метанол-d4) δ 7,72 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,30 (dddd, J = 19,4, 7,5, 5,8, 3,6 Гц, 2H), 7,19 - 7,08 (m, 3H), 7,06 - 6,96 (m, 2H), 5,94 - 5,44 (m, 3H), 4,64 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 4,53 (ddd, J = 10,0, 6,2, 3,4 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).
80		Пример 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).

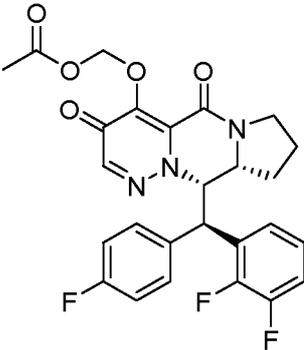
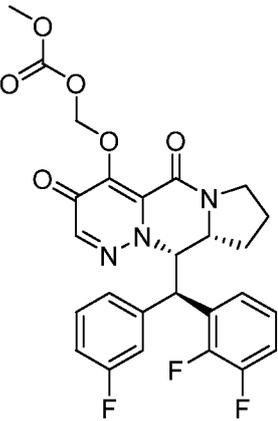
81		Пример 38	456,2	<p>(500 МГц, Хлороформ-d) <math>\delta</math> 7,50 (s, 1H), 7,43 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,20 - 7,11 (m, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 2H), 6,80 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 5,37 (dd, J = 9,3, 3,3 Гц, 1H), 4,60 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 4,38 (ddd, J = 10,0, 6,4, 3,2 Гц, 1H), 4,03 (s, 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).</p>
82		Пример 30	530,3	<p>(500 МГц, Хлороформ-d) <math>\delta</math> 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).</p>
83		Пример 31	484,5	<p>(500 МГц, Хлороформ-d) <math>\delta</math> 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,</p>

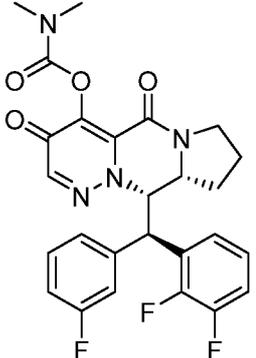
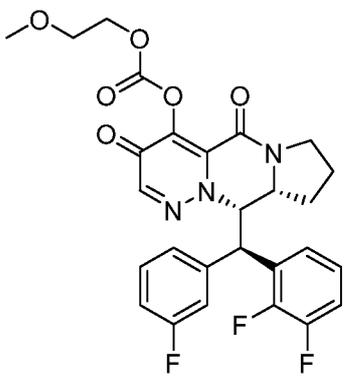
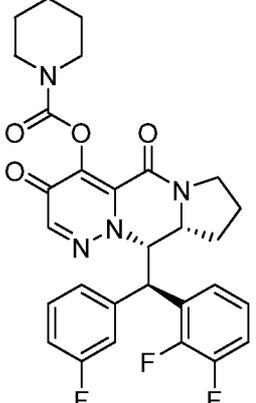
				7,0 Гц, 1H), 1,97 (dt, J = 13,3, 6,6 Гц, 1H), 1,86 (dd, J = 21,2, 12,2 Гц, 1H), 1,55 - 1,46 (m, 1H).
84		Пример 31	512,5	(500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,46 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28 - 7,16 (m, 2H), 7,02 - 6,96 (m, 2H), 6,88 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 5,42 (dd, J = 10,2, 3,5 Гц, 1H), 4,62 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 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		Пример 36, стадия 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).

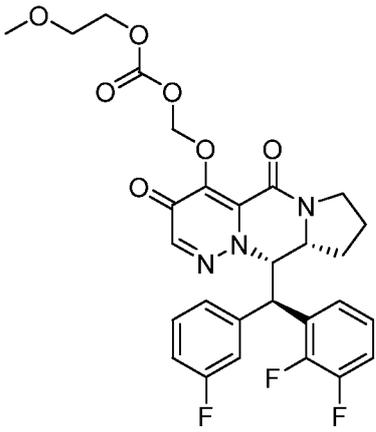
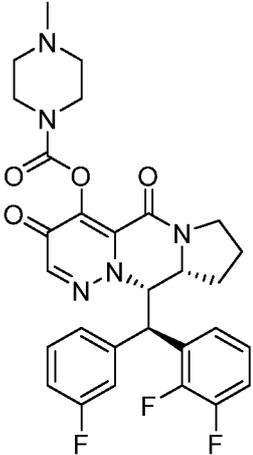
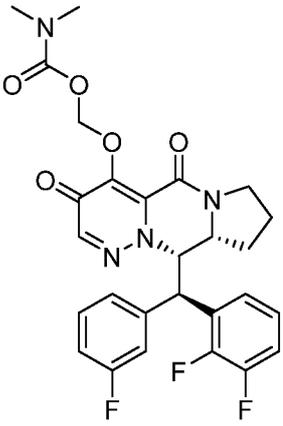
86		Пример 41	574,3	(500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,50 (s, 1H), 7,43 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 7,00 (dd, J = 8,6, 5,2 Гц, 2H), 6,88 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 6,03 - 5,97 (m, 1H), 5,93 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 5,39 (dd, J = 9,8, 3,4 Гц, 1H), 4,61 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,49 (ddd, 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		Пример 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).
88		Пример 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

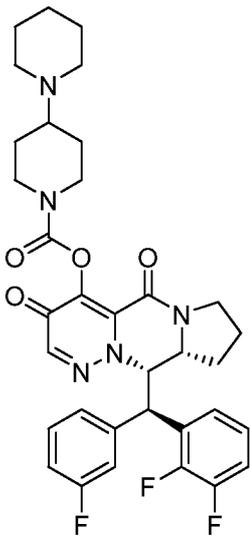
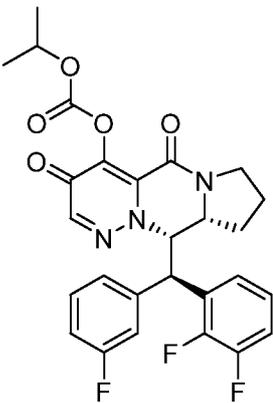
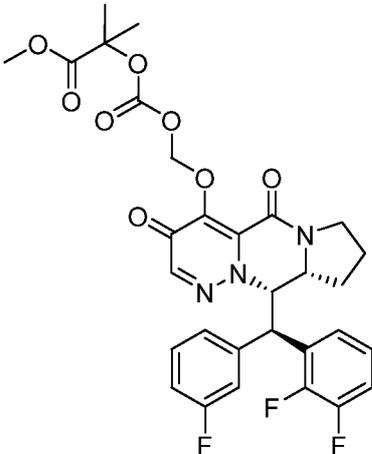
				Гц, 1H), 1,83 (dd, J = 19,0, 11,0 Гц, 1H), 1,50 - 1,33 (m, 6H).
89		Пример 32	558,3	(500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,48 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,42 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,20 (q, J = 8,3 Гц, 1H), 7,00 (dd, J = 8,3, 5,2 Гц, 2H), 6,88 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 6,03 - 5,86 (m, 2H), 5,38 (dd, 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		Пример 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).

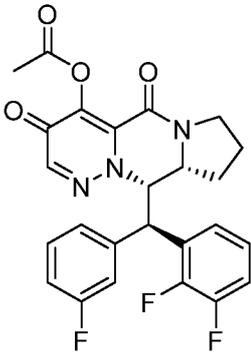
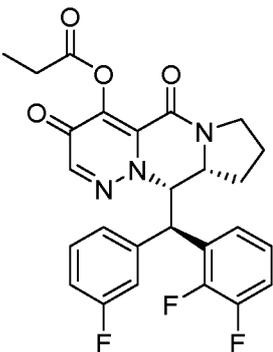
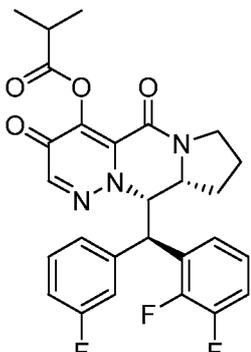
91		Пример 32	572,3	(500 МГц, Хлороформ-d) $\delta$ 7,46 (s, 1H), 7,42 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 7,20 (q, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 - 6,97 (m, 2H), 6,88 (dd, J = 9,6, 7,5 Гц, 2H), 5,90 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 5,86 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 5,38 (dd, J = 10,0, 3,4 Гц, 1H), 4,59 (d, J = 10,0 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		Пример 32	544,2	(500 МГц, ДМСО-d6) $\delta$ 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		Пример 31	526,2	(500 МГц, ДМСО-d6) $\delta$ 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,

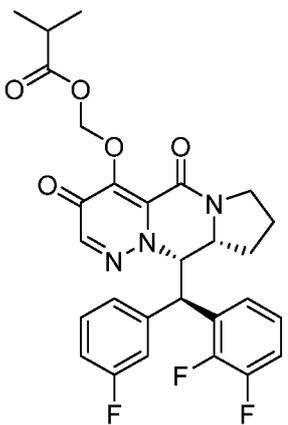
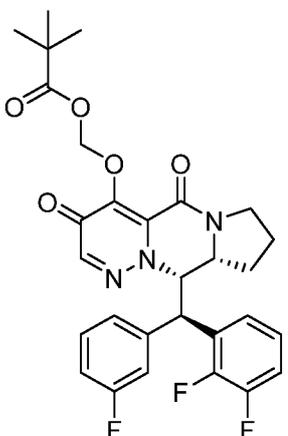
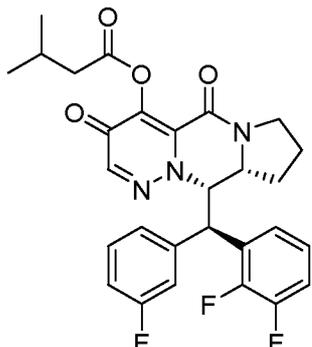
				1H), 1,89 (dt, J = 12,1, 5,9 Гц, 2H), 1,71 (s, 1H), 1,30 (qd, J = 11,4, 6,6 Гц, 1H), 1,04 (t, J = 6,4 Гц, 6H).
94		Пример 32	514,2	(500 МГц, Метанол-d4) δ 7,73 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,32 (dq, J = 31,2, 8,3 Гц, 2H), 7,04 (dd, J = 8,4, 5,2 Гц, 2H), 6,91 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 5,85 (d, J = 6,4 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		Пример 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)

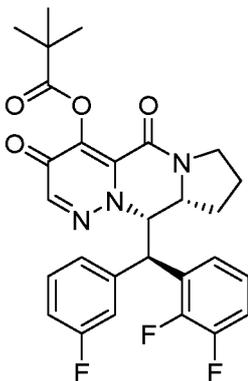
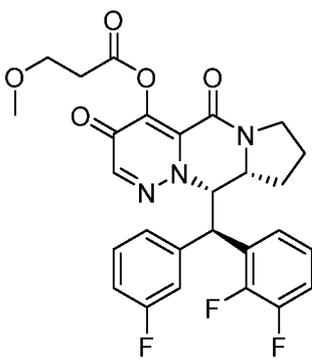
96		Пример 35	513,5	<p>(400 МГц, MeOD) <math>\delta</math> ppm 7,72 (br s, 1 H) 7,55 (br s, 1 H) 7,23 - 7,40 (m, 2 H) 7,08 - 7,21 (m, 1 H) 6,87 (br t, J=8,24 Гц, 1 H) 6,73 - 6,83(m, 2 H) 5,83 (br d, J=7,92 Гц, 1 H) 4,69 (d, J=10,17 Гц, 1 H) 4,56 (br s, 1 H) 3,75 - 3,84 (m, 1 H) 3,54 - 3,65 (m, 1 H) 3,13 (br s, 3 H) 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)</p>
97		Пример 34	544,3	<p>(400 МГц, MeOD) <math>\delta</math> 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)</p>
98		Пример 35	553,5	<p>(400 МГц, MeOD) <math>\delta</math> 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)</p>

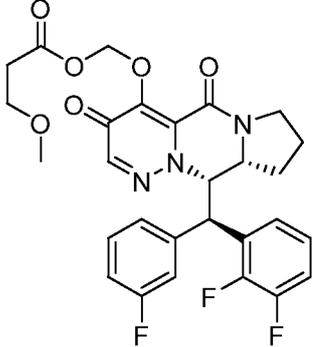
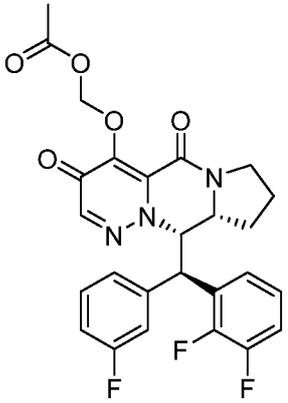
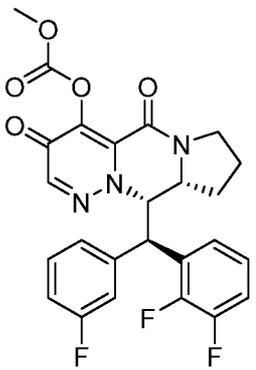
99		Пример 32	574,5	<p>(400 МГц, MeOD) <math>\delta</math> ppm 7,73 (br t, J=6,85 Гц, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,24 - 7,42 (m, 2 H) 7,10 - 7,22 (m, 1 H) 6,72 - 6,94 (m, 3 H) 5,76 - 5,86 (m, 2 H) 5,73 (d, J=6,41 Гц, 1 H) 4,66 (d, J=10,03 Гц, 1 H) 4,48 - 4,58 (m, 1 H) 4,23 - 4,44 (m, 2 H) 3,75 - 3,87 (m, 1 H) 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)</p>
100		Пример 44	568,5	<p>(400 МГц, MeOD) <math>\delta</math> 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)</p>
101		Пример 36, стадия 2	543,5	<p>(400 МГц, MeOD) <math>\delta</math> 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)</p>

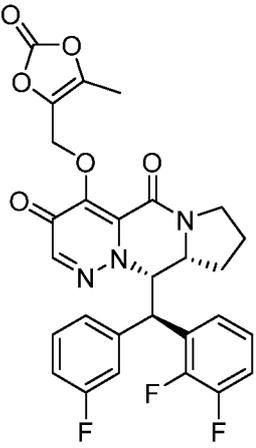
102		Пример 44	636,4	<p>(400 МГц, MeOD) <math>\delta</math> ppm 7,72 (br s, 1 H) 7,54 (br s, 1 H) 7,23 - 7,41 (m, 2 H) 7,08 - 7,23 (m, 1 H) 6,87 (br t, J=7,75 Гц, 1 H) 6,80 (br d, J=10,07 Гц, 2 H) 5,84 (br s, 1 H) 4,68 (br d, J=10,27 Гц, 1 H) 4,56 (br s, 1 H) 4,30 (br s, 2 H) 3,74 - 3,88 (m, 1 H) 3,59 (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		Пример 34	528,2	<p>(500 МГц, ДМСО-d6) <math>\delta</math> 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		Пример 42	616,3	<p>(500 МГц, ДМСО-d6) <math>\delta</math> 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>

105		Пример 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		Пример 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		Пример 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		Пример 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).
109		Пример 32	556,3	(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).
110		Пример 31	526,3	(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).
111		Пример 31	526,3	(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).
112		Пример 31	528,3	(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).

113		Пример 41	558,3	<p>(500 МГц, Хлороформ-d) <math>\delta</math> 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).</p>
114		Пример 32	514,3	<p>(500 МГц, ДМСО-d6) <math>\delta</math> 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>
115		Пример 34	500,1	<p>(500 МГц, ДМСО-d6) <math>\delta</math> 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).</p>

116		Пример 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).
-----	---	--------------	-------	---

#### Биологические анализы и данные

**[00192]** Активность соединения согласно настоящему изобретению может быть оценена при помощи следующих методов *in vitro* и *in vivo*. При тестировании в приведенных в настоящем документе анализах соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют ингибиторную эффективность в соответствии с Таблицей 2. В Таблице 2, + означает  $\geq 1$  мкМ; ++ означает  $< 1$  мкМ и  $\geq 0,1$  мкМ; +++ означает  $< 0,1$  мкМ.

#### Минигеномные анализы вируса гриппа (Анализ РНП)

**[00193]** Для минигеномных анализов по гену-репортеру для вируса гриппа А клетки 293Т трансфицировали экспрессионными векторами, кодирующими белки PB2, PB1, PA, NP и репортерную плазмиду люциферазы вируса гриппа А. Клетки высевали в среду Игла в модификации Дульбекко (DMEM) без фенолового красного, обогащенную 10% инактивированной нагреванием ФБС (фетальной бычьей сывороткой), 1% пируватом натрия и 1% L-глутамином (Cellgro, Manassas, VA). Пять плазмид совместно трансфицировали реагентом для трансфекции Fugene 6 (Promega, Madison, WI) с соотношением ДНК (мкг): Fugene 6 (мкл) 1:3, в среде OptiMEM® (Gibco, Carlsbad, CA). Трансфекции проводили при плотности клеток  $1,8 \times 10^4$  клеток/лунку в 384-луночном формате. Соединения добавляли через 2 часа после трансфекции, и планшеты инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение 48 ч. После инкубации клетки лизировали и измеряли производство люциферазы путем добавления Britelite Plus® (Perkin-Elmer, Waltham, MA). Для измерения токсичности для клеток к обработанным

клеткам добавляли CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI) согласно инструкциям производителя.

Таблица 2. Активность выбранных соединений в отношении ряда штаммов гриппа с использованием анализа РНП (RNP)

Пример №	RNP_Alaska EC <sub>50</sub> (мкМ)	RNP_CAL_ EC <sub>50</sub> (мкМ)	RNP_Hubei EC <sub>50</sub> (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	++	+++	+++

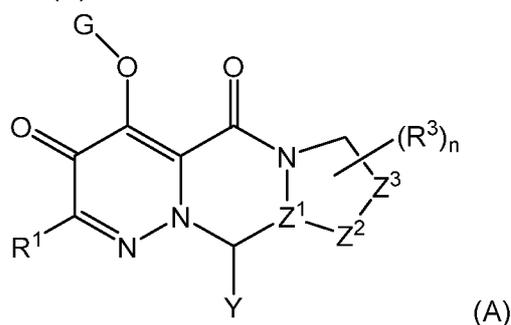
28	+++	+++	+++
29	++	++	++
30	+++	+++	+++
31	+++	+++	+++
32	+++	+++	+++
33	++	+++	+++
34	+++	+++	+++
35	+	+	+
36	+	+	+
38	+		+
39	+++	+++	+++
40	+++	+++	+++
41	+++		+++
42	++	++	++
43	+++	+++	+++
44	++	++	+++
45	+++	+++	+++
46	+		+
47	+		+
48	+++	+++	+++
49	+++	+++	+++
50	+++	+++	+++
51	+++	+++	+++
52	+++	+++	+++
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	+++		+++
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	+++	+++	+++

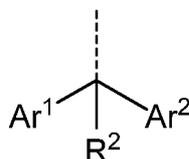
## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (A):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Y представляет собой группу формулы



где пунктирная линия представляет собой связь, соединяющую данную группу с Формулой (A);

G представляет собой H или группу, выбранную из  $R^0$ ,  $-C(O)R^0$ ,  $-C(O)-OR^0$ ,  $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$ ,  $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$ ,  $-P(=O)(OR^0)_2$ ,  $-(CR^G)_2-O-P(=O)(OR^0)_2$ ,  $-C(O)-N(R^0)_2$  и  $-C(R^G)_2-O-C(O)N(R^0)_2$ ,

где каждый  $R^0$  независимо представляет собой H или группу, выбранную из  $C_1$ - $C_6$  алкила, фенила, пиридила,  $C_3$ - $C_7$  циклоалкила и 3-6-членного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, выбранных из N, O и S, в качестве членов кольца; и каждый  $R^G$ , который не является H, необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, CN, -OH, амина,  $C_{1-4}$  алкила, COOR, фенила,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $C_{1-4}$  галогеналкокси и 3-6-членного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, выбранных из N, O и S, в качестве членов кольца, и необязательно замещенного одной или двумя группами, выбранными из галогена, CN, -OH, оксо, амина,  $C_{1-4}$  алкила, фенила,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  галогеналкила и  $C_{1-4}$  галогеналкокси;

и каждый  $R^G$  независимо выбран из H и  $C_{1-4}$  алкила;

$R^1$  представляет собой H, галоген, CN, COOR\*, -CONR\*<sub>2</sub> или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, который необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, -OR\* и -NR\*<sub>2</sub>;

$R^*$  независимо в каждом случае представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, необязательно замещенный -OR или -NR<sub>2</sub>;

$Z^1$  представляет собой N, и  $Z^2$  представляет собой C(R)<sub>2</sub>;

или  $Z^1$  представляет собой CH, и  $Z^2$  представляет собой NR, O, S или CH<sub>2</sub>;

$Z^3$  представляет собой CH<sub>2</sub>, Q, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -Q-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-Q-, -CH<sub>2</sub>-Q-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- или CX<sub>2</sub>, где X представляет собой галоген;

Q выбран из -NR-, O, S, SO и SO<sub>2</sub>;

$R^2$  выбран из H, галогена, CN, C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного не более чем тремя группами, независимо выбранными из галогена, CN, C<sub>1-4</sub> алкила, -OR, C<sub>1-4</sub> галогеналкокси, -NR<sub>2</sub> и C<sub>1-4</sub> галогеналкила;

каждый  $R^3$  представляет собой заместитель, необязательно присутствующий при любом атоме углерода кольца, содержащем  $Z^2$  и  $Z^3$ , и независимо выбран из галогена, -OR, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, C<sub>1-4</sub> галогеналкокси, оксо, CN, -NR<sub>2</sub> и C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного не более чем тремя группами, независимо выбранными из галогена, CN, C<sub>1-4</sub> алкила, -OR, C<sub>1-4</sub> галогеналкокси, -NR<sub>2</sub> и C<sub>1-4</sub> галогеналкила;

n равен 0-2;

каждый Ar<sup>1</sup> и Ar<sup>2</sup> независимо представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, в качестве членов кольца, и каждый Ar<sup>1</sup> и Ar<sup>2</sup> независимо замещен не более чем тремя группами, выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, C<sub>1-4</sub> алкокси, C<sub>1-4</sub> галогеналкокси, C<sub>2-4</sub> алкина и CN;

и Ar<sup>1</sup> и Ar<sup>2</sup> необязательно связаны друг с другом при помощи мостика, имеющего формулу -C(R<sup>L</sup>)<sub>2</sub>-L-, с образованием трициклической группы, в которой каждый Ar<sup>1</sup> и Ar<sup>2</sup> необязательно замещен не более чем тремя группами, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, C<sub>1-4</sub> алкокси, C<sub>1-4</sub> галогеналкокси, C<sub>2-4</sub> алкина и CN;

R независимо в каждом случае представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, необязательно замещенный не более чем тремя группами, независимо выбранными из галогена, OH, оксо, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> алкокси, C<sub>1-4</sub> галогеналкокси и C<sub>1-4</sub> галогеналкила;

L выбран из S, S=O, SO<sub>2</sub>, O, NR, C(R<sup>L</sup>)<sub>2</sub> и CF<sub>2</sub>; и

и каждый R<sup>L</sup> независимо представляет собой H или C<sub>1-2</sub> алкил; при условии что указанное соединение не является соединением, выбранным из следующих:

- 1 12-бензгидрил-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12Н-дипиридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 2 12-(бис(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12Н-дипиридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 3 12-(бис(4-хлорфенил)метил)-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12Н-дипиридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 4 12-(бис(3-хлорфенил)метил)-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12Н-дипиридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 5 12-(бис(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12Н-дипиридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 6 13-бензгидрил-4-гидрокси-8,9,10,11-тетрагидро-7Н,13Н-пиридазино[1',6':4,5][1,2,4]триазино[1,2-а][1,2]диазепин-3,5-дион;
- 7 13-(бис(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,10,11-тетрагидро-7Н,13Н-пиридазино[1',6':4,5][1,2,4]триазино[1,2-а][1,2]диазепин-3,5-дион;
- 8 (R)-12-(бис(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12Н-дипиридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 9 (S)-12-(бис(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12Н-дипиридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 10 (9aR,10S)-10-бензгидрил-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 11 (9aR,10R)-10-бензгидрил-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 12 (9aS,10R)-10-бензгидрил-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 13 (9aS,10S)-10-бензгидрил-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 14 (9aR,10S)-10-((R)-(3-фторфенил)(фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 15 (9aR,10R)-10-(бис(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 16 (9aR,10S)-10-(бис(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 17 (9aS,10R)-10-((S)-(3-хлорфенил)(фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 18 (10aS,11R)-11-бензгидрил-4-гидрокси-7,8,10a,11-тетрагидро-10Н-пиридазино[1',6':4,5]пиразино[2,1-с][1,4]оксазин-3,5-дион;

- 19A 12-бензгидрил-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-2Н-пиридазино[1',6':4,5]пиразино[2,1-б][1,3]оксазин-6,8-дион;
- 19B 12-бензгидрил-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-2Н-пиридазино[1',6':4,5]пиразино[2,1-б][1,3]оксазин-6,8-дион;
- 20 11-(бис(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9-дигидро-7Н,11Н-пиразоло[1,2-а]пиридазино[1,6-д][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 21 12-(1,1-дифенилэтил)-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12Н-дипиридазино[1,2-а:1',6'-д][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 22 12-(бис(2-фторфенил)метил)-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12Н-дипиридазино[1,2-а:1',6'-д][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 23A 12-бензгидрил-4-гидрокси-10-метил-7,8,9,10-тетрагидро-12Н-дипиридазино[1,2-а:1',6'-д][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 23B 12-бензгидрил-4-гидрокси-10-метил-7,8,9,10-тетрагидро-12Н-дипиридазино[1,2-а:1',6'-д][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 24 12-бензгидрил-4-гидрокси-7-метил-7,8,9,10-тетрагидро-12Н-дипиридазино[1,2-а:1',6'-д][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 25A 12-бензгидрил-4-гидрокси-7,10-диметил-7,8,9,10-тетрагидро-12Н-дипиридазино[1,2-а:1',6'-д][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 25B 12-бензгидрил-4-гидрокси-7,10-диметил-7,8,9,10-тетрагидро-12Н-дипиридазино[1,2-а:1',6'-д][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 26A 12-(6,11-дигидродибензо[б,е]тиепин-11-ил)-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12Н-дипиридазино[1,2-а:1',6'-д][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 26B 12-(6,11-дигидродибензо[б,е]тиепин-11-ил)-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12Н-дипиридазино[1,2-а:1',6'-д][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 27A 12-(6,11-дигидродибензо[б,е]оксепин-11-ил)-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12Н-дипиридазино[1,2-а:1',6'-д][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 27B 12-(6,11-дигидродибензо[б,е]оксепин-11-ил)-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12Н-дипиридазино[1,2-а:1',6'-д][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 28A 12-(7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[б,е]тиепин-11-ил)-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12Н-дипиридазино[1,2-а:1',6'-д][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 28B 12-(7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[б,е]тиепин-11-ил)-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12Н-дипиридазино[1,2-а:1',6'-д][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 29 (S)-12-бензгидрил-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12Н-дипиридазино[1,2-а:1',6'-д][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 30 (S)-12-(бис(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12Н-дипиридазино[1,2-а:1',6'-д][1,2,4]триазин-3,5-дион;

- 31 (R)-12-(бис(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-12Н-  
дипиридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-3,5-дион;
- 32 (9aR,10S)-10-((R)-(2-фторфенил)(фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-  
тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 33 (9aR,10S)-10-((R)-(3,4-дифторфенил)(2-фторфенил)метил)-4-гидрокси-  
8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 34 (9aR,10S)-10-((S)-(3,4-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-  
8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 35 (9aR,10S)-10-((R)-(2-фторфенил)(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-  
тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 36 (9aR,10S)-10-((S)-(3,5-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-  
8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 37 (9aR,10S)-10-((S)-(4-фтор-2-метилфенил)(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-  
8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 38 (9aR,10S)-10-((S)-(3,4-дифторфенил)(фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-  
тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 39 (9aR,10S)-10-((R)-(2-фторфенил)(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-  
тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 40 (9aR,10S)-10-((R)-(3,5-дифторфенил)(2-фторфенил)метил)-4-гидрокси-  
8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 41 (9aR,10S)-10-((R)-(4-фтор-2-метилфенил)(2-фторфенил)метил)-4-гидрокси-  
8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 42 (9aR,10S)-10-((R)-(2-фторфенил)(2-метоксифенил)метил)-4-гидрокси-  
8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 43 (9aR,10S)-10-((R)-(2-фторфенил)(о-толил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-  
тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 44 (9aR,10S)-10-(бис(2-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-  
пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 45 (9aR,10S)-10-((R)-(3,5-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-  
8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 46 (9aR,10S)-10-((R)-(2,6-дифторфенил)(фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-  
тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 47 (9aR,10S)-10-((R)-(3-фторфенил)(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-  
тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 48 (9aR,10S)-10-((R)-(2,6-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-  
8,9,9a,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;







- 102 (9aR, 10S)-10-((S)-(2,4-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 103 (9aR, 10S)-10-((S)-(2,4-дифторфенил)(фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 104 (9aR, 10S)-10-((S)-(2,4-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 105 (9aR, 10S)-10-((S)-(2,4-дифторфенил)(3,4-дифторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 106 10-(бис(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 107 4-((R)-(3-фторфенил)((9aR, 10S)-4-гидрокси-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-10-ил)метил)бензонитрил;
- 108 (9aR, 10S)-10-((S)-(4-хлорфенил)(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 109 (9aR, 10S)-10-((R)-(3-хлорфенил)(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 110 (9aR, 10S)-10-((S)-(2-бромфенил)(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 111 (9aR, 10S)-10-((R)-(2-бромфенил)(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 112 (9aR, 10S)-10-((S)-(3-фторфенил)(о-толил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 113 (9aR, 10S)-10-((S)-(3-хлорфенил)(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 114 (9aR, 10S)-10-((R)-(3-хлорфенил)(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 115 (9aR, 10S)-10-((R)-(3-фторфенил)(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-7,7-диметил-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 116 (9aR, 10R)-10-((S)-(3-фторфенил)(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-7,7-диметил-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 117 (7S,9aR, 10S)-10-((R)-(3-фторфенил)(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-7-метил-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;

- 118 (7S,9aR,10R)-10-((S)-(3-фторфенил)(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-7-метил-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 119 (7R,9aR,10S)-10-((R)-(3-фторфенил)(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-7-метил-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 120 (7R,9aR,10R)-10-((S)-(3-фторфенил)(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-7-метил-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 121 (8S,9aR,10S)-10-(бис(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8-метокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 122 (8R,9aR,10S)-10-(бис(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8-метокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 123 (10aR,11S)-11-бензгидрил-4-гидрокси-7,8,10a,11-тетрагидро-10H-пиридазино[1',6':4,5]пиразино[2,1-c][1,4]оксазин-3,5-дион;
- 124A 11-бензгидрил-4-гидрокси-7,8,9,10,10a,11-гексагидропиридо[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 124B 11-бензгидрил-4-гидрокси-7,8,9,10,10a,11-гексагидропиридо[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 125A 11-(бис(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-7,8,9,10,10a,11-гексагидропиридо[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 125B 11-(бис(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-7,8,9,10,10a,11-гексагидропиридо[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 126 11-бензгидрил-4-гидрокси-7,8,10a,11-тетрагидро-10H-пиридазино[1',6':4,5]пиразино[2,1-c][1,4]оксазин-3,5-дион;
- 127 11-бензгидрил-4-гидрокси-7-метил-7,8,9,10,10a,11-гексагидропиридо[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион;
- 128 3-метилбутаноат (9aR,10S)-10-(бис(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила;
- 129 3-метилбутаноат (9aR,10S)-10-(бис(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила;
- 130 ацетат (9aR,10S)-10-(бис(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила;

- 131 изобутират (9aR, 10S)-10-(бис(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a, 10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила;
- 132 изопропилкарбонат (9aR, 10S)-10-(бис(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a, 10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила;
- 133 этилкарбонат 1-(((9aR, 10S)-10-(бис(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a, 10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)этила;
- 134 этилкарбонат (S)-((12-(бис(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,7,8,9, 10-гексагидро-12H-дипиридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-4-ил)окси)метила;
- 135 карбонат (((9aR, 10S)-10-(бис(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a, 10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метил (2-метоксиэтил);
- 136 этилкарбонат 1-(((9aR, 10S)-10-(бис(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a, 10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)этила;
- 137 метилкарбонат (((9aR, 10S)-10-(бис(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a, 10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила;
- 138 этилкарбонат (((9aR, 10S)-10-(бис(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a, 10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила;
- 139 метилкарбонат (((9aR, 10S)-10-(бис(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a, 10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила;
- 140 этилкарбонат (((9aR, 10S)-10-(бис(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a, 10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила;
- 141 изопропилкарбонат (((9aR, 10S)-10-(бис(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a, 10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила;
- 142 метилкарбонат (((9aR, 10S)-10-((R)-(4-фторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a, 10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила;
- 143 пивалат (((9aR, 10S)-10-(бис(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a, 10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила;

- 144 метилкарбонат (S)-((12-(бис(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,7,8,9,10-гексагидро-12Н-дипиридазино[1,2-а:1',6'-d][1,2,4]триазин-4-ил)окси)метила;
- 145 L-валинат (((9aR,10S)-10-(бис(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила;
- 146 диметилкарбамат (9aR,10S)-10-(бис(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила;
- 147 этил(метил)карбамат (((9aR,10S)-10-(бис(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила;
- 148 метил-2-((((9aR,10S)-10-(бис(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)(этокси)фосфорил)окси)ацетат;
- и
- 149 метил-2-((((9aR,10S)-10-(бис(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метокси)карбонил)окси)-2-метилпропаноат;
- и фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.

2. Соединение по п. 1, в котором G представляет собой H, или его фармацевтически приемлемая соль.

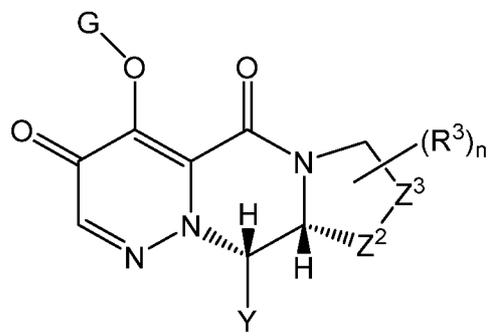
3. Соединение по п. 1, в котором G выбран из  $R^0$ ,  $-C(O)R^0$ ,  $-C(O)-OR^0$ ,  $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$ ,  $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$ ,  $-C(O)-N(R^0)_2$  и  $-C(R^G)_2-O-C(O)N(R^0)_2$ , где каждый  $R^0$  независимо представляет собой H или  $C_1$ - $C_4$  алкил, который необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, CN, -OH, amino,  $C_{1-4}$  алкила, фенила,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $C_{1-4}$  галогеналкокси и 3-6-членного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, выбранных из N, O и S, в качестве членов кольца, или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п. 3, в котором G выбран из  $R^0$ ,  $-C(O)R^0$ ,  $-C(O)-OR^0$ ,  $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$  и  $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$ , где каждый  $R^0$  независимо представляет собой H или группу, выбранную из  $C_1$ - $C_4$  алкила, и каждый  $R^G$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_4$  алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из п.п. 1-4, в котором G выбран из  $-C(O)R^0$ ,  $-C(O)-OR^0$ ,  $-CH_2-O-C(O)R^0$  и  $-CH_2-O-C(O)-OR^0$ , где каждый  $R^0$  представляет собой  $C_1-C_4$  алкил; или его фармацевтически приемлемая соль.

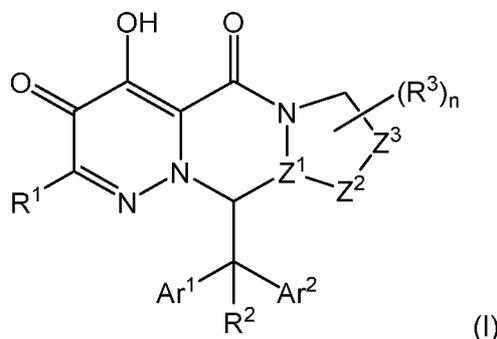
6. Соединение по любому из п.п. 1- 5, имеющее формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п. 6, в котором  $Z^2$  представляет собой  $CH_2$ ,  $Z^3$  представляет собой  $CH_2$  или  $CX_2$ , где X представляет собой галоген, n равен 0, 1 или 2, и каждый  $R^3$  представляет собой Me; или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п. 1, имеющее формулу (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^1$  представляет собой H, галоген, CN,  $COOR^*$ ,  $-CONR^*_2$  или  $C_1-C_6$  алкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из  $-OR^*$  и  $-NR^*_2$ ,  $C_1-C_4$  галогеналкил;

$R^*$  независимо в каждом случае представляет собой H или  $C_1-C_6$  алкил, необязательно замещенный  $-OR$  или  $-NR_2$ ;

$Z^1$  представляет собой N, и  $Z^2$  представляет собой  $C(R)_2$ ;

или  $Z^1$  представляет собой CH, и  $Z^2$  представляет собой NR, O, S или  $CH_2$ ;

$Z^3$  представляет собой  $CH_2$ , Q,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-Q-CH_2-$ ,  $-CH_2-Q-$ ,  $-CH_2-Q-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-$  или  $CX_2$ , где X представляет собой галоген;

Q выбран из  $-NR-$ , O, S, SO и  $SO_2$ ;

$R^2$  выбран из H, галогена, CN,  $C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного не более чем тремя группами, независимо выбранными из галогена, CN,  $C_{1-4}$  алкила, -OR,  $C_{1-4}$  галогеналкокси,  $-NR_2$  и  $C_{1-4}$  галогеналкила;

каждый  $R^3$  представляет собой заместитель, необязательно присутствующий при любом атоме углерода кольца, содержащего  $Z^2$  и  $Z^3$ , и независимо выбран из -OR,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $C_{1-4}$  галогеналкокси, оксо, CN,  $-NR_2$  и  $C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного не более чем тремя группами, независимо выбранными из галогена, CN,  $C_{1-4}$  алкила, -OR,  $C_{1-4}$  галогеналкокси,  $-NR_2$  и  $C_{1-4}$  галогеналкила;

n равен 0-2;

каждый  $Ar^1$  и  $Ar^2$  независимо представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, в качестве членов кольца, и каждый из них независимо замещен не более чем тремя группами, выбранными из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  галогеналкокси,  $C_{2-4}$  алкина и CN;

и  $Ar^1$  и  $Ar^2$  необязательно связаны друг с другом при помощи мостика, имеющего формулу  $-C(R^L)_2-L-$ , с образованием трициклической группы, в которой каждый  $Ar^1$  и  $Ar^2$  необязательно замещен не более чем тремя группами, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  галогеналкокси,  $C_{2-4}$  алкина и CN;

R независимо в каждом случае представляет собой H или  $C_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный не более чем тремя группами, независимо выбранными из галогена, OH, оксо,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  галогеналкокси и  $C_{1-4}$  галогеналкила;

L выбран из S, S=O,  $SO_2$ , O, NR,  $C(R^L)_2$  и  $CF_2$ ; и

и каждый  $R^L$  независимо представляет собой H или  $C_{1-2}$  алкил.

9. Соединение по любому из п.п. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Z^1$  представляет собой CH.

10. Соединение по п. 1 или п. 8 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Z^1$  представляет собой N.

11. Соединение по любому из п.п. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Z^2$  представляет собой  $CH_2$ .

12. Соединение по любому из п.п. 1-6 или 8-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Z^3$  представляет собой  $CH_2$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$ , O или  $CX_2$ , где X представляет собой галоген.

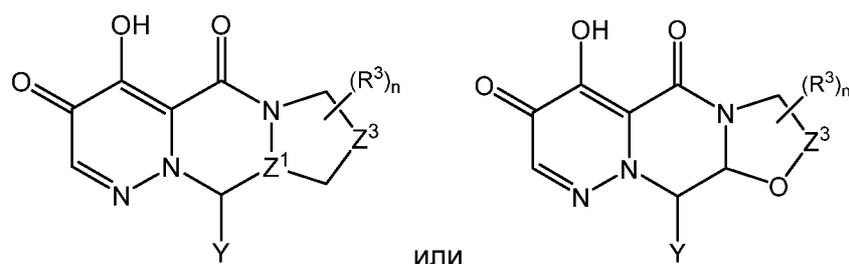
13. Соединение по п. 12 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Z^3$  представляет собой  $CH_2$  или  $CX_2$ , где X представляет собой галоген.

14. Соединение по любому из п.п. 1-5 или 8-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой H.

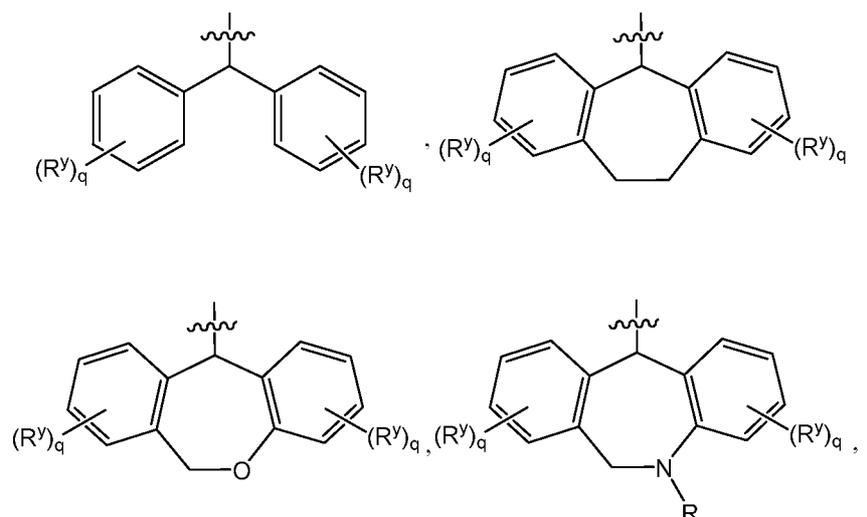
15. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой H.

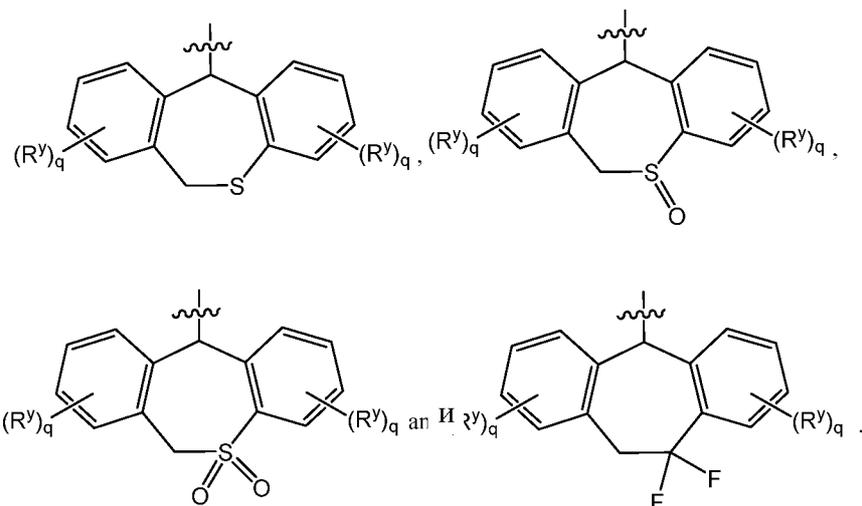
16. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где оба  $Ar^1$  и  $Ar^2$  представляют собой фенил, и каждый из них независимо замещен не более чем тремя группами, выбранными из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  галогеналкокси,  $C_{2-4}$  алкина и CN.

17. Соединение по любому из п.п. 1-15, имеющее формулу:



где Y представляет собой группу, выбранную из



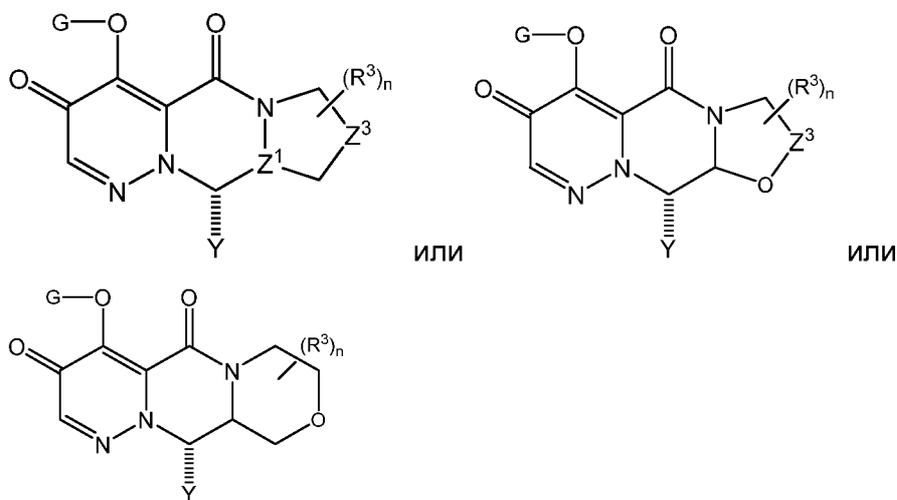


где каждый  $R^y$  независимо выбран из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  галогеналкокси,  $C_{2-4}$  алкина и CN; и

каждый  $q$  независимо равен 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по п. 17 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу



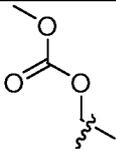
где  $Z^1$  представляет собой N или CH; и

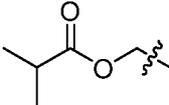
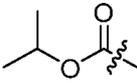
$Z^3$  представляет собой  $CH_2$  или  $-CH_2-CH_2-$  или  $CX_2$ , где X представляет собой галоген.

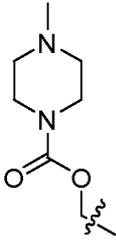
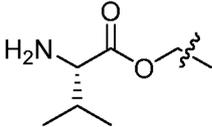
19. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где оба  $Ar^1$  и  $Ar^2$  представляют собой фенил, и  $Ar^1$  и  $Ar^2$  необязательно независимо замещены одной или тремя группами, независимо выбранными из F, Cl и  $C_1-C_4$  алкила.

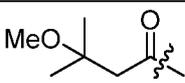
20. Соединение по одному из предшествующих пунктов, в котором G выбран

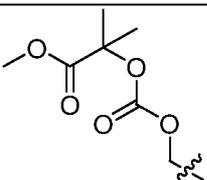
из:

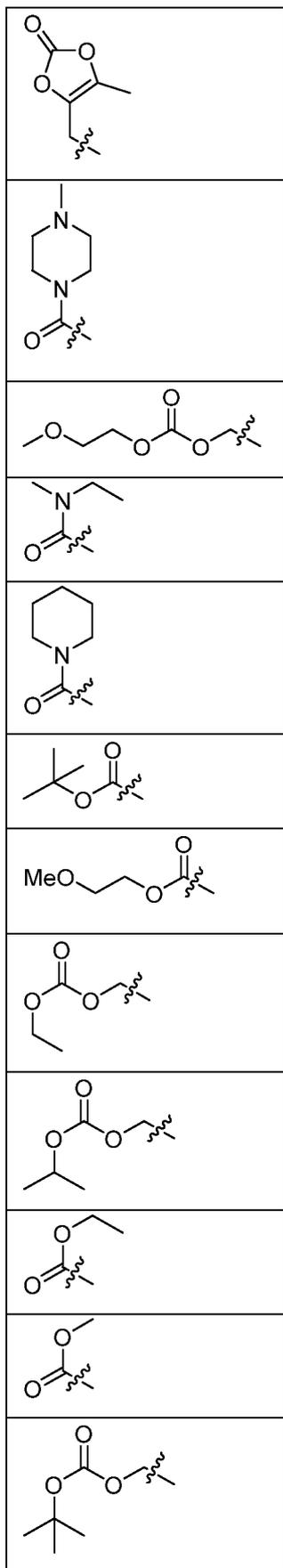
Структура


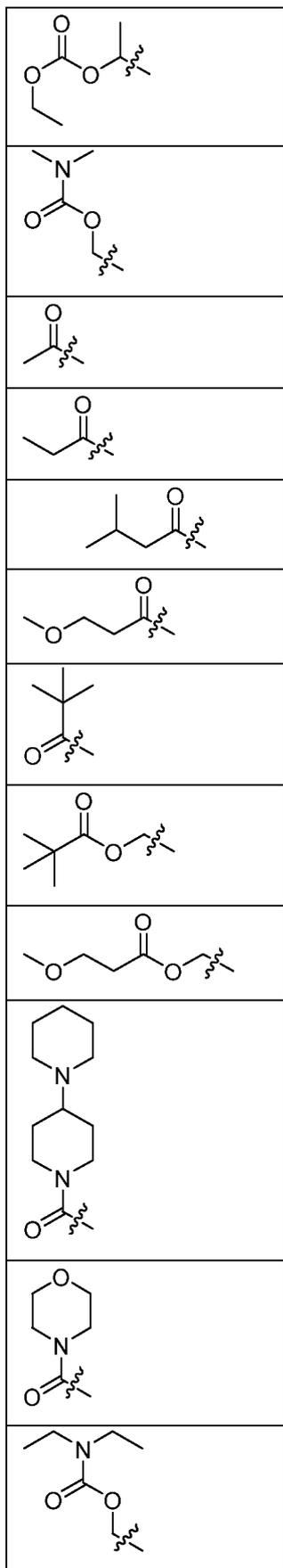



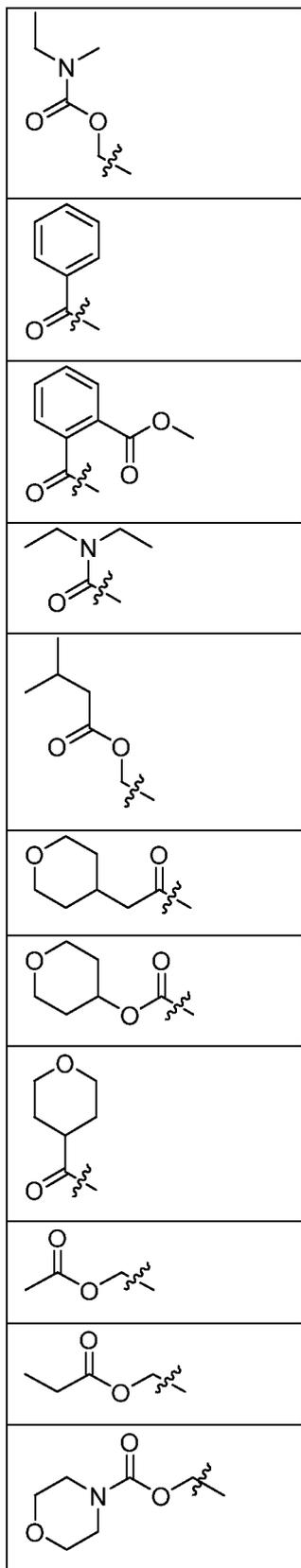



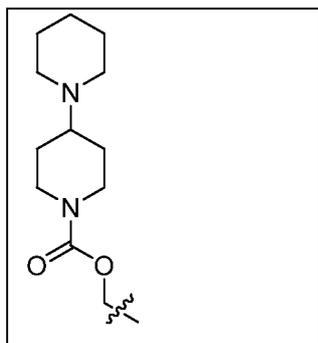








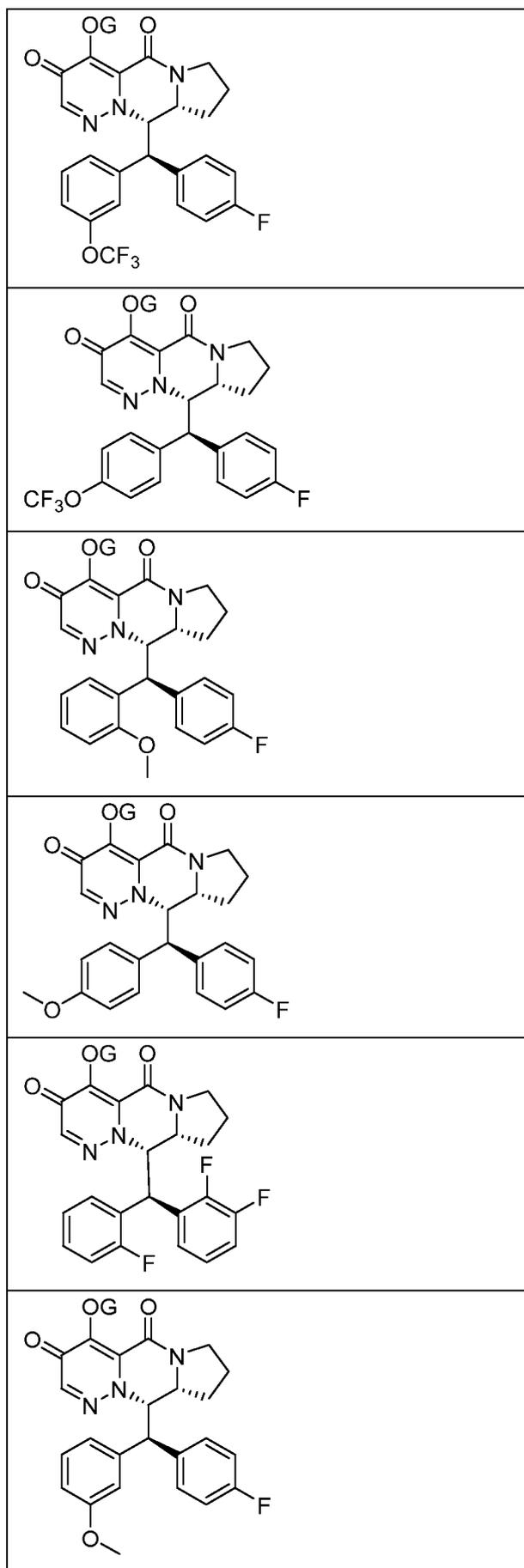


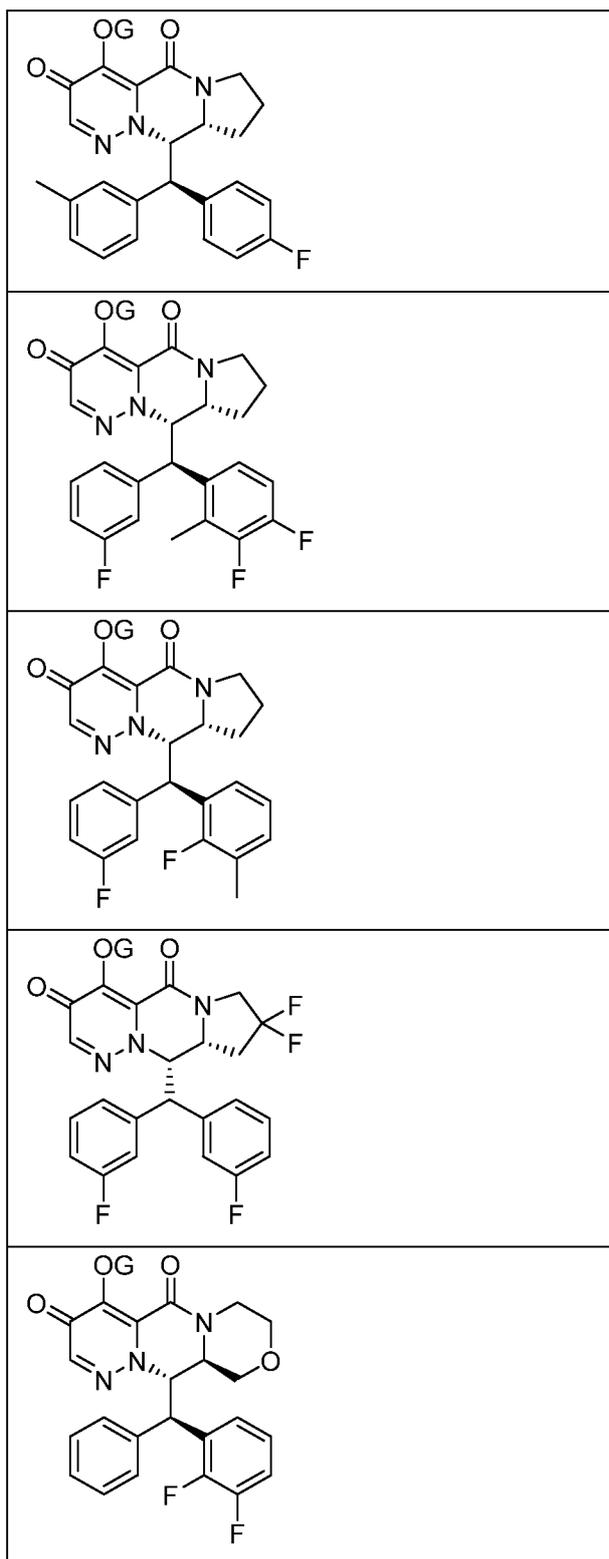


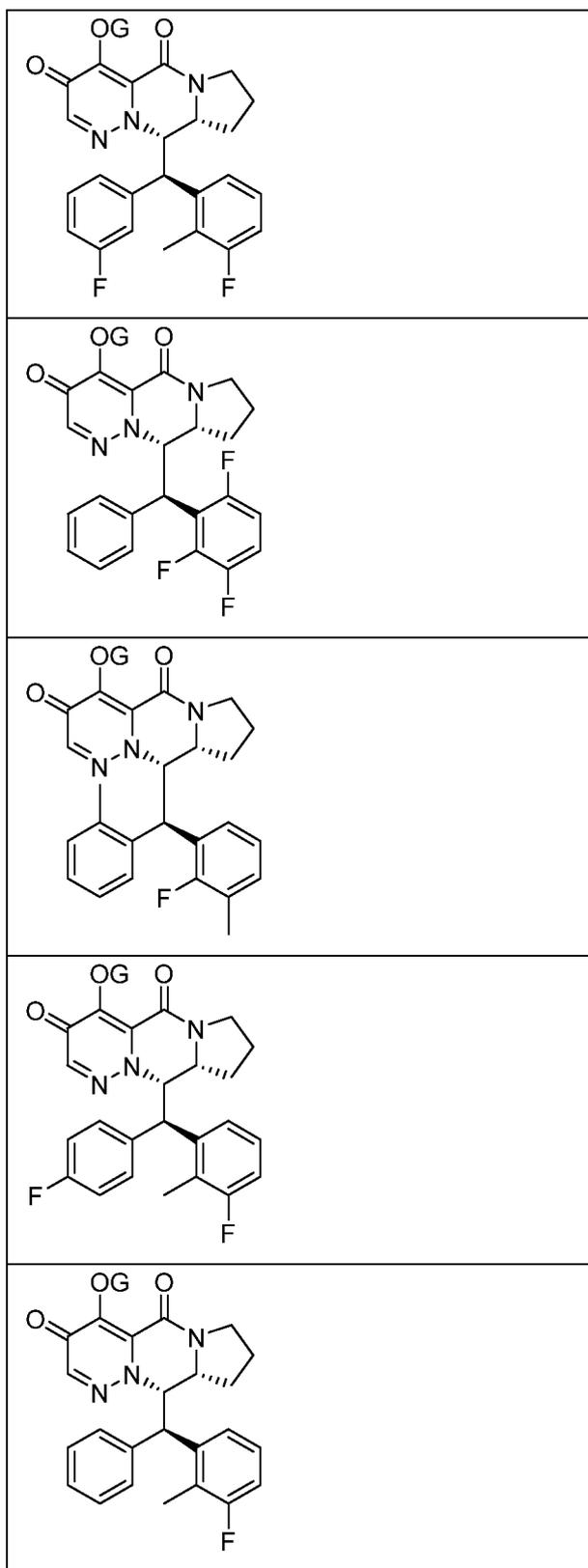
и фармацевтически приемлемая соль.

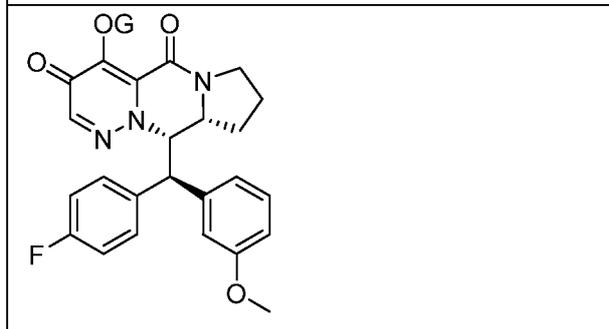
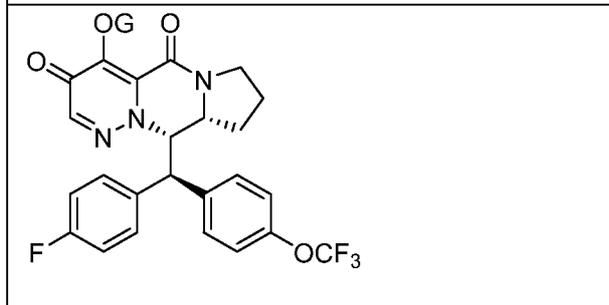
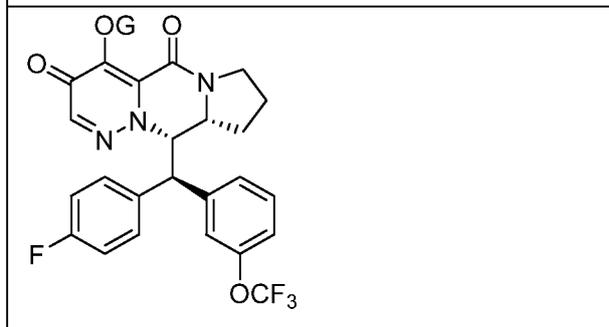
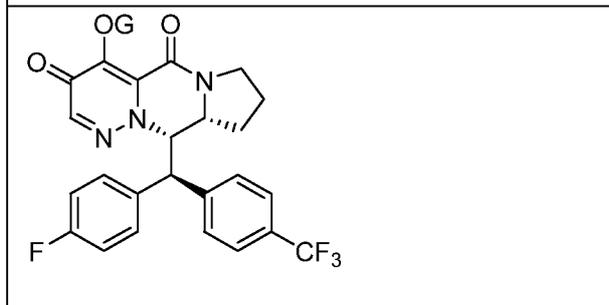
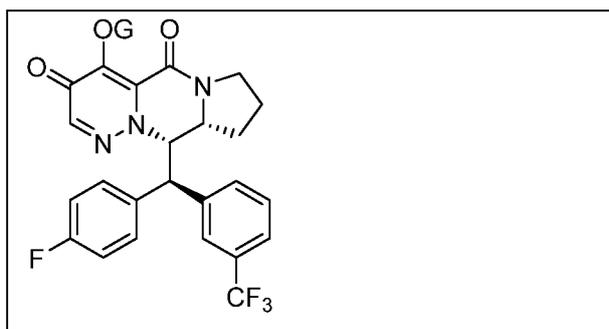
21. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где указанное соединение выбрано из:

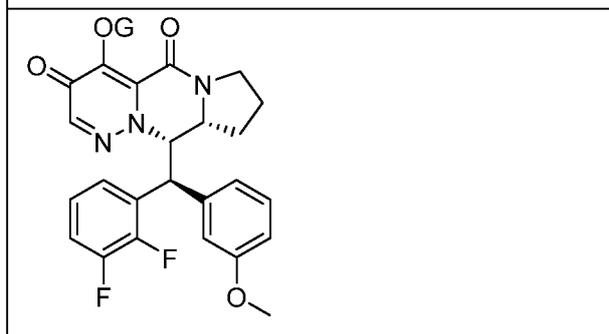
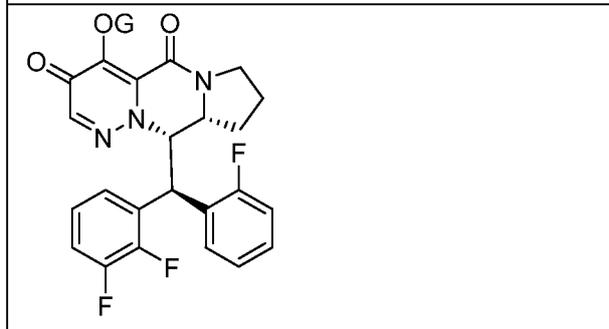
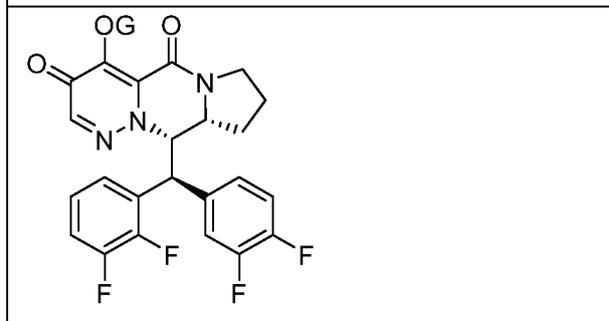
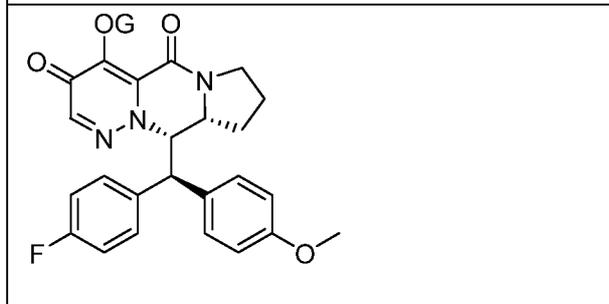
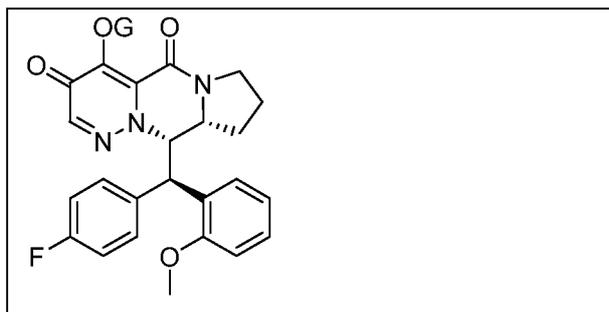
Структура

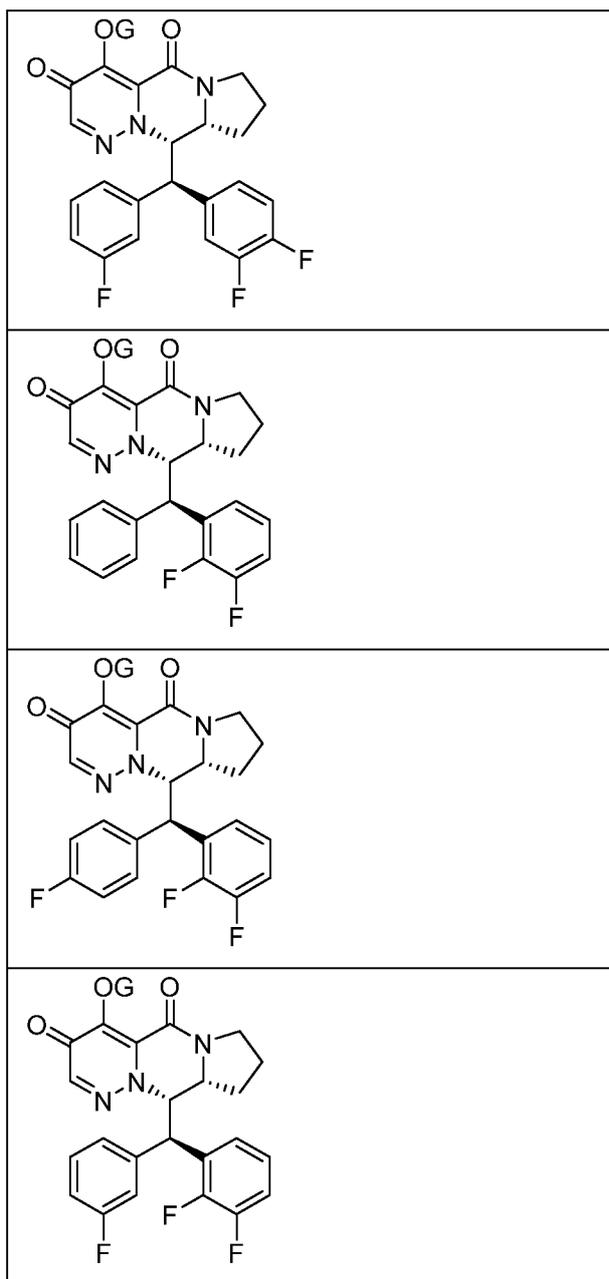








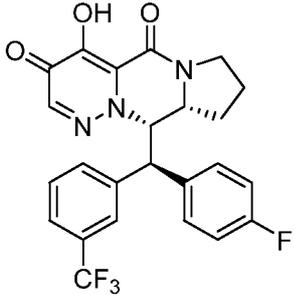
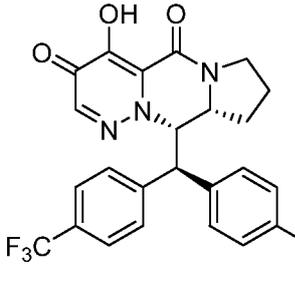
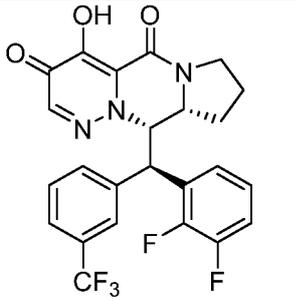
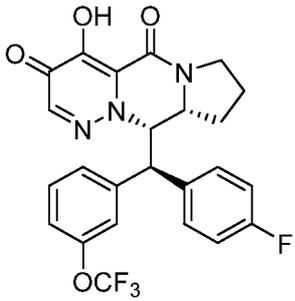
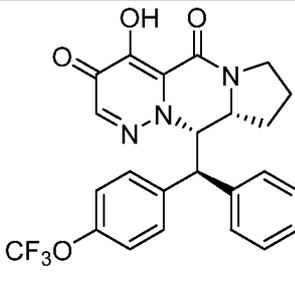


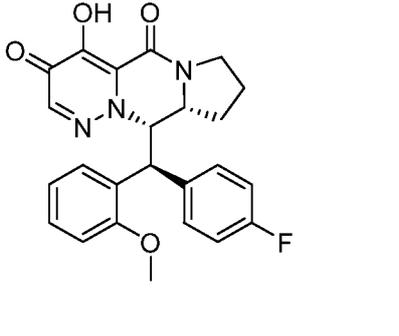
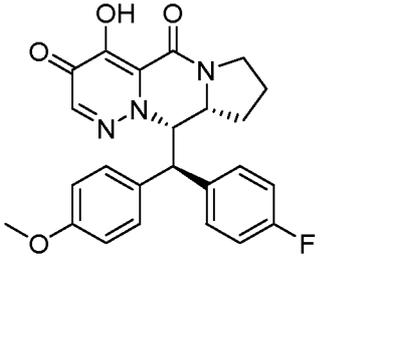
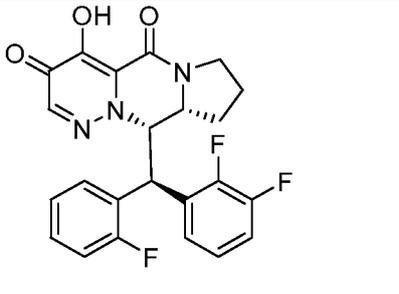
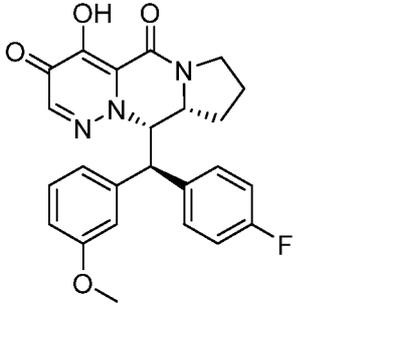
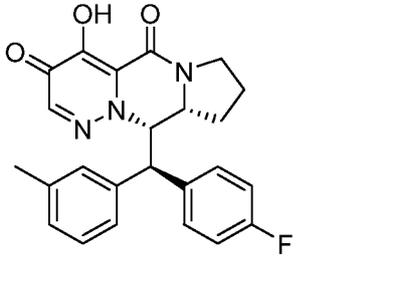


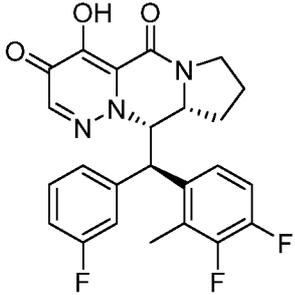
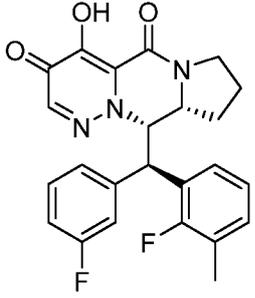
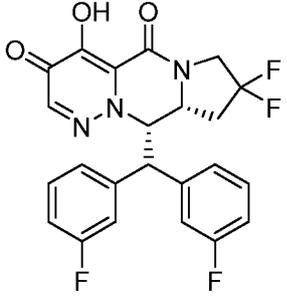
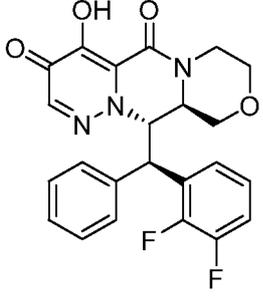
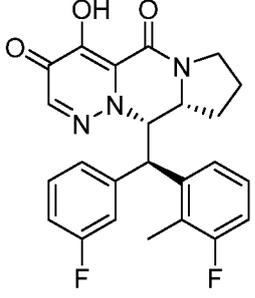
и фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.

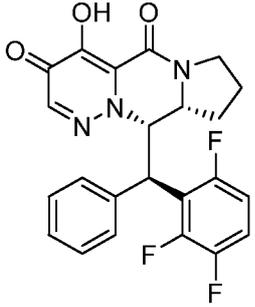
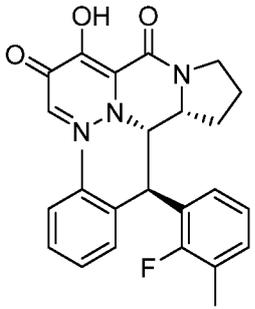
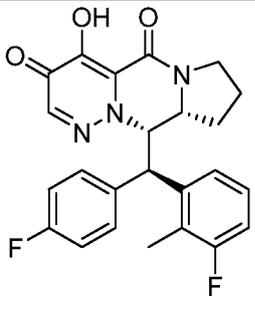
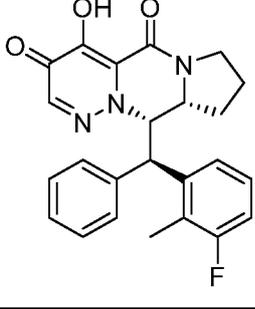
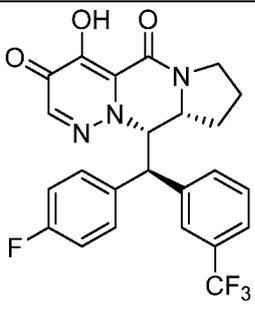
22. Соединение по п. 1, которое выбрано из следующего соединения:

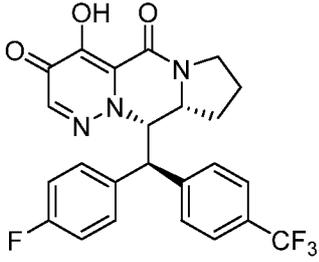
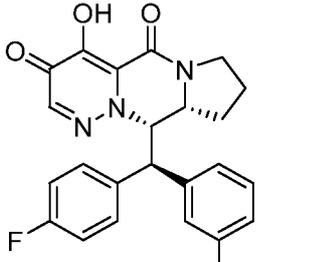
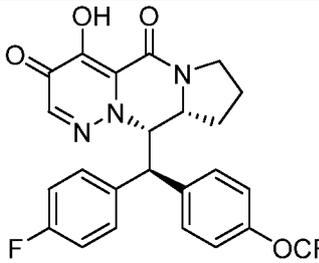
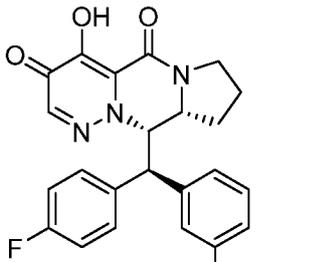
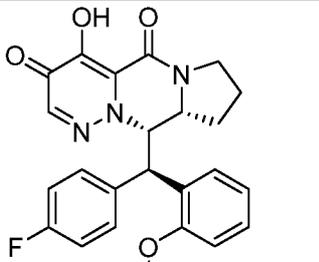
Пример №	Структура	Название

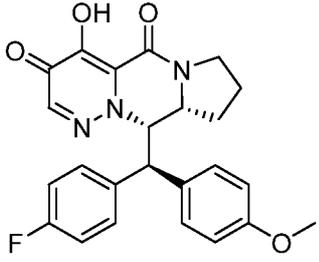
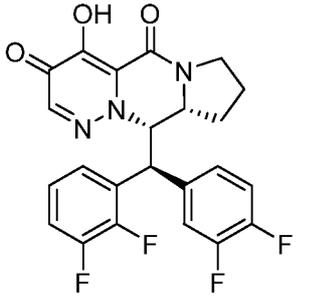
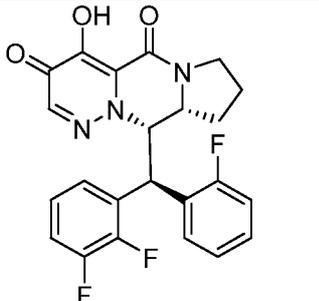
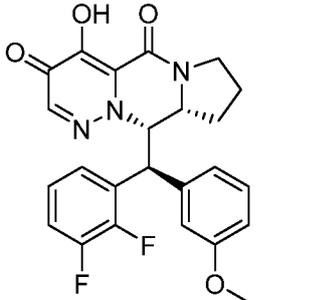
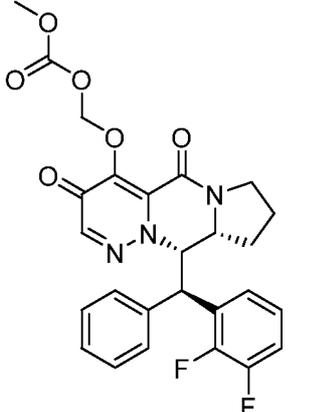
1		<p>(9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфенил)(3-(трифторметил)фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-3,5-дион</p>
2		<p>(9aR,10S)-10-((R)-(4-фторфенил)(4-(трифторметил)фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-3,5-дион</p>
3		<p>(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-(трифторметил)фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-3,5-дион</p>
4		<p>(9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфенил)(3-(трифторметокси)фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-3,5-дион</p>
5		<p>(9aR,10S)-10-((R)-(4-фторфенил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-3,5-дион</p>

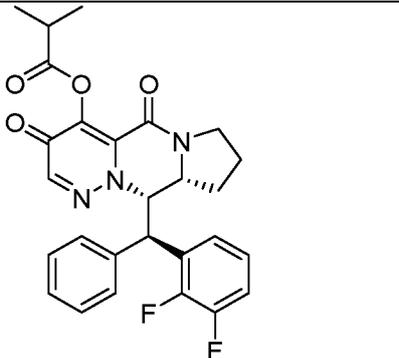
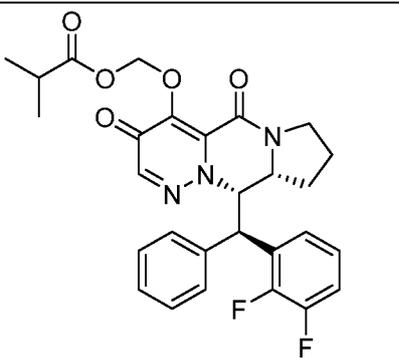
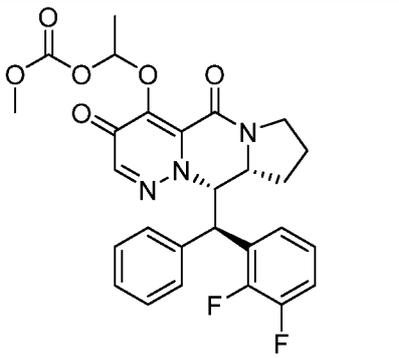
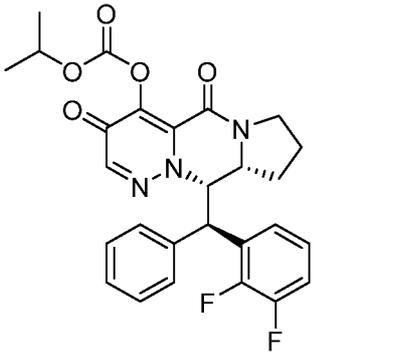
6		<p>(9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфенил)(2-метоксифенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-3,5-дион</p>
7		<p>(9aR,10S)-10-((R)-(4-фторфенил)(4-метоксифенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-3,5-дион</p>
8		<p>(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(2-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-3,5-дион</p>
9		<p>(9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфенил)(3-метоксифенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-3,5-дион</p>
10		<p>(9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфенил)(m-топил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-3,5-дион</p>

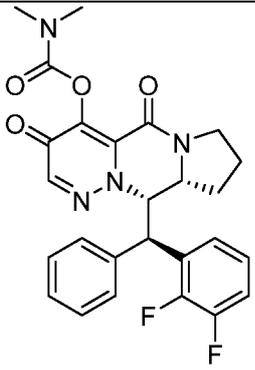
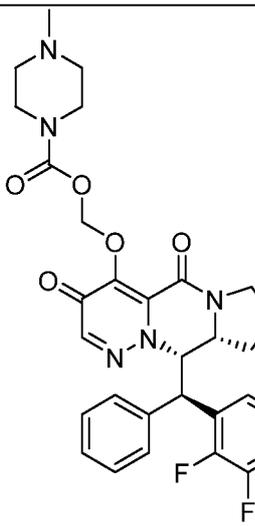
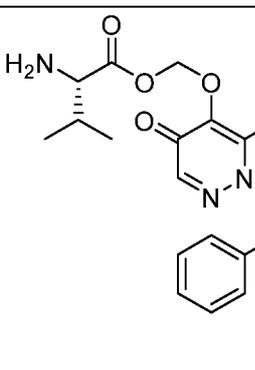
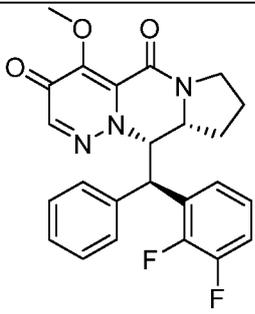
11		(9aR,10S)-10-((R)-(3,4-дифтор-2-метилфенил)(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-3,5-дион
12		(9aR,10S)-10-((R)-(2-фтор-3-метилфенил)(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-3,5-дион
13		(9aR,10S)-10-(бис(3-фторфенил)метил)-8,8-дифтор-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-3,5-дион
14		(10aR,11S)-11-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-4-гидрокси-7,8,10а,11-тетрагидро-10Н-пиридазино[1',6':4,5]пиразино[2,1-с][1,4]оксазин-3,5-дион
15		(9aR,10S)-10-((R)-(3-фтор-2-метилфенил)(3-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-3,5-дион

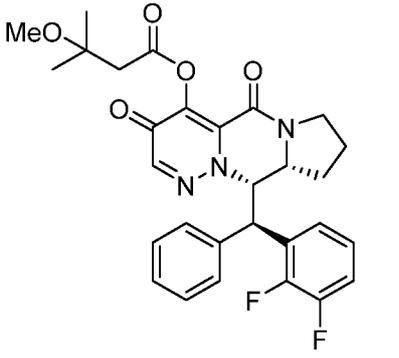
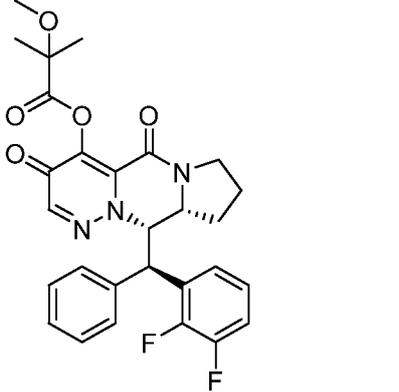
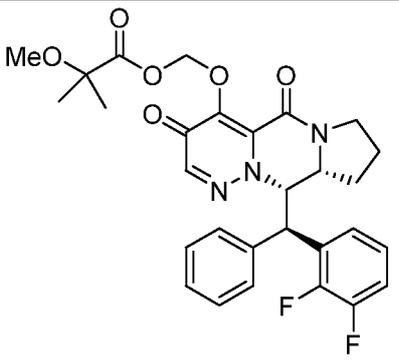
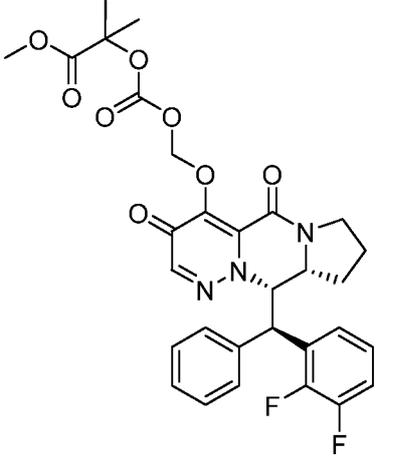
16		(9aR,10S)-4-гидрокси-10-((R)-фенил(2,3,6-трифторфенил)метил)-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион
17		(9aR,10S)-10-((R)-(2-фтор-3-метилфенил)(o-толил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион
18		(9aR,10S)-10-((R)-(3-фтор-2-метилфенил)(4-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион
19		(9aR,10S)-10-((R)-(3-фтор-2-метилфенил)(фенил)метил)-4-(11-оксиданил)-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион
20		(9aR,10S)-10-((R)-(4-фторфенил)(3-(трифторметил)фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион

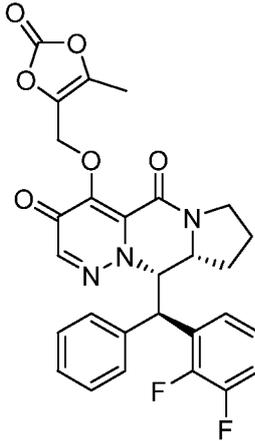
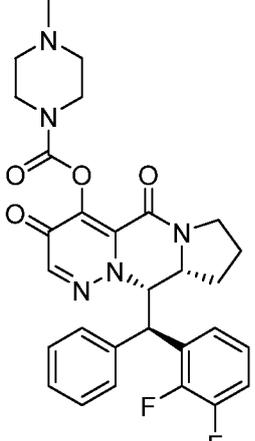
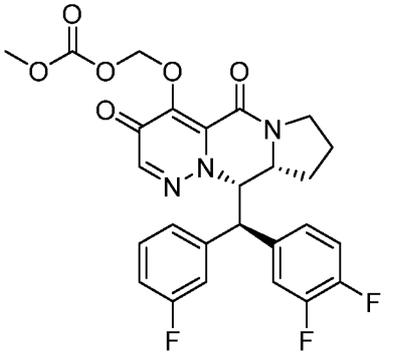
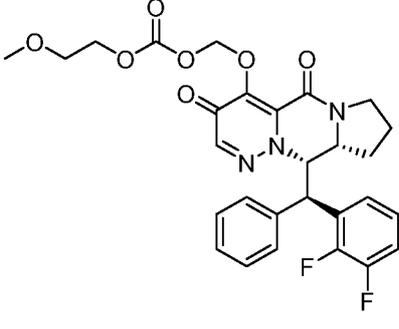
21		(9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфенил)(4-(трифторметил)фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-3,5-дион
22		(9aR,10S)-10-((R)-(4-фторфенил)(3-(трифторметокси)фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-3,5-дион
23		(9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфенил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-3,5-дион
24		(9aR,10S)-10-((R)-(4-фторфенил)(3-метоксифенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-3,5-дион
25		(9aR,10S)-10-((R)-(4-фторфенил)(2-метоксифенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-3,5-дион

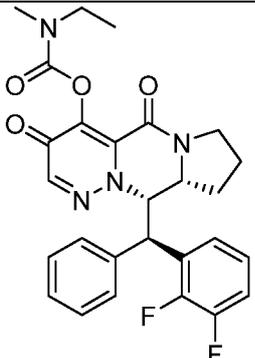
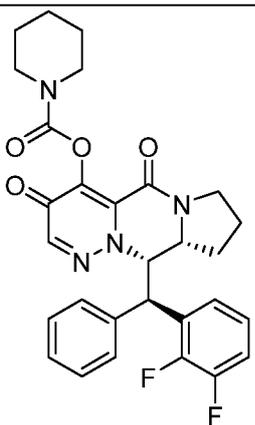
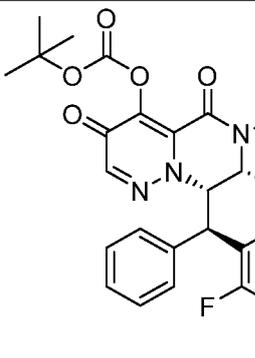
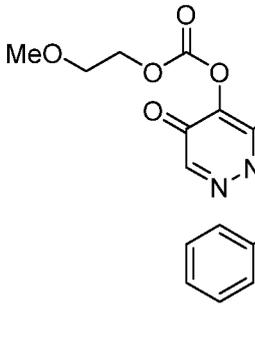
26		(9aR,10S)-10-((S)-(4-фторфенил)(4-метоксифенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-3,5-дион
27		(9aR,10S)-10-((S)-(2,3-дифторфенил)(3,4-дифторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-3,5-дион
28		(9aR,10S)-10-((S)-(2,3-дифторфенил)(2-фторфенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-3,5-дион
29		(9aR,10S)-10-((S)-(2,3-дифторфенил)(3-метоксифенил)метил)-4-гидрокси-8,9,9а,10-тетрагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-3,5-дион
30		метилкарбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-4-ил)окси)метила

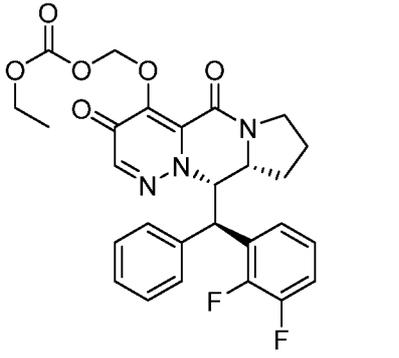
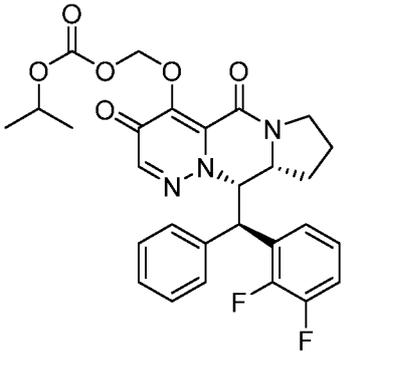
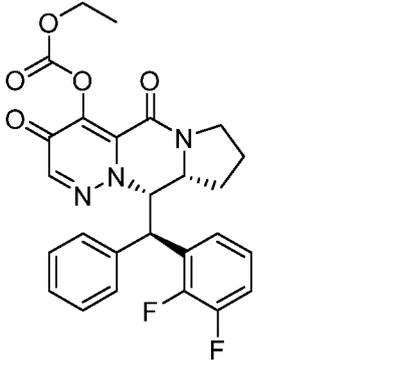
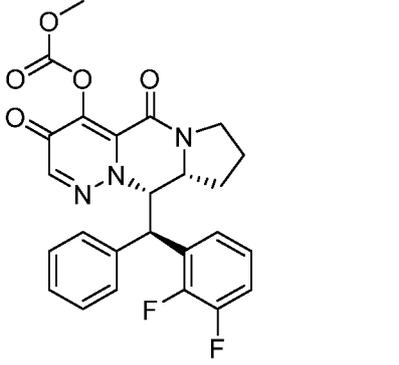
31		<p>изобутират (9aR,10S)-10-((R)- (2,3- дифторфенил)(фенил)метил)- 3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10- гексагидро-7H- пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2- b]пиридазин-4-ила</p>
32		<p>изобутират (((9aR,10S)-10-((R)- (2,3- дифторфенил)(фенил)метил)- 3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10- гексагидро-7H- пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2- b]пиридазин-4-ил)окси)метила</p>
33		<p>метилкарбонат 1-(((9aR,10S)-10- (R)-(2,3- дифторфенил)(фенил)метил)- 3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10- гексагидро-7H- пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2- b]пиридазин-4-ил)окси)этила</p>
34		<p>изопропилкарбонат (9aR,10S)- 10-((R)-(2,3- дифторфенил)(фенил)метил)- 3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10- гексагидро-7H- пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2- b]пиридазин-4-ила</p>

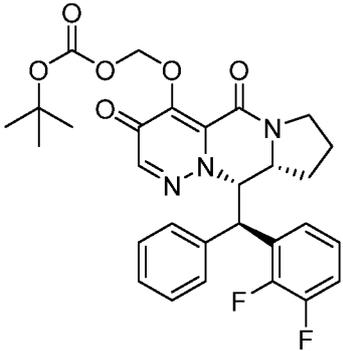
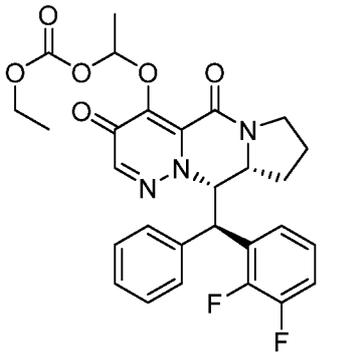
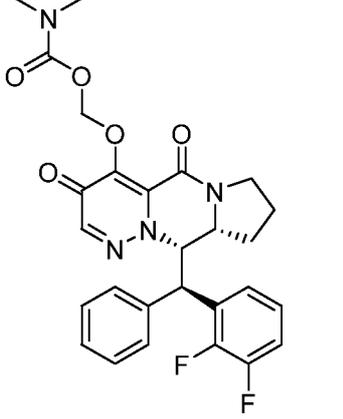
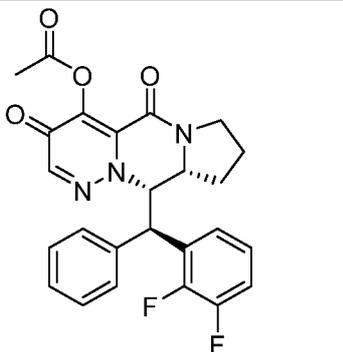
35	 <p>The structure shows a dimethylcarbamate group attached to the 4-position of a pyridazine ring. The pyridazine ring is fused to a pyrrole ring, which is further fused to a 2,3-difluorophenyl group. The pyridazine ring also has a carbonyl group at the 3-position and a methyl group at the 5-position.</p>	<p>диметилкарбамат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>
36	 <p>The structure shows a 4-methylpiperazine-1-carboxylate group attached to the 4-position of a pyridazine ring. The pyridazine ring is fused to a pyrrole ring, which is further fused to a 2,3-difluorophenyl group. The pyridazine ring also has a carbonyl group at the 3-position and a methyl group at the 5-position.</p>	<p>4-метилпиперазин-1-карбоксилат (((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила</p>
37	 <p>The structure shows an L-valinate group attached to the 4-position of a pyridazine ring. The pyridazine ring is fused to a pyrrole ring, which is further fused to a 2,3-difluorophenyl group. The pyridazine ring also has a carbonyl group at the 3-position and a methyl group at the 5-position.</p>	<p>L-валинат (((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила</p>
38	 <p>The structure shows a 4-methoxy group attached to the 4-position of a pyridazine ring. The pyridazine ring is fused to a pyrrole ring, which is further fused to a 2,3-difluorophenyl group. The pyridazine ring also has a carbonyl group at the 3-position and a methyl group at the 5-position.</p>	<p>(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-4-метокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион</p>

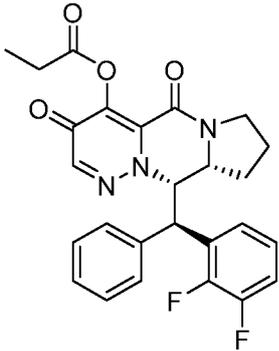
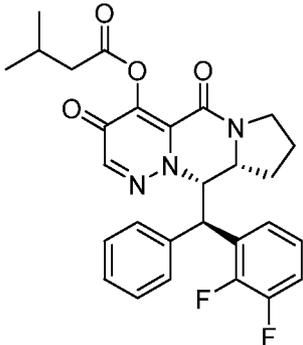
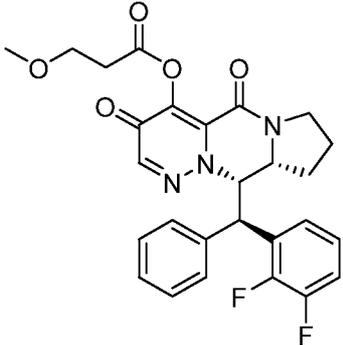
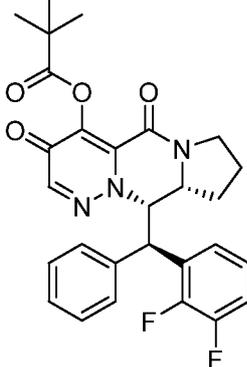
39		<p>3-метокси-3-метилбутаноат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3- дифторфенил)(фенил)метил)- 3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10- гексагидро-7H- пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2- b]пиридазин-4-ила</p>
40		<p>2-метокси-2-метилпропаноат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3- дифторфенил)(фенил)метил)- 3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10- гексагидро-7H- пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2- b]пиридазин-4-ила</p>
41		<p>2-метокси-2-метилпропаноат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3- дифторфенил)(фенил)метил)- 3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10- гексагидро-7H- пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2- b]пиридазин-4-ил)окси)метила</p>
42		<p>метил-2-((((((9aR,10S)-10-((R)- (2,3- дифторфенил)(фенил)метил)- 3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10- гексагидро-7H- пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2- b]пиридазин-4- ил)окси)метокси)карбонил)окси)- 2-метилпропаноат</p>

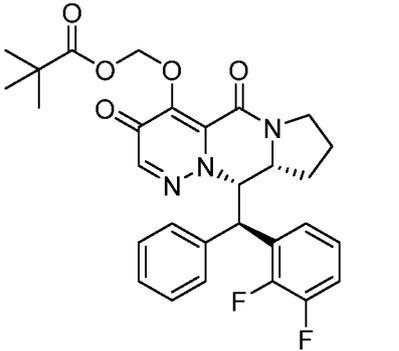
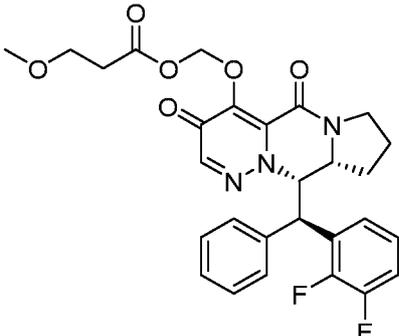
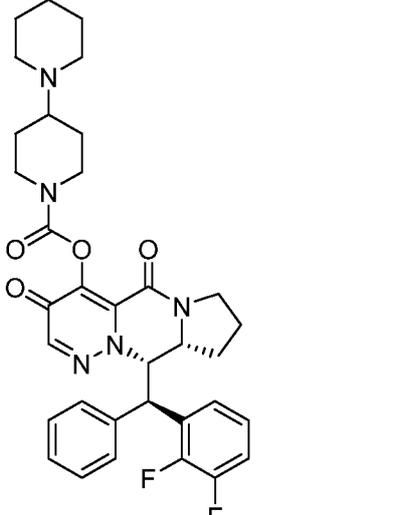
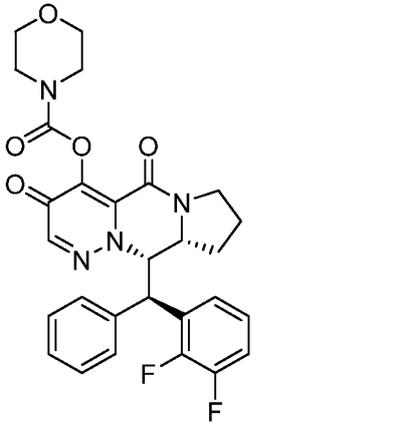
43		<p>(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-4-((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метокси)-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]придазин-3,5-дион</p>
44		<p>4-метилпиперазин-1-карбоксилат ((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]придазин-4-ила</p>
45		<p>метилкарбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(3,4-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]придазин-4-ил)окси)метила</p>
46		<p>(2-метоксиэтил)карбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]придазин-4-ил)окси)метила</p>

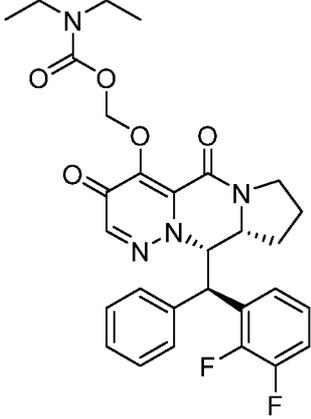
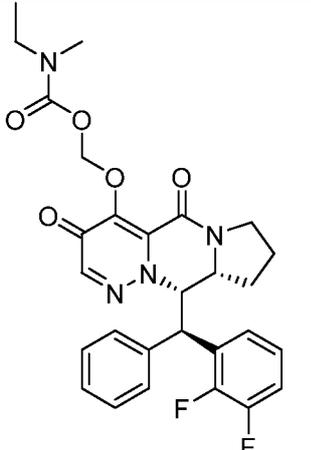
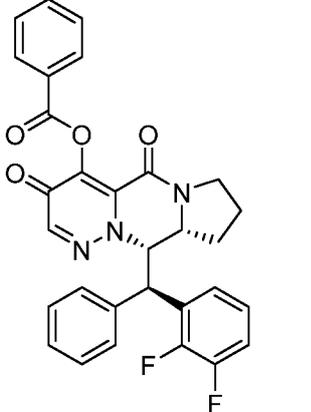
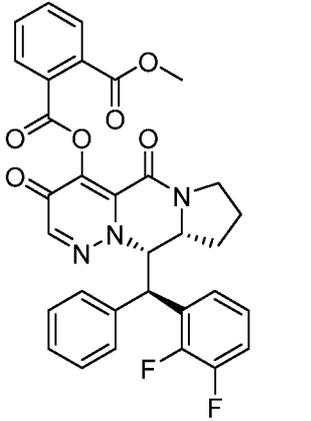
47	 <p>The structure shows a central fused ring system consisting of a pyrrolo[1',2':4,5]pyridazino[1,2-b]pyridazine core. This core is substituted with a phenyl ring, a 2,3-difluorophenyl ring, and a carbonyl group. The carbonyl group is part of an ethyl (methyl)carbamate group, represented as -C(=O)OCH2CH3.</p>	<p>этил(метил)карбамат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>
48	 <p>The structure is identical to the one in row 47, but the carbonyl group is part of a piperidine-1-carboxylate group, represented as -C(=O)N1CCCCC1.</p>	<p>пиперидин-1-карбоксилат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>
49	 <p>The structure is identical to the one in row 47, but the carbonyl group is part of a tert-butyl carbonate group, represented as -C(=O)OC(CH3)3.</p>	<p>трет-бутил-((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)карбонат</p>
50	 <p>The structure is identical to the one in row 47, but the carbonyl group is part of a (2-methoxyethyl) carbonate group, represented as -C(=O)OCCOC.</p>	<p>(2-метоксиэтил)карбонат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>

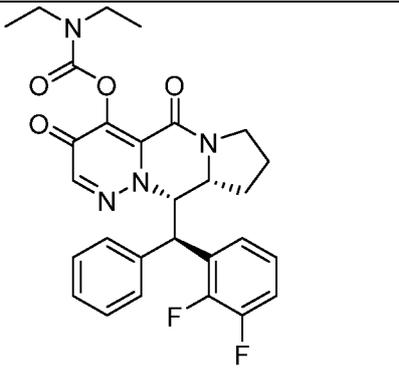
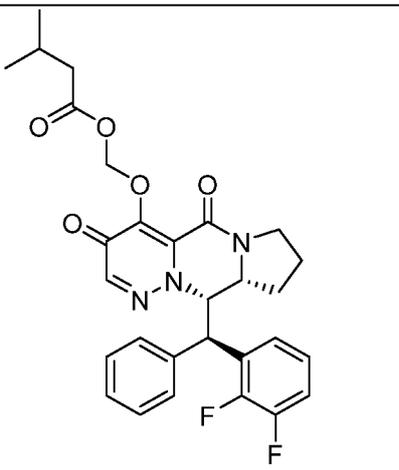
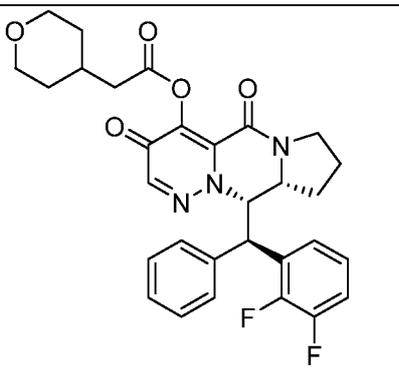
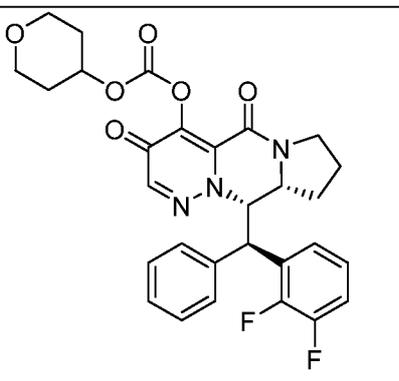
51	 <p>The structure shows a central bicyclic core consisting of a 3,5-dihydro-7H-pyrrolo[1,2-b]pyridazine fused to a 3,5-difluorophenyl ring. This core is substituted with a phenylmethyl group and a (2,3-difluorophenyl)methyl group. A 3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahydro-7H-pyrrolo[1,2-b]pyridazine ring is attached to the core, which is further substituted with an ethyl carbonate group (-O-C(=O)-O-CH2-CH3).</p>	<p>этилкарбонат (((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила</p>
52	 <p>The structure is identical to 51, but the ethyl carbonate group is replaced by an isopropyl carbonate group (-O-C(=O)-O-CH2-CH(CH3)2).</p>	<p>изопропилкарбонат (((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила</p>
53	 <p>The structure is identical to 51, but the ethyl carbonate group is attached to the 4-position of the pyridazine ring instead of the 4-yl position.</p>	<p>этилкарбонат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>
54	 <p>The structure is identical to 51, but the ethyl carbonate group is replaced by a methyl carbonate group (-O-C(=O)-O-CH3).</p>	<p>метилкарбонат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>

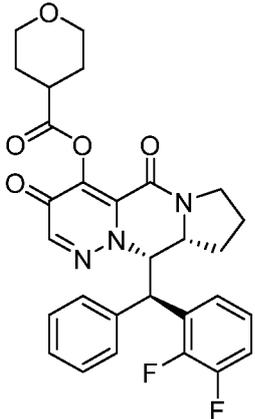
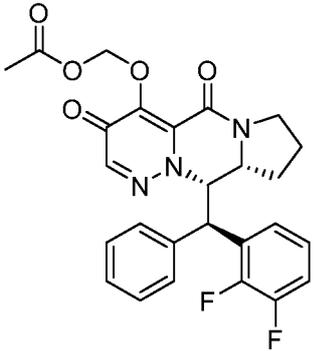
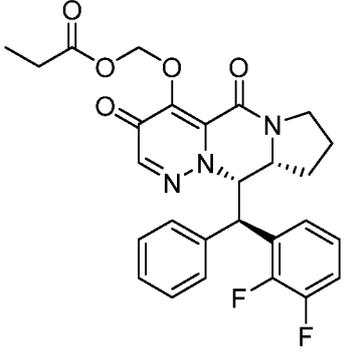
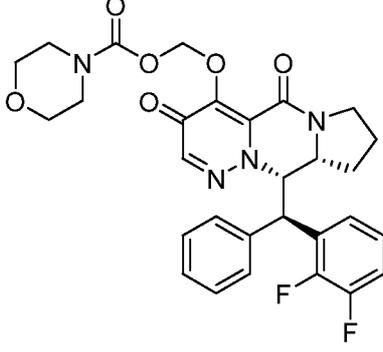
55		<p>трет-бутил-(((9aR, 10S)-10-((R)- (2,3- дифторфенил)(фенил)метил)- 3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10- гексагидро-7H- пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2- b]пиридазин-4-ил)окси)метил) карбонат</p>
56		<p>этилкарбонат 1-(((9aR, 10S)-10- ((R)-(2,3- дифторфенил)(фенил)метил)- 3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10- гексагидро-7H- пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2- b]пиридазин-4-ил)окси)этила</p>
57		<p>диметилкарбамат (((9aR, 10S)-10- ((R)-(2,3- дифторфенил)(фенил)метил)- 3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10- гексагидро-7H- пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2- b]пиридазин-4-ил)окси)метила</p>
58		<p>ацетат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3- дифторфенил)(фенил)метил)- 3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10- гексагидро-7H- пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2- b]пиридазин-4-ила</p>

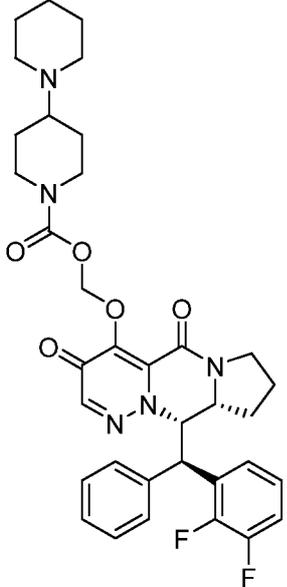
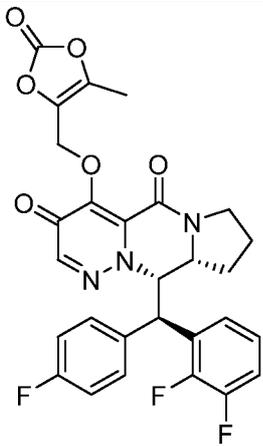
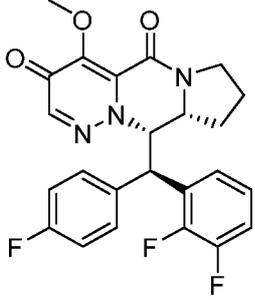
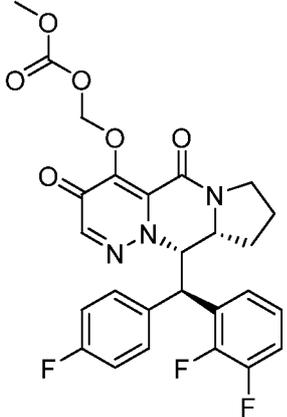
59		пропионат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила
60		3-метилбутаноат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила
61		3-метоксипропаноат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила
62		пивалат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила

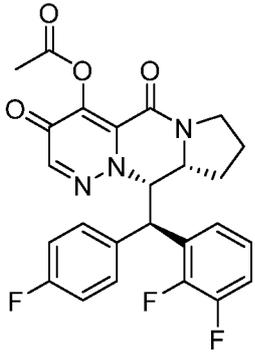
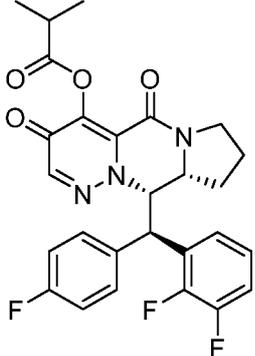
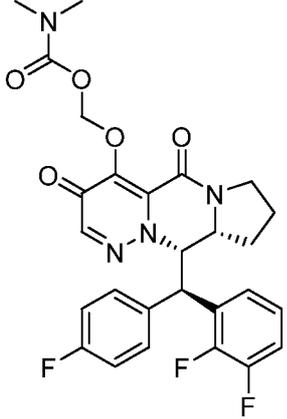
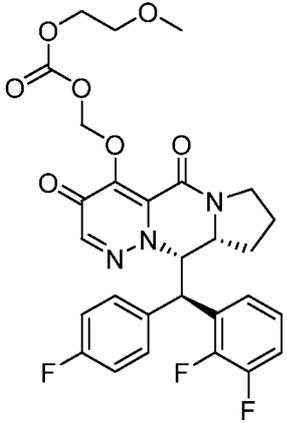
63		<p>((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила пивалат</p>
64		<p>3-метоксипропаноат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила</p>
65		<p>[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>
66		<p>морфолин-4-карбоксилат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>

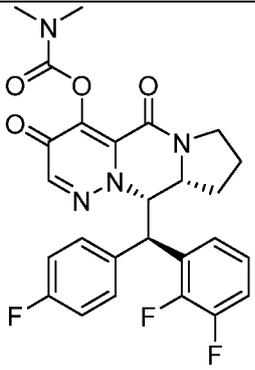
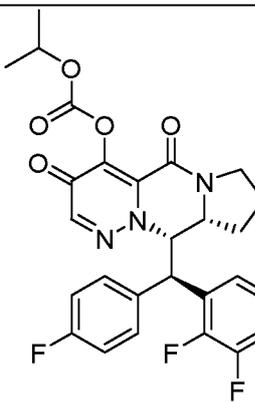
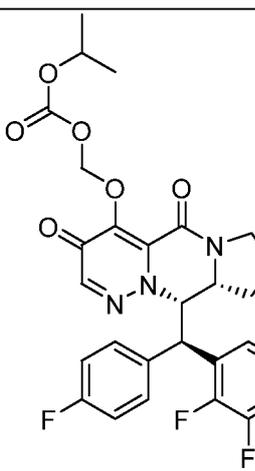
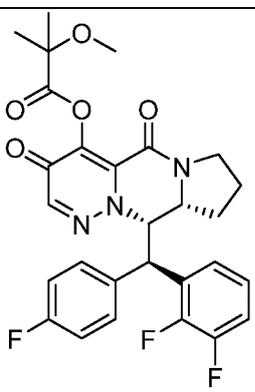
67	 <p>The structure shows a central bicyclic core consisting of a 3,5-difluorophenyl ring fused to a pyridazine ring, which is further fused to a pyrrolidine ring. A methylene group connects the pyridazine ring to a 2,3-difluorophenyl ring. An ethyl carbamate group is attached to the methylene group via an ether linkage.</p>	<p>диэтилкарбамат (((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила</p>
68	 <p>The structure is identical to the one in row 67, but the carbamate group is an ethyl(methyl)carbamate instead of a diethylcarbamate.</p>	<p>этил(метил)карбамат (((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила</p>
69	 <p>The structure is identical to the one in row 67, but the carbamate group is a benzoate ester instead of a diethylcarbamate.</p>	<p>бензоат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>
70	 <p>The structure is identical to the one in row 67, but the carbamate group is a methyl phthalate ester instead of a diethylcarbamate.</p>	<p>метилфталат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>

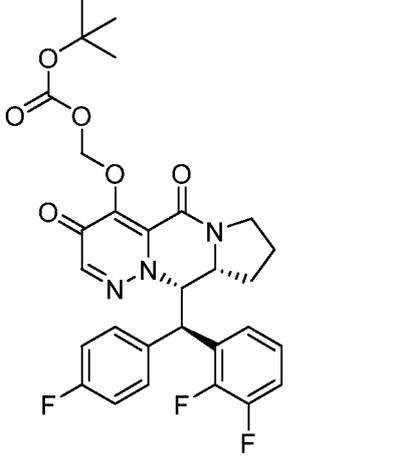
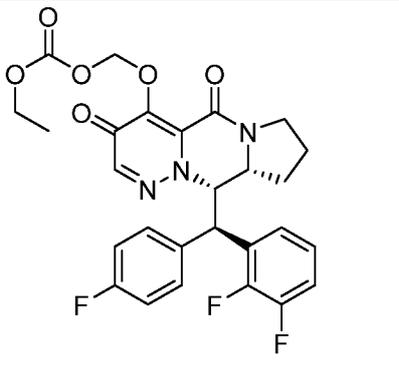
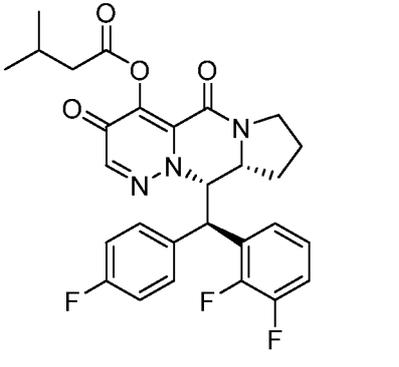
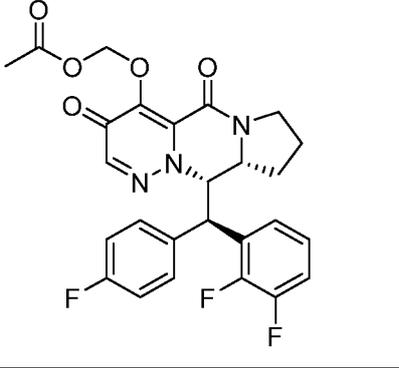
71		<p>диэтилкарбамат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>
72		<p>3-метилбутаноат (((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила</p>
73		<p>(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил 2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетат</p>
74		<p>(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбонат</p>

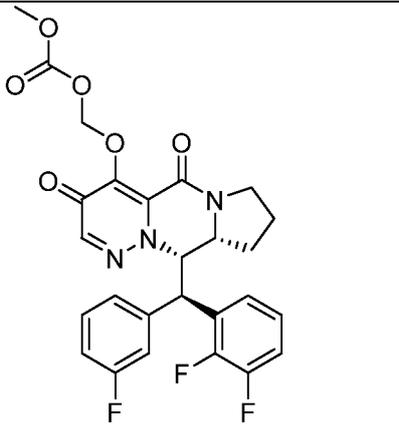
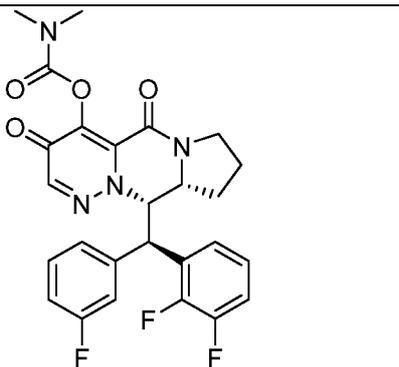
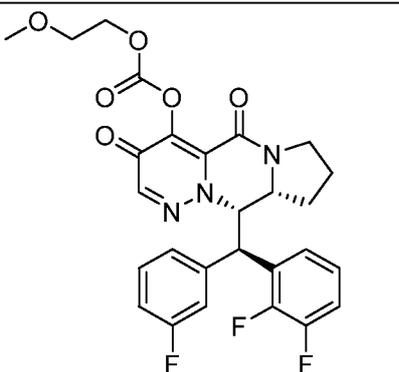
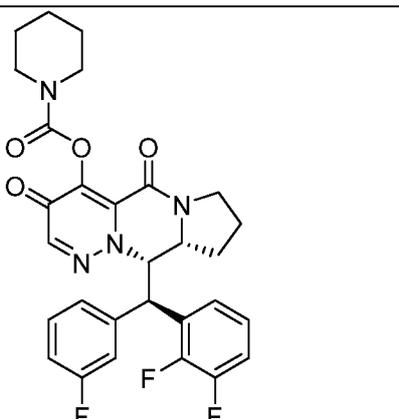
75		тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилат ((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила
76		ацетат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила
77		пропионат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила
78		морфолин-4-карбоксилат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила

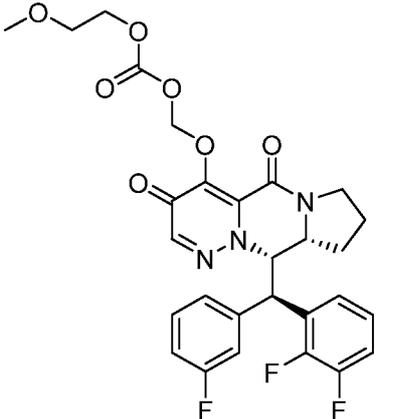
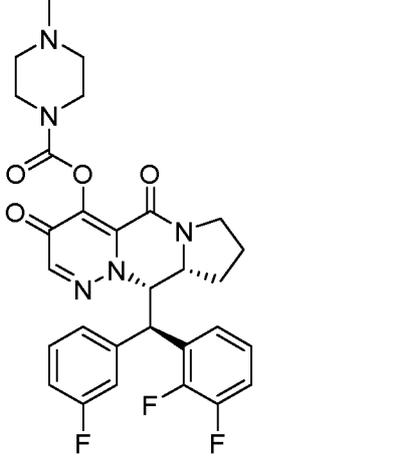
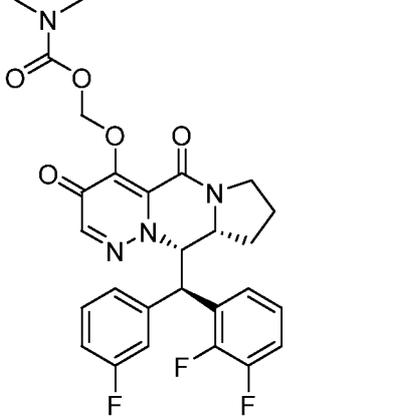
79		[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(фенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила
80		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-4-((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метокси)-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион
81		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-4-метокси-8,9,9a,10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион
82		метилкарбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила

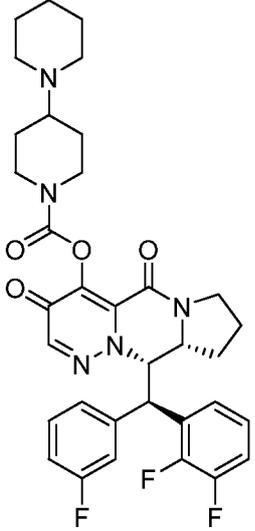
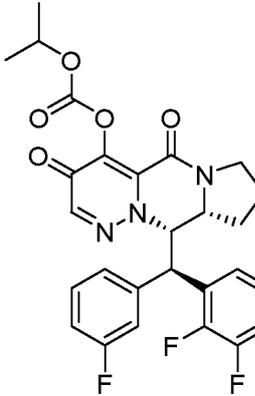
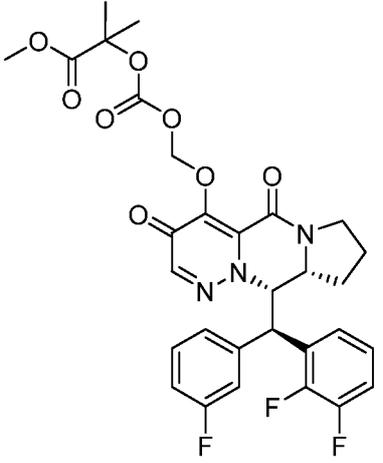
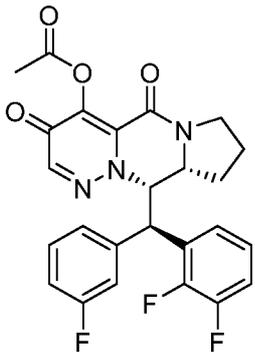
83		<p>ацетат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]придазин-4-ила</p>
84		<p>изобутират (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]придазин-4-ила</p>
85		<p>диметилкарбамат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]придазин-4-ил)окси)метила</p>
86		<p>(2-метоксиэтил)карбонат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]придазин-4-ил)окси)метила</p>

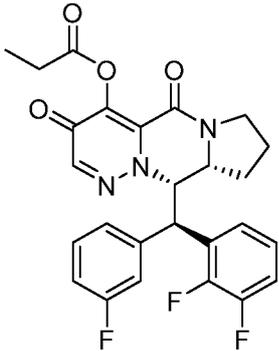
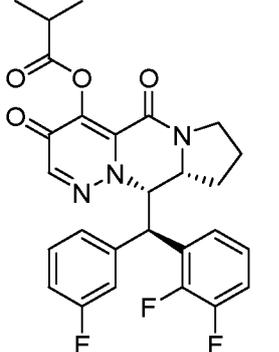
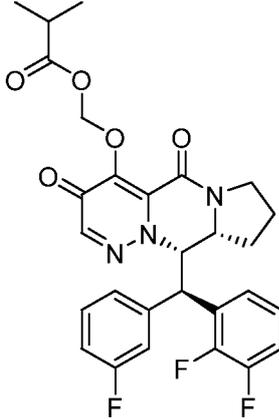
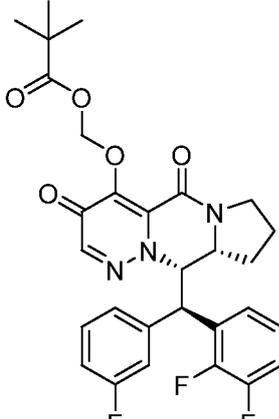
87	 <p>The structure shows a dimethylcarbamate group attached to the 10-position of a 7H-pyrrolo[1',2':4,5]pyridazino[1,2-b]pyridazine core. The core is substituted with a (R)-methyl group and a (R)-(2,3-difluorophenyl)(4-fluorophenyl)methyl group at the 10-position.</p>	<p>диметилкарбамат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>
88	 <p>The structure shows an isopropyl carbonate group attached to the 10-position of the same 7H-pyrrolo[1',2':4,5]pyridazino[1,2-b]pyridazine core as in entry 87.</p>	<p>изопропилкарбонат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>
89	 <p>The structure shows an isopropyl carbonate group attached to the 10-position of the core, with a methoxy group attached to the 4-position of the pyridazine ring.</p>	<p>изопропилкарбонат (((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила</p>
90	 <p>The structure shows a 2-methoxy-2-methylpropanoate group attached to the 10-position of the core.</p>	<p>2-метокси-2-метилпропаноат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>

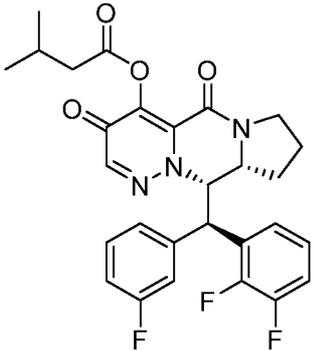
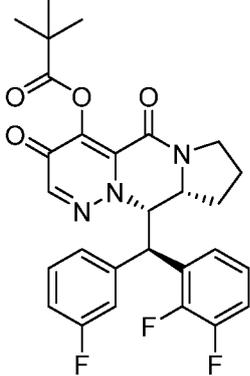
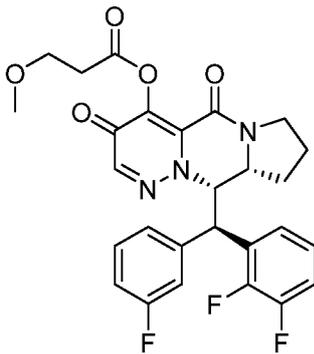
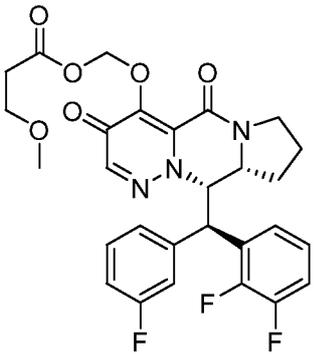
91		<p>трет-бутил-(((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метил) карбонат</p>
92		<p>этилкарбонат (((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила</p>
93		<p>3-метилбутаноат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>
94		<p>ацетат (((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(4-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метил</p>

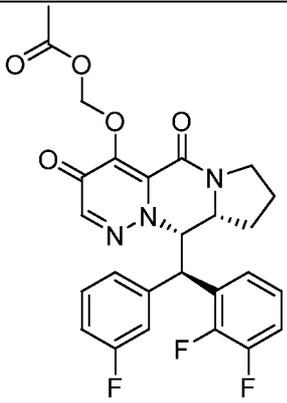
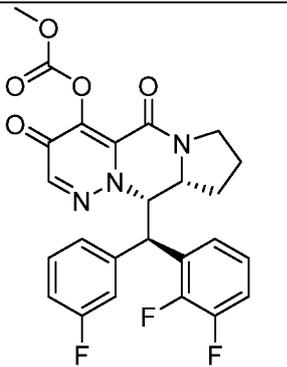
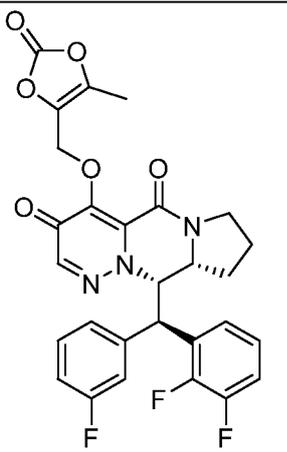
95	 <p>The structure shows a central bicyclic core consisting of a 7H-pyrrolo[1,2-b]pyridazine fused to a pyrrolidine ring. The pyridazine ring has a carbonyl group at position 3 and a methoxycarbonylmethyl group at position 5. The pyrrolidine ring has a carbonyl group at position 10. A chiral center is present at position 9, which is substituted with a 3-fluorophenyl group and a 2,3-difluorophenyl group.</p>	метилкарбонат (((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила
96	 <p>The structure is identical to 95, but the carbonyl group at position 4 of the pyridazine ring is substituted with a dimethylcarbamoyloxy group (-O-C(=O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).</p>	диметилкарбамат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила
97	 <p>The structure is identical to 95, but the carbonyl group at position 4 of the pyridazine ring is substituted with a 2-methoxyethyl carbamate group (-O-C(=O)-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>).</p>	(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил (2-метоксиэтил) карбонат
98	 <p>The structure is identical to 95, but the carbonyl group at position 4 of the pyridazine ring is substituted with a piperidine-1-carboxylate group (-O-C(=O)-N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>).</p>	пиперидин-1-карбоксилат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила

99		<p>(2-метоксиэтил)карбонат  (((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-  дифторфенил)(3-  фторфенил)метил)-3,5-диоксо-  3,5,8,9,9a, 10-гексагидро-7H-  пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-  b]пиридазин-4-ил)окси)метила</p>
100		<p>4-метилпиперазин-1-карбоксилат  (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-  дифторфенил)(3-  фторфенил)метил)-3,5-диоксо-  3,5,8,9,9a, 10-гексагидро-7H-  пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-  b]пиридазин-4-ила</p>
101		<p>диметилкарбамат (((9aR, 10S)-10-  ((R)-(2,3-дифторфенил)(3-  фторфенил)метил)-3,5-диоксо-  3,5,8,9,9a, 10-гексагидро-7H-  пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-  b]пиридазин-4-ил)окси)метила</p>

102		<p>(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-4-ил [1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат</p>
103		<p>изопропилкарбонат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-4-ила</p>
104		<p>метил-2-((((((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-4-ил)окси)метокси)карбонил)окси)-2-метилпропаноат</p>
105		<p>ацетат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9а,10-гексагидро-7Н-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-в]пиридазин-4-ила</p>

106		пропионат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила
107		изобутират (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила
108		изобутират (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила
109		пивалат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила

110	 <p>The structure shows a central pyridazine ring system fused to a pyrrolidine ring. The pyridazine ring has a carbonyl group at position 3 and a methyl group at position 5. The pyrrolidine ring is substituted with a 3,5-difluorophenyl group at position 7. The ester group is a 3-methylbutanoate.</p>	3-метилбутаноат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила
111	 <p>The structure is similar to 110, but the ester group is a pivalate (tert-butyl ester).</p>	пивалат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила
112	 <p>The structure is similar to 110, but the ester group is a 3-methoxypropanoate.</p>	3-метоксипропаноат (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила
113	 <p>The structure is similar to 112, but the ester group is a 3-methoxypropanoate with an additional methoxy group on the propanoate chain.</p>	3-метоксипропаноат (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a,10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила

114		<p>ацетат (((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a, 10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ил)окси)метила</p>
115		<p>метилкарбонат (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-3,5-диоксо-3,5,8,9,9a, 10-гексагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-4-ила</p>
116		<p>(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-дифторфенил)(3-фторфенил)метил)-4-((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метокси)-8,9,9a, 10-тетрагидро-7H-пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5-дион</p>

и его фармацевтически приемлемая соль.

23. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

24. Комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из п.п. 1-22 или его фармацевтически приемлемой соли и один или более терапевтически активных совместно применяемых агентов.

25. Способ лечения гриппа, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-22 или его фармацевтически приемлемой соли.

26. Соединение по любому из п.п. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.

27. Соединение по любому из п.п. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения гриппа.

28. Применение соединения по любому из п.п. 1-22 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения гриппа.