

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202392572 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.12.18(22) Дата подачи заявки  
2022.03.16

(51) Int. Cl. A61P 31/04 (2006.01)  
A61K 31/407 (2006.01)  
A61K 31/4162 (2006.01)  
A61K 31/4188 (2006.01)  
A61K 31/4196 (2006.01)  
A61K 31/53 (2006.01)  
A61K 31/54 (2006.01)  
A61P 31/06 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 487/14 (2006.01)  
C07D 491/04 (2006.01)  
C07D 513/04 (2006.01)  
A61K 45/06 (2006.01)

## (54) АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 21163040.5

(32) 2021.03.17

(33) EP

(86) PCT/EP2022/056772

(87) WO 2022/194905 2022.09.22

(71) Заявитель:

ЯНССЕН САЙЕНСИЗ АЙРЛЭНД  
АНЛИМИТЕД КОМПАНИ (IE)

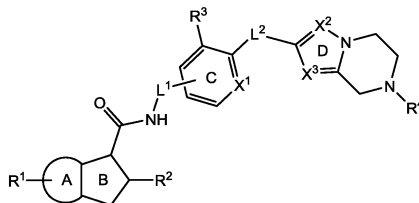
(72) Изобретатель:

Гийемон Жером Эмиль Жорж,  
Мотт Магали Мадлена Симона  
(FR), Лампрехт Дирк Антони (BE),  
Бартоломе-Небрета Хосе Мануэль  
(ES)

(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,  
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов  
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,  
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к следующим соединениям (I), в которых целые части соответствуют описанию и где соединения могут быть полезны в качестве лекарственных средств, например, для применения в лечении туберкулеза



A1

202392572

202392572

A1

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

5 Настоящее изобретение относится к новым соединениям. Изобретение также относится к таким соединениям для применения в качестве фармацевтического средства и  
дополнительно для применения в лечении бактериальных заболеваний, включая  
заболевания, вызванные патогенными микобактериями, такими как *Mycobacterium*  
10 *tuberculosis*. Такие соединения могут действовать, препятствуя активности АТФ-  
синтазы *M. tuberculosis*, причем основным механизмом действия является  
ингибирование активности цитохрома *bc<sub>1</sub>*. Таким образом, в первую очередь такие  
соединения являются противотуберкулезными средствами.

## ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

15 *Mycobacterium tuberculosis* является возбудителем туберкулеза (ТБ), тяжелой и  
потенциально смертельной инфекции, распространенной по всему миру. По оценкам  
Всемирной организации здравоохранения, ежегодно более 8 млн человек заболевают  
туберкулезом и 2 млн человек умирают от него. За последнее десятилетие число  
случаев заболевания туберкулезом в мире выросло на 20%, причем наибольший  
20 процент приходится на наиболее бедные слои населения. Если эти тенденции  
сохранятся, то в ближайшие двадцать лет заболеваемость туберкулезом возрастет на  
41%. Спустя 50 лет после появления эффективной химиотерапии туберкулез остается  
ведущей инфекционной причиной смертности взрослого населения в мире после  
СПИДа. Эпидемию туберкулеза осложняет рост числа штаммов туберкулеза с  
25 множественной лекарственной устойчивостью, а также смертельно опасный симбиоз с  
ВИЧ. Вероятность развития активной формы туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и  
зараженных туберкулезом в 30 раз выше, чем у ВИЧ-отрицательных людей, а  
туберкулез является причиной смерти каждого третьего человека с ВИЧ/СПИДом во  
всем мире.

30 Все существующие подходы к лечению туберкулеза предполагают комбинацию  
нескольких агентов. Например, в соответствии с рекомендациями Службы  
общественного здравоохранения США, в течение двух месяцев используется

комбинация изониазида, рифампицина и пиразинамида, а затем в течение четырех месяцев — только изониазид и рифампицин. Пациенты, инфицированные ВИЧ, продолжают прием этих лекарственных средств еще в течение семи месяцев. Для пациентов, инфицированных штаммами *M. Tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью, к комбинированной терапии добавляют такие агенты, как этамбутол, стрептомицин, канамицин, амикацин, капреомицин, этионамид, циклосерин, ципрофлоксацин и офлоксацин. Не существует ни одного средства, которое было бы эффективно для клинической терапии туберкулеза, ни одной комбинации средств, позволяющей проводить терапию продолжительностью менее шести месяцев.

10 Существует высокая медицинская потребность в новых лекарственных средствах, улучшающих текущую терапию за счет возможности схем, облегчающих соблюдение режима лечения пациентами и врачами. Наилучшим способом достижения этой цели являются более короткие схемы применения, а также схемы, требующие меньшего контроля. Основной эффект от лечения достигается в первые 2 месяца во время интенсивной (или бактерицидной) фазы, когда четыре лекарственных средства вводят вместе; бактериальная нагрузка значительно снижается, и пациенты становятся незаразными. Фаза, продолжающаяся от 4 до 6 месяцев, или стерилизационная фаза, необходима для уничтожения персистирующих бацилл и минимизации риска рецидива. Мощное стерилизующее лекарственное средство, позволяющее сократить срок лечения до 2 месяцев или менее, было бы чрезвычайно полезно. Необходимы также лекарственные средства, облегчающие соблюдение режима лечения и требующие менее интенсивного наблюдения. Очевидно, что наибольшую пользу принесет соединение, позволяющее сократить как общую продолжительность лечения, так и частоту введения лекарств.

25 Эпидемию туберкулеза (ТБ) осложняет рост числа штаммов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). До четырех процентов всех случаев заболевания в мире относятся к МЛУ-ТБ, туберкулезу, устойчивому к наиболее эффективным лекарственным средствам из четырех стандартных препаратов, — изониазиду и рифампину. МЛУ-ТБ смертельно опасен при отсутствии лечения и не поддается адекватной стандартной терапии, поэтому для лечения требуется до 2 лет приема лекарственных средств «второй линии». Эти лекарственные средства зачастую токсичны, дороги и малоэффективны. В отсутствие эффективной терапии

инфекционные пациенты с МЛУ-ТБ продолжают распространять заболевание, вызывая новые случаи инфицирования штаммами МЛУ-ТБ. Существует высокая медицинская потребность в новом лекарственном средстве с новым механизмом действия, у которого будет вероятно активность в отношении лекарственно-устойчивых штаммов, в частности МЛУ.

Термин «лекарственно-устойчивый», используемый в настоящем документе или далее, хорошо понятен специалистам в области микробиологии. Лекарственно-устойчивая микобактерия — это микобактерия, которая больше не чувствительна по меньшей мере к одному ранее эффективному лекарственному средству, которая приобрела способность противостоять антибиотическому воздействию по меньшей мере одного ранее эффективного лекарственного средства. Лекарственно-устойчивый штамм может передать эту способность своему потомству. Такая устойчивость может быть обусловлена случайными генетическими мутациями в бактериальной клетке, которые изменяют ее чувствительность к одному лекарственному средству или к разным лекарственным средствам.

МЛУ ТБ — это особая форма лекарственно-устойчивого туберкулеза, обусловленная наличием бактерии, устойчивой как минимум к изониазиду и рифампицину (с устойчивостью или без устойчивости к другим лекарственным средствам), которые в настоящее время являются двумя наиболее мощными противотуберкулезными средствами. Таким образом, при использовании в настоящем документе или в дальнейшем термин «лекарственно-устойчивый» включает в себя множественную лекарственную устойчивость.

Еще одним фактором в борьбе с эпидемией туберкулеза является проблема латентного туберкулеза. Несмотря на десятилетия реализации программ борьбы с туберкулезом (ТБ), около 2 млрд человек инфицированы *M. tuberculosis*, хотя бессимптомно. Около 10% таких людей подвержены риску развития активной формы туберкулеза в течение жизни. Глобальная эпидемия туберкулеза усиливается из-за инфицирования больных ВИЧ-инфекцией и ростом числа штаммов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (MDR-ТБ). Реактивация латентного туберкулеза является высоким фактором риска развития заболевания и причиной 32% смертей ВИЧ-инфицированных. Для борьбы с эпидемией туберкулеза необходимо открывать новые лекарственные

средства, способные уничтожить спящие или латентные бациллы. Спящий туберкулез может реактивироваться и вызвать заболевание под воздействием нескольких факторов, таких как подавление иммунитета хозяина при использовании иммуносупрессивных препаратов, например антител против фактора некроза опухоли  $\alpha$  или интерферона- $\alpha$ . В случае ВИЧ-инфицированных пациентов единственным профилактическим методом лечения латентного туберкулеза является двух-трехмесячная схема приема рифампицина и пиразинамида. Эффективность режима лечения до сих пор не ясна, кроме того, длительность лечения является важным ограничением в условиях ограниченных ресурсов. В связи с этим возникает острая необходимость в поиске новых лекарственных средств, которые могли бы выступать в качестве химиопрофилактических средств для лиц, являющихся латентными носителями туберкулезных палочек.

Туберкулезные палочки попадают в организм здоровых людей при вдыхании; они фагоцитируются альвеолярными макрофагами легких. Это приводит к мощному иммунному ответу и образованию гранулемы, состоящей из макрофагов, инфицированных *M. tuberculosis*, окруженных Т-клетками. Через 6–8 недель иммунный ответ хозяина вызывает гибель инфицированных клеток в результате некроза и накопления казеозного материала с некоторыми внеклеточными бациллами, окруженного по периферии макрофагами, эпителиоидными клетками и слоями лимфоидной ткани. У здоровых людей большинство микобактерий погибает в этих средах, но небольшая часть бацилл все же выживает и, как полагают, существует в нереплицирующемся, гипометаболическом состоянии и устойчива к действию противотуберкулезных препаратов, таких как изониазид. Эти бациллы могут сохраняться в измененных физиологических средах даже в течение всей жизни человека, не вызывая никаких клинических симптомов заболевания. Однако в 10% случаев эти латентные бациллы могут реактивироваться и вызвать заболевание. Одной из гипотез, объясняющих развитие этих персистентных бактерий, является патофизиологическая среда в очагах поражения человека, а именно пониженное напряжение кислорода, ограниченная доступность питательных веществ и кислый рН. Предполагается, что эти факторы делают бактерии фенотипически толерантными к основным антимикобактериальным препаратам.

Помимо борьбы с эпидемией туберкулеза, существует новая проблема:

устойчивость к антибиотикам первой линии. Среди важных примеров — пенициллинрезистентные *Streptococcus pneumoniae*, ванкомицинрезистентные энтерококки, метициллинрезистентные *Staphylococcus aureus*, мультирезистентные сальмонеллы.

- 5 Устойчивость к антибиотикам приводит к тяжелым последствиям. Инфекции, вызванные резистентными микробами, не поддаются лечению, что приводит к затяжному течению болезни и повышенному риску смерти. Неудачи в лечении также приводят к удлинению периода заразности, что увеличивает число инфицированных людей, перемещающихся в обществе, и тем самым подвергает население в целом риску
- 10 заражения резистентным штаммом инфекции.

- Больницы являются одним из важнейших компонентов проблемы устойчивости к противомикробным препаратам во всем мире. Сочетание высокой восприимчивости пациентов, интенсивного и длительного применения антимикробных препаратов и перекрестного инфицирования привело к возникновению инфекций, вызванных
- 15 высокоустойчивыми бактериальными патогенами.

Другим важным фактором, способствующим развитию резистентности, является самолечение антимикробными препаратами. Самостоятельный прием антимикробных препаратов может быть излишним, часто они неадекватно дозируются или не содержат достаточного количества активного лекарственного средства.

- 20 Еще одной серьезной проблемой является вопрос соблюдения пациентами рекомендованного лечения. Пациенты забывают принимать лекарства, прерывают лечение, когда начинают чувствовать себя лучше, или не могут позволить себе пройти полный курс, что создает идеальные условия для адаптации микробов, а не для их гибели.

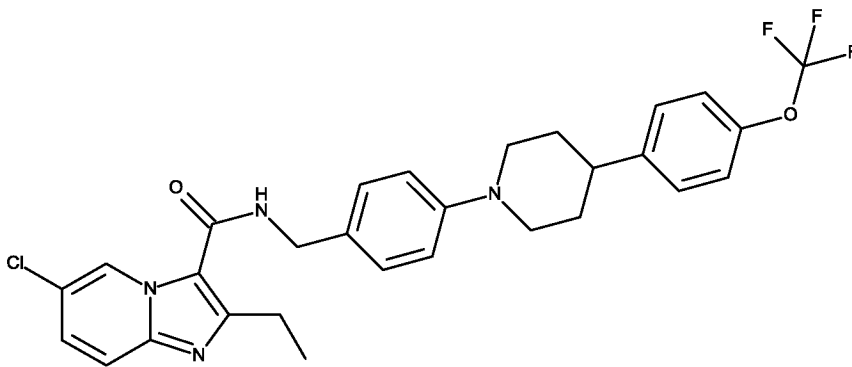
- 25 В связи с возникновением устойчивости к множеству антибиотиков врачи сталкиваются с инфекциями, для лечения которых не существует эффективной терапии. Заболеваемость, смертность и финансовые затраты, связанные с этими инфекциями, становятся все более тяжелым бременем для систем здравоохранения во всем мире.

Поэтому существует большая потребность в новых соединениях для лечения бактериальных инфекций, особенно микобактериальных инфекций, включая лекарственно-устойчивые и латентные микобактериальные инфекции, а также других бактериальных инфекций, особенно вызванных устойчивыми штаммами бактерий.

- 5 Противоинфекционные соединения для лечения туберкулеза раскрыты, например, в международной патентной заявке WO 2011/113606. Такой документ касается соединений, препятствующих размножению *M. tuberculosis* в макрофагах хозяина, и относится к соединениям с бициклическим ядром, имидазопиридином, которые связаны (например, через амидный фрагмент) с, например, необязательно замещенной
- 10 бензильной группой.

- В международной патентной заявке WO 2014/015167 также раскрыты соединения, которые потенциально могут быть использованы для лечения туберкулеза. Такие соединения, описанные в настоящем документе, имеют в качестве основного элемента бицикл (5,5-связанный бицикл), который замещен линкерной группой (например,
- 15 амидогруппой), которая сама может быть присоединена к другому бициклу или ароматической группе. Такие соединения в данном документе не содержат ряда из более чем трех колец.

- В статье журнала *Nature Medicine*, 19, 1157-1160 (2013) Pethe *et al* "Discovery of Q203, a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis" указано конкретное соединение,
- 20 которое было протестировано против *M. tuberculosis*. Это соединение Q203 изображено ниже.



Данный клинический кандидат также обсуждается в журнальной статье *J. Medicinal Chemistry*, 2014, 57 (12), pp 5293-5305. Заявлено, что он обладает активностью против туберкулеза с МЛУ, а также активностью против штамма *M. tuberculosis* H37Rv при MIC<sub>50</sub> 0,28 нМ в макрофагах. Также представлены данные положительного контроля (с использованием известных противотуберкулезных соединений бедаквилина, изониазида и моксифлоксацина). В этом документе также предложен способ действия, основанный на исследованиях с мутантами. Предполагается, что он действует, мешая активности АТФ-синтазы *M. tuberculosis*, а основным механизмом действия является ингибирование активности цитохрома *bc*<sub>1</sub>. Цитохром *bc*<sub>1</sub> — важный компонент цепи переноса электронов, необходимый для синтеза АТФ. Оказалось, что Q203 обладает высокой активностью в отношении как реплицирующихся, так и нереплицирующихся бактерий.

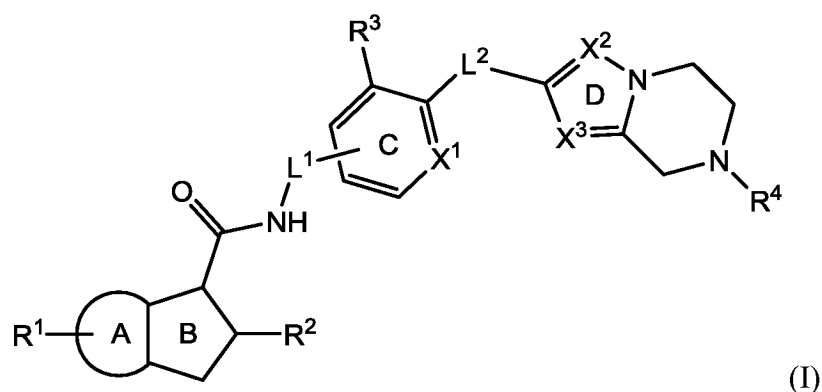
В международной патентной заявке WO 2015/014993 также раскрыта активность соединений против *M. tuberculosis*, как и в международных патентных заявках WO 2014/4015167, WO 2017/001660, WO 2017/001661, WO 2017/216281 и WO 2017/216283. В международных патентных заявках WO 2013/033070 и WO 2013/033167 раскрыты различные соединения в качестве модуляторов киназы.

Целью настоящего изобретения является создание соединений для применения в лечении бактериальных заболеваний, в частности заболеваний, вызываемых патогенными бактериями, такими как *Mycobacterium tuberculosis* (включая латентное заболевание и включая лекарственно-устойчивые штаммы *M. tuberculosis*). Такие соединения могут также быть новыми и действовать, мешая активности АТФ-синтазы *M. tuberculosis*, причем основным механизмом действия считается ингибирование активности цитохрома *bc*<sub>1</sub>.

## ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В этом случае предложено соединение формулы (I):





где

5            А представляет собой 5- или 6-членное кольцо, которое может являться ароматическим или неароматическим и необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота, серы и кислорода;

             В представляет собой 5-членное ароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома азота;

10             $X^1$  представляет  $=N-$  или  $=C(R^{10a})-$  (следовательно, кольцо С представляет собой фенил или пиридил);

             один из  $X^2$  и  $X^3$  (в кольце D) представляет собой  $=N-$ , причем другой представляет собой  $=N-$  или  $=C(R^{10b})-$ ;

15             $L^1$  представляет собой линкерную группу и, следовательно, может представлять собой  $-C(R^{12a})(R^{12b})-$  или  $C_{2-4}$  алкилен, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена и  $-OC_{1-3}$  алкила;

20             $L^2$  представляет собой необязательную линкерную группу и, следовательно, может представлять собой прямую связь,  $-O-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-C(R^{12c})(R^{12d})-$  или  $C_{2-4}$  алкилен, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена и  $-OC_{1-3}$  алкила; или  $L^2$  может представлять собой 4-, 5- или 6-членную ароматическую или неароматическую циклическую линкерную группу, необязательно содержащую один или два гетероатома, предпочтительно выбранных из азота, кислорода и серы,

25            необязательно замещенных одним или более заместителями, выбранными из галогена и  $C_{1-3}$  алкила (самого по себе необязательно замещенного одним или более атомами фтора);

- $R^1$  представляет собой один или более (например, один, два или три) необязательных заместителя, независимо выбранных из галогена (например, Cl, F),  $-R^{5a}$ ,  $-O-R^{5b}$ ,  $-C(=O)-R^{5c}$ ,  $-C(=O)-N(R^6)(R^7)$ ,  $-CN$  и  $-N(R^{6a})R^{6b}$ ; или любые две группы  $R^1$  могут быть взяты вместе (при присоединении к соседним атомам кольца А) с образованием 5- или 6-членного кольца, необязательно содержащего один или два гетероатома, и указанное кольцо необязательно замещено одним или двумя  $C_{1-3}$  алкильными заместителями;
- $R^2$  представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена и  $-OC_{1-3}$  алкила;
- $R^3$  представляет собой заместитель, выбранный из H, F,  $-C_{1-3}$  алкила и  $-O-C_{1-3}$  алкила;
- $R^4$  представляет собой H,  $-R^{8a}$ ,  $-C(=O)-R^{8b}$ ,  $-SO_2-R^9$  или Het<sup>1</sup>;
- $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо представляют собой водород или  $-C_{1-4}$  алкил (который, как упомянуто в данном документе, может представлять собой линейный, разветвленный или циклический алкил), необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена (например, F),  $-O-CH_3$  и фенила;
- $R^{5c}$  представляет собой  $-C_{1-3}$  алкил;
- $R^6$  и  $R^7$  независимо выбраны из H и  $-C_{1-3}$  алкила;
- $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  независимо представляют собой H,  $C_{1-6}$  алкил или  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  связаны друг с другом с образованием 3–6-членного кольца;
- $R^{8a}$  представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена,  $-OC_{1-3}$  алкила,  $-CN$  и Het<sup>2</sup>;
- $R^{8b}$  представляет собой водород или  $-C_{1-3}$  алкил (необязательно замещенный одним или более атомами фтора);
- $R^9$  представляет собой Het<sup>3</sup>,  $-N(R^{6c})R^{6d}$  или  $-C_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена (например, F) и  $-O-CH_3$ ;
- $R^{6c}$  и  $R^{6d}$  независимо представляют собой H,  $C_{1-6}$  алкил или  $R^{6c}$  и  $R^{6d}$  связаны друг с другом с образованием 3–6-членного кольца;

$R^{10a}$  и  $R^{10b}$  независимо представляют собой H, галоген,  $C_{1-4}$  алкил (необязательно замещенный одним или более, например одним, заместителем (-ями), выбранным (-и) из фтора, -CN,  $-R^{11a}$ ,

5  $-OR^{11b}$ ,  $-N(R^{11c})R^{11d}$  и/или  $-C(O)N(R^{11e})R^{11f}$  или  $-O-C_{1-4}$  алкил (необязательно замещенный одним или более, например одним, заместителем (-ями), выбранным (-и) из фтора,  $-R^{11g}$ ,  $-OR^{11h}$  и/или  $-N(R^{11i})R^{11j}$ );

$R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$ ,  $R^{11d}$ ,  $R^{11e}$ ,  $R^{11f}$ ,  $R^{11g}$ ,  $R^{11h}$ ,  $R^{11i}$  и  $R^{11j}$  независимо представляют собой водород или  $C_{1-3}$  алкил (необязательно замещенный одним или более атомами фтора);

10  $R^{12a}$  и  $R^{12b}$  независимо представляют собой водород или  $C_{1-3}$  алкил; или  $R^{12a}$  и  $R^{12b}$  связаны вместе с образованием 3–6-членного кольца;

$R^{12c}$  и  $R^{12d}$  независимо представляют собой водород или  $C_{1-3}$  алкил; или  $R^{12c}$  и  $R^{12d}$  связаны вместе с образованием 3–6-членного кольца;

15 Нет<sup>1</sup>, Нет<sup>2</sup> и Нет<sup>3</sup> независимо представляют собой 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, предпочтительно выбранных из азота, кислорода и серы, необязательно замещенных одним или более заместителями, выбранными из галогена и  $C_{1-3}$  алкила (необязательно замещенного одним или более

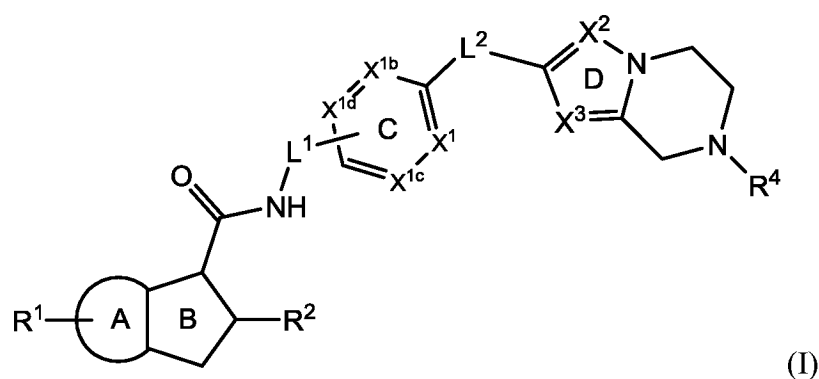
20 атомами фтора),

или его фармацевтически приемлемая соль,

и такие соединения могут упоминаться в настоящем документе как «соединения

25 согласно настоящему изобретению».

Также предложено соединение формулы (I):



где

5            А представляет собой 5- или 6-членное кольцо, которое может являться ароматическим или неароматическим и необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота, серы и кислорода;

             В представляет собой 5-членное ароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома азота;

10

$X^1$  представляет собой =N- или =C(R<sup>10a</sup>)-;

$X^{1b}$  представляет собой =N- или =C(R<sup>3</sup>)-;

$X^{1c}$  представляет собой =C(R)<sup>10a</sup> или =N-;

15  $X^{1d}$  представляет собой =C(R)<sup>10a</sup> или =N-, и причем максимум два из  $X^1$ ,  $X^{1b}$ ,  $X^{1c}$  и  $C^{1d}$  могут представлять собой =N- (и, следовательно, кольцо С может представлять собой фенил, пиридил, памидинил);

             один из  $X^2$  и  $X^3$  (в кольце D) представляет собой =N-, причем другой представляет собой =N- или =C(R<sup>10b</sup>)-;

20

$L^1$  представляет собой линкерную группу и, следовательно, может представлять собой -C(R)<sup>12a</sup>(R)<sup>12b</sup>- или C<sub>2-4</sub>алкилен, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена и -OC<sub>1-3</sub> алкила;

25  $L^1$  может находиться в *пара*- или *мета*-положении относительно  $L^2$  (и, следовательно, может быть присоединен либо к  $X^{1d}$ , либо к атому углерода между  $X^{1d}$  и  $X^{1c}$ );

$L^2$  представляет собой необязательную линкерную группу и, следовательно, может представлять собой прямую связь, -O-, -OCH<sub>2</sub>-, -C(R)<sup>12c</sup>(R)<sup>12d</sup>- или C<sub>2-4</sub> алкилен, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена и -OC<sub>1-3</sub> алкила; или  $L^2$  может представлять собой 4-, 5- или 6-членную ароматическую или неароматическую циклическую линкерную группу, необязательно содержащую один или два гетероатома, предпочтительно выбранных из азота, кислорода и серы, необязательно замещенных одним или более заместителями, выбранными из галогена и C<sub>1-3</sub> алкила (самого по себе необязательно замещенного одним или более атомами фтора);

$R^1$  представляет собой один или более (например, один, два или три) необязательных заместителя, независимо выбранных из галогена (например, Cl, F), -R<sup>5a</sup>, -O-R<sup>5b</sup>, -C(=O)-R<sup>5c</sup>, -C(=O)-N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), -CN и -N(R<sup>6a</sup>)R<sup>6b</sup>; или любые две группы  $R^1$  могут быть взяты вместе (при присоединении к соседним атомам кольца A) с образованием 5- или 6-членного кольца, необязательно содержащего один или два гетероатома, и указанное кольцо необязательно замещено одним или двумя C<sub>1-3</sub> алкильными заместителями;

$R^2$  представляет собой -C<sub>1-4</sub> алкил (включая C<sub>3-4</sub> циклоалкил), необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена и -OC<sub>1-3</sub> алкила;

$R^3$  представляет собой заместитель, выбранный из H, F, -C<sub>1-3</sub> алкила и -O-C<sub>1-3</sub> алкила;

$R^4$  представляет собой H, -R<sup>8a</sup>, -C(=O)-R<sup>8b</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>9</sup> или Het<sup>1</sup>;

$R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо представляют собой водород или -C<sub>1-4</sub> алкил (который, как упомянуто в данном документе, может представлять собой линейный, разветвленный или циклический алкил), необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена (например, F), -O-CH<sub>3</sub> и фенила;

$R^{5c}$  представляет собой -C<sub>1-3</sub> алкил;

$R^6$  и  $R^7$  независимо выбраны из H и -C<sub>1-3</sub> алкила;

$R^{6a}$  и  $R^{6b}$  независимо представляют собой H, C<sub>1-6</sub> алкил или  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  связаны друг с другом с образованием 3-6-членного кольца;

$R^{8a}$  представляет собой -C<sub>1-4</sub> алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, -OC<sub>1-3</sub> алкила, -CN и Het<sup>2</sup>;

$R^{8b}$  представляет собой водород или  $-C_{1-3}$  алкил (необязательно замещенный одним или более атомами фтора);

$R^9$  представляет собой  $Het^3$ ,  $-N(R^{6c})R^{6d}$  или  $-C_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена (например, F) и  $-O-CH_3$ ;

$R^{6c}$  и  $R^{6d}$  независимо представляют собой H,  $C_{1-6}$  алкил или  $R^{6c}$  и  $R^{6d}$  связаны друг с другом с образованием 3–6-членного кольца;

$R^{10a}$  и  $R^{10b}$  независимо представляют собой H, галоген,  $C_{1-4}$  алкил (необязательно замещенный одним или более, например одним, заместителем (-ями), выбранным (-ми) из фтора,  $-CN$ ,  $-R^{11a}$ ,  $-OR^{11b}$ ,  $-N(R^{11c})R^{11d}$  и/или  $-C(O)N(R^{11e})R^{11f}$ ) или  $-O-C_{1-4}$  алкила (сам по себе необязательно замещенный одним или более, например одним, заместителем (-ями), выбранным (-ми) из фтора,  $-R^{11g}$ ,  $-OR^{11h}$  и/или  $-N(R^{11i})R^{11j}$ );

$R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$ ,  $R^{11d}$ ,  $R^{11e}$ ,  $R^{11f}$ ,  $R^{11g}$ ,  $R^{11h}$ ,  $R^{11i}$  и  $R^{11j}$  независимо представляют собой водород или  $C_{1-3}$  алкил (необязательно замещенный одним или более атомами фтора);

$R^{12a}$  и  $R^{12b}$  независимо представляют собой водород или  $C_{1-3}$  алкил; или  $R^{12a}$  и  $R^{12b}$  связаны друг с другом с образованием 3–6-членного кольца;

$R^{12c}$  и  $R^{12d}$  независимо представляют собой водород или  $C_{1-3}$  алкил; или  $R^{12c}$  и  $R^{12d}$  связаны вместе с образованием 3–6-членного кольца;

$Het^1$ ,  $Het^2$  и  $Het^3$  независимо представляют собой 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, предпочтительно выбранных из азота, кислорода и серы, необязательно замещенных одним или более заместителями, выбранными из галогена и  $C_{1-3}$  алкила (самого по себе необязательно замещенного одним или более атомами фтора),

или его фармацевтически приемлемая соль,

и такие соединения также могут упоминаться в настоящем документе как «соединения согласно настоящему изобретению».

Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислоты и соли присоединения основания. Такие соли могут быть получены обычными способами, например реакцией формы свободной кислоты или свободного основания соединения формулы I с одним или более эквивалентами подходящей кислоты или основания, 5  
необязательно в растворителе или в среде, в которой соль нерастворима, с последующим удалением указанного растворителя или указанной среды с использованием стандартных методик (например, под вакуумом, путем лиофилизации или фильтрации). Соли также можно получить путем обмена противоионов соединения по настоящему изобретению в форме соли с другим противоионом, 10  
например с использованием приемлемой ионообменной смолы.

Как упомянуто выше в настоящем документе, предполагается, что фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот содержат формы терапевтически активных нетоксичных солей присоединения кислот, которые могут быть образованы 15  
соединениями формулы (I). Эти фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот удобно получать путем обработки формы основания соответствующей кислотой. Подходящие кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как галогеноводородные кислоты, например хлористоводородную или бромистоводородную кислоту, серную, азотную, фосфорную и т. п. кислоты; или 20  
органические кислоты, такие как, например, уксусная, пропановая, гидроксиуксусная, молочная, пировиноградная, щавелевая (т. е. этандионовая), малоновая, янтарная (т. е. бутандионовая), малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, цикламовая, салициловая, п-аминосалициловая, памовая и подобные кислоты. 25

Для целей настоящего изобретения сольваты, пролекарства, N-оксиды и стереоизомеры соединений согласно настоящему изобретению также включены в объем настоящего изобретения.

30 Термин «пролекарство» соответствующего соединения согласно настоящему изобретению включает любое соединение, которое после перорального или парентерального введения метаболизируется *in vivo* с образованием этого соединения в экспериментально обнаруживаемом количестве и в течение предварительно заданного времени (например, в пределах интервала дозирования от 6 до 24 часов (т. е. от одного

до четырех раз в сутки)). Во избежание сомнений термин «парентеральное введение» включает все формы введения, отличные от перорального введения.

5 Пролекарства соединений согласно настоящему изобретению могут быть получены посредством изменения функциональных групп, присутствующих в соединении, таким образом, что модификации расщепляются *in vivo*, когда такое пролекарство вводят субъекту-млекопитающему. Модификации обычно достигаются путем синтеза исходного соединения с помощью заместителя пролекарства. Пролекарства включают в себя соединения согласно настоящему изобретению, в которых гидроксильная, amino, 10 сульфгидрильная, карбоксильная или карбонильная группа соединения согласно настоящему изобретению связана с любой группой, которая может быть отщеплена *in vivo* с получением свободной гидроксильной, amino, сульфгидрильной, карбоксильной или карбонильной группы соответственно.

15 Примеры пролекарств включают, без ограничений, сложные эфиры и карбаматы гидроксильных функциональных групп, сложноэфирные группы карбоксильных функциональных групп, N-ацильные производные и N-основания Манниха. Общую информацию о пролекарствах можно найти, например, в публикации Bundegaard, H. “Design of Prodrugs” p. 1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985).

20 Соединения согласно настоящему изобретению могут содержать двойные связи и могут существовать как *E*-(*entgegen*) и *Z*-(*zusammen*) геометрические изомеры относительно каждой отдельной двойной связи. Соединения согласно настоящему изобретению также могут охватывать позиционные изомеры. Все такие изомеры (например, если соединение по настоящему изобретению включает в себя двойную 25 связь или конденсированное кольцо, охватываются цис- и транс-формы) и их смеси включены в объем изобретения (например, отдельные позиционные изомеры и смеси позиционных изомеров могут быть включены в объем изобретения).

30 Соединения согласно настоящему изобретению также могут проявлять таутомерию. Все таутомерные формы (или таутомеры) и их смеси включены в объем настоящего изобретения. Термин «таутомер» или «таутомерная форма» относится к структурным изомерам различных энергий, которые могут быть взаимно преобразованы друг в друга через низкоэнергетический барьер. Например, протонные таутомеры (также известные



как прототропные таутомеры) включают взаимные превращения за счет миграции протона, например кето-енольная или имин-енаминовая изомеризации. Валентные таутомеры включают взаимные превращения за счет реорганизации некоторых связывающих электронов.

5

Соединения согласно настоящему изобретению могут также содержать один или более асимметричных атомов углерода и, следовательно, могут проявлять оптическую и/или диастереоизомерию. Диастереоизомеры могут быть разделены с использованием обычных методик, например хроматографии или фракционной кристаллизации.

10 Различные стереоизомеры могут быть выделены путем разделения рацемической или другой смеси соединений с использованием обычных методик, например фракционной кристаллизации или ВЭЖХ. В альтернативном варианте осуществления желаемые оптические изомеры могут быть получены посредством реакции соответствующих оптически активных исходных материалов в условиях, которые не вызывают  
15 рацемизации или эпимеризации (т. е. способа «хирального пула»), путем реакции соответствующего исходного материала с «хиральным вспомогательным элементом», который впоследствии может быть удален на подходящей стадии, посредством дериватизации (т. е. разделения, включая динамическое разделение), например, гомохиральной кислоты с последующим разделением диастереомерных производных  
20 обычными способами, такими как хроматография, или посредством реакции с соответствующим хиральным реагентом или хиральным катализатором в условиях, известных специалисту в данной области.

25 Все стереоизомеры (включая, без ограничений, диастереоизомеры, энантиомеры и атропоизомеры) и их смеси (например, рацемические смеси) включены в объем настоящего изобретения.

В структурах, показанных в настоящем документе, где стереохимия любого конкретного хирального атома не указана, все стереоизомеры рассматриваются и  
30 включены в качестве соединений согласно настоящему изобретению. Если стереохимия определяется сплошной или пунктирной линией, представляющей конкретную конфигурацию, то этот стереоизомер определен и задан таким образом.

Соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в несольватированных, а также сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п., и предполагается, что изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы.

5

Настоящее изобретение также охватывает изотопно-меченые соединения по настоящему изобретению, которые идентичны соединениям, перечисленным в настоящем документе, за исключением того факта, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе (или наиболее распространенных в природе). Все изотопы любого конкретного атома или элемента, как указано в настоящем документе, входят в объем соединений согласно настоящему изобретению. Примеры изотопов, которые могут входить в состав соединений согласно настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  и  $^{125}\text{I}$ . Определенные изотопно-меченые соединения согласно настоящему изобретению (например, соединения, меченные  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ ) используют в соединении и для анализов распределения субстрата в тканях. Изотопы трития ( $^3\text{H}$ ) и углерода-14 ( $^{14}\text{C}$ ) полезны вследствие простоты их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т. е.  $^2\text{H}$ , может обеспечивать определенные терапевтические преимущества в результате большей метаболической стабильности (например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение требований к дозировке) и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах. Позитрон-излучающие изотопы, такие как  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  и  $^{18}\text{F}$  используют для исследований с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для исследования степени занятости рецептора субстратом. Меченые изотопами соединения согласно настоящему изобретению могут по существу быть получены посредством следующих процедур, аналогичных описанным в описании/примерах ниже, путем замены изотопно-меченого реагента на неизотопно-меченый реагент.

15

10

20

25

30

Если не указано иное,  $\text{C}_{1-q}$  алкильные группы (где  $q$  представляет собой верхний предел диапазона), определенные в настоящем документе, могут представлять собой прямую цепь или, когда имеется достаточное количество (т. е. минимум два или три, в

зависимости от ситуации) атомов углерода, разветвленную цепь и/или являются циклическими (образуя таким образом  $C_{3-q}$ -циклоалкильную группу). Такие циклоалкильные группы могут быть моноциклическими или бициклическими и могут дополнительно быть мостиковыми. Кроме того, при наличии достаточного количества (например, не менее четырех) атомов углерода такие группы также могут быть частично циклическими. Такие алкильные группы также могут быть насыщенными или, при наличии достаточного количества (например, не менее двух) атомов углерода, ненасыщенными (образуя, например,  $c_{2-q}$  алкенильную или  $C_{2-q}$  алкинильную группу). Аналогичным образом  $C_{1-q}$  алкиленовые группы представляют собой  $C_{1-q}$  алкильные линкерные группы, т. е.  $-CH_2-$  ( $C_1$  алкилен или метилен),  $-CH_2CH_2-$  и т. д. в соответствии с количеством «q» атомов углерода.

$C_{3-q}$  циклоалкильные группы (где q — верхний предел диапазона), которые могут быть конкретно упомянуты, могут представлять собой моноциклические или бициклические алкильные группы, циклоалкильные группы которых могут быть дополнительно мостиковыми (образуя, например, конденсированные кольцевые системы, такие как три конденсированные циклоалкильные группы). Такие циклоалкильные группы могут быть насыщенными или ненасыщенными, содержащими одну или более двойных связей (образующих, например, циклоалкенильную группу). Заместители могут быть присоединены в любой точке циклоалкильной группы. Кроме того, при наличии в достаточном количестве (например, не менее четырех) такие циклоалкильные группы также могут быть частично циклическими.

Термин «галоген» при использовании в настоящем документе предпочтительно включает фтор, хлор, бром и йод.

Гетероциклические группы, упомянутые в данном документе, могут включать ароматические или неароматические гетероциклические группы и, следовательно, включать гетероциклоалкил и гетероарил. В равной степени «ароматические или неароматические 5- или 6-членные кольца» могут представлять собой гетероциклические группы (а также карбоциклические группы), которые имеют 5 или 6 членов в кольце.

Гетероциклоалкильные группы, которые могут быть упомянуты, включают неароматические моноциклические и бициклические гетероциклоалкильные группы, в которых по меньшей мере один (например, от одного до четырех) из атомов в кольцевой системе отличается от углерода (т. е. является гетероатомом), и при этом общее количество атомов в кольцевой системе составляет от 3 до 20 (например, от трех до десяти, например от 3 до 8, например от 5 до 8). Такие гетероциклоалкильные группы также могут быть мостиковыми. Кроме того, такие гетероциклоалкильные группы могут быть насыщенными или ненасыщенными, содержащими одну или более двойных и/или тройных связей, образуя, например,  $C_{2-q}$ -гетероциклоалкенильную (где  $q$  представляет собой верхний предел диапазона) группу.  $C_{2-q}$ -гетероциклоалкильные группы, которые могут быть упомянуты, включают 7-азабицикло[2.2.1]гептанил, 6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 6-азабицикло[3.2.1]-октанил, 8-азабицикло[3.2.1]октанил, азиридинил, азетидинил, дигидропиранил, дигидропиридил, дигидропирролил (включая 2,5-дигидропирролил), диоксоланил (включая 1,3-диоксоланил), диоксанил (включая 1,3-диоксанил и 1,4-диоксанил), дитианил (включая 1,4-дитианил), дитиоланил (включая 1,3-дитиоланил), имидазолидинил, имидазолинил, морфолинил, 7-оксабицикло[2.2.1]гептанил, 6-оксабицикло-[3.2.1]октанил, оксетанил, оксиранил, пиперазинил, пиперидинил, неароматический пиранил, пиразолидинил, пирролидинонил, пирролидинил, пирролинил, хинуклидинил, сульфоланил, 3-сульфоленил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиридил (например, 1,2,3,4-тетрагидропиридил и 1,2,3,6-тетрагидропиридил), тиетанил, тииранил, тиоланил, тиоморфолинил, тритианил (включая 1,3,5-тритианил), тропанил и т. п. Заместители в гетероциклоалкильных группах могут, при необходимости, находиться на любом атоме в кольцевой системе, включая гетероатом. Точкой присоединения гетероциклоалкильных групп может быть любой атом в кольцевой системе, включая (при необходимости) гетероатом (такой как атом азота), или атом на любом конденсированном карбоциклическом кольце, которое может присутствовать в составе кольцевой системы. Гетероциклоалкильные группы также могут находиться в  $N$ - или  $S$ -окисленной форме. Гетероциклоалкил, упомянутый в данном документе, может быть определен как специфически моноциклический или бициклический.

Ароматические группы могут представлять собой арил или гетероарил. Арильные группы, которые могут быть упомянуты, включают  $C_{6-20}$ , например  $C_{6-12}$  (например,  $C_{6-10}$ ) арильные группы. Такие группы могут быть моноциклическими, бициклическими

или трициклическими и имеют от 6 до 12 (например, 6 и 10) кольцевых атомов углерода, в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. C<sub>6-10</sub> арильные группы включают фенил, нафтил и т. п., такие как 1,2,3,4-тетрагидронафтил. Точкой присоединения арильных групп может быть любой атом кольцевой системы.

5 Например, если арильная группа является полициклической, точкой присоединения может быть атом, включая атом неароматического кольца. Однако, если арильные группы являются полициклическими (например, бициклическими или трициклическими), они предпочтительно связаны с остальной частью молекулы через ароматическое кольцо. Наиболее предпочтительными арильными группами, которые

10 могут быть упомянуты в данном документе, являются «фенильные».

Если не указано иное, «гетероарил» при использовании в настоящем документе относится к ароматической группе, содержащей один или более гетероатомов (например, от одного до четырех гетероатомов), предпочтительно выбранных из N, O и

15 S. Гетероарильные группы включают те, которые имеют от 5 до 20 членов (например, от 5 до 10) и могут быть моноциклическими, бициклическими или трициклическими при условии, что по меньшей мере одно из колец является ароматическим (таким образом формируя, например, моно-, би- или трициклическую гетероароматическую группу). Если гетероарильная группа является полициклической, точкой

20 присоединения может быть любой атом, включая атом неароматического кольца. Однако, если гетероарильные группы являются полициклическими (например, бициклическими или трициклическими), они предпочтительно связаны с остальной частью молекулы через ароматическое кольцо. Гетероарильные группы, которые могут быть упомянуты, включают 3,4-дигидро-1*H*-изохинолинил, 1,3-дигидроизоиндолил,

25 1,3-дигидроизоиндолил (например, 3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил, 1,3-дигидроизоиндол-2-ил, 1,3 -дигидроизоиндол-2-ил; т. е. гетероарильные группы, которые связаны через неароматическое кольцо) или предпочтительно акридинил, бензимидазолил, бензодиоксанил, бензодиоксепинил, бензодиоксолил (включая 1,3-бензодиоксолил), бензофуранил, бензофуразанил, бензотиадиазолил (включая 2,1,3-

30 бензотиадиазолил), бензотиазолил, бензоксадиазолил (включая 2,1,3-бензоксадиазолил), бензоксазинил (включая 3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазинил), бензоксазолил, бензоморфолинил, бензоселенадиазолил (включая 2,1,3-бензоселенадиазолил), бензотиенил, карбазолил, хроманил, циннолинил, фуранил, имидазолил, имидазо[1,2-*a*]пиридил, индазолил, индолинил, индолил,

изобензофуранил, изохроманил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изотioxроманил, изоксазолил, нафтиридирил (включая 1,6-нафтиридирил или предпочтительно 1,5-нафтиридирил и 1,8-нафтиридирил), оксадиазолил (включая 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил и 1,3,4-оксадиазолил), оксазолил, феназинил, фенотиазинил, фталазинил, птеридинил, пуририл, пиранил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, хинолизинил, хиноксалинил, тетрагидроизохинолинил (включая 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил и 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинил), тетрагидрохинолинил (включая 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил и 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил), тетразолил, тиadiaзолил (включая 1,2,3-тиadiaзолил, 1,2,4-тиadiaзолил и 1,3,4-тиadiaзолил), тиазолил, тиохроманил, тиофенетил, тиенил, триазолил (включая 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил и 1,3,4-триазолил) и т. п. Заместители в гетероарильных группах могут, при необходимости, находиться на любом атоме в системе колец, включая гетероатом. Точкой присоединения гетероарильных групп может быть любой атом в кольцевой системе, включая (при необходимости) гетероатом (такой как атом азота), или атом на любом конденсированном карбоциклическом кольце, который может присутствовать в составе кольцевой системы. Гетероарильные группы также могут находиться в *N*- или *S*- окисленной форме. Гетероарильные группы, упомянутые в данном документе, могут быть определены как специфически моноциклические или бициклические. Если гетероарильные группы представляют собой полициклические группы, в которых присутствует неароматическое кольцо, то это неароматическое кольцо может быть замещено одной или более =O-группой. Большинство предпочтительных гетероарильных групп, которые могут быть упомянуты в данном документе, представляют собой 5- или 6-членные ароматические группы, содержащие 1, 2 или 3 гетероатома (например, предпочтительно выбранные из азота, кислорода и серы).

Может быть конкретно указано, что гетероарильная группа является моноциклической или бициклической. В случае, когда указано, что гетероарил является бициклическим, он может состоять из пяти-, шести- или семичленного моноциклического кольца (например, моноциклического гетероарильного кольца), конденсированного с другим пяти-, шести- или семичленным кольцом (например, моноциклическим арильным или гетероарильным кольцом).

Гетероатомы, которые могут быть упомянуты, включают фосфор, кремний, бор и предпочтительно кислород, азот и серу.

5 Если в настоящем документе упоминаются «ароматические» группы, они могут быть арильными или гетероарильными. Если в настоящем документе упоминаются «ароматические линкерные группы», они могут быть арильными или гетероарильными, как определено в настоящем документе, предпочтительно моноциклическими (но могут быть полициклическими) и могут быть присоединены к остальной части молекулы посредством любых возможных атомов этой линкерной группы. Однако если речь идет о карбоциклических ароматических линкерных группах, то такие ароматические группы могут не содержать гетероатома, т. е. могут быть арильными (но не гетероарильными).

15 Во избежание сомнений, где указано, что группа может быть замещена одним или более заместителями (например, выбранными из  $C_{1-6}$  алкила), эти заместители (например, алкильные группы) не зависят друг от друга. Таким образом, такие группы могут быть замещены одним и тем же заместителем (например, одним и тем же алкильным заместителем) или разными (например, алкильными) заместителями.

20 Все отдельные признаки (например, предпочтительные признаки), упомянутые в настоящем документе, могут быть взяты в отдельности или в комбинации с любым другим признаком (включая предпочтительный признак), упомянутым в настоящем документе (следовательно, предпочтительные признаки могут быть взяты в сочетании с другими предпочтительными признаками или независимо от них).

25 Как понятно квалифицированному специалисту, соединения согласно настоящему изобретению, которые являются объектом данного изобретения, включают те, которые являются стабильными. То есть соединения согласно настоящему изобретению включают соединения, которые являются достаточно устойчивыми для того, чтобы выдерживать выделение, например, из реакционной смеси, до приемлемой степени чистоты.

Изобретение можно описать в нескольких вариантах осуществления изобретения следующим образом:

$R^2$  представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена;

$R^3$  представляет собой заместитель, выбранный из H, F и  $-C_{1-2}$  алкила;

$R^4$  представляет собой H,  $-R^{8a}$ ,  $-C(=O)-R^{8b}$  или  $-SO_2-R^9$ ;

5  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо представляют собой водород или  $-C_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена (например, F) и  $-O-CH_3$ ;

$R^{8a}$  представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена,  $-OC_{1-3}$  алкила и  $-CN$ ;

10  $R^{8b}$  представляет собой  $-C_{1-3}$  алкил (необязательно замещенный одним или более атомами фтора);

$R^9$  представляет собой  $-N(R^{6c})R^{6d}$  или  $-C_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена (например, F) и  $-O-CH_3$ ;

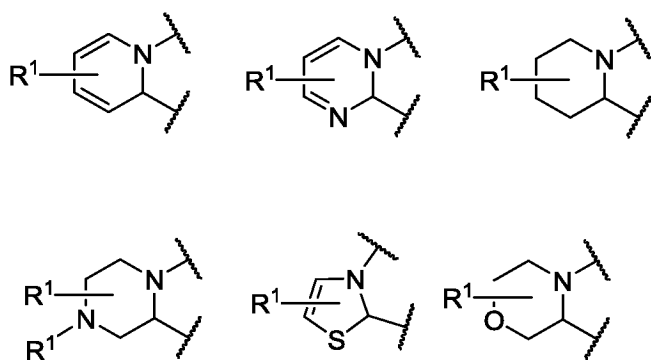
15  $R^{6c}$  и  $R^{6d}$  независимо представляют собой H,  $C_{1-6}$  алкил или  $R^{6c}$  и  $R^{6d}$  связаны друг с другом с образованием 3–6-членного кольца;

$R^{10a}$  и  $R^{10b}$  независимо представляют собой H, галоген или  $C_{1-4}$  алкил;

$R^{12a}$  и  $R^{12b}$  независимо представляют собой водород или  $C_{1-2}$  алкил; или  $R^{12a}$  и  $R^{12b}$  связаны вместе с образованием 3-членного кольца; и/или

20  $R^{12c}$  и  $R^{12d}$  независимо представляют собой водород или  $C_{1-2}$  алкил; или  $R^{12c}$  и  $R^{12d}$  связаны вместе с образованием 3-членного.

В одном варианте осуществления кольцо А представлено следующим образом:

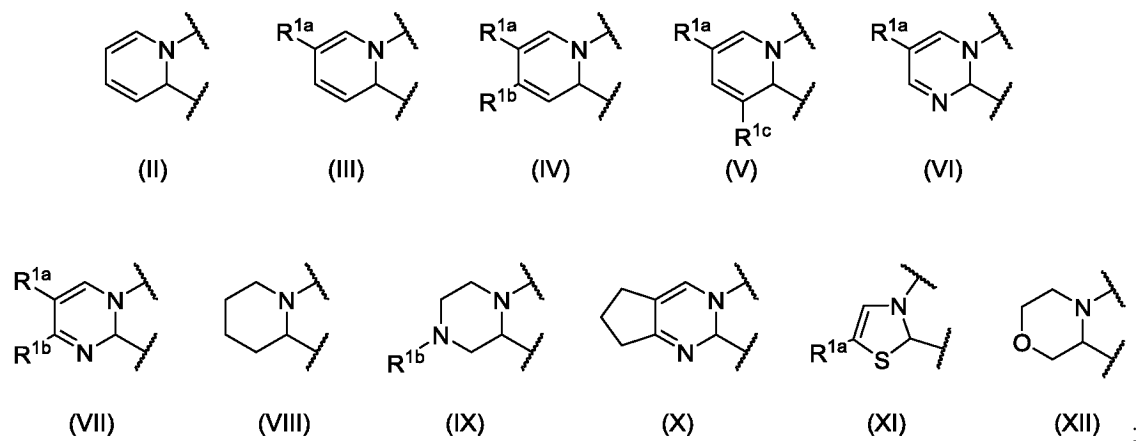


25

где  $R^1$  представляет собой один или более необязательных заместителей, как описано выше (и выбирается независимо).

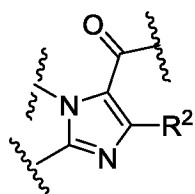


В другом варианте осуществления кольцо А представлено следующим образом:

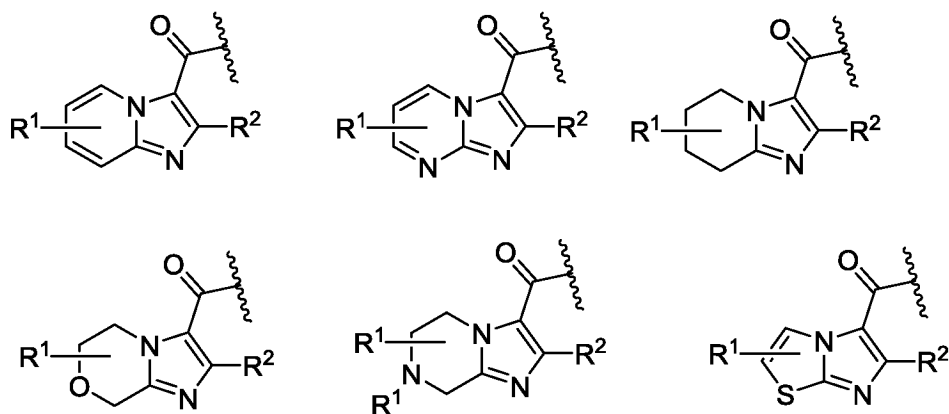


- 5 где  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  и  $R^{1c}$  представляет собой один или более  $R^1$  необязательных заместителей, выбранных независимо (и как описано выше).

- В одном варианте осуществления кольцо В представляет собой 5-членное кольцо, содержащее два атома азота, и в конкретном варианте осуществления кольцо В
- 10 представляет собой следующее:

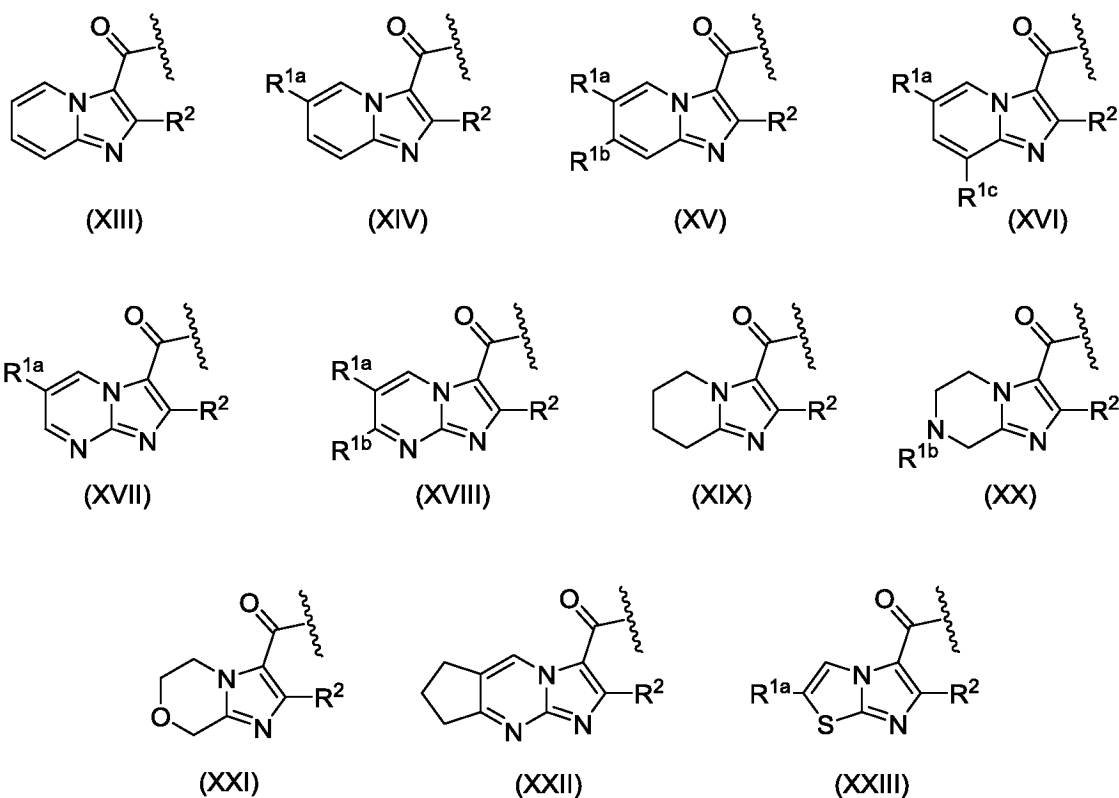


- В одном варианте осуществления объединенная кольцевая система, т. е. кольцо А и
- 15 кольцо В, может быть представлена следующим образом:



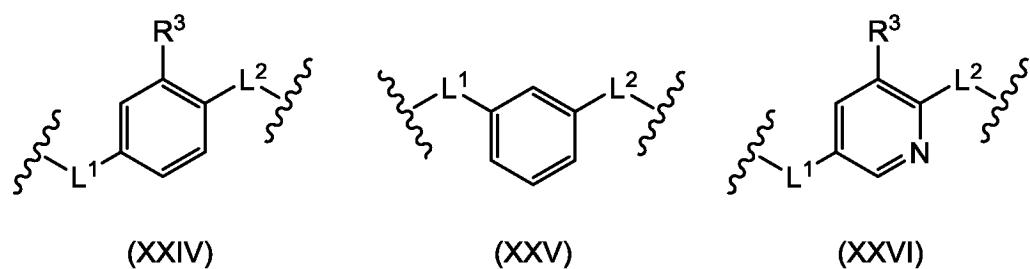
где  $R^1$  представляет собой один или более необязательных заместителей, как описано выше (и выбирается независимо).

- 5 В другом варианте осуществления объединенная кольцевая система, т. е. кольцо А и кольцо В, может быть представлена следующим образом:

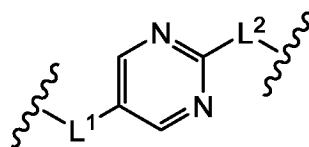


- 10 где  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  и  $R^{1c}$  по п. 1 представляют собой один или более необязательных заместителей  $R^1$ , выбранных независимо друг от друга.

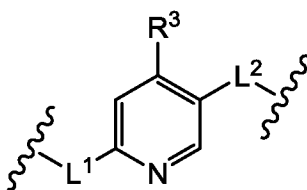
В одном варианте осуществления кольцо С представлено следующим образом:



В одном варианте осуществления кольцо С может также представлять собой:



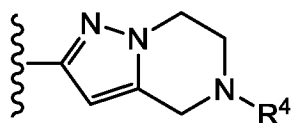
(XXIVA)



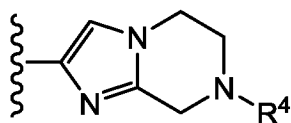
(XXIVB)

В одном варианте осуществления кольцо С может быть необязательно замещено, например,  $R^{10a}$  и/или  $R^3$  (как определено в настоящем документе). Например,  $R^{10a}$  и/или  $R^3$  может представлять собой галоген (например, фтор) или  $C_{1-4}$  (например,  $C_{1-2}$ ) алкил (такой как метил). В этом отношении дается ссылка на альтернативные варианты осуществления, в которых  $R^3$  и  $R^{10a}$  может быть, как определено выше (например, H, F и т. д.).

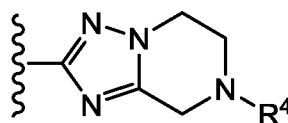
10 В одном варианте осуществления кольцо D представлено следующим образом:



(XXVII)



(XXVIII)



(XXIX)

15 В одном варианте осуществления кольцо D (такое как (XXVII), (XXVIII) и (XXIX), описанные выше) может быть замещено, например,  $R^{10b}$ , в котором  $R^{10b}$  представляет собой определенный в настоящем документе (и, например, в частности, может представлять собой  $C_{1-4}$  алкил, такой как  $C_{1-2}$  алкил, например метил).

20 В одном варианте осуществления  $L^1$  представляет собой линкерную группу, выбранную из:  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-C(R^{12a})(R^{12b})-$ , и причем  $R^{12a}$  и  $R^{12b}$  каждый независимо представляют собой  $-CH_3$  или связаны вместе с образованием 3-членного кольца.

25 В одном варианте осуществления  $L^2$  представляет собой линкерную группу, выбранную из: прямой связи,  $-CH_2-$ , 4-, или 5-, или 6-членного неароматического кольца, необязательно содержащего один или два атома азота.

В одном варианте осуществления  $R^1$  (включая  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  и/или  $R^{1c}$ ) не присутствует или не представляет собой необязательный заместитель, как определено в настоящем документе (например, представляет собой галоген, например хлор, или  $C_{1-4}$  алкил, такой как метил или этил).

В одном варианте осуществления соединения согласно настоящему изобретению включают те, в которых:

$R^1$  представляет собой один или более заместителей, выбранных из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $-OC_{1-4}$  алкила,  $-N(R^{6a})R^{6b}$ ; или любые две группы  $R^1$  могут быть взяты вместе (при присоединении к соседним атомам кольца А) с образованием 5- или 6-членного кольца, необязательно содержащего один или два гетероатома, и указанное кольцо необязательно замещено одним или двумя  $C_{1-3}$  алкильными заместителями, и/или  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  независимо представляют собой водород или  $C_{1-3}$  алкил.

В другом варианте осуществления соединения согласно настоящему изобретению включают те, в которых:

$R^1$  представляет собой один или более заместителей, выбранных из галогена (например, фтора или хлора),  $C_{1-4}$  алкила (который может быть неразветвленным, образуя, например, метил или изопропил, или циклическим, образуя, например, циклопропил),  $-OC_{1-2}$  алкила (образуя таким образом, например, группу  $-OCH_3$ ),  $-NH_2$ ,  $-N(H)(C_{1-2}$  алкил) (образуя таким образом, например, группу  $NHCH_3$ ) или две группы  $R^1$  могут быть смежными друг с другом и могут быть связаны с образованием 5- или 6-членного кольца, необязательно содержащего один или два (например, один) гетероатом (-а) (образуя таким образом, например, циклопентильный фрагмент или тетрагидропиранильный фрагмент).

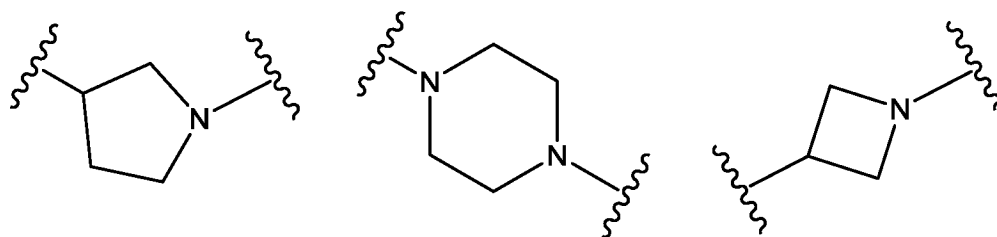
В одном варианте осуществления соединения согласно настоящему изобретению включают те, в которых:

$R^2$  представляет собой  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный одним или более атомами фтора, таким образом формируя, например,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , циклопропил,  $-CHF_2$  или  $CF_3$ ; и/или

$L^1$  представляет собой  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-C(-CH_2-CH_2)-$  или  $-C(CH_2)_2-$  (и в конкретном варианте осуществления  $L^1$  представляет собой  $-CH_2-$ ).

В одном варианте осуществления  $X^1$  представляет  $=C(R)^{10a}$ - (в котором  $R^{10a}$  представляет собой H), причем в другом варианте осуществления  $X^1$  представляет собой  $=N$ -. В одном варианте осуществления  $R^3$  представляет собой H и в другом варианте осуществления  $R^3$  представляет собой фтор.

В одном варианте осуществления  $L^2$  представляет собой прямую связь (т. е. не присутствует) или представляет собой линкерную группу, выбранную из  $-CH_2-$ , и 4–6-членную гетероциклоалкильную группу, содержащую один или два гетероатома, таким образом образуя, например, азетидинильную линкерную группу, пирролидинильную линкерную группу или пиперазинильную линкерную группу; следовательно, линкерные группы, когда циклические группы могут представлять собой:



В одном варианте осуществления или в нескольких вариантах осуществления:  
 $R^4$  представляет собой H,  $-R^{8a}$ ,  $-C(=O)-R^{8b}$  или  $-SO_2-R^9$ ;  
 $R^{8a}$  представляет собой  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный одним или двумя (например, одним) заместителем (-ями), выбранным (-и) из  $-OC_{1-2}$  алкила и  $-CN$  (таким образом образуя, например, незамещенный метил или  $-CH_2-CH_2-OCH_3$  или группу  $-CH_2-CH_2-CN$ );  
 $R^{8b}$  представляет собой  $C_{1-3}$  алкил (например, метил);  
 $R^9$  представляет собой  $-N(R^{6c})R^{6d}$  или  $-C_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный одним или более атомами фтора; и/или  
 $R^{6c}$  и  $R^{6d}$  независимо представляют собой  $C_{1-3}$  алкил (например, метил) или соединены вместе с образованием 3–6-членного кольца (например, 5-членного пирролидинильного кольца).

В конкретном варианте осуществления  $R^4$  представляет собой  $-SO_2-R^9$ . В дополнительном варианте осуществления, когда  $R^4$  представляет собой  $-SO_2-R^9$ , тогда

R<sup>9</sup> представляет собой C<sub>1-2</sub> алкил, необязательно замещенный одним или более атомами фтора. В конкретном варианте осуществления R<sup>4</sup> представляет собой -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

5

## ФАРМАКОЛОГИЯ

Неожиданно было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению оказались пригодными для лечения бактериальной инфекции, включая микобактериальную инфекцию, в частности заболеваний, вызываемых патогенными микобактериями, такими как *Mycobacterium tuberculosis* (включая латентную и лекарственно-устойчивую форму). Таким образом, настоящее изобретение также относится к соединениям согласно настоящему изобретению, определенным выше, для использования в качестве лекарственного средства, в частности, для использования в качестве лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции, включая микобактериальную инфекцию.

15

Такие соединения согласно настоящему изобретению могут действовать, мешая активности АТФ-синтазы *M. tuberculosis*, причем основным механизмом действия является ингибирование активности цитохрома *bc*<sub>1</sub>. Цитохром *bc*<sub>1</sub> — важный компонент цепи переноса электронов, необходимый для синтеза АТФ.

20

Кроме того, настоящее изобретение относится к использованию соединения согласно настоящему изобретению, а также любой из фармацевтических композиций, описанных далее в настоящем документе, для изготовления лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции, включая микобактериальную инфекцию.

25

Соответственно, в другом аспекте в изобретении предложен способ лечения пациента, страдающего от бактериальной инфекции или подверженного риску возникновения бактериальной инфекции, включая микобактериальную инфекцию, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции в соответствии с изобретением.

30

Соединения согласно настоящему изобретению также проявляют активность против устойчивых штаммов бактерий.

Во всех случаях, когда в настоящем документе или в дальнейшем указывается, что соединения могут лечить бактериальную инфекцию, имеется в виду, что соединения могут лечить инфекцию, вызванную одним или более штаммами бактерий.

5

Изобретение также относится к композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть включены в состав различных фармацевтических форм для введения. В качестве соответствующих композиций могут использоваться все композиции, обычно используемые для системного введения лекарственных средств. Для получения фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению эффективное количество конкретного соединения, необязательно в дополнительной солевой форме, в качестве активного ингредиента объединяют в первоначальной смеси с фармацевтически приемлемым носителем, который может принимать широкий спектр форм в зависимости от формы препарата, требуемой для введения. Эти фармацевтические композиции желательны представлены в виде единой дозированной формы, приемлемой, предпочтительно, для введения перорально или путем парентеральной инъекции. Например, при приготовлении композиции в виде пероральной лекарственной дозированной формы можно использовать любую из обычных фармацевтических сред, такую как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т. п. в случае пероральных жидких препаратов, таких как суспензии, сиропы, эликсиры, эмульсии и растворы; или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, разбавители, смазочные средства, связующие вещества, средства для улучшения распадаемости и т. п. в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Благодаря простоте введения таблетки и капсулы представляют собой пероральные дозированные стандартные формы, обладающие наибольшими преимуществами, и в этом случае в них, очевидно, используют твердые фармацевтические носители. Для парентеральных композиций носитель обычно содержит стерильную воду, по меньшей мере большую часть, хотя могут быть включены и другие ингредиенты, например, для улучшения растворимости. Например, можно получить инъекционные растворы, в которых носитель содержит солевой раствор, раствор глюкозы или смесь солевого раствора и раствора глюкозы. Кроме того, можно получать суспензии для инъекций, и в этом случае можно использовать соответствующие жидкие носители, суспендирующие

30

агенты и т. п. Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для превращения непосредственно перед использованием в препараты в жидкой форме.

5 В зависимости от способа введения фармацевтическая композиция предпочтительно будет содержать от 0,05 до 99% масс., более предпочтительно от 0,1 до 70% масс., еще более предпочтительно от 0,1 до 50% масс., активного (-ых) ингредиента (-ов) и от 1 до 99,95% масс., более предпочтительно от 30 до 99,9% масс., еще более предпочтительно от 50 до 99,9% масс., фармацевтически приемлемого носителя, причем все процентные значения основаны на общей массе композиции.

10

Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать различные другие ингредиенты, известные в данной области, например смазочное средство, стабилизирующий агент, буферный агент, эмульгирующий агент, агент, регулирующий вязкость, поверхностно-активное вещество, консервант, ароматизатор или краситель.

15

Особенно предпочтительно получить вышеупомянутые фармацевтические композиции в единичной дозированной форме для простоты введения и однородности дозировки.

Единичная лекарственная форма, используемая в данном документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз, каждая  
20 единица содержит заранее определенное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Примерами таких стандартных лекарственных форм являются таблетки (включая таблетки с насечками или таблетки с покрытием), капсулы, пилюли, пакетики с порошком, облатки, суппозитории, растворы  
25 или суспензии для инъекций и т.п., а также их отдельные множества.

Суточная дозировка соединения в соответствии с изобретением будет, безусловно, варьироваться в зависимости от используемого соединения, способа введения, требуемого лечения и указанного микобактериального заболевания. Однако в целом  
удовлетворительные результаты будут получены при введении соединения в  
30 соответствии с изобретением в суточной дозировке, не превышающей 1 грамм, например в диапазоне от 10 до 50 мг/кг массы тела.

Учитывая тот факт, что соединения формулы (Ia) или формулы (Ib) активны в отношении бактериальных инфекций, настоящие соединения можно комбинировать с



другими антибактериальными агентами для эффективной борьбы с бактериальными инфекциями.

5 Таким образом, настоящее изобретение также относится к комбинации (а) соединения согласно настоящему изобретению и (b) одного или более других антибактериальных агентов.

10 Настоящее изобретение также относится к комбинации (а) соединения согласно настоящему изобретению и (b) одного или более других антибактериальных агентов для использования в качестве лекарственного средства.

15 Настоящее изобретение также относится к применению комбинации или фармацевтической композиции, определенной непосредственно выше, для лечения бактериальной инфекции.

20 Настоящее изобретение также включает фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемый носитель и, в качестве активного ингредиента, терапевтически эффективное количество (а) соединения согласно настоящему изобретению и (b) один или более других антибактериальных агентов.

25 Массовое соотношение (а) соединения согласно настоящему изобретению и (b) другого (-их) антибактериального (-их) агента (-ов) при введении в виде комбинации может быть определено специалистом в данной области. Как хорошо известно специалистам в данной области, указанное соотношение и точная дозировка и частота введения зависят от конкретного соединения в соответствии с изобретением и  
30 другого (-их) используемого (-ых) антибактериального (-ых) агента (-ов), конкретного подлежащего лечению состояния, степени тяжести подлежащего лечению состояния, возраста, веса, пола, режима питания, времени введения и общего физического состояния конкретного пациента, пути введения, а также от других лекарственных средств, которые субъект может принимать. Кроме того, очевидно, что эффективное суточное количество можно уменьшать или увеличивать в зависимости от реакции субъекта, получающего лечение, и/или от оценки врача, назначающего соединение согласно настоящему изобретению. Конкретное массовое соотношение для настоящего соединения согласно изобретению и другого антибактериального агента может

находиться в диапазоне от 1/10 до 10/1, более конкретно от 1/5 до 5/1, еще более конкретно от 1/3 до 3/1.

Соединения согласно настоящему изобретению и один или более других  
5 антибактериальных агентов могут быть объединены в одном препарате или могут быть составлены в виде отдельных препаратов, чтобы их можно было вводить одновременно, отдельно или последовательно. Таким образом, настоящее изобретение также относится к препарату, содержащему (а) соединение согласно настоящему изобретению и (b) один или более других антибактериальных агентов в виде  
10 комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного использования при лечении бактериальной инфекции.

Другие антибактериальные агенты, которые можно комбинировать с соединениями согласно настоящему изобретению, представляют собой, например, антибактериальные  
15 агенты, известные в данной области. Например, соединения согласно настоящему изобретению можно комбинировать с антибактериальными агентами, которые, как известно, нарушают дыхательную цепочку *Mycobacterium tuberculosis*, включая, например, прямые ингибиторы АТФ-синтазы (например, бедаквилин, бедаквелин фумарат или любые другие соединения, которые могут быть раскрыты в  
20 предшествующем уровне техники, например соединения, раскрытые в WO2004/011436), ингибиторы *ndh2* (например, клофазимин) и ингибиторы цитохрома *bd*. Дополнительными микобактериальными агентами, которые можно комбинировать с соединениями согласно настоящему изобретению, являются, например, рифампицин (= рифампин); изониазид; пипразинамид; амикацин; этионамид; этамбутол;  
25 стрептомицин; пара-аминосалициловая кислота; циклосерин; капреомицин; канамицин; тиацетазон; РА-824; деламанид; хинолоны/фторхинолоны, такие как, например, моксифлоксацин, гатифлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, спарфлоксацин; макролиды, такие как, например, кларитромицин, амоксициллин с клаваулановой кислотой; рифамицин; рифабутин; рифапентин; а также другие, которые  
30 разрабатываются в настоящее время (но еще не появились на рынке; см., например <http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php>).

Соединения согласно настоящему изобретению (включая формы и композиции/комбинации, содержащие соединения согласно настоящему изобретению)

могут обладать тем преимуществом, что они могут быть более эффективными, менее токсичными, иметь более длительное действие, быть более сильными, вызывать меньше побочных эффектов, легче всасываться, и/или иметь лучший фармакокинетический профиль (например, более высокую биодоступность при пероральном приеме и/или более низкий клиренс), и/или иметь другие полезные фармакологические, физические или химические свойства по сравнению с соединениями, известными из предшествующего уровня техники, независимо от того, применяют ли их по указанным выше показаниям или иным образом. Например, преимущества соединений согласно настоящему изобретению могут быть связаны с: меньшей кардиотоксичностью; отсутствием образования реактивных метаболитов (например, способных вызывать токсичность, например генотоксичность); отсутствием образования деградантов (например, нежелательных или способных вызывать нежелательные побочные эффекты); и/или более быстрой пероральной абсорбцией и улучшенной биодоступностью.

15

## ОБЩИЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ

Соединения согласно настоящему изобретению по существу могут быть получены посредством последовательности стадий, каждая из которых может быть известна специалисту в данной области или описана в настоящем документе.

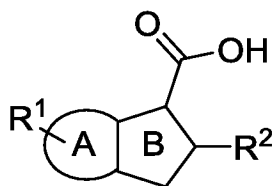
20

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Соединения формулы I могут быть получены в соответствии с методиками, используемыми в приводимых далее примерах (и эти способы известны специалистам в данной области), как, например, с использованием следующих методик.

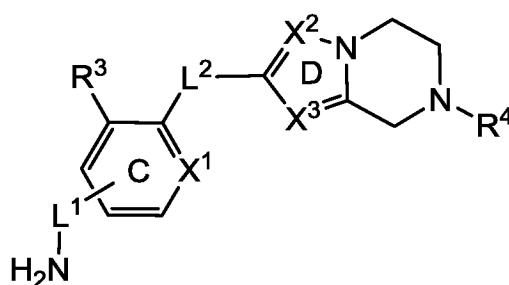
25 Соединения формулы (I) могут быть получены посредством:

(i) реакции соединения формулы (XXX),



(XXX)

где целые части определены выше, с соединением формулы (XXXI),



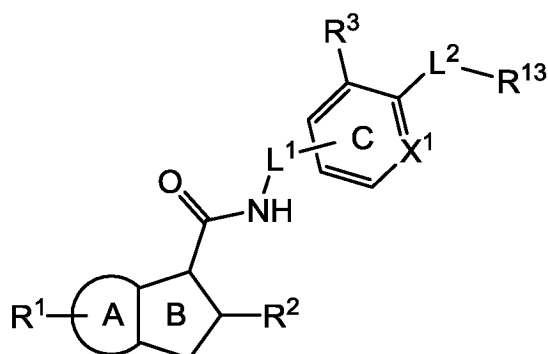
(XXXI)

где целые части соответствуют вышеприведенным определениям, причем реакцию можно проводить в присутствии подходящего связующего реагента, например, выбранного из диизопропилэтиламина (DIPEA), 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид гексафторфосфата (HATU), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (EDCI), 1-гидроксибензотриазола (HOBT), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторбората (TBTU) или их комбинации, в подходящих условиях, таких как описано в примерах ниже; например, в присутствии подходящего связующего реагента (например, 1,1'-карбонилдиимидазола, N,N'-дициклогексилкарбодиимида, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (или его гидрохлорида) или N,N'-дисукцинимидилкарбоната), необязательно в присутствии подходящего основания (например, гидроксида натрия, бикарбоната натрия, карбоната калия, пиридина, триэтиламина, диметиламинопиридина, диизопропиламина, гидроксида натрия, трет-бутоксид калия и/или диизопропиламина лития (или их вариантов) и соответствующего растворителя (например, тетрагидрофурана, пиридина, толуола, дихлорметана, хлороформа, ацетонитрила, диметилформамида, трифторметилбензола, диоксана или триэтиламина). В

альтернативном варианте группа карбоновой кислоты соединения формулы (XIV) может быть сначала преобразована в стандартных условиях в соответствующий ацилхлорид (например, в присутствии  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{SOCl}_2$  или оксалилхлорида), который затем вступает в реакцию с соединением формулы (XV), например, в

5

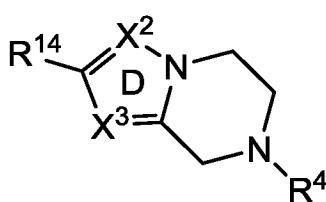
(ii) связывания соединения формулы (XXXII),



(XXXII)

где целые части соответствуют вышеприведенным определениям, а  $\text{R}^{13}$  представляет собой подходящую группу, например подходящую замещаемую группу, такую как хлор-, бром-, йод- или сульфонатную группу (например, тип группы, которая может быть развернута для связывания), с соединением формулы (XXXIII),

10



(XXXIII)

15 где  $\text{R}^4$  соответствует вышеприведенному определению, а  $\text{R}^{14}$  представляет собой подходящую группу, например подходящую замещаемую группу в стандартных условиях, например, необязательно в присутствии подходящего металлического катализатора (или его соли или комплекса), такого как  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Cu}$ ,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{NiCl}_2$  или подобного, с необязательной добавкой, такой как  $\text{Ph}_3\text{P}$ , X-phos

20 или подобной, в присутствии подходящего основания (например,  $t\text{-BuONa}$  или

подобного) в подходящем растворителе (например, в диоксане или подобном) в условиях реакции, известных специалистам в данной области.

Специалистам в данной области будет понятно, что некоторые соединения формулы (I) могут быть преобразованы в другие соединения формулы (I).

5

Очевидно, что в вышеприведенной и следующих реакциях продукты реакции могут быть выделены из реакционной среды и при необходимости дополнительно очищены в соответствии с методиками, общеизвестными в данной области, такими как экстракция, кристаллизация и хроматография. Кроме того, очевидно, что продукты реакции, которые существуют в более чем одной энантиомерной форме, могут быть выделены из их смеси известными методиками, в частности препаративной хроматографией, такой как препаративная ВЭЖХ, хиральная хроматография. Отдельные диастереоизомеры или отдельные энантиомеры также могут быть получены посредством сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ).

10

15

Исходные материалы и промежуточные соединения представляют собой соединения, которые либо имеются в продаже, либо могут быть получены в соответствии с обычными процедурами реакции, общеизвестными в данной области.

20

## Примеры

### 1. Общая информация

#### **Точки плавления**

25

Точки плавления (Тпл) регистрировали с помощью дифференциального сканирующего калориметра DSC 1 Mettler Toledo. Точки плавления измеряли с градиентом температуры 10 °С в мин от 25 до 350 °С. Значения представляют собой пиковые значения. Если не указано иное, то используется данный метод.

30

Альтернативный способ — с открытыми капиллярными трубками на приборе Mettler Toledo MP50, который может быть обозначен как «МТ». С помощью этого способа точки плавления измеряют с температурным градиентом 10 °С/мин. Максимальная

температура составляет 300 °С. Данные точки плавления считывают с цифрового дисплея и проверяют с помощью системы видеозаписи.

### **<sup>1</sup>H ЯМР**

5 Спектры <sup>1</sup>H ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker Avance DRX 400 или Bruker Avance III 400 с внутренней блокировкой дейтерия, оснащенном обратной двухрезонансной зондирующей головкой (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, SEI) с градиентами z, работающей на частоте 400 МГц для протонов и 100 МГц для углерода, и на спектрометре Bruker Avance 500 МГц, оснащенном зондирующей головкой Bruker 5mm BBFO с  
10 градиентами z, работающей на частоте 500 МГц для протонов и 125 МГц для углерода. Спектры ЯМР регистрировали при температуре окружающей среды, если не указано иное.

Данные представлены следующим образом: химический сдвиг в частях на миллион (ppm) относительно TMS ( $\delta = 0$  ppm) по шкале, интеграция, множественность (с = синглет, д = дублет, т = триплет, к = квартет, квин. = квинтет, секст. = секстет, м = мультиплет, уш. = уширенный или их комбинация), константа (-ы) связывания J в герцах (Гц).

### **ВЭЖХ-ЖХМС**

20 Аналитические способы

#### *ЖХМС*

Массу некоторых соединений регистрировали с помощью ЖХМС (жидкостная хроматография и масс-спектрометрия). Используемые способы описаны ниже.

25 Общие процедуры способов А и В ЖХМС

Измерение посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) проводили с использованием насоса ЖХ, диодной матрицы (DAD) или ультрафиолетового детектора и колонки, как указано в соответствующих методах. При  
30 необходимости были включены дополнительные детекторы (см. таблицу методов ниже). Поток из колонки доводили до масс-спектрометра (МС), который был сконструирован с источником ионного давления. Специалисту в данной области известны параметры настройки (например, диапазон сканирования, время ожидания...) для получения ионов, позволяющих идентифицировать номинальную моноизотопную

молекулярную массу (ММ) соединения. Сбор данных осуществляли с использованием соответствующего программного обеспечения.

Соединения описаны их экспериментальным временем удерживания ( $R_t$ ) и ионами.

Если в таблице данных не указано иное, указанный молекулярный ион соответствует  $[M+H]^+$  (протонированная молекула) и/или  $[M-H]^-$  (депротонированная молекула). В случае, если соединение не было непосредственно ионизируемым, указывается тип аддукта (например,  $[M+NH_4]^+$ ,  $[M+HCOO]^-$  и т.д. ...). Для молекул с несколькими изотопами (Br, Cl...) указанное значение представляет собой значение, полученное для самой низкой изотопной массы. Все результаты были получены с экспериментальными неопределенностями, которые обычно связаны с используемым методом.

Здесь и далее в настоящем документе «SQD» означает «одиночный квадрупольный детектор» (*англ.* Single Quadrupole Detector), «к. т.» — комнатная температура, «ВЕН» — мостиковый гибрид этилсилоксана/диоксида кремния (*англ.* bridged ethylsiloxane/silica hybrid), «HSS» — диоксид кремния повышенной прочности (*англ.* High Strength Silica), «DAD» — диодно-матричный детектор (*англ.* Diode Array Detector), «MSD» — масс-селективный детектор (*англ.* Mass Selective Detector).

Таблица. Коды способа ЖХМС (поток, экспрессируемый в мл/мин; температура колонки (Т) в °С; время прогона в минутах)

Код метода	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	градиент	Скорость потока	Время прогона
					Колонка Т	
А	Thermoscientific Ultimate 3000 DAD и Bruker HCT ultra	Agilent: Poroshell EC-C18 (4 мкм, 4,6 x 100 мм)	А: НСООН 0,1% в воде / В: НСООН 0,05% в СН <sub>3</sub> CN	От 98% А в течение 2 мин до 0% А в течение 10 мин, выдержка в течение 3,4 мин, назад до 98% А в течение 1,3 мин, выдержка в течение 1,7 мин	1	18,4
					30	
В	Agilent 1100 ВЭЖХ, DAD, ЖХ/МС G1956A	Набивка YMC ODS-AQ C18 (50 x 4,6 мм, 3 мкм)	А: 0,1% НСООН в Н <sub>2</sub> O В: СН <sub>3</sub> CN	От 95% А до 5% А в течение 4,8 мин, выдержка в течение 1,0 мин, до 95% А в течение 0,2 мин.	2,6	6,2
					35	

20

Если соединение представляет собой смесь изомеров, дающих разные пики в способе ЖХМС, в таблице ЖХМС указывается только время удерживания (ВУ) основного компонента.



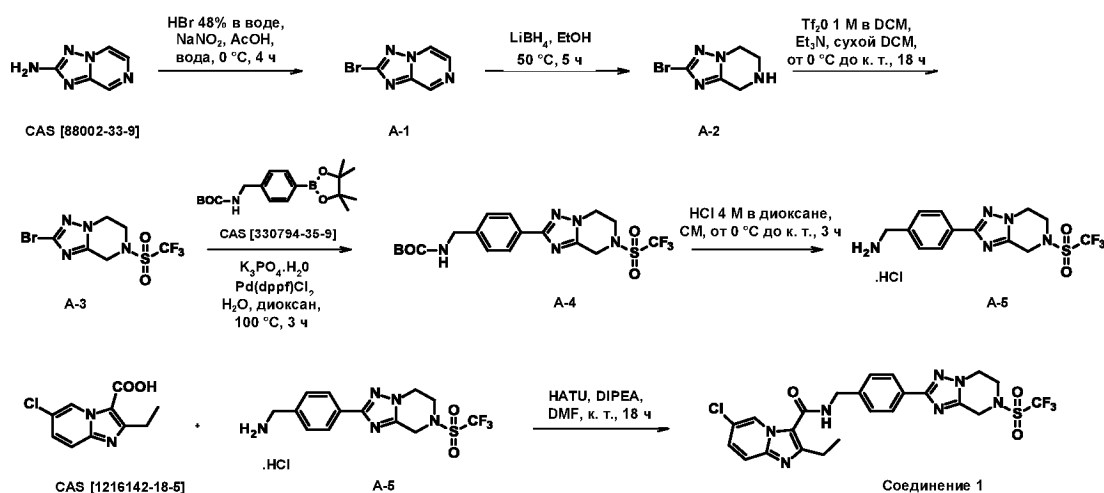
2. Сокращения (и формулы)

AcOH	Уксусная кислота
AcCl	Ацетилхлорид
BINAP	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
BrettPhos	2-(дициклогексилфосфино)3,6-диметокси-2',4',6'- триизопропил-1,1'-бифенил
BrettPhos Pd G3	[(2-ди-циклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'- триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'- бифенил)]палладия(II) метансульфонат метансульфонат
CBr <sub>4</sub>	Тетрабромметан
CbzCl	Бензилхлорформиат
CH <sub>3</sub> CN/ACN	Ацетонитрил
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Карбонат цезия
КСК	Камфор-10-сульфоновая кислота
DCE	Дихлорэтан
DCM или CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Дихлорметан
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMAP	4-(Диметиламино)пиридин
DME	1,2-Диметоксиэтан
DMF	Диметилформаид
DMF-DMA	<i>N,N</i> -диметилформаид диметилацеталь
DMSO	Метилсульфоксид
EDCI□HCl	<i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N'</i> -этилкарбодиимида гидрохлорид
Et <sub>2</sub> O	Диэтиловый эфир
Et <sub>3</sub> N или ТЭА	Триэтиламин
EtOAc	этилацетат
EtOH	Этанол
ч	Часы
H <sub>2</sub>	Газообразный дигидроген
HATU	Гексафторфосфат азабензотриазол тетраметил уроний
HBr	Бромистоводородная кислота

HCl	Соляная кислота
HFIP	Гексафторизопропанол
HOBT□H <sub>2</sub> O	1-Гидроксибензотриазол гидрат
<i>i</i> -PrOH	Изопропиловый спирт
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Карбонат калия
KHSO <sub>4</sub>	Бисульфат калия
LiBH <sub>4</sub>	Боргидрид лития
LiOH	Гидроксид лития
LiHMDS	Бис(триметилсилил)амид лития
MeOH	Метанол
MeI	Йодметан
MeTHF/2-MeTHF	Метилтетрагидрофуран
MgSO <sub>4</sub>	Сульфат магния
мин	Минута
N <sub>2</sub>	Азот
NaCl	Хлорид натрия
NaHCO <sub>3</sub>	Бикарбонат натрия
NaNO <sub>2</sub>	Нитрит натрия
NaOH	Гидроксид натрия
NBS	1-бромпирролидин-2,5-дион
NH <sub>3</sub>	Аммиак
NH <sub>4</sub> Cl.	Хлорид аммония
NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub>	Бикарбонат аммония
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
Pd/C	Палладий на углеродном носителе
PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II)
Pd(OAc) <sub>2</sub>	ацетат палладия (II)
Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	Трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Палладий-тетракис (трифенилфосфин)
Pd(dffp)Cl <sub>2</sub> .DCM	Комплекс [1,1'- бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном
PIDA	(Диацетоксийод)бензол

POCl <sub>3</sub>	Оксихлорид фосфора
Ra-Ni / Ni Raney	Никель Ренея (Raney-Nickel)
К. Т./к. т.	Комнатная температура
RuPhos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил
RuPhos Pd G3	(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладия(II) метансульфонат
<i>t</i> -AmylOH	трет-амиловый спирт
SiOH	Силикагель
TBTU	О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния тетрафторборат
Tf <sub>2</sub> O	Трифторметансульфоновый ангидрид
TFA	Трифторуксусная кислота
ТГФ	Тетрагидрофуран
TMSCl	Триметилсилилхлорид
TsOH или PTSA	<i>p</i> -Толуолсульфоновая кислота
AlMe <sub>3</sub>	Триметилалюминий
BH <sub>3</sub> 1 М в THF	Комплексный раствор боранового тетрагидрофурана 1,0 М в THF
CBrCl <sub>3</sub>	Бромтрихлорметан
Вос <sub>2</sub> O	Ди-трет-бутилдикарбонат
КОAc	Калия ацетат
КЗРО <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	Гидратированный трикалийфосфат
КНСО <sub>3</sub>	Гидрокарбонат калия

## Синтез соединения 1



### Получение соединения A-1

К продуваемой аргоном смеси [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-амина (CAS [88002-33-9]), 1,00 г, 7,40 ммоль) в уксусной кислоте (6,3 мл) последовательно добавляли гидробромовую кислоту 48% в воде (4,19 мл, 37,0 ммоль) и раствор нитрита натрия (613 мг, 8,88 ммоль, 1,2 экв.) в воде (5,3 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Добавляли раствор нитрита натрия (511 мг, 7,40 ммоль, 1 экв.) в воде (4,4 мл) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 0 °С. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и разделяли между водой (100 мл) и EtOAc (100 мл). Слои отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 100 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением масла оранжевого цвета. Его очищали флэш-хроматографией на силикагеле (неравномерный SiOH, циклогексан/EtOAc от 100/0 до 50/50 в течение 55 мин) до получения белого твердого вещества, которое растирали с Et<sub>2</sub>O (3 мл) до получения промежуточного продукта A-1 в виде белого твердого вещества, 0,63 г (43%).

### Получение промежуточного соединения A-2

К продуваемой аргоном смеси A-1 (500 мг, 2,51 ммоль) в этаноле (22 мл) при комнатной температуре добавляли борогидрид лития (219 мг, 10,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток гасили 1,0 М водн.

раствора HCl (pH ~1, 30 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Водный слой подщелачивали насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали DCM (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (150 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с  
5 получением промежуточного соединения A-2 в виде белого твердого вещества, 0,36 г (71%, неочищенный продукт использовали на следующей стадии).

#### Получение промежуточного соединения A-3

К раствору соединения A-2 (340 мг, 1,68 ммоль) и триэтиламина (0,700 мл, 5,02 ммоль)  
10 в DCM (10 мл) по каплям добавляли 1 М раствор трифторметансульфонового ангидрида в DCM (3,35 мл, 3,35 ммоль) при 0 °С. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли воду (15 мл) и DCM (15 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали  
15 при пониженном давлении с получением коричневой камеди. Ее растирали с Et<sub>2</sub>O (2 x 2 мл) с получением промежуточного соединения A-3 в виде коричневого твердого вещества, 0,506 г (90%).

#### Получение промежуточного соединения A-4

Продуваемую аргоном смесь A-3 (506 мг, 1,51 ммоль), 4-(трет-  
20 бутоксикарбониламинометил) фенилбороновой кислоты, пинаколового эфира (604 мг, 1,81 ммоль), моногидрата фосфата калия (1,04 г, 4,53 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладия (111 мг, 0,151 ммоль) в 1,4-диоксане (7,5 мл) и воде (1,5 мл) перемешивали при 100 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь  
25 охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через Celite® и промывали EtOAc (50 мл) с получением коричневой камеди. Очистку проводили методом флэш-хроматографии на силикагеле (неравномерный SiOH, циклогексан/EtOAc от 100/0 до 50/50 в течение 50 мин) с получением промежуточного продукта A-4 в виде желтоватого твердого вещества, 0,51 г (73%).

30

#### Получение промежуточного соединения A-5

К продуваемой аргоном смеси A-4 (500 мг, 1,08 ммоль) в DCM (2 мл) при 0 °С добавляли 4 М раствор HCl в 1,4-диоксане (2,71 мл, 10,8 ммоль). Реакционную смесь

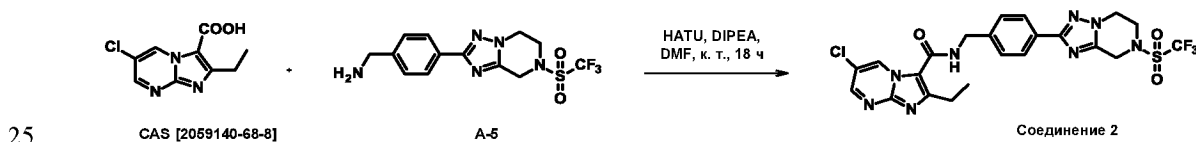
нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения А-5 в виде белого твердого вещества, 0,42 г (97%).

## 5 Получение соединения 1

К продуваемой аргоном смеси 6-хлор-2-этилимидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (CAS [1216142-18-5], 99,8 мг, 0,444 ммоль) в DMF (6 мл) при комнатной температуре добавляли HATU (203 мг, 0,533 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре перед добавлением соединения А-5 (212 мг, 0,533 ммоль) и DIPEA (0,309 мл, 1,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и вливали в воду (20 мл). Полученный осадок отфильтровывали на стеклянном фриттованном фильтре, промывали водой (3 x 20 мл) и сушили в вакууме при 60 °С с получением коричневого твердого вещества. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (неравномерный SiOH, DCM/MeOH от 100/0 до 95/5 в течение 45 мин) с получением коричневатого твердого вещества. Его растирали с MeOH (2 мл) и сушили под вакуумом при 60 °С в течение 48 ч с получением соединения 1 в виде твердого вещества бежевого цвета, 0,12 г (48%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,10 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,53 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,68 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,47 (дд, J = 9,5 Гц, 2,1 Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,59 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,36 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 4,15 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,02 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 1,27 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

## Синтез соединения 2

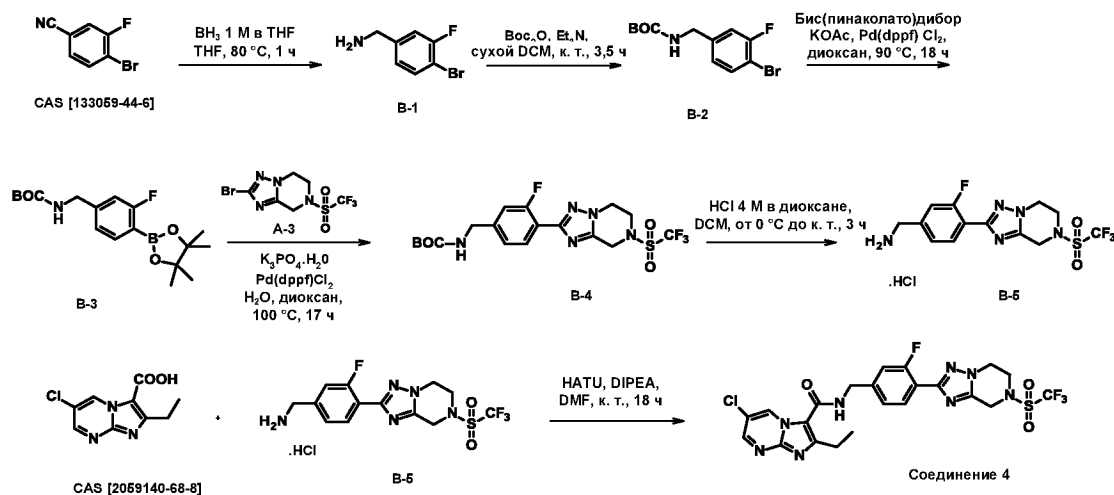


Соответственно, соединение 2 получали аналогично соединению 1, начиная с 6-хлор-2-этилимидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты CAS [2059140-68-8] (0,39 ммоль) и промежуточного соединения А-5 (0,46 ммоль), с выходом 0,13 г (57%) в виде белого порошка.

30 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,43 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,69 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,63 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,48 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 4,96 (с, 2H), 4,59 (д, J =

5,9 Гц, 2H), 4,36 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 4,15 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 3,05 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 1,29 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

### Синтез соединения 4



5

### Получение промежуточного соединения B-1

К раствору 4-бром-3-фторбензонитрила (CAS [133059-44-6], 2,00 г, 10,0 ммоль) в THF (8 мл) при комнатной температуре добавляли комплекс боран-тетрагидрофуран в THF (1 M) (30,0 мл, 30,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 1 ч.

10 Реакционную смесь гасили MeOH (20 мл) и перемешивали в течение 10 мин, затем концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла, 2,51 г (количественное содержание), которое использовали как есть, без дополнительной очистки.

### 15 Получение промежуточного соединения B-2

К раствору соединения B-1 (2,40 г, 9,56 ммоль) и триэтиламина (4,00 мл, 28,7 ммоль) в DCM (60 мл) при 15 °C добавляли ди-tert-бутилдикарбонат (2,19 г, 10,0 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 ч.

20 Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением липкого масла (3,7 г). Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (нерегулярный SiOH, элюент: от 4 до 36% EtOAc в циклогексане) с получением после вакуумной сушки при 60 °C в течение 17 ч промежуточное соединение B-2 в виде белого твердого вещества массой 2,17 г (75%).

### Получение промежуточного соединения В-3

К продуваемому N<sub>2</sub> раствору соединения В-2 (1,92 г, 6,31 ммоль), бис(пинаколато)дибора (1,92 г, 7,58 ммоль) и ацетата калия (1,55 г, 15,8 ммоль) в 1,4-диоксане (31 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий(II) (462 мг, 0,631 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 18 ч, фильтровали через Celite®, осадок на фильтре промывали EtOAc (~20 мл) и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (нерегулярный SiOH, от 3 до 30% EtOAc в циклогексане) с получением промежуточного соединения В-3 в виде бесцветного масла, которое при продолжительном стоянии кристаллизовалось в виде белого твердого вещества, 1,3 г (60%).

### Получение промежуточного соединения В-4

Продуваемую N<sub>2</sub> смесь промежуточных соединений А-3 (300 мг, 0,895 ммоль), В-3 (377 мг, 1,07 ммоль), моногидрата трехосновного фосфата калия (618 мг, 2,69 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-дихлорпалладия (II) (65,5 мг, 0,090 ммоль) в 1,4-диоксане (3,6 мл) и воде (0,9 мл) перемешивали при 100 °С в течение 17 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали через Celite® и остаток на фильтре промывали EtOAc (50 мл). Фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (неравномерный SiOH, циклогексан/EtOAc от 94/6 до 50/50 в течение 30 мин) до получения промежуточного соединения В-4 в виде белого твердого вещества, 0,28 г (65%).

### Получение промежуточного соединения В-5

К продуваемой азотом смеси соединения В-4 (280 мг, 0,584 ммоль) в сухом DCM (1,2 мл) при 0 °С добавляли 4 М раствор HCl в 1,4-диоксане (1,46 мл, 5,84 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения В-5 в виде белого твердого вещества, 0,243 г (количественное содержание).

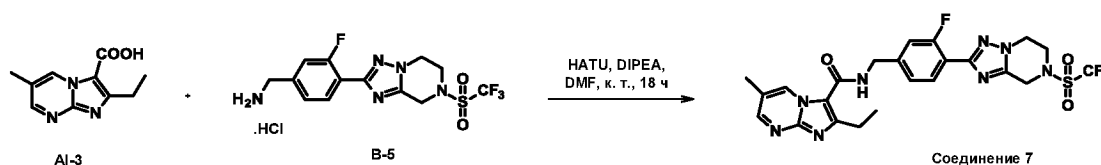


### Получение соединения 4

Соответственно, соединение 4 получали аналогично соединению 1, начиная с 6-хлор-2-этилимидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты CAS [2059140-68-8] (0,4 ммоль) и промежуточного соединения В-5 (0,48 ммоль), с выходом 0,13 г (57%) в виде белого порошка.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9,44 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 8,70 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 8,65 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,97 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,37-7,31 (м, 2H), 4,97 (с, 2H), 4,60 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,39 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 4,16 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,06 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 1,30 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

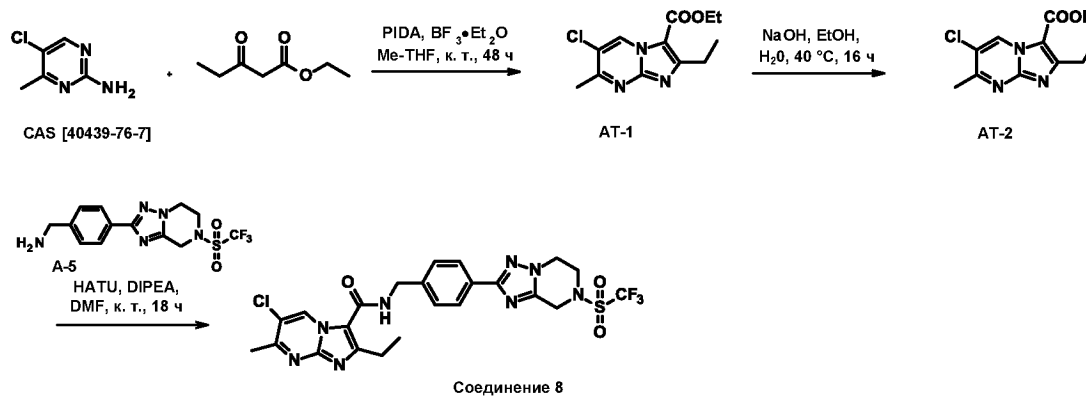
### Синтез соединения 7



Соответственно, соединение 7 получали аналогично соединению 1, начиная с промежуточного соединения AI-3 (0,72 ммоль) и промежуточного соединения В-5 (0,45 ммоль), с выходом 0,084 г (32%) в виде белого порошка.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  9,22–9,13 (м, 1H), 8,56–8,46 (м, 2H), 7,96 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,36–7,27 (м, 2H), 4,97 (с, 2H), 4,59 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,38 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 4,16 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,03 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,29 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

### Синтез соединения 8



### Получение промежуточного соединения АТ-1

К раствору 5-хлор-4-метилпиримидин-2-амин (CAS [40439-76-7], 1 г, 6,97 ммоль) в Me-THF (33 мл) при 0 °С добавляли диацетат йодбензола (2,24 г, 6,96 ммоль) и этил-3-оксвалерат (1,66 мл, 11,6 ммоль). Затем по каплям добавляли эфират трехфтористого бора (91,3 мкл, 0,349 ммоль). Раствор перемешивали при 5 °С в течение 1 ч, а затем при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли EtOAc и воду. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>) выпаривали и очищали с помощью препаративной ЖХ (нерегулярный SiOH, 15–40 мкм, 80 г, загрузка жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: от гептан/EtOAc 80 : 20 до 0 : 100 за 10 CV), фракции, содержащие продукт, выпаривали с получением 367 мг промежуточного соединения АТ-1.

### Получение промежуточного соединения АТ-2

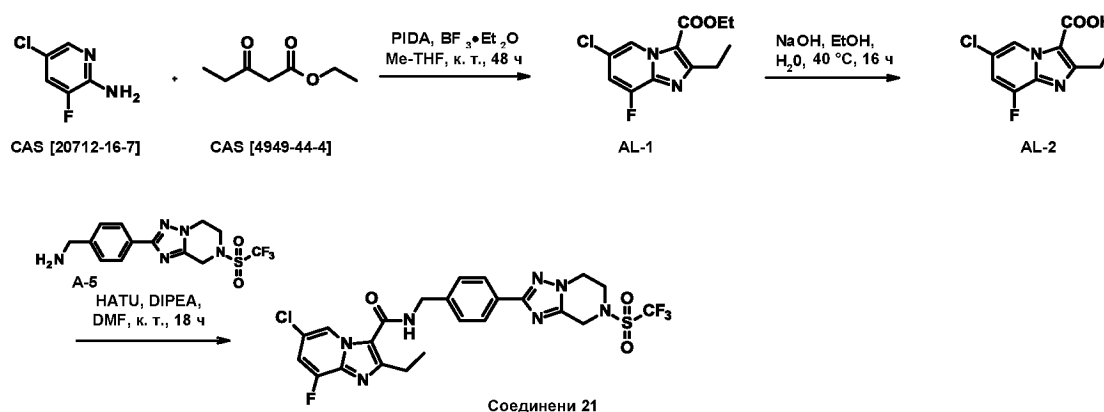
Смесь соединения АТ-1 (100 мг, 0,374 ммоль), NaOH (45 мг, 1,12 ммоль) и EtOH (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Смесь выпаривали с получением 164 мг промежуточного соединения АТ-2 (чистоту оценивали по количественному выходу).

### Получение соединения 8

Соответственно, соединение 8 получали аналогично соединению 7, начиная с промежуточного соединения АТ-2 (0,45 ммоль) и промежуточного соединения А-5 (0,37 ммоль), с получением 0,09 г (40%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,37 (с, 1H), 8,53 (уш.с, 1H), 7,96 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,35 – 7,30 (м, 2H), 4,97 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,38 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 4,16 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 3,03 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,62 (с, 3H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

## Синтез соединения 21



### Получение промежуточного соединения AL-1

К раствору 2-амино-5-хлор-3-фторпиридина (CAS [20712-16-7], 2,50 г, 17,1 ммоль) в 2-  
 5 MeTHF (75 мл) при 5 °C в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли этилпропионилацетат (2,5 мл,  
 17,6 ммоль), диацетат йодбензола (5,50 г, 17,1 ммоль) и диэтиловый эфират  
 трехфтористого бора (105 мкл, 0,851 ммоль), реакционную смесь перемешивали при  
 5 °C в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли  
 дополнительное количество этилпропионилацетата (1,25 мл, 8,77 ммоль), диацетата  
 10 йодбензола (2,75 г, 8,54 ммоль) и диэтилового эфирата трехфтористого бора (105 мкл,  
 0,851 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 48 ч.  
 Добавляли EtOAc (150 мл) и воду (150 мл). Слои разделяли, органический слой  
 промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (200 мл), солевым раствором (2 x  
 200 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением 8,40 г в виде  
 15 коричневого вязкого масла. Его очищали посредством препаративной ЖХ (SiOH, 120 г,  
 50 мкм, элюент: циклогексан/EtOAc, от 100 : 00 до 50 : 50), собирали фракции,  
 содержащие продукт, и выпаривали с получением 520 мг промежуточного  
 соединения AJ-1 в виде оранжевой пасты (11%).

### Получение промежуточного соединения AL-2

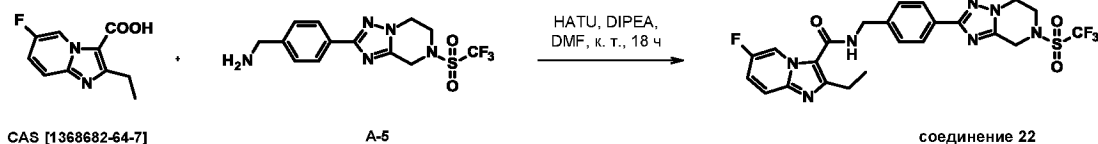
К раствору соединения AL-1 (480 мг, 1,77 ммоль) в воде (9 мл) и EtOH (9 мл) добавляли  
 NaOH (213 мг, 5,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 30 °C.  
 Неочищенный продукт промывали DCM (30 мл) и EtOAc (30 мл), водную фазу  
 подкисляли водным раствором HCl (3N) до pH = 2, экстрагировали DCM (2 x 50 мл).  
 25 Слои разделяли и органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с

получением 260 мг промежуточного соединения AL-2 в виде бледно-розового твердого вещества (60%).

### Получение соединения 21

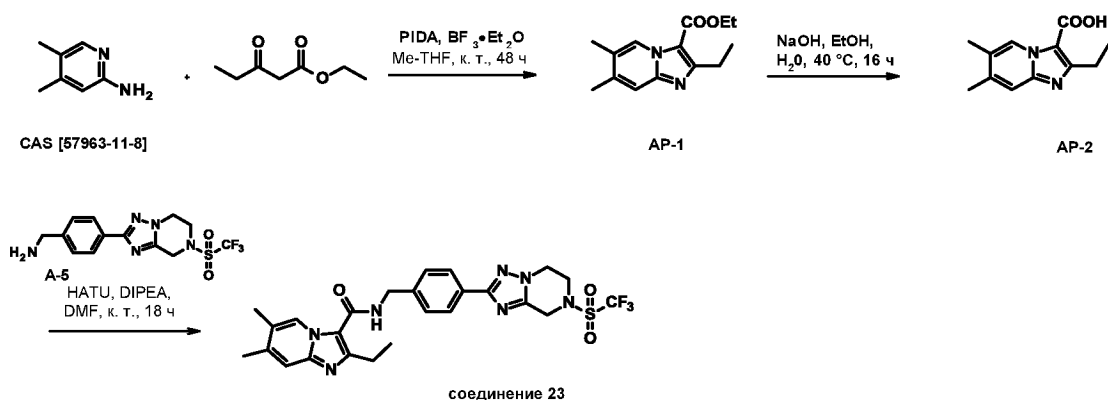
- 5 Соответственно, соединение 21 получали аналогично соединению 7, начиная с промежуточного соединения AL-2 (0,72 ммоль) и промежуточного соединения А-5 (0,45 ммоль), с выходом 0,084 г (32%) в виде белого твердого вещества.  
<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO) □ 9,22–9,13 (м, 1Н), 8,56–8,46 (м, 2Н), 7,96 (т, J = 7,8 Гц, 1Н), 7,36–7,27 (м, 2Н), 4,97 (с, 2Н), 4,59 (д, J = 5,9 Гц, 2Н), 4,38 (т, J = 5,4 Гц, 2Н), 4,16 (т, J = 5,2 Гц, 2Н), 3,03 (к, J = 7,5 Гц, 2Н), 2,34 (с, 3Н), 1,29 (т, J = 7,5 Гц, 3Н).

### Синтез соединения 22



- 15 Соответственно, соединение 22 получали аналогично соединению 7, начиная с 2-этил-6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [1368682-64-7], 0,41 ммоль) и промежуточного соединения А-5 (0,33 ммоль), с выходом 0,084 г (46%) в виде белого твердого вещества.  
<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO) □ 9,10–9,03 (м, 1Н), 8,48 (т, J = 6,0 Гц, 1Н), 7,98 (д, J = 8,2 Гц, 2Н), 7,70 (дд, J = 9,8, 5,4 Гц, 1Н), 7,53–7,46 (м, 3Н), 4,97 (с, 2Н), 4,60 (д, J = 5,9 Гц, 2Н), 4,37 (т, J = 5,4 Гц, 2Н), 4,25–4,08 (м, 2Н), 3,03 (к, J = 7,5 Гц, 2Н), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3Н).

### Синтез соединения 23



### Получение промежуточного соединения AP-1

- 5 Соответственно, промежуточное соединение AP-1 получали аналогично соединению AL-1, начиная с 4,5-диметилпиридин-2-амина (CAS [57963-11-8], 4,09 ммоль) и этил-3-оксвалерата (CAS [4949-44-4]), с получением 0,73 г (72%) в виде белого твердого вещества.

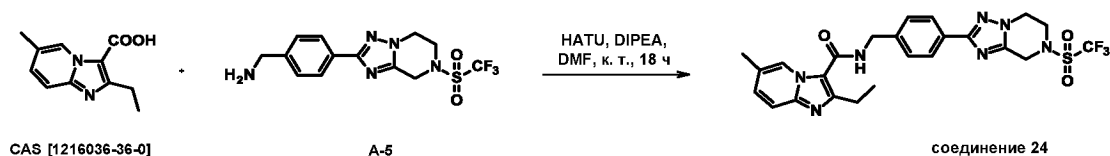
### Получение промежуточного соединения AP-2

- 10 Соответственно, промежуточное соединение AP-2 получали аналогично промежуточному соединению AL-2, начиная с промежуточного соединения AP-1 (0,81 ммоль), с получением 0,3 г (количественное содержание).

### Получение соединения 23

- 15 Соответственно, соединение 23 получали аналогично соединению 7, начиная с промежуточного соединения AP-2 (0,46 ммоль) и промежуточного соединения A-5 (0,36 ммоль), с получением 0,110 г (54%) в виде белого порошка.

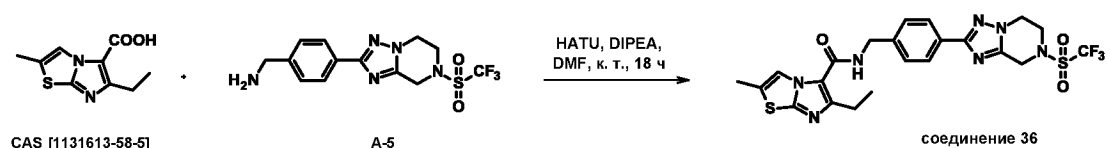
- 20 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) □ 8,80 (с, 1H), 8,30 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,38 (с, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,57 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,36 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 4,15 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 2,97 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,25 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

**Синтез соединения 24**

Соответственно, соединение 24 получали аналогично соединению 7, начиная с 2-этил-6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [1216036-36-0],

5 0,43 ммоль) и промежуточного соединения АА-3 (0,33 ммоль), с получением 0,111 г (61%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) □ 8,81 (с, 1H), 8,41 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,52 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,25 (дд, J = 9,1, 1,3 Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,58 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,36 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 4,15 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 2,98 (к, J =  
10 7,5 Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,26 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

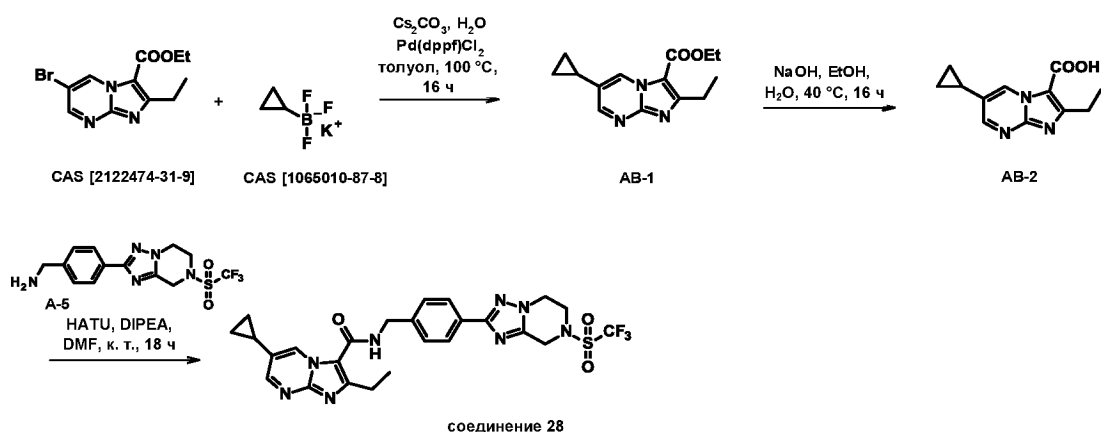
**Синтез соединения 36**

Соответственно, соединение 36 получали аналогично соединению 7, начиная с 6-этил-2-метилимидазо[2,1-б][1,3]тиазол-5-карбоновой кислоты (CAS [1131613-58-5],

15 0,41 ммоль) и промежуточного соединения А-5 (0,33 ммоль), с выходом 0,124 г (68%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) □ 8,19 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,92 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,96 (с, 2H), 4,54 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,42–4,31 (м, 2H), 4,24–4,10 (м, 2H), 2,90 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,42 (д, J = 1,0 Гц, 3H), 1,23 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

## Синтез соединения 28



### Получение промежуточного соединения АВ-1

Циклопропилтрифторборат калия (0,62 г, 4,19 ммоль), карбонат цезия (1,2 г, 3,69 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,2 г, 0,25 ммоль) добавляли к раствору этил 6-бром-2-этилимидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоксилата (CAS [2142474-31-9]) в толуоле (25 мл) и воде (10 мл) в пробирке с завинчивающейся крышкой с барботированием N<sub>2</sub> при к. т. Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч. Добавляли воду и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Комбинированные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (SiOH; этилацетат в гептане от 0/100 до 50/50). Нужные фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения АВ-1 в виде коричневого твердого вещества (0,35 г, 76%).

### Получение соединения АВ-2

Соответственно, промежуточное соединение АВ-2 получали аналогично промежуточному соединению АL-2, начиная с промежуточного соединения АВ-1 (0,58 ммоль), с получением 0,17 г (количественное содержание).

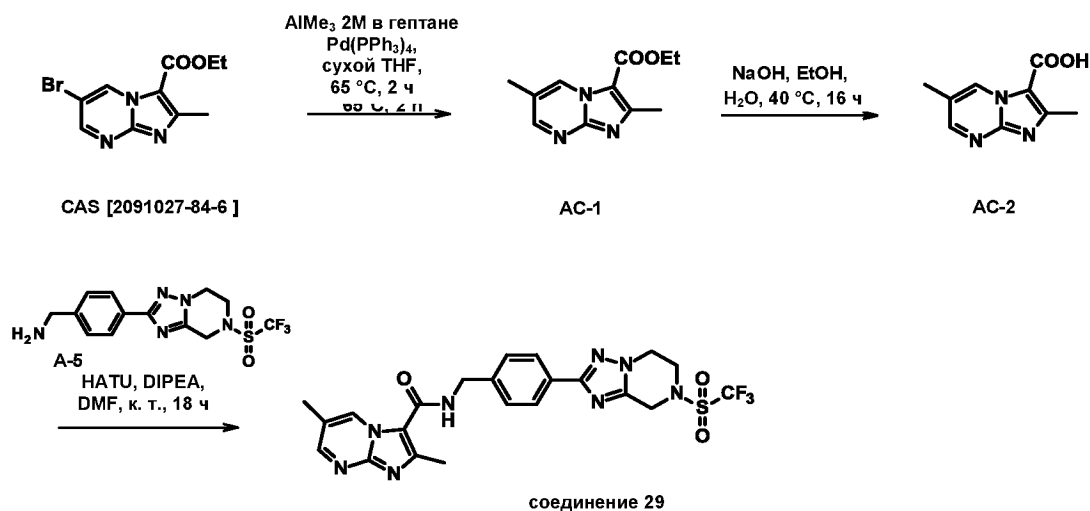
### Получение соединения 28

Соответственно, соединение 28 получали аналогично соединению 7, начиная с промежуточного соединения АВ-2 (0,58 ммоль) и промежуточного соединения А-5 (0,37 ммоль), с выходом 0,17 г (77%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  9,06 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,51 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,47 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,96 (с, 2H), 4,58 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,36 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 4,23–4,07 (м, 2H), 3,02 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,13–2,02 (м, 1H), 1,27 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,04–0,97 (м, 2H), 0,82–0,74 (м, 2H).

5

### Синтез соединения 29



### Получение промежуточного соединения AC-1

Раствор триметилалюминия 2М в гептане (2,54 мл, 5,08 ммоль) по каплям добавляли к
   
 10 раствору этил 6-бром-2-метилимидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоксилата (CAS
   
 [2091027-34-6], 0,41 г, 1,12 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,084 г, 0,073 ммоль) в сухом THF
   
 (11 мл) в круглодонной 2-горлой колбе, снабженной конденсатором, при комнатной
   
 температуре в атмосфере азота. Затем смесь перемешивали при 65 °С в течение 2 ч.
   
 Смесь охлаждали до 0 °С и разводили DCM. Затем по каплям добавляли 10 мл воды.
   
 15 Затем добавляли порошок MgSO<sub>4</sub> и смесь перемешивали при комнатной температуре в
   
 течение 30 мин. Полученную смесь фильтровали через фильтр Celite<sup>®</sup>, промывали
   
 этилацетатом и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали
   
 посредством колоночной флэш-хроматографии (SiOH, 25 г; DCM/MeOH (9 : 1) в DCM
   
 от 0/100 до 20/80). Нужные фракции собирали и концентрировали под вакуумом с
   
 20 получением промежуточного соединения AC-1 в виде желтого твердого вещества
   
 (0,19 г, 59%).



### Получение промежуточного соединения АС-2

Соответственно, промежуточное соединение АС-2 получали аналогично промежуточному соединению АL-2, начиная с промежуточного соединения АС-1 (0,68 ммоль), с получением 0,14 г (количественное содержание).

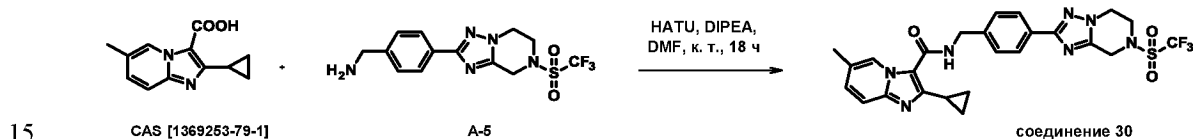
5

### Получение соединения 29

Соответственно, соединение 29 получали аналогично соединению 7, начиная с промежуточного соединения АС-2 (0,54 ммоль) и промежуточного соединения А-5 (0,35 ммоль), с выходом 0,12 г (66%) в виде белого порошка.

10  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  9,21 (с, 1H), 8,51 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,46 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,00–7,94 (м, 2H), 7,48 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 4,96 (с, 2H), 4,59 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 4,37 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 4,16 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 2,64 (д, J = 1,3 Гц, 3H), 2,34 (с, 3H).

### Синтез соединения 30



Соответственно, соединение 30 получали аналогично соединению 7, начиная с 2-циклопропил-6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты CAS [1369253-79-1] (0,52 ммоль) и промежуточного соединения А-5 (0,35 ммоль), с выходом 0,13 г (65%) в виде белого порошка.

20  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,84 (с, 1H), 8,52 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,47 (дд, J = 11,9, 8,7 Гц, 3H), 7,23 (дд, J = 9,1, 1,5 Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,60 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,36 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 4,15 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 2,45–2,37 (м, 1H), 2,30 (с 3H), 1,00 (д, J = 6,0 Гц, 4H).

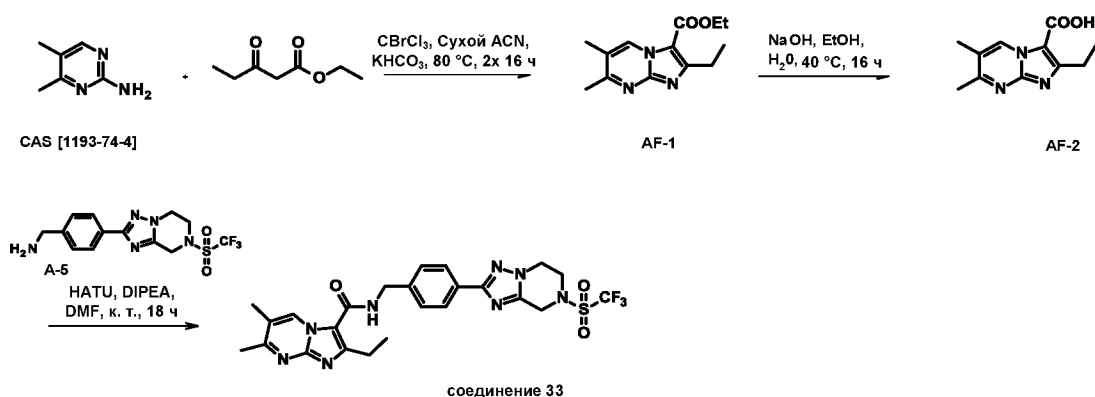
### Синтез соединения 31



Соответственно, соединение 31 получали аналогично соединению 7, начиная с 2-этил-5Н, 6Н, 7Н, 8Н-имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты CAS [1529528-99-1] (0,41 ммоль) и промежуточного соединения А-5 (0,33 ммоль), с выходом 0,1 г (57%) в виде белого твердого вещества.

- 5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,27 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,41 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,96 (с, 2H), 4,47 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,41–4,33 (м, 2H), 4,22–4,14 (м, 2H), 4,04–3,95 (м, 2H), 2,74–2,69 (м, 2H), 2,65 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 1,90–1,83 (м, 2H), 1,83–1,74 (м, 2H), 1,11 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

### 10 Синтез соединения 33



### Получение соединения AF-1

- К раствору 4,5-диметил-2-пиримидинамина (1 экв., лимитирующий реагент) в сухом ацетонитриле (40 экв.) в пробирке с завинчивающейся крышкой при к. т. добавляли бикарбонат калия (1 экв.) и этилацетоацетат (1,5 экв.). Затем при к. т. добавляли бромтрихлорметан (3 экв.) и смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. ЖХМС-анализ показал наличие необходимого продукта и исходного вещества. Добавили этилацетоацетат (0,5 экв.) и бромтрихлорметан (1 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 80 °С еще 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали смесь  $\text{EtOAc}$  (3 раза). Объединенные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии ( $\text{SiOH}$ , 12 г;  $\text{DCM/MeOH}$  9 : 1 в  $\text{DCM}$  от 0/100 до 20/80). Нужные фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения AF-1 в виде коричневого твердого вещества (выход: 26%).

### Получение промежуточного соединения AF-2

Соответственно, промежуточное соединение AF-2 получали аналогично промежуточному соединению AL-2, начиная с промежуточного соединения AF-1 (0,61 ммоль), с получением 0,13 г (86%).

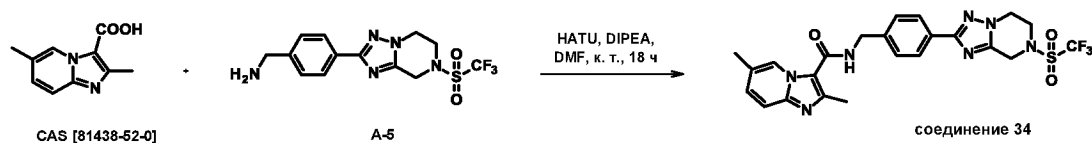
5

### Получение соединения 33

Соответственно, соединение 33 получали аналогично соединению 7, начиная с промежуточного соединения AF-2 (0,52 ммоль) и промежуточного соединения A-5 (0,35 ммоль), с выходом 0,12 г (61%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,06 (с, 1H), 8,42 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,95 (с, 2H), 4,57 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,36 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 4,15 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 2,99 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,26 (т, J = 7,5 Гц, 3H). -CH<sub>3</sub> перекрывался с пиком DMSO.

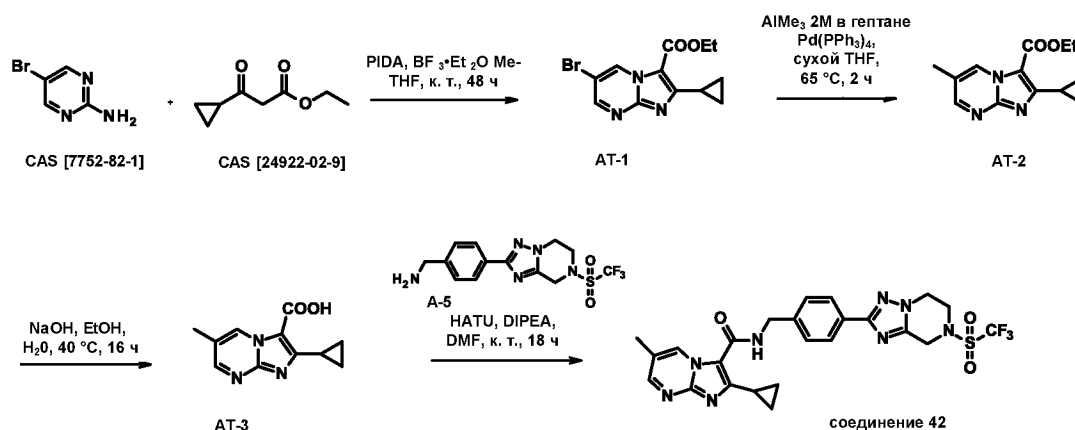
### Синтез соединения 34



Соответственно, соединение 34 получали аналогично соединению 7, начиная с 2,6-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты CAS [81438-52-0] (0,43 ммоль) и промежуточного соединения A-5 (0,33 ммоль), с выходом 0,095 г (54%) в виде белого твердого вещества.

20

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,87 (с, 1H), 8,35 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,01–7,94 (м, 2H), 7,48 (дд, J = 8,6, 4,6 Гц, 3H), 7,25 (дд, J = 9,1, 1,6 Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,58 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,36 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 4,15 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,31 (с, 3H).

Синтез соединения 42Получение промежуточного соединения AT-1

В пробирке с завинчивающейся крышкой диэтиловый эфират трехфтористого бора (0,071 мл, 0,57 ммоль) по каплям добавляли к раствору 2-амино-5-бромпиридина (CAS [7752-82-1], 1 г, 5,75 ммоль), этил-3-циклопропил-3-оксопропионата (1,27 мл, 8,62 ммоль) и (диацетоксидо)бензол (2,8 г, 8,62 ммоль) в сухом 2-МеТНФ (25 мл) в атмосфере азота при к. т. и смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Слои разделяли и органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором. Объединенный органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (SiOH, 80 г; этилацетат/гептан от 0/100 до 25/75). Нужные фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения AT-1 (0,66 г, 37%) в виде желтого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения AT-2

Соответственно, промежуточное соединение AT-2 получали аналогично промежуточному соединению AC-1, начиная с промежуточного соединения AT-1 (3,64 ммоль), с получением 0,73 г (81%).

Получение промежуточного соединения AT-3

Соответственно, промежуточное соединение AT-3 получали аналогично промежуточному соединению AL-2, начиная с промежуточного соединения AT-2 (0,61 ммоль), с получением 0,13 г (99%).

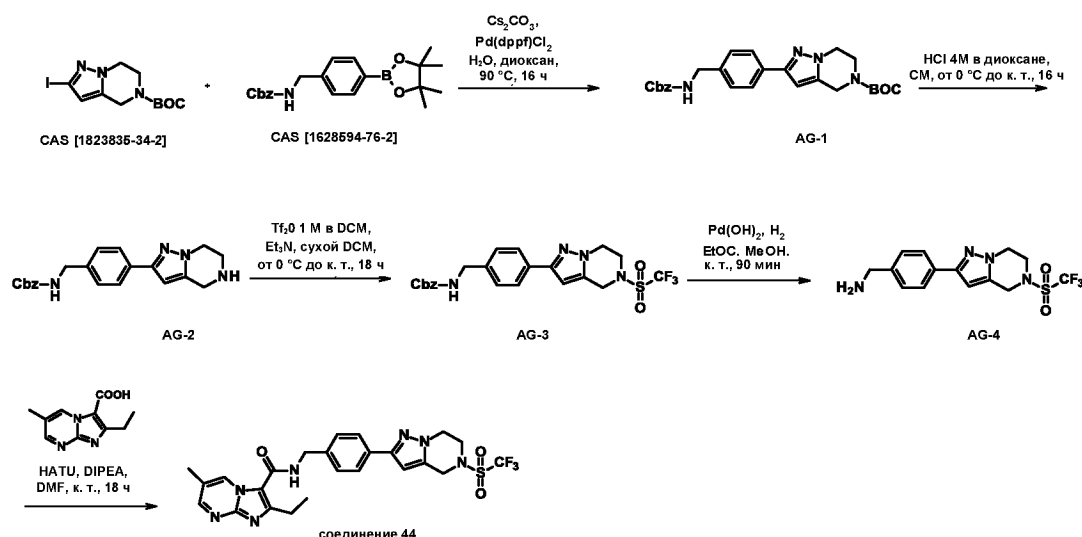
### Получение соединения 42

Соответственно, соединение 42 получали аналогично соединению 7, начиная с промежуточного соединения АТ-3 (0,48 ммоль) и промежуточного соединения А-5 (0,35 ммоль), с выходом 0,12 г (61%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  9,18 (с, 1H), 8,64 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,49 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,48 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,96 (с, 2H), 4,60 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 4,36 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 4,16 (д, J = 5,1 Гц, 2H), 2,67 (м, 1H), 2,33 (с, 2H), 1,06 (д, J = 6,0 Гц, 4H).

10

### Синтез соединения 44



### Получение промежуточного соединения AG-1

Соответственно, промежуточное соединение AG-1 получали аналогично промежуточному соединению АЕ-1, начиная с пиазин-5(4H)-карбоксилата (CAS [1823835-34-2], 0,73 ммоль) и бензил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамата (CAS [1628594-76-2], 0,88 ммоль), с получением 0,13 г (35%) в виде белого твердого вещества.

### Получение промежуточного соединения AG-2

Соответственно, промежуточное соединение AG-2 получали аналогично промежуточному соединению АЕ-6, начиная с AG-1 (0,27 ммоль), с выходом 0,11 г (100%) в виде оранжевого порошка.

Получение промежуточного соединения AG-3

Соответственно, промежуточное соединение AG-3 получали аналогично промежуточному соединению А-3, начиная с AG-2 (0,27 ммоль), с выходом 0,06 г (45%) в виде белого порошка.

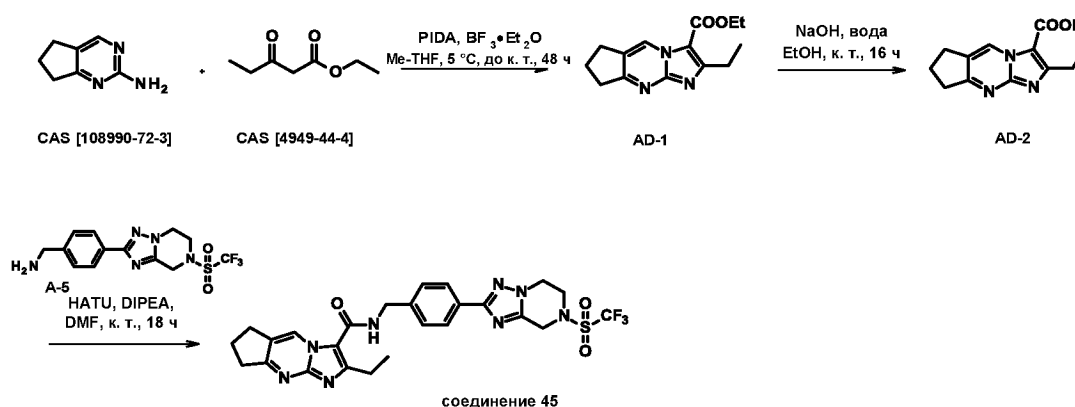
Получение промежуточного соединения AG-4

Соответственно, промежуточное соединение AG-4 получали аналогично промежуточному соединению АЕ-2, начиная с AG-3 (0,13 ммоль), с выходом 0,045 г (95%) в виде белого твердого вещества.

Получение соединения 44

Соответственно, соединение 44 получали аналогично соединению 7, начиная с промежуточного соединения AG-4 (0,23 ммоль) и промежуточного соединения А-5 (0,14 ммоль), с выходом 0,027 г (34%) в виде белого порошка.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  9,17–9,13 (м, 1H), 8,52–8,46 (м, 2H), 7,75 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,41 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 6,63 (с, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,55 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,28 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 4,10 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 3,02 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Синтез соединения 45

### Получение промежуточного соединения AD-1

Соответственно, соединение AD-1 получали аналогично соединению AL-1, начиная с 6,7-дигидро-5h-циклопента[d]пиримидин-2-амина (CAS [108990-72-3], 7,4 ммоль), с получением 0,726 г (38%).

5

### Получение промежуточного соединения AD-2

Соответственно, соединение AD-2 получали аналогично соединению AL-2, начиная с соединения AD-1 (0,77 ммоль), с получением 0,446 г (44%).

### 10 Получение соединения 45

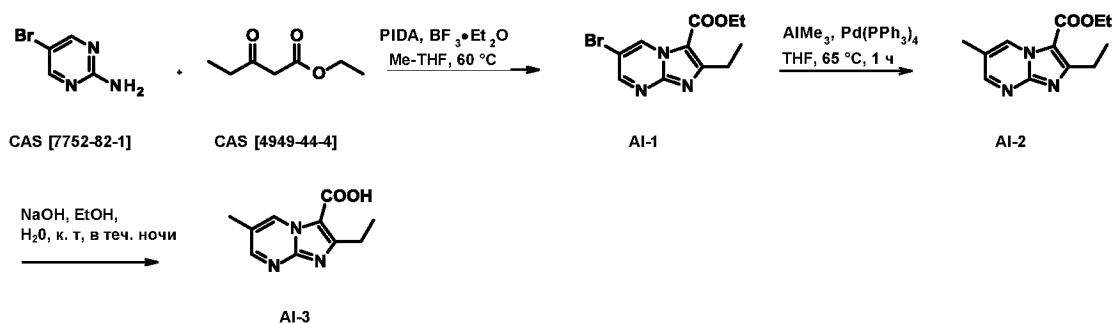
Соответственно, соединение 45 получали аналогично соединению 7, начиная с промежуточного соединения AD-2 (0,60 ммоль) и промежуточного соединения A-5 (0,38 ммоль), с получением 0,036 г (16%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,11 (с, 1H), 8,45 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,47 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,96 (с, 2H), 4,57 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,36 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 4,15 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 3,04–2,90 (м, 6H), 2,13 (с, J = 7,6 Гц, 2H), 1,26 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

15

### Получение соединений 47, 48 и 51

#### Получение промежуточного соединения AI-3



20

#### Получение промежуточного соединения AI-1

2-амино-5-бромпиримидин (10,0 г; 57,5 ммоль) суспендировали в сухом 2-МеТНФ (250 мл), добавляли этил-3-оксвалерат (8,2 мл, 57,5 ммоль, 1 экв.) и диацетат йодбензола (18,5 г, 57,5 ммоль, 1 экв.). Затем по каплям добавляли эфират трехфтористого бора (0,75 мл, 2,87 ммоль, 0,05 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 1,5 ч. При комнатной температуре добавляли

25

дополнительное количество этил-3-оксвалерата (4,10 л, 28,7 ммоль, 0,5 экв.),  
диацетата йодбензола (9,25 г, 28,7 ммоль, 0,5 экв.) и эфирата трехфтористого бора  
(0,75 мл, 2,87 ммоль, 0,05 экв.) и перемешивали смесь при 60 °С в течение 1 ч. Смесь  
охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли EtOAc и воду. Органический  
5 слой отделяли и промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (дважды), затем соевым  
раствором (дважды). Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и  
концентрировали с получением 19,7 г коричневого масла. Неочищенный продукт  
очищали препаративной ЖХ (нерегулярный SiOH, 15–40 мкм, 330 г, сухая загрузка  
(SiOH), градиент подвижной фазы: от DCM 100% до DCM 85%, EtOAc 15%) с  
10 получением промежуточного соединения AI-1, 9,03 г в виде желтых кристаллов (53%).

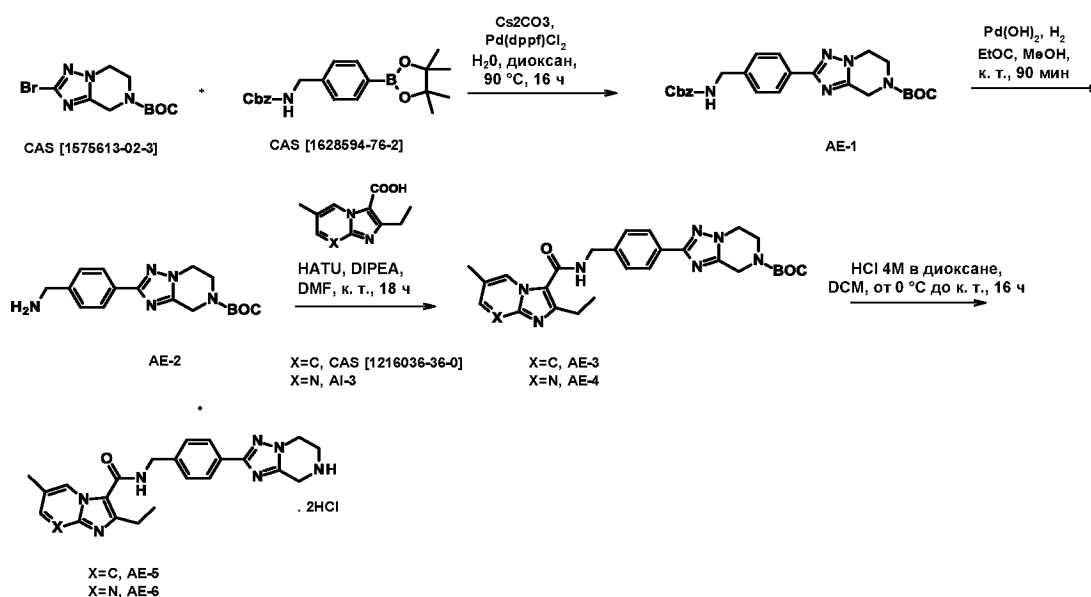
#### Получение промежуточного соединения AI-2

В герметичной пробирке в атмосфере N<sub>2</sub> к раствору промежуточного соединения AI-1  
(500 мг, 1,68 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (96,9 мг, 0,084 ммоль) в THF (12 мл), дегазированному  
15 в атмосфере N<sub>2</sub>, добавляли триметилалюминий 2m в гексанах (2 экв., 1,68 мл,  
3,35 ммоль). Смесь снова продували N<sub>2</sub> и нагревали при 65 °С в течение 1 ч. Добавляли  
дополнительное количество триметилалюминия 2m в гексанах (1 экв., 0,839 мл,  
1,68 ммоль) и смесь перемешивали при 65 °С в течение 1 ч. Смесь разводили DCM,  
охлаждали до 0 °С и осторожно добавляли 1 мл воды. Смесь перемешивали при  
20 комнатной температуре в течение ночи и затем добавляли MgSO<sub>4</sub>. Через 30 мин при  
перемешивании смесь фильтровали через Celite® и выпаривали с получением 412 мг в  
виде оранжевой камеди. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ (обычный  
SiOH, 30 мкм, 40 г, сухая загрузка (Celite®), элюент подвижной фазы: от гептан 95%,  
EtOAc 5% до гептан 50%, EtOAc 50%). Фракции, содержащие продукт, объединяли и  
25 концентрировали с получением промежуточного соединения AI-2, 354 мг в виде  
желтой камеди (90%).

#### Получение промежуточного соединения AI-3

К раствору промежуточного соединения AI-2 (120 мг, 0,514 ммоль) в воде (1 мл) и  
30 EtOH (4 мл) добавляли NaOH (62 мг, 1,55 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной  
температуре в течение ночи. Смесь выпаривали, затем совместно выпаривали с EtOH с  
получением промежуточного соединения AI-3, 190 мг в виде желтого твердого  
вещества. Неочищенный продукт использовали в таком виде на следующей стадии.





### Получение промежуточного соединения AE-1

В стеклянной бутылке под давлением перемешивали смесь трет-бутил 2-бром-5,6-  
 5 дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7(8H)-карбоксилата (CAS [1575613-02-3], 1,02 г,  
 3,37 ммоль), бензил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамата  
 (CAS [1628594-76-2], 1,73 г, 4,72 ммоль) и [1,1'-  
 бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекс с дихлорметаном (0,28 г,  
 0,34 ммоль) в диоксане (16 мл) и воде (8 мл) при барботировании азотом. Затем  
 10 добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,2 г, 6,75 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь  
 перемешивали при 90 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь остужали, разводили  
 водой и экстрагировали EtOAc (3 раза). Комбинированные органические слои сушили  
 над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный  
 продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии ( $\text{SiOH}$ , 12 г; EtOAc в  
 15 гептане (от 0/100 до 60/40)). Нужные фракции собирали и концентрировали под  
 вакуумом с получением промежуточного соединения AE-1 в виде бежевого твердого  
 вещества (1,34 г, 85%).

### Получение промежуточного соединения AE-2

20 К перемешиваемому раствору соединения AE-1 (1,34 г, 2,89 ммоль) в EtOAc (10 мл) и  
 MeOH (3 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли гидроксид  
 палладия на угле (0,2 г, 0,29 ммоль). Затем атмосферу азота заменяли на  $\text{H}_2$  (Р атм) и

реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Смесь фильтровали через Celite® и растворители концентрировали под вакуумом с получением соединения АЕ-2 в виде белого твердого вещества (0,85 г, 84%).

#### 5 Получение промежуточного соединения АЕ-4

Промежуточное соединение АЕ-2 (0,85 г, 2,57 ммоль) добавляли к раствору соединения АІ-3 (1,08 г, 4,11 ммоль), НАТУ (1,46 г, 3,85 ммоль) и DIPEA (3,13 мл, 13,98 ммоль) в сухом DMF в круглодонной колбе при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> и смесь экстрагировали EtOAc (3 раза). Комбинированные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (SiOH, 25 г; DCM/MeOH 9 : 1 в DCM от 0/100 до 20/80). Нужные фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением соединения АЕ-4 (1,32 г, 95%) в виде прозрачного коричневого твердого вещества.

#### Получение промежуточного соединения АЕ-3

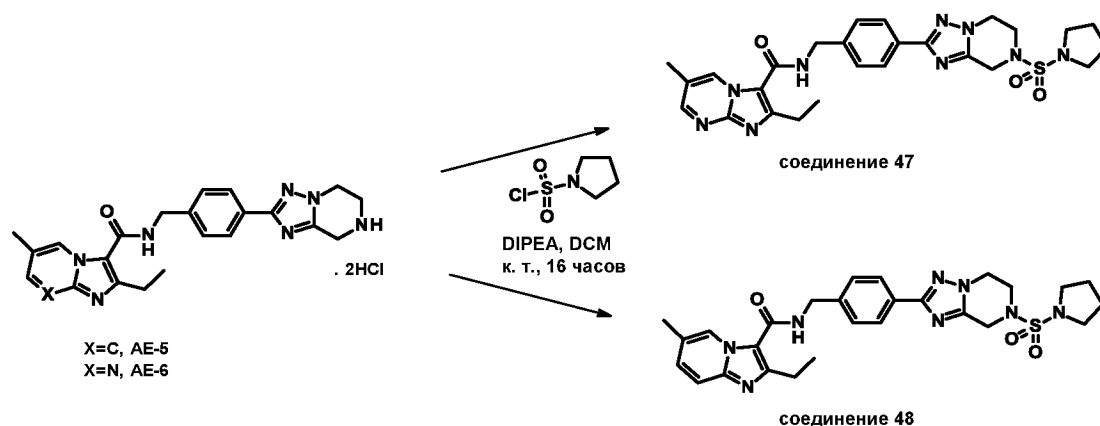
Соответственно, промежуточное соединение АЕ-3 получают аналогично промежуточному соединению АЕ-4, начиная с 2-этил-6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [1216036-36-0]).

#### Получение промежуточного соединения АЕ-6

К перемешиваемому раствору соединения АЕ-4 и DCM (20 мл) в круглодонной колбе при комнатной температуре добавляли HCl в диоксане (4M) (3,83 мл, 15,33 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворители удаляли под вакуумом, твердое вещество растирали с DIPE с получением соединения АЕ-6 (1,25 г, qтve) в виде бежевого твердого вещества (соль HCl). Неочищенный продукт использовали в таком виде на следующей стадии.

#### 30 Получение промежуточного соединения АЕ-5

Соответственно, промежуточное соединение АЕ-5 получают аналогично промежуточному соединению АЕ-6, начиная с промежуточного соединения АЕ-3.



### Получение соединения 47

К раствору соединения AE-6 (0,12 г, 0,25 ммоль) и DIPEA (0,085 мл, 0,49 ммоль) в сухом DCM (5 мл) в круглодонной колбе в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли пирролидин-1-сульфонилхлорид (0,046 мл, 0,27 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали DCM. Органический слой отделяли, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и выпаривали растворитель под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии ( $\text{SiOH}$ , 12 г; (DCM/MeOH (9 : 1)) в DCM от 0/100 до 100/0). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме. Полученный продукт растирали с DIPE и фильтровали с получением 0,057 г соединения 47 в виде бледно-бежевого твердого вещества (42%).

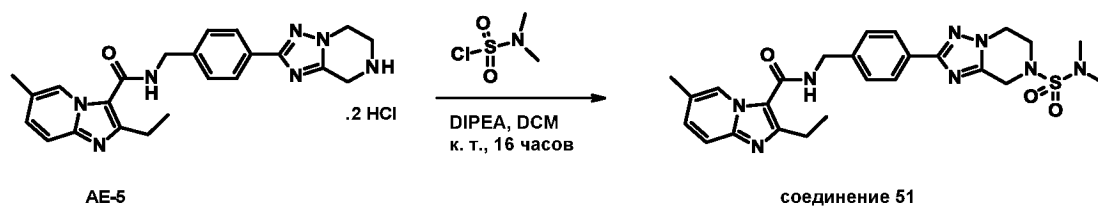
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  9,16 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 8,50 (дд,  $J = 7,7, 4,2$  Гц, 2H), 7,96 (д,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 7,46 (д,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 4,63–4,49 (м, 4H), 4,27 (т,  $J = 5,4$  Гц, 2H), 3,80 (т,  $J = 5,4$  Гц, 2H), 3,28 (т,  $J = 6,7$  Гц, 4H), 3,02 (к,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,93–1,79 (м, 4H), 1,33–1,23 (м, 3H).

### Получение соединения 48

Соответственно, соединение 48 получали аналогично соединению 47, начиная с соединения AE-5 (0,33 ммоль), с получением 0,12 г (64%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,81 (с, 1H), 8,38 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 7,96 (д,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 7,51 (д,  $J = 9,1$  Гц, 1H), 7,46 (д,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 7,24 (дд,  $J = 9,1, 1,5$  Гц, 1H), 4,57 (д,  $J = 7,2$  Гц, 4H), 4,27 (т,  $J = 5,4$  Гц, 2H), 3,80 (т,  $J = 5,4$  Гц, 2H), 3,27 (д,  $J = 6,7$  Гц, 4H), 2,98 (к,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,94 – 1,80 (м, 4H), 1,26 (т,  $J = 7,5$  Гц, 3H).

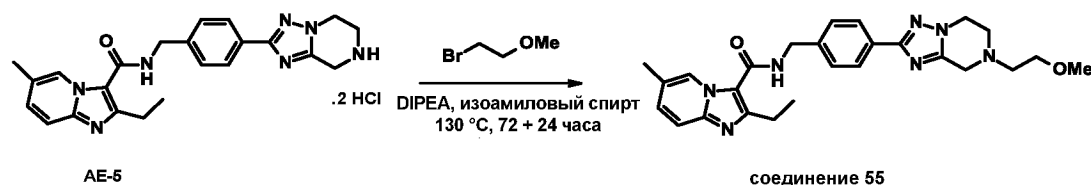
### Получение соединения 51



Соответственно, соединение 51 получали аналогично соединению 47, начиная с соединения AE-5 (0,33 ммоль) и N,N-диметилсульфамоилхлорида (0,69 ммоль), с выходом 0,07 г (40%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,81 (с, 1H), 8,40 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,51 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,24 (дд, J = 9,1, 1,6 Гц, 1H), 4,60-4,55 (м, 4H), 4,27 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 3,81 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 2,98 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,83 (с, 6H), 2,31 (с, 3H), 1,26 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

### Синтез соединения 55

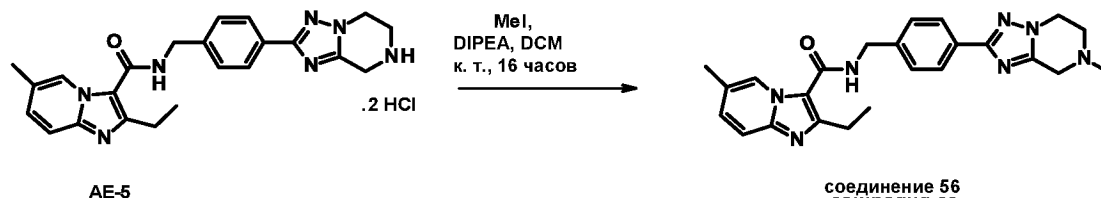


К раствору соединения E-5 (0,15 г, 0,31 ммоль) в изоамиловом спирте (2 мл) при комнатной температуре добавляли DIPEA (0,16 г, 1,23 ммоль) и 2-бромэтилметилвый эфир (0,032 мл, 0,34 ммоль), смесь перемешивали при 130 °C в течение 72 часов. В реакционную смесь повторно добавляли DIPEA (1,5 экв.) и изоамиловый спирт (0,5 мл) и перемешивали при 130 °C в течение 24 ч. Смесь разводили DCM и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии ( $\text{SiOH}$ ; DCM/MeOH (9/1) в DCM от 0/100 до 30/70). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме. Продукт растирали с DIPE с получением 0,037 г соединения 55 (25%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,80 (с, 1H), 8,40 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,51 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,25 (дд, J = 9,1, 1,7 Гц, 1H), 4,56 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,16 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,54 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,05

(т, J = 5,5 Гц, 2H), 2,98 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,78 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,26 (т, J = 7,5 Гц, 3H)

### Синтез соединения 56



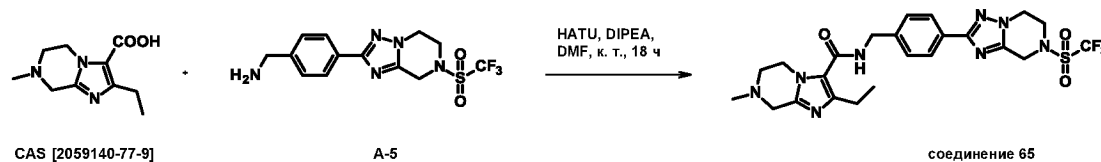
5

Соответственно, соединение 56 получали аналогично соединению 47, начиная с соединения AE-5 (0,31 ммоль) и йодметана (0,46 ммоль), с выходом 0,047 г (35%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,80 (с, 1H), 8,40 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,51 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,24 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 4,56 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,17 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,70 (с, 2H), 2,98 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,92 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,26 (т, J = 7,4 Гц, 3H).

10

### Синтез соединения 65

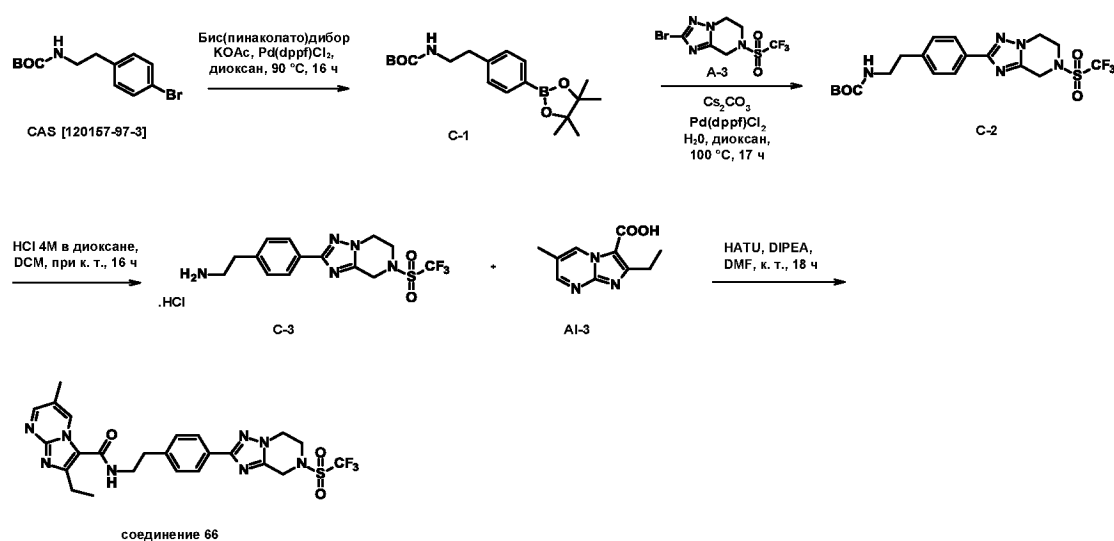


15 Соответственно, соединение 65 получали аналогично соединению 1, начиная с 2-этил-7-метил-6,8-дигидро-5H-имидазо[1,2-а]пирозин-3-карбоновой кислоты (CAS [2059140-77-9], 0,66 ммоль) и промежуточного соединения A-5 (0,44 ммоль), с выходом 0,051 г (20%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ , 100 °C)  $\delta$  7,96 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,87 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 4,93 (с, 2H), 4,50 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,37 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 4,16 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 4,07 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,76 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 2,70 (к, J = 7,4 Гц, 2H), 2,39 (с, 3H), 1,15 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

20

## Синтез соединения 66



### Получение промежуточного соединения C-1

К продуваемому  $\text{N}_2$  раствору трет-бутил N-[2-(4-бромфенил)этил]карбамата (CAS [120157-97-3]) 0,9 г, 3 ммоль), бис(пинаколато)дибора (1,14 г, 4,5 ммоль) и ацетата калия (0,88 г, 8,9 ммоль) в 1,4-диоксане (24 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий(II) (245 мг, 0,3 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через Celite®, осадок на фильтре промывали EtOAc и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (MeOH в DCM от 0/100 до 4/96) с получением промежуточного соединения C-1 в виде бежевого твердого вещества, 0,7 г (64%).

### Получение промежуточного соединения C-2

Продуваемую  $\text{N}_2$  смесь промежуточного соединения C-1 (250 мг, 0,72 ммоль), промежуточного соединения A-3 (219 мг, 0,65 ммоль), карбоната цезия (469 мг, 1,44 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-дихлорпалладия (II) (80 мг, 0,098 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1,8 мл) перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 17 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали через Celite® и остаток на фильтре промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в гептане от 0/100 до 25/75) до получения промежуточного соединения C-2 в виде белого твердого вещества, 0,256 г (81%).

### Получение промежуточного соединения C-3

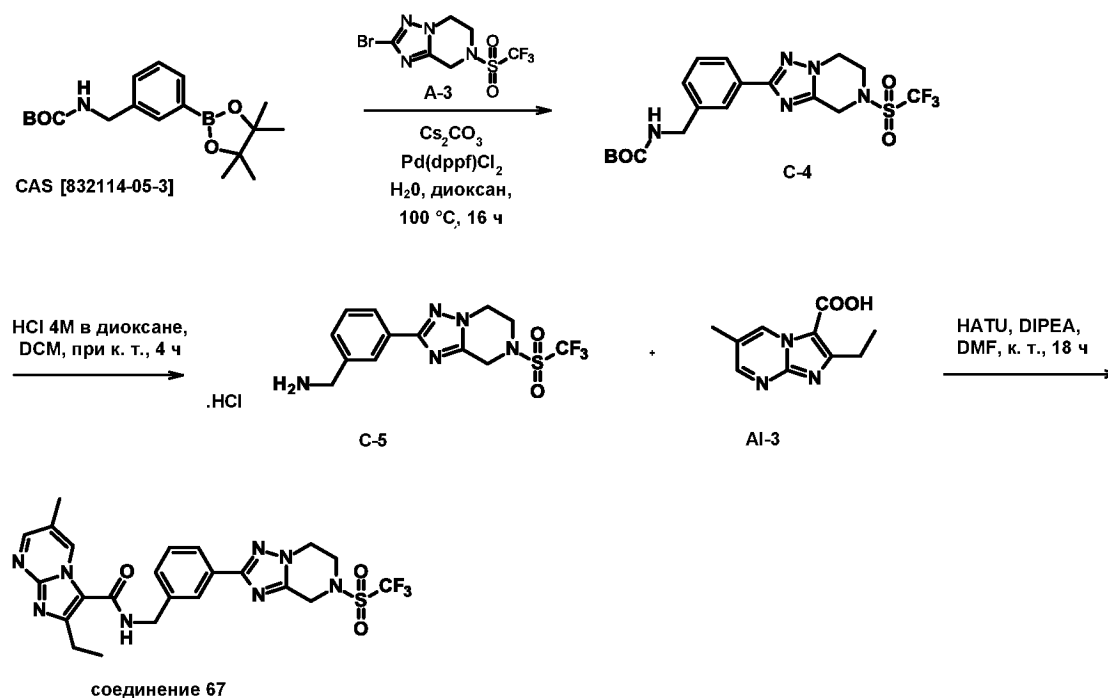
К продуваемой азотом смеси соединения C-2 (256 мг, 0,54 ммоль) в сухом DCM (10 мл) при к. т. добавляли 4 М раствор HCl в 1,4-диоксане (0,81 мл, 3,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения C-3 в виде белого твердого вещества массой 0,216 г (89%).

### Получение соединения 66

Соответственно, соединение 66 получали аналогично соединению 1, начиная с промежуточного соединения AI-3 2-этил-6-метил-имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (0,58 ммоль) и промежуточного соединения C-3 (0,48 ммоль), с выходом 0,171 г (61%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,99 (с, 1H), 8,48 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,01 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 4,96 (с, 2H), 4,36 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 4,22–4,08 (м, 2H), 3,61 (дд, J = 12,8, 6,6 Гц, 2H), 2,94 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 2,83 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,17 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

### Синтез соединения 67



#### Получение промежуточного соединения С-4

Соответственно, промежуточное соединение С-4 получали аналогично промежуточному соединению С-2, начиная с трет-бутил N-[[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]карбамата (CAS [832114-05-3], 273 мг, 0,82 ммоль), промежуточного соединения А-3 (250 мг, 0,75 ммоль), с получением промежуточного соединения С-4 в виде белого твердого вещества, 0,169 г (47%).

#### Получение промежуточного соединения С-5

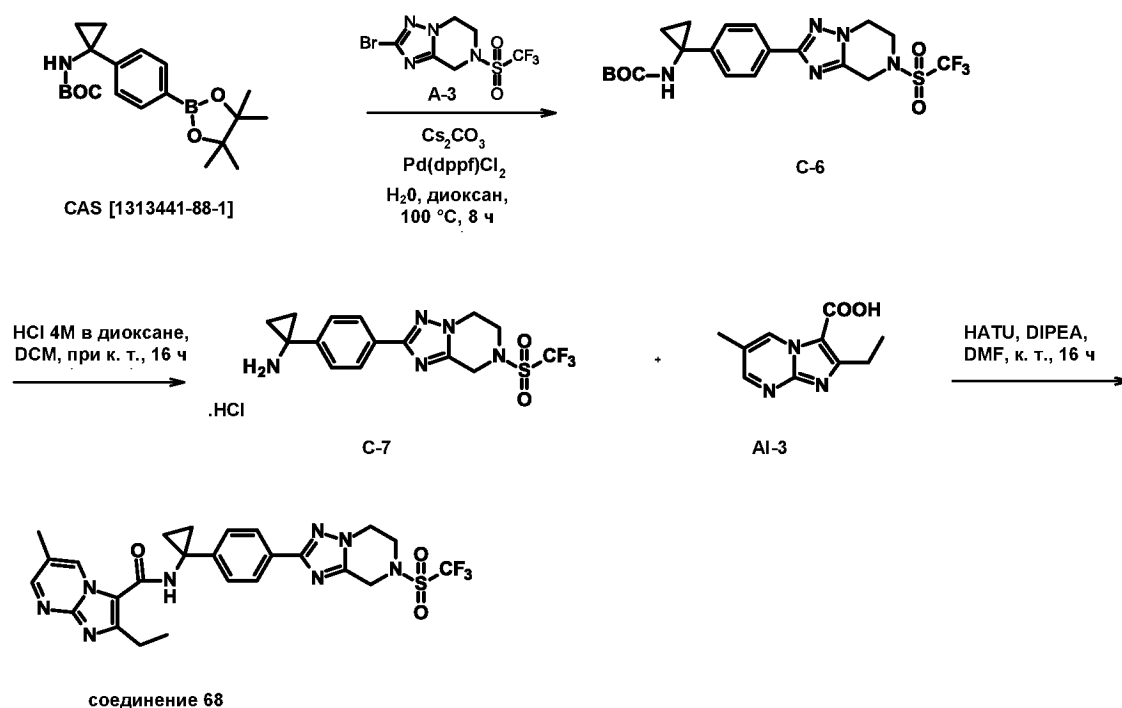
Соответственно, промежуточное соединение С-5 получали аналогично промежуточному соединению С-3, начиная с промежуточного соединения С-4 (165 мг, 0,36 ммоль), с получением промежуточного соединения С-5 в виде белого твердого вещества, 0,154 г (98%).

#### Получение соединения 67

Соответственно, соединение 67 получали аналогично соединению 1, начиная с промежуточного соединения АI-3 2-этил-6-метил-имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (0,49 ммоль) и промежуточного соединения С-5 (0,35 ммоль), с выходом 0,067 г (34%) в виде белого порошка.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  9,14 (с, 1H), 8,58 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,88 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 7,51–7,40 (м, 2H), 4,95 (с, 2H), 4,60 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,36 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,03 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,28 (т, J = 7,4 Гц, 3H)



Синтез соединения 68Получение промежуточного соединения C-6

Соответственно, промежуточное соединение C-6 получали аналогично промежуточному соединению C-2, начиная с трет-бутил N-[1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циклопропил]карбамата (CAS [1313441-88-1], 483 мг, 1,35 ммоль), промежуточного соединения A-3 (410 мг, 1,22 ммоль), с получением промежуточного соединения C-6 в виде белого твердого вещества, 0,337 г (56%).

10 Получение промежуточного соединения C-7

Соответственно, промежуточное соединение C-7 получали аналогично промежуточному соединению C-3, начиная с промежуточного соединения C-6 (322 мг, 0,66 ммоль), с получением промежуточного соединения C-7 в виде белого твердого вещества, 0,331 г (99%).

15

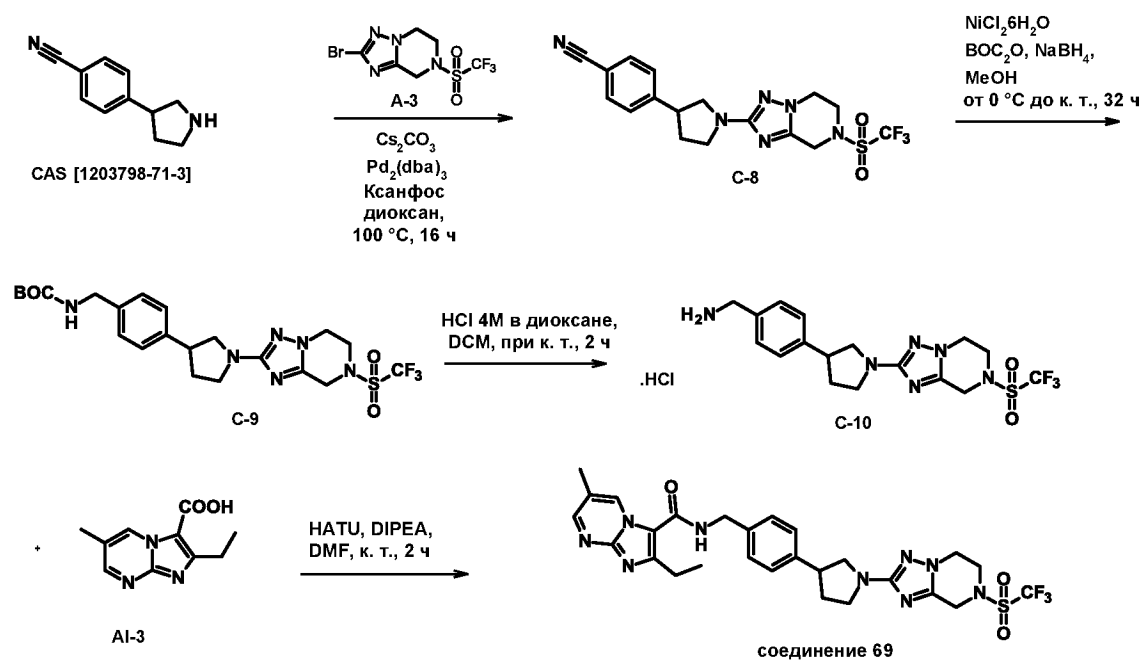
Получение соединения 68

Соответственно, соединение 68 получали аналогично соединению 1, начиная с промежуточного соединения AI-3 2-этил-6-метил-имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (0,41 ммоль) и промежуточного соединения C-7 (0,32 ммоль), с выходом 0,170 г (92%) в виде белого порошка.

20

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  9,05 (дд,  $J = 2,3, 1,1$  Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,51 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7,91 (д,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 7,34 (д,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 4,95 (с, 2H), 4,36 (т,  $J = 5,3$  Гц, 2H), 4,20–4,11 (м, 2H), 3,03 (к,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,38 (с, 4H), 1,28 (т,  $J = 7,5$  Гц, 3H)

## 5 Синтез соединения 69



### Получение промежуточного соединения C-8

Продуваемую  $\text{N}_2$  смесь 4-пирролидин-3-илбензонитрила (CAS [1203798-71-3], 155 мг, 0,9 ммоль), промежуточного соединения A-3 (250 мг, 0,75 ммоль), карбоната цезия (732 мг, 2,25 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (102 мг, 0,11 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (130 мг, 0,22 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 16 ч.

Реакционную смесь охлаждали до к. т., добавляли этилацетат и  $\text{NaHCO}_3$  к реакционной смеси, органический слой отделяли, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (сухая загрузка на диоксиде кремния, EtOAc в гептане от 0/100 до 75/25). Нужные фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения C-8 в виде желтого масла, 0,145 г (40%).

### Получение промежуточного соединения С-9

К продуваемой азотом смеси промежуточного соединения С-8 (145 мг, 0,32 ммоль), гексагидрата хлорида никеля(II) (58 мг, 0,24 ммоль), ди-tertбутилдикарбоната (211 мг, 0,97) в сухом MeOH (3 мл) при 0 °С порционно добавляли борогидрид натрия (73 мг, 1,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 32 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl и смесь экстрагировали DCM (3 раза). Органический слой сушили MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения С-9 в виде коричневого твердого вещества массой 0,092 г (43%), которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

### Получение промежуточного соединения С-10

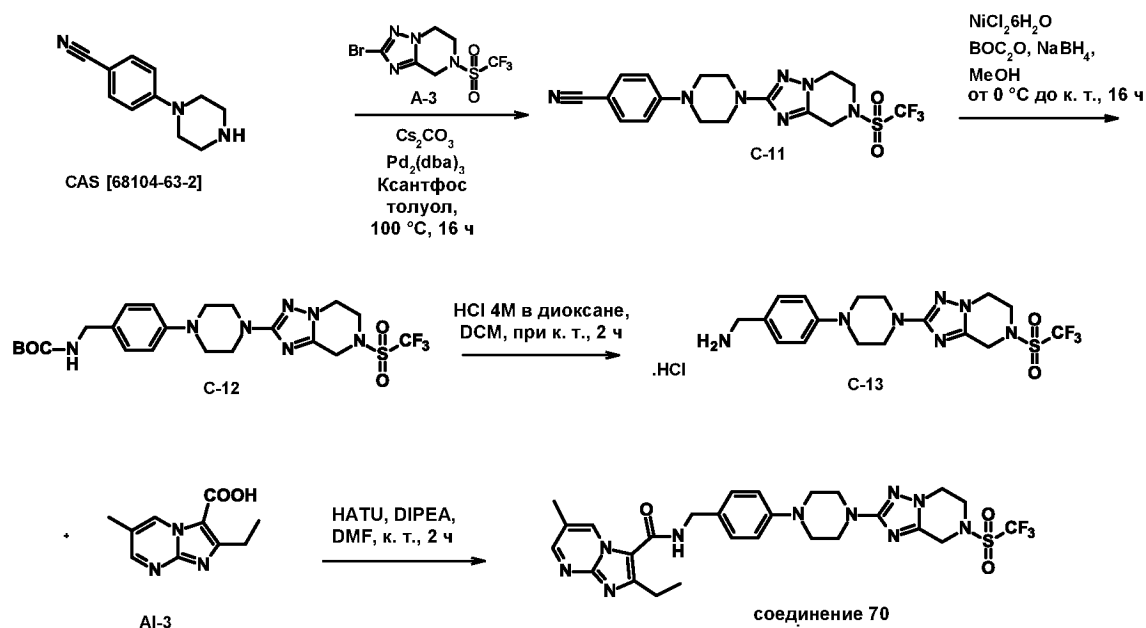
Соответственно, промежуточное соединение С-10 получали аналогично промежуточному соединению С-3, начиная с промежуточного соединения С-9 (92 мг, 0,17 ммоль), с получением промежуточного соединения С-10 в виде пурпурного твердого вещества, 0,080 г (79%).

### Получение соединения 69

Соответственно, соединение 69 получали аналогично соединению 1, начиная с промежуточного соединения AI-3 2-этил-6-метил-имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (0,21 ммоль) и промежуточного соединения С-10 (0,16 ммоль), с выходом 40 мг (39%) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 25 °С) δ 9,24–9,20 (м, 1H), 8,73–8,65 (м, 2H), 7,33 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,28 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,75 (с, 2H), 4,52 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,07 (с, 4H), 3,76 (дд, J = 9,5, 7,5 Гц, 1H), 3,64–3,51 (м, 4H), 3,03 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,39 (с, 3H), 1,98 (дк, J = 12,1, 8,4 Гц, 2H), 1,29 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °С) δ 9,16 (дд, J = 2,3, 1,1 Гц, 1H), 8,54 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,35 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 4,73 (с, 2H), 4,55 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,08 (дк, J = 8,2, 4,2 Гц, 4H), 3,79 (дд, J = 9,6, 7,5 Гц, 1H), 3,58–3,40 (м, 3H), 3,36–3,27 (м, 1H), 2,38–2,35 (м, 3H), 2,07–1,95 (м, 2H), 1,31 (т, J = 7,5 Гц, 3H). CH<sub>2</sub> пропущен, сигнал CH<sub>2</sub> внутри воды.

**Синтез соединения 70****Получение промежуточного соединения C-11**

5 Соответственно, промежуточное соединение C-11 получали аналогично промежуточному соединению C-8, начиная с промежуточного соединения 4-пиперазин-1-илбензонитрила (CAS [68104-63-2], 200 мг, 0,89 ммоль), промежуточного соединения A-3 (250 мг, 0,75 ммоль) в толуоле (20 мл), с получением промежуточного соединения C-11 в виде желтого твердого вещества, 0,134 г (39%).

10

**Получение промежуточного соединения C-12**

Соответственно, промежуточное соединение C-12 получали аналогично промежуточному соединению C-9, начиная с промежуточного соединения C-11 (364 мг, 0,82 ммоль), с получением промежуточного соединения C-12 в виде желтого

15 твердого вещества, 0,450 г (90%).

**Получение промежуточного соединения C-13**

Соответственно, промежуточное соединение C-13 получали аналогично промежуточному соединению C-3, начиная с промежуточного соединения C-12

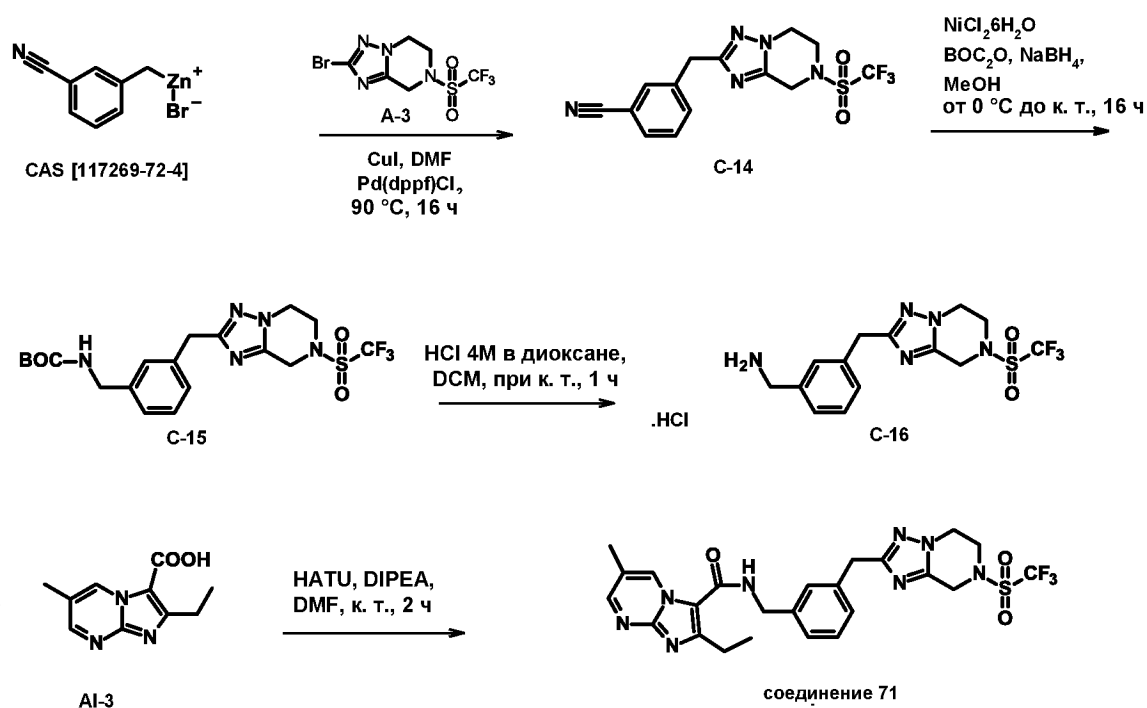
20 (449 мг, 0,74 ммоль), с получением промежуточного соединения C-13 в виде желтого твердого вещества, 0,384 г (85%).

### Получение соединения 70

Соответственно, соединение 70 получали аналогично соединению 1, начиная с промежуточного соединения АI-3 2-этил-6-метил-имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (0,82 ммоль) и промежуточного соединения С-13 (0,63 ммоль), с выходом 136 мг (34%) в виде бежевого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,12 (с, 1H), 8,50 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,40 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 6,97 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 4,77 (с, 2H), 4,43 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,09 (дд, J = 12,8, 4,3 Гц, 4H), 3,47–3,40 (м, 4H), 3,22–3,13 (м, 4H), 2,98 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,26 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

### Синтез соединения 71



### Получение промежуточного соединения С-14

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения А-3 (200 мг, 0,6 ммоль) в DMF (9 мл) в круглодонной 2-горлой колбе, снабженной конденсатором, при к. т. при барботировании азотом добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметанилбензонитрилом

(CAS [95464-05-4], 49 мг, 0,06 ммоль) и CuI (11 мг, 12 ммоль). Затем в перемешиваемую суспензию в атмосфере азота через шприц добавляли (3-цианобензил)цинк бромид (CAS [117269-72-4], 624 мг, 2,39 ммоль, 0,24 М раствор в THF). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали AcOEt. Органический слой отделяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и выпаривали растворители в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; этилацетат в гептане от 0/100 до 100/0). Нужные фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения С-14 в виде коричневого твердого вещества 0,080 г (36%).

10

#### Получение промежуточного соединения С-15

Соответственно, промежуточное соединение С-15 получали аналогично промежуточному соединению С-9, начиная с промежуточного соединения С-14 (80 мг, 0,22 ммоль), с получением промежуточного соединения С-15 в виде коричневого масла, 0,095 г (83%).

15

#### Получение промежуточного соединения С-16

Соответственно, промежуточное соединение С-16 получали аналогично промежуточному соединению С-3, начиная с промежуточного соединения С-15 (80 мг, 0,2 ммоль), с получением промежуточного соединения С-16 в виде желтого твердого вещества, 0,090 г (90%).

20

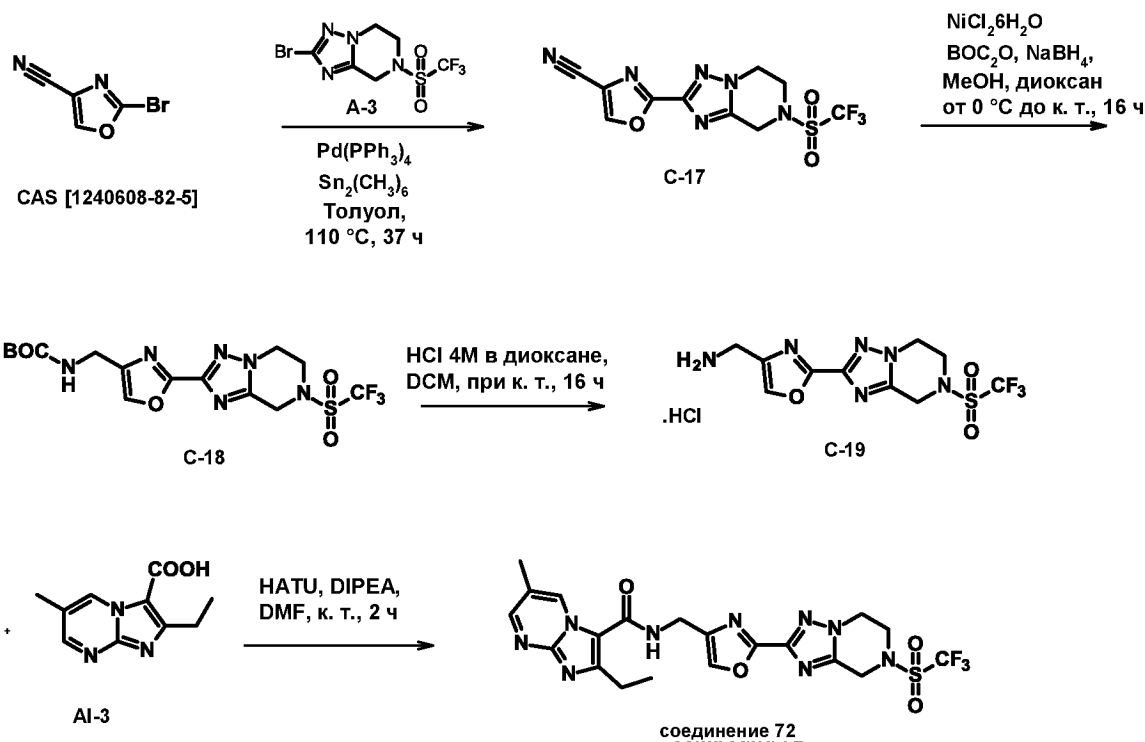
#### Получение соединения 71

Соответственно, соединение 71 получали аналогично соединению 1, начиная с промежуточного соединения AI-3 2-этил-6-метил-имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (0,24 ммоль) и промежуточного соединения С-16 (0,2 ммоль), с выходом 55 мг (47%) в виде коричневого твердого вещества.

25

30

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,13 (с, 1H), 8,55–8,43 (м, 2H), 7,35–7,10 (м, 4H), 4,81 (с, 2H), 4,50 (д, J = 5,0 Гц, 2H), 4,22 (с, 2H), 4,16–4,01 (м, 4H), 3,04–2,94 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,26 (т, J = 7,3 Гц, 3H).

Синтез соединения 72Получение промежуточного соединения C-17

- 5 Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (CAS [14221-01-3], 334 мг, 0,29 ммоль) добавляли в атмосфере  $\text{N}_2$  к смеси промежуточного продукта А3 (484 мг, 1,45 ммоль), гексаметилдитина (CAS [661-69-8], 0,3 мл, 1,45 ммоль, 1,58 г/мл) в толуоле (20 мл). Смесь перемешивали при 110 °С в течение 5 ч. Затем добавляли 2-бromoоксазол-4-карбонитрил (CAS [1240608-82-5], 375 мг, 2,17 ммоль) и
- 10 тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (CAS [14221-01-3], 334 мг, 0,29 ммоль) в реакционную смесь и перемешивали при 110 °С еще 16 ч. Реакцию не завершали, добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (CAS [14221-01-3], 334 мг, 0,29 ммоль) при к. т. и смесь перемешивали при 110 °С в течение 16 ч. Смесь охлаждали при к. т. и фильтровали через слой целита. Растворитель концентрировали
- 15 под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, EtOAc в гептане от 0/100 до 100/0). Нужные фракции объединяли и удаляли растворитель в вакууме с получением промежуточного соединения C-17 в виде желтого твердого вещества 362 мг (50%).

### Получение промежуточного соединения C-18

Соответственно, промежуточное соединение C-18 получали аналогично промежуточному соединению C-9, начиная с промежуточного соединения C-17 (316 мг, 0,91 ммоль), с получением промежуточного соединения C-18 в виде коричневого масла, 0,434 г (95%).

### Получение промежуточного соединения C-19

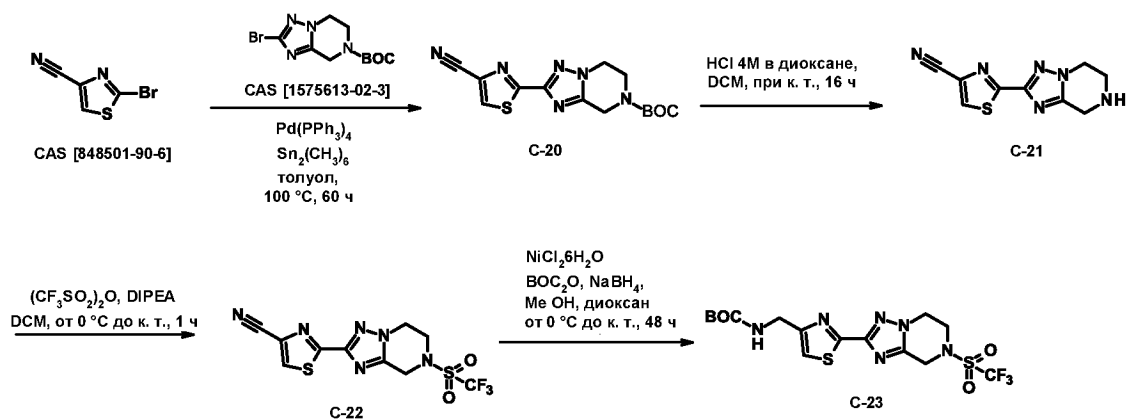
Соответственно, промежуточное соединение C-19 получали аналогично промежуточному соединению C-3, начиная с промежуточного соединения C-18 (434 мг, 0,58 ммоль), с получением промежуточного соединения C-19 в виде желтого твердого вещества, 0,372 г (100%).

### Получение соединения 72

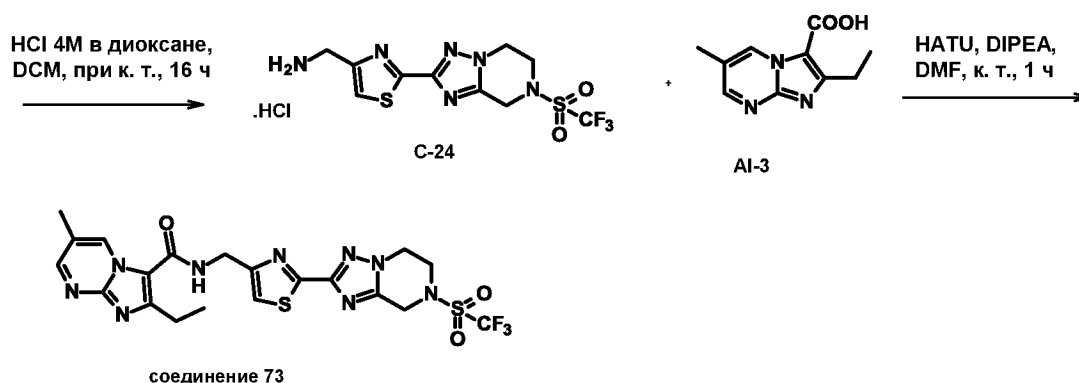
Соответственно, соединение 72 получали аналогично соединению 1, начиная с промежуточного соединения AI-3 2-этил-6-метил-имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (0,75 ммоль) и промежуточного соединения C-19 (0,58 ммоль), с выходом 55 мг (18%) в виде бежевого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  9,16 (с, 1H), 8,51 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 8,46 (т,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,50 (д,  $J = 5,6$  Гц, 2H), 4,41 (т,  $J = 5,4$  Гц, 2H), 4,22–4,11 (м, 2H), 3,00 (к,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,27 (т,  $J = 7,5$  Гц, 3H).

### Синтез соединения 73







### Получение промежуточного соединения C-20

Соответственно, промежуточное соединение C-20 получали аналогично промежуточному соединению C-17, начиная с 2-бромтиазол-4-карбонитрила (CAS [848501-90-6], 280 мг, 1,48 ммоль) и трет-бутил 2-бром-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7-карбоксилата (CAS [1575613-02-3], 300 мг, 0,99 ммоль), что давало промежуточное соединение C-20 в виде бледно-желтого твердого вещества, 0,165 г (50%).

### Получение промежуточного соединения C-21

Соответственно, промежуточное соединение C-21 получали аналогично промежуточному соединению C-3, начиная с промежуточного соединения C-20 (165 мг, 0,5 ммоль), с получением промежуточного соединения C-21 в виде белого твердого вещества, 0,145 г (100%).

### Получение промежуточного соединения C-22

Трифторметансульфоновый ангидрид (CAS [358-23-6], 0,100 мл, 0,59 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору промежуточного соединения C-21 (145 мг, 0,54 ммоль), DIPEA (0,282 мл, 1,60 ммоль) в DCM (6 мл) в круглодонной колбе в атмосфере  $N_2$  при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С и 1 ч при к. т. Добавляли насыщенный водный раствор  $NaHCO_3$  и смесь экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; этилацетат в гептане от 0/100 до 30/70). Нужные фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения C-22 в виде белого твердого вещества 0,077 г (39%).

### Получение промежуточного соединения С-23

Соответственно, промежуточное соединение С-23 получали аналогично промежуточному соединению С-9, начиная с промежуточного соединения С-22 (75 мг, 0,21 ммоль), что давало промежуточное соединение С-23 в виде коричневого твердого вещества, 83 мг (86%).

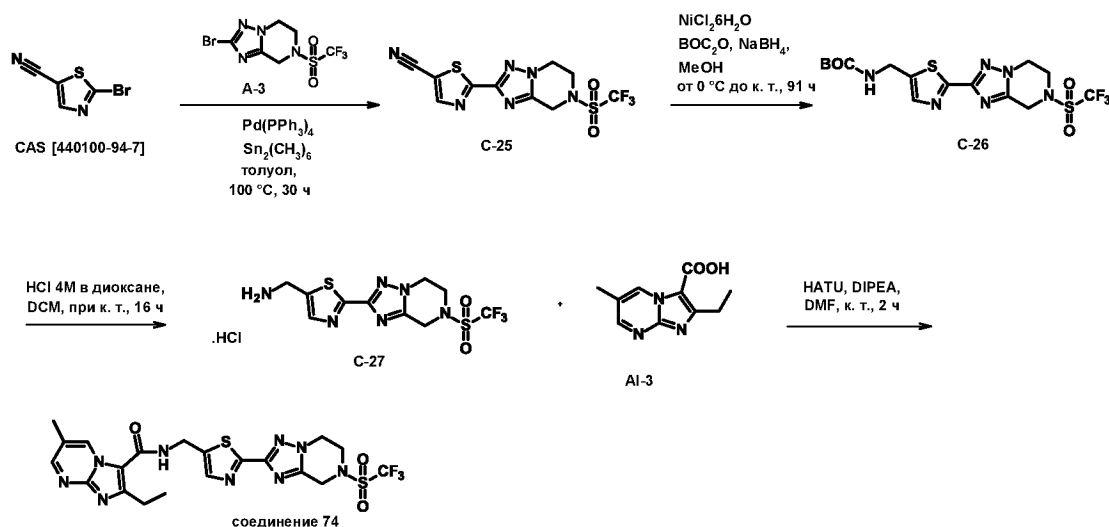
### Получение промежуточного соединения С-24

Соответственно, промежуточное соединение С-24 получали аналогично промежуточному соединению С-3, начиная с промежуточного соединения С-23 (83 мг, 0,18 ммоль), что давало промежуточное соединение С-24 в виде желтого твердого вещества, 87 мг (99%).

### Получение соединения 73

Соответственно, соединение 73 получали аналогично соединению 1, начиная с промежуточного соединения АI-3 2-этил-6-метил-имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (0,19 ммоль) и промежуточного соединения С-24 (0,18 ммоль), с выходом 15 мг (10%) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  9,18–9,15 (м, 1H), 8,57 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,69 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,39 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 4,17 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,02 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

**Синтез соединения 74****Получение промежуточного соединения C-25**

- 5 Соответственно, промежуточное соединение C-25 получали аналогично промежуточному соединению C-17, начиная с 2-бромтиазол-5-карбонитрила (CAS [440100-94-7], 500 мг, 2,54 ммоль) и промежуточного соединения A3 (567 мг, 1,69 ммоль), что давало промежуточное соединение C-25 в виде бледно-коричневого твердого вещества, 0,180 г (26%).

10

**Получение промежуточного соединения C-26**

- Соответственно, промежуточное соединение C-26 получали аналогично промежуточному соединению C-9, начиная с промежуточного соединения C-25 (233 мг, 0,64 ммоль), с получением промежуточного соединения C-26 в виде коричневого масла, 0,299 г (85%).

15

**Получение промежуточного соединения C-27**

- Соответственно, промежуточное соединение C-27 получали аналогично промежуточному соединению C-3, начиная с промежуточного соединения C-26 (299 мг, 0,54 ммоль), что давало промежуточное соединение C-27 в виде желтого твердого вещества, 0,280 г (58%).

20

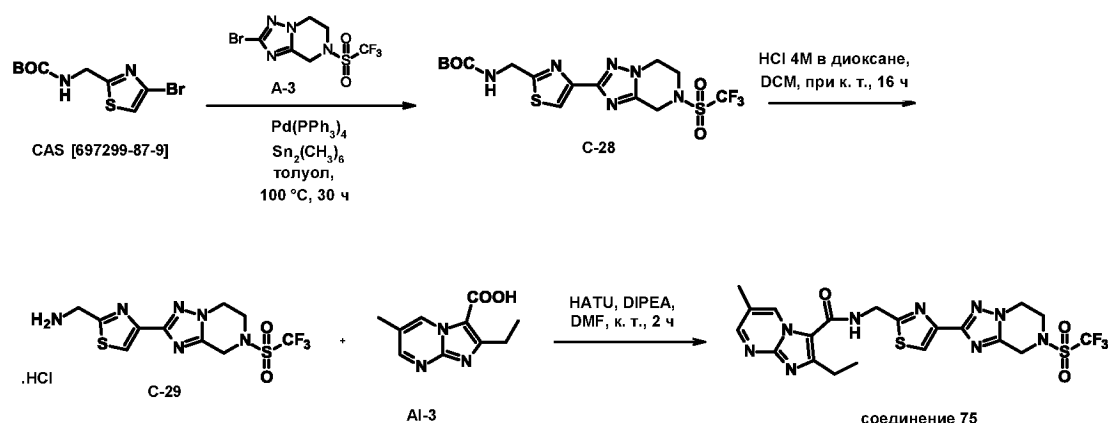
### Получение соединения 74

Соответственно, соединение 74 получали аналогично соединению 1, начиная с промежуточного соединения AI-3 2-этил-6-метил-имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (0,38 ммоль) и промежуточного соединения C-27 (0,32 ммоль), с выходом 38 мг (21%) в виде коричневого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  9,19 (дд,  $J = 2,3, 1,1$  Гц, 1H), 8,61 (т,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 8,53 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,75 (д,  $J = 5,7$  Гц, 2H), 4,39 (т,  $J = 5,4$  Гц, 2H), 4,16 (д,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 2,99 (к,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,26 (т,  $J = 7,5$  Гц, 3H).

10

### Синтез соединения 75



### Получение промежуточного соединения C-28

Соответственно, промежуточное соединение C-28 получали аналогично промежуточному соединению C-17, начиная с трет-бутил N-[(4-бромтиазол-2-ил)метил]карбамата (CAS [697299-87-9], 750 мг, 2,56 ммоль) и промежуточного соединения A3 (571 мг, 1,71 ммоль), с получением промежуточного соединения C-28 в виде желтого масла, 0,403 г (29%).

20

### Получение промежуточного соединения C-29

Соответственно, промежуточное соединение C-29 получали аналогично промежуточному соединению C-3, начиная с промежуточного соединения C-28 (403 мг, 0,49 ммоль), с получением промежуточного соединения C-29 в виде желтого твердого вещества, 0,360 г (100%).

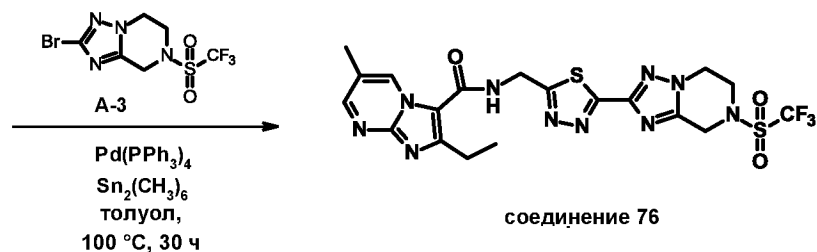
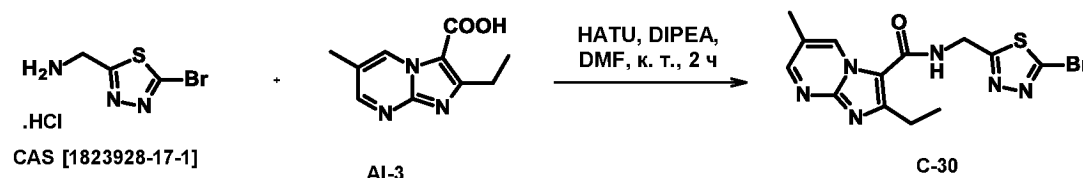
25

### Получение соединения 75

Соответственно, соединение 75 получали аналогично соединению 1, начиная с промежуточного соединения AI-3 2-этил-6-метил-имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (0,69 ммоль) и промежуточного соединения C-29 (0,49 ммоль), с выходом 32 мг (12%) в виде бежевого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  9,19 (с, 1H), 8,84 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,54 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 4,95 (с, 2H), 4,86 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,36 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 4,17 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 3,07 (к., J = 7,5 Гц, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,32 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

### Синтез соединения 76



### Получение промежуточного соединения C-30

Соответственно, промежуточное соединение C-30 получали аналогично соединению 1, начиная с промежуточного соединения AI-3 2-этил-6-метил-имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (158 мг, 0,77 ммоль) и (5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метанамин гидрохлорида (CAS [1823928-17-1], 187 мг 0,7 ммоль), с выходом 260 мг (68%) в виде коричневого твердого вещества.

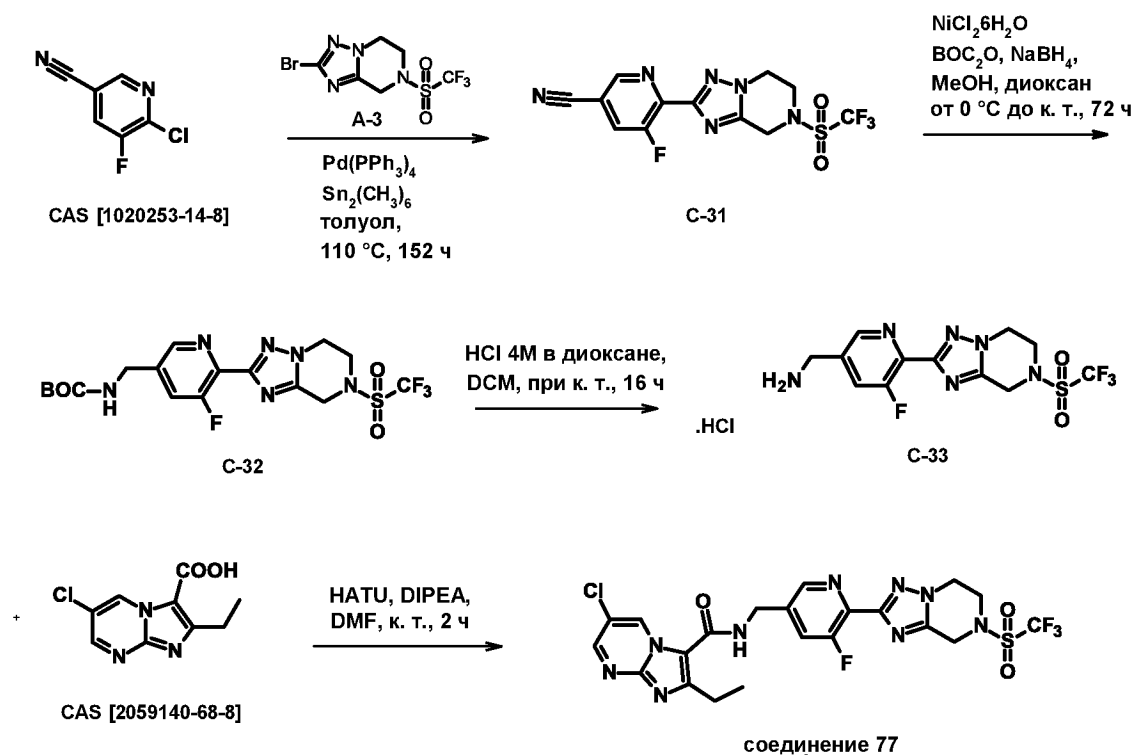
### Получение соединения 76

Соответственно, соединение 76 получали аналогично промежуточному соединению С-17, начиная с промежуточного соединения С-30 (180 мг, 0,33 ммоль) и промежуточного соединения А3 (221 мг, 0,66 ммоль), с выходом 38 мг (20%) в виде бежевого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  9,22 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,61–8,47 (м, 1H), 5,00 (с, 2H), 4,97 (с, 2H), 4,43 (т,  $J = 5,4$  Гц, 2H), 4,17 (м, 2H), 3,04 (к,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,29 (т,  $J = 7,5$  Гц, 3H).

10

### Синтез соединения 77



### Получение промежуточного соединения С-31

Соответственно, промежуточное соединение С-31 получали аналогично промежуточному соединению С-17, начиная с 6-хлор-5-фтор-пиридин-3-карбонитрила (CAS [1020253-14-8], 1 г, 6,39 ммоль) и промежуточного соединения А3 (713 мг, 2,13 ммоль), что давало промежуточное соединение С-31 в виде желтого масла, 0,234 г (12%).

Получение промежуточного соединения С-32

Соответственно, промежуточное соединение С-32 получали аналогично промежуточному соединению С-9, начиная с промежуточного соединения С-31 (257 мг, 0,68 ммоль), что давало промежуточное соединение С-32 в виде коричневого  
5 твердого вещества, 0,276 г (54%).

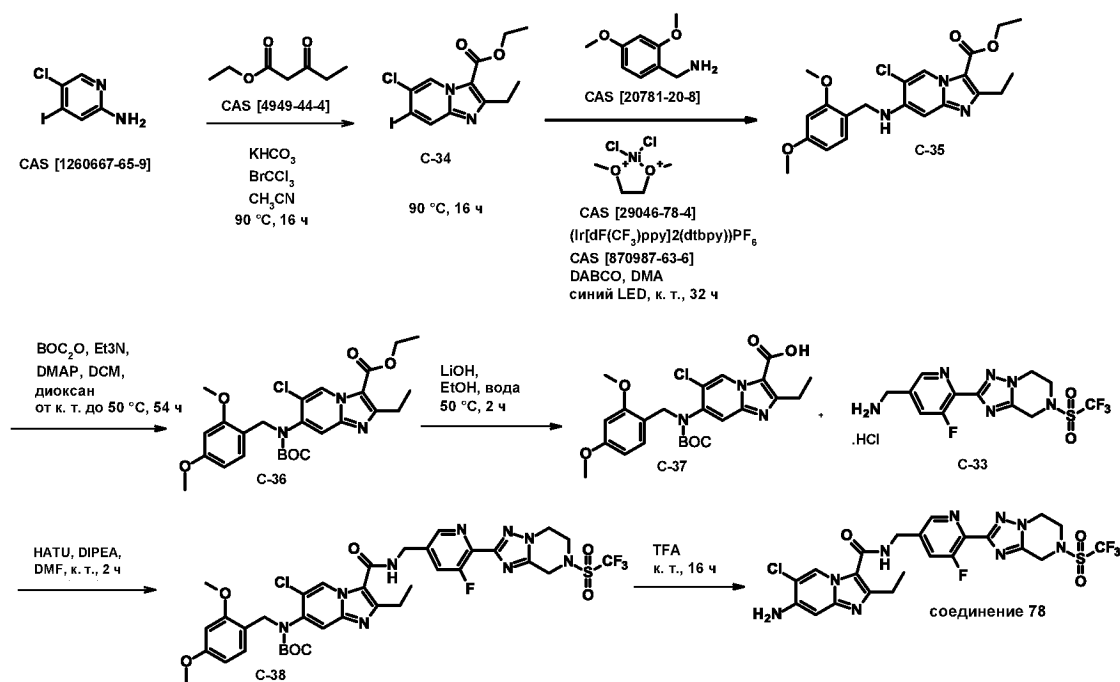
Получение промежуточного соединения С-33

Соответственно, промежуточное соединение С-33 получали аналогично промежуточному соединению С-3, начиная с промежуточного соединения С-32 (275 мг, 0,57 ммоль), что давало промежуточное соединение С-33 в виде желтого  
10 твердого вещества, 0,285 г (99%).

Получение соединения 77

Соответственно, соединение 77 получали аналогично соединению 1, начиная с 6-хлор-2-этил-имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (CAS [2059140-68-8],  
15 0,74 ммоль) и промежуточного соединения С-33 (0,57 ммоль), с выходом 38 мг (12%) в виде коричневого твердого вещества.

$^1\text{H NMR}$  (400 МГц, DMSO)  $\delta$  9,44 (д,  $J = 2,6$  Гц, 1H), 8,69 (д,  $J = 2,6$  Гц, 1H), 8,64 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,87 (д,  $J = 10,9$  Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,66 (с,  $J = 5,6$  Гц, 2H),  
20 4,42 (т,  $J = 5,3$  Гц, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,06 (к,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 1,30 (т,  $J = 7,5$  Гц, 3H).

**Синтез соединения 78****Получение промежуточного соединения C-34**

5 Этилпропионилацетат (CAS [4949-44-4], 0,100 мл, 0,59 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 5-хлор-4-йодопиридин-2-амина (CAS [1260667-65-9], 3,6 г, 14,15 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,1 г, 31,13 ммоль), бромотрихлорметана (CAS [75-62-7], 5,5 г, 56,59 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при к. т. Смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 часов. Затем смесь разводили EtOAc и промывали насыщ. водным раствором

10  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой отделяли, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc/гептан от 0/100 до 25/75). Нужные фракции собирали и растворитель выпаривали в вакууме с получением промежуточного соединения C-34 1,13 г, (20%) в виде желтого порошка.

15

**Получение промежуточного соединения C-35**

В пробирке с завинчивающейся крышкой раствор комплекса диметилового эфира этиленгликоля хлорида никеля(II) (CAS [29046-78-4], 105 мг, 0,48 ммоль) в DMA (1 мл) добавляли к смеси промежуточного соединения C-34, 2,4-диметоксибензиламина (0,7 мл),  $(\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy}))\text{PF}_6$  (CAS [870987-63-6], 54 мг, 0,44 ммоль) в DMA

20 (8 мл) в атмосфере азота при к. т. Смесь дегазировали азотом, пробирку закрывали и



смесь перемешивали при комнатной температуре и облучали синим светодиодом в течение 32 ч. Смесь разводили насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали  $\text{AcOEt}$ . Органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом.

- 5 Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель;  $\text{EtOAc}$ /гептан от 0/100 до 70/30). Нужные фракции собирали и растворитель выпаривали в вакууме с получением промежуточного соединения С-35 0,250 г, (24%) в виде желтого твердого вещества.

#### 10 Получение промежуточного соединения С-36

В круглодонной колбе к раствору промежуточного соединения С-35 (0,245 г, 0,59 ммоль), триэтиламина (0,6 мл, 4,39 ммоль) и  $\text{DMAP}$  (3,58 мг, 0,029 ммоль) в  $\text{DCM}$  (2 мл) при к. т. добавляли ди-tertбутилдекарбонат (0,5 г, 2,34 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и добавляли диоксан (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч.

- 15 Реакционную смесь разводили водой и солевым раствором и экстрагировали с помощью  $\text{DCM}$ . Органический слой сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния,  $\text{AcOEt}$  в  $\text{DCM}$  от 0/100 до 40/60). Нужные фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения С-36, 0,270 г, (88%) в виде бежевого твердого вещества.

#### Получение промежуточного соединения С-37

- 25 К раствору промежуточного соединения С-36 (270 мг, 0,52 ммоль) в воде (2,5 мл) и  $\text{EtOH}$  (9 мл) добавляли  $\text{LiOH}$  (66 мг, 1,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 50 °С. Затем добавляли водный раствор 1 М  $\text{HCl}$  до pH 7 и растворитель выпаривали под вакуумом с получением промежуточного соединения С-37, 0,280 г, (100%) в виде оранжевого твердого вещества. Реакционную смесь  
30 использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

### Получение промежуточного соединения C-38

Соответственно, промежуточное соединение C-38 получали аналогично соединению 1, начиная с промежуточного соединения C-37 (277 мг, 0,52 ммоль) и промежуточного соединения C-33 (472 мг, 1,04 ммоль), с выходом 113 мг (12%) в виде желтой пены.

5

### Получение соединения 78

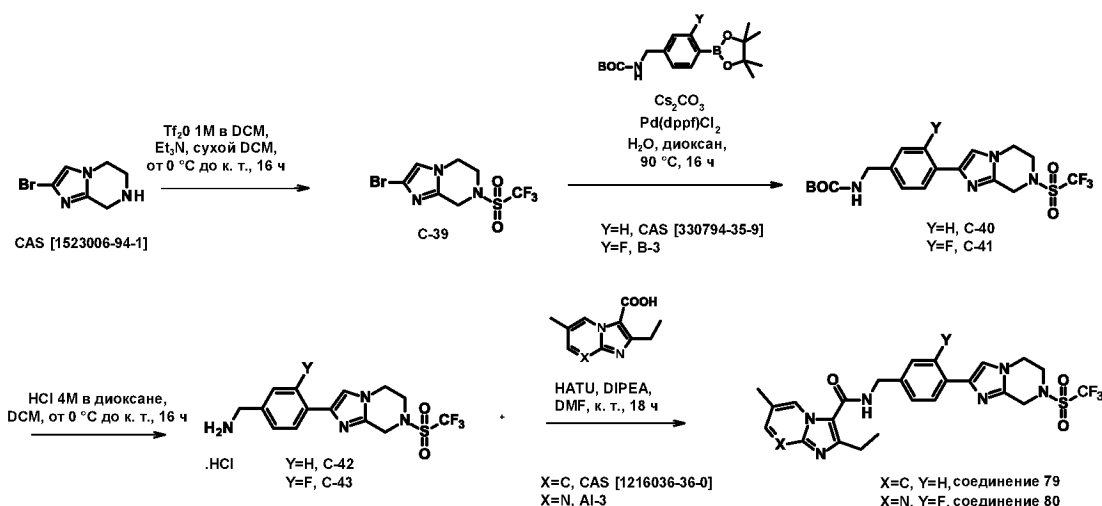
К промежуточному соединению C-38 (100 мг, 0,12 ммоль) при 0 °С добавляли TFA (1,13 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали DCM.

10 Органический слой, отделяли, сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; DCM/MeOH (9 : 1) в DCM от 0/100 до 60/40). Нужные фракции собирали и выпаривали растворитель под вакуумом.

15 Добавляли диэтиловый эфир и пентан и сушили под вакуумом с получением соединения 78, 26 мг (37%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,05 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,08 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,13 (с, 2H), 4,99 (с, 2H), 4,60 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,42 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 4,18 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,00–2,84 (м, 2H), 1,24 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

### Получение соединений 79 и 80



20

#### Получение промежуточного соединения С-39

Соответственно, промежуточное соединение С-39 получали аналогично промежуточному соединению А-3, начиная с промежуточного соединения 2-бром-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразина (CAS [1523006-94-1], 823 мг, 4,07 ммоль), с  
5 получением промежуточного соединения С-39 в виде желтого твердого вещества, 0,606 г (44%).

#### Получение промежуточного соединения С-40

Соответственно, промежуточное соединение С-40 получали аналогично  
10 промежуточному соединению С-2, начиная с промежуточного соединения С-39 (1,87 ммоль) и трет-бутил N-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]карбамата (CAS [330794-35-9], 2,62 ммоль), с выходом 0,607 г (63%) в виде желтого твердого вещества.

#### Получение промежуточного соединения С-41

Соответственно, промежуточное соединение С-41 получали аналогично соединению С-40 начиная с промежуточного соединения С-39 (0,37 ммоль) и промежуточного  
соединения В-3 (0,52 ммоль), с выходом 133 мг (74%) в виде бежевого твердого  
вещества.

20

#### Получение промежуточного соединения С-42

Соответственно, промежуточное соединение С-42 получали аналогично  
промежуточному соединению С-3, начиная с промежуточного соединения С-40  
(607 мг, 1,32 ммоль), что давало промежуточное соединение С-42 в виде белого  
25 твердого вещества, 0,580 г (91%).

#### Получение промежуточного соединения С-43

Соответственно, промежуточное соединение С-43 получали аналогично  
промежуточному соединению С-42, начиная с промежуточного соединения С-41  
30 (133 мг, 0,28 ммоль), что давало промежуточное соединение С-43 в виде белого  
твердого вещества, 0,116 г (99%).

Получение соединения 79

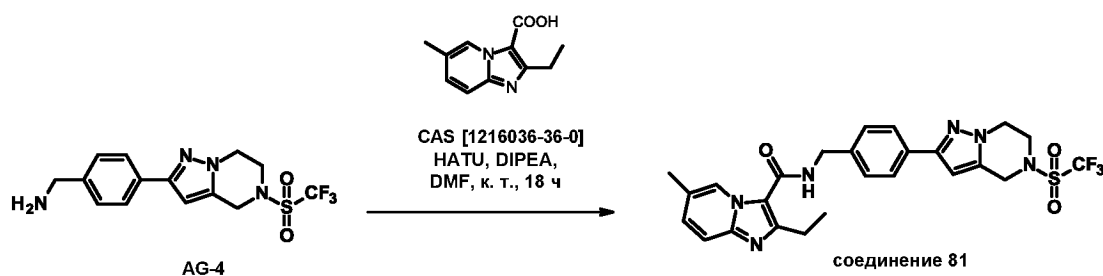
Соответственно, соединение 79 получали аналогично соединению 1, начиная с 2-этил-6-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [1216036-36-0], 0,42 ммоль) и промежуточного соединения С-42 (0,3 ммоль), с выходом 0,050 г (29%) в виде желтого порошка.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,79 (с, 1H), 8,37 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,51 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,24 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 4,79 (с, 2H), 4,52 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,17 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 4,04 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 2,97 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,25 (т, J = 7,5 Гц, 3H)

Получение соединения 80

Соответственно, соединение 80 получали аналогично соединению 1, начиная с промежуточного соединения AI-3 (0,44 ммоль) и промежуточного соединения С-43 (0,28 ммоль), с выходом 0,043 г (27%) в виде коричневого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  9,09 (с, 1H), 8,45 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,41 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,90 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,16 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,48 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,13 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 4,03–3,96 (м, 2H), 2,96 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,22 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

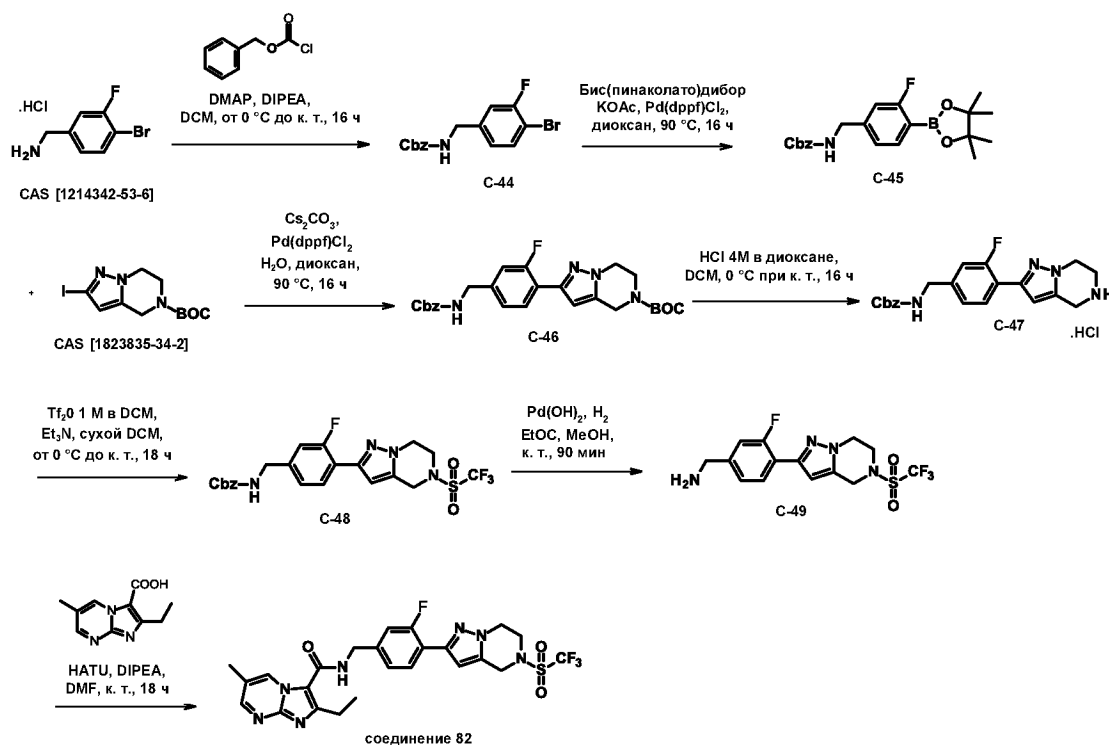
Синтез соединения 81Получение соединения 81

Соответственно, соединение 81 получали аналогично соединению 1, начиная с промежуточного соединения AG-4 (0,35 ммоль) и 2-этил-6-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [1216036-36-0], 0,53 ммоль), с выходом 0,034 г (18%) в виде белой пены.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,80 (с, 1H), 8,39 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,51 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,24 (дд, J = 9,1, 1,3 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,54 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,28 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 4,10 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 2,98 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,26 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

5

### Синтез соединения 82



### Получение промежуточного соединения C-44

К перемешиваемому раствору гидрохлорида (4-бром-3-фторфенил)метанамина (CAS [1214342-53-6], 500 мг, 2,08 ммоль) в DCM (21 мл) в круглодонной колбе при 0 °C добавляли DMAP (CAS [1122-58-3], 25 мг, 0,21 ммоль) и DIPEA (CAS [7087-68-5], 1,45 мл, 8,32 ммоль). Затем по каплям добавляли бензилхлорформиат (CAS [501-53-1], 0,45 мл, 3,12 ммоль, 1,2 г/мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Смесь разводили DCM и добавляли водный насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub>.

Органический слой отделяли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, EtOAc в гептане (от 0/100 до 20/80)). Нужные фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения C-44 в виде белого твердого вещества, 625 мг (77%).

20

#### Получение промежуточного соединения С-45

Соответственно, промежуточное соединение С-45 получали аналогично промежуточному соединению С-1, начиная с промежуточного соединения С-44 (1,6 г, 4,73 ммоль), с получением промежуточного соединения С-45 в виде желтого твердого вещества, 1,6 г (82%).

#### Получение промежуточного соединения С-46

Соответственно, промежуточное соединение С-46 получали аналогично промежуточному соединению С-41, начиная с промежуточного соединения С-45 (0,675 г, 1,75 ммоль) и трет-бутил 2-иодо-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (CAS [1823835-34-2], 510 мг, 1,46 ммоль), с получением промежуточного соединения С-46 в виде белого твердого вещества, 0,428 г (61%).

#### Получение промежуточного соединения С-47

Соответственно, промежуточное соединение С-47 получали аналогично промежуточному соединению С-3, начиная с промежуточного соединения С-46 (428 мг, 0,89 ммоль), что давало промежуточное соединение С-47 в виде оранжевого твердого вещества, 0,370 г (99%).

#### Получение промежуточного соединения С-48

Соответственно, промежуточное соединение С-48 получали аналогично промежуточному соединению С-3, начиная с промежуточного соединения С-47 (370 мг, 0,89 ммоль), что давало промежуточное соединение С-48 в виде белого твердого вещества, 0,243 г (53%).

#### Получение промежуточного соединения С-49

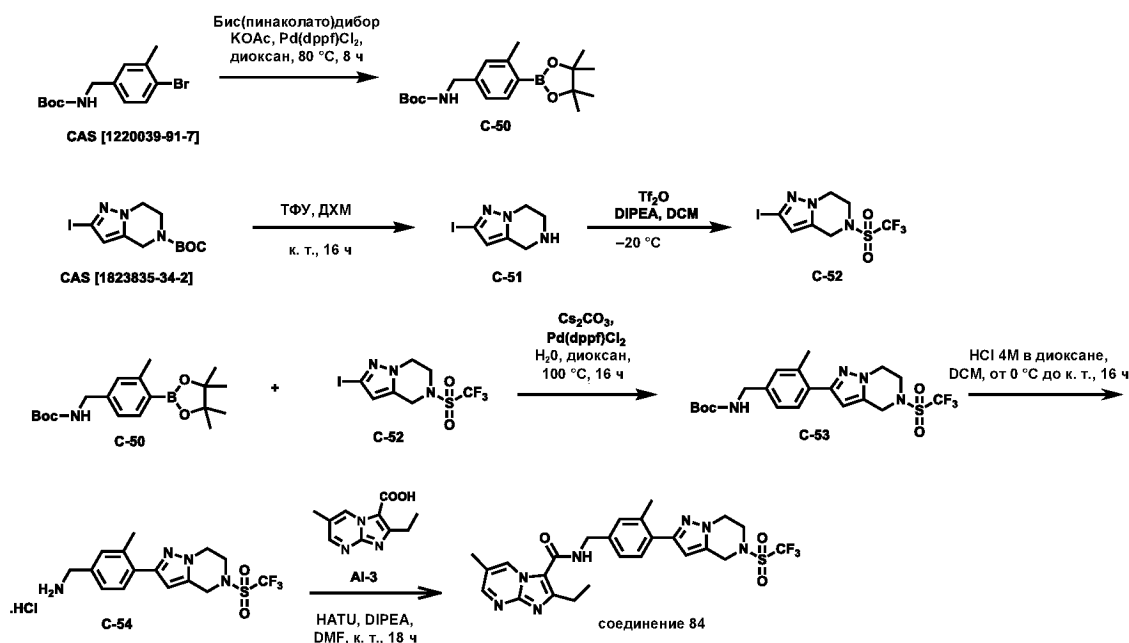
Соответственно, промежуточное соединение С-49 получали аналогично промежуточному соединению АЕ-2, начиная с промежуточного соединения С-48 (243 мг, 0,47 ммоль), с выходом 0,190 г (95%) в виде белого твердого вещества.

## Получение соединения 82

Соответственно, соединение 82 получали аналогично соединению 1, начиная с промежуточного соединения AI-3 (0,73 ммоль) и промежуточного соединения C-49 (190 мг, 0,46 ммоль), с выходом 0,189 г (72%) в виде бежевого твердого вещества.

- 5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  9,21–9,11 (м, 1H), 8,56–8,43 (м, 2H), 7,89 (т,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,28 (д,  $J = 4,4$  Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,59 (д,  $J = 3,9$  Гц, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,56 (д,  $J = 5,9$  Гц, 2H), 4,30 (т,  $J = 5,5$  Гц, 2H), 4,11 (т,  $J = 5,4$  Гц, 2H), 3,03 (к,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,29 (т,  $J = 7,5$  Гц, 3H).

## 10 Синтез соединения 84



## Получение промежуточного соединения C-50

Соответственно, промежуточное соединение C-50 получали таким же способом, как и промежуточное соединение C-45, начиная с 1,1-диметилэтил *N*-[(4-бром-3-метилфенил)метил]карбамата (CAS [1220039-91-7], 0,640 г, 2,13 ммоль) с получением промежуточного соединения C-50 в виде бледно-желтого масла, 0,740 г (90%).

## Получение промежуточного соединения C-51

- 20 TFA (0,26 мл, 3,44 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил 2-йод-6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (CAS[1823835-34-2], 100 мг, 0,29 ммоль) в DCM (5 мл) в круглодонной колбе при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при к. т.

в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и несколько раз экстрагировали смесь DCM (6 x 20 мл). Органическую фазу сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Сырой продукт очищали флэш-колоночной хроматографией (диоксид кремния, DCM/MeOH (9 : 1) в DCM от 0/100 до 100/0). Требуемые фракции объединяли, растворители удаляли в вакууме с получением промежуточного соединения С-51 в виде бесцветного масла, 60 мг (79%).

#### Получение промежуточного соединения С-52

Соответственно, промежуточное соединение С-52 получали таким же способом, как и промежуточное соединение А-3, начиная с промежуточного соединения С-51 (60 мг, 0,24 ммоль), с получением промежуточного соединения С-52 в виде бледно-желтого твердого вещества, 80 мг (70%).

#### Получение промежуточного соединения С-53

Соответственно, промежуточное соединение С-53 получали таким же способом, как и промежуточное соединение С-41, начиная с промежуточного соединения С-50 (113 мг, 0,33 ммоль) и промежуточного соединения С-52 (141 мг, 0,3 ммоль), с получением промежуточного соединения С-53 в виде бесцветного масла, 131 мг (84%).

#### Получение промежуточного соединения С-54

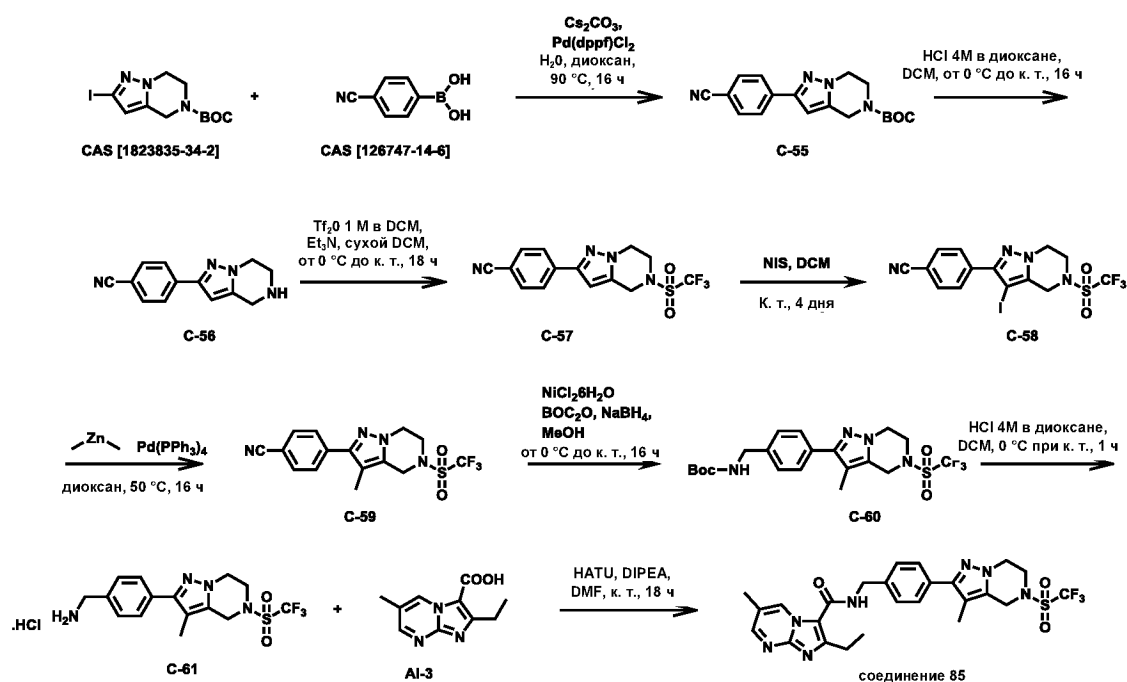
Соответственно, промежуточное соединение С-54 получали таким же способом, как и промежуточное соединение С-3, начиная с промежуточного соединения С-53 (128 мг, 0,27 ммоль), с получением 95 мг промежуточного соединения С-54 (77%).

#### Получение соединения 84

Соответственно, соединение 84 получали таким же способом, как соединение 1, начиная с промежуточного соединения АI-3 (66,4 мг, 0,29 ммоль) и промежуточного соединения С-54 (92 мг, 0,22 ммоль), получая 73 мг (56%) в виде почти белого твердого вещества.



## Синтез соединения 85



### Получение промежуточного соединения C-55

5 Соответственно, промежуточное соединение C-55 получали таким же образом, как промежуточное соединение C-41, начиная с трет-бутил 2-йод-6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (CAS[1823835-34-2], 2 г, 5,73 ммоль) и 4-цианофенилбороновой кислоты (CAS[126747-14-6], 1,01 г, 6,87 ммоль) с получением промежуточного соединения C-55 в виде белого твердого вещества, 1,38 г (74%).

### 10 Получение промежуточного соединения C-56

Соответственно, промежуточное соединение C-56 получали таким же способом, как и промежуточное соединение C-3, начиная с промежуточного соединения C-55 (1,38 г, 4,26 ммоль), с получением промежуточного соединения C-56 в виде белого твердого вещества, 1,26 г (кол.).

15

### Получение промежуточного соединения C-57

Соответственно, промежуточное соединение C-57 получали таким же способом, как и промежуточное соединение A-3, начиная с промежуточного соединения C-56 (1,26 г, 4,26 ммоль), с получением промежуточного соединения C-57 в виде белого твердого вещества, 0,68 г (43%).

20

### Получение промежуточного соединения С-58

5 N-йодсукцинимид (325 мг, 1,44 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору промежуточного соединения С-57 (468 мг, 1,31 ммоль) в DCM (13 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем добавляли еще N-йодсукцинимид (296 мг, 1,31 ммоль) при к. т. и смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Затем добавляли больше N-йодсукцинимид (148 мг, 0,66 ммоль) при к. т. и смесь перемешивали при к. т. в течение 72 ч. Добавляли воду и экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством 10 колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане от 0/100 до 30/70). Требуемые фракции собирали, концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения С-58 в виде белого твердого вещества, 484 мг (76%).

### Получение промежуточного соединения С-59

15 Промежуточное соединение С-58 (484 мг, 1 ммоль) добавляли в колбу, содержащую Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (116 мг, 0,1 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (10 мл) в атмосфере азота. Затем по каплям добавляли раствор диметилцинка 2М в толуоле (0,75 мл, 1,51 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 ч. Добавляли воду и экстрагировали EtOAc (x3). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали 20 под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; AcOEt в n-гептане от 0/100 до 30/70). Требуемые фракции собирали и растворители выпаривали в вакууме до промежуточного соединения С-59 в виде белого твердого вещества, 352 мг (86%).

### Получение промежуточного соединения С-60

25 Соответственно, промежуточное соединение С-60 получали таким же способом, как и промежуточное соединение С-9, начиная с промежуточного соединения С-59 (352 мг, 0,95 ммоль), с получением промежуточного соединения С-60 в виде липкого желтого твердого вещества, 475 мг (кол.).

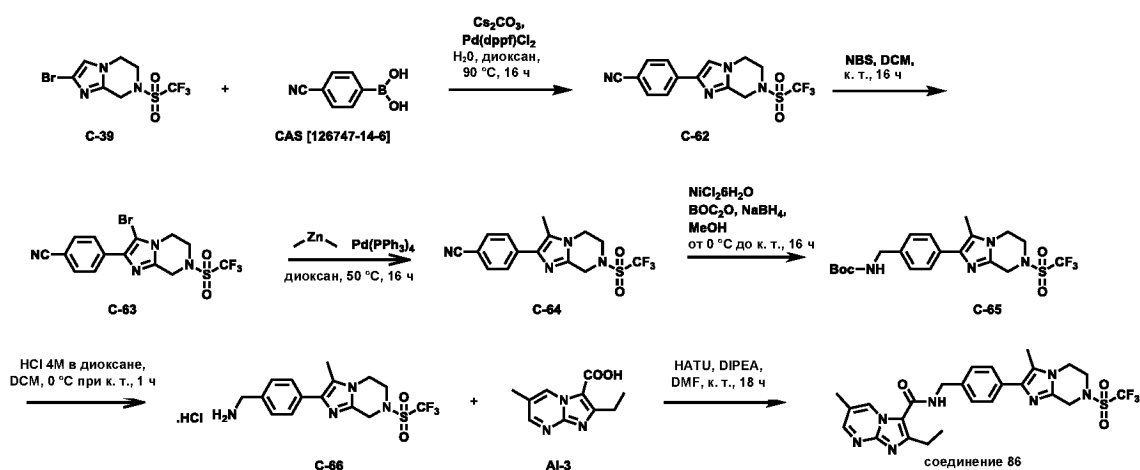
### Получение промежуточного соединения С-61

Соответственно, промежуточное соединение С-61 получали таким же способом, как и промежуточное соединение С-3, начиная с промежуточного соединения С-60 (475 мг, 0,95 ммоль), с получением промежуточного соединения С-61 в виде белого твердого вещества, 447 мг (кол.).

### Получение соединения 85

Соответственно, соединение 85 получали таким же способом, как соединение 1, начиная с промежуточного соединения АI-3 (157,3 мг, 0,54 ммоль) и промежуточного соединения С-61 (200 мг, 0,45 ммоль), получая 90 мг (35%) в виде твердого вещества бежевого цвета.

### Синтез соединения 86



### Получение промежуточного соединения С-62

Соответственно, промежуточное соединение С-62 получали таким же способом, как и промежуточное соединение С-41, начиная с промежуточного соединения С-39 (150 мг, 0,45 ммоль) и 4-цианофенилбороновой кислоты (CAS [126747-14-6], 92 мг, 0,63 ммоль), с получением промежуточного соединения С-62 в виде бледно-желтого твердого вещества, 107 мг (66%).

### Получение промежуточного соединения С-63

N-бромсукцинимид (54 мг, 0,3 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения С-62 (107 мг, 0,3 ммоль) в **DCM** (4 мл) в круглодонной колбе при к. т.

Смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане от 0/100 до 30/70). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения С-63 в виде бледно-желтого твердого вещества, 114 мг (83%).

#### Получение промежуточного соединения С-64

Соответственно, промежуточное соединение С-64 получали таким же способом, как и промежуточное соединение С-59, начиная с промежуточного соединения С-63 (114 мг, 0,26 ммоль), с получением промежуточного соединения С-64 в виде бледно-коричневого твердого вещества, 78 мг (80%).

#### Получение промежуточного соединения С-65

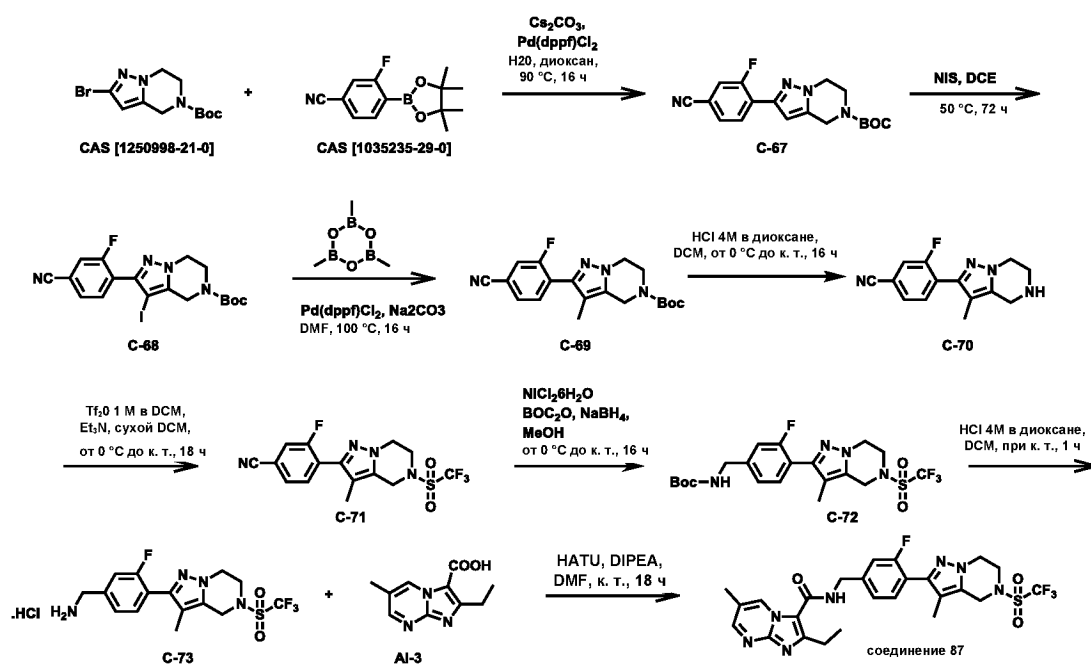
Соответственно, промежуточное соединение С-65 получали таким же способом, как и промежуточное соединение С-9, начиная с промежуточного соединения С-64 (78 мг, 0,21 ммоль), с получением промежуточного соединения С-65 в виде белого твердого вещества, 89 мг (85%).

#### Получение промежуточного соединения С-66

Соответственно, промежуточное соединение С-66 получали таким же способом, как и промежуточное соединение С-3, начиная с промежуточного соединения С-65 (89 мг, 0,19 ммоль), с получением промежуточного соединения С-66 в виде бледно-желтого твердого вещества, 74 мг (84%).

#### Получение соединения 86

Соответственно, соединение 86 получали таким же способом, как соединение 1, начиная с промежуточного соединения АI-3 (73 мг, 0,25 ммоль) и промежуточного соединения С-66 (74 мг, 0,17 ммоль), получая 30 мг (32%) в виде почти белого твердого вещества.

Синтез соединения 87Получение промежуточного соединения C-67

- 5 Соответственно, промежуточное соединение C-67 получали таким же образом, как промежуточное соединение C-41, начиная с трет-бутил 2-бром-6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (CAS[1250998-21-0], 1,06 г, 3,49 ммоль) и пинаколового эфира 4-циано-2-фторфенилбороновой кислоты (CAS [1035235-29-0], 950 мг, 3,84 ммоль) с получением промежуточного соединения C-67 в виде бежевого
- 10 твердого вещества, 766 мг (58%).

Получение промежуточного соединения C-68

- 15 N-йодсукцинимид [516–12-1] (755 мг, 3,36 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения C-67 (766 мг, 2,24 ммоль) в DCM (22 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Добавляли 1,2-дихлорэтан (22 мл) и N-йодсукцинимид [516–12-1] (503 мг, 2,24 ммоль) при комн. темп. и реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 72 ч. Добавляли водный насыщенный раствор  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  и экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желтого масла.
- 20 Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель;  $\text{EtOAc}$  в гептане от 0/100 до 30/70). Требуемые фракции собирали и

концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения С-68 в виде белой пены, 729 мг (63%).

#### Получение промежуточного соединения С-69

5 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> [95464-05-4] (88 мг, 0,11 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси промежуточного соединения С-68 (330 мг, 0,71 ммоль), триметилбороксина [823-96-1](286 мкл, 2,05 ммоль) и карбоната натрия (308 мг, 2,91 ммоль) в безводном DMF во флаконе с шнеком и барботировали азотом. Затем смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч. Добавляли воду и экстрагировали EtOAc (x3). Объединенные  
10 органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением темного твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане от 0/100 до 45/55). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением  
15 промежуточного соединения С-69 в виде коричневого твердого вещества, 181 мг (68%).

#### Получение промежуточного соединения С-70

Соответственно, промежуточное соединение С-70 получали таким же способом, как и промежуточное соединение С-3, начиная с промежуточного соединения С-69 (324 мг, 0,91 ммоль), с получением промежуточного соединения С-70 в виде белого твердого  
20 вещества, 280 мг (99%).

#### Получение промежуточного соединения С-71

Соответственно, промежуточное соединение С-71 получали таким же способом, как и промежуточное соединение А-3, начиная с промежуточного соединения С-70 (280 мг, 0,96 ммоль), с получением промежуточного соединения С-71 в виде белого твердого  
25 вещества, 177 мг (45%).

#### Получение промежуточного соединения С-72

Соответственно, промежуточное соединение С-72 получали таким же способом, как и  
30 промежуточное соединение С-9, начиная с промежуточного соединения С-71 (177 мг, 0,46 ммоль), с получением промежуточного соединения С-72 в виде коричневого твердого вещества, 144 мг (63%).

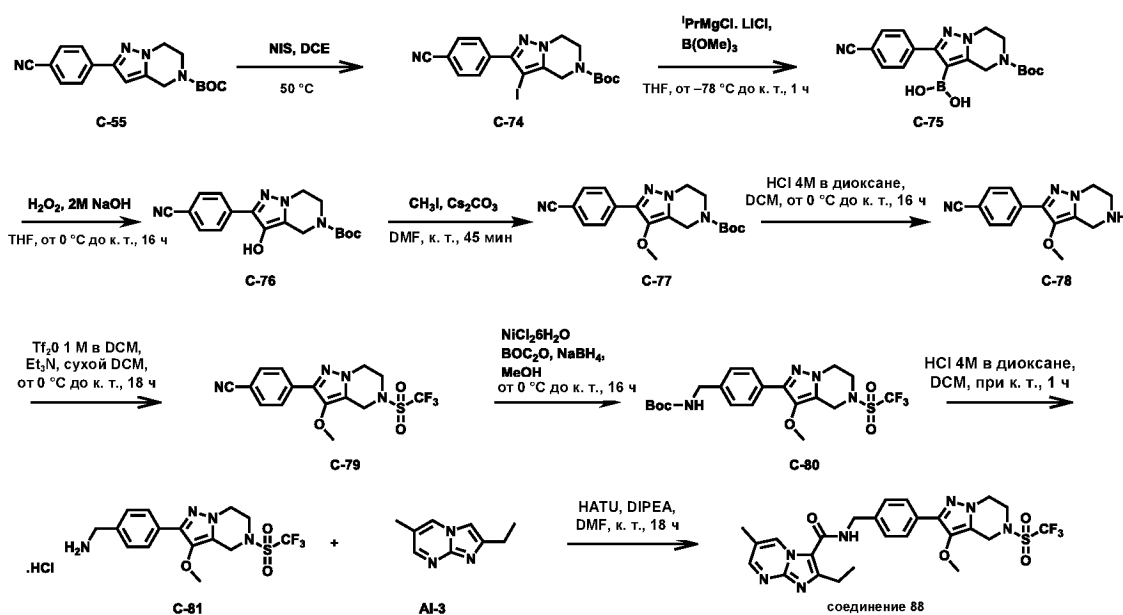
### Получение промежуточного соединения C-73

Соответственно, промежуточное соединение C-73 получали таким же способом, как и промежуточное соединение C-3, начиная с промежуточного соединения C-72 (144 мг, 0,29 ммоль), с получением промежуточного соединения C-73 в виде белого твердого вещества, 143 мг (99%).

### Получение соединения 87

Соответственно, соединение 87 получали таким же способом, как соединение 1, начиная с промежуточного соединения AI-3 (139 мг, 0,47 ммоль) и промежуточного соединения C-73 (143 мг, 0,31 ммоль), с получением промежуточного соединения 95 мг (53%) в виде твердого вещества бежевого цвета.

### Синтез соединения 88



15

### Получение промежуточного соединения C-74

Соответственно, промежуточное соединение C-74 получали таким же способом, как и промежуточное соединение C-68, начиная с промежуточного соединения C-55 (450 мг, 1,39 ммоль), с получением промежуточного соединения C-74 в виде белого твердого вещества, 344 мг (55%).

20

### Получение промежуточного соединения С-75

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения С-74 (325 мг, 0,72 ммоль) в безводном THF (7 мл) при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  по каплям добавляли раствор комплекса изопропилмагния хлорида лития 1,3 М (0,67 мл, 0,87 ммоль). Смесь перемешивали при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 5 минут, а затем по каплям добавляли триметилборат [121-43-7] (0,23 мл, 2,06 ммоль). Смесь перемешивали при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин и при к. т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения С-75 в виде белой пены, 0,28 г (52%).

### Получение промежуточного соединения С-76

2М водного раствора NaOH (0,72 мл, 1,44 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения С-75 (266 мг, 0,72 ммоль) и пероксида водорода 30% мас. [7722-84-1] (0,15 мл, 1,45 ммоль) в ТГФ (7 мл) при  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане от 0/100 до 40/60). Требуемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения С-76 в виде желтого твердого вещества, 55 мг (20%).

### Получение промежуточного соединения С-77

Йодметан [74-88-4] (0,015 мл, 0,24 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии промежуточного соединения С-76 (55 мг, 0,16 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (105 мг, 0,32 ммоль) в DMF (2 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 45 мин. Добавляли воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане от 0/100 до 40/60). Требуемые фракции собирали, концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения С-77 в виде желтого твердого вещества, 34 мг (56%).



#### Получение промежуточного соединения С-78

Соответственно, промежуточное соединение С-78 получали таким же способом, как и промежуточное соединение С-3, начиная с промежуточного соединения С-77 (78 мг, 0,22 ммоль), с получением промежуточного соединения С-78 в виде белого твердого вещества, 62 мг (92%).

#### Получение промежуточного соединения С-79

Соответственно, промежуточное соединение С-79 получали таким же способом, как и промежуточное соединение А-3, начиная с промежуточного соединения С-78 (62 мг, 0,21 ммоль), с получением промежуточного соединения С-79 в виде белого твердого вещества, 63 мг (69%).

#### Получение промежуточного соединения С-80

Соответственно, промежуточное соединение С-80 получали таким же способом, как и промежуточное соединение С-9, начиная с промежуточного соединения С-79 (63 мг, 0,16 ммоль), с получением промежуточного соединения С-80 в виде бежевого твердого вещества, 73 мг (84%).

#### Получение промежуточного соединения С-81

Соответственно, промежуточное соединение С-81 получали таким же способом, как и промежуточное соединение С-3, начиная с промежуточного соединения С-80 (73 мг, 0,15 ммоль), с получением промежуточного соединения С-81 в виде белого твердого вещества, 69 мг (99%).

#### Получение соединения 88

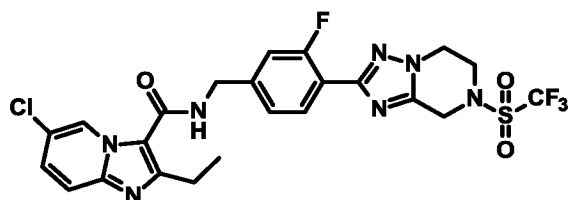
Соответственно, соединение 88 получали таким же способом, как соединение 1, начиная с промежуточного соединения АI-3 (74 мг, 0,25 ммоль) и промежуточного соединения С-81 (69 мг, 0,15 ммоль), получая 28 мг (32%) в виде белого твердого вещества.

## 3. Таблица характеризующих данных

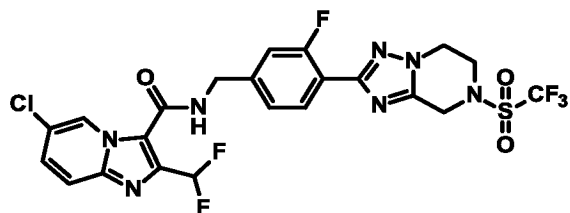
Различные другие соединения, не описанные выше, также были получены в соответствии с описанными в настоящем документе способами (как показано ниже) и также охарактеризованы в приведенной ниже таблице:

5

## Соединение 3

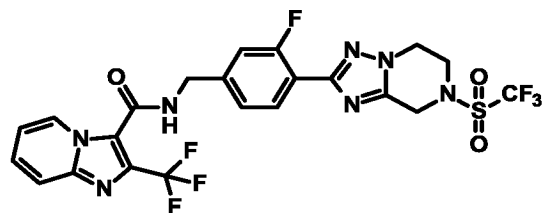


## Соединение 5

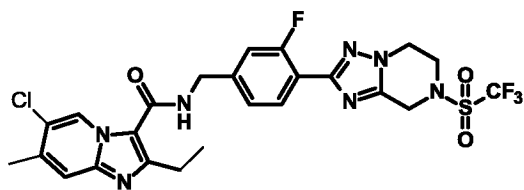


10

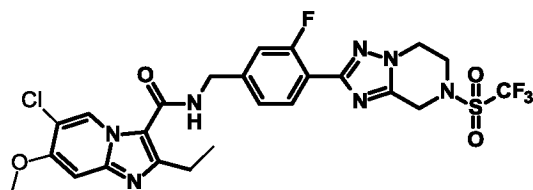
## Соединение 6



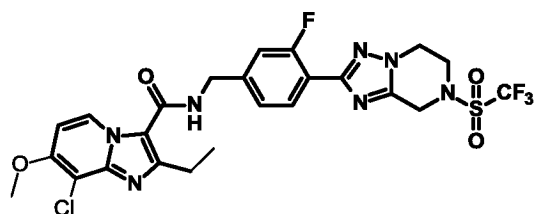
## Соединения 9–20



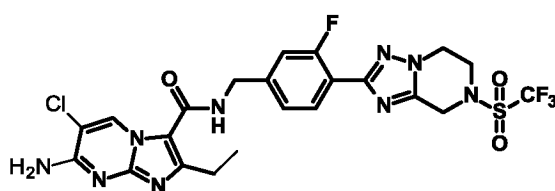
соединение 9



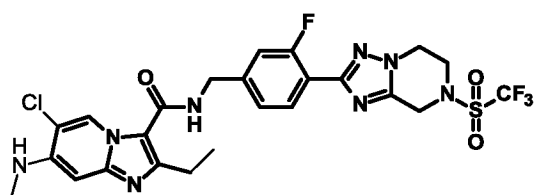
соединение 10



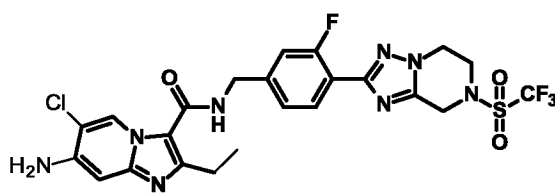
соединение 11



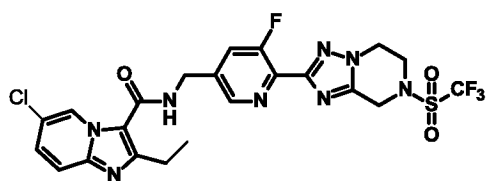
соединение 12



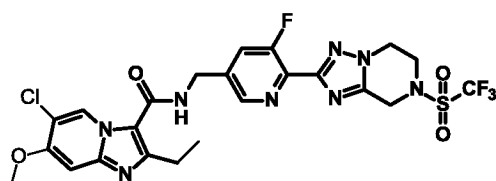
соединение 13



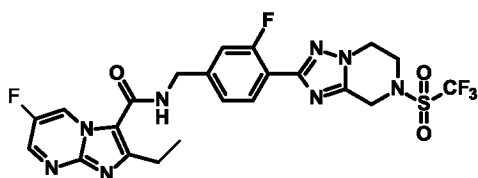
соединение 14



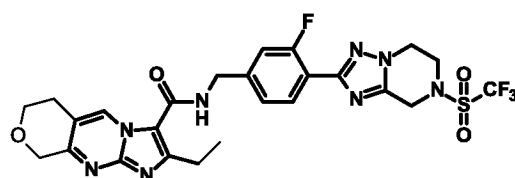
соединение 15



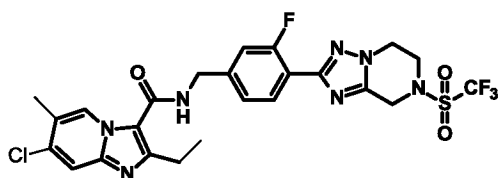
соединение 16



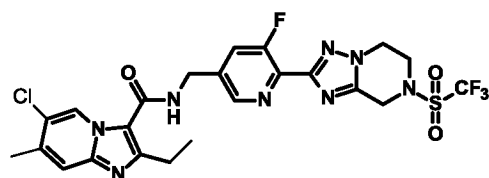
соединение 17



соединение 18

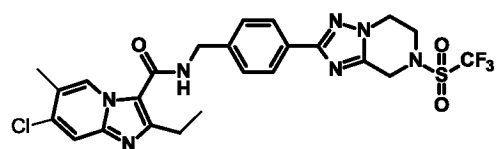


соединение 19

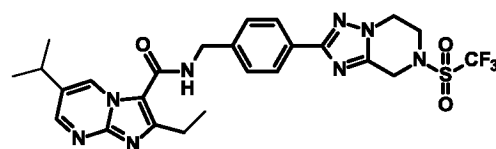


соединение 20

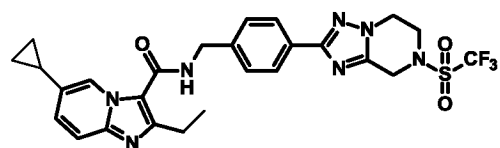
## Соединения 25–27, 32, 35, 37



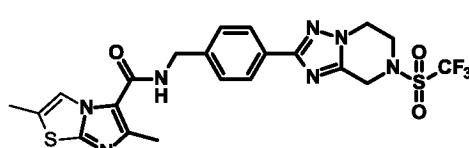
соединение 25



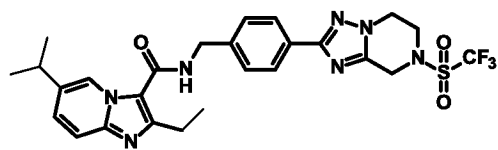
соединение 26



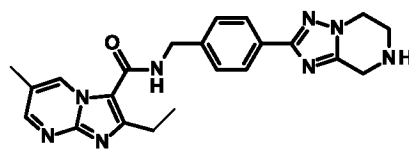
соединение 27



соединение 32

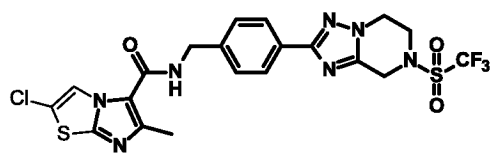


соединение 35

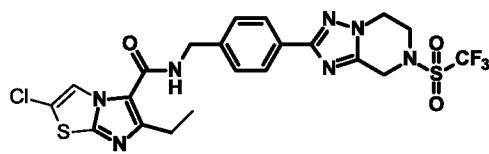


соединение 37

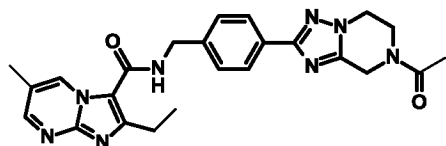
## Соединения 38–41, 43, 46



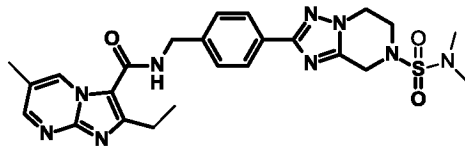
соединение 38



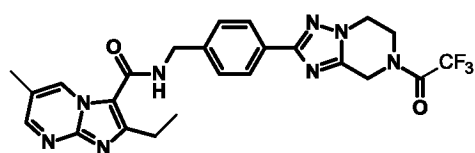
соединение 39



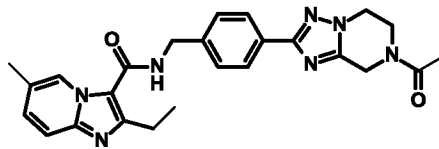
соединение 40



соединение 41

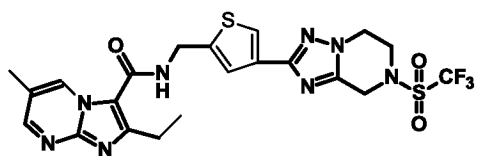


соединение 43

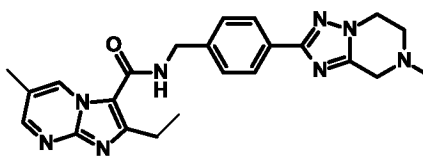


соединение 46

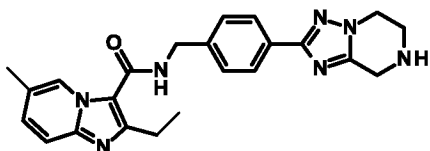
## Соединения 49, 50, 52–54, 57



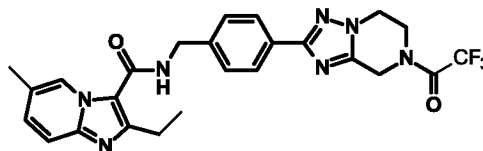
соединение 49



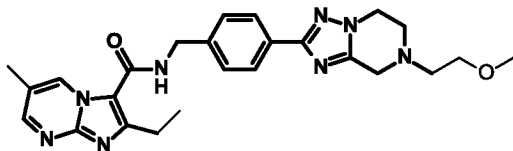
соединение 50



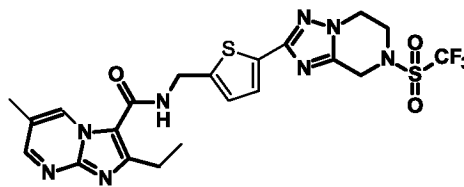
соединение 52



соединение 53

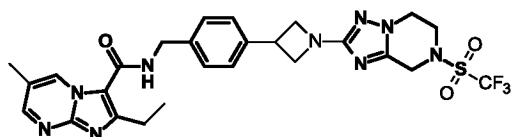


соединение 54

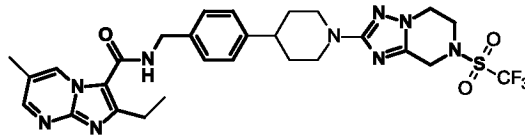


соединение 57

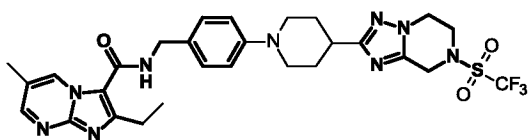
## Соединения 58–62



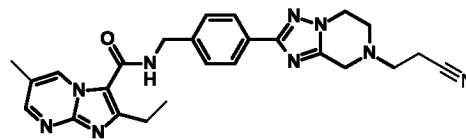
соединение 58



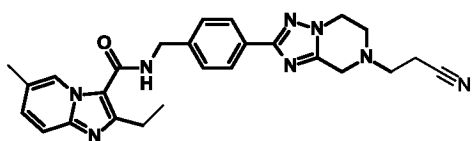
соединение 59



соединение 60

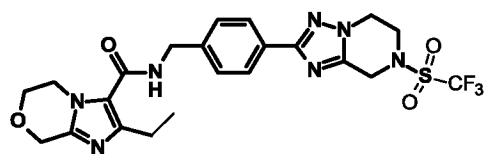


соединение 61

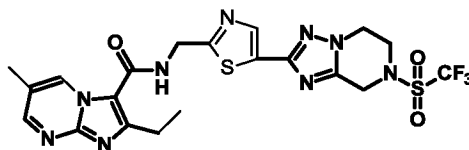


соединение 62

## Соединения 63 и 64



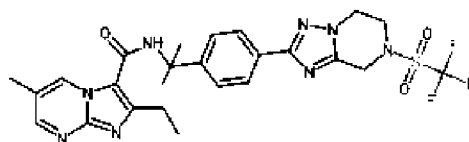
соединение 63



соединение 64

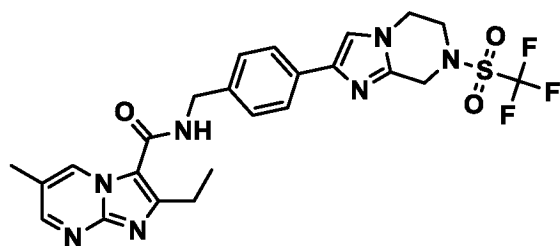
- 5 Следующее соединение также получали в соответствии с процедурами, описанными в настоящем документе:

## Соединение 83

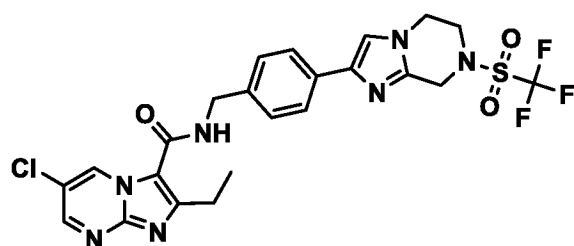


10

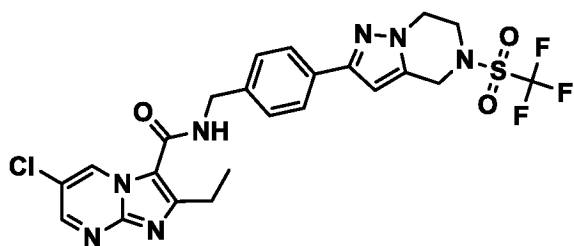
## Соединение 89



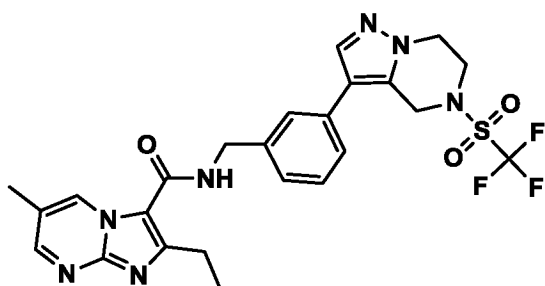
- 15 Соединение 90



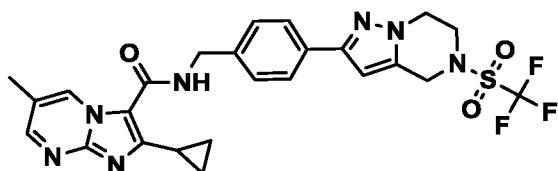
Соединение 91



5 Соединение 92

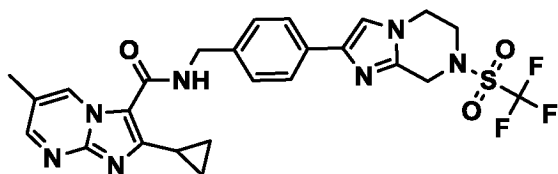


Соединение 93



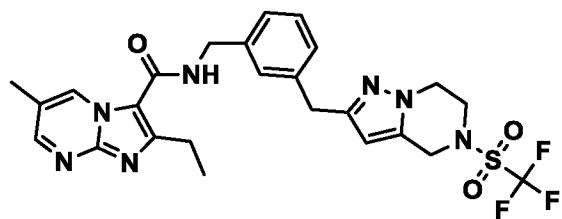
10

Соединение 94

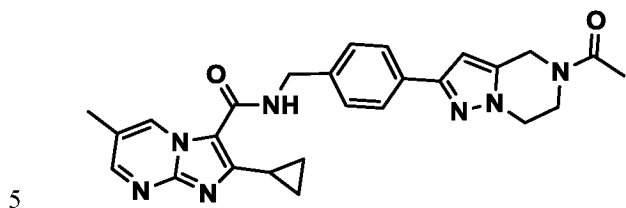




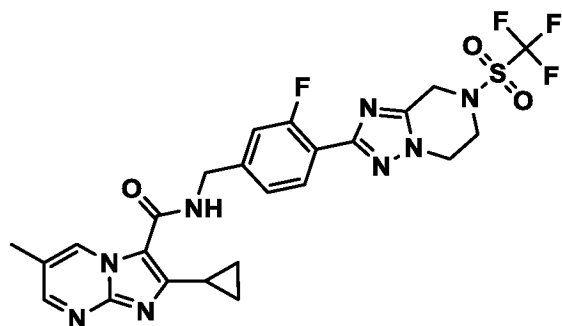
Соединение 95



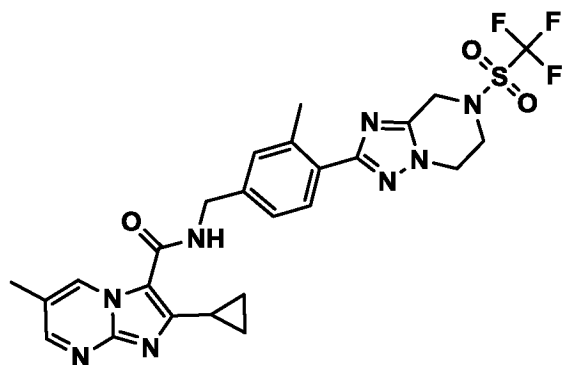
Соединение 96



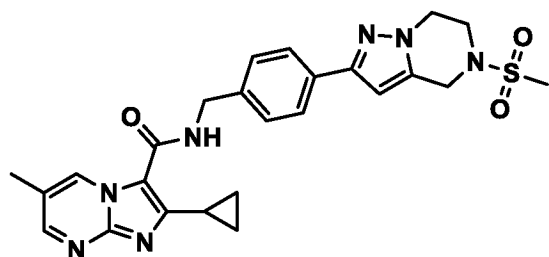
Соединение 97



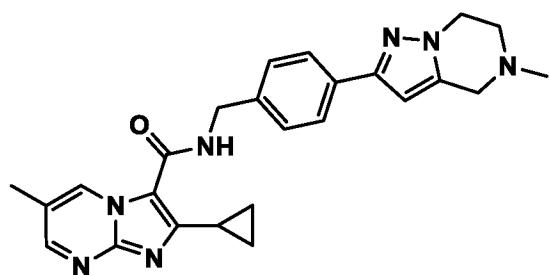
10 Соединение 98



Соединение 99

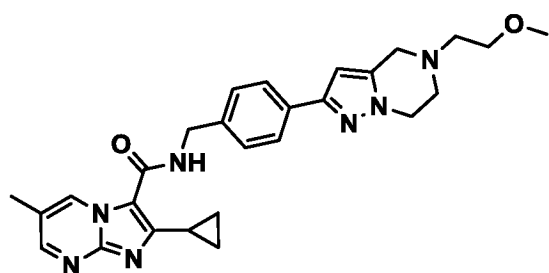


Соединение 100

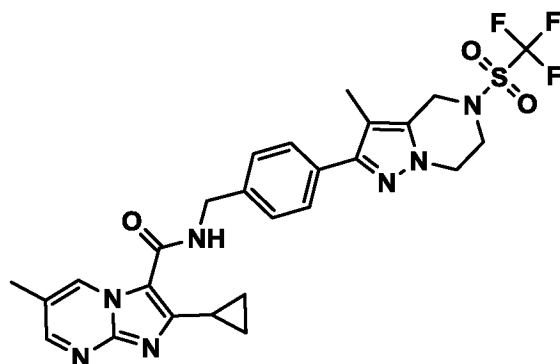


5

Соединение 101

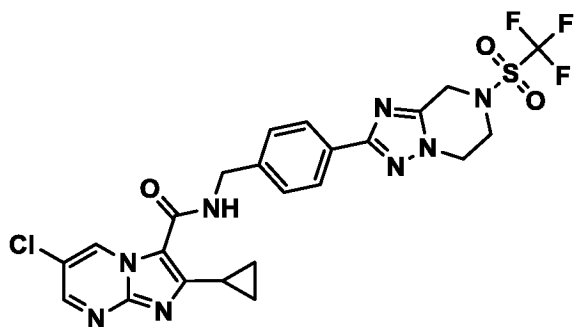


Соединение 102

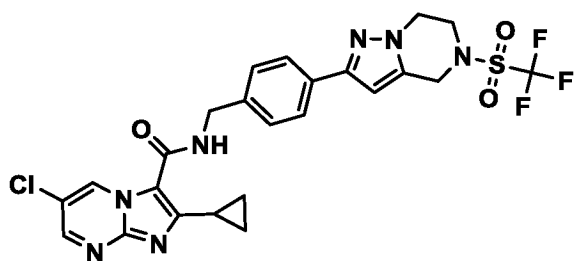


10

## Соединение 103

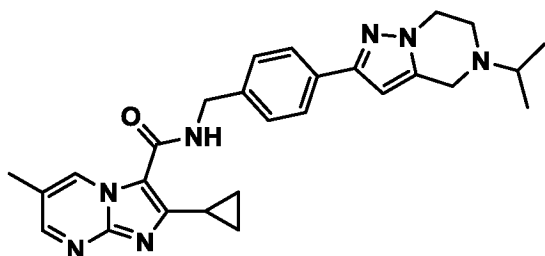


## Соединение 104



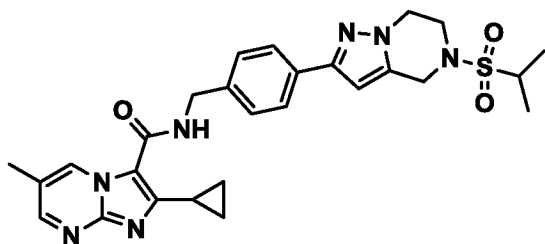
5

## Соединение 105

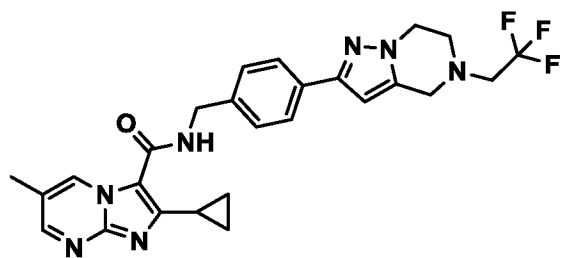


10

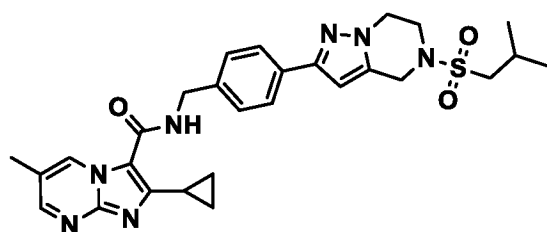
## Соединение 106



Соединение 107

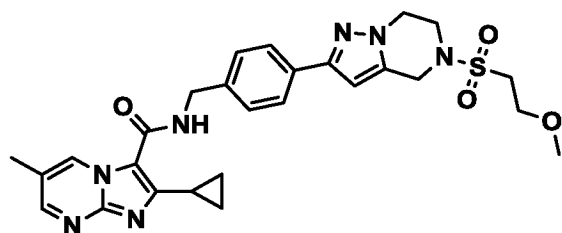


Соединение 108

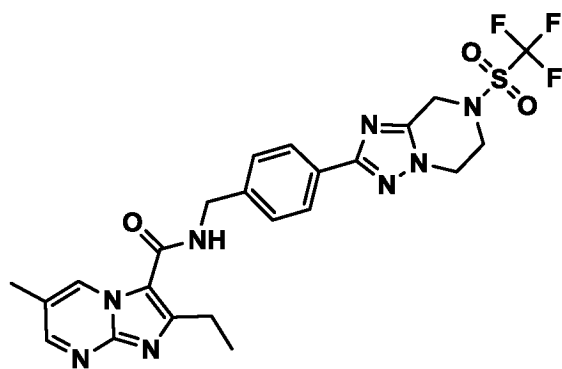


5

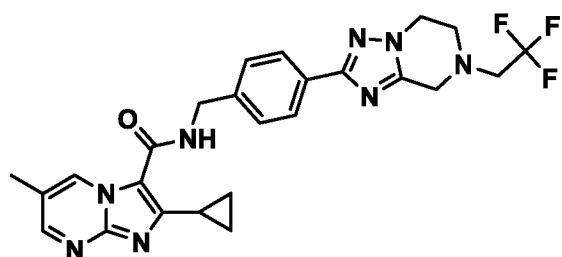
Соединение 109



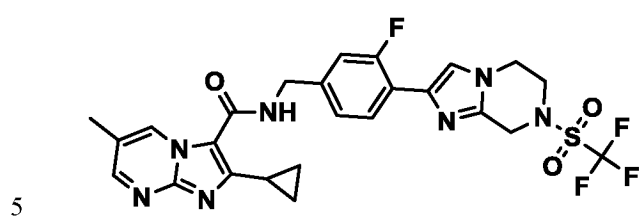
10 Соединение 110



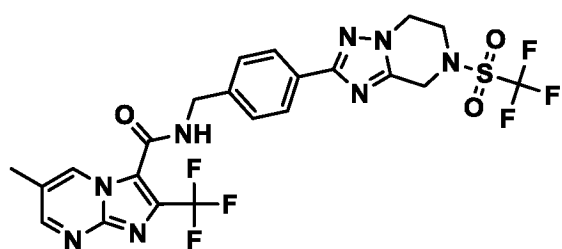
Соединение 111



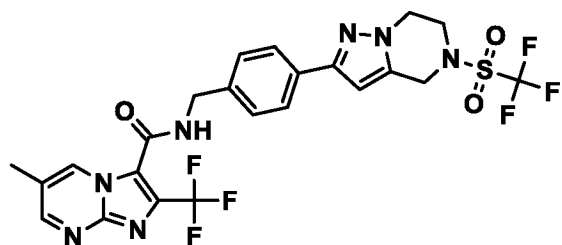
Соединение 112



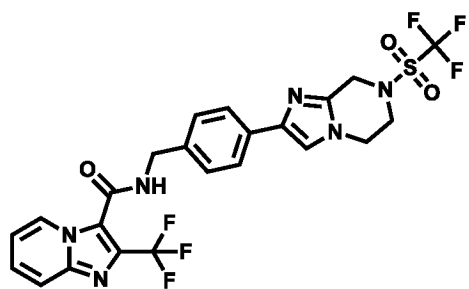
Соединение 113



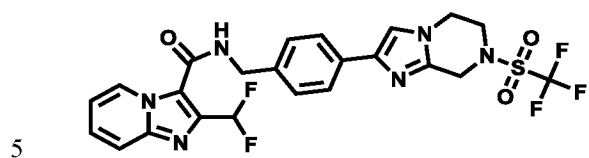
10 Соединение 114



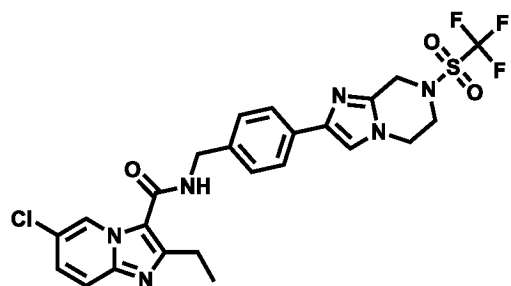
## Соединение 115



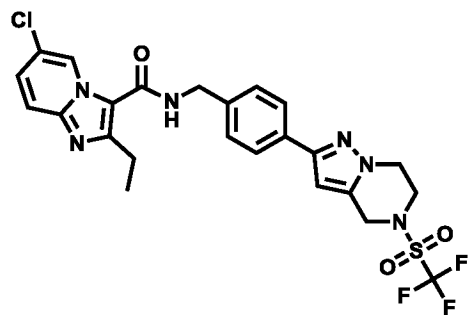
## Соединение 116



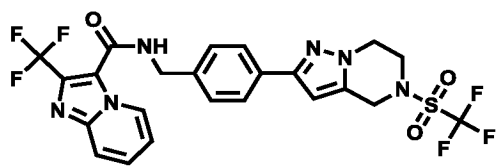
## Соединение 117



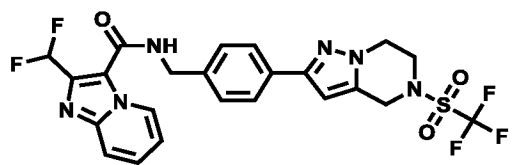
## 10 Соединение 118



## Соединение 119

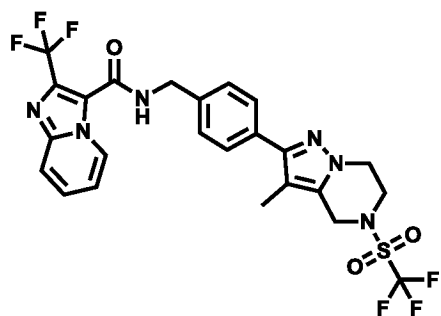


## Соединение 120

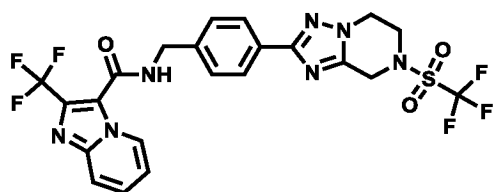


5

## Соединение 121

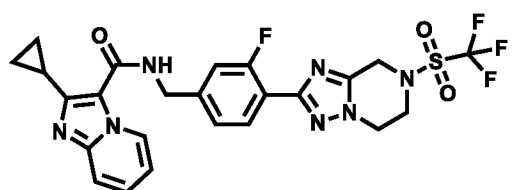


## Соединение 122

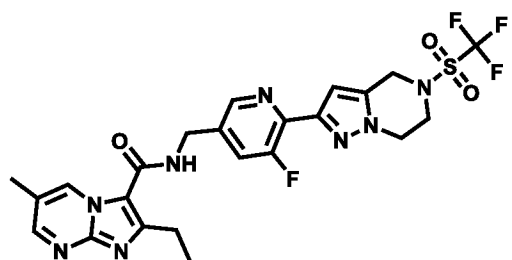


10

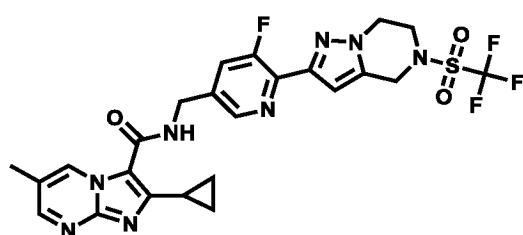
## Соединение 123



## Соединение 124

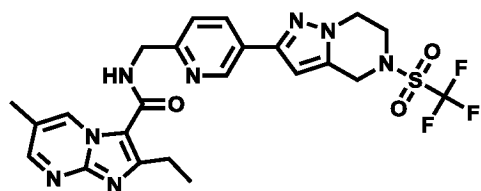


## Соединение 125



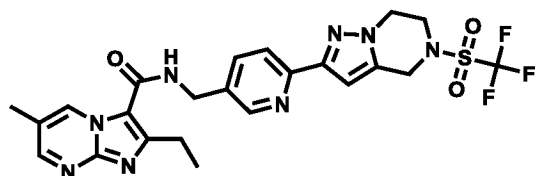
5

## Соединение 126



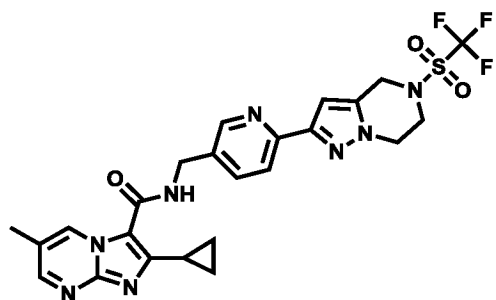
10

## Соединение 127

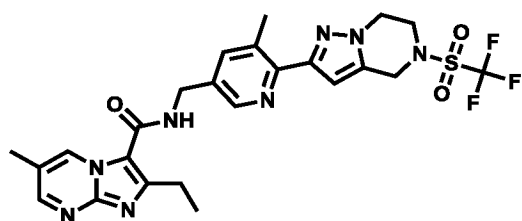




## Соединение 128

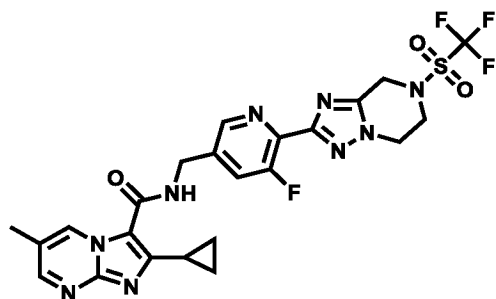


## Соединение 129



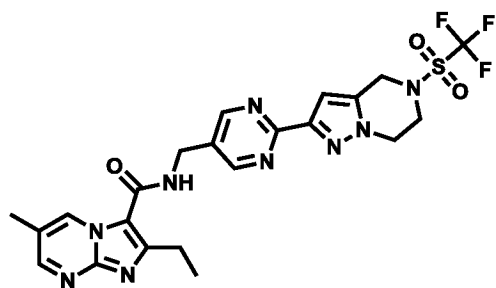
5

## Соединение 130



10

## Соединение 131



№ соед.	ЖХ-МС						Тпл
	КТ	%УФ	ММ	ВРМ1	ВРМ2	Способ	
1	9,4	99,69	567,1	568,1		А	202,3 °С (DSC Mettler Toledo (5 °С/мин))
2	9,7	99,66	568,1	569,1		А	216,0 °С (DSC Mettler Toledo (5 °С/мин))
3	9,4	99,66	585,1	586,1		А	221,6 °С (DSC 1 Mettler Toledo (5 °С/мин))
4	9,6	99,37	586,1	587,1		А	229,8 °С (DSC 1 Mettler Toledo (5 °С/мин))
5	3,51	97	607	608		В	201,5 °С (Mettler Toledo MP50)
6	3,32	99	591,1	592,1		В	243,9 °С (Mettler Toledo MP50)
7	2 802	97	566,1	567,1		В	243,4 °С (Mettler Toledo MP50)
8	3 309	99	600,1	601,1		В	234,9 °С (Mettler Toledo MP50)
9	3 043	99	599,1	600,1		В	248,3 °С (Mettler Toledo MP50)
10	2,82	99	615,1	616		В	270,0 °С (Mettler Toledo MP50)
11	2 801	99	615,1	616,1		В	233,4 °С (Mettler Toledo MP50)
12	3,2	97	601,1	602,3		В	273,3 °С (Mettler Toledo MP50)
13	2,64	99	614,1	615		В	230,0 °С (Mettler Toledo MP50)
14	2 652	99	600,1	601		В	263,4 °С (Mettler Toledo MP50)
15	2 813	97	586,1	586,9		В	
16	2 572	99	616,1	617		В	235,0 °С (Mettler Toledo MP50)
17	3,09	99	570,1	571		В	263,4 °С (Mettler Toledo MP50)
18	2,78	98	608,1	609,1		В	243,4 °С (Mettler Toledo MP50)
19	3 126	99	599,1	600		В	238,4 °С (Mettler Toledo MP50)
20	2 717	95	600,1	601,1		В	
21	3 688	98	585	586,1		В	208,3 °С (Mettler Toledo (MP50))
22	2 902	99	550,1	552,1		В	212,15 °С (Mettler Toledo (MP50))
23	3,3	99	561,2	562,2		В	216,6 °С (Mettler Toledo MP50)
24	2 548	99	547,1	548,2		В	184,9 °С (Mettler Toledo (MP50))
25	3 114	99	581,1	582,1		В	236,7 °С (Mettler Toledo MP50)
26	3 225	96	576,2	577,2		В	198,2 °С (Mettler Toledo MP50)
27	2,76	95	573,2	574,2		В	174,8 °С (Mettler Toledo MP50)
28	3 124	99	574,2	575,2		В	194,9 °С (Mettler Toledo MP50)
29	2 716	99	534,1	535,1		В	241,6 °С (Mettler Toledo MP50)
30	2,71	97	559,2	560,2		В	196,6 °С (Mettler Toledo MP50)
31	2 397	99	537,2	538,2		В	164,8 °С (Mettler Toledo (MP50))

№ соед.	ЖХ-МС						Тип
	КТ	%УФ	ММ	ВРМ1	ВРМ2	Способ	
32	3 064	97	539,1	540,1		В	230,0 °С (Mettler Toledo MP50)
33	2 722	99	562,2	563,2		В	240,0 °С (Mettler Toledo MP50)
34	2 468	99	533,1	534,1		В	238,4 °С (Mettler Toledo (MP50))
35	2 853	99	575,2	576,2		В	181,5 °С (Mettler Toledo MP50)
36	3 261	99	553,1	554,3		В	214,9 °С (Mettler Toledo (MP50))
37	1 446	99	416,2	417,2		В	256,7 °С (Mettler Toledo MP50)
38	3 478	99	559	560,1		В	253 °С (Mettler Toledo MP50)
39	3,69	99	573	574,1		В	182 °С (Mettler Toledo MP50)
40	1 903	99	458,2	459,2		В	240,0 °С (Mettler Toledo MP50)
41	2 335	95	523,2	524,3		В	216,6 °С (Mettler Toledo MP50)
42	3 081	99	560,1	561,2		В	232 °С (Mettler Toledo MP50)
43	2 471	99	512,2	513,2		В	245,1 °С (Mettler Toledo MP50)
44	3 104	99	547,2	548,2		В	235,0 °С (Mettler Toledo MP50)
45	2 788	99	574,2	575,2		В	246,7 °С (Mettler Toledo MP50)
46	1,81	99	457,2	458,2		В	209,9 °С (Mettler Toledo MP50)
47	2 523	99	549,2			В	181,5 Å°C°C (Mettler Toledo MP50)
48	2 324	99	548,2	549,3		В	205,1 °С (Mettler Toledo MP50)
49	2 324	99	548,2	549,3		В	205,1 °С (Mettler Toledo MP50)
50	1 552	99	430,2	431,2		В	241,6 °С (Mettler Toledo MP50)
51	2 167	99	522,2	523,2		В	219,9 °С (Mettler Toledo MP50)
52	1,37	98	415,2	416,2		В	291,9 °С (Mettler Toledo MP50)
53	2 263	98	511,2	512,2		В	228,5 °С (Mettler Toledo MP50)
54	1 832	99	474,3	475,3		В	116,4 °С (Mettler Toledo MP50)
55	1 767	99	473,2	474,3		В	198,2 °С (Mettler Toledo MP50)
56	1 502	99	429,2	430,2		В	218,3 °С (Mettler Toledo MP50)
57	2 813	99	554,1	555,1		В	223,2 °С (Mettler Toledo MP50)
58	2 815	99	603,2	604,3		В	158 °С (Mettler Toledo MP50)
59	3 193	98	631,2	632,4		В	159,8 °С (Mettler Toledo MP50)
60	2 308	97	631,2	632,2		В	189,9 °С (Mettler Toledo MP50)
61	2 072	99	469,2	471,4		В	251,7 °С (Mettler Toledo MP50)
62	1 953	99	468,2	469,2		В	218,2 °С (Mettler Toledo MP50)

№ соед.	ЖХ-МС						Тип
	КТ	%УФ	ММ	ВРМ1	ВРМ2	Способ	
63	2,369	99	539,1	540,3		В	221,6 °С (Mettler Toledo MP50)
64	2,64	97	555,1	556,1		В	226,7 °С (Mettler Toledo MP50)
65	2,149	95	552,6	553,2		В	193,2 (Mettler Toledo MP50)
66	2,825	97	562,6	563,2		В	168,0 (Mettler Toledo MP50)
67	2,853	98	548,5	549,1		В	116,2 (Mettler Toledo MP50)
68	2,919	99	574,6	575,1		В	164,7 (Mettler Toledo MP50)
69	2,696	97	617,6	618,2		В	196,6 (Mettler Toledo MP50)
70	2,885	99	632,7	633,2		В	211,5 (Mettler Toledo MP50)
71	2,731	98	562,6	563,2		В	96,2 (Mettler Toledo MP50)
72	2,385	99	539,5	540,1		В	208,2 (Mettler Toledo MP50)
73	2,626	99	555,6	556,1		В	H/O
74	2,577	99	555,5	556,0		В	153,1 (Mettler Toledo MP50)
75	2,551	99	555,6	556,1		В	229,9 (Mettler Toledo MP50)
76	2,528	99	556,5	557,1		В	248,4 (Mettler Toledo MP50)
77	2,869	97	587,9	588,0		В	H/O
78	2,237	99	601,9	602,1		В	237,2 (Mettler Toledo MP50)
79	2,252	95	546,6	547,2		В	176,4 (Mettler Toledo MP50)
80	2,879	98	565,5	565,8		В	220,0 (Mettler Toledo MP50)
81	2,739	99	546,6	547,1		В	218,2 (Mettler Toledo MP50)
82	3,246	99	565,5	566,1		В	211,6 (Mettler Toledo MP50)
83	3,01	99	576,594	577,2		В	149,7 (Mettler Toledo MP50)
84	3,214	99	561,579	562,2		В	208,2 (Mettler Toledo MP50)
85	3,182	99	561,579	562,2		В	198,3 (Mettler Toledo MP50)
86	2,247	99	561,579	562,1		В	211,6 (Mettler Toledo MP50)
87	3,01	99	579,57	580,1		В	188,63 (Система Mettler Toledo DSC3 SFR)
88	3,114	99	577,579	578,1		В	193,2 (Mettler Toledo MP50)
89	2,511	99	547,553	547,8		В	236,6 (Mettler Toledo MP50)
90	2,892	98	567,971	568,1		В	226,6 (Mettler Toledo MP50)
91	3,532	99	567,971	568,1		В	213,3 (Mettler Toledo MP50)
92	2,988	99	547,553	548,2		В	117,9 (Mettler Toledo MP50)
93	3,30	96	559,563	560,2		В	241,7 (Mettler Toledo MP50)
94	2,67	99	559,563	560,2		В	234,9 (Mettler Toledo MP50)

№ соед.	ЖХ-МС						Тип
	КТ	%УФ	ММ	ВРМ1	ВРМ2	Способ	
95	3,114	98	561,579	562,2		В	102,8 (Mettler Toledo MP50)
96	2,331	96	469,538	470,2		В	183,2 (Mettler Toledo MP50)
97	3,062	99	578,542	579,1		В	238,3 (Mettler Toledo MP50)
98	3,215	96	574,578	575,2		В	199,9 (Mettler Toledo MP50)
99	2,531	99	505,592	506,2		В	266,7 (Mettler Toledo MP50)
100	1,73	97	441,528	442,2		В	189,9 (Mettler Toledo MP50)
101	1,870	99	485,581	486,2		В	186,5 (Mettler Toledo MP50)
102	3,40	99	573,59	574,2		В	193,2 (Mettler Toledo MP50)
103	3,402	99	580,97	581,0		В	240 (Mettler Toledo MP50)
104	3,607	96	579,982	580,1		В	229,9 (Mettler Toledo MP50)
105	1,833	96	469,581	470,2		В	183,2 (Mettler Toledo MP50)
106	2,824	98	533,645	534,2		В	195,2 (Mettler Toledo MP50)
107	3,110	99	509,526	510,2		В	250,1 (Mettler Toledo MP50)
108	3,112	98	547,672	548,2		В	231,6 (Mettler Toledo MP50)
109	2,669	99	549,645	550,2		В	258,5 (Mettler Toledo MP50)
110	2,806	99	548,541	549,1		В	251,7 (Mettler Toledo MP50)
111	2,788	99	510,514	511,2		В	253,7 (Mettler Toledo MP50)
112	3,06	96	577,554	578,1		В	251,7 (Mettler Toledo MP50)
113	3,19	99	588,486	589,1		В	218,3 (Mettler Toledo MP50)
114	3,41	99	587,497	588,1		В	189,8 (Mettler Toledo MP50)
115	2,964	99	572,483	573,1		В	191,5 (Mettler Toledo MP50)
116	2,833	99	554,492	555,1		В	181,3 (Mettler Toledo MP50)
117	2,862	99	566,983	567,2		В	196,5 (Mettler Toledo MP50)
118	3,488	99	566,983	567,1		В	220 (Mettler Toledo MP50)
119	3,578	99	572,483	573,1		В	203,2 (Mettler Toledo MP50)
120	3,471	99	554,492	555,1		В	184,9 (Mettler Toledo MP50)
121	3,658	96	586,509	587,1		В	>300 (Mettler Toledo MP50)
122	3,300	99	573,471	574,1		В	223,2 (Mettler Toledo MP50)
123	2,58	99	563,527	564,1		В	223,2 (Mettler Toledo MP50)
124	2,818	99	566,531	567,2		В	176,4 (Mettler Toledo MP50)
125	3,015	98	578,542	479,1		В	194,9 (Mettler Toledo MP50)
126	2,755	95	548,541	549,2		В	250,1 (Mettler

№ соед.	ЖХ-МС						Тип
	КТ	%УФ	ММ	ВРМ1	ВРМ2	Способ	
							Toledo MP50)
127	2,590	99	548,541	549,2		В	208,2 (Mettler Toledo MP50)
128	2,772	97	560,551	561,2		В	199,9 (Mettler Toledo MP50)
129	2,459	99	562,567	563,1		В	173,1 (Mettler Toledo MP50)
130	2,641	95	579,53	580,1		В	228,3 (Mettler Toledo MP50)
131	2,540	99	549,529	550,1		В	273,4 (Mettler Toledo MP50)

## 1. Биологические анализы / фармакологические примеры

### Определение МІС для тестирования соединений против *M. tuberculosis*

#### 5 ИССЛЕДОВАНИЕ 1

Исследуемые и эталонные соединения растворяли в DMSO и вносили по 1 мкл раствора в каждую лунку 96-луночного планшета при 200-кратной конечной концентрации. Ряд 1 и ряд 12 оставляли без соединения, а в рядах 2–11 соединение разводили в 3 раза. Замороженные запасы штамма *Mycobacterium tuberculosis* (в данном случае H4.0; могут быть использованы и другие штаммы, например H37Rv), экспрессирующего зеленый флуоресцентный белок (GFP), были предварительно подготовлены и титрованы. Для приготовления инокулята 1 флакон замороженной бактериальной массы размораживали до комнатной температуры и разводили в бульоне 7H9 до  $5 \times 10^8$  колониеобразующих единиц на 1 мл. 200 мкл инокулята, что соответствует  $1 \times 10^8$  колониеобразующих единиц, переносили в каждую лунку всего планшета, кроме ряда 12. 200 мкл бульона 7H9 переносили в лунки ряда 12. Планшеты инкубировали при 37 °С в пластиковых пакетах для предотвращения испарения. Через 7 дней измеряли флуоресценцию на микропланшетном фотометре Gemini EM с длиной волны возбуждения 485 нм и длиной волны излучения 538 нм и вычисляли (или могли вычислять) значения IC<sub>50</sub> (или AC<sub>50</sub>) и/или pIC<sub>50</sub> (или подобные, например IC<sub>50</sub>, IC<sub>90</sub>, pIC<sub>90</sub> и т. д.).

#### ИССЛЕДОВАНИЕ 2

Соответствующие растворы экспериментальных/исследуемых и эталонных соединений вносили в 96-луночные планшеты со средой 7H9. Образцы штамма H37Rv *Mycobacterium tuberculosis* брали из культур в логарифмической фазе роста. Сначала их разводили до получения оптической плотности 0,3 при длине волны 600 нм, а затем

разводили 1/100, в результате чего получали инокулят, содержащий примерно  $5 \times 10^5$  колониеобразующих единиц на мл. По 100 мкл инокулята, что соответствует  $5 \times 10^4$  колониеобразующих единиц, переносили в каждую лунку всего планшета, кроме ряда 12. Планшеты инкубировали при 37 °С в пластиковых пакетах для предотвращения испарения. Через 7 дней во все лунки добавляли резазурин. Через два дня измеряли флуоресценцию на микропланшетном фотометре Gemini EM с длиной волны возбуждения 543 нм и длиной волны излучения 590 нм и вычисляли (или могли вычислять) значения MIC<sub>50</sub> и/или pIC<sub>50</sub> (или подобные, например IC<sub>50</sub>, IC<sub>90</sub>, pIC<sub>90</sub> и т. д.).

### **ИССЛЕДОВАНИЕ 3: Исследование активности по времени гибели**

Бактерицидная или бактериостатическая активность соединений может быть определена в кинетическом анализе активности по времени гибели методом разведения бульоном. В этом анализе исходный инокулят *M. tuberculosis* (штаммы H37Rv и H37Ra) составляет  $10^6$  КОЕ/мл в бульоне Миддлбука 7Н9 (1х) (Middlebrook 7Н9). Исследуемые соединения испытывают отдельно или в комбинации с другим соединением (например, с соединением с другим способом действия, например с ингибитором цитохрома bd) в концентрации от 10–30 мкМ до 0,9–0,3 мкМ соответственно. Пробирки, в которые не добавляли антибактериальный агент, представляют собой контроль роста культуры. Пробирки, содержащие микроорганизм и исследуемые соединения, инкубируют при 37 °С. Через 0, 1, 4, 7, 14 и 21 день инкубации образцы отбирают для определения количества жизнеспособных микроорганизмов путем серийного разведения ( $10^0$ – $10^{-6}$ ) в среде Миддлбука 7Н9 и посева (100  $\mu$ л) на агар Миддлбука 7Н11. Планшеты инкубировали при 37 °С в течение 21 дня и подсчитывали колонии. Кривые время-эрадикация можно получить путем построения графика зависимости  $\log_{10}$ КОЕ/мл от времени. Бактерицидный эффект исследуемого соединения (как отдельно, так и в комбинации) принято определять как снижение на  $2\text{-}\log_{10}$  (уменьшение КОЕ/мл) по сравнению с днем 0. Потенциальный эффект переноса лекарственных средств ограничивается использованием 0,4% древесного угля в планшетах с агаром, а также серийными разведениями и подсчетом колоний при максимальном разведении, используемом для посева.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Соединения согласно настоящему изобретению / примеры, например, при испытании в исследовании 1 (и/или исследовании 2), описанном выше, обычно могут иметь рIC<sub>50</sub> от 3 до 10 (например, от 4,0 до 9,0, например от 5,0 до 8,0).

5

**2. Биологические результаты**

Соединения из примеров испытывали в исследовании 1 (и/или в исследовании 2), описанном выше (в разделе «Фармакологические примеры»), и были получены следующие результаты:

10

Таблица биологических данных

<b>рIC<sub>50</sub></b>	<b>№ соед.</b>	<b>AC<sub>50</sub></b>	<b>№ соед.</b>
8,11	1		83
8,00	2	0,0076	84
7,21	3	0,018	85
7,90	4	0,030	86
6,64	5	0,036	87
7,08	6	0,00866	88
8,07	7		89
7,58	8		90
6,44	9		91
< 6,301	10	> 0,50	92
6,35	11		93
7,03	12	0,063	94
< 6,301	13		95
6,98	14		96
6,30	15		97
6,30	16	0,017	98
6,71	17		99
6,82	18		100
6,48	19		101
6,30	20		102
7,39	21		103
7,35	22	0,11	104
7,49	23		105
8,05	24		106
6,74	25		107
6,61	26		108
6,86	27		109
7,27	28		110
7,66	29		111
7,38	30	0,0095	112
7,62	31	0,032	113
7,22	32	0,0098	114





pIC <sub>50</sub>	№ соед.
8,06	80
7,69	81
8,55	82

AC <sub>50</sub>	№ соед.

### **3. Дополнительные данные по типичным соединениям согласно настоящему изобретению / примеры**

Соединения согласно настоящему изобретению / примеры могут иметь преимущества, связанные с активностью *in vitro*, кинетикой активности по времени гибели (т. е. бактерицидным действием) *in vitro*, фармакокинетическими свойствами, пищевым эффектом, безопасностью/токсичностью (включая гепатотоксичность, коагуляцию, 5-ЛО-оксигеназу), метаболической стабильностью, негативностью при пробе Эймса II, MNT-негативностью, растворимостью в водной среде (и способностью объединяться с другими веществами) и/или сердечно-сосудистым действием, например, на животных (например, на анестезированную морскую свинку). Данные, которые генерируются/рассчитываются, могут быть получены с помощью стандартных способов/анализов, например, описанных в литературе или выполняемых поставщиком (например, анализ микросомальной стабильности — Cyprotex, анализ митохондриальной токсичности (Glu/Gal) — Cyprotex, а также литературные анализы ингибирования CYP-коктейля). Можно измерить уровень GSH (реактивные метаболиты, глюкуронидация) и проследить, наблюдается ли при ЖХМС (фрагментация ионов) образование дигидродиола, что соответствует дигидроксилированию по основному гетероциклу.

20

Были получены следующие данные:

#### Соединение 2

LM Clint мкл/мин/мг h/m/r/d = 9,3<7,7/<7,7/<7,7

MDCK AB+inh: 32,5

25 MDCK BA/AB: 12,6

PPB h/m % свободн.: 1,17/0,54

экв. раст. pH 2/7 (мкМ): 0,99<0,13

Fassif/Fessif (мкМ): <5/24,4

CYPS IC<sub>50</sub> мкМ: все > 20

30 синх. hERG/Na/Ca (IC<sub>50</sub> мкМ) >30/>10/>10

СТСМ: очистка до 10 мкМ

HCS: 32,7 мкМ NC

AMES II: 1

Glu/Gal: >100/>100

5 Соединение 7

LM Clint мкл/мин/мг h/m = 22,6/<7,7

MDCK AB+inh: 21,4

MDCK BA/AB: 61,7

экв. раст. pH 2/7 (мкМ): 125 с/1,62 с

10 синх. hERG/Na/Ca (IC<sub>50</sub> мкМ) >30/>10/>10

СТСМ: очистка до 10 мкМ

CYP5 IC<sub>50</sub> мкМ: 2C9 15,5; прочее > 20

HCS: >21 мкМ

Glu/Gal: >200/>200

15

Соединение 79

LM CLint мкл/мин/мг h/m = 39,8/13,2

Нер t<sub>1/2</sub> мин h/m = - / 43,3

MDCK AB +inh = 42,7

20 MDCK BA/AB = --

Раст. pH 2/4 мкМ: 574 ам/0,062 ам

Fassif/Fessif мкМ: 5,6/29,3

CYP5 IC<sub>50</sub> мкМ: 2C19 14,4; 2C9 17,7, прочее >20

синх. hERG/Na/Ca (IC<sub>50</sub> мкМ) 30,2/>10/>10

25 AMES II: 1

Glu/Gal: >200/>200

Соединение 82

LM Clint мкл/мин/мг h/m = 231/28

30 Нер t<sub>1/2</sub> мин h/m = - / 16,5

MDCK AB +inh = 16,2

MDCK AB/BA = --

Раст. pH 2/4 мкМ: 12,3 с/<0,02 с

Fassif/Fessif мкМ: 24,5/8,8

CYPS IC<sub>50</sub> мкМ: 2С8 10,6, прочее >19,5

синх. hERG/Na/Ca (IC<sub>50</sub> мкМ) 20,4/>10/>10

AMES: 1

Glu/Gal: >25/>25

5

Были получены следующие дополнительные данные/результаты

Соединение 2 и соединение 7

- показали низкую митотоксичность (<2 в тесте Glu/Gal), следовательно, предупреждения о митотоксичности отсутствуют.

10

**Дополнительные данные митотоксичности**

Номер cpd	IC <sub>50</sub> , gal	IC <sub>50</sub> , glu	Δ IC <sub>50</sub> ,glu/IC <sub>50</sub> ,gal	на исходном уровне
1	> 199,986	> 199,986		
2	> 100	> 100		
3	73,06341	66,23694	0,91	[x]1
4	> 100	> 100		
5	116,6541	111,6092	0,96	[x]1
6	134,4003	88,45046	0,66	[x]1
7	> 199,986	> 199,986		
8	41,71573	51,22711	1,23	[x]1
9	19,90216	22,89812	1,15	[x]1
10	> 199,986	> 199,986		
11	68,21815	> 199,986	> 2,93	[x]2
13	23,53965	29,51888	1,25	[x]1
15	> 199,986	> 199,986		
16	> 199,986	> 199,986		
17	> 199,986	> 199,986		
18	183,6116	> 199,986	> 1,09	[x]1
19	> 24,9977	> 24,9977		
20	153,6031	> 199,986	> 1,3	[x]1
21	59,41554	97,85885	1,65	[x]1
22	62,60368	94,73273	1,51	[x]1
23	> 199,986	> 199,986		
24	> 199,986	> 199,986		
25	22,11058	> 50,0034	> 2,26	[x]2
26	> 199,986	> 199,986		

Номер cpd	IC50, gal	IC50, glu	$\Delta$ IC50,glu/IC50,gal	на исходном уровне
27	44,5451	104,3998	2,34	[x]2
28	> 199,986	> 199,986		
29	> 199,986	> 199,986		
30	71,07221	95,7194	1,35	[x]1
31	> 199,986	> 199,986		
32	15,72896	> 199,986	> 12,72	[x]3
33	> 199,986	195,569	< 0,98	[x]1
34	44,19774	> 50,0034	> 1,13	[x]0
35	40,06821	> 50,0034	> 1,25	[x]0
36	79,46939	> 100	> 1,26	[x]0
37	> 199,986	> 199,986		
38	8,679605	> 100	> 11,52	[x]3
39	30,98131	> 199,986	> 6,46	[x]3
40	> 199,986	> 199,986		
41	> 199,986	> 199,986		
42	> 24,9977	> 24,9977		
43	> 199,986	> 199,986		
44	> 199,986	> 199,986		
45	> 100	> 100		
46	> 199,986	> 199,986		
47	> 199,986	> 199,986		
48	> 199,986	> 199,986		
49	70,82722	> 199,986	> 2,82	[x]2
50	> 199,986	> 199,986		
51	> 199,986	> 199,986		
52	> 199,986	> 199,986		
53	> 199,986	> 199,986		
54	> 199,986	> 199,986		
55	173,7001	> 199,986	> 1,15	[x]1
56	> 199,986	> 199,986		
57	> 199,986	> 199,986		
58	58,18353	> 199,986	> 3,44	[x]2
59	17,5752	> 199,986	> 11,38	[x]3
60	56,22117	> 199,986	> 3,56	[x]2
61	> 199,986	> 199,986		
62	> 199,986	> 199,986		
63				

Номер cpd	IC50, gal	IC50, glu	$\Delta$ IC50,glu/IC50,gal	на исходном уровне
64	> 199,986	> 199,986		
65	> 199,986	> 199,986		
66	> 199,986	> 199,986		
67	148,7647	> 199,986	> 1,34	[x]1
68	> 100	> 100		
69	15,34617	174,4616	11,37	[x]3
70	> 50,0034	> 50,0034		
71	> 199,986	> 199,986		
72	> 199,986	> 199,986		
73	> 199,986	> 199,986		
74				
75	> 199,986	> 199,986		
76	> 199,986	> 199,986		
77	> 199,986	> 199,986		
78	> 199,986	> 199,986		
79	> 50,0034	> 50,0034		
80	> 199,986	> 199,986		
81	> 199,986	> 199,986		
82	> 24,9977	> 24,9977		
83	126,5027	142,1674	1,12	[x]1
84	62,54604	> 199,986	> 3,2	[x]2
85	30,06767	> 199,986	> 6,65	[x]3
86	> 100	> 100		
87	25,42143	85,82226	3,38	[x]2
88				
89	> 199,986	> 199,986		
90	> 199,986	> 199,986		
91	15,5704	> 199,986	> 12,85	[x]3
92	132,8924	194,8498	1,47	[x]1
93	> 199,986	> 199,986		
94	> 199,986	> 199,986		
95	117,4897	> 199,986	> 1,7	[x]1
96	> 199,986	> 199,986		
97	> 24,9977	> 24,9977		
98	97,81374	177,4598	1,81	[x]1
99	> 199,986	> 199,986		
100	> 199,986	> 199,986		

Номер cpd	IC50, gal	IC50, glu	$\Delta$ IC50,glu/IC50,gal	на исходном уровне
101	> 199,986	> 199,986		
102	29,90198	> 199,986	> 6,69	[x]3
103	38,60111	> 50,0034	> 1,3	[x]0
104	> 50,0034	> 50,0034		
106	> 100	> 100		
107	44,22827	> 50,0034	> 1,13	[x]0
108	38,61002	> 50,0034	> 1,29	[x]0
109	> 50,0034	> 50,0034		
110	> 100	> 100		
112	> 100	> 100		
113	> 100	> 100		
114	> 12,4997	> 12,4997		
115	64,84853	> 199,986	> 3,08	[x]2
116	20,08169	> 199,986	> 9,96	[x]3
117	> 50,0034	> 50,0034		
118	127,0867	> 199,986	> 1,57	[x]1
119	130,0769	> 199,986	> 1,54	[x]1
120	24,95744	> 199,986	> 8,01	[x]3
121	46,35537	> 199,986	> 4,31	[x]2
122	> 100	> 100		
123	> 100	> 100		
124	> 199,986	> 199,986		
125	> 199,986	> 199,986		
126	> 199,986	> 199,986		
127	> 199,986	> 199,986		
128	> 199,986	> 199,986		
129	> 199,986	> 199,986		
130	> 199,986	> 199,986		
131	> 100	> 100		

В приведенной выше таблице «[x]1» является «отрицательным», что означает, что в ходе теста была обнаружена низкая митотоксичность (и, следовательно, предупреждения о митотоксичности отсутствуют), «[x]3» является «положительным», что означает наличие некоторых предупреждений о митотоксичности, а «[x]0» является «неубедительным», что означает, что невозможно сделать точный вывод, например из-за проблем с тестируемым в анализе соединением, например, проблемы с

растворимостью или осаждением (например, соединение может быть недостаточно растворимым или может выпадать в осадок).

- 5 С учетом приведенных выше данных соединения по настоящему изобретению/примерам могут оказаться преимущественными, поскольку не наблюдалось никаких предупреждений о митотоксичности (например, в анализе Glu/Gal).

### **Дополнительные данные**

10 % без РРВ (для человека при 1 мкм)

Соединение 1: 0,047

Соединение 2: 1,17

Соединение 42: 2,90

15 Микросомы CLint (мкл/мин/мг) у собаки (с), человека (ч), мыши (м) и крысы (к) (все при 1 мкм)

Соединение 1: 30,3 (ч), 49,2 (м)

Соединение 2: < 7,7 (с), 9,3 (ч), < 7,7 (м), < 7,7 (к)

20 Соединение 7: 22,6 (ч), < 7,7 (м)

Соединение 15: 16,2 (ч), 50,6 (м)

Соединение 18: 20,1 (ч), 36,9 (м)

Соединение 24: 169 (ч), 76,3 (м)

Соединение 42: 47,1 (ч), 20,4 (м)

25 Соединение 44: 176 (ч), 20 (м)

Соединение 47: 58,5 (ч), 13,9 (м)

Соединение 66: 39,6 (ч), 92,3 (м)

Соединение 79: 298 (ч), 74,3 (м)

Соединение 80: 39,8 (ч), 13,2 (м)

30 Соединение 81: 189 (с), > 347 (ч), 74,8 (м), 80,7 (к)

Соединение 82: 231 (ч), 28 (м)

Соединение 84: 205 (ч), 21,2 (м)

Соединение 94: 98,1 (ч), 18,1 (м)

Соединение 98: 51,8 (ч), 26,9 (м)



Соединение 106: 111 (ч), 83,4 (м)

Соединение 127: 31,5 (ч), 9,29 (м)

Соединение 129: 50,4 (ч), 29,4 (м)

5 Соединения, описанные в настоящем документе, могут иметь преимущество, заключающееся в том, что:

- кардиотоксичности *in vitro* не наблюдается (например, ни по результатам проверки сердечно-сосудистой системы, ни по результатам анализа Glu/Gal);
- не наблюдается образования реактивных метаболитов (например, GSH), так как, например, нежелательные реактивные метаболиты не образуются и/или образование реактивных метаболитов было заблокировано; и/или
- наблюдается относительно большая несвязанная фракция, например, по сравнению с другими соединениями, например соединениями предшествующего уровня техники.

15 Дополнительным преимуществом некоторых соединений может быть то, что они не образуют деградантов (например, нежелательных или способных вызывать нежелательные побочные эффекты).

20 Преимуществом соединений может быть более быстрое всасывание после приема внутрь и улучшенная биодоступность.

### **Исследование химической стабильности**

25 Преимуществом соединений, описанных в настоящем документе, может быть то, что они химически более стабильны, чем другие соединения (например, чем другие известные соединения), например, как показано в описанном ниже анализе химической стабильности.

#### Предварительный протокол

- 30 - Добавьте 3 мкл исходного раствора 10 мМ DMSO к 1 мл следующих растворителей в пробирку объемом 1,5 мл для ВЭЖХ.

DMSO (эталонный раствор)

H<sub>2</sub>O/ацетонитрил 1/1 (раствор для анализа)

0,1 N HCl/ацетонитрил 1/1 (раствор для анализа)

- Хорошо перемешайте, оставьте на 72 ч.
- Проанализируйте образец с помощью ЖХМС
- Сравните хроматограммы двух анализируемых растворов с эталонным раствором и сообщите о появлении дополнительных пиков в качестве пиков деградации

5

Например, наблюдали следующие результаты химической стабильности (% по ЖХМС):

Соединение 2: условия – 0,065 мг/мл в SGF с 20% ACN – результаты – чистота = 99,56% (в 0 ч), 99,38% (в 0,25 ч), 99,21% (в 0,5 ч), 98,89% (в 1 ч), 98,28% (в 2 ч), 97,1% (в 4 ч) ( $t_{1/2} = 112,81$ )

10

Соединение 6: условия – 0,052 мг/мл в SGF с 33,3% ACN – результаты – чистота = 99,88 (и оставалась такой, до 4 ч)

15

Соединение 2: DMSO (72 ч, к. т.) = 100%; ACN/0,1N HCl (pH 1,6; 72 ч, к. т.) = 90,52%

Соединение 10: DMSO (72 ч, к. т.) = 97,03%; ACN/0,1N HCl (pH 1,6; 72 ч, к. т.) = 100%

20

Соединение 7: DMSO (72 ч, к. т.) = 100%; ACN/0,1N HCl (pH 1,6; 72 ч, к. т.) = 100%

Соединение 14: DMSO (72 ч, к. т.) = 100%; ACN/0,1N HCl (pH 1,6; 72 ч, к. т.) = 100%

Соединение 15: DMSO (72 ч, к. т.) = 97,03%; ACN/0,1N HCl (pH 1,6; 72 ч, к. т.) = 97,49%

25

Соединение 12: DMSO (72 ч, к. т.) = 96,14%; ACN/0,1N HCl (pH 1,6; 72 ч, к. т.) = 97,06%

Соединение 6: ACN/H<sub>2</sub>O (48 ч, к. т.) = 100%; ACN/0,1N HCl (pH 1,6; 48 ч, к. т.) = 100%

Соединение 47: ACN/H<sub>2</sub>O (48 ч, к. т.) = 99%; ACN/0,1N HCl (pH 1,6; 48 ч, к. т.) = 100%

30

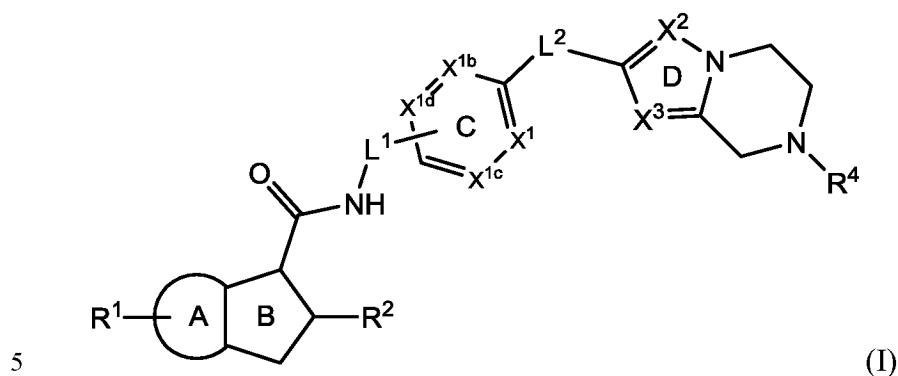
Соединение 42: ACN/H<sub>2</sub>O (48 ч, к. т.) = 100%; ACN/0,1N HCl (pH 1,6; 48 ч, к. т.) = 100%

- Соединение 66: DMSO (0 ч, к. т.) = 91%; ACN/H<sub>2</sub>O (48 ч, к. т.) = 98%; ACN/0,1N HCl (pH 1,6; 48 ч, к. т.) = 98%
- 5 Соединение 24: DMSO (0 ч и 48 ч, к. т.) = 100%; ACN/0,1N HCl (pH 1,6; 0 ч и 48 ч, к. т.) = 100%; ACN/0,1N NaOH (pH 9–10; 0 ч и 48 ч, к. т.) = 89,46% и 43,8%
- Соединение 80: DMSO (0 ч и 48 ч, к. т.) = 100%; ACN/0,1N HCl (pH 1,6; 0 ч и 48 ч, к. т.) = 100%; ACN/0,1N NaOH (pH 9–10; 0 ч и 48 ч, к. т.) = 76,8% и 16,8%
- 10 Соединение 79: DMSO (0 ч, к. т.) = 100%; ACN/H<sub>2</sub>O (48 ч, к. т.) = 100%; ACN/0,1N HCl (pH 1,6; 48 ч, к. т.) = 100%
- Соединение 44: ACN/H<sub>2</sub>O (48 ч, к. т.) = 100%; ACN/0,1N HCl (pH 1,6; 48 ч, к. т.) = 100%
- Соединение 82: ACN/H<sub>2</sub>O (48 ч, к. т.) = 100%; ACN/0,1N HCl (pH 1,6; 48 ч, к. т.) = 100%
- 15 Соединение 81: DMSO (0 ч, к. т.) = 95%; ACN/H<sub>2</sub>O (48 ч, к. т.) = 100%; ACN/0,1N HCl (pH 1,6; 48 ч, к. т.) = 100%

20 Это показало, что в исследуемых условиях соединения стабильны и в основном не подвержены нежелательной деградации в кислой (или щелочной, в зависимости от ситуации) среде.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение формулы (I)



где

10 А представляет собой 5- или 6-членное кольцо, которое может являться ароматическим или неароматическим и необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота, серы и кислорода;

В представляет собой 5-членное ароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома азота;

15  $X^1$  представляет собой =N- или =C(R<sup>10a</sup>)-;

$X^{1b}$  представляет собой =N- или =C(R<sup>3</sup>)-;

$X^{1c}$  представляет =C(R<sup>10a</sup>) или =N-;

20  $X^{1d}$  представляет =C(R<sup>10a</sup>) или =N-, и причем максимум два из  $X^1$ ,  $X^{1b}$ ,  $X^{1c}$  и  $X^{1d}$  могут представлять собой =N- (и, следовательно, кольцо С может представлять собой фенил, пиридил, пиримидинил);

один из  $X^2$  и  $X^3$  (в кольце D) представляет собой =N-, причем другой представляет собой =N- или =C(R<sup>10b</sup>)-;

25  $L^1$  представляет собой линкерную группу и, следовательно, может представлять собой -C(R<sup>12a</sup>)(R<sup>12b</sup>)- или C<sub>2-4</sub>алкилен, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена и -OC<sub>1-3</sub> алкила;

$L^1$  может находиться в пара- или мета-положении относительно  $L^2$  (и, следовательно, может быть присоединен либо к  $X^{1d}$ , либо к атому углерода между  $X^{1d}$  и  $X^{1c}$ );

$L^2$  представляет собой необязательную линкерную группу и, следовательно, может представлять собой прямую связь, -O-, -OCH<sub>2</sub>-, -C(R<sup>12c</sup>)(R<sup>12d</sup>)- или C<sub>2-4</sub> алкилен, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена и -OC<sub>1-3</sub> алкила; или  $L^2$  может представлять собой 4-, 5- или 6-членную ароматическую или неароматическую циклическую линкерную группу, необязательно содержащую один или два гетероатома, предпочтительно выбранных из азота, кислорода и серы, необязательно замещенных одним или более заместителями, выбранными из галогена и C<sub>1-3</sub> алкила (самого по себе необязательно замещенного одним или более атомами фтора);

$R^1$  представляет собой один или более (например, один, два или три) необязательных заместителя, независимо выбранных из галогена (например, Cl, F), -R<sup>5a</sup>, -O-R<sup>5b</sup>, -C(=O)-R<sup>5c</sup>,

-C(=O)-N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), -CN и -N(R<sup>6a</sup>)R<sup>6b</sup>; или любые две группы  $R^1$  могут быть взяты вместе (при присоединении к соседним атомам кольца A) с образованием 5- или 6-членного кольца, необязательно содержащего один или два гетероатома, и указанное кольцо необязательно замещено одним или двумя C<sub>1-3</sub> алкильными заместителями;

$R^2$  представляет собой -C<sub>1-4</sub> алкил (включая C<sub>3-4</sub> циклоалкил), необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена и -OC<sub>1-3</sub> алкила;

$R^3$  представляет собой заместитель, выбранный из H, F, -C<sub>1-3</sub> алкила и -O-C<sub>1-3</sub> алкила;

$R^4$  представляет собой H, -R<sup>8a</sup>, -C(=O)-R<sup>8b</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>9</sup> или Het<sup>1</sup>;

$R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо представляют собой водород или -C<sub>1-4</sub> алкил (который, как упомянуто в данном документе, может представлять собой линейный, разветвленный или циклический алкил), необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена (например, F), -O-CH<sub>3</sub> и фенила;

$R^{5c}$  представляет собой -C<sub>1-3</sub> алкил;

$R^6$  и  $R^7$  независимо выбраны из H и -C<sub>1-3</sub> алкила;

$R^{6a}$  и  $R^{6b}$  независимо представляют собой H, C<sub>1-6</sub> алкил или  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  связаны друг с другом с образованием 3–6-членного кольца;

$R^{8a}$  представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена,  $-OC_{1-3}$  алкила,  $-CN$  и  $Het^2$ ;

5  $R^{8b}$  представляет собой водород или  $-C_{1-3}$  алкил (необязательно замещенный одним или более атомами фтора);

$R^9$  представляет собой  $Het^3$ ,  $-N(R^{6c})R^{6d}$  или  $-C_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена (например, F) и  $-O-CH_3$ ;

10  $R^{6c}$  и  $R^{6d}$  независимо представляют собой H,  $C_{1-6}$  алкил или  $R^{6c}$  и  $R^{6d}$  связаны друг с другом с образованием 3–6-членного кольца;

$R^{10a}$  и  $R^{10b}$  независимо представляют собой H, галоген,  $C_{1-4}$  алкил (необязательно замещенный одним или более, например одним, заместителем (-ями), выбранным (-и) из фтора,  $-CN$ ,  $-R^{11a}$ ,

15  $-OR^{11b}$ ,  $-N(R^{11c})R^{11d}$  и/или  $-C(O)N(R^{11e})R^{11f}$  или  $-O-C_{1-4}$  алкил (необязательно замещенный одним или более, например одним, заместителем (-ями), выбранным (-и) из фтора,  $-R^{11g}$ ,  $-OR^{11h}$  и/или  $-N(R^{11i})R^{11j}$ );

20  $R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$ ,  $R^{11d}$ ,  $R^{11e}$ ,  $R^{11f}$ ,  $R^{11g}$ ,  $R^{11h}$ ,  $R^{11i}$  и  $R^{11j}$  независимо представляют собой водород или  $C_{1-3}$  алкил (необязательно замещенный одним или более атомами фтора);

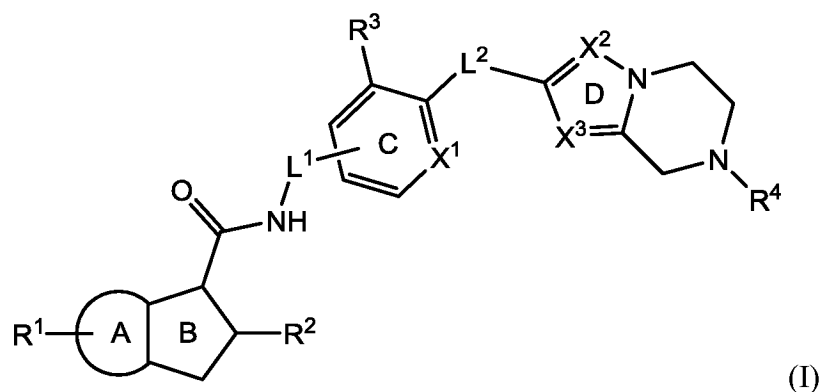
$R^{12a}$  и  $R^{12b}$  независимо представляют собой водород или  $C_{1-3}$  алкил; или  $R^{12a}$  и  $R^{12b}$  связаны вместе с образованием 3–6-членного кольца;

25  $R^{12c}$  и  $R^{12d}$  независимо представляют собой водород или  $C_{1-3}$  алкил; или  $R^{12c}$  и  $R^{12d}$  связаны вместе с образованием 3–6-членного кольца;

$Het^1$ ,  $Het^2$  и  $Het^3$  независимо представляют собой 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, предпочтительно выбранных из азота, кислорода и серы, необязательно замещенных одним или более заместителями, выбранными из галогена и  $C_{1-3}$  алкила (самого по себе необязательно замещенного одним или более атомами фтора),

или его фармацевтически приемлемая соль.

## 2. Соединение формулы (I)



5 где

A представляет собой 5- или 6-членное кольцо, которое может являться ароматическим или неароматическим и необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота, серы и кислорода;

10 B представляет собой 5-членное ароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома азота;

$X^1$  представляет собой =N- или =C(R<sup>10a</sup>)-;

15 один из  $X^2$  и  $X^3$  представляет собой =N-, причем другой представляет собой =N- или =C(R)<sup>10b</sup>-;

$L^1$  представляет собой линкерную группу и, следовательно, может представлять собой -C(R)<sup>12a</sup>(R)<sup>12b</sup>- или C<sub>2-4</sub>алкилен, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена и -OC<sub>1-3</sub> алкила;

20  $L^2$  представляет собой необязательную линкерную группу и, следовательно, может представлять собой прямую связь, -O-, -OCH<sub>2</sub>-, -C(R)<sup>12c</sup>(R)<sup>12d</sup>- или C<sub>2-4</sub> алкилен, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена и -OC<sub>1-3</sub> алкила; или  $L^2$  может представлять собой 4-, 5- или 6-членную ароматическую или неароматическую циклическую линкерную группу, необязательно содержащую  
 25 один или два гетероатома, предпочтительно выбранных из азота, кислорода и серы, необязательно замещенных одним или более заместителями, выбранными из галогена и

$C_{1-3}$  алкила (самого по себе необязательно замещенного одним или более атомами фтора);

$R^1$  представляет собой один или более (например, один, два или три) необязательных заместителя, независимо выбранных из галогена (например, Cl, F),  $-R^{5a}$ ,  $-O-R^{5b}$ ,  $-C(=O)-R^{5c}$ ,  $-C(=O)-N(R^6)(R^7)$ ,  $-CN$  и  $-N(R^{6a})R^{6b}$ ; или любые две группы  $R^1$  могут быть взяты вместе (при присоединении к соседним атомам кольца А) с образованием 5- или 6-членного кольца, необязательно содержащего один или два гетероатома, и указанное кольцо необязательно замещено одним или двумя  $C_{1-3}$  алкильными заместителями;

$R^2$  представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена и  $-OC_{1-3}$  алкила;

$R^3$  представляет собой заместитель, выбранный из H, F,  $-C_{1-3}$  алкила и  $-O-C_{1-3}$  алкила;

$R^4$  представляет собой H,  $-R^{8a}$ ,  $-C(=O)-R^{8b}$ ,  $-SO_2-R^9$  или Het<sup>1</sup>;

$R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо представляют собой водород или  $-C_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена (например, F),  $-O-CH_3$  и фенила;

$R^{5c}$  представляет собой  $-C_{1-3}$  алкил;

$R^6$  и  $R^7$  независимо выбраны из H и  $-C_{1-3}$  алкила;

$R^{6a}$  и  $R^{6b}$  независимо представляют собой H,  $C_{1-6}$  алкил или  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  связаны друг с другом с образованием 3–6-членного кольца;

$R^{8a}$  представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена,  $-OC_{1-3}$  алкила,  $-CN$  и Het<sup>2</sup>;

$R^{8b}$  представляет собой водород или  $-C_{1-3}$  алкил (необязательно замещенный одним или более атомами фтора);

$R^9$  представляет собой Het<sup>3</sup>,  $-N(R^{6c})R^{6d}$  или  $-C_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена (например, F) и  $-O-CH_3$ ;

$R^{6c}$  и  $R^{6d}$  независимо представляют собой H,  $C_{1-6}$  алкил или  $R^{6c}$  и  $R^{6d}$  связаны друг с другом с образованием 3–6-членного кольца;



$R^{10a}$  и  $R^{10b}$  независимо представляют собой H, галоген,  $C_{1-4}$  алкил (необязательно замещенный одним или более, например одним, заместителем (-ями), выбранным (-ми) из фтора,  $-CN$ ,  $-R^{11a}$ ,  $-OR^{11b}$ ,  $-N(R^{11c})R^{11d}$  и/или  $-C(O)N(R^{11e})R^{11f}$ ) или  $-O-C_{1-4}$  алкила (самого по себе необязательно замещенного одним или более, например одним, заместителем (-ями), выбранным (-ми) из фтора,  $-R^{11g}$ ,  $-OR^{11h}$  и/или  $-N(R^{11i})R^{11j}$ );

$R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$ ,  $R^{11d}$ ,  $R^{11e}$ ,  $R^{11f}$ ,  $R^{11g}$ ,  $R^{11h}$ ,  $R^{11i}$  и  $R^{11j}$  независимо представляют собой водород или  $C_{1-3}$  алкил (необязательно замещенный одним или более атомами фтора);

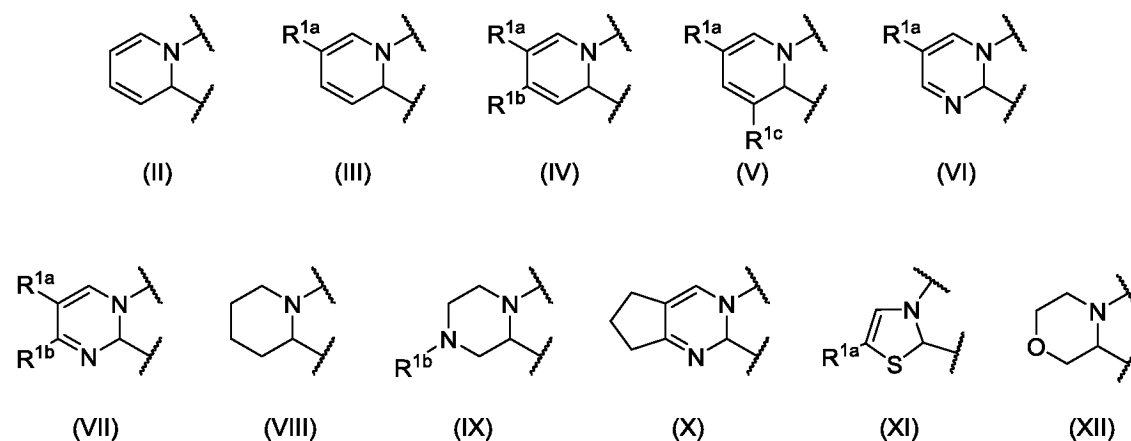
$R^{12a}$  и  $R^{12b}$  независимо представляют собой водород или  $C_{1-3}$  алкил; или  $R^{12a}$  и  $R^{12b}$  связаны вместе с образованием 3–6-членного кольца;

$R^{12c}$  и  $R^{12d}$  независимо представляют собой водород или  $C_{1-3}$  алкил; или  $R^{12c}$  и  $R^{12d}$  связаны вместе с образованием 3–6-членного кольца;

$Het^1$ ,  $Het^2$  и  $Het^3$  независимо представляют собой 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, предпочтительно выбранных из азота, кислорода и серы, необязательно замещенных одним или более заместителями, выбранными из галогена и  $C_{1-3}$  алкила (самого по себе необязательно замещенного одним или более атомами фтора),

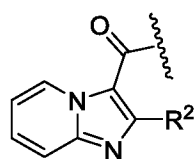
или его фармацевтически приемлемая соль,

3. Соединение по п. 1 или п. 2, в котором кольцо А представлено следующим образом:

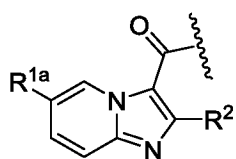


где  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  и  $R^{1c}$  по п. 1 представляют собой один или более необязательных заместителей  $R^1$ , выбранных независимо друг от друга.

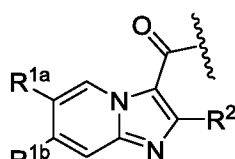
- 5 4. Соединение по п. 1, п. 2 или п. 3, в котором объединенная кольцевая система, т. е. кольцо А и кольцо В, могут быть представлены следующим образом:



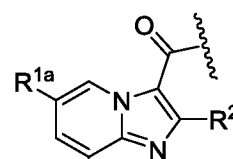
(XIII)



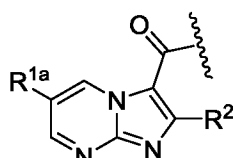
(XIV)



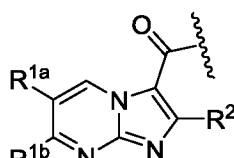
(XV)



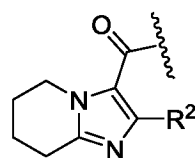
(XVI)



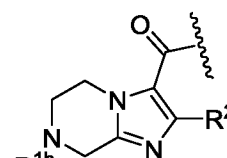
(XVII)



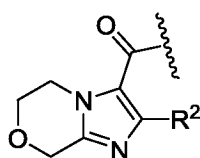
(XVIII)



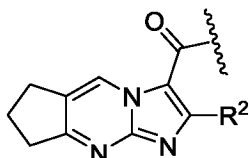
(XIX)



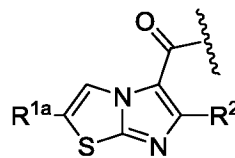
(XX)



(XXI)



(XXII)



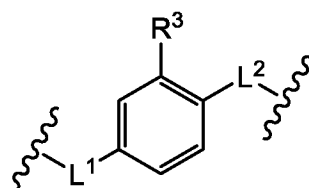
(XXIII)

10

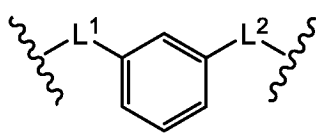
где  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  и  $R^{1c}$  по п. 1 представляют собой один или более необязательных заместителей  $R^1$ , выбранных независимо друг от друга.

5. Соединение по пп. 1–4, в котором

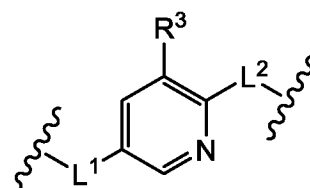
15 кольцо С представлено следующим образом:



(XXIV)

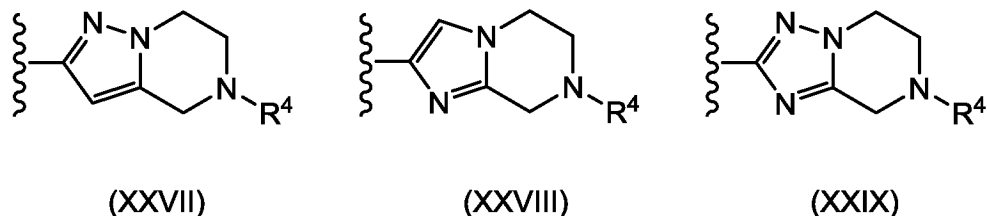


(XXV)



(XXVI)

6. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором кольцо D представлено следующим образом:



5

7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором  $L^1$  представляет собой линкерную группу, выбранную из:  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-C(R^{12a})(R^{12b})-$ ,

10 и причем  $R^{12a}$  и  $R^{12b}$  каждый независимо представляют собой  $-CH_3$  или связаны вместе с образованием 3-членного кольца.

8. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором  $L^2$  представляет собой линкерную группу, выбранную из: прямой связи,  $-CH_2-$ , 4-, или  
15 5-, или 6-членного неароматического кольца, необязательно содержащего один или два атома азота.

9. Соединение по любому из пп. 1–8 для применения в качестве  
20 фармацевтического средства.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый  
носитель и в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество  
соединения по любому из пп. 1–8.

25 10. Соединение по любому из пп. 1–8 для применения в лечении микобактериальной инфекции (например, туберкулеза).

11. Применение соединения по любому из пп. 1–8 для производства лекарственного  
средства для лечения микобактериальной инфекции (например, туберкулеза).

30

12. Способ лечения микобактериальной инфекции (например, туберкулеза), который включает введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–8.

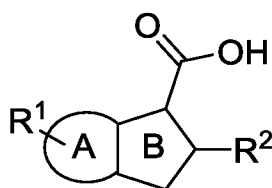
5 13. Комбинация (a) соединения по любому из пп. 1–8 и (b) один или более других антимикобактериальных агентов (например, против туберкулеза).

14. Продукт, содержащий (a) соединение по любому из пп. 1–8 и (b) один или более других антимикобактериальных агентов (например, против туберкулеза) в качестве комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения при лечении бактериальной инфекции.

10

15. Способ получения соединения формулы (I) по п. 1, который включает:

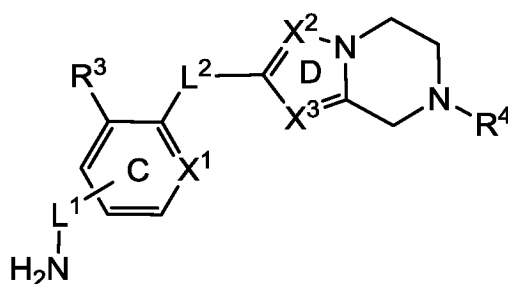
(i) реакции соединения формулы (XXX),



15

(XXX)

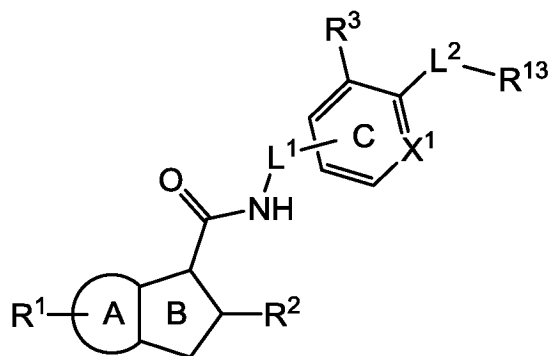
где целые части определены в п. 1, с соединением формулы (XXXI),



(XXXI)

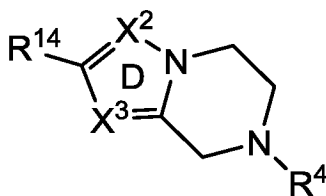
20 где целые части соответствуют определению в п. 1;

(ii) связывания соединения формулы (XXXII),



(XXXII)

где целые части соответствуют определению в п. 1, и R<sup>13</sup> представляет собой подходящую группу, например подходящую замещаемую группу, с соединением  
5 формулы (XXXIII),



(XXXIII)

где R<sup>4</sup> соответствует определению в п. 1, а R<sup>14</sup> представляет собой подходящую группу, например подходящую замещаемую группу.