

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046723**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.04.16

(21) Номер заявки
201991306

(22) Дата подачи заявки
2017.11.28

(51) Int. Cl. **A61K 31/5377** (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **62/427,044; 62/458,306; 62/552,073**

(32) **2016.11.28; 2017.02.13; 2017.08.30**

(33) **US**

(43) **2020.03.20**

(86) **PCT/US2017/063533**

(87) **WO 2018/098499 2018.05.31**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ПРАКСИС ПРЕСИЖН МЕДСИНЗ,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Редди Киран, Мартинес Ботелья
Габриэль (US), Гриффин Эндрю Марк
(CA), Маррон Брайан Эдвард (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **US-A-4230705**

Albright et al. "Synthesis and anxiolytic activity of 6-(substituted-phenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazines", Journal of Medicinal Chemistry, May, 1981, Vol. 24, pages 592-600; p. 598

US-A1-20110021521

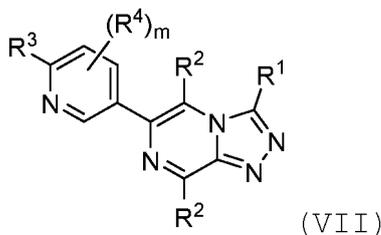
Guan et al. "Synthesis and anticonvulsant activity of a new 6-alkoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine", European Journal of Medicinal Chemistry, 14 January 2010 (14.01.2010), Vol. 45, pages 1746-1752; p. 1946, p. 1748, p. 1749

US-A-5905079

WO-A2-2006061428

US-A-4112095

(57) Изобретение относится, в частности, к конденсированным гетероарильным соединениям формулы (VII), где значения R^1 - R^4 и m определены в формуле изобретения, и композициям, пригодным для предотвращения и/или лечения заболевания или патологического состояния, относящегося к аберрантной функции потенциал-зависимого натриевого ионного канала, например к аномальному позднему/постоянному натриевому току. В изобретении также предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, относящегося к аберрантной функции натриевого ионного канала, включая синдром Драве или эпилепсию.



046723
B1

046723
B1

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Данная заявка испрашивает приоритет и преимущество по предварительной заявке США № 62/427044, поданной 28 ноября 2016 г., предварительной заявке США № 62/458306, поданной 13 февраля 2017 г., и предварительной заявке США № 62/552073, поданной 30 августа 2017 г., каждая из которых в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки.

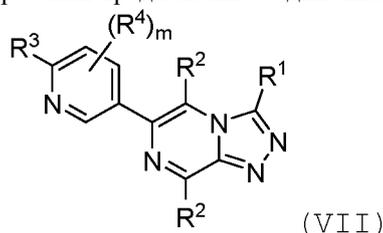
Уровень техники

Натриевые ионные каналы (Na^+) в основном открываются переходным образом и быстро инактивируются, тем самым генерируя быстрый ток Na^+ для инициирования потенциала действия. Поздний или постоянный натриевый ток (INaL) является устойчивым компонентом быстрого Na^+ тока сердечных миоцитов и нейронов. Многие распространенные неврологические и сердечные заболевания связаны с аномальным усилением INaL, что способствует патогенезу как электрической, так и сократительной дисфункции у млекопитающих (см., например, Pharmacol Ther (2008) 119:326-339). Соответственно, фармацевтические соединения, которые селективно модулируют активность натриевых каналов, например аномальный INaL, пригодны при лечении таких болезненных состояний.

Краткое изложение сущности изобретения

В данном документе описаны конденсированные гетероарильные соединения и композиции, которые пригодны для профилактики и/или лечения заболевания, расстройства или патологического состояния, например заболевания, расстройства или патологического состояния, связанного с aberrантной функцией натриевого ионного канала, например аномального позднего натриевого тока (INaL).

В одном аспекте в данном изобретении предложены соединения формулы (VII):



или их фармацевтически приемлемые соли, где R^1 представляет собой водород, CH_3 , C_{1-6} галогеналкил, C_{3-8} карбоциклил, фенил или О-фенил, где CH_3 и C_{1-6} галогеналкил необязательно замещены одним или более 3-8-членным гетероциклилом или $-\text{OR}^c$, и где C_{3-8} карбоциклил, фенил и О-фенил необязательно замещены одним или более атомами галогена, 3-8-членным гетероциклилом или $-\text{OR}^c$;

R^2 независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или галоген;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, галоген, циано, нитро, C_{3-8} карбоциклил, 3-8-членный гетероциклил, $-\text{OR}^7$, $-\text{N}(\text{R}^d)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ или $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^d)_2$, где C_{1-6} алкил, C_{3-8} карбоциклил или 3-8-членный гетероциклил необязательно замещен одним или более R^5 ;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, циано, нитро, C_{3-8} карбоциклил, 3-8-членный гетероциклил, $-\text{OR}^c$, $-\text{N}(\text{R}^d)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ или $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^d)_2$, где C_{1-6} алкил, C_{3-8} карбоциклил или 3-8-членный гетероциклил необязательно замещены одним или более R^5 ;

m равен 0, 1 или 2;

каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, нитро, C_{1-6} алкил, C_{3-8} карбоциклил, 3-8-членный гетероциклил, $-\text{OR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^d)_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^c$, $-\text{SO}_2\text{OR}^c$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^d)_2$, $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})(\text{R}^c)$ или $-\text{N}(\text{R}^d)_2$;

каждый R^c независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил, где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более R^6 ;

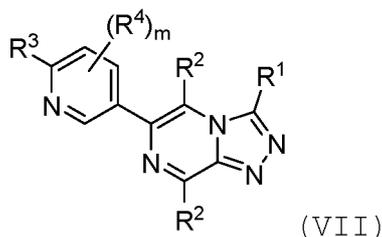
каждый R^d независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

каждый R^6 независимо представляет собой галоген, циано, C_{3-8} карбоциклил или 3-8-членный гетероциклил; где C_{3-8} карбоциклил необязательно замещен одним или более атомами галогена или циано; и

R^7 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-8} карбоциклил, где C_{1-6} алкил или C_{3-8} карбоциклил необязательно замещен одним или более R^6 ,

где каждый гетероциклил независимо включает от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы.

В другом аспекте в данном изобретении предложены соединения формулы (VII):



или их фармацевтически приемлемые соли, где

R^1 представляет собой водород, CH_3 , C_{1-6} галогеналкил, C_{3-8} карбоциклил, фенил или О-фенил, где CH_3 и C_{1-6} галогеналкил необязательно замещены одним или более 3-8-членным гетероциклилом, и где C_{3-8} карбоциклил, фенил и О-фенил необязательно замещены одним или более атомами галогена или 3-8-членным гетероциклилом;

R^2 независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или галоген;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, галоген, циано, нитро, C_{3-8} карбоциклил, 3-8-членный гетероциклил, $-OR^7$, $-N(R^d)_2$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$ или $-C(O)N(R^d)_2$, где C_{1-6} алкил, C_{3-8} карбоциклил или 3-8-членный гетероциклил необязательно замещены одним или более R^5 ;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, галоген, циано, нитро, C_{3-8} карбоциклил, 3-8-членный гетероциклил, $-OR^c$, $-N(R^d)_2$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$ или $-C(O)N(R^d)_2$, где C_{1-6} алкил, C_{3-8} карбоциклил или 3-8-членный гетероциклил необязательно замещены одним или более R^5 ;

m равен 0, 1 или 2;

каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, нитро, C_{1-6} алкил, C_{3-8} карбоциклил, 3-8-членный гетероциклил, $-OR^c$, $-C(O)N(R^d)_2$, $-SO_2R^c$, $-SO_2OR^c$, $-SO_2N(R^d)_2$, $-NR^dC(O)(R^c)$ или $-N(R^d)_2$;

каждый R^c независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил, где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более R^6 ;

каждый R^d независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

каждый R^6 независимо представляет собой галоген, циано, C_{3-8} карбоциклил или 3-8-членный гетероциклил; где C_{3-8} карбоциклил необязательно замещено одним или более атомом галогена или циано; и

R^7 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-8} карбоциклил где C_{1-6} алкил от C_{3-8} карбоциклил необязательно замещено одним или более R^6 ,

где каждый гетероциклил независимо включает от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы.

В другом аспекте в данном изобретении предложен способ лечения неврологического расстройства или психического расстройства, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (VII), указанного выше.

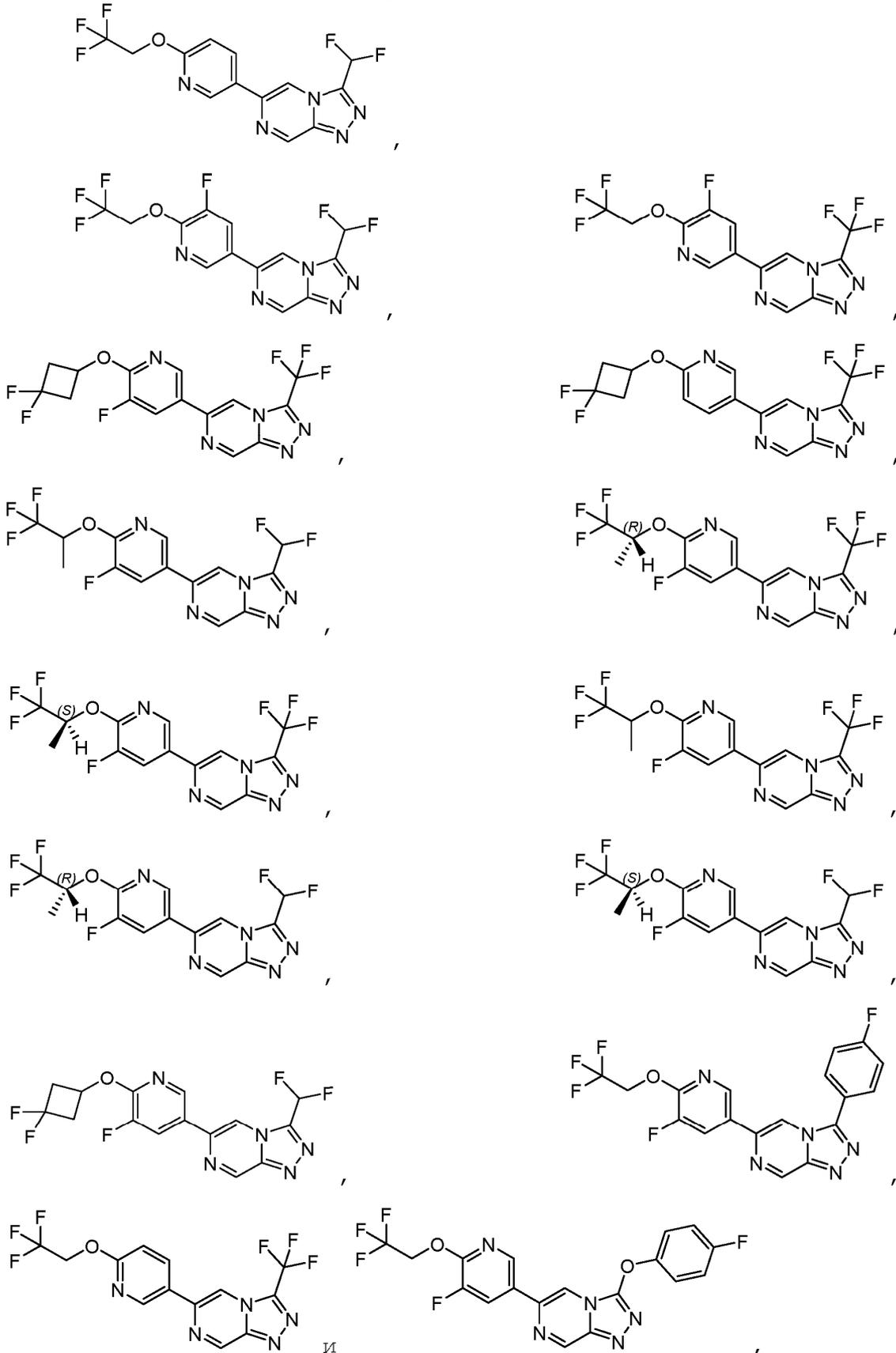
В некоторых вариантах реализации изобретения неврологическое расстройство представляет собой эпилепсию.

В некоторых вариантах реализации изобретения неврологическое расстройство представляет собой эпилептическую энцефалопатию.

В некоторых вариантах реализации изобретения эпилептическая энцефалопатия включает в себя синдром Драве, младенческие судороги или синдром Леннокса-Гасто.

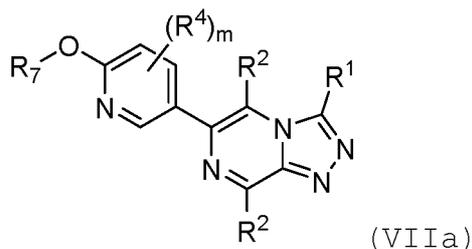
В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой N и каждый из Y и Z независимо представляет собой CR^2 .

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение выбирают из:



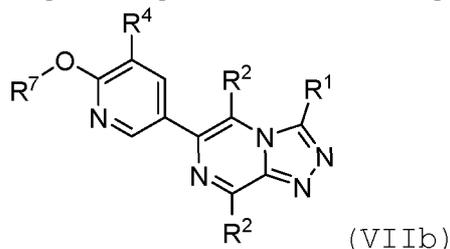
или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в данном изобретении предложено соединение формулы (VIIa):



или его фармацевтически приемлемая соль, где значения радикалов определены выше для соединения формулы (VII).

В другом аспекте в данном изобретении предложено соединение формулы (VIIb):



или его фармацевтически приемлемая соль, где значения радикалов определены выше для соединения формулы (VII).

В некоторых вариантах реализации изобретения R¹ представляет собой CF₃ или CHF₂.

В некоторых вариантах реализации изобретения R² представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации изобретения R⁷ представляет собой C₁₋₆алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена или циано; C₁₋₆алкил, замещенный C₃₋₈карбоциклилом, необязательно замещенным 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена или циано; или C₃₋₈карбоциклил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена или циано.

В некоторых вариантах реализации R⁷ представляет собой C₁₋₆алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 атомами галогена.

В некоторых вариантах реализации -OR⁷ представляет собой -OCF₃ или -O-CH₂CF₃.

В некоторых вариантах реализации изобретения R⁴ представляет собой фтор.

В другом аспекте в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество описанного соединения его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом аспекте в данном изобретении предложен способ лечения неврологического расстройства или психического расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, описанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли или описанной фармацевтической композиции.

Другие цели и преимущества станут очевидными для специалистов в данной области техники из рассмотрения последующего подробного описания, примеров и формулы изобретения.

Подробное описание сущности изобретения

В общем в данном документе предложены соединения и композиции, которые пригодны для профилактики и/или лечения заболевания, расстройства или патологического состояния, описанного в данном документе, например заболевания, расстройства или патологического состояния, связанного с аберрантной функцией натриевого ионного канала, такого как аномальный поздний натриевый ток (INaL). Иллюстративные примеры заболевания, расстройства или патологического состояния включают эпилепсию или синдром эпилепсии.

Определения.

Химические определения.

Определения конкретных функциональных групп и химических терминов описаны более подробно ниже. Химические элементы идентифицируются в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75-е изд., внутреннее покрытие, и конкретные функциональные группы обычно определяются, как описано в нем. Кроме того, общие принципы органической химии, а также конкретные функциональные группы и реакционная способность, описаны в Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March Advanced Organic Chemistry, 5-е изд., John Wiley & Sons, Inc., Нью-Йорк, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., Нью-Йорк, 1989; и Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3-е изд., Cambridge University Press, Кембридж, 1987.

Описанные в данном документе соединения могут содержать один или более асимметричных центров и, таким образом, могут существовать в разнообразных изомерных формах, например, в виде энан-

тиомеров и/или диастереомеров. Например, соединения, описанные в данном документе, могут находиться в форме индивидуального энантиомера, диастереомера или геометрического изомера или могут находиться в форме смеси стереоизомеров, включая рацемические смеси и смеси, обогащенные одним или более стереоизомерами. Изомеры могут быть выделены из смесей способами, известными специалистам в данной области техники, включая хиральную высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и образование и кристаллизацию хиральных солей; или предпочтительные изомеры могут быть получены асимметричным синтезом. См., например, Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Нью-Йорк, 1981); Wilen et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (Макгроу-Хилл, Нью-Йорк, 1962); и Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* стр. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Нотр-Дам, Индиана 1972). Данное изобретение дополнительно охватывает соединения, описанные в данном документе, в виде индивидуальных изомеров, по существу, свободных от других изомеров, и, альтернативно, в виде смесей разнообразных изомеров.

В контексте данного документа чистое энантиомерное соединение по существу не содержит других энантиомеров или стереоизомеров данного соединения (то есть находится в энантиомерном избытке). Другими словами, S-форма соединения по существу не содержит R-формы соединения и, таким образом, находится в энантиомерном избытке относительно R-формы. Термин "энантиомерно чистый" или "чистый энантиомер" означает, что соединение содержит более чем 75 мас.%, более чем 80 мас.%, более чем 85 мас.%, более чем 90 мас.%, более чем 91 мас.%, более чем 92 мас.%, более чем 93 мас.%, более чем 94 мас.%, более чем 95 мас.%, более чем 96 мас.%, более чем 97 мас.%, более чем 98 мас.%, более чем 98,5 мас.%, более чем 99 мас.%, более чем 99,2 мас.%, более чем 99,5 мас.%, более чем 99,6 мас.%, более чем 99,7 мас.%, более чем 99,8 мас.% или более чем 99,9 мас.% одного энантиомера. В конкретных вариантах реализации изобретения массовые соотношения основаны на общей массе всех энантиомеров или стереоизомеров соединения.

В представленных в данном документе композициях энантиомерно чистое соединение может присутствовать с другими активными или неактивными компонентами. Например, фармацевтическая композиция, содержащая энантиомерно чистое R-соединение, может содержать, например, около 90% эксципиента и около 10% энантиомерно чистого R-соединения. В конкретных вариантах реализации изобретения энантиомерно чистое R-соединение в таких композициях может, например, составлять, по меньшей мере, около 95 мас.% R-соединения и не более 5 мас.% S-соединения от общей массы соединения. Например, фармацевтическая композиция, содержащая энантиомерно чистое S-соединение, может содержать, например, около 90% эксципиента и около 10% энантиомерно чистого S-соединения. В конкретных вариантах реализации изобретения энантиомерно чистое S-соединение в таких композициях может, например, составлять, по меньшей мере, около 95 мас.% S-соединения и не более 5 мас.% R-соединения от общей массы соединения. В конкретных вариантах реализации изобретения активный компонент может быть составлен с небольшим количеством эксципиента или без него или носителя.

Описанное в данном документе соединение может также содержать одно или более изотопных замещений. Например, H может находиться в любой изотопной форме, включая ^1H , ^2H (D или дейтерий) и ^3H (T или тритий); C может находиться в любой изотопной форме, включая ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C ; O может находиться в любой изотопной форме, включая ^{16}O и ^{18}O ; и тому подобной.

Следующие термины имеют значения, представленные ниже, и пригодны для понимания описания и предполагаемого объема данного изобретения. При описании данного изобретения, которое может включать соединения, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и способы применения таких соединений и композиций, следующие термины, если они присутствуют, имеют следующие значения, если не указано иное. Следует также понимать, что при описании в данном документе любой из фрагментов, определенных ниже, может быть замещенным разнообразными заместителями, и что соответствующие определения предназначены для включения таких замещенных фрагментов в их объем, как изложено ниже. Если не указано иное, термин "замещенный" следует определять, как изложено ниже. Следует также понимать, что термины "группы" и "радикалы" можно считать взаимозаменяемыми при использовании в данном документе. Формы единственного числа могут использоваться в данном документе для обозначения одного или более чем одного (то есть, по меньшей мере одного) грамматического объекта. В качестве примера "аналог" означает один аналог или более чем один аналог.

Когда указан диапазон значений, он предназначен для охвата каждого значения и поддиапазона в пределах диапазона. Например, предусмотрено, что "C₁₋₆ алкил" охватывает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅ и C₅₋₆ алкил.

В контексте данного документа "алкил" относится к радикалу насыщенной углеводородной группы с прямой или разветвленной цепью, например, имеющей от 1 до 20 атомов углерода ("C₁₋₂₀ алкил"). В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная группа имеет от 1 до 10 атомов углерода ("C₁₋₁₀ алкил"). В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная группа имеет от 1 до 9 атомов углерода ("C₁₋₉ алкил"). В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная группа имеет от 1 до 8 атомов углерода ("C₁₋₈ алкил"). В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная группа имеет от 1 до 7 атомов углерода ("C₁₋₇ алкил"). В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная

группа имеет от 1 до 6 атомов углерода ("C₁₋₆ алкил"). В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная группа имеет от 1 до 5 атомов углерода ("C₁₋₅ алкил"). В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная группа имеет от 1 до 4 атомов углерода ("C₁₋₄ алкил"). В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная группа имеет от 1 до 3 атомов углерода ("C₁₋₃ алкил"). В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная группа имеет от 1 до 2 атомов углерода ("C₁₋₂ алкил"). В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная группа имеет 1 атом углерода ("C₁ алкил"). Примеры C₁₋₆ алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, пентил, гексил и тому подобное.

В контексте данного документа "алкенил" относится к радикалу линейной или разветвленной углеводородной группы, имеющей от 2 до 20 атомов углерода, одну или более двойных углерод-углеродных связей (например, 1, 2, 3 или 4 двойных углерод-углеродных связей), и необязательно одну или более тройных углерод-углеродных связей (например, 1, 2, 3 или 4 тройных углерод-углеродных связей) ("C₂₋₂₀ алкенил"). В конкретных вариантах реализации изобретения алкенил не содержит тройных связей. В некоторых вариантах реализации изобретения алкенильная группа имеет от 2 до 10 атомов углерода ("C₂₋₁₀ алкенил"). В некоторых вариантах реализации изобретения алкенильная группа имеет от 2 до 9 атомов углерода ("C₂₋₉ алкенил"). В некоторых вариантах реализации изобретения алкенильная группа имеет от 2 до 8 атомов углерода ("C₂₋₈ алкенил"). В некоторых вариантах реализации изобретения алкенильная группа имеет от 2 до 7 атомов углерода ("C₂₋₇ алкенил"). В некоторых вариантах реализации изобретения алкенильная группа имеет от 2 до 6 атомов углерода ("C₂₋₆ алкенил"). В некоторых вариантах реализации изобретения алкенильная группа имеет от 2 до 5 атомов углерода ("C₂₋₅ алкенил"). В некоторых вариантах реализации изобретения алкенильная группа имеет от 2 до 4 атомов углерода ("C₂₋₄ алкенил"). В некоторых вариантах реализации изобретения алкенильная группа имеет от 2 до 3 атомов углерода ("C₂₋₃ алкенил"). В некоторых вариантах реализации изобретения алкенильная группа имеет 2 атома углерода ("C₂ алкенил"). Одна или более двойных углерод-углеродных связей могут быть внутренними (например, в 2-бутениле) или концевыми (например, в 1-бутениле). Примеры C₂₋₄ алкенильных групп включают этенил (C₂), 1-пропенил (C₃), 2-пропенил (C₃), 1-бутинил (C₄), 2-бутинил (C₄), бутадиенил (C₄) и тому подобные. Примеры C₂₋₆ алкенильных групп включают в себя вышеупомянутые C₂₋₄ алкенильные группы, а также пентенил (C₅), пентадиенил (C₅), гексенил (C₆) и тому подобные. Дополнительные примеры алкенила включают гептенил (C₇), октенил (C₈), октатриенил (C₈) и тому подобные.

В контексте данного документа "алкинил" относится к радикалу линейной или разветвленной углеводородной группы, имеющей от 2 до 20 атомов углерода, одну или более тройных углерод-углеродных связей (например, 1, 2, 3 или 4 тройных углерод-углеродных связей), и необязательно одну или более двойных углерод-углеродных связей (например, 1, 2, 3 или 4 двойных углерод-углеродных связей) ("C₂₋₂₀ алкинил"). В конкретных вариантах реализации изобретения алкинил не содержит двойных связей. В некоторых вариантах реализации изобретения алкинильная группа имеет от 2 до 10 атомов углерода ("C₂₋₁₀ алкинил"). В некоторых вариантах реализации изобретения алкинильная группа имеет от 2 до 9 атомов углерода ("C₂₋₉ алкинил"). В некоторых вариантах реализации изобретения алкинильная группа имеет от 2 до 8 атомов углерода ("C₂₋₈ алкинил"). В некоторых вариантах реализации изобретения алкинильная группа имеет от 2 до 7 атомов углерода ("C₂₋₇ алкинил"). В некоторых вариантах реализации изобретения алкинильная группа имеет от 2 до 6 атомов углерода ("C₂₋₆ алкинил"). В некоторых вариантах реализации изобретения алкинильная группа имеет от 2 до 5 атомов углерода ("C₂₋₅ алкинил"). В некоторых вариантах реализации изобретения алкинильная группа имеет от 2 до 4 атомов углерода ("C₂₋₄ алкинил"). В некоторых вариантах реализации изобретения алкинильная группа имеет от 2 до 3 атомов углерода ("C₂₋₃ алкинил"). В некоторых вариантах реализации изобретения алкинильная группа имеет 2 атома углерода ("C₂ алкинил"). Одна или более тройных углерод-углеродных связей может быть внутренней (например, в 2-бутиниле) или концевой (например, в 1-бутиниле). Примеры C₂₋₄ алкинильных групп включают, без ограничения, этинил (C₂), 1-пропинил (C₃), 2-пропинил (C₃), 1-бутинил (C₄), 2-бутинил (C₄) и тому подобное. Примеры C₂₋₆ алкинильных групп включают вышеупомянутые C₂₋₄ алкинильные группы, а также пентинил (C₅), гексинил (C₆) и тому подобное. Дополнительные примеры алкинила включают гептинил (C₇), октинил (C₈) и тому подобное.

В контексте данного документа "алкилен" "алкенилен" и "алкинилен" относятся к двухвалентному радикалу алкильной, алкенильной и алкинильной группы, соответственно. Когда для определенной группы "алкилен", "алкенилен" или "алкинилен" представлен в диапазоне числа атомов углерода, подразумевается, что диапазон или число относится к диапазону или числу атомов углерода в линейной двухвалентной углеродной цепи. "Алкиленовая", "алкениленовая" и "алкиниленовая" группы могут быть замещенными или незамещенными одним или более заместителями, как описано в данном документе.

В контексте данного документа "арил" относится к моноциклическому или полициклическому радикалу (например, бициклическому или трициклическому) 4n+2 ароматической кольцевой системы (например, имеющей 6, 10 или 14 электронов, обобщественными в циклической системе), имеющему 6-14 кольцевых атомов углерода и ноль гетероатомов, представленных в ароматической кольцевой системе ("C₆₋₁₄ арила"). В некоторых вариантах реализации изобретения арильная группа имеет шесть кольцевых атомов углерода ("C₆ арил"; например, фенил). В некоторых вариантах реализации изобретения арильная

группа имеет десять кольцевых атомов углерода ("C₁₀ арил"; например, нафтил, такой как 1-нафтил и 2-нафтил). В некоторых вариантах реализации изобретения арильная группа имеет четырнадцать кольцевых атомов углерода ("C₁₄ арил"; например, антрацил). "Арил" также включает кольцевые системы, в которых арильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одним или более карбоциклическими или гетероциклическими группами, в которых радикал или точка присоединения находятся на арильном кольце, и в таких случаях число атомов углерода продолжает обозначать количество атомов углерода в арильной кольцевой системе. Типовые арильные группы включают, но не ограничиваются ими, группы, полученные из ацеантрилена, аценафтилена, ацефенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, коронена, флуорантена, флуорена, гексацена, гексафена, гексалена, ас-индацена, с-индацена, индана, индана, индена, нафталина, октафена, окталена, овалена, пента-2,4-диена, пентацена, пенталена, пентафена, перилена, феналена, фенантрена, пицена, плеядена, пирена, пирантрена, рубицена, трифенилена и тринафталина. Конкретные арильные группы включают фенил, нафтил, инденил и тетрагидронафтил.

В контексте данного документа "гетероарил" относится к радикалу 5-10-членной моноциклической или бициклической 4n+2 ароматической кольцевой системы (например, имеющему 6 или 10 p электронов, обобщенных в кольцевой системе), имеющему кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатомов, содержащихся в ароматической кольцевой системе, причем каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы ("5-10-членный гетероарил"). В гетероарильных группах, которые содержат один или более атомов азота, точкой присоединения может быть атом углерода или азот, если позволяет валентность. Гетероарильные бициклические кольцевые системы могут включать один или более гетероатомов в одном или обоих кольцах. "Гетероарил" включает кольцевые системы, в которых гетероарильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одним или более карбоциклическими или гетероциклическими группами, в которых точка присоединения находится на гетероарильном кольце, и в таких случаях число членов кольца продолжает обозначать количество членов кольца в гетероарильной кольцевой системе. "Гетероарил" также включает кольцевые системы, в которых гетероарильное кольцо, как определено выше, конденсируется с одной или более арильными группами, в которых точка присоединения находится либо на арильном, либо гетероарильном кольце, и в таких случаях число членов кольца обозначает количество членов кольца в конденсированной (арильной/гетероарильной) кольцевой системе. В бициклических гетероарильных группах, в которых одно кольцо не содержит гетероатома (например, индолил, хинолинил, карбазолил и тому подобное), точка присоединения может находиться на любом кольце, то есть на кольце с гетероатомом (например, 2-индолил) или кольце, которое не содержит гетероатом (например, 5-индолил).

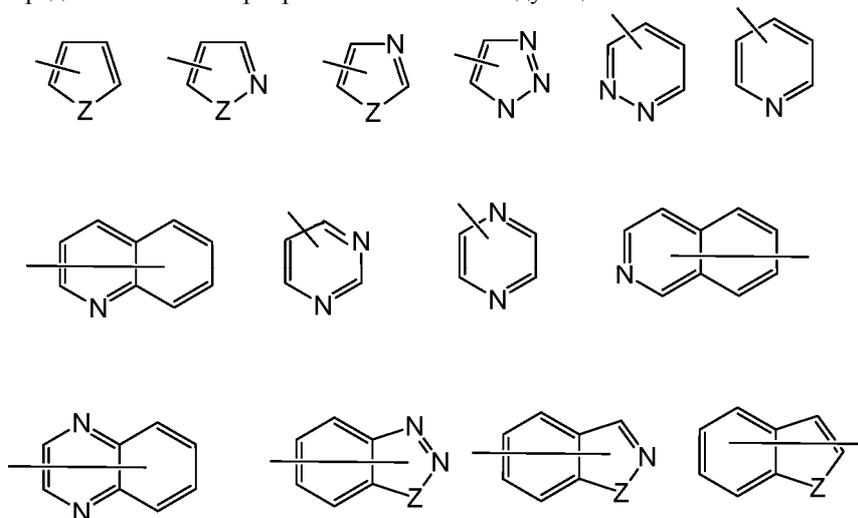
В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарильная группа представляет собой 5-10-членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевые гетероатома в ароматической кольцевой системе, причем каждый гетероатом независимо выбирают из азота, кислорода и серы ("5-10-членный гетероарил"). В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарильная группа представляет собой 5-8-членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевые гетероатома в ароматической кольцевой системе, причем каждый гетероатом независимо выбирают из азота, кислорода и серы ("5-8-членный гетероарил"). В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарильная группа представляет собой 5-6-членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевые гетероатома в ароматической кольцевой системе, причем каждый гетероатом независимо выбирают из азота, кислорода и серы ("5-6-членный гетероарил"). В некоторых вариантах реализации изобретения 5-6-членный гетероарил имеет 1-3 кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах реализации изобретения 5-6-членный гетероарил имеет 1-2 кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах реализации изобретения 5-6-членный гетероарил имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы.

Иллюстративные примеры 5-членных гетероарильных групп, содержащих один гетероатом, включают, без ограничения, пирролил, фуранил и тиофенил. Иллюстративные примеры 5-членных гетероарильных групп, содержащих два гетероатома, включают, без ограничения, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил и изотиазолил. Иллюстративные примеры 5-членных гетероарильных групп, содержащих три гетероатома, включают, без ограничения, триазолил, оксадиазолил и тиadiaзолил.

Иллюстративные примеры 5-членных гетероарильных групп, содержащих четыре гетероатома, включают, без ограничения, тетразолил. Иллюстративный пример 6-членных гетероарильных групп, содержащих один гетероатом, включает, без ограничения, пиридинил. Иллюстративный пример 6-членные гетероарильные группы, содержащие два гетероатома, включают, без ограничений, пиридазинил, пириимидинил и пиразинил. Иллюстративные примеры 6-членных гетероарильных групп, содержащих три или четыре гетероатома, включают, без ограничения, триазинил и тетразинил, соответственно. Иллюстративные примеры 7-членных гетероарильных групп, содержащих один гетероатом, включают, без ограничения, азепинил, оксепинил и тиепинил. Иллюстративные примеры 5,6-бициклических гетероарильных групп, включают, без ограничения, индолил, изоиндолил, индазолил, бензотриазолил, бензотиофенил, изобензотиофенил, бензофуранил, бензоизофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил,

бензоксадиазолил, бензтиазолил, бензизотиазолил, бензтиадиазолил, индолизинил и пуринил. Иллюстративные примеры 6,6-бициклических гетероарильных групп включают, без ограничения, нафтиридинил, птеридинил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиноксалинил, фталазинил и хиназолинил.

Примеры представителей гетероариллов включают следующие:



где каждый Z выбирают из карбонила, N, NR⁶⁵, O и S; и R⁶⁵ независимо представляет собой водород, C₁-C₈ алкил, C₃-C₁₀ карбоцикл, 4-10-членный гетероцикл, C₆-C₁₀ арил и 5-10-членный гетероарил.

В контексте данного документа "карбоцикл" или "карбоциклический" относится к радикалу неароматической циклической углеводородной группы, имеющей 3-10 кольцевых атомов углерода ("C₃₋₁₀ карбоцикл") и ноль гетероатомов в неароматической кольцевой системе. В некоторых вариантах реализации изобретения карбоциклическая группа имеет от 3 до 8 кольцевых атомов углерода ("C₃₋₈ карбоцикл"). В некоторых вариантах реализации изобретения карбоциклическая группа имеет от 3 до 6 кольцевых атомов углерода ("C₃₋₆ карбоцикл"). В некоторых вариантах реализации изобретения карбоциклическая группа имеет от 3 до 6 кольцевых атомов углерода ("C₃₋₆ карбоцикл"). В некоторых вариантах реализации изобретения карбоциклическая группа имеет от 5 до 10 кольцевых атомов углерода ("C₅₋₁₀ карбоцикл"). Иллюстративные примеры C₃₋₆ карбоциклических групп включают, без ограничения, циклопропил (C₃), циклопропенил (C₃), циклобутил (C₄), циклобутенил (C₄), циклопентил (C₅), циклопентенил (C₅), циклогексил (C₆), циклогексенил (C₆), циклогесаденил (C₆) и тому подобное. Иллюстративные примеры C₃₋₈ карбоциклических групп включают, без ограничения, вышеупомянутые C₃₋₆ карбоциклические группы, также как циклогептил (C₇), циклогептенил (C₇), циклогептадиенил (C₇), циклогептатриенил (C₇), циклооктил (C₈), циклооктенил (C₈), бицикло[2,2,1]гептанил (C₇), бицикло[2,2,2]октанил (C₈) и тому подобное. Иллюстративные примеры C₃₋₁₀ карбоциклических групп включают, без ограничения, вышеупомянутые C₃₋₈ карбоциклические группы, также как циклононил (C₉), циклононенил (C₉), циклодецил (C₁₀), циклодеценил (C₁₀), октагидро-1Я-инденил (C₉), декагидронафталинил (C₁₀), спиро [4,5] деканил (C₁₀) и тому подобное. Как демонстрируют приведенные выше примеры, в определенных вариантах реализации изобретения карбоциклическая группа является либо моноциклической ("моноциклический карбоцикл"), либо содержит конденсированную, мостиковую или спиро-кольцевую систему, такую как бициклическая система ("бициклический карбоцикл"), и может быть насыщенной или может быть частично ненасыщенной. "Карбоцикл" также включает кольцевые системы, в которых карбоциклическое кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или более арильными или гетероарильными группами, причем точка присоединения находится на карбоциклическом кольце, и в таких случаях количество атомов углерода продолжает обозначать количество атомов углерода в карбоциклической кольцевой системе.

Термин "циклоалкил", в контексте данного документа относится к моноциклической насыщенной или частично ненасыщенной углеводородной кольцевой системе, например, имеющей 3-8 или 3-6 атомов углерода в своей циклической системе, упоминаемой в данном документе, как C₃₋₈ циклоалкил или C₃₋₆ циклоалкил, соответственно. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклогексил, циклогексенил, циклопентил, циклопентенил, циклобутил и циклопропил.

В контексте данного документа "гетероцикл" или "гетероциклический" относится к 3-10-членной неароматической кольцевой системе, имеющей кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатомов, причем каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, серы, бора, фосфора и кремния ("3-10-членный гетероцикл"). В гетероциклических группах, которые содержат один или более атомов азота, точкой присоединения может быть атом углерода или азот, если позволяет валентность. Гетероциклическая группа может быть либо моноциклической ("моноциклический гетероцикл"), либо кон-

денсированной, мостиковой или спиро-кольцевой системой, такой как бициклическая система ("бициклический гетероцикл"), и может быть насыщенной или может быть частично ненасыщенной. Гетероциклические бициклические кольцевые системы могут включать один или более гетероатомов в одном или обоих кольцах. "Гетероцикл" также включает кольцевые системы, в которых гетероциклическое кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или более карбоциклическими группами, причем точка присоединения находится либо на карбоциклическом, либо на гетероциклическом кольце, либо в кольцевых системах, при этом гетероциклическое кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или более арильными или гетероарильными группами, при том, что точка присоединения находится на гетероциклическом кольце, и в таких случаях число членов кольца продолжает обозначать число членов кольца в гетероциклической кольцевой системе.

В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклическая группа представляет собой 5-10-членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатомов, причем каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, серы, бора, фосфора и кремния ("5-10-членный гетероцикл"). В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклическая группа представляет собой 5-8-членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатомов, причем каждый гетероатом независимо выбирают из азота, кислорода и серы ("5-8-членный гетероцикл"). В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклическая группа представляет собой 5-6-членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатомов, причем каждый гетероатом независимо выбирают из азота, кислорода и серы ("5-6-членный гетероцикл"). В некоторых вариантах реализации изобретения 5-6-членный гетероцикл имеет 1-3 кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах реализации изобретения 5-6-членный гетероцикл имеет 1-2 кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах реализации изобретения 5-6-членный гетероцикл имеет один кольцевой атом, выбранный из азота, кислорода и серы.

Иллюстративный пример 3-членных гетероциклических групп, содержащих один гетероатом, включают, без ограничения, азирдинил, оксиранил, тиоренил. Иллюстративный пример 4-членных гетероциклических групп, содержащих один гетероатом, включают, без ограничения, азетидинил, оксетанил и тиетанил.

Иллюстративные примеры 5-членных гетероциклических групп, содержащих один гетероатом, включают, без ограничения, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиофенил, дигидротиофенил, пирролидинил, дигидропирролил и пирролил-2,5-дион. Иллюстративные примеры 5-членных гетероциклических групп, содержащих два гетероатома, включают, без ограничения, диоксоланил, оксасульфуранил, дисульфуранил и оксазолидин-2-он. Иллюстративные примеры 5-членных гетероциклических групп, содержащих три гетероатома, включают, без ограничения, триазаолинил, оксадиазаолинил и тиадиазаолинил. Иллюстративные примеры 6-членных гетероциклических групп, содержащих один гетероатом, включают, без ограничения, пиперидинил, тетрагидропиранил, дигидропиридинил и тианил. Иллюстративные примеры 6-членных гетероциклических групп, содержащих два гетероатома, включают, без ограничения, пиперазинил, морфолинил, дитианил, диоксанил. Иллюстративные примеры 6-членных гетероциклических групп, содержащих два гетероатома, включают, без ограничения, триазинанил. Иллюстративные примеры 7-членных гетероциклических групп, содержащих один гетероатом, включают, без ограничения, азепанил, оксепанил и тиепанил. Иллюстративные примеры 8-членных гетероциклических групп, содержащих один гетероатом, включают, без ограничения, азоканил, оксеканил и тиоканил. Иллюстративные примеры 5-членных гетероциклических групп, конденсированных с C_6 арильным кольцом (также называемые в данном документе 5,6-бициклическим гетероциклическим кольцом), включают, без ограничения, индолинил, изоиндолинил, дигидробензофуранил, дигидробензотиенил, бензоксазолинонил и тому подобное. Иллюстративные примеры 6-членных гетероциклических групп, конденсированных с арильным кольцом (также называемые в данном документе 6,6-бициклическим гетероциклическим кольцом), включают, без ограничения, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и тому подобное.

В контексте данного документа "гетеро" при использовании для описания соединения или группы, присутствующей в соединении, означает, что один или более атомов углерода в соединении или группе были заменены гетероатомом азота, кислорода или серы. Гетеро может быть применен к любой из гидрокарбильных групп, описанных выше, таких как алкил, например, гетероалкил; карбоцикл, например, гетероцикл; арил, например, гетероарил;

и тому подобное, имеющих от 1 до 5 и, конкретно, от 1 до 3 гетероатомов.

В контексте данного документа "циано" относится к $-CN$.

В контексте данного документа "галоген" относится к фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br) и иоду (I). В конкретных вариантах реализации изобретения группа галогена является либо фтором, либо хлором.

В контексте данного документа "галогеналкил" относится к алкильной группе, замещенной одним или более атомами галогена.

В контексте данного документа "нитро" относится к $-NO_2$.

В контексте данного документа "оксо" относится к $-C=O$.

Как правило, термин "замещенный", предшествует ли ему термин "необязательно" или нет, означа-

ет, что по меньшей мере один водород, присутствующий в группе (например, атом углерода или азота), заменен допустимым заместителем, например, заместителем который после замещения приводит к образованию стабильного соединения, например, соединения, которое самопроизвольно не подвергается превращению, такому как перегруппировка, циклизация, отщепление или другая реакция. Если не указано иное, "замещенная" группа имеет заместитель в одном или более замещаемых положениях группы, и когда более чем одно положение в любой данной структуре замещено, заместитель является одинаковым или различным в каждом положении.

В контексте данного документа "противоион" или "анионный противоион" представляет собой отрицательно заряженную группу, связанную с катионной четвертичной аминогруппой так, чтобы сохранялась электронная нейтральность. Иллюстративный пример противоионов включают галогенидные ионы (например, F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻), NO₃⁻, ClO₄⁻, OH⁻, H₂PO₄⁻, HSO₄⁻, SO₄⁻² сульфатные ионы (например, метансульфонат, трифторметансульфонат, п-толуолсульфонат, бензолсульфонат, 10-камфорсульфонат, нафталин-2-сульфонат, нафталин-1-сульфоокислота-5-сульфонат, этан-1-сульфоокислота-2-сульфонат и тому подобное) и карбоксилатные тионы (например, ацетат, этаноат, пропаноат, бензоат, глицерат, лактат, тартрат, гликолят и тому подобное).

Атомы азота могут быть замещенными или незамещенными, если позволяет валентность, и включать первичные, вторичные, третичные и четвертичные атомы азота. Иллюстративные примеры азотсодержащих заместителей включают, но не ограничиваются ими, водород, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)₂N(R^{cc})₂, -P(=O)(NR^{cc})₂, C₁₋₁₀ алкил, C₁₋₁₀ пергалогеналкил, C₂₋₁₀ алкенил, C₂₋₁₀ алкинил, C₃₋₁₀ карбоцикллил, 3-14-членный гетероцикллил, C₆₋₁₄ арил и 5-14-членный гетероарил или две R^{cc}, присоединенные к атому азоту, соединяются с образованием 3-14-членного гетероциклического или 5-14-членного гетероарильного кольца, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикллил, гетероцикллил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами, и где R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} и R^{dd} находятся в соответствии с определениями выше.

Эти и другие примерные заместители описаны более подробно в подробном описании, примерах и формуле изобретения. Заявленное в описании данное изобретение не предназначено для того, чтобы каким-либо образом ограничивать указанный выше иллюстративный пример перечня заместителей.

Другие определения.

В контексте данного документа термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к тем солям, которые в рамках здравого медицинского заключения подходят для применения в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа и тому подобного и являются соразмерными с разумным соотношением выгоды/риска. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, Berge et al., подробно описывает фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19. Фармацевтически приемлемые соли соединений по данному изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых солей присоединения нетоксичных кислот являются соли по аминогруппе, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с использованием других методов, используемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипатную, альгинатную, аскорбатную, аспартатную, бензолсульфонатную, бензоатную, бисульфатную, боратную, бутиратную, камфоратную, камфорсульфонатную, цитратную, циклопентанпропионатную, диглюконатную, додецилсульфатную, этансульфонатную, формиатную, фумаратную, глюкогептонатную, глицерофосфатную, глюконатную, полусульфатную, гептаноатную, гексаноатную, гидроидидную, 2-гидрокси-этансульфонатную, лактобионатную, лактатную, лауратную, лаурилсульфатную, малатную, малеатную, малонатную, метансульфонатную, 2-нафталинсульфонатную, никотинатную, нитратную, олеатную, оксалатную, пальмитатную, памоатную, пектинатную, персульфатную, 3-фенилпропионатную, фосфатную, пикратную, пивалатную, пропионатную, стеаратную, сукцинатную, сульфатную, тартратную, тиоцианатную, п-толуолсульфонатную, ундеканоатную, валератную соли и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммониевые и N⁺(C₁₋₄алкильные)₄ соли. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают натрий, литий, калий, кальций, магний и тому подобное. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, когда это уместно, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

В контексте данного документа "субъект", к которому относится введение, включает, но не ограничивается ими, людей (то есть мужчин или женщин любой возрастной группы, например, педиатрических субъектов (например, младенцев, детей, подростков) или взрослых (например, подросток, взрослый

среднего возраста или взрослый старшего возраста)) и/или животное, не являющееся человеком, например, млекопитающее, такое как приматы (например, яванские макаки, макаки-резусы), крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, грызуны, кошки и/или собаки. В конкретных вариантах реализации пациентом является человек. В конкретных вариантах реализации изобретения субъект является нечеловекоподобным животным. Термины "человек", "пациент" и "субъект" используются в данном документе взаимозаменяемо.

Заболевание, расстройство и патологическое состояние используются в данном документе взаимозаменяемо.

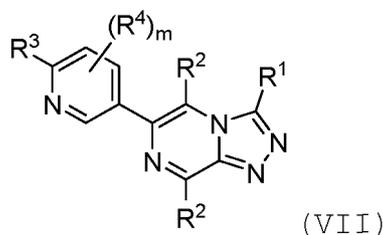
В контексте данного документа и если не указано иное, термины "лечить", "лечащий" и "лечение" предполагают действие, которое происходит, когда субъект страдает от указанного заболевания, расстройства или патологического состояния, которое уменьшает тяжесть заболевания, расстройства или патологического состояния или задерживает или замедляет прогрессирование заболевания, расстройства или патологического состояния ("терапевтическое лечение"), а также предусматривает действие, которое происходит до того, как субъект начинает страдать от указанного заболевания, расстройства или патологического состояния ("профилактическое лечение").

В контексте данного документа "эффективное количество" соединения относится к количеству, достаточному для того, чтобы вызвать желаемый биологический ответ. Как будет понятно специалистам в данной области техники, эффективное количество соединения по данному изобретению может варьироваться в зависимости от таких факторов, как желаемая конечные биологические критерии оценки, фармакокинетика соединения, заболевание, которое лечат, способ введения, и возраст, здоровье и состояние субъекта. Эффективное количество включает терапевтическое и профилактическое лечение.

В контексте данного документа, и, если не указано иное, "терапевтически эффективное количество" соединения представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтического эффекта при лечении заболевания, расстройства или патологического состояния, или для задержки или минимизации одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием, расстройством или патологическим состоянием. Терапевтически эффективное количество соединения означает количество терапевтического агента, отдельно или в сочетании с другими видами терапии, которое обеспечивает терапевтический эффект при лечении заболевания, расстройства или патологического состояния. Термин "терапевтически эффективное количество" может включать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или позволяет избежать симптомов или причин заболевания или патологических состояний или повышает терапевтическую эффективность другого терапевтического агента.

Соединения.

В одном аспекте, в изобретении предложено соединение формулы (VII):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой водород, CH_3 , C_{1-6} галогеналкил, C_{3-8} карбоцикл, фенил или О-фенил, где CH_3 и C_{1-6} галогеналкил необязательно замещены одним или более 3-8-членным гетероциклом или $-OR^c$, и где C_{3-8} карбоцикл, фенил и О-фенил необязательно замещены одним или более атомами галогена, 3-8-членным гетероциклом или $-OR^c$;

R^2 независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или галоген;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, галоген, циано, нитро, C_{3-8} карбоцикл, 3-8-членный гетероцикл, $-OR^7$, $-N(R^d)_2$, $-C(O)R^c$, $C(O)OR^c$ или $-C(O)N(R^d)_2$, где C_{1-6} алкил, C_{3-8} карбоцикл или 3-8-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более R^5 ;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, циано, нитро, C_{3-8} карбоцикл, 3-8-членный гетероцикл, $-OR^c$, $-N(R^d)_2$, $-C(O)R^c$, $C(O)OR^c$ или $-C(O)N(R^d)_2$, где C_{1-6} алкил, C_{3-8} карбоцикл или 3-8-членный гетероцикл необязательно замещены одним или более R^5 ;

m равен 0, 1 или 2.

каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, нитро, C_{1-6} алкил, C_{3-8} карбоцикл, 3-8-членный гетероцикл, $-OR^c$, $-C(O)N(R^d)_2$, $-SO_2R^c$, $-SO_2OR^c$, $-SO_2N(R^d)_2$, $-NR^dC(O)(R^c)$ или $-N(R^d)_2$;

каждый R^c независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил, где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более R^6 ;

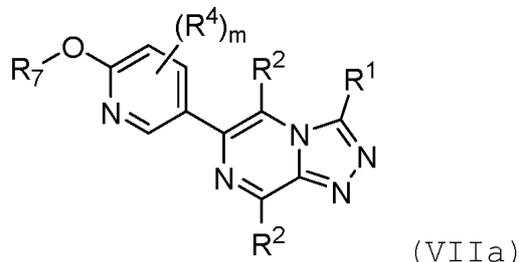
каждый R^d независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

каждый R^6 независимо представляет собой галоген, циано, C_{3-8} карбоцикл или 3-8-членный гетероцикл; где C_{3-8} карбоцикл необязательно замещен одним или более атомами галогена или циано; и

R^7 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-8} карбоциклил, где C_{1-6} алкил или C_{3-8} карбоциклил необязательно замещен одним или более R^6 ,

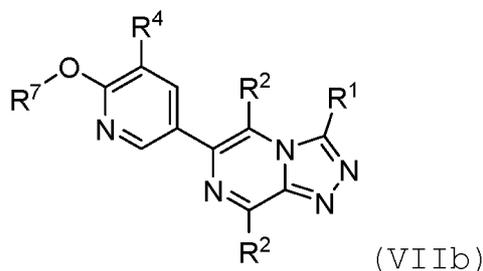
где каждый гетероциклил независимо включает от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой соединение формулы (VIIa):



или его фармацевтически приемлемую соль, где значения радикалов определены выше.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой соединение формулы (VIIb):



или его фармацевтически приемлемая соль, где значения радикалов определены выше.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой водород, CH_3 , C_{1-6} галогеналкил или C_{3-8} карбоциклил, где CH_3 и C_{1-6} галогеналкил необязательно замещены одним или более 3-8-членным гетероциклилом или $-OR^c$, и где C_{3-8} карбоциклил необязательно замещен одним или более атомами галогена, 3-8-членным гетероциклилом или $-OR^c$; или где R^1 представляет собой CF_3 или CHF_2 .

В некоторых вариантах реализации изобретения R^2 представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^3 представляет собой $-OR^7$.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^7 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена или циано; C_{1-6} алкил, замещенный C_{3-8} карбоциклилом, необязательно замещенным 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена или циано; или C_{3-8} карбоциклил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена или циано.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^7 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 атомами галогена.

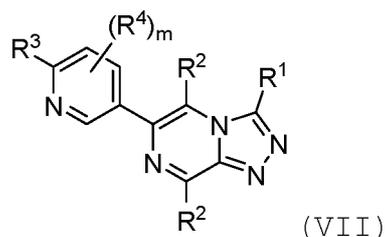
В некоторых вариантах реализации изобретения R^3 представляет собой $-OCF_3$ или $-O-CH_2CF_3$, или R^7 представляет собой $-CF_3$ или $-CH_2CF_3$.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил или $-OR^c$.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^4 представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации изобретения m равен 1 или 2.

В другом аспекте изобретения представлено соединение формулы (VII):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой водород, CH_3 , C_{1-6} галогеналкил, C_{3-8} карбоциклил, фенил или О-фенил, где CH_3 и C_{1-6} галогеналкил необязательно замещены одним или более 3-8-членным гетероциклилом, и где

C_{3-8} карбоциклил, фенил и *O*-фенил необязательно замещены одним или более атомами галогена или 3-8-членным гетероциклилом;

R^2 независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или галоген;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, галоген, циано, нитро, C_{3-8} карбоциклил, 3-8-членный гетероциклил, $-OR^7$, $-N(R^d)_2$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$ или $-C(O)N(R^d)_2$, где C_{1-6} алкил, C_{3-8} карбоциклил или 3-8-членный гетероциклил необязательно замещены одним или более R^5 ;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, галоген, циано, нитро, C_{3-8} карбоциклил, 3-8-членный гетероциклил, $-OR^c$, $-N(R^d)_2$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$ или $-C(O)N(R^d)_2$, где C_{1-6} алкил, C_{3-8} карбоциклил или 3-8-членный гетероциклил необязательно замещены одним или более R^5 ;

m равен 0, 1 или 2;

каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, нитро, C_{1-6} алкил, C_{3-8} карбоциклил, 3-8-членный гетероциклил, $-OR^c$, $-C(O)N(R^d)_2$, $-SO_2R^c$, $-SO_2OR^c$, $-SO_2N(R^d)_2$, $-NR^dC(O)(R^c)$ или $-N(R^d)_2$;

каждый R^c независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил, где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более R^6 ;

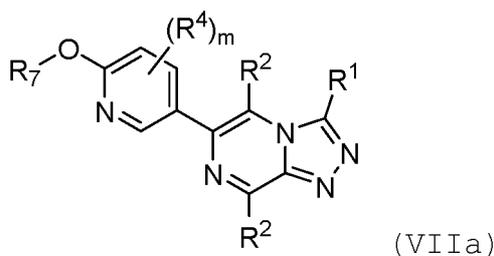
каждый R^d независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

каждый R^6 независимо представляет собой галоген, циано, C_{3-8} карбоциклил или 3-8-членный гетероциклил; где C_{3-8} карбоциклил необязательно замещено одним или более атомом галогена или циано; и

R^7 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-8} карбоциклил где C_{1-6} алкил или C_{3-8} карбоциклил необязательно замещено одним или более R^6 ,

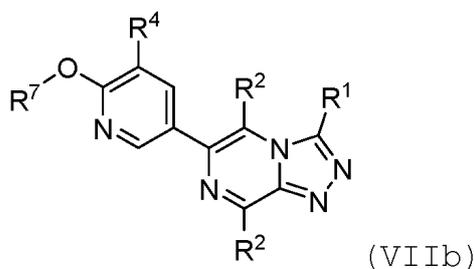
где каждый гетероциклил независимо включает от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой соединение формулы (VIIa):



или его фармацевтически приемлемую соль, где значения радикалов определены выше.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой соединение формулы (VIIb):



или его фармацевтически приемлемая соль, где значения радикалов определены выше.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^2 представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^3 представляет собой $-OR^7$.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^7 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена или циано; C_{1-6} алкил, замещенный C_{3-8} карбоциклилом, необязательно замещенным 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена или циано; или C_{3-8} карбоциклил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена или циано.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^7 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 атомами галогена.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^3 представляет собой $-OCF_3$ или $-O-CH_2CF_3$, или R^7 представляет собой $-CF_3$ или $-CH_2CF_3$.

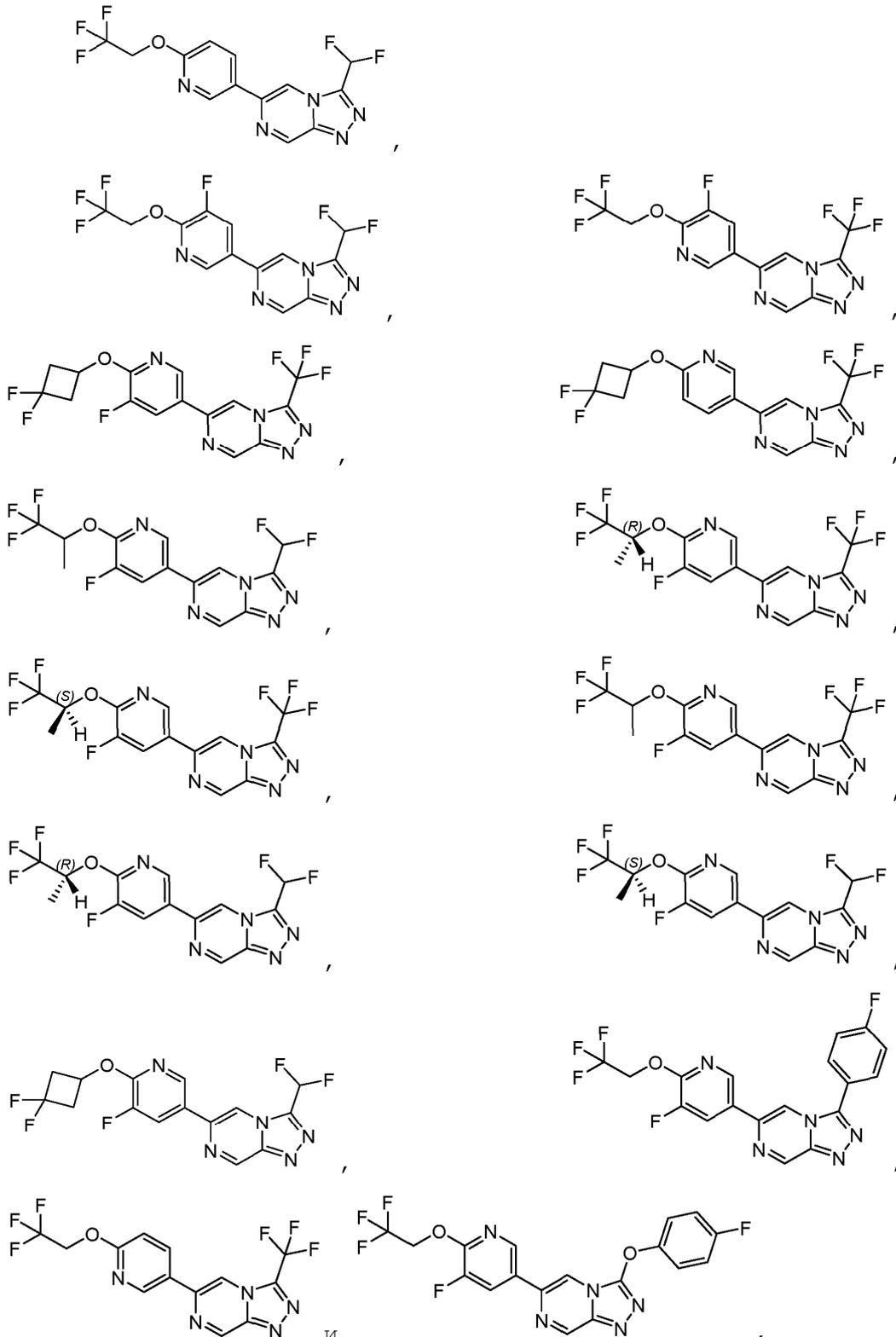
В некоторых вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, $-OR^c$ или галоген.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^4 представляет собой метил или фтор.

В некоторых вариантах реализации изобретения m равен 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации изобретения m равен 1.

В любых и во всех аспектах, в некоторых вариантах реализации изобретения соединения выбирают из:



или его фармацевтически приемлемой соли.

Способы лечения.

В данном документе описаны соединения и их композиции и их применение для лечения заболевания, расстройства или патологического состояния, относящегося к аберрантной функции натриевого ионного канала, например, аномальному позднему натриевому току (INaL). В некоторых вариантах реализации изобретения соединение, предложенное в данном изобретении, эффективно при лечении эпилепсии или синдрома эпилепсии, расстройства нервного развития, боли или нервно-мышечного расстройства. Соединения по данному изобретению также могут модулировать все ионные натриевые кана-

лы или могут быть специфичными только для одного или множества натриевых ионных каналов, например, Na_v 1,1, 1,2, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8 и/или 1,9.

В типичных вариантах реализации данное изобретение предназначено для охвата соединений, описанных в данном документе, и их фармацевтически приемлемых солей, фармацевтически приемлемых сложных эфиров, таутомерных форм, полиморфов и пролекарств таких соединений. В некоторых вариантах реализации изобретения данное изобретение включает фармацевтически приемлемую аддитивную соль, фармацевтически приемлемый сложный эфир, гидрат аддитивной соли, таутомерную форму, полиморф, энантиомер, смесь энантиомеров, стереоизомер или смесь стереоизомеров (чистых или рацемических, или нерацемическую смесь) соединения, описанного в данном документе, например, соединение формулы (VII), названное в данном документе.

Эпилепсия и синдромы эпилепсии.

Описанные в данном документе соединения пригодны для лечения эпилепсии и синдромов эпилепсии. Эпилепсия является нарушением ЦНС, при котором активность нервных клеток в мозге нарушается, вызывая припадки или периоды необычного поведения, ощущений и иногда потери сознания. Симптомы приступа будут широко варьироваться от простого пустого взгляда в течение нескольких секунд до повторного подергивания рук или ног во время припадка.

Эпилепсия может включать генерализованный припадок или частичный или очаговый припадок. Все участки мозга участвуют в генерализованном припадке. Человек, испытывающий генерализованный припадок, может вскрикнуть или издать какой-то звук, напрягаться от нескольких секунд до минуты, а затем иметь ритмичные движения рук и ног. Глаза, как правило, открыты, человек может не дышать и даже посинеть. Возвращение в сознание происходит постепенно, и человек может смущаться от минут до часов. Существует шесть основных типов генерализованных припадков: тонико-клонические, тонические, клонические, миоклонические, малые и атонические припадки. При частичном или очаговом припадке вовлекается только часть мозга, поэтому поражается только часть тела. В зависимости от части мозга, имеющей аномальную электрическую активность, симптомы могут различаться.

Эпилепсия, как описано в данном документе, включает генерализованные, частичные, сложную частичные, тонико-клонические, клонические, тонические, рефрактерные припадки, эпилептический статус, эпилептические припадки, фебрильные припадки или височную эпилепсию.

Соединения, описанные в данном документе, также могут быть пригодны при лечении синдромов эпилепсии. Тяжелые синдромы с диффузной дисфункцией головного мозга, вызванной, по меньшей мере частично, некоторым аспектом эпилепсии, также называют эпилептической энцефалопатией. Это связано с частыми припадками, которые не поддаются лечению, и тяжелой когнитивной дисфункцией, например синдромом Веста.

В некоторых вариантах реализации изобретения синдромы эпилепсии включают эпилептическую энцефалопатию, такую как синдром Драве, младенческие судороги или синдром Леннокса-Гасто.

В некоторых вариантах реализации изобретения синдром эпилепсии или эпилепсии представляет собой генетическую эпилепсию или генетический синдром эпилепсии. В некоторых вариантах реализации изобретения эпилепсия или синдром эпилепсии включает эпилептическую энцефалопатию, эпилептическую энцефалопатию с мутациями *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN8A*, раннюю детскую эпилептическую энцефалопатию, синдром Драве, синдром Драве с мутацией *SCN1A*, генерализованную эпилепсию с лихорадкой, неподдающуюся лечению детская эпилепсию с генерализованными тонико-клоническими припадками, инфантильными спазмами, доброкачественными семейными неонатально-инфантильными припадками, эпилептической энцефалопатией *SCN2A*, фокальную эпилепсию с мутацией *SCN3A*, криптогенную парциальную эпилепсию у детей с мутацией *SCN3A*, эпилептическую энцефалопатию *SCN8A*, внезапную неожиданную смерть при эпилепсии, энцефалит Расмуссена, злокачественные мигрирующие частичные припадки у младенцев, аутосомно-доминантную ночную эпилепсию лобной доли, внезапную ожидаемую смерть при эпилепсии (SUDEP), эпилептическую энцефалопатию *KCNQ2* или эпилептическую энцефалопатию *KCNT1*.

В некоторых вариантах реализации изобретения способы, описанные в данном документе, дополнительно включают идентификацию субъекта, имеющего эпилепсию или синдром эпилепсии (например эпилепсия или синдром эпилепсии включает эпилептическую энцефалопатию, эпилептическую энцефалопатию с мутациями *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN8A*, раннюю детскую эпилептическую энцефалопатию, синдром Драве, синдром Драве с мутацией *SCN1A*, генерализованную эпилепсию с лихорадкой, неподдающуюся лечению детская эпилепсию с генерализованными тонико-клоническими припадками, инфантильными спазмами, доброкачественными семейными неонатально-инфантильными припадками, эпилептической энцефалопатией *SCN2A*, фокальную эпилепсию с мутацией *SCN3A*, криптогенную парциальную эпилепсию у детей с мутацией *SCN3A*, эпилептическую энцефалопатию *SCN8A*, внезапную неожиданную смерть при эпилепсии, энцефалит Расмуссена, злокачественные мигрирующие частичные припадки у младенцев, аутосомно-доминантную ночную эпилепсию лобной доли, внезапную ожидаемую смерть при эпилепсии (SUDEP), эпилептическую энцефалопатию *KCNQ2* или эпилептическую энцефалопатию *KCNT1*) до введения соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (I)).

В одном аспекте в данном изобретении предложен способ лечения эпилепсии или синдрома эпилепсии (например, эпилептическая энцефалопатия, эпилептическая энцефалопатия с мутациями SCN1A, SCN2A, SCN8A, ранняя детская эпилептическая энцефалопатия, синдром Драве, синдром Драве с мутацией SCN1A, генерализованная эпилепсия с лихорадкой, неподдающаяся лечению детская эпилепсия с генерализованными тонико-клоническими припадками, инфантильными спазмами, доброкачественными семейными неонатально-инфантильными припадками, эпилептическая энцефалопатия SCN2A, фокальная эпилепсия с мутацией SCN3A, криптогенная парциальная эпилепсия у детей с мутацией SCN3A, эпилептическая энцефалопатия SCN8A, внезапная неожиданная смерть при эпилепсии, энцефалит Расмуссена, злокачественные мигрирующие частичные припадки у младенцев, аутосомно-доминантная ночная эпилепсия лобной доли, внезапная ожидаемая смерть при эпилепсии (SUDEP), эпилептическая энцефалопатия KCNQ2 или эпилептическая энцефалопатия KCNT1), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (VII), описанного выше.

Соединение по данному изобретению также можно применять для лечения эпилептической энцефалопатии, причем у субъекта имеется мутация в одном или более из

ALDH7A1, ALG13, ARHGEF9, ARX, ASAH1, CDKL5, CHD2, CHRNA2, CHRNA4, CHRNB2, CLN8, CNTNAP2, CPA6, CSTB, DEPDC5, DNMT1, EEF1A2, EPM2A, EPM2B, GABRA1, GABRB3, GABRG2, GNAO1, GOSR2, GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, HCN1, IER3IP1, KCNA2, KCNB1, KCNC1, KCNMA1, KCNQ2, KCNQ3, KCNT1, KCTD7, LGI1, MEF2C, NHLRC1, PCDH19, PLCB1, PNKP, PNPO, PRICKLE1, PRICKLE2, PRRT2, RELN, SCARB2, SCN1A, SCN1B, SCN2A, SCN8A, SCN9A, SIAT9, SIK1, SLC13A5, SLC25A22, SLC2A1, SLC35A2, SLC6A1, SNIP1, SPTAN1, SRPX2, ST3GAL3, STRADA, STX1B, STXBP1, SYN1, SYNGAP1, SZT2, TBC1D24 и WWOX.

В некоторых вариантах реализации изобретения способы, описанные в данном документе, дополнительно включают идентификацию субъекта, имеющего мутацию в одном или более из

ALDH7A1, ALG13, ARHGEF9, ARX, ASAH1, CDKL5, CHD2, CHRNA2, CHRNA4, CHRNB2, CLN8, CNTNAP2, CPA6, CSTB, DEPDC5, DNMT1, EEF1A2, EPM2A, EPM2B, GABRA1, GABRB3, GABRG2, GNAO1, GOSR2, GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, HCN1, IER3IP1, KCNA2, KCNB1, KCNC1, KCNMA1, KCNQ2, KCNQ3, KCNT1, KCTD7, LGI1, MEF2C, NHLRC1, PCDH19, PLCB1, PNKP, PNPO, PRICKLE1, PRICKLE2, PRRT2, RELN, SCARB2, SCN1A, SCN1B, SCN2A, SCN8A, SCN9A, SIAT9, SIK1, SLC13A5, SLC25A22, SLC2A1, SLC35A2, SLC6A1, SNIP1, SPTAN1, SRPX2, ST3GAL3, STRADA, STX1B, STXBP1, SYN1, SYNGAP1, SZT2, TBC1D24 и WWOX

до введения соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (VII)).

Нарушение нервно-психического развития.

Соединения, описанные в данном документе, могут быть пригодны при лечении нарушений нервно-психического развития. В некоторых вариантах реализации изобретения нарушение нервно-психического развития (например, аутизма, аутизма с эпилепсией, туберозного склероза, X-синдрома ЗПП, синдрома Ретта, синдрома Ангельмана, Dup15q синдрома, синдрома делеции 22q13,3, синдрома Прадера-Вилли, вело-кардио-фациального синдрома, синдрома Смита-Лемли-Опитца или нарушения нервно-психического развития с эпилепсией). В некоторых вариантах реализации изобретения описанные в данном документе способы дополнительно включают идентификацию субъекта, имеющего расстройство нервного развития (например, аутизм, аутизм с эпилепсией, туберозный склероз, X-синдром ЗПП, синдром Ретта, синдром Ангельмана, Dup15q синдром, синдром делеции 22q13,3, синдром Прадера-Вилли, велокардиофациальный синдром, синдром Смита-Лемли-Опитца или нарушение нервно-психического развития с эпилепсией) до введения соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (VII)).

В одном аспекте в данном изобретении предложен способ лечения нарушения нервно-психического развития (например, аутизма, аутизма с эпилепсией, туберозного склероза, X-синдрома ЗПП, синдрома Ретта, синдрома Ангельмана, Dup15q синдрома, синдрома делеции 22q13,3, синдрома Прадера-Вилли, велокардиофациального синдрома, синдрома Смита-Лемли-Опитца или нарушения нервно-психического развития с эпилепсией), включающему введение субъекту, нуждающегося в этом, соединения, описанно-

го в данном документе (например, соединения формулы (VII)).

Боль.

Описанные в данном документе соединения могут быть пригодны при лечении боли. В некоторых вариантах реализации изобретения боль включает невропатическую боль, невралгию тройничного нерва, мигрень, гемиплегическую мигрень, семейную гемиплегическую мигрень, семейную гемиплегическую мигрень типа 3, кластерную головную боль, невралгию тройничного нерва, мозжечковую атаксию или сопутствующее расстройство головной боли. В некоторых вариантах реализации изобретения способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают идентификацию субъекта, имеющего боль (например, невропатическую боль, невралгию тройничного нерва, мигрень, гемиплегическую мигрень, семейную гемиплегическую мигрень, семейную гемиплегическую мигрень типа 3, кластерную головную боль, невралгию тройничного нерва, мозжечковую атаксию или связанное с этим расстройство головной боли) перед введением соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (VII)).

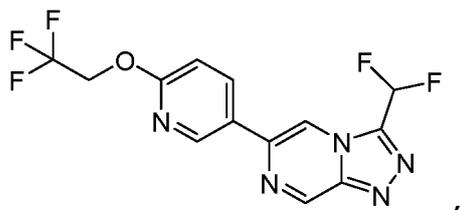
В одном аспекте, в данном изобретении предложен способ лечения боли (например, невропатической боли, невралгии тройничного нерва, мигрени, гемиплегической мигрени, семейной гемиплегической мигрени, семейной гемиплегической мигрени типа 3, кластерной головной боли, невралгии тройничного нерва, мозжечковой атаксии или связанного с этим расстройства головной боли), включающий введение соединения субъекту, нуждающегося в этом, соединения формулы (VII).

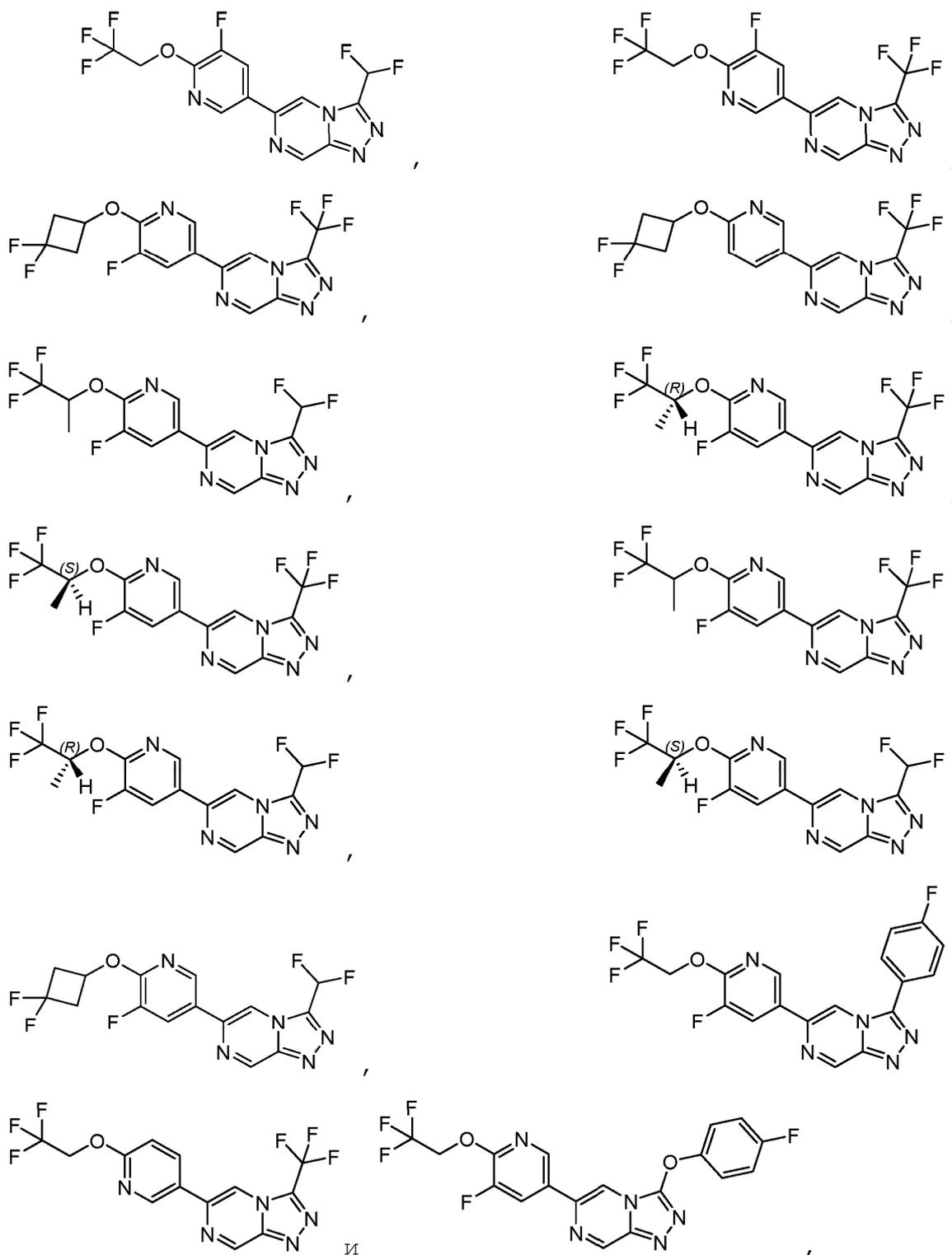
Нервно-мышечные расстройства.

Соединения, описанные в данном документе, могут быть пригодны при лечении нарушений нервно-мышечного расстройства. В некоторых вариантах реализации изобретения нервно-мышечное расстройство включает боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, миотонию, врожденную парамиотонию, калиево-усугубленную миотонию, периодический паралич, гиперкалиемический периодический паралич, гипокалиемический периодический паралич или ларингоспазм с мутацией SCN4A. В некоторых вариантах реализации изобретения способы, описанные в данном документе, дополнительно включают идентификацию субъекта, имеющего нервно-мышечное расстройство (например, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, миотонию, врожденную парамиотонию, калиево-усугубленную миотонию, периодический паралич, гиперкалиемический периодический паралич, гипокалиемический периодический паралич или ларингоспазм с мутацией SCN4A) до введения соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (VII)).

В одном аспекте в данном изобретении предложен способ лечения нервно-мышечного расстройства (например, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, миотонию, врожденную парамиотонию, калиево-усугубленную миотонию, периодический паралич, гиперкалиемический периодический паралич, гипокалиемический периодический паралич или ларингоспазм с мутацией SCN4A), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (VII), описанного выше.

В любых и во всех аспектах, в некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы (VII) выбирают из:





или их фармацевтически приемлемой соли.

Фармацевтические композиции и способы введения.

Соединения, предложенные в данном изобретении, обычно вводят в форме фармацевтических композиций. Таким образом, в данном изобретении предложены фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного компонента одно или более описанных соединений или их фармацевтически приемлемую соль, или сложный эфир, и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, включая инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, включая стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солилизаторы и адьюванты. Фармацевтические композиции можно вводить отдельно или в комбинации с другими терапевтическими агентами. Такие композиции получают способом, хорошо известным в области фармацевтики (см., например, Remington Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Филадельфия, штат

Пенсильвания. 17-изд. (1985); и Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3-изд. (G. S. Banker & C. T. Rhodes, Eds.).

Фармацевтические композиции могут вводиться в однократной или многократной дозе любым из принятых способов введения агентов, имеющих сходную пригодность, например, как описано в тех патентах и патентных заявках, которые включены посредством ссылки, включая ректальный, трансбуккальный, интраназальный и трансдермальный пути, путем внутриартериальной инъекции, внутривенно, внутрибрюшинно, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, местно, в виде средства для ингаляции, или с помощью импрегнированного или покрытого устройства, такого как, например, стент или цилиндрический полимер с артериальной вставкой.

Один из способов введения является парентеральным, конкретно, путем инъекции. Формы, в которые могут быть включены новые композиции по данному изобретению для введения путем инъекции, включают водные или масляные суспензии или эмульсии с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом, а также эликсиры, маннит, декстрозу или стерильный водный раствор и аналогичные фармацевтические несущие среды. Водные растворы в физрастворе также обычно используются для инъекций, но менее предпочтительны в контексте данного изобретения. Также могут использоваться этанол, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и тому подобное (и их подходящие смеси), производные циклодекстрина и растительные масла. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение воздействия микроорганизмов может быть обеспечено с помощью разных антибактериальных и противогрибковых агентов, таких как, например, парабены, хлорбутанол, фенол, сорбиновая кислота, тимерозал, и тому подобное.

Стерильные растворы для инъекций готовят путем включения соединения по данному изобретению, описанного в данном документе, в требуемом количестве в подходящем растворителе с различными другими компонентами, перечисленными выше, при необходимости с последующей стерилизацией фильтрацией. В целом, дисперсии получают путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и требуемые другие ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций предпочтительными способами получения являются способы вакуумной сушки и сушки вымораживанием, которые дают порошок активного ингредиента с любым дополнительным желаемым ингредиентом из ранее стерильно профильтрованного раствора.

Пероральное введение является другим путем введения соединений в соответствии с данным изобретением. Введение может быть осуществлено через капсулы или таблетки с энтеросолюбильным покрытием или тому подобным. При изготовлении фармацевтических композиций, которые включают, по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, активный компонент обычно разбавляют эксципиентом и/или заключают в такой носитель, который может находиться в форме капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Когда эксципиент служит разбавителем, он может быть твердым, полутвердым или жидким веществом, которое служит наполнителем, носителем или средой для активного компонента. Таким образом, композиции могут быть в форме таблеток, драже, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, настоев, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (твердых или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10 мас. % активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, стерильных инъекционных растворов или стерильных упакованных порошков.

Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают в себя лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, стерильную воду, патоку и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно содержать смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропиленгликоль; подсластители; и ароматизаторы.

Композиции по данному изобретению могут быть составлены так, что будут обеспечивать быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием способов, известных в данной области техники. Системы доставки лекарственного средства с контролируемым высвобождением для перорального введения включают системы осмотического насоса и растворяющие системы, содержащие покрытые полимером резервуары или препараты лекарственное средство-полимерная матрица. Примеры систем с контролируемым высвобождением приведены в патенте США № 3845770; 4326525; 4902514; и 5616345. В другом препарате для применения в способах по данному изобретению используются устройства для трансдермальной доставки ("пластыри"). Такие трансдермальные пластыри можно применять для обеспечения непрерывной или прерывистой инфузии соединений по данному изобретению в контролируемых количествах. Конструкция и применение трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических агентов хорошо известны в данной области техники. См., например, патент США № 5023252, 4992445 и 5001139. Такие пластыри могут быть созданы для непрерывной, пульсирующей или нерегулярной доставки фармацевтических агентов.

Композиции предпочтительно составлены в единичной лекарственной форме. Термин "единичные

лекарственные формы" относится к физически дискретным единичным объектам, пригодным в качестве разовых дозировок для людей и других млекопитающих, причем каждый единичный объект содержит заранее заданное количество активного вещества, рассчитанное так, чтобы оно производило желаемый терапевтический эффект, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом (например, таблетка, капсула, ампула). Соединения обычно вводят в фармацевтически эффективном количестве. Предпочтительно для перорального введения каждая единичная лекарственная форма содержит от 1 мг до 2 г соединения, описанного в данном документе, и для парентерального введения, предпочтительно, от 0,1 до 700 мг соединения, описанного в данном документе. Однако понятно, что количество соединения, которое фактически вводится, обычно определяется врачом в соответствии с имеющимися обстоятельствами, в том числе патологическим состоянием, которое подвергается лечению, выбранным путем введения, конкретным вводимым соединением и его относительной активностью, возрастом, весом и ответом конкретного пациента, тяжестью симптомов пациента и тому подобным.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, главный активный компонент смешивают с фармацевтическим эксципиентом чтобы получить твердую предварительную композицию, содержащую гомогенную смесь соединения по данному изобретению. Когда указывают, что эти предварительные композиции гомогенные, подразумевают, что активный компонент диспергирован равномерно по всей композиции, так что композицию легко можно разделить на равно эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, драже и капсулы.

Таблетки или драже по данному изобретению могут быть покрыты или модифицированы другим способом для получения лекарственной формы, обладающей преимуществом пролонгированного действия или для защиты от кислотной среды желудка. Например, таблетка или драже может содержать внутренний компонент дозировки и внешний компонент дозировки, причем последний в форме оболочки для первого. Два компонента могут разделяться энтеросолюбильным слоем, который препятствует разложению в желудке и позволяет внутреннему компоненту в неизменном виде попасть в двенадцатиперстную кишку или высвободиться отсрочено. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно использовать различные вещества, такие вещества включают в себя ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими веществами как шеллак, цетиловый спирт и ацетицеллюлоза.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают в себя растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, описанные выше.

Предпочтительно, композиции вводят в дыхательные пути через рот или нос для местного или системного эффекта. Композиции в предпочтительных фармацевтически приемлемых растворителях можно распылять с использованием инертных газов. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из устройства для распыления, или устройство для распыления можно присоединить к маске для лица, кислородной палатке или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Растворы, суспензии или порошковые композиции можно вводить предпочтительно перорально или через нос, используя устройства, которые доставляют препарат соответствующим образом.

Примеры

Для того чтобы изобретение, описанное в данном документе, могло быть более полно понято, изложены следующие примеры. Синтетические и биологические примеры, описанные в данной заявке, предлагаются для иллюстрации соединений, фармацевтических композиций и способов, представленных в данном документе, и не должны рассматриваться как ограничивающие их объем.

Соединения, представленные в данном документе, могут быть получены из легкодоступных исходных веществ с использованием следующих общих методов и процедур. Понятно, что если даны типичные или предпочтительные условия способа (то есть значения температуры реакции, времени, молярные соотношения реагентов, растворителей, давлений и т.д.), другие условия способа также могут использоваться, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителя, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области техники путем обычной оптимизации.

Кроме того, как будет очевидно специалистам в данной области техники, могут потребоваться обычные защитные группы для предотвращения нежелательных реакций определенных функциональных групп. Выбор подходящей защитной группы для конкретной функциональной группы, а также подходящих условий для защиты и снятия защиты хорошо известны в данной области техники. Например, многочисленные защитные группы, их введение и удаление описаны в T.W. Greene и P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, второе издание, Wiley, Нью-Йорк, 1991, и ссылки приведены в данном документе.

Представленные в данном документе соединения могут быть выделены и очищены известными стандартными процедурами. Такие процедуры включают перекристаллизацию, фильтрование, флэш-хроматографию, растирание, высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) или сверхкритическую жидкостную хроматографию (SFC). Обратите внимание, что флэш-хроматография может вы-

полняться либо вручную, либо через автоматизированную систему. Представленные в данном документе соединения могут быть охарактеризованы известными стандартными процедурами, такими как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) или жидкостная хроматография, масс-спектрометрия (ЖХМС). Химические сдвиги ЯМР приведены в миллионных долях (м. д.) и генерируются с использованием методов, хорошо известных специалистам в данной области техники.

Иллюстративные примеры общих методов аналитического ЖХМС включают метод А (Xtimate C₁₈ (2,1 мм×30 мм, 3 мкм); А=Н₂О (0,04% ТФК) и В=СН₃СН (0,02% ТФК); 50°С; 1,2 мл/мин; 10-80% В за 0,9 мин, затем 80% В в течение 0,6 мин); метод В (Chromolith Flash RP-18 эндкепированный C₁₈ (2 мм×25 мм); А=Н₂О (0,04% ТФК) и В=СН₃СН (0,02% ТФК); 50°С; 1,5 мл/мин; 5-95% В за 0,7 мин, затем 95% В в течение 0,4 минуты); и метод С (Xtimate C₁₈ (2,1 мм×30 мм, 3 мкм); А=Н₂О (0,04% ТФК) и В=СН₃СН (0,02% ТФК); 50°С; 0,8 мл/мин; 10-80% В за 6 мин, затем 80% В в течение 0,5 мин).

Перечень условных сокращений.

NIS - N-Йодсукцинимид,

ДМФА - N,N-диметилформамид,

ТГФ - тетрагидрофуран,

MeOH - метанол,

ДХМ - дихлорметан,

LiHMDS - бис-(триметилсилил)амид лития,

EtOH - этанол,

Et₃N - триметиламин,

Pd(dppf)Cl₂ - [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) дихлорид,

MeI - метилиодид,

Et₃SiH - триэтилсилан,

DBU - 1,8-диазабисцикло(5,4,0)ундец-7-ен,

AcN - ацетонитрил,

TMSCF₃ - трифторметилтриметилсилан,

ТВАВ - тетрабутиламмонийбромид,

Pd(t-Bu₃P)₂ - бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0),

DAST - диэтиламинотрифторидсеры,

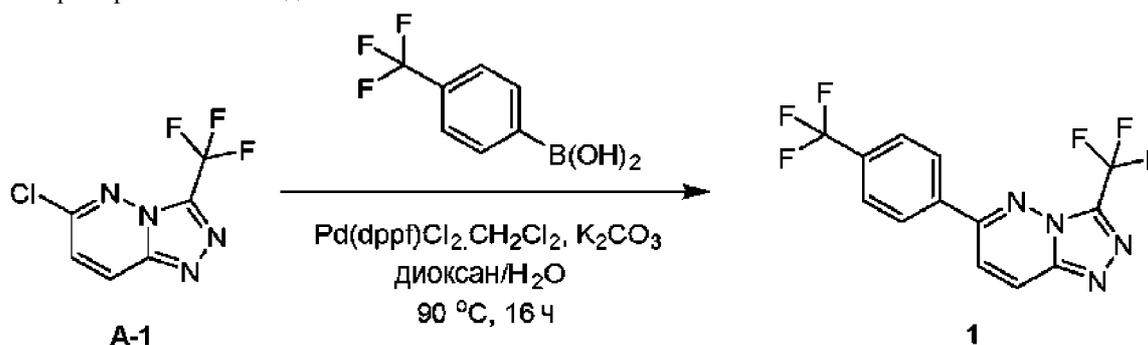
DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин,

НАТУ - 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиний-3-оксид гексафтор-фосфат,

Pd(dba)₃ - трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0),

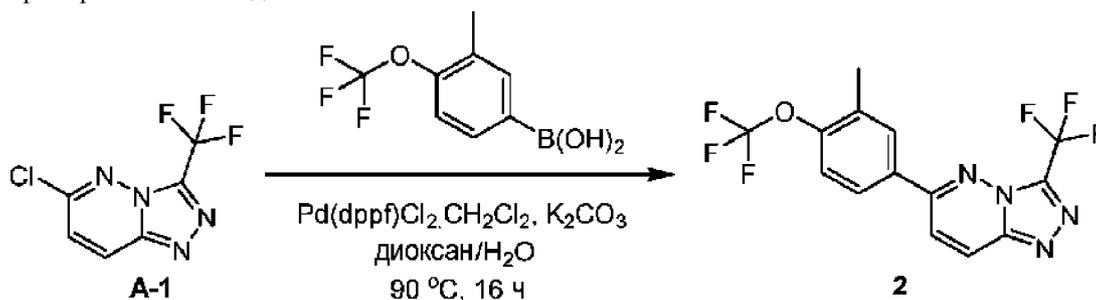
XPhos - 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил.

Пример 1. Синтез соединения 1



Смесь А-1 (100,00 мг, 449,32 мкмоль), 4-(трифторметил)фенилбороновой кислоты (102,41 мг, 539,18 мкмоль), К₂СО₃ (124,20 мг, 898,64 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂·СН₂СН₂ (55,04 мг, 67,40 мкмоль) в диоксане (6 мл) и воде (600 мкл) в атмосфере N₂ нагревали до 90°С и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили EtOAc (10 мл), отфильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, РЕ:EtOAc=2:1) с получением соединения 1 (26,00 мг) в виде твердого вещества. ¹Н ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,37 (d, 1H), 8,14 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,79 (d, 1H). ЖХМС: R_f=1,16 мин, используя метод А, МС ИЭР рассчит. для C₁₃H₇F₆N₄ [M+H]⁺ 333,05, найдено 333,1.

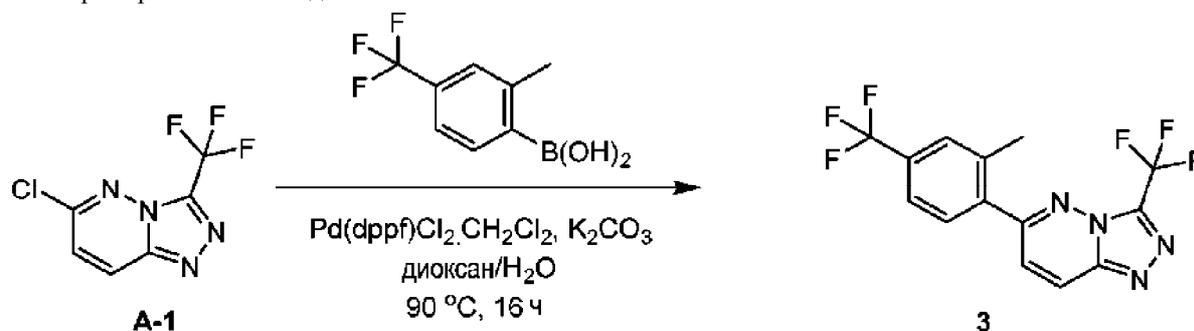
Пример 2. Синтез соединения 2



Смесь А-1 (100,00 мг, 449,32 мкмоль), 3-метил-4-(трифторметокси)-фенилбороновой кислоты (118,59 мг, 539,18 мкмоль), $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (55,04 мг, 67,40 мкмоль) и K_2CO_3 (124,20 мг, 898,64 мкмоль) в диоксане (6 мл) и воде (600 мкл) в атмосфере N_2 нагревали до 90°C и перемешивали в течение 16 ч.

Реакционную смесь разбавили EtOAc (10 мл), отфильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Kromasil (150 мм×25 мм, 10 мкм) А= H_2O (0,05% NH_4OH) и В= CH_3CN ; 50-80%В за 8 мин) с получением соединения 2 (26,80 мг) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} = 8,31 (d, 1H), 7,95-7,85 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 2,45 (s, 3H). ЖХМС $R_t=1,22$ мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363,06, найдено 363,1.

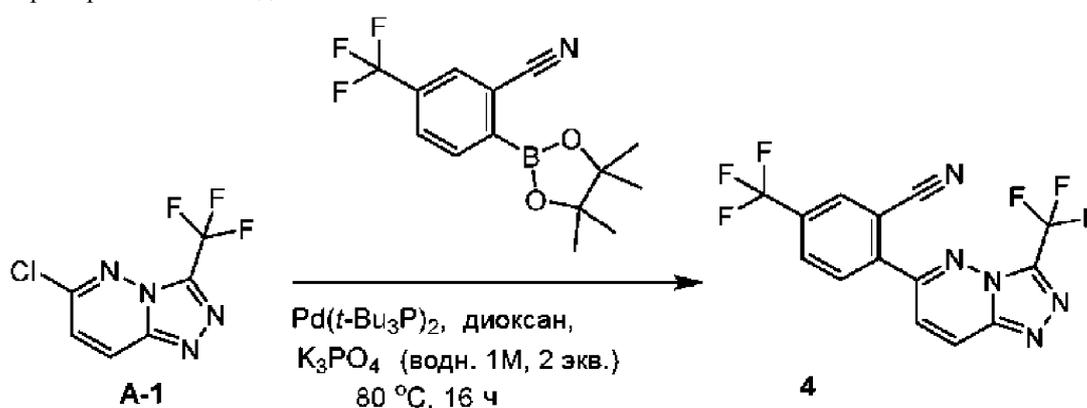
Пример 3. Синтез соединения 3



Смесь А-1 (100,00 мг, 449,32 мкмоль), [2-метил-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (109,97 мг, 539,18 мкмоль), $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (55,04 мг, 67,40 мкмоль) и K_2CO_3 (124,20 мг, 898,63 мкмоль) в диоксане (6 мл) и воде (600 мкл) в атмосфере N_2 нагревали до 90°C и перемешивали в течение 16 ч.

Реакционную смесь разбавили EtOAc (10 мл), отфильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, РЕ: EtOAc =2:1) с получением соединения 3 в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} =8,34 (d, 1H), 7,65-7,58 (m, 3H), 7,47 (d, 1H), 2,53 (s, 3H). ЖХМС $R_t=1,18$ мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347,1, найдено 347,1.

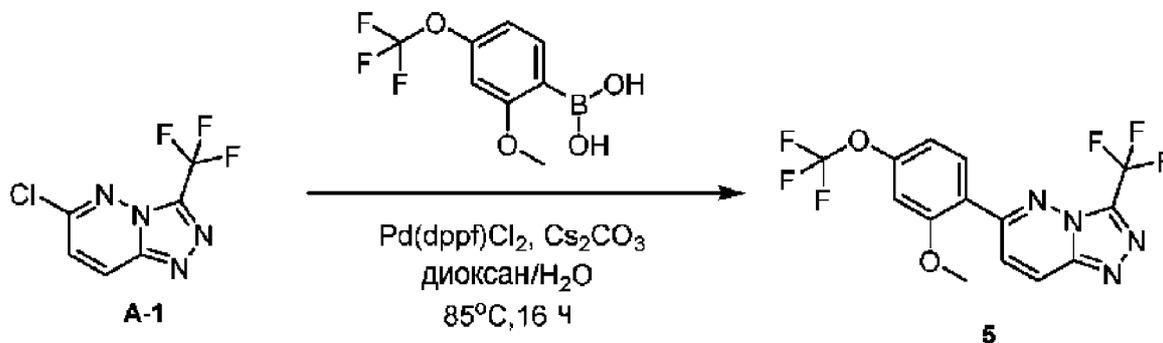
Пример 4. Синтез соединения 4



Смесь А-1 (100,00 мг, 449,32 мкмоль), 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)бензонитрила (160,18 мг, 539,18 мкмоль), K_3PO_4 (190,75 мг, 898,64 мкмоль) и $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$ (22,96 мг, 44,93 мкмоль) в диоксане (10 мл) и H_2O (900 мкл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч в

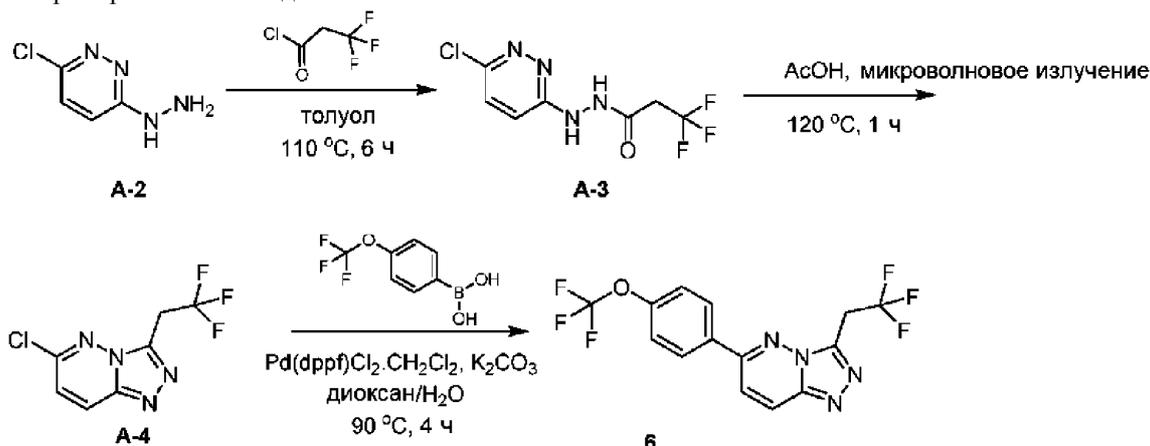
20 мл герметично закрытой пробирке в атмосфере N_2 . Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, концентрировали и очищали препаративной ТСХ (силикагель, ДХМ:EtAOAc=5:1) с получением соединения 4 в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ_H =8,48 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13-8,03 (m, 2H), 7,78 (d, 1H). ЖХМС R_t =1,08 мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для $C_{14}H_6F_6N_5$ $[M+H]^+$ 358,0, найдено 357,9.

Пример 5. Синтез соединения 5



Смесь А-1 (80,00 мг, 359,45 мкмоль), 2-метокси-4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты (84,81 мг, 359,45 мкмоль), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (29,35 мг, 35,95 мкмоль) и Cs_2CO_3 (234,23 мг, 718,90 мкмоль) в диоксане (5 мл) и воде (500 мкл) перемешивали при $85^\circ C$ в течение 16 ч в 10 мл герметично закрытой пробирке в атмосфере N_2 . Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, концентрировали и очищали препаративной ТСХ (силикагель, PE:EtAOAc=2:1) с получением соединения 5 в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ_H =8,20 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,94 (s, 3H). ЖХМС R_t =1,18 мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для $C_{14}H_9F_6N_4O_2$ $[M+H]^+$ 379,0, найдено 379,1.

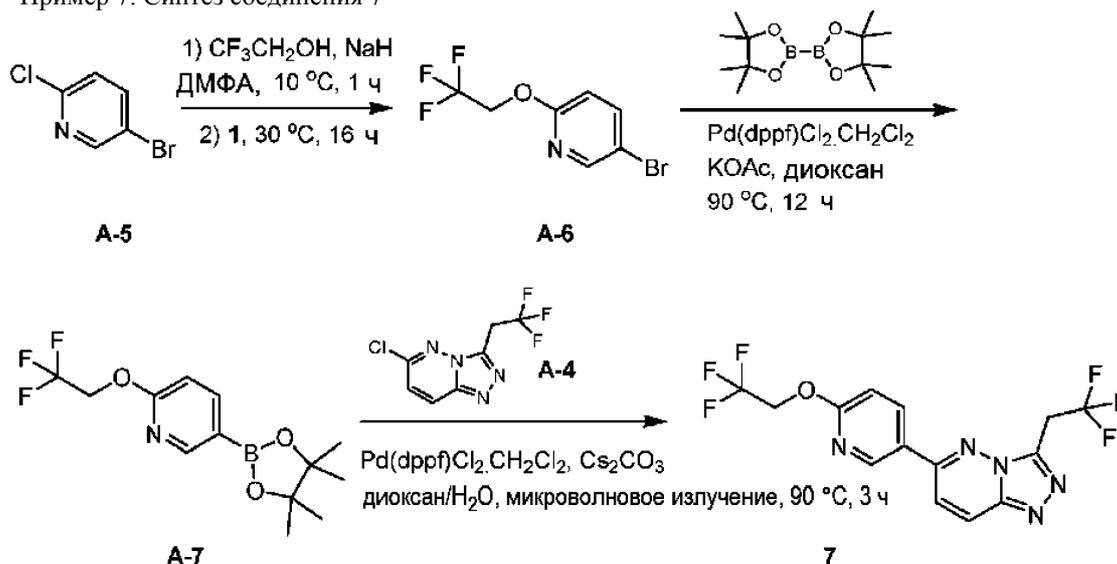
Пример 6. Синтез соединения 6



Синтез А-4. К раствору А-2 (100,00 мг, 691,75 мкмоль) в толуоле (10 мл) прибавили 3,3,3-трифторпропаноилхлорид (121,61 мг, 830,10 мкмоль), и смесь перемешивали при $110^\circ C$ в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали и к остатку прибавили AcOH (10 мл). Полученную смесь перемешивали при $120^\circ C$ в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Смесь концентрировали, разбавили H_2O (10 мл), подщелочили твердым $NaHCO_3$ до $pH \sim 9$ и экстрагировали EtOAc (30 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 25% до 33%, до 50%, до 66%) с получением А-4 в виде твердого вещества. ЖХМС R_t =0,66 мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для $C_7H_5ClF_3N_4$ $[M+H]^+$ 237,0, найдено 237,0.

Синтез соединения 6. Смесь А-4 (100,00 мг, 422,69 мкмоль), 4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты (104,45 мг, 507,23 мкмоль), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (34,52 мг, 42,27 мкмоль) и K_2CO_3 (116,84 мг, 845,38 мкмоль) в диоксане (10 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали при $90^\circ C$ в течение 4 ч. Смесь разбавили EtOAc (20 мл), отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (30 мл \times 2), затем концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, PE:EtAOAc=2:1) с получением соединения 6 (17,30 мг) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ_H =8,26 (d, 1H), 8,08-8,02 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 4,27-4,16 (m, 2H). ЖХМС R_t =1,14 мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для $C_{14}H_9F_6N_4O$ $[M+H]^+$ 363,0, найдено 362,9.

Пример 7. Синтез соединения 7

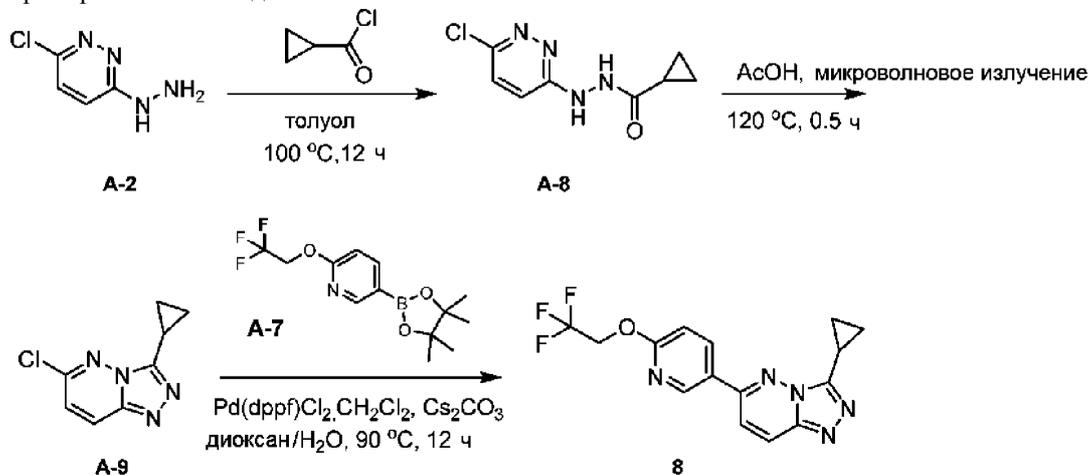


Синтез А-6. К смеси NaH (2,70 г, 67,55 ммоль, 60% чистота) в ДМФА (50 мл) по каплям прибавили 2,2,2-трифторэтанол (4,86 мл, 67,55 ммоль) при 10 °С, и смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем одной порцией прибавили А-5 (10,00 г, 51,96 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили насыщ. раствором NH_4Cl (250 мл), экстрагировали EtOAc (100 мл×3), и объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE =от 0% до 5%) с получением А-6 (11,00 г) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} =8,20 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,73 (q, 2H).

Синтез А-7. Смесь А-6 (2,00 г, 7,81 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (4,96 г, 19,52 ммоль), $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (637,95 мг, 781,00 мкмоль) и КОАс (1,92 г, 19,52 ммоль) перемешивали при 90 °С в течение 12 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE =от 0% до 10%) с получением А-7 (1,90 г, 6,27 ммоль) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} =8,51 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 4,79 (q, 2H), 1,34 (s, 12H).

Синтез соединения 7. Смесь А-4 (100,00 мг, 422,69 мкмоль), А-7 (128,11 мг, 422,69 мкмоль), Cs_2CO_3 (275,44 мг, 845,38 мкмоль) и $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (34,52 мг, 42,27 мкмоль) в H_2O (500 мкл) и диоксане (5 мл) перемешивали при 90 °С в течение 3 ч в микроволновом реакторе, на данной стадии наблюдали образование желаемого продукта с помощью ЖХМС. Смесь разбавили EtOAc (10 мл), отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (10 мл × 2). Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, EtOAc :ДХМ=1:2) с получением соединения 7 (42,10 мг) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} =8,78 (d, 1H), 8,33 (dd, 2,4, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,27, 4,88 (q, 2H), 4,21 (q, 2H). ЖХМС R_f =1,10 мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378,1, найдено 377,9.

Пример 8. Синтез соединения 8

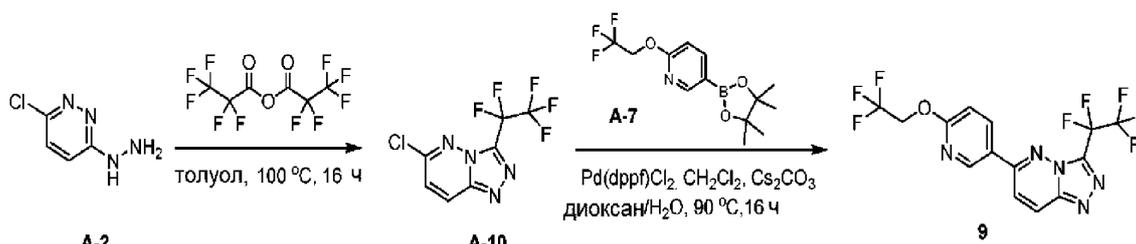


Синтез А-9. Смесь А-2 (200,00 мг, 1,38 ммоль) и циклопропанкарбонилхлорида (150,54 мкл, 1,66 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали при 100 °С в течение 12 ч. Данную смесь концентрировали и

АсОН (10 мл) прибавили к остатку. Смесь перемешивали при 120°C в течение 0,5 ч в микроволновом реакторе, затем смесь концентрировали, разбавили H₂O (10 мл), подщелочили твердым NaHCO₃ до pH ~ 9, экстрагировали EtOAc (30 мл×2), и объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого А-9 (170,00 мг). ЖХМС R_t=0,64 мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для C₈H₈ClN₄ [M+H]⁺ 194,9, найдено 195,0.

Синтез соединения 8. Смесь А-9 (150,00 мг, 770,73 мкмоль), А-7 (233,59 мг, 770,73 мкмоль), Cs₂CO₃ (502,24 мг, 1,54 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (62,94 мг, 77,07 мкмоль) в H₂O (500 мкл) и диоксане (5 мл) перемешивали при 90°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавили EtOAc (10 мл), отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (10 мл×2), и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Kromasil (150 мм×25 мм, 10 мкм) А=H₂O (0,05% NH₄OH) и В=CH₃CN; 30-60% В за 8 мин) с получением соединения 8 (11,90 мг) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,77 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,87 (q, 2H), 2,65-2,53 (m, 1H), 1,50-1,39 (m, 2H), 1,29-1,22 (m, 2H). ЖХМС R_t=1,10 мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для C₁₅H₁₃F₃N₅O [M+H]⁺ 336,1, найдено 336,1.

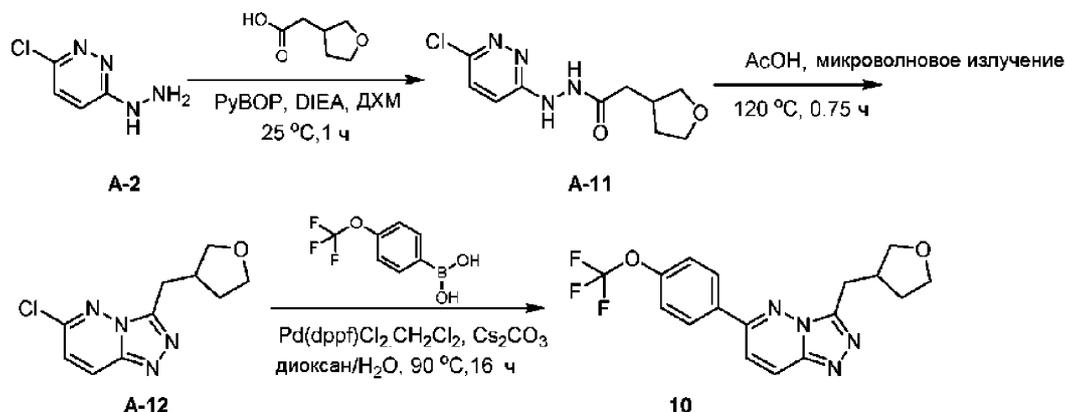
Пример 9. Синтез соединения 9



Синтез А-10. Смесь А-2 (200,00 мг, 1,38 ммоль) и 2,2,3,3,3-пентафторпропаноил-2,2,3,3,3-пентафторпропаноата (327,03 мкл, 1,66 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали, разбавили H₂O (10 мл), подщелочили твердым NaHCO₃ до pH~9, экстрагировали EtOAc (30 мл×2), и объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением А-10 в виде твердого вещества. ЖХМС R_t=0,76 мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для C₇H₃ClF₅N₄ [M+H]⁺ 273,0, найдено 272,9.

Синтез соединения 9. Смесь А-10 (130,00 мг, 476,96 мкмоль), А-7 (173,47 мг, 572,35 мкмоль), Cs₂CO₃ (310,81 мг, 953,92 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (38,95 мг, 47,70 мкмоль) в диоксане (10 мл) и H₂O (1 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Смесь разбавили EtOAc (10 мл), отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (10 мл×2). Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Kromasil (150 мм×25 мм, 10 мкм) А=H₂O (0,05% NH₄OH) и В=CH₃CN; 45-75% В за 8 мин) с получением соединения 9 (14,70 мг, 35,37 мкмоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,80 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,88 (q, 2H). ЖХМС R_t=1,18 мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. Для C₁₄H₈F₈N₅O [M+H]⁺ 414,1, найдено 414,0.

Пример 10. Синтез соединения 10

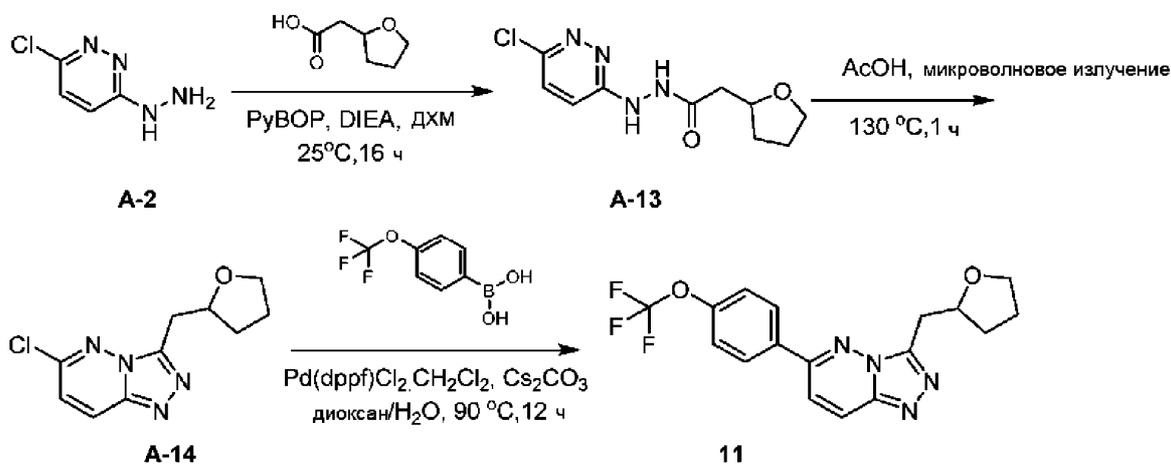


Синтез А-11. К смеси А-2 (100,00 мг, 691,75 мкмоль), PyBOP (539,97 мг, 1,04 ммоль) в ДХМ (10,00 мл) прибавили 2-тетрагидрофуран-3-илуксусную кислоту (90,02 мг, 691,75 мкмоль) и DIEA (362,44 мкл, 2,08 ммоль), и смесь перемешивали при 25°C в течение 1ч. Смесь концентрировали с получением сырого А-11 (800,00 мг), который непосредственно использовали без дополнительной очистки. ЖХМС R_t=0,18 мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для C₁₀H₁₄ClN₄O₂ [M+H]⁺ 257,1, найдено 257,0.

Синтез А-12. Смесь А-11 (800,00 мг, 3,12 ммоль, 1,00 экв.) в АсОН (5 мл) перемешивали при 120°C в течение 0,75 ч в микроволновом реакторе. Смесь концентрировали, разбавили H₂O (10 мл), подщелочили твердым NaHCO₃ до pH ~ 9, экстрагировали EtOAc (30 мл×2), и объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (MeOH в ДХМ=0% до 3%, до 5%) с получением А-12 (180,00 мг) в виде масла. ЖХМС R_f=0,68 мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для C₁₀H₁₂ClN₄O [M+H]⁺ 239,1, найдено 239,0.

Синтез соединения 10. Смесь А-12 (180,00 мг, 754,18 мкмоль), [4-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (186,37 мг, 905,02 мкмоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (61,59 мг, 75,42 мкмоль) и Cs₂CO₃ (491,45 мг, 1,51 ммоль) в диоксане (5 мл) и H₂O (500 мкл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ТСХ (силикагель, ДХМ:EtOAc=3:2) с получением соединения 10 (15,20 мг) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,19 (d, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,42 (br d, 2H), 4,06-3,93 (m, 2H), 3,83 (q, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,37 (d, 2H), 3,11-2,96 (m, 1H), 2,25-2,12 (m, 1H), 1,91-1,76 (m, 1H). ЖХМС R_f=1,10 мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для C₁₇H₁₆F₃N₄O₂ [M+H]⁺ 365,1, найдено 365,3.

Пример 11. Синтез соединения 11

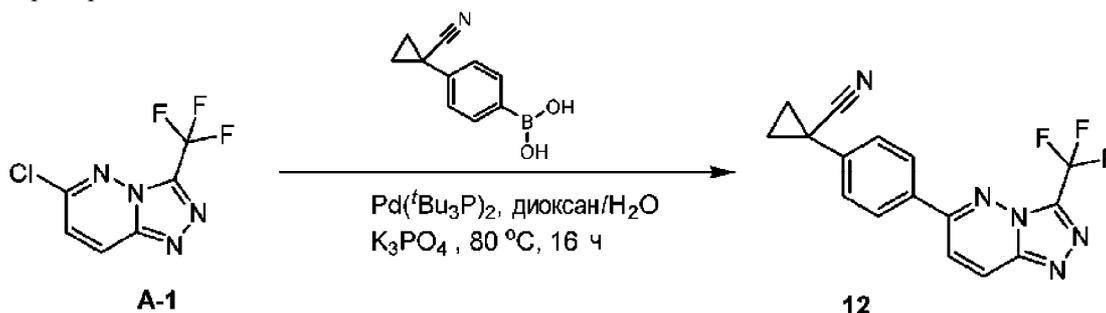


Синтез А-13. К смеси А-2 (83,00 мг, 574,16 мкмоль) и 2-тетрагидрофуран-2-илуксусной кислоты (74,72 мг, 574,16 мкмоль) в ДХМ (10 мл) прибавили PyBOP (448,18 мг, 861,23 мкмоль) и DIEA (601,66 мкл, 3,44 ммоль), и смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали с получением А-13, который непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС R_f=0,25 мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для C₁₀H₁₄ClN₄O₂ [M+H]⁺ 257,1, найдено 256,9.

Синтез А-14. Смесь А-13 (800,00 мг, 3,12 ммоль, 1,00 экв.) в АсОН (6 мл) перемешивали при 130°C в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Смесь концентрировали, разбавили H₂O (10 мл), подщелочили твердым NaHCO₃ до pH~9, экстрагировали EtOAc (30 мл×2), и объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (MeOH в ДХМ=от 0% до 3%, до 5%) с получением А-14 (100,00 мг в виде масла. ЖХМС R_f=0,66 мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для C₁₀H₁₂ClN₄O [M+H]⁺ 239,1, найдено 239,0.

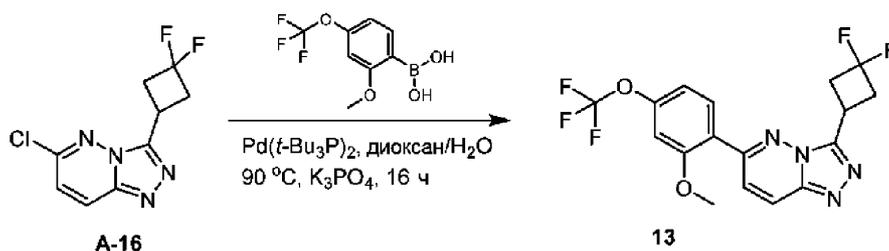
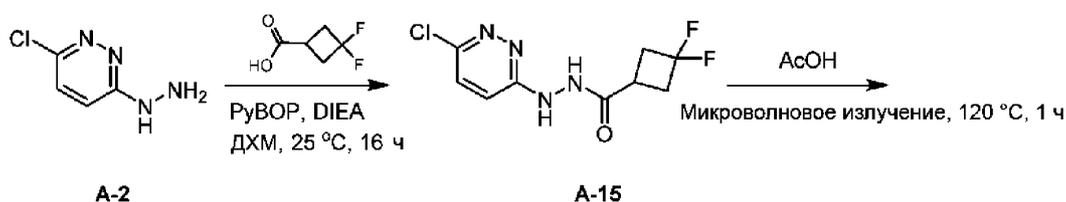
Синтез соединения 11. Смесь А-14 (100,00 мг, 418,99 мкмоль), 4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты (103,54 мг, 502,79 мкмоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (34,22 мг, 41,90 мкмоль) и Cs₂CO₃ (273,03 мг, 837,98 мкмоль) в диоксане (5 мл) и H₂O (500 мкл) перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Смесь разбавили EtOAc (10 мл) и отфильтровали через силикагель. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Kromasil (150 мм×25 мм, 10 мкм) А=H₂O (0,05% NH₄OH) и В=CH₃CN; 35-65% В за 8 мин) с получением соединения 11 (24,30 мг, 66,70 мкмоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,18 (d, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 4,61 (quin, 1H), 4,02-3,90 (m, 1H), 3,85-3,74 (m, 1H), 3,60 (dd, 1H), 3,42 (dd, 1H), 2,20-2,08 (m, 1H), 2,06-1,91 (m, 2H), 1,89-1,77 (m, 1H). ЖХМС R_f=1,11 мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для C₁₇H₁₆F₃N₄O₂ [M+H]⁺ 365,1, найдено 365,0.

Пример 12. Синтез соединения 12



Смесь А-1 (100,00 мг, 449,32 мкмоль), 4-(1-цианоциклопропил)фенилбороновой кислоты (84,02 мг, 449,32 мкмоль), $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$ (45,92 мг, 89,86 мкмоль) и K_3PO_4 (190,75 мг, 898,64 мкмоль) в диоксане (8 мл) и H_2O (900 мкл) перемешивали при 80 °C в течение 16 ч в атмосфере N. Смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ТСХ (силикагель, ДХМ:EtOAc=2:1) с получением соединения 12 (73,82 мг, 224,19 мкмоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} =8,32 (d, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 1,91-1,85 (m, 2H), 1,55-1,50 (m, 2H). ЖХМС R_t =1,09 мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 330,1, найдено 330,1.

Пример 13. Синтез соединения 13

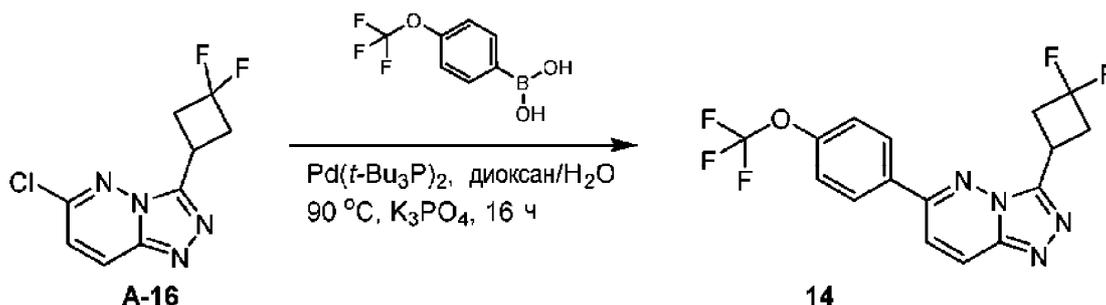


Синтез А-15. К смеси А-2 (400,00 мг, 2,77 ммоль), 3,3-дифторциклобутанкарбоновой кислоты (414,70 мг, 3,05 ммоль) в ДХМ (30 мл) прибавили PyBOP (2,16 г, 4,16 ммоль) и DIPEA (1,45 мл, 8,31 ммоль), и смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавили NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого А-15 (2,45 г) в виде масла. ЖХМС R_t =0,40 мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 263,0, найдено 262,9.

Синтез А-16. Раствор А-15 (2,45 г, 9,33 ммоль) в AcOH (5 мл) герметично закрыли и нагревали в микроволновом реакторе при 120 °C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь концентрировали, разбавили насыщ. раствором NaHCO_3 (50 мл), и экстрагировали ДХМ (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (силикагель, PE:EtOAc=от 5:1 до 1:1, до 1:2) с получением А-16 (500,00 мг, 2,04 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ_{H} =8,45 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,98-3,87 (m, 1H), 3,23-3,12 (m, 4H).

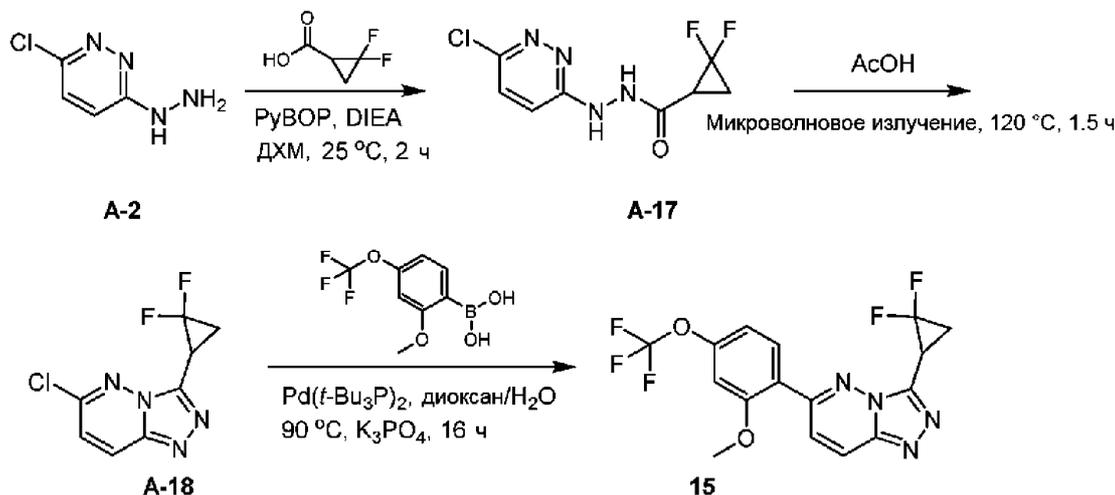
Синтез соединения 13. Смесь А-16 (100,00 мг, 408,78 мкмоль), [2-метокси-4-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (96,45 мг, 408,78 мкмоль), $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$ (41,78 мг, 81,76 мкмоль) и K_3PO_4 (173,54 мг, 817,56 мкмоль) в диоксане (4 мл) и H_2O (400 мкл) перемешивали в атмосфере N_2 при 90 °C в течение 16 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, разбавили EtOAc (20 мл), отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (10 мл), и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Kromasil (150 мм×25 мм, 10 мкм) А= H_2O (0,05% NH_4OH) и В= CH_3CN ; 46-76% В за 10 мин с получением соединения 13 (100,70 мг, 246,83 мкмоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} =8,07 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,05-6,98 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,07-3,96 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,40-3,25 (m, 2H), 3,22-3,09 (m, 2H). ЖХМС R_t =1,17 мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401,1, найдено 401,0.

Пример 14. Синтез соединения 14



Смесь А-16 (100,00 мг, 408,78 мкмоль), 4-(трифторметокси)фенил-бороновой кислоты (84,18 мг, 408,78 мкмоль), K_3PO_4 (173,54 мг, 817,56 мкмоль) и $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$ (41,78 мг, 81,76 мкмоль) в диоксане (8 мл) и H_2O (800 мкл) перемешивали в атмосфере N_2 при 90°C в течение 16 ч. Смесь охладили до комнатной температуры и смесь концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xtimate C_{18} (150 мм×25 мм, 5 мкм); А= H_2O (0,05% NH_4OH) и В= CH_3CN ; 44-74% В за 10 мин) с получением соединения 14 (78,40 мг, 207,43 мкмоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} =8,21 (d, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 4,07 (dqin, 1H), 3,43-3,29 (m, 2H), 3,25-3,14 (m, 2H). ЖХМС R_t =1,17 мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371,1, найдено 370,9.

Пример 15. Синтез соединения 15



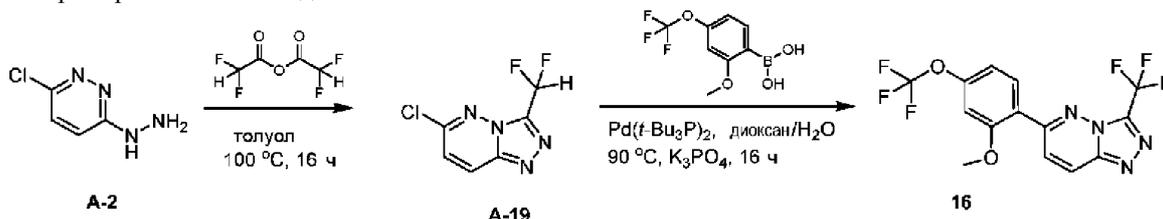
Синтез А-17. К смеси А-2 (400,00 мг, 2,77 ммоль), 2,2-дифторциклопропанкарбоновой кислоты (371,55 мг, 3,04 ммоль) в ДХМ (30 мл) прибавили PyBOP (2,16 г, 4,15 ммоль) и DIPEA (1,45 мл, 8,30 ммоль), и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавили NH_4Cl (50 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл×2), и объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением А-17 (3,43 г, сырой) в виде масла. ЖХМС R_t =0,18 мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 249,0, найдено 248,9.

Синтез А-18. Раствор А-17 (3,30 г, 13,27 ммоль) в AcOH (5 мл) герметично закрыли и нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь концентрировали, разбавили насыщ. раствором NaHCO_3 (50 мл), и экстрагировали ДХМ (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE: EtOAc =от 5:1 до 1:1) с получением А-18 (300,00 мг, 1,30 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} =8,09 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 3,24 (ddd, 1H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,22-2,02 (m, 1H).

Синтез соединения 15. Смесь 2-метокси-4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты (102,32 мг, 433,65 мкмоль), А-18 (100,00 мг, 433,65 мкмоль), $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$ (44,32 мг, 86,73 мкмоль) и K_3PO_4 (184,10 мг, 867,30 мкмоль) в диоксане (8 мл) и H_2O (800 мкл) перемешивали в атмосфере N_2 при 90°C в течение 16 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, разбавили EtOAc (20 мл), отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (10 мл). Фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xtimate C_{18} (150 мм×25 мм, 5 мкм); А= H_2O (0,05% NH_4OH) и В= CH_3CN ; 42-72% В за 10 мин) с получением соединения 15 (38,20 мг, 96,35 мкмоль) в виде твердого вещества. ^1H

ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8,07$ (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,92-6,89 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,36-3,24 (m, 1H), 2,69-2,58 (m, 1H), 2,20-2,08 (m, 1H). ЖХМС $R_{\text{f}}=1,16$ мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 387,1, найдено 387,0.

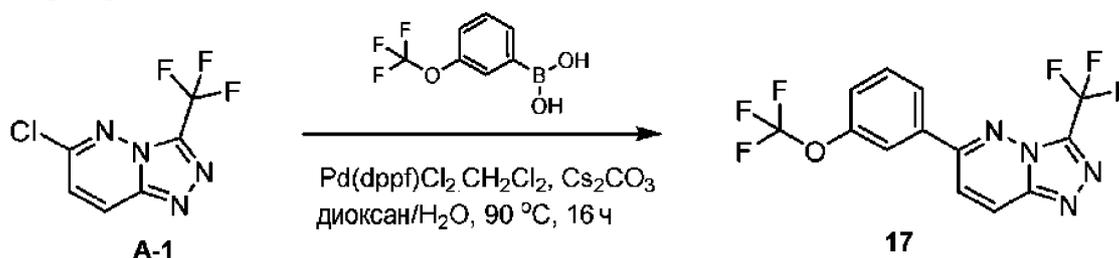
Пример 16. Синтез соединения 16



Синтез А-19. К суспензии А-2 (500,00 мг, 3,46 ммоль) в толуоле (10 мл) медленно прибавили (2,2-дифторацетил)-2,2-дифторацетат (662,43 мг, 3,81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавили насыщ. раствором NaHCO_3 (30 мл) и продукт экстрагировали EtOAc (20 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением А-19 (600,00 мг, 2,91 ммоль) в виде твердого вещества. ЖХМС $R_{\text{f}}=0,33$ мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClF}_2\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 205,0, найдено 204,9.

Синтез соединения 16. Смесь А-19 (100,00 мг, 488,85 мкмоль), [2-метокси-4-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (115,35 мг, 488,85 мкмоль), $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (49,97 мг, 97,77 мкмоль) и K_3PO_4 (207,54 мг, 977,71 мкмоль) в H_2O (1 мл) и диоксане (5 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 90°C в течение 16 ч. Смесь охладил до комнатной температуры, разбавили EtOAc (40 мл), отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (10 мл). Фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xtimate C_{18} (150 мм \times 25 мм, 5 мкм); А= H_2O (0,05% NH_4OH) и В= CH_3CN ; 39-69% В за 10 мин) с получением соединения 16 (61,10 мг, 166,81 мкмоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta_{\text{H}}=8,52$ (d, 1H), 7,92-7,53 (m, 3H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 3,91 (s, 3H). ЖХМС $R_{\text{f}}=1,14$ мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 361,1, найдено 360,9.

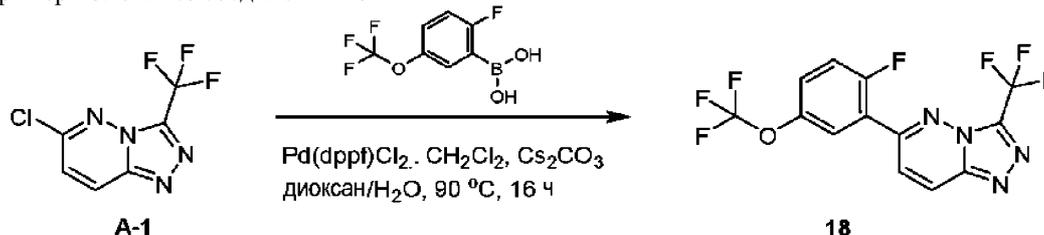
Пример 17. Синтез соединения 17



Смесь А-1 (150,00 мг, 673,98 мкмоль), [3-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (166,55 мг, 808,78 мкмоль), Cs_2CO_3 (439,19 мг, 1,35 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (82,56 мг, 101,10 мкмоль) в диоксане (3 мл) и H_2O (300 мкл) в атмосфере N_2 перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Смесь охладил до комнатной температуры, разбавили EtOAc (30 мл), отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (10 мл). Фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xtimate C_{18} (150 мм \times 25 мм, 5 мкм); А= H_2O (0,05% NH_4OH) и В= CH_3CN ; 46-76% В за 10 минут) с получением соединения 17 (50,28 мг, 142,96 мкмоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8,36$ (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H).

ЖХМС $R_{\text{f}}=1,19$ мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349,0, найдено 348,9.

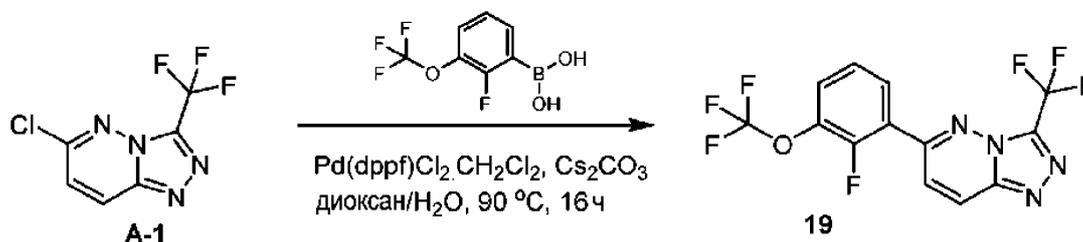
Пример 18. Синтез соединения 18



Смесь А-1 (150,00 мг, 673,98 мкмоль), [2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (150,92 мг, 673,98 мкмоль) и Cs_2CO_3 (439,19 мг, 1,35 ммоль) в диоксане (3 мл) и H_2O (300 мкл) прибавили $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (82,56 мг, 101,10 мкмоль) перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . По-

сле охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, EtOAc:PE=1:2) с получением соединения 18 (22,78 мг, 62,21 мкмоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8,34$ (d, 1H), 7,85-7,79 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,37-7,31 (t, 1H). ЖХМС $R_{\text{t}}=1,19$ мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{F}_7\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367,0, найдено 367,2.

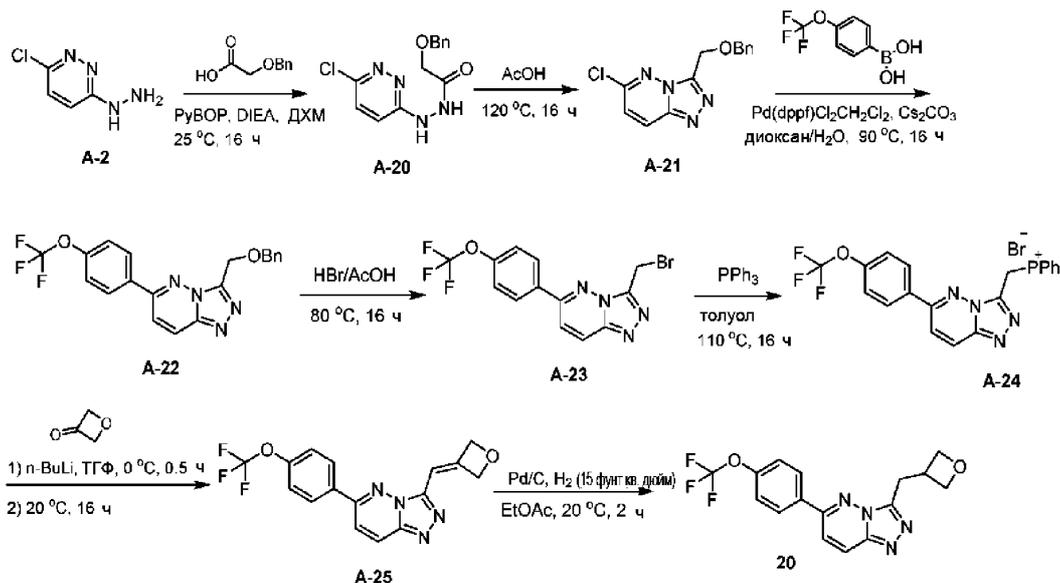
Пример 19. Синтез соединения 19



Смесь А-1 (150,00 мг, 673,98 мкмоль), [2-фтор-3-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (181,10 мг, 808,78 мкмоль), Cs_2CO_3 (439,19 мг, 1,35 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (82,56 мг, 101,10 мкмоль) в диоксане (3 мл) и H_2O (300 мкл) перемешивали в атмосфере азота при 90°C в течение 16 ч. Смесь разбавили EtOAc (15 мл), отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (15 мл \times 3). Фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, EtOAc:PE=1:2) и затирали с *n*-гексаном (2 мл) с получением соединения 19 (21,69 мг, 57,90 мкмоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8,35$ (d, 1H), 7,94-7,85 (m, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H).

ЖХМС $R_{\text{t}}=1,18$ мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{F}_7\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367,0, найдено 366,9.

Пример 20. Синтез соединения 20



Синтез А-20. К раствору А-2 (2,00 г, 13,84 ммоль), 2-бензилоксиуксусной кислоты (2,30 г, 13,84 ммоль, 1,98 мл) и PyBOP (10,80 г, 20,76 ммоль) в ДХМ (100 мл) прибавили DIPEA (7,25 мл, 41,52 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавили NH_4Cl (20 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл \times 2), и объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали с получением сырого А-20 (13,00 г) в виде масла. ЖХМС $R_{\text{t}}=0,67$ мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClN}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293,1, найдено 293,0.

Синтез А-21. Смесь А-20 (10,00 г, 34,16 ммоль) в AcOH (50 мл) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь концентрировали, разбавили насыщ. раствором NaHCO_3 (50 мл), экстрагировали EtOAc (80 мл \times 2), и объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc=от 1:1 до 1:2) с получением А-21 (1,80 г, 5,71 ммоль) в виде твердого вещества. ЖХМС $R_{\text{t}}=0,98$ мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClN}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 275,1, найдено 274,9.

Синтез А-22. Смесь А-21 (1,80 г, 6,55 ммоль), [4-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (1,48 г, 7,20 ммоль), Cs_2CO_3 (4,27 г, 13,10 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (802,64 мг, 982,50 мкмоль) в диок-

сане (30 мл) и H₂O (3 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, разбавили EtOAc (30 мл), отфильтровали через силикагель, элюировали EtOAc (10 мл). Фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE: EtOAc=от 2:1 до 1:1) с получением A-22 (1,30 г, 2,88 ммоль) в виде твердого вещества. ЖХМС R_t=0,88 мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для C₂₀H₁₆F₃N₄O₂ [M+H]⁺ 401,1, найдено 401,1.

Синтез A-23. Смесь A-22 (1,20 г, 3,00 ммоль, 1,00 экв.) в HBr/AcOH (10 мл) перемешивали в атмосфере N₂ при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали, разбавили H₂O (30 мл), экстрагировали EtOAc (40 мл×2), и объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали с получением A-23 (800,00 мг) в виде твердого вещества. ЖХМС R_t=0,83 мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для C₁₃H₈BrF₃N₄O [M+H+2]⁺ 375,0, найдено 375,0.

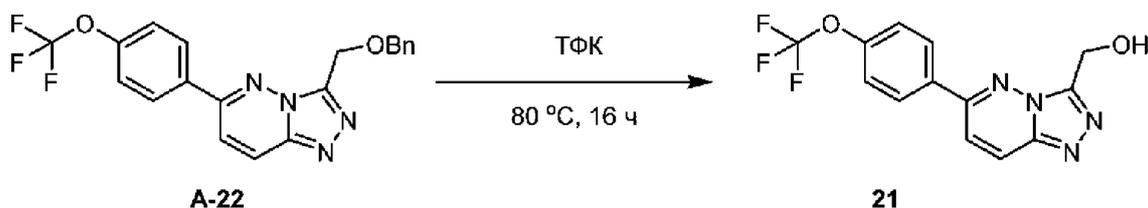
Синтез A-24. К смеси A-23 (1,10 г, 2,95 ммоль) в толуоле (20 мл) прибавили PPh₃ (773,74 мг, 2,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охладили и разбавили PE (20 мл), отфильтровали и сушили с получением A-24 (800,00 мг) в виде твердого вещества.

Синтез A-25. К смеси A-24 (700,00 мг, 1,10 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C в атмосфере N₂ прибавили *n*-BuLi (2,5 М, 528,00 мкл), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем прибавили оксетан-3-он (198,17 мг, 2,75 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили насыщ. раствором NH₄Cl (10 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл×3), и объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 30% до 50%, до 80%) с получением A-25 (120,00 мг) в виде твердого вещества. ЖХМС R_t=0,82 мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для C₁₆H₁₂F₃N₄O₂ [M+H]⁺ 349,1, найдено 349,1.

Синтез соединения 20. Смесь A-25 (120,00 мг, 344,55 мкмоль) и влажный Pd/C (50,00 мг) в EtOAc (10 мл) дегазировали в атмосфере N₂ и наполнили H₂. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунтов на кв. дюйм) в течение 2 ч при 20°C.

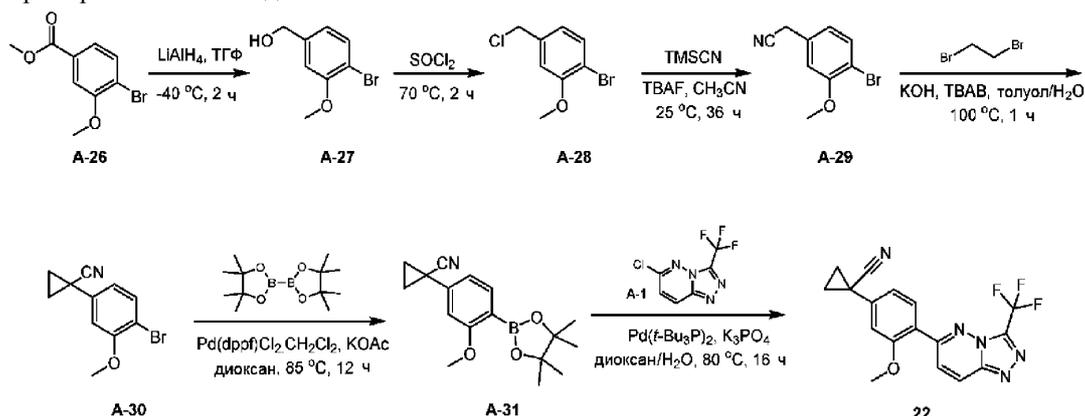
Реакционную смесь разбавили EtOAc (20 мл), отфильтровали через слой целита, элюировали EtOAc (20 мл) и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xtimate C₁₈ (150 мм×25 мм, 5 мкм); A=H₂O (0,05% NH₄OH) и B=CH₃CN; 27-57% B за 10 мин) с получением соединения 20 (42,00 мг, 118,71 мкмоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,19 (d, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 4,97 (t, 2H), 4,66 (t, 2H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,69-3,62 (m, 2H). ЖХМС R_t=0,76 мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для C₁₆H₁₄F₃N₄O₂ [M+H]⁺ 351,1, найдено 351,1.

Пример 21. Синтез соединения 21



Смесь A-21 (100,00 мг, 249,78 мкмоль) в ТФК (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xtimate C₁₈ (150 мм×25 мм, 5 мкм); A=H₂O (0,05% NH₄OH) и B=CH₃CN; 22-52% B за 10 мин) с получением соединения 21 (30,59 мг, 96,14 мкмоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,23 (d, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 5,34 (d, 2H), 2,76 (t, 1H). ЖХМС R_t=0,99 мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для C₁₃H₁₀F₃N₄O₂ [M+H]⁺ 311,1, найдено 310,9.

Пример 22. Синтез соединения 22



Синтез A-27. К смеси A-26 (3,00 г, 12,24 ммоль) в ТГФ (40 мл) прибавили LiAlH_4 (1,39 г, 36,72 ммоль) при -40°C в атмосфере N_2 , и смесь перемешивали при -40°C в течение 2 ч. К смеси по каплям прибавили H_2O (1,76 г) при -40°C , и смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, с последующим перемешиванием при 50°C в течение 0,5 ч. Смесь затем отфильтровали через целит, элюировали ТГФ (100 мл \times 2), концентрировали, растворили EtOAc (200 мл), промывали водой (30 мл \times 2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением A-27 (2,50 г, 11,52 ммоль) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц ДМСО- d_6) $\delta_{\text{H}}=7,49$ (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 5,29 (t, 1H), 4,47 (d, 2H), 3,83 (s, 3H).

Синтез A-28. Смесь A-27 (2,50 г, 11,52 ммоль) в SOCl_2 (15 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали, и остаток разбавили EtOAc (150 мл). Органическую фазу промывали водой (30 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением A-28 (2,60 г, 11,04 ммоль) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц ДМСО- d_6) $\delta_{\text{H}}=7,57$ (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

Синтез A-29. К смеси A-28 (2,60 г, 11,04 ммоль) в CH_3CN (30 мл) прибавили TMSCN (2,08 мл, 16,56 ммоль) и TBAF (1 M, 16,56 мл), и смесь перемешивали при 25°C в течение 36 ч. Смесь разбавили H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл \times 2), и объединенную органическую фазу промывали водой (30 мл \times 2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 5% до 10%, до 15%) с получением A-29 (2,15 г, 9,51 ммоль) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=7,54$ (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,81 (dd, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,74 (s, 2H).

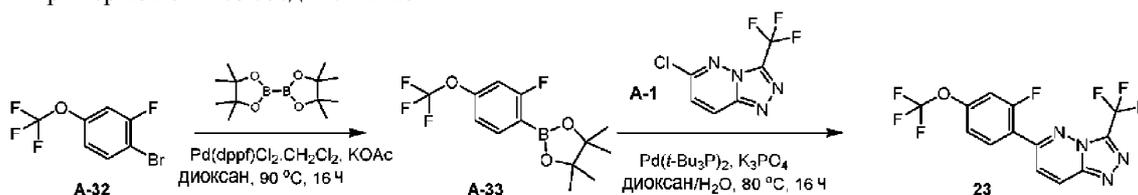
Синтез A-30. К смеси A-29 (2,00 г, 8,85 ммоль), TBAB (114,08 мг, 353,87 мкмоль), KOH (4,96 г, 88,47 ммоль) в толуоле (40 мл) и H_2O (4 мл) прибавили 1,2-дибромэтан (1,33 мл, 17,69 ммоль) при 100°C , и смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Смесь разбавили EtOAc (150 мл), затем промывали водой (30 мл \times 2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 5% до 10%) с получением A-30 (1,72 г) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=7,49$ (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 2H).

Синтез A-31. Смесь A-30 (500 мг, 1,98 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,51 г, 5,94 ммоль), $\text{Pd(dppf)Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ диоксане (25 мл) перемешивали 85°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали, разбавили H_2O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл \times 2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 1% до 5%, до 10%) с получением A-31 (510,00 мг) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=7,64$ (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,47-1,41 (m, 2H), 1,35 (s, 12H).

Синтез соединения 22. Смесь A-31 (403,27 мг, 1,35 ммоль), A-1 (150,00 мг, 673,98 мкмоль), $\text{Pd(t-Bu}_3\text{P)}_2$ (51,67 мг, 101,10 мкмоль) и K_3PO_4 (28 6,13 мг, 1,35 ммоль) в диоксане (10 мл) и H_2O (1,35 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч в 20 мл герметично закрытой пробирке в атмосфере N_2 . После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали, разбавили H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл \times 2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, EtOAc:ДХМ=1:2) с получением соединения 22 (147,51 мг) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8,18$ (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,56-1,49 (m, 2H). ЖХМС

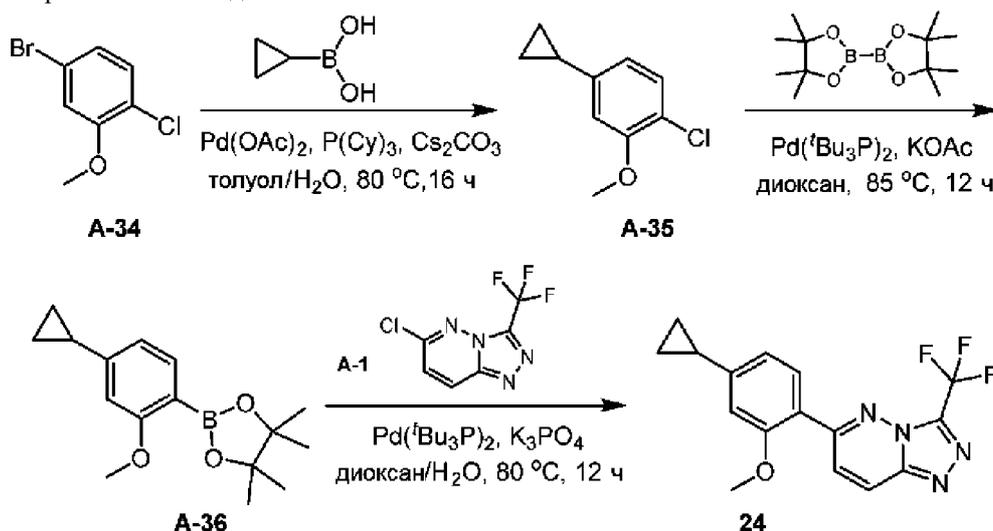
$R_f=1,11$ мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для $C_{17}H_{13}F_3N_5O$ $[M+H]^+$ 360,1, найдено 360,0.

Пример 23. Синтез соединения 23



Синтез А-33. Смесь А-32 (1,25 г, 4,83 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (3,68 г, 14,48 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (394,13 мг, 482,63 мкмоль) и KOAc (947,30 мг, 9,65 ммоль) в диоксане (30 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавили EtOAc (50 мл), отфильтровали через силикагель и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 1%) с получением А-32 (1,29 г) в виде масла.¹ Синтез соединения 23. Смесь А-33 (275,04 мг, 898,64 мкмоль), А-1 (100,00 мг, 449,32 мкмоль), Pd(t-Bu₃P)₂ (45,92 мг, 89,86 мкмоль), K₃PO₄ (190,75 мг, 898,64 мкмоль) в диоксане (8 мл) и H₂O (1 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xtimate C₁₈ (150 мм×25 мм, 5 мкм); А=H₂O (0,05% NH₄OH) и В=CH₃CN; 45-75% В за 10 мин) с получением соединения 23 (107,00 мг) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц CDCl₃) δ_H=7,78 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 1,37 (s, 12H).

Пример 24. Синтез соединения 24



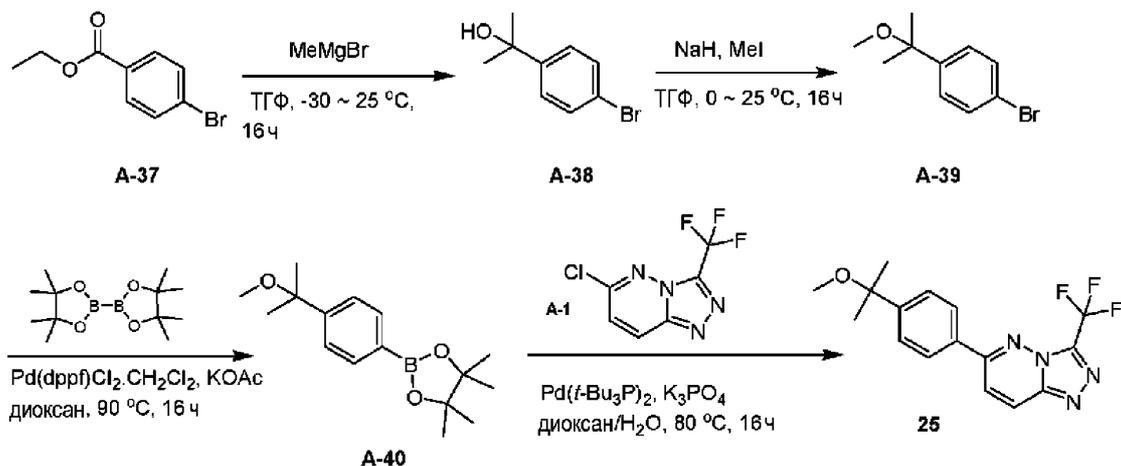
Синтез А-35. Смесь циклопропилбороновой кислоты (1,94 г, 22,58 ммоль), А-34 (3,07 мл, 22,58 ммоль), Pd(OAc)₂ (506,84 мг, 2,26 ммоль), Cs₂CO₃ (14,71 г, 45,16 ммоль) и P(Cy)₃ (1,82 мл, 5,65 ммоль) в H₂O (8 мл) и толуоле (80 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры, смесь промывали водой (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 1%, до 2%) с получением А-35 (2,70 г, 14,78 ммоль) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=7,22 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,59 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,02-0,94 (m, 2H), 0,72-0,66 (m, 2H).

Синтез А-36. Смесь А-35 (2,29 г, 9,03 ммоль), А-1 (550,00 мг, 3,01 ммоль), KOAc (679,42 мг, 6,92 ммоль) и Pd(t-Bu₃P)₂ (153,89 мг, 301,00 мкмоль) в диоксане (25 мл) перемешивали при 85°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали и разбавили H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 1%, до 2%) с получением А-36 (350,00 мг) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц CDCl₃) δ_H=7,58 (d, 1H), 6,67-6,58 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,34 (s, 12H), 1,02-0,94 (m, 2H), 0,78-0,70 (m, 2H).

Синтез соединения 24. Смесь А-36 (310,42 мг, 1,13 ммоль), А-1 (140,00 мг, 629,04 мкмоль), Pd(t-Bu₃P)₂ (48,22 мг, 94,36 мкмоль) и K₃PO₄ (267,05 мг, 1,26 ммоль) в диоксане (10 мл) и H₂O (1,35 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч в 20 мл герметично закрытой пробирке в атмосфере N₂. Смесь концентрировали и разбавили H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую

фазу промывали водой (20 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, $\text{EtOAc}:\text{ДХМ}=1:3$) с получением соединения 24 (42,91 мг) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8,13$ (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 6,85-6,76 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,14-1,04 (m, 2H), 0,85-0,77 (m, 2H). ЖХМС $R_{\text{t}}=1,21$ мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 335,1, найдено 334,9.

Пример 25. Синтез соединения 25



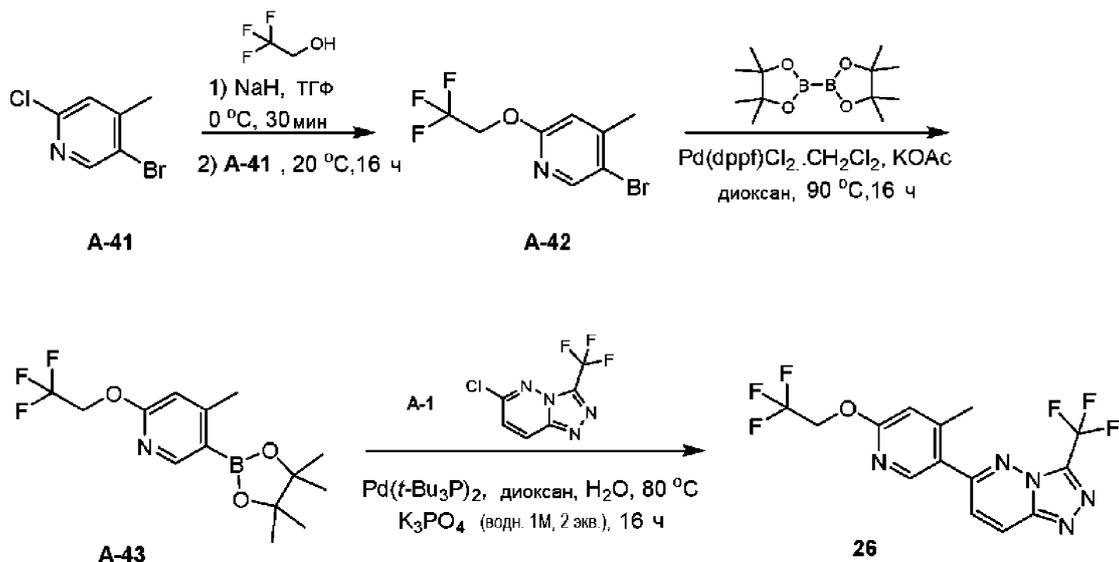
Синтез А-38. К смеси А-37 (2,14 мл, 13,10 ммоль) в ТГФ (80 мл) по каплям прибавили MeMgBr (3 М, 26,20 мл, 6,00 экв.) при $-30\text{ }^\circ\text{C}$. Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при $25\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили насыщ. раствором NH_4Cl (200 мл), экстрагировали EtOAc (2 00 мл×2), и объединенные органические слои промывали H_2O (200 мл×2), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением А-38 (2,80 г, сырой) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц DMCO-d_6) $\delta_{\text{H}}=7,50$ -7,44 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 2H), 5,10 (s, 1H), 1,40 (s, 6H).

Синтез А-39. К смеси А-38 (2,80 г, 13,02 ммоль) в ТГФ (30 мл) прибавили NaH (1,04 г, 26,04 ммоль, 60% чистота) и CH_3I (1,62 мл, 26,04 ммоль) при $0\text{ }^\circ\text{C}$ и смесь перемешивали при $25\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 16 ч. Смесь погасили насыщенным раствором NH_4Cl (50 мл), экстрагировали EtOAc (100 мл×2), и объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением А-39 (2,70 г, 11,78 ммоль) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=7,47$ (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,51 (s, 6H).

Синтез А-40. Смесь А-39 (1,30 г, 5,67 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (4,32 г, 17,01 ммоль), $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (695,06 мг, 850,50 мкмоль) и KOAc (1,11 г, 11,34 ммоль) в диоксане (70 мл) перемешивали при $90\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавили EtOAc (100 мл), отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (100 мл×2). Фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE) с получением А-40 (950,00 мг, 3,44 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=7,81$ (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,53 (s, 6H), 1,35 (s, 12H).

Синтез соединения 25. Смесь А-40 (372,28 мг, 1,35 ммоль), А-1 (150,00 мг, 673,98 мкмоль), $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$ (34,44 мг, 67,40 мкмоль) и K_3PO_4 (28 6,13 мг, 1,35 ммоль) в диоксане (10 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали при $80\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, PE: $\text{EtOAc}=2:1$) и препаративной ВЭЖХ (Xtimate C_{18} (150 мм×25 мм, 5 мкм); А= H_2O (0,05% NH_4OH) и В= CH_3CN ; 55-85% В за 10 мин) с получением соединения 25 (23,00 мг) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}$) $\delta_{\text{H}}=8,30$ (d, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 3,14 (s, 3H), 1,59 (s, 6H). ЖХМС $R_{\text{t}}=1,14$ мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 337,1, найдено 336,9.

Пример 26. Синтез соединения 26

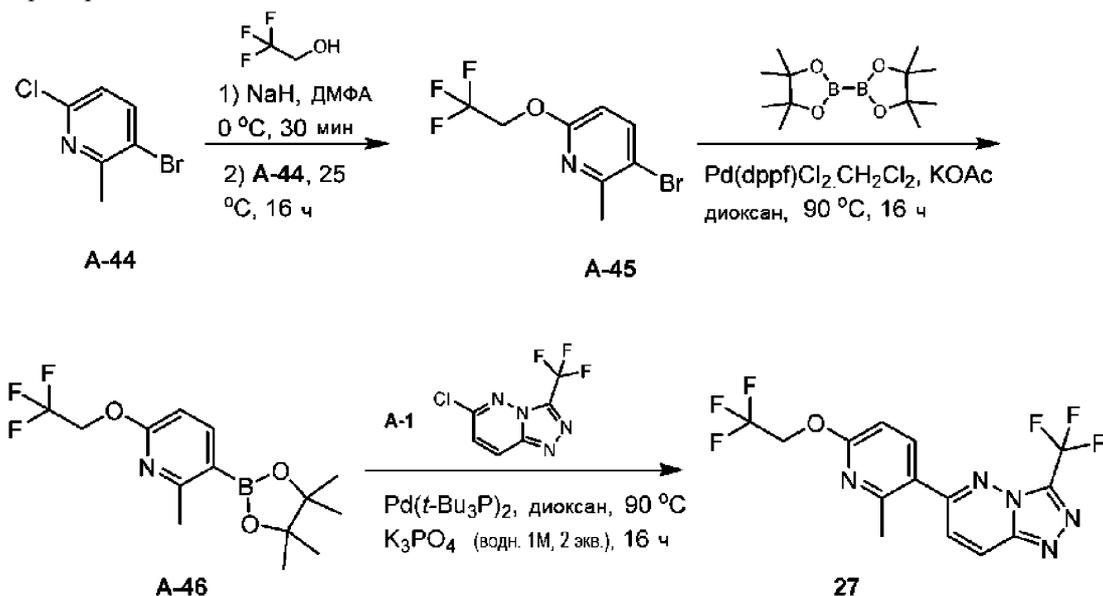


Синтез А-42. К раствору 2,2,2-трифторэтанола (522,51 мкл, 7,26 ммоль) медленно прибавили NaH (290,40 мг, 7,26 ммоль, 60% чистота) в ДМФА (20 мл) при 0°C, и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем к смеси прибавили А-40 (1,00 г, 4,84 ммоль), и смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили насыщенным раствором NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровали, и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 1%) с получением А-42 (900 мг) в виде масла. ЖХМС R_t=0,89 мин, используя метод В, МС ИЭР рассчит. для C₈H₈BrF₃NO [M+H]⁺ 272,0, найдено 271,9.

Синтез А-42. Смесь А-42 (900 мг, 3,33 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,27 г, 5,00 ммоль), KOAc (654,15 мг, 6,67 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (544,33 мг, 666,54 мкмоль) в диоксане (20 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавили H₂O (20 мл×3) и экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 1%) с получением А-43 (600 мг, 1,52 ммоль) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,44 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,78 (q, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,34 (s, 12H). ЖХМС R_t=0,98 мин, используя метод В, МС ИЭР рассчит. для C₁₄H₂₀BF₃NO₃ [M+H]⁺ 318,1, найдено 318,4.

Синтез соединения 26. Смесь А-43 (320,59 мг, 1,01 ммоль), А-1 (150,00 мг, 673,98 мкмоль), Pd(t-Bu₃P)₂ (51,67 мг, 101,10 мкмоль) и K₃PO₄ (286,13 мг, 1,35 ммоль) в диоксане (8 мл) и H₂O (1 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали и очищали препаративной ТСХ (силикагель, EtOAc:ДХМ=1:3) и препаративной ВЭЖХ (Kromasil (150 мм×25 мм, 10 мкм) А=H₂O (0,05% NH₄OH) и В=CH₃CN; 50-60% В за 8 мин) с получением соединения 26 (24,13 мг, 63,43 мкмоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,36-8,30 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,85 (q, 2H), 2,53 (s, 3H). ЖХМС R_t=0,84 мин, используя метод В, МС ИЭР рассчит. для C₁₄H₁₀F₆N₅O [M+H]⁺ 378,1, найдено 378,1.

Пример 27. Синтез соединения 27

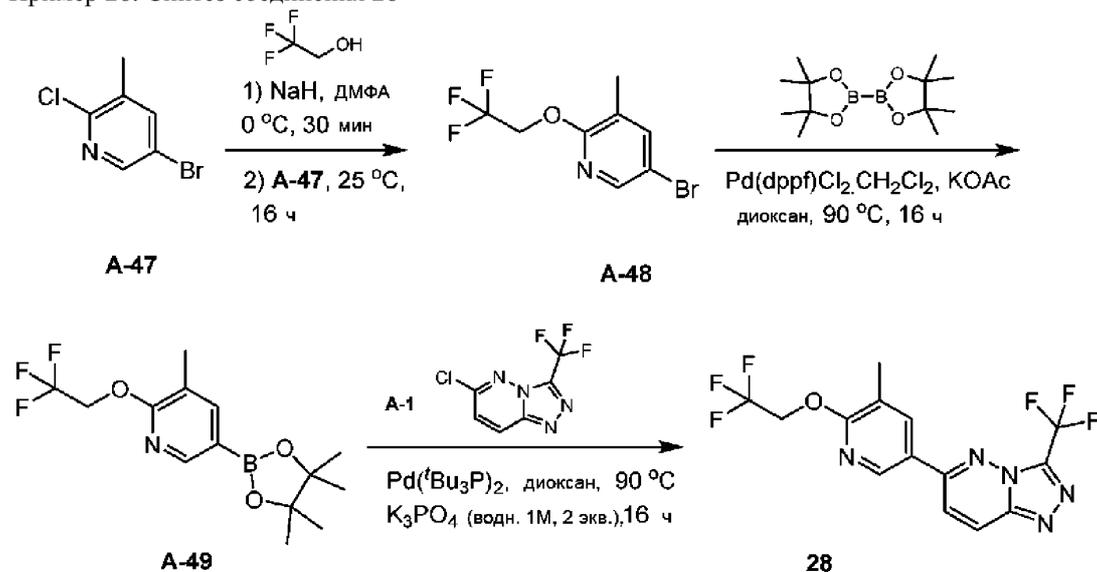


Синтез А-45. К смеси NaH (387,20 мг, 9,68 ммоль, 60% чистота) в ДМФА (20 мл) прибавили 2,2,2-трифторэтанол (731,52 мкл, 10,16 ммоль) в атмосфере N₂ при 0 °С и смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. Затем прибавили 3-бром-6-хлор-2-метил-пиридин (1,00 г, 4,84 ммоль), и смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Смесь погасили NH₄Cl (80 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE) с получением А-45 (500,00 мг, 1,85 ммоль) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=7,70 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 4,74 (q, 2H), 2,55 (s, 3H).

Синтез А-46. А-45 (200,00 мг, 740,60 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (564,20 мг, 2,22 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (60,48 мг, 74,06 мкмоль) и KOAc (145,36 мг, 1,48 ммоль) в диоксане (5 мл) перемешивали в атмосфере N₂ при 90 °С в течение 16 ч. Смесь охладил до комнатной температуры, разбавили EtOAc (10 мл), отфильтровали через силикагель, элюировали EtOAc (10 мл) и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc=50:1) с получением А-46 (200,00 мг) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц CDCl₃) δ_H=7,97 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 4,80 (q, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

Синтез соединения 27. Смесь А-46 (170,98 мг, 539,18 мкмоль), А-1 (100,00 мг, 449,32 мкмоль), K₃PO₄ (190,75 мг, 898,64 мкмоль) и Pd(t-Bu₃P)₂ (45,92 мг, 89,86 мкмоль) в диоксане (6 мл) и H₂O (1 мл) перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. Смесь охладил до комнатной температуры, разбавили EtOAc (20 мл), фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Ximate C₁₈ (150 мм×25 мм, 5 мкм); А=H₂O (0,05% NH₄OH) и В=CH₃CN; 46-76% В за 10 мин) с получением соединения 27 (53,15 мг, 138,45 мкмоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,31 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,87 (q, 2H), 2,64 (s, 3H). ЖХМС R_t=3,42 мин за using Method C, MS ИЭР рассчит. для C₁₄H₁₀F₆N₅O [M+H]⁺ 378,1, найдено 377,9.

Пример 28. Синтез соединения 28

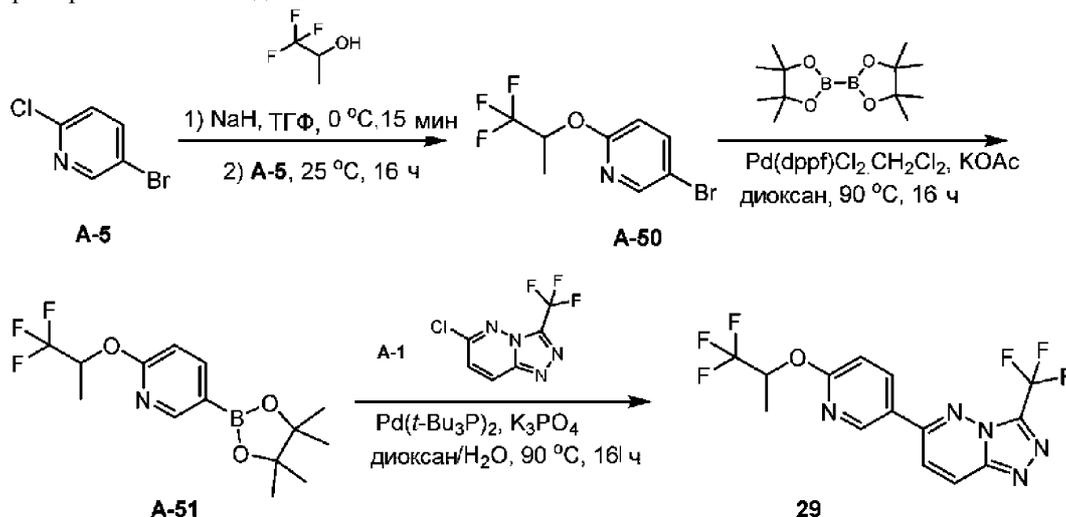


Синтез А-48. К смеси NaH (387,47 мг, 9,69 ммоль, 60% чистота) в ДМФА (20 мл) прибавили 2,2,2-трифторэтанол (732,02 мкл, 10,17 ммоль) в атмосфере N₂ при 0 °С и смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. Затем прибавили А-4 7 (1,00 г, 4,84 ммоль) и желтую смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Смесь погасили NH₄Cl (80 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE) с получением А-48 (480,00 мг) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,02 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 4,73 (q, 2H), 2,23 (s, 3H).

Синтез А-49. Смесь А-48 (200,00 мг, 740,60 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (564,20 мг, 2,22 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (60,48 мг, 74,06 мкмоль) и KOAc (72,68 мг, 740,60 мкмоль) в диоксане (5 мл) перемешивали в атмосфере N₂ при 90 °С в течение 16 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, разбавили EtOAc (10 мл), отфильтровали через силикагель, элюировали EtOAc (10 мл) и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc=50:1) с получением А-49 (180,00 мг) в виде масла. ЖХМС R_f=1,00 мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для C₁₄H₂₀BF₃NO₃ [M+H]⁺ 318,1, найдено 318,1.

Синтез соединения 28. Смесь А-49 (170,98 мг, 539,18 мкмоль), А-1 (100,00 мг, 449,32 мкмоль), K₃PO₄ (190,75 мг, 898,64 мкмоль) и Pd(t-Bu₃P)₂ (45,92 мг, 89,86 мкмоль) в диоксане (6 мл) и H₂O (1 мл) перемешивали в атмосфере N₂ при 90 °С в течение 16 ч МС. Смесь охладили до комнатной температуры, разбавили EtOAc (20 мл), фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xtimate C₁₈ (150 мм×25 мм, 5 мкм); А=H₂O (0,05% NH₄OH) и В=CH₃CN; 46-76% В за 10 мин с получением соединения 28 (31,40 мг) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц CDCl₃) δ_H=8,62 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 4,88 (q, 2H), 2,39 (s, 3H). ЖХМС R_f=3,52 мин, используя методе, МС ИЭР расчит. для C₁₄H₁₀F₆N₅O [M+H]⁺ 378,1, найдено 377,9.

Пример 29. Синтез соединения 29

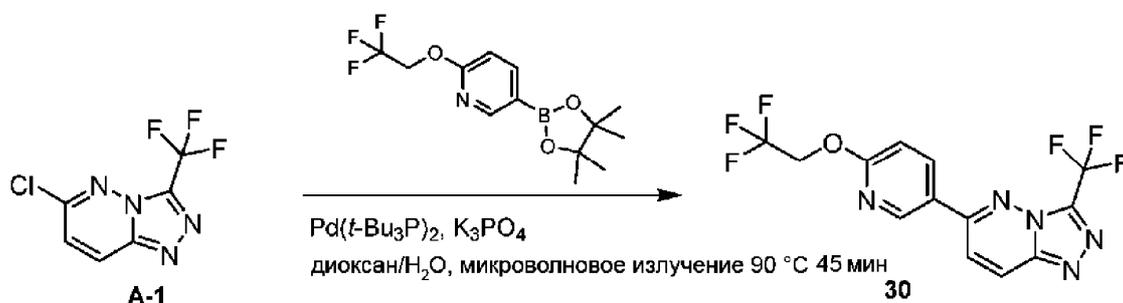


Синтез А-50. К смеси 1,1,1-трифторпропан-2-ола (1,19 г, 10,40 ммоль, 941,53 мкл) в ДМФА (20 мл) прибавили NaH (415,71 мг, 10,40 ммоль, 60% чистота) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, и затем А-5 (1,00 г, 5,20 ммоль, 1,00 экв.) прибавили при 0°C. Реакционную смесь оставили нагреваться до 25°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь погасили насыщ. раствором NH₄Cl (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл×2). Объединенные органические слои промывали H₂O (100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 1%) с получением А-50 (1,00 г, 3,67 ммоль) в виде масла. ЖХМС R_t=0,94 мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для C₈H₈BrF₃NO [M+H]⁺ 270,0, найдено 269,9.

Синтез А-51. Смесь А-50 (500,00 мг, 1,85 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,41 г, 5,55 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (151,08 мг, 185,00 мкмоль) и KOAc (363,12 мг, 3,70 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 1%) с получением А-51 (400,00 мг) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,51 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,87 (td, 1H), 1,49 (d, 3H), 1,34 (s, 12H).

Синтез соединения 29. Смесь А-51 (320,59 мг, 1,01 ммоль), А-1 (150,00 мг, 673,98 мкмоль), Pd(t-Bu₃P)₂ (34,44 мг, 67,40 мкмоль) и K₃PO₄ (286,13 мг, 1,35 ммоль) в диоксане (10 мл) и H₂O (1 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Ximate C₁₈ (150 мм×25 мм, 5 мкм); А=H₂O (0,05% NH₄OH) и В=CH₃CN; 45-75% В за 10 мин) с получением соединения 29 (72,61 мг, 192,48 мкмоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,79 (d, 1H), 8,34 (dt, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,90 (td, 1H), 1,56 (d, 3H). ЖХМС R_t=1,21 мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для C₁₄H₁₀F₆N₅O [M+H]⁺ 378,1, найдено 377,9.

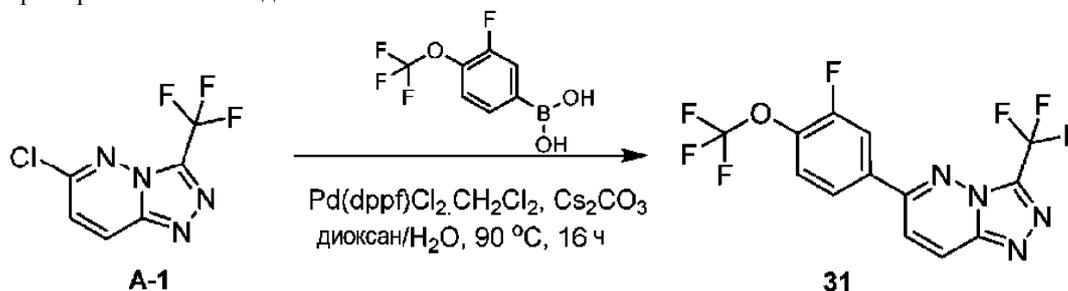
Пример 30. Синтез соединения 30



Смесь А-1 (150,00 мг, 673,98 мкмоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридина (204,27 мг, 673,98 мкмоль), K₃PO₄ (286,13 мг, 1,35 ммоль), и Pd(t-Bu₃P)₂ (34,44 мг, 67,40 мкмоль) в диоксане (3 мл) и H₂O (1 мл) перемешивали при 90°C в микроволновом реакторе в течение 45 мин. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавили EtOAc (10 мл), отфильтровали через целит и элюировали EtOAc (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в

ДХМ=20% до 40%, до 60%) и затирали из $i\text{-Pr}_2\text{O}$ (3 мл) с получением соединения 30 (33,50 мг) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8,80$ (d, 1H), 8,40-8,31 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,88 (q, 2H). ЖХМС $R_{\text{t}}=0,84$ мин, используя метод В, МС ИЭР рассчит. для $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364,1, найдено 364,0.

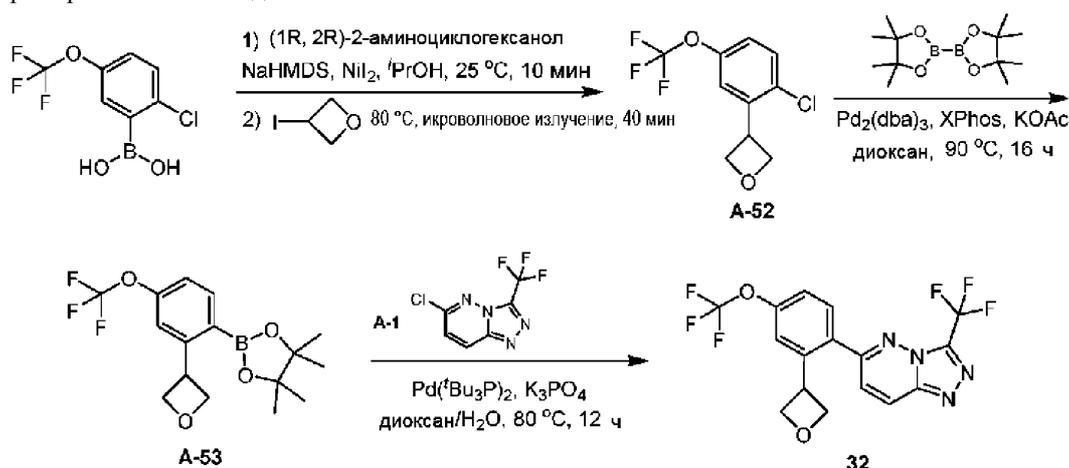
Пример 31. Синтез соединения 31



Смесь А-1 (150,00 мг, 673,98 мкмоль), [3-фтор-4-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (181,10 мг, 808,78 мкмоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (82,56 мг, 101,10 мкмоль) и Cs_2CO_3 (439,19 мг, 1,35 ммоль) в диоксане (3 мл) и H_2O (300 мкл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, разбавили EtOAc (30 мл), отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (10 мл). Фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xtimate C_{18} (150 мм×25 мм, 5 мкм); $\text{A}=\text{H}_2\text{O}$ (0,05% NH_4OH) и $\text{B}=\text{CH}_3\text{CN}$; 46-76% В за 10 мин) с получением соединения 31 (35,50 мг) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8,37$ (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,87-7,82 (m, 1H), 7,74

(d, 1H), 7,54 (t, 1H). ЖХМС $\delta=1,21$ мин, используя метод А, МС ИЭР рассчит. для $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{F}_7\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367,0, найдено 366,9.

Пример 32. Синтез соединения 32



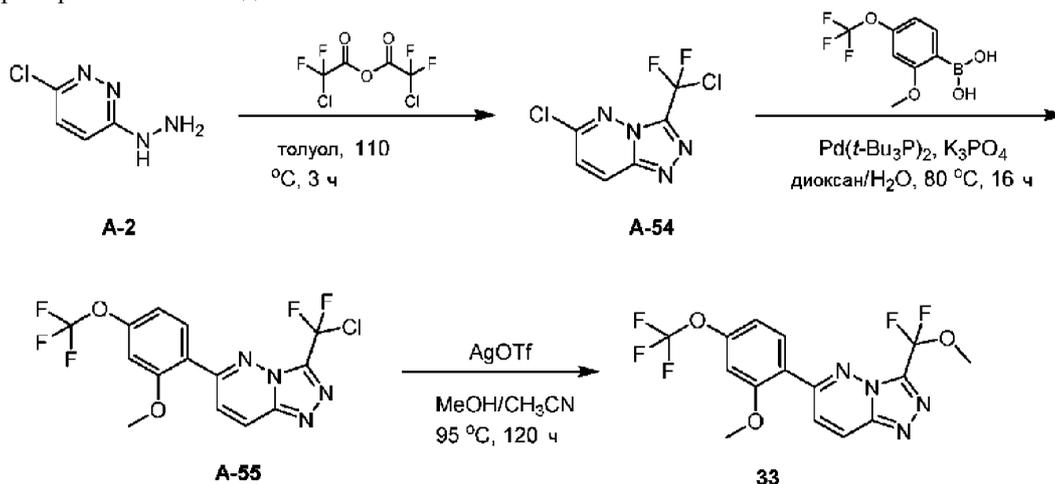
Синтез А-52. К смеси [2-хлор-5-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (4,81 г, 20,00 ммоль), NiI_2 (312,53 мг, 1,00 ммоль) и (1R,2R)-2-аминоциклогексанола (115,18 мг, 1,00 ммоль) в $i\text{-PrOH}$ (20 мл) прибавили NaHMDS (1M, 20,00 мл) в атмосфере N_2 , затем смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Прибавили раствор 3-иодоксетана (1,84 г, 10,00 ммоль) в $i\text{-PrOH}$ (1 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 40 мин в микроволновом реакторе. После охлаждения до комнатной температуры, смесь погасили насыщенным раствором NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую фазу затем промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE =от 0% до 2,5%, до 5%) с получением А-52 (820,00 мг) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=7,39$ (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 5,13-5,06 (m, 2H), 4,84-4,77 (m, 2H), 4,67-4,57 (m, 1H).

Синтез А-53. Смесь А-52 (800,00 мг, 3,17 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2,41 г, 9,51 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (290,28 мг, 317,00 мкмоль), XPhos (377,80 мг, 792,50 мкмоль) и KOAc (622,21 мг, 6,34 ммоль) в диоксане (30 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали с остатком, который был растворен в H_2O (30 мл), и экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали, и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE =от 0% до 2%, до 3%) с получением А-53 (500 мг, сырой) в виде масла. Сырой про-

дукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез соединения 32. Смесь А-53 (500,00 мг, 1,45 ммоль), А-1 (70,00 мг, 314,52 мкмоль), Pd(*t*-Bu₃P)₂ (24,11 мг, 47,18 мкмоль) и K₃PO₄ (133,53 мг, 629,04 мкмоль) в диоксане (6 мл) и H₂O (600 мкл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч в 20 мл герметично закрытой пробирке в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали и остаток разбавили H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (15 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, EtOAc:PE=1:1) с получением соединения 32 (25,11 мг) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,36 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 5,00-4,94 (m, 2H), 4,72-4,66 (m, 2H), 4,65-4,56 (m, 1H). ЖХМС R_t=1,14 мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для C₁₆H₁₁F₆N₄O₂ [M+H]⁺ 405,1, найдено 405,2

Пример 33. Синтез соединения 33

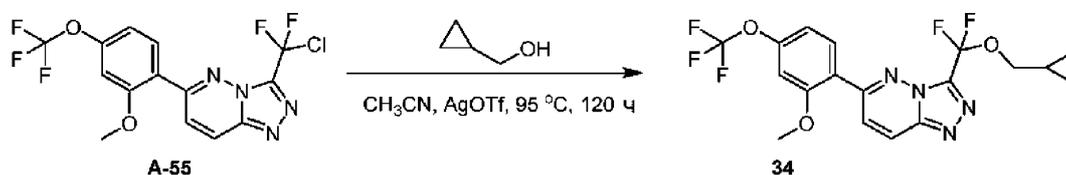


Синтез А-54. Смесь А-2 (3,00 г, 20,75 ммоль) и (2-хлор-2,2-дифтор-ацетил)-2-хлор-2,2-дифтор-ацетата (5,55 г, 22,83 ммоль) в толуоле (30 мл) перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали, растворили в насыщ. растворе NaHCO₃ (50 мл), и экстрагировали EtOAc (150 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением А-54 (3,60 г, 15,06 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,22 (d, 1H), 7,35 (d, 1H). ЖХМС R_t=0,69 мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для C₆H₃Cl₂F₂N₄ [M+H]⁺ 239,0, найдено 238,9.

Синтез А-55. Смесь А-54 (400,00 мг, 1,67 ммоль), [2-метокси-4-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (394,04 мг, 1,67 ммоль), Pd(*t*-Bu₃P)₂ (128,02 мг, 250,50 мкмоль) и K₃PO₄ (708,98 мг, 3,34 ммоль) в диоксане (14 мл) и H₂O (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали, разбавили H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (30 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровали, и концентрировали, и сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=20% до 40%, до 60%) с получением А-55 (400,00 мг) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц CDCl₃) δ_H=8,19 (d, 1H), 7,87-7,78 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,95 (s, 3H).

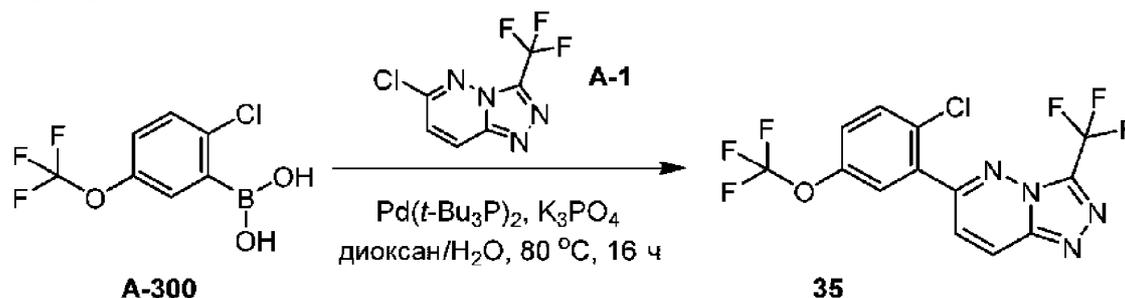
Синтез соединения 33. К смеси А-55 (120,00 мг, 304,04 мкмоль) в MeOH (3 мл) и CH₃CN (4 мл) прибавили AgOTf (390,61 мг, 1,52 ммоль), и смесь перемешивали при 95°C в течение 120 ч. Затем смесь разбавили H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, EtOAc:PE=1:2), затирали с *i*-Pr₂O (1 мл), и сушили с получением соединения 33 (18,04 мг) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц CDCl₃) δ_H=8,14 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H). ЖХМС R_t=1,16 мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для C₁₅H₁₂F₅N₄O₃ [M+H]⁺ 391,1, найдено 391,0.

Пример 34. Синтез соединения 34



К смеси А-55 (120,00 мг, 304,04 мкмоль) и циклопропилметанола (1,93 мл, 24,32 ммоль) в CH_3CN (4 мл) прибавили AgOTf (390,61 мг, 1,52 ммоль), и смесь перемешивали при 95°C в течение 120 ч. Смесь разбавили H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл \times 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, $\text{EtOAc}:\text{PE}=1:2$) и препаративной ВЭЖХ (Kromasil (150 мм \times 25 мм, 10 мкм) $\text{A}=\text{H}_2\text{O}$ (0,05% NH_4OH) и $\text{B}=\text{CH}_3\text{CN}$; 48-78% B за 8 мин) с получением соединения 34 (3,52 мг) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц DMCO-d_6) $\delta_{\text{H}}=8,51$ (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 3,97 (d, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,21-1,12 (m, 1H), 0,59-0,52 (m, 2H), 0,36-0,29 (m, 2H). ЖХМС $R_t=1,24$ мин, используя метод А, МС ИЭР рассчит. для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431,1, найдено 430,9.

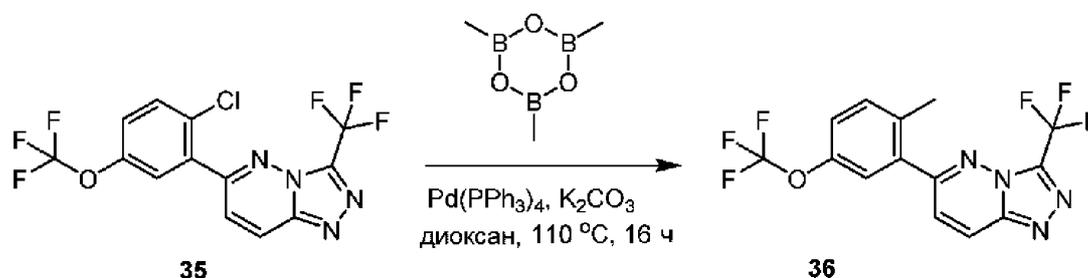
Пример 35. Синтез соединения 35



Смесь А-1 (1,00 г, 4,49 ммоль), [2-хлор-5-(трифторметокси)фенил]-бороновой кислоты (1,19 г, 4,94 ммоль), $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$ (344,44 мг, 673,50 мкмоль) и K_3PO_4 (1,91 г, 8,98 ммоль) в диоксане (30 мл) и H_2O (4 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Смесь разбавили H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали, концентрировали, и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE от 5% до 10%, до 15%) с получением неочищенного продукта, который затирали с PE (10 мл) и сушили с получением соединения 35 (1,09 г) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8,32$ (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H).

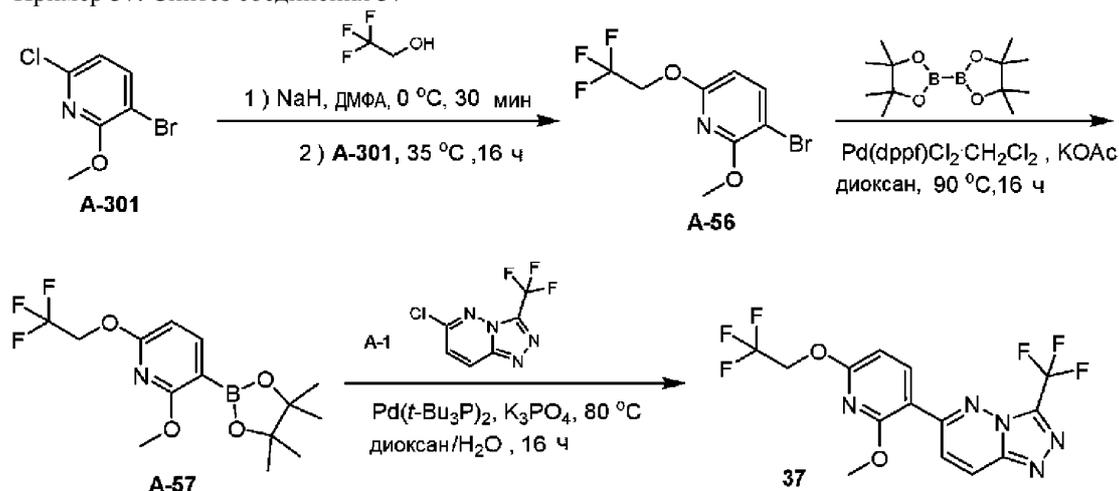
ЖХМС $R_t=1,19$ мин, используя метод А, МС ИЭР рассчит. для $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{ClF}_6\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 383,0, найдено 382,8.

Пример 36. Синтез соединения 36



Смесь соединения 35 (50,00 мг, 130,67 мкмоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (49,21 мг, 392,01 мкмоль), K_2CO_3 (27,09 мг, 196,01 мкмоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (15,10 мг, 13,07 мкмоль) в диоксане (3 мл) перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, разбавили EtOAc (10 мл), отфильтровали с силикагелем, и элюировали EtOAc (5 мл), концентрировали, и очищали препаративной ВЭЖХ (Xtimate C_{18} (150 мм \times 25 мм, 5 мкм); $\text{A}=\text{H}_2\text{O}$ (0,05% NH_4OH) и $\text{B}=\text{CH}_3\text{CN}$; 45-75% B за 10 мин) с получением соединения 36 (33,50 мг) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8,34$ (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 2,48 (s, 3H). ЖХМС $R_t=1,19$ мин, используя метод А, МС ИЭР рассчит. для $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363,1, найдено 362,8

Пример 37. Синтез соединения 37

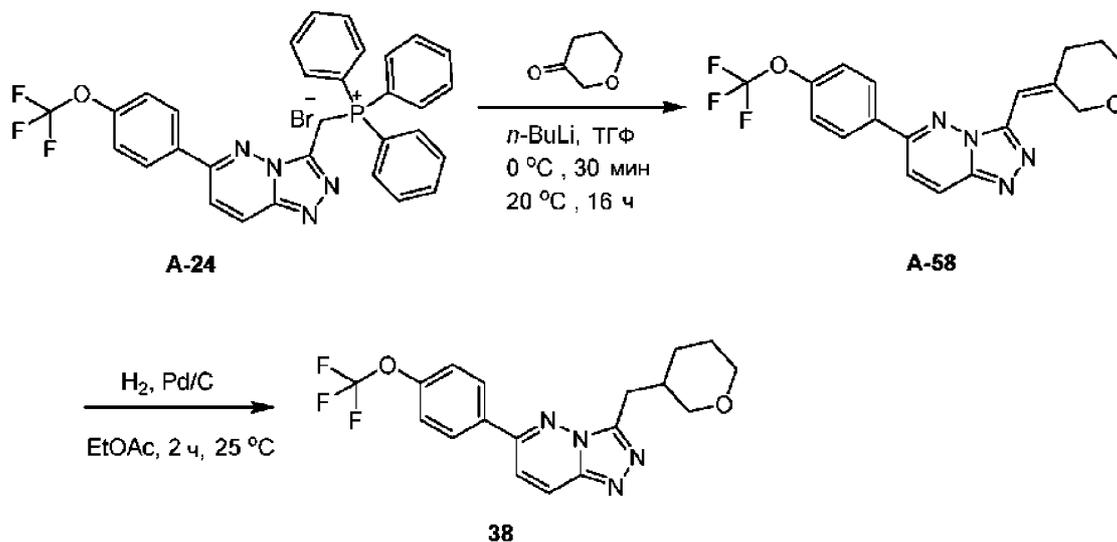


Синтез A-56. К раствору 2,2,2-трифторэтанола (971,22 мкл, 13,49 ммоль) в ДМФА (20 мл) порциями прибавили NaH (540,00 мг, 13,50 ммоль, 60% чистота) при 0°C , и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем прибавили 3-бром-6-хлор-2-метокси-пиридин (700,00 мг, 3,15 ммоль), и смесь перемешивали при 35°C в течение 16 ч. Смесь погасили насыщенным раствором NH_4Cl (60 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE) с получением A-56 (600,00 мг) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=7,73$ (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 4,73 (q, 2H), 3,99 (s, 3H).

Синтез A-57. Смесь A-56 (500,00 мг, 1,75 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,33 г, 5,25 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (285,82 мг, 350,00 ммоль) и KOAc (343,49 мг, 3,50 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Смесь затем концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 2%) с получением A-57 в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=7,97$ (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 4,82-4,73 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

Синтез соединения 37. Смесь A-57 (299,35 мг, 898,64 мкмоль), A-1 (100,00 мг, 449,32 мкмоль), K_3PO_4 (190,75 мг, 898,64 мкмоль) и $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (45,92 мг, 89,86 мкмоль) в диоксане (10 мл) и H_2O (900 мкл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь затем концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (Kromasil (150 мм \times 25 мм, 10 мкм) A= H_2O (0,05% NH_4OH) и B= CH_3CN ; 53-63% B за 8 мин) с получением соединения 37 (53,76 мг) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8,27$ -8,18 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,85 (q, 2H), 4,08 (s, 3H). ЖХМС $R_t=0,91$ мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394,1, найдено 394,1.

Пример 38. Синтез соединения 38

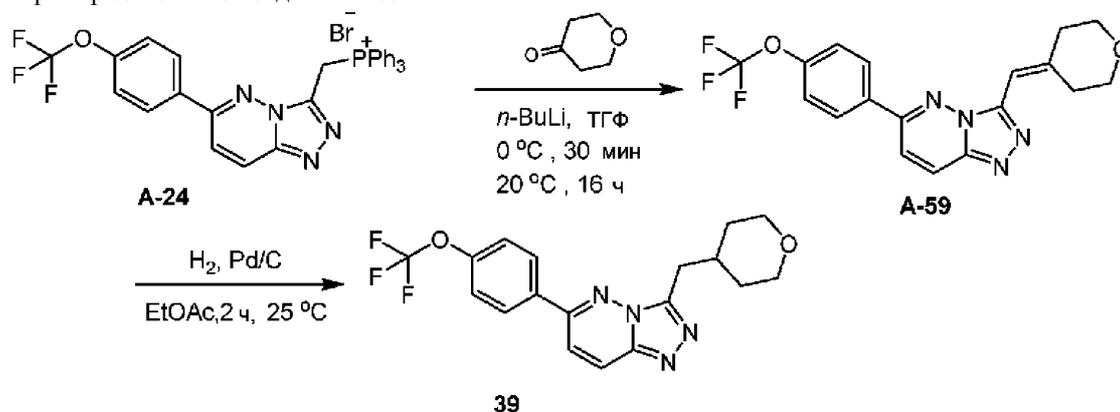


Синтез A-58. К смеси A-24 (500,00 мг, 786,89 мкмоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C в атмосфере N_2 прибавили $n\text{-BuLi}$ (2,5 М, 377,71 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем прибавили тетрагидропиран-3-он (196,96 мг, 1,97 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь погасили NH_4Cl (50 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл \times 2). Объединенную органическую фазу

промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле ($\text{EtOAc}:\text{PE}=2:1$) с получением A-58 (100,00 мг) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8,20$ (dd, 1H), 8,08-8,04 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,42 (d, 2H), 6,74 (d, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,95-3,83 (m, 2H), 3,33 (t, 1H), 2,70 (t, 1H), 1,97-1,86 (m, 2H).

Синтез соединения 38. Смесь A-58 (100,00 мг, 265,72 мкмоль) и Pd/C (80,00 мг) в EtOAc (20 мл) дегазировали в атмосфере N_2 , и наполнили H_2 . Смесь перемешивали под давления H_2 из баллона (15 фунтов на кв. дюйм) при 25°C в течение 2 ч. Смесь разбавили EtOAc (10 мл), отфильтровали с силикагелем, элюировали EtOAc (5 мл) и концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xtimate C_{18} (150 мм×25 мм, 5 мкм); A= H_2O (0,05% NH_4OH) и B= CH_3CN ; 40-70% B за 10 мин с получением соединения 38 (42,50 мг, 110,71 мкмоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8,21$ -8,16 (m, 1H), 8,06-8,02 (m, 2H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,42 (d, 2H), 3,97 (dd, 1H), 3,87 (td, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,40-3,27 (m, 1H), 3,20 (d, 2H), 2,41 (tdd, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,74-1,59 (m, 2H), 1,49-1,37 (m, 1H). ЖХМС $R_{\text{f}}=1,12$ мин, используя метод A, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379,1, найдено 378,9.

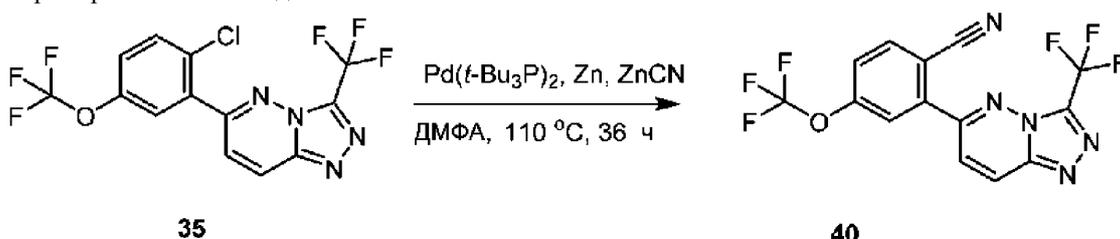
Пример 39. Синтез соединения 39



Синтез A-59. К смеси A-24 (500,00 мг, 786,89 мкмоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C в атмосфере N_2 прибавили $n\text{-BuLi}$ (2,5 М, 377,71 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, и затем прибавили тетрагидропиран-4-он (180,70 мкл, 1,97 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь погасили насыщ. раствором NH_4Cl (30 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл×2), и объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc) с получением A-59 (100,00 мг) в виде твердого вещества. ЖХМС $R_{\text{f}}=0,82$ мин, используя метод B, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377,1, найдено 377,0.

Синтез соединения 39. Смесь A-59 (100,00 мг, 265,72 мкмоль, 1,00 экв.) и Pd/C (50,00 мг) в EtOAc (20,00 мл) дегазировали в атмосфере N_2 и наполнили H_2 . Смесь перемешивали под давления H_2 из баллона (15 фунтов на кв. дюйм) при 25°C в течение 2 ч. Смесь разбавили EtOAc (10 мл), отфильтровали с силикагелем, элюировали EtOAc (5 мл), и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc) и препаративной ТСХ (силикагель, EtOAc) с получением соединения 39 (7,80 мг) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8,19$ (d, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,42 (br d, 2H), 3,99 (dd, 2H), 3,47-3,37 (m, 2H), 3,25 (d, 2H), 2,43-2,29 (m, 1H), 1,73 (br d, 2H), 1,58-1,49 (m, 2H). ЖХМС $R_{\text{f}}=1,12$ мин, используя метод A, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379,1, найдено 378,9.

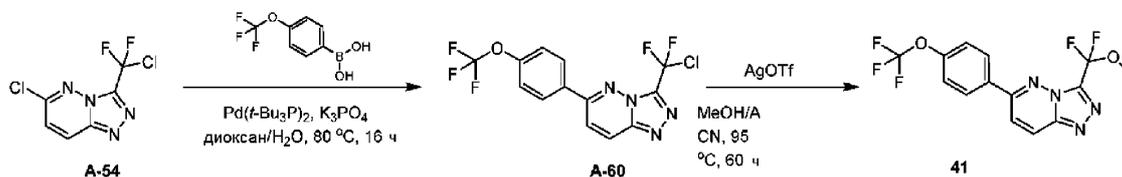
Пример 40. Синтез соединения 40



Смесь соединения 35 (500,00 мг, 1,31 ммоль), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (461,46 мг, 3,93 ммоль), Zn (8,57 мг, 131,00 мкмоль) и $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (133,90 мг, 262,00 мкмоль) в ДМФА (20 мл) перемешивали при 110°C в течение 36 ч в 20 мл герметично закрытой пробирке в атмосфере N_2 . Смесь разбавили H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (40 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрирова-

ли с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xtimate C₁₈ (150 мм×25 мм, 5 мкм); A=H₂O (0,05% NH₄OH) и B=CH₃CN; 40-70% B за 10 мин с получением соединения 40 (24,90 мг) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,46 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H). ЖХМС R_f=1,25 мин, используя метод А, МС ИЭР рассчит. для C₁₄H₆F₆N₅O [M+H]⁺ 373,0, найдено 374,0.

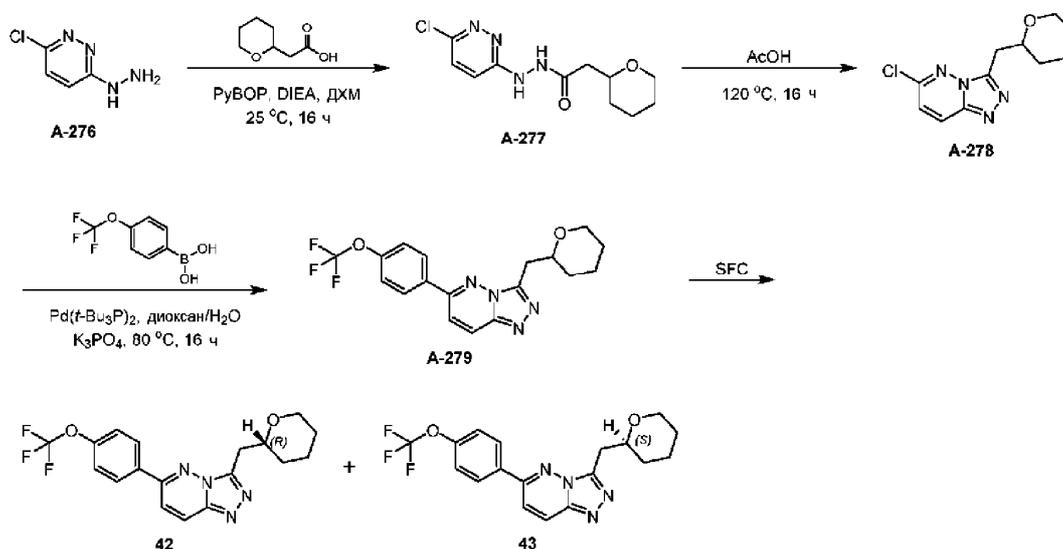
Пример 41. Синтез соединения 41



Синтез А-60. Смесь А-54 (1,00 г, 4,18 ммоль), [4-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (1,03 г, 5,02 ммоль), Pd(t-Bu₃P)₂ (213,62 мг, 418,00 мкмоль) и K₃PO₄ (1,77 г, 8,36 ммоль) в диоксане (20 мл) и H₂O (2 мл) перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. Смесь затем концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 10% до 50%, до 100%) с получением А-59 (1,20 г, 2,52 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц CDCl₃) δ_H=8,33 (d, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,44 (d, 2H). ЖХМС R_f=0,88 мин, используя метод В, МС ИЭР рассчит. для C₁₃H₇ClF₅N₄O [M+H]⁺ 365,0, найдено 365,0.

Синтез соединения 41. К смеси А-59 (50,00 мг, 137,11 мкмоль) в MeOH (1 мл) и CH₃CN (1 мл) прибавили AgOTf (176,15 мг, 685,55 мкмоль), и смесь перемешивали при 95 °С в течение 60 ч. Затем смесь разбавили H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, EtOAc:PE=1:1) с получением соединения 41 (6,42 мг) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,28 (d, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 3,93 (s, 3H). ЖХМС R_f=1,14 мин, используя метод А, МС ИЭР рассчит. для C₁₄H₁₀F₅N₄O₂ [M+H]⁺ 361,1, найдено 360,9

Пример 42. Синтез соединений 42 и 43



К смеси 2-тетрагидропиран-2-илуксусной кислоты (498,65 мг, 3,46 ммоль) и (6-хлорпиридазин-3-ил)гидразина (500 мг, 3,46 ммоль) в ДХМ (20 мл) прибавили PyBOP (2,70 г, 5,19 ммоль) и DIPEA (1,81 мл, 10,38 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили насыщ. раствором NH₄Cl (20 мл), и смесь экстрагировали ДХМ (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта (2800 мг, 7,83 ммоль, сырой) в виде твердого вещества. ЖХМС R_f=0,67 мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, чистота 75,67%, МС ИЭР рассчит. для C₁₁H₁₆ClN₄O₂ [M+H]⁺ 271,1, найдено 271,0.

Смесь N'-(6-хлорпиридазин-3-ил)-2-тетрагидропиран-2-ил-ацетогидразида (2,80 г, 10,34 ммоль) в уксусной кислоте (8 мл) перемешивали при 120 °С в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали, остаток разбавили EtOAc (20 мл), нейтрализовали насыщ. раствором NaHCO₃ до pH 9, и экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Затем объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением

сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 50% до 70% до 100%) с получением продукта (420 мг) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8,05$ (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,02-3,90 (m, 2H), 3,48-3,39 (m, 2H), 3,30-3,22 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,77-1,71 (m, 1H), 1,64-1,42 (m, 4H).

Смесь 6-хлор-3-(тетрагидропиран-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина (420 мг, 1,66 ммоль), [4-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (410,72 мг, 1,99 ммоль), $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (169,88 мг, 0,33 ммоль) и K_3PO_4 (705,71 мг, 3,32 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N_2 в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали, остаток разбавили NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл \times 2). Затем объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=70% до 100%) с получением неочищенного продукта. Затем неочищенный продукт затирили с *i*-Pr $_2$ O (10 мл) с получением указанного продукта (440 мг, выход 70%) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8,17$ (d, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 4,10-3,93 (m, 2H), 3,61-3,52 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 1H), 3,40-3,31 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,58-1,44 (m, 4H).

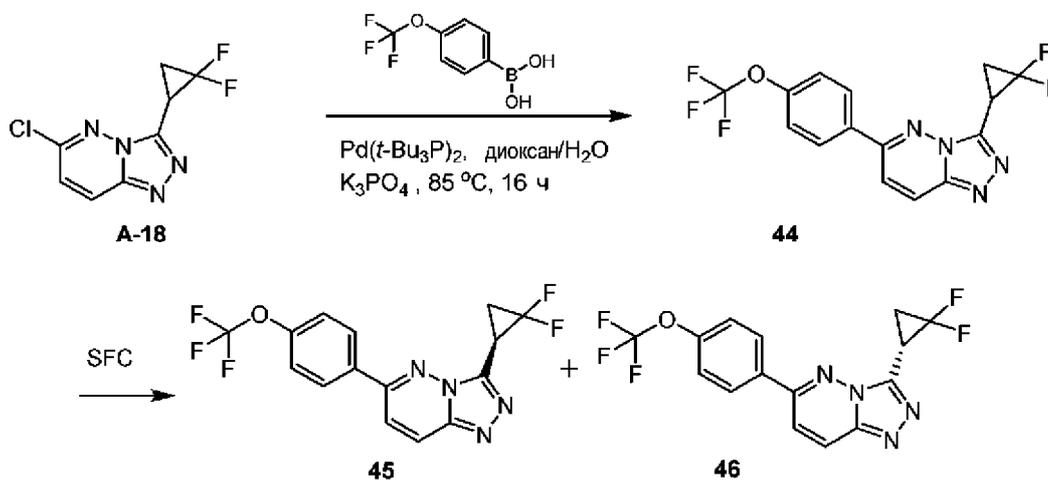
Продукт разделили с помощью SFC (C2 (250 мм \times 30 мм, 10 мкм); A= CO_2 и B=EtOH (0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$); 38°C; 60 мл/мин; 20% B; 10 мин прогона; 12 инъекций, R_t пика 1=7,2 мин, R_t пика 2=8,8 мин) с получением продукта 3-[[[(2R)-тетрагидропиран-2-ил]метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина (133,87 мг) (пик 1, $R_t=6,26$ мин в SFC) в виде твердого вещества и 3-[[[(2S)-тетрагидропиран-2-ил]метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина (135,71 мг, 0,37 ммоль (пик 2: $R_t=6,93$ мин в SFC) в виде твердого вещества.

Следует отметить: структуры всех энантимеров определены случайным образом.

Соединение 42: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) $\delta_{\text{H}}=8,37$ (d, 1H), 8,22 (d, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,82-3,73 (m, 1H), 3,40-3,23 (m, 3H), 1,80-1,64 (m, 2H), 1,51-1,31 (m, 4H). ЖХМС $R_t=1,29$ мин за 2 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379,1, найдено 379,0.

Соединение 43: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) $\delta_{\text{H}}=8,26$ (d, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,58-7,47 (m, 2H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,79-3,68 (m, 1H), 3,39-3,22 (m, 3H), 1,76-1,61 (m, 2H), 1,45-1,28 (m, 4H). ЖХМС $R_t=1,29$ мин за 2 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379,1, найдено 379,0.

Пример 43. Синтез соединений 44, 45 и 46



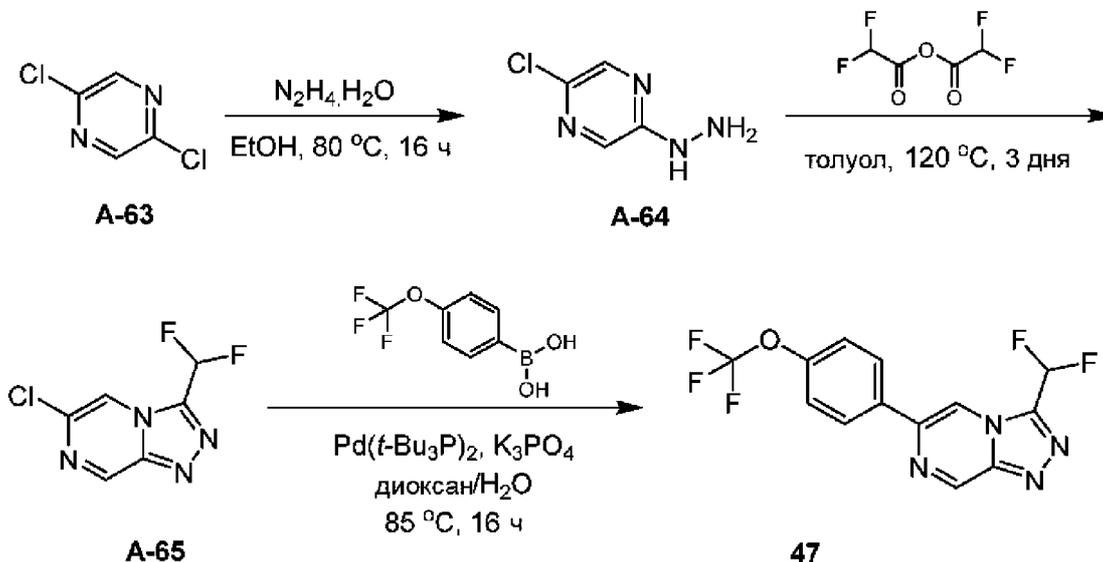
Смесь A-18 (100,00 мг, 433,65 мкмоль), [4-(трифторметокси)-фенил]бороновой кислоты (98,23 мг, 477,02 мкмоль), $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (22,16 мг, 43,37 мкмоль) и K_3PO_4 (184,10 мг, 867,30 мкмоль) в диоксане (2 мл) и H_2O (200 мкл) перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Смесь разбавили EtOAc (10 мл), отфильтровали через силикагель, элюировали EtOAc (10 мл) и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xbridge (150 мм \times 25 мм, 5 мкм); A= H_2O (0,05% NH_4HCO_3) и B= CH_3CN ; 5-65% B за 10 мин) с получением соединения 44 (25,89 мг, 72,67 мкмоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) $\delta_{\text{H}}=8,31$ (d, 1H), 8,29-8,22 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 3,62-3,46 (m, 1H), 2,58-2,41 (m, 1H), 2,37-2,25 (m, 1H). ЖХМС $R_t=1,13$ мин, используя метод А, МСИЭР расчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 357,1, найдено 356,9.

Соединение 44 очищали с помощью SFC (ChiralcelAD (250 мм \times 30 мм, 5 мкм); A= CO_2 и B=EtOH (0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$); 38°C; 50 мл/мин; 15% B за 10 мин; множество инъекций) с получением энантиомера 1, которому случайным образом определили структуру соединения 45 ($R_t=7,0$ мин) и энантиомера 2, которому случайным образом определили структуру соединения 46 ($R_t=8,2$ мин). Соединение 45 (120,64 мг)

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=8,21$ (d, 1H), 8,07 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 3,39-3,29 (m, 1H), 2,71-2,60 (m, 1H), 2,23-2,13 (m, 1H). ЖХМС $R_t=1,22$ мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 357,1, найдено 357,0.

Соединение 46 (130,7 мг) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta=8,21$ (d, 1H), 8,07 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 3,40-3,28 (m, 1H), 2,71-2,61 (m, 1H), 2,24-2,13 (m, 1H). ЖХМС $R_t=1,22$ мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 357,1, найдено 357,0.

Пример 44. Синтез соединения 47

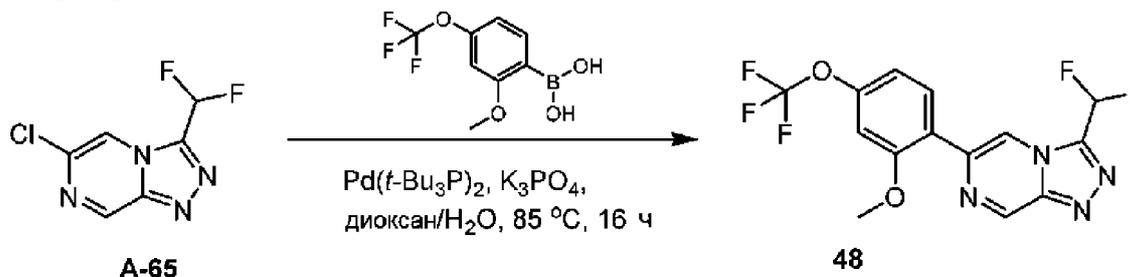


Синтез А-64. Смесь А-63 (10,00 г, 67,12 ммоль) в EtOH (80 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали с получением сырого продукта, который затирали с H_2O (20 мл) с получением А-64 (1,60 г, 11,07 ммоль) в виде твердого вещества. ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8,10-8,01$ (m, 2H), 6,03 (br s, 1H), 3,85 (br s, 2H).

Синтез А-65. Смесь А-64 (1,99 г, 11,42 ммоль) в толуоле (20 мл) перемешивали при 120°C в течение 72 ч. Смесь разбавили H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле ($\text{PE}:\text{EtOAc}$ =от 5:1 до 1:1) с получением А-65 (600,00 мг) в виде твердого вещества. ЖХМС $R_t=0,19$ мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClF}_2\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 205,0, найдено 204,8.

Синтез соединения 47. Смесь А-65 (50,00 мг, 244,43 мкмоль), [4-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (50,33 мг, 244,43 мкмоль), K_3PO_4 (103,77 мг, 488,85 мкмоль) и $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (24,98 мг, 48,89 мкмоль) в диоксане (2 мл) и H_2O (200 мкл) в атмосфере N_2 нагревали до 85°C и перемешивали в течение 16 ч. После охлаждения смесь разбавили EtOAc (10 мл), отфильтровали через слой целита и элюировали EtOAc (10 мл). Фильтрат концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xtimate C_{18} (150 мм \times 25 мм, 5 мкм); А= H_2O (0,05% NH_4OH) и В= CH_3CN ; 42-72% В за 10 мин) с получением соединения 47 (3,04 мг, 9,21 мкмоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц ДМСО- d_6) $\delta_{\text{H}}=9,69$ (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,25 (d, 2H), 7,85 (t, 1H), 7,56 (d, 2H). ЖХМС $R_t=0,82$ мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 331,1, найдено 330,9

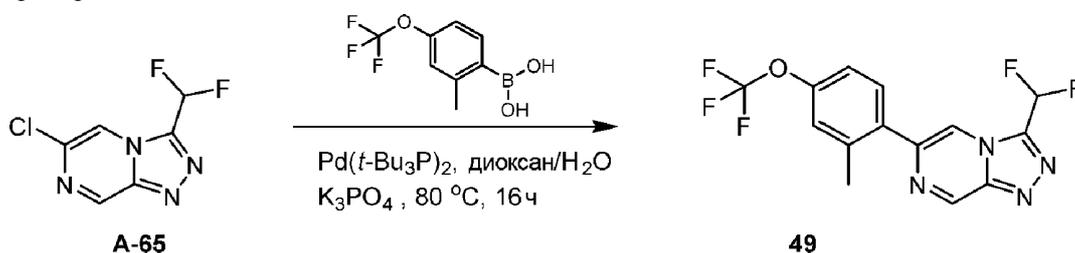
Пример 45. Синтез соединения 48



Смесь А-65 (100,00 мг, 488,85 мкмоль, 1,00 экв.), [2-метокси-4-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (115,35 мг, 488,85 мкмоль), K_3PO_4 (207,54 мг, 977,70 мкмоль) и $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (49,97 мг, 97,77 мкмоль) в диоксане (3 мл) и H_2O (300 мкл) в атмосфере N_2 нагревали до 85°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили EtOAc (10 мл), отфильтровали через слой целита и элюировали EtOAc (10 мл). Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (си-

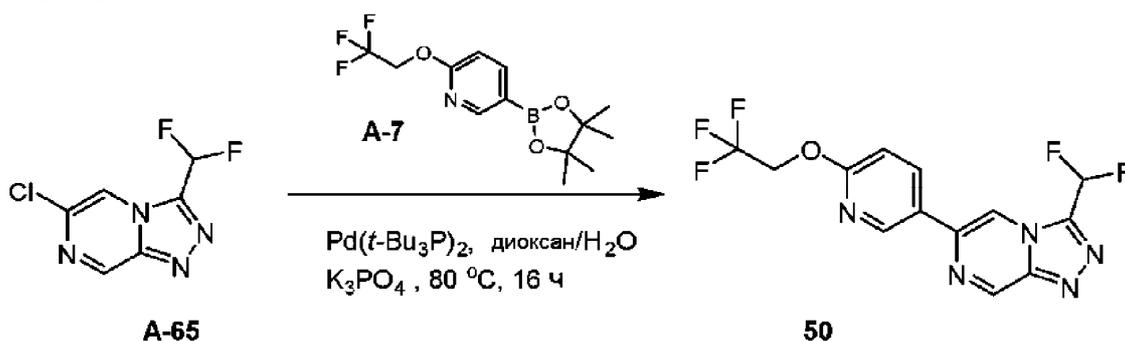
ликагель, PE:EtOAc=1:1) с получением соединения 48 (13,14 мг, 36,48 мкмоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц MeOD- d_4) $\delta_{\text{H}}=9,54$ (d, 1H), 9,18 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,15-7,07 (m, 2H), 4,04 (s, 3H). ЖХМС $R_{\text{t}}=1,16$ мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 361,1, найдено 360,9.

Пример 46. Синтез соединения 49



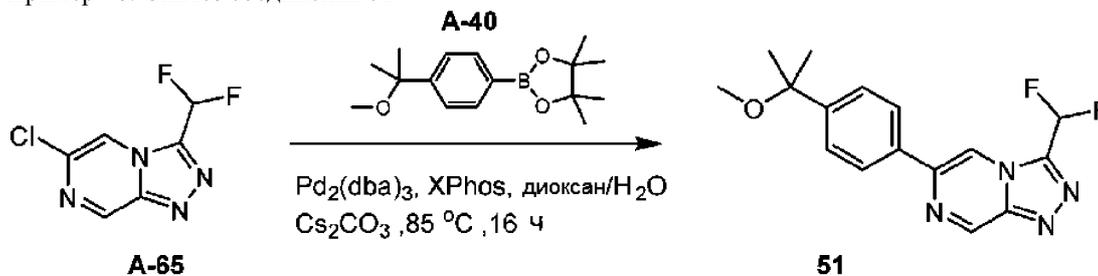
Смесь А-65 (50,00 мг, 244,42 мкмоль), [2-метил-4-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (59,14 мг, 268,86 мкмоль), K_3PO_4 (103,77 мг, 488,84 мкмоль) и $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (24,98 мг, 48,88 мкмоль) в диоксане (2 мл) и H_2O (200 мкл) перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 16 ч. Смесь разбавили EtOAc (5 мл), отфильтровали через силикагель, элюировали EtOAc (10 мл). Фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xtimate C_{18} (150 мм×25 мм, 5 мкм); $\text{A}=\text{H}_2\text{O}$ (0,05% NH_4OH) и $\text{B}=\text{CH}_3\text{CN}$; 40-70% В за 10 мин) с получением соединения 49 (7,26 мг) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) $\delta_{\text{H}}=9,52$ (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,70-7,43 (m, 2H), 7,32-7,22 (m, 2H), 2,44 (s, 3H). ЖХМС $R_{\text{t}}=1,27$ мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 345,1, найдено 344,9.

Пример 47. Синтез соединения 50



Смесь А-65 (50,00 мг, 244,42 мкмоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтоксипиридина (81,49 мг, 268,86 мкмоль), K_3PO_4 (103,77 мг, 488,84 мкмоль) и $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (24,98 мг, 48,88 мкмоль) в диоксане (2 мл) и H_2O (200 мкл) перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 16 ч. Смесь разбавили EtOAc (5 мл), отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (5 мл). Фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xtimate C_{18} (150 мм×25 мм, 5 мкм); $\text{A}=\text{H}_2\text{O}$ (0,05% NH_4OH) и $\text{B}=\text{CH}_3\text{CN}$; 35-65% В за 10 мин) с получением соединения 50 (18,08 мг) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta_{\text{H}}=9,69$ (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,51 (dd, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,09 (q, 2H). ЖХМС $R_{\text{t}}=1,20$ мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_5\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 346,1, найдено 345,9.

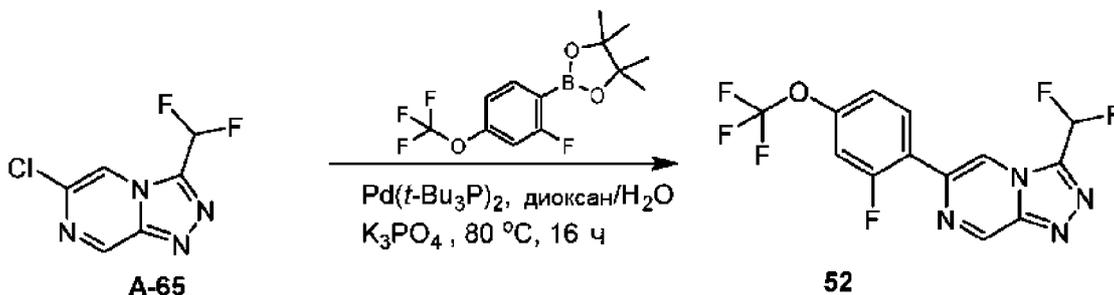
Пример 48. Синтез соединения 51



Смесь А-65 (100,00 мг, 488,83 мкмоль), 2-[4-(1-метокси-1-метил-этил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (148,51 мг, 537,71 мкмоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (67,14 мг, 73,32 мкмоль), XPhos (81,56 мг, 171,09 мкмоль) и Cs_2CO_3 (318,54 мг, 977,66 мкмоль) в диоксане (3 мл) и H_2O (300 мкл) перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Смесь разбавили EtOAc (10 мл), отфильтровали через силикагель, элюировали EtOAc (20 мл) и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной

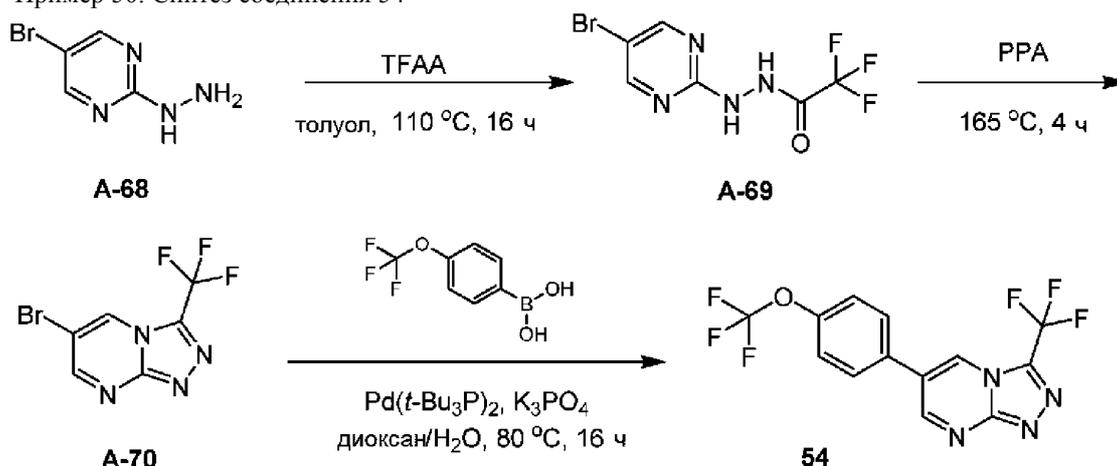
ВЭЖХ (Xbridge (150 мм×25 мм, 5 мкм); А=H₂O (0,05% NH₄HCO₃) и В=CH₃CN; 27-57%В за 10 мин) с получением соединения 51 (43,81 мг) в виде твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ_H=9,53 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,73-7,46 (m, 3H), 3,12 (s, 3H), 1,57 (s, 6H). ЖХМС R_t=1,16 мин, используя метод А, МС ИЭР рассчит. для C₁₆H₁₇F₂N₄O [M+H]⁺ 319,1, найдено 318,9.

Пример 49. Синтез соединения 52



Смесь А-65 (50,00 мг, 244,42 мкмоль), 2-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (74,81 мг, 244,42 мкмоль), K₃PO₄ (103,77 мг, 488,84 мкмоль) и Pd(t-Bu₃P)₂ (24,98 мг, 48,88 мкмоль) в H₂O (2 00 мкл) и диоксане (2 мл) перемешивали в атмосфере N₂ при 80°С в течение 16 ч. Смесь разбавили EtOAc (20 мл), отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (10 мл). Фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xtimate C₁₈ (150 мм×25 мм, 5 мкм); А=H₂O (0,05% NH₄OH) и В=CH₃CN; 40-70% В за 10 мин) с получением соединения 52 (6,68 мг) в виде твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ_H=9,72 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H). ЖХМС R_t=1,28 мин, используя метод А, МС ИЭР рассчит. для C₁₃H₇F₆N₄O [M+H]⁺ 349,0, найдено 348,9.

Пример 50. Синтез соединения 54



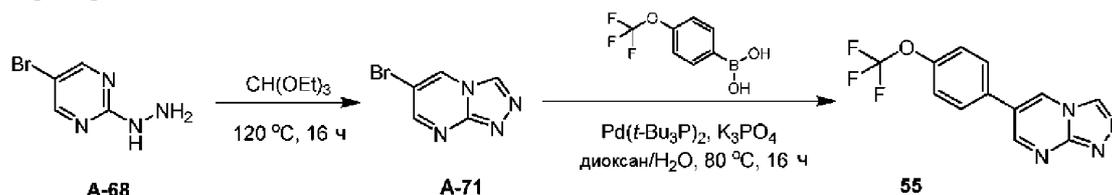
Синтез А-69. Смесь А-68 (1,00 г, 5,29 ммоль) и TFAA (1,11 г, 5,29 ммоль, 7 35,80 мкл) в толуоле (20 мл) перемешивали при 110°С в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавили H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением А-69 (1,30 г, 4,56 ммоль) в виде твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8, 87-8, 56 (m, 1H), 8,41 (s, 2H)

Синтез А-70. Смесь А-69 (300,00 мг, 1,05 ммоль) и PPA (6,00 г) перемешивали при 165°С в течение 4 ч. Затем смесь разбавили H₂O (20 мл) и подщелочили Na₂CO₃ (твердый) до pH~9, и затем экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 10% до 15%) с получением А-70 (190,00 мг, 630,75 мкмоль) в виде твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=9, 07 (d, 1H), 8,99 (d, 1H). ЖХМС R_t=0,681 мин, используя метод В, МС ИЭР рассчит. для C₆H₃BrF₃N₄ [M+H]⁺ 266,9, найдено 266,8.

Синтез соединения 54. Смесь А-70 (100,00 мг, 374,52 мкмоль), [4-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (115,69 мг, 561,78 мкмоль) Pd(t-Bu₃P)₂ (28,71 мг, 56,18 мкмоль) и K₃PO₄ (159,00 мг, 749,04 мкмоль) в диоксане (5 мл) и H₂O (1 мл) перемешивали при 80°С в течение 16 ч в атмосфере N₂. Смесь затем концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, PE:EtOAc=2:1) с получением соединения 54 (7,92 мг) в виде твердого вещества.

ва. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=9,20$ (d, 1H), 9,03 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,46 (d, 2H). ЖХМС $R_{\text{t}}=1,29$ используя метод А, МС ИЭР рассчит. для $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349,0, найдено 348,9.

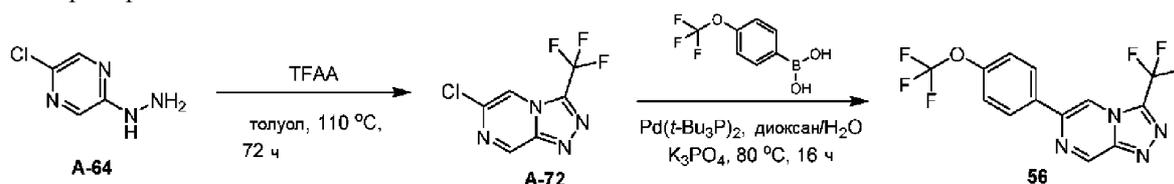
Пример 51. Синтез соединения 55



Синтез А-71. Смесь А-68 (500,00 мг, 2,65 ммоль) в $\text{CH}(\text{OEt})_3$ (882,54 мкл, 5,30 ммоль) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Смесь разбавили EtOH (5 мл) и образованное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали EtOH (5 мл \times 3) и сушили в печи с получением А-71 (400,00 мг, 1,99 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8,81$ (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,62 (d, 1H). ЖХМС $R_{\text{t}}=0,15$ мин, используя метод В, МС ИЭР рассчит. для $\text{C}_5\text{H}_4\text{BrF}_4$ $[\text{M}+\text{H}+2]^+$ 201,0, найдено 200,9.

Синтез соединения 55. Смесь А-71 (150,00 мг, 753,73 мкмоль), [4-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (232,82 мг, 1,13 ммоль), $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (57,78 мг, 113,06 мкмоль) и K_3PO_4 (319,99 мг, 1,51 ммоль) в диоксане (7 мл) и H_2O (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в $\text{PE}=20\%$ до 60% до 100%) и препаративной ВЭЖХ (Kromasil (150 мм \times 25 мм, 10 мкм) А= H_2O (0,05% NH_4OH) и В= CH_3CN ; 2 5-55% В за 8 мин) с получением соединения 55 (17,21 мг, 60,66 мкмоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=9,08$ (d, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,43 (d, 2H). ЖХМС $R_{\text{t}}=1,10$ мин, используя метод А, МС ИЭР рассчит. для $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 281,1, найдено 280,9.

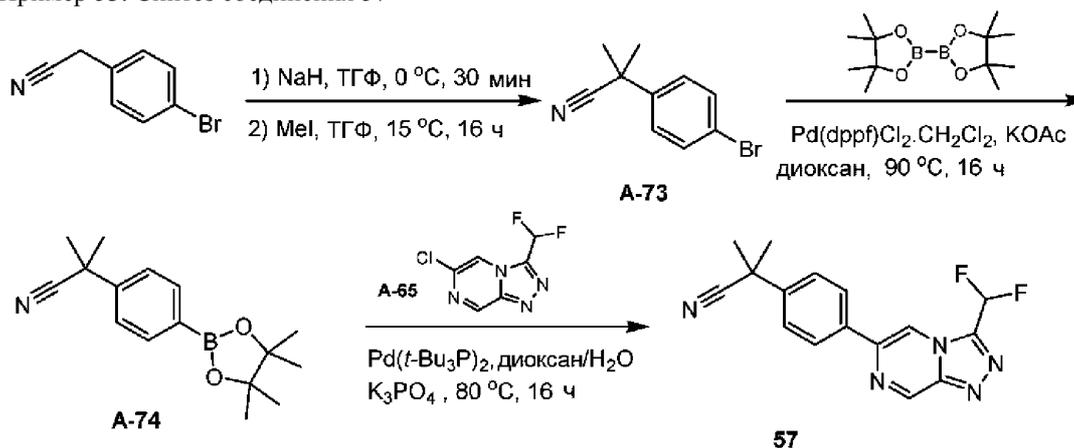
Пример 52. Синтез соединения 56



Синтез А-72. Смесь А-64 (1 г, 6,92 ммоль) и TFAA (1,06 мл, 7,61 ммоль) в толуоле (20 мл) перемешивали при 110°C в течение 72 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, концентрировали, и остаток подщелочили насыщ. раствором NaHCO_3 до pH 7-8. Смесь экстрагировали EtOAc (20 мл \times 2), и объемную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (MeOH в $\text{DXM}=0\%$ до 5% до 10%) с получением А-72 (150 мг) в виде твердого вещества. ЖХМС $R_{\text{t}}=0,41$ мин, используя метод В, МС ИЭР рассчит. для $\text{C}_6\text{H}_3\text{ClF}_3\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 223,0, найдено 222,8.

Синтез соединения 56. Смесь А-72 (100 мг, 449,33 мкмоль), [4-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (111,03 мг, 539,19 мкмоль), $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (34,44 мг, 67,40 мкмоль) и K_3PO_4 (190,76 мг, 898,65 мкмоль) в диоксане (3 мл) и H_2O (0,3 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, разбавили EtOAc (5 мл), отфильтровали через силикагель, элюировали EtOAc (10 мл) и фильтрат концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge (150 мм \times 25 мм, 5 мкм) А= H_2O (10 mM NH_4HCO_3) и В= CH_3CN ; 50-80% В за 10 мин) с получением соединения 54 (16,13 мг) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=9,60$ (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,41 (d, 2H). ЖХМС $R_{\text{t}}=1,16$ мин, используя метод А, МС ИЭР рассчит. для $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349,0, найдено 348,7.

Пример 53. Синтез соединения 57

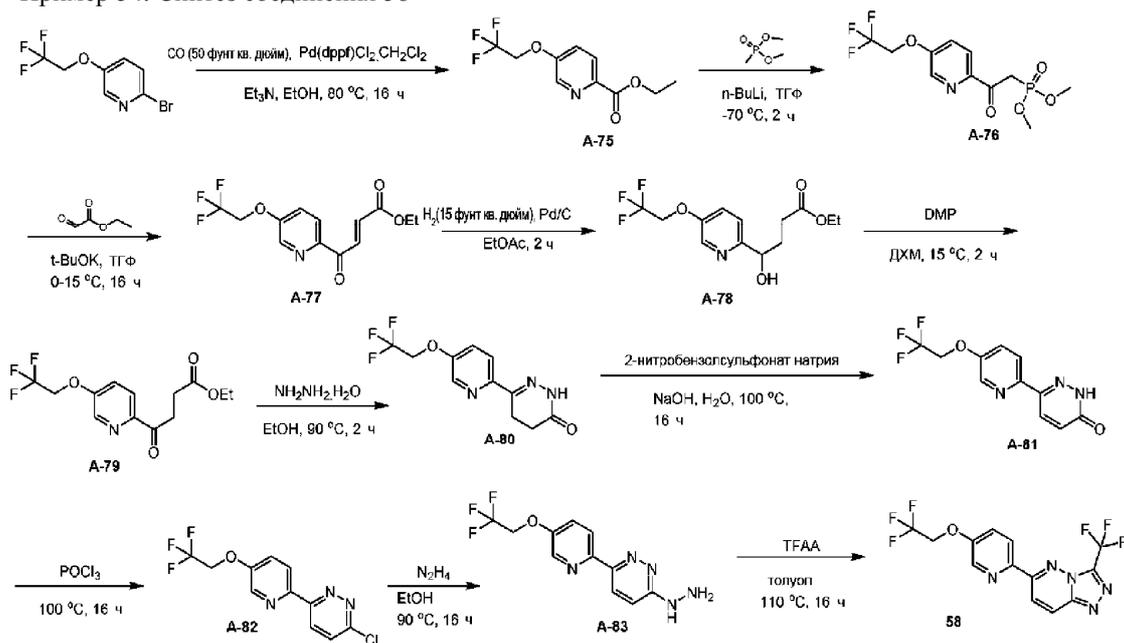


Синтез А-73. К раствору 2-(4-бромфенил)ацетонитрила (2,00 г, 10,20 ммоль) в ТГФ (20 мл) прибавили NaH (1,22 г, 30,60 ммоль, 60% чистота) при 0°С. Смесь перемешивали при 0°С в течение 30 мин, затем MeI (4,34 г, 30,60 ммоль, 1,90 мл, 3,00 экв.) прибавили к смеси. Смесь перемешивали при 15°С в течение 16 ч. Смесь погасили насыщ. раствором NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объемленную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc=от 20:1 до 10:1) с получением А-73 (400,00 мг) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=7,53 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 1,72 (s, 6H).

Синтез А-74. Смесь А-73 (400 мг, 1,78 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (543,92 мг, 2,14 ммоль), KOAc (525,54 мг, 5,35 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (218,65 мг, 267,74 мкмоль) в диоксане (10 мл) перемешивали при 90°С в течение 16 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, разбавили EtOAc (10 мл), отфильтровали через силикагель, элюировали EtOAc (10 мл) и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc=от 50:1 до 20:1 до 15:1) с получением А-74 (360 мг) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц CDCl₃) δ_H=7,84 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 1,74 (s, 6H), 1,36 (s, 12H).

Синтез соединения 57. Смесь А-74 (0,1 г, 488,84 мкмоль), А-70 (159,07 мг, 586,61 мкмоль), Pd(t-Bu₃P)₂ (49,96 мг, 97,77 мкмоль) и K₃PO₄ (207,53 мг, 977,68 мкмоль) в диоксане (3 мл) и H₂O (0,3 мл) перемешивали при 80°С в течение 16 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, разбавили EtOAc (5 мл), отфильтровали через силикагель, элюировали EtOAc (10 мл) и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge (150 мм×25 мм, 5 мкм) А=H₂O (10 mM NH₄HCO₃) и В=CH₃CN; 23-53% В за 10 мин) с получением соединения 57 (15,48 мг) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ_H=9, 53 (d, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,15 (d, 2H), 7,73-7,45 (m, 3H), 1,78 (s, 6H). ЖХМС R_t=1,02 мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для C₁₆H₁₄F₂N₅ [M+H]⁺ 314,1, найдено 313,9.

Пример 54. Синтез соединения 58



Синтез A-75. Смесь 2-бром-5-(2,2,2-трифторэтокси)пиридина (2 г, 7,81 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (637,95 мг, 781,19 мкмоль) и Et₃N (2,37 г, 23,44 ммоль, 3,26 мл) дегазировали и повторно наполнили CO. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере CO (50 фунтов на кв. дюйм) в течение 16 ч при 80°C, в этот момент с помощью ЖХМС наблюдали желаемый продукт. Реакционную смесь разбавили EtOAc (20 мл), и отфильтровали через слой целита, элюировали EtOAc (20 мл) и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=от 5/1 до 2/1 до 1/1) с получением A-75 (1,5 г) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,48 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 4,55-4,38 (m, 4H), 1,45 (t, 3H).

Синтез A-76. К раствору [метокси(метил)фосфорил]оксиметана (548,66 мг, 4,42 ммоль, 472,99 мкл) в TGF (15 мл) в атмосфере N₂ по каплям прибавили n-BuLi (2,5 M, 1,61 мл) при -70°C, и реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 30 мин. A-75 (500 мг, 2,01 ммоль) прибавили, и реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 1,5. Реакционную смесь погасили насыщ. раствором NH₄Cl (20 мл), и экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=от 5/1 до 2/1 до 1/1) с получением A-76 (500 мг, 1,53 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,42 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 4,50 (q, 2H), 3,99 (d, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).

Синтез A-77. К раствору A-76 (460,52 мг, 1,41 ммоль) и этил-2-оксоацетата (574,75 мг, 2,81 ммоль) в TGF (10 мл) при 0°C прибавили t-BuOK (205,32 мг, 1,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили насыщ. раствором NH₄Cl (20 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл×3), и объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=от 5/1 до 2/1) с получением A-77 (350 мг) в виде твердого вещества. ЖХМС R_t=0,84 мин, используя метод В, МС ИЭР рассчит. для C₁₃H₁₃F₃NO₄ [M+H]⁺ 304,1, найдено 304,0.

Синтез A-78. Смесь A-77 (350 мг, 1,15 ммоль, 1 экв.) и Pd/C (100 мг) дегазировали в N₂ и наполнили H₂ (15 фунтов на кв. дюйм). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунтов на кв. дюйм) при 15°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавили EtOAc (20 мл), отфильтровали через слой целита и элюировали EtOAc (10 мл). Фильтрат концентрировали с получением A-78 (300 мг) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,29 (t, 1H), 7,31 (d, 2H), 4,85-4,76 (m, 1H), 4,42 (q, 2H), 4,13 (q, 2H), 2,58-2,36 (m, 2H), 2,25-2,13 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,26 (t, 3H).

Синтез A-79. К раствору A-78 (300 мг, 976,36 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) прибавили реактив Десса-Мартина (621,17 мг, 1,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщ. раствором Na₂SO₃ (10 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали насыщ. раствором NaHCO₃ (10 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровали, концентрировали, и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=от 20/1 до 10/1 до 5/1) с получением A-79 (230 мг) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,40 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 4,49 (q, 2H), 4,16 (q, 2H), 3,52 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 1,27 (t, 3H).

Синтез А-80. Смесь А-79 (230 мг, 753,48 мкмоль) и $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (188,60 мг, 3,77 ммоль) в EtOH (5 мл) нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2 ч. После охлаждения, реакционную смесь концентрировали и остаток обрабатывали H_2O (10 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (10 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением А-80 (200 мг) в виде твердого вещества. ЖХМС $R_t=0,68$ мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 274,1, найдено 273,9.

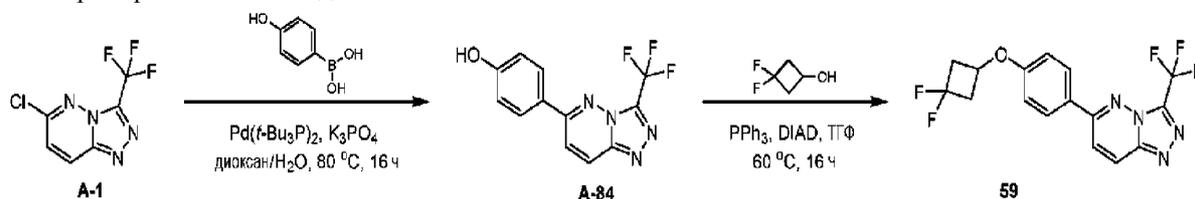
Синтез А-81. К смеси А-80 (150 мг, 549,03 мкмоль) и 3-нитробензолсульфоната натрия (247,23 мг, 1,10 ммоль) в H_2O (10 мл) прибавили NaOH (87,84 мг, 2,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения, реакционную смесь привели к рН 8 с помощью раствора 1М HCl , и затем смесь экстрагировали EtOAc (20 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением А-81 (80 мг) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=11,29$ (s, 1H), 8,42-8,35 (m, 2H), 8,13 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,48 (q, 2H).

Синтез А-82. Смесь А-81 (80 мг, 294,99 мкмоль) в POCl_3 (1 мл) нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч. После охлаждения, реакционную смесь концентрировали, и остаток растворили в ДХМ (10 мл) затем обрабатывали насыщ. раствором NaHCO_3 до рН 8. Смесь экстрагировали ДХМ (10 мл \times 3), и объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением А-82 (70 мг, 241,68 мкмоль) в виде твердого вещества. ЖХМС $R_t=0,79$ мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 290,0, найдено 289,9.

Синтез А-83. К раствору А-82 (70 мг, 241,68 мкмоль) в EtOH (5 мл) прибавили гидразин (87,41 мкл, 2,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения, реакционную смесь концентрировали с получением сырого А-83 (70 мг) в виде твердого вещества. ЖХМС $R_t=0,64$ мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 286,1, найдено 285,9.

Синтез соединения 58. К смеси А-83 (65 мг, 227,89 мкмоль) в толуоле (5 мл) прибавили ТФАА (34,87 мкл, 250,68 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. После охлаждения, реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini (150 мм \times 25 мм, 10 мкм); А= H_2O (0,05% NH_4OH) и В= CH_3CN); 45-70% В за 9 мин) с получением соединения 58 (36,03 мг) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8,54$ -8,48 (m, 2H), 8,45 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 4,53 (q, 2H). ЖХМС $R_t=0,82$ мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364,1, найдено 364,0.

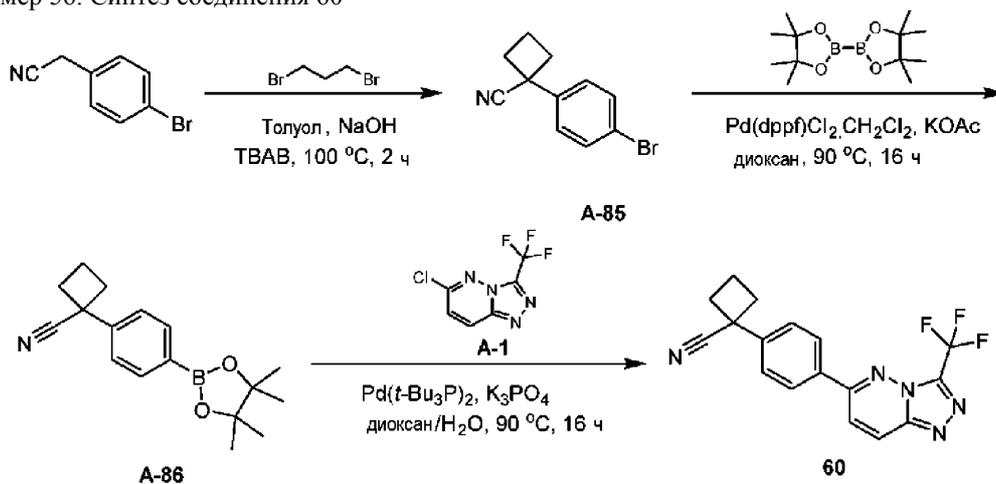
Пример 55. Синтез соединения 59



Синтез А-84. Смесь А-1 (200 мг, 0,90 ммоль), (4-гидроксифенил)бороновой кислоты (185,92 мг, 1,35 ммоль), $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (68,88 мг, 0,13 ммоль) и K_3PO_4 (381,02 мг, 1,8 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали с образованием остатка, который разбавили H_2O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл \times 5). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE =от 20% до 60% до 100%) с получением А-84 (200 мг) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta_{\text{H}}=10,26$ (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,01 (d, 2H), 6,98 (d, 2H). ЖХМС $R_t=0,72$ мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 281,1, найдено 280,9

Синтез соединения 59. К смеси А-84 (40 мг, 0,14 ммоль), 3,3-дифторциклобутанола (18,52 мг, 0,17 ммоль) и Rh_3P (74,89 мг, 0,29 ммоль) в ТГФ (2 мл) прибавили DIAD (57,73 мг, 0,29 ммоль) в атмосфере N_2 при 60°C . Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, ДХМ) и препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini (250 мм \times 50 мм, 10 мкм) А= H_2O (0,05% NH_4OH) и В= CH_3CN ; 58-68% В за 8 мин) с получением соединения 59 (7,80 мг, 20,8 мкмоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8,26$ (d, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 6,99 (d, 2H), 4,81-4,70 (m, 1H), 3,23-3,10 (m, 2H), 2,90-2,75 (m, 2H). ЖХМС $R_t=1,29$ мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371,1, найдено 371,0.

Пример 56. Синтез соединения 60

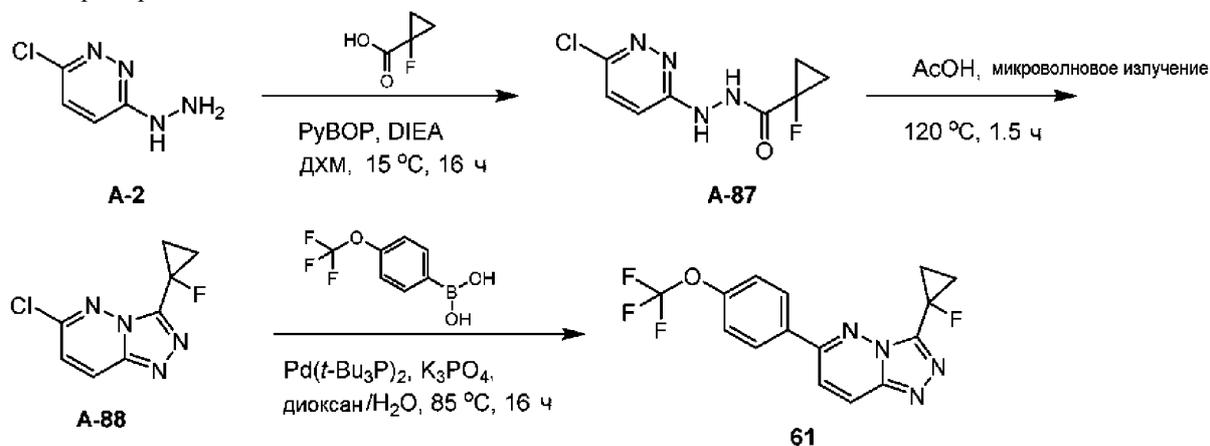


Синтез А-85. К раствору 2-(4-бромфенил)ацетонитрила (5000 мг, 25,5 ммоль) и ТВАВ (328,88 мг, 1,02 ммоль) в толуоле (30 мл) прибавили КОН (7155,43 мг, 127,52 ммоль) (75% в H_2O), с последующим прибавлением 1,3-дибромпропана (10298,41 мг, 51,01 ммоль), и смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Затем смесь вылили в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл $\times 2$). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ДХМ в РЕ=от 2 0% до 40% до 60%) с получением А-85 (1600 мг) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) $\delta_{\text{H}}=7,64$ (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 2,78-2,70 (m, 2H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H).

Синтез А-86. Смесь А-85 (1600 мг, 6,78 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (5162,48 мг, 20,33 ммоль), KOAc (1330,09 мг, 13,55 ммоль) и $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (829,44 мг, 1,02 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь отфильтровали через целит, элюировали EtOAc (50 мл $\times 2$), концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в РЕ=от 5% до 15%, до 60%). Неочищенный продукт затирали с $i\text{-Pr}_2\text{O}$ (20 мл) и сушили в печи с получением А-86 (1250 мг, 4,41 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) $\delta_{\text{H}}=7,85$ (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 2,90-2,78 (m, 2H), 2,70-2,59 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,36 (s, 12H).

Синтез соединения 60. Смесь А-86 (152,68 мг, 0,54 ммоль), А-1 (100 мг, 0,45 ммоль), K_3PO_4 (181,52 мг, 0,90 ммоль) и $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$ (45,92 мг, 0,09 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, РЕ: $\text{EtOAc}=1:1$) с получением сырого продукта, который затирали с $i\text{-Pr}_2\text{O}$ (10 мл) и сушили в печи с получением соединения 60 (58,8 мг, 0,17 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) $\delta_{\text{H}}=8,33$ (d, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 2,97-2,86 (m, 2H), 2,74-2,65 (m, 2H), 2,58-2,45 (m, 1H), 2,23-2,10 (m, 1H). ЖХМС $R_t=1,29$ мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 344,1, найдено 343,9.

Пример 57. Синтез соединения 61



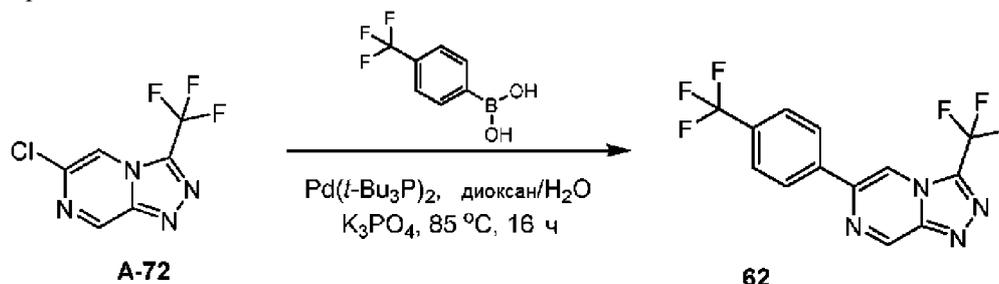
Синтез А-87. К смеси А-2 (300 мг, 2,08 ммоль), 1-фторциклопропанкарбоновой кислоты (237,59 мг, 2,28 ммоль) в ДХМ (5 мл) прибавили PyBOP (1618,71 мг, 3,11 ммоль) и DIPEA (803,13 мг, 6,23 ммоль) и

смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавили NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта А-87 (2000 мг, 8,68 ммоль) в виде масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез А-88. Раствор А-87 (2 г, 8,67 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) герметично закрыли и нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию концентрировали, затем разбавили насыщ. раствором NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (РЕ: EtOAc=от 5:1 до 1:1) с получением А-88 (2 50 мг, 1,18 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,12 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,53-1,46 (m, 2H).

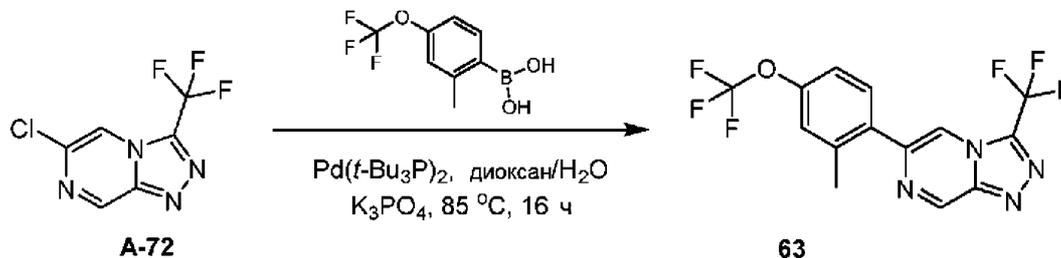
Синтез соединения 61. Смесь А-88 (100 мг, 0,47 ммоль), [4-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (106,54 мг, 0,5200 ммоль), Pd(t-BuP)₂ (36,05 мг, 0,07 ммоль) и K₃PO₄ (129,82 мг, 0,9400 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,3 мл) перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, разбавили EtOAc (5 мл), отфильтровали через силикагель, элюировали EtOAc (10 мл), и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini (250 мм×50 мм, 10 мкм) А=H₂O (0,05% NH₄OH) и В=CH₃CN; 50-80% В за 8 мин) с получением соединения 61 (36,2 мг, 0,11 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ_H=8,57 (d, 1H), 8,26 (d, 2H), 8,09 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 1,76-1,62 (m, 2H), 1,51-1,45 (m, 2H). ЖХМС R_t=1,23 мин, используя метод А, МС ИЭР рассчит. для C₁₅H₁₁F₄N₄O [M+H]⁺ 339,1, найдено 338,9.

Пример 58. Синтез соединения 62



К раствору А-72 (200 мг, 0,90 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,20 мл) прибавили [4-(трифторметил)фенил]бороновую кислоту (204,81 мг, 1,08 ммоль), Pd(t-Bu₃P)₂ (68,89 мг, 0,13 ммоль) и K₃PO₄ (381,56 мг, 1,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 85°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, отфильтровали через целит, и фильтрат концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini (250 мм×50 мм, 10 мкм) А=H₂O (0,05% NH₄OH) и В=CH₃CN; 50-80% В за 8 мин) с получением соединения 62 (38,43 мг, 0,12 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=9,64 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,13 (d, 2H), 7,83 (d, 2H). ЖХМС R_t=1,22 мин используя метод А, МС ИЭР рассчит. для C₁₃H₇F₆N₄ [M+H]⁺ 333,0, найдено 332,9.

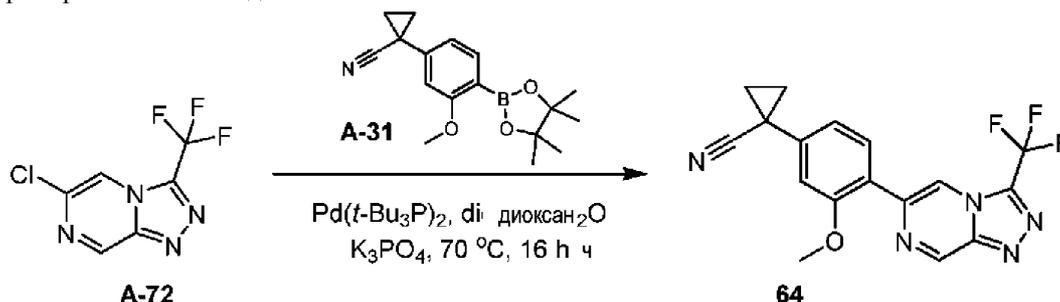
Пример 59. Синтез соединения 63



К раствору А-72 (150 мг, 0,6700 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,30 мл) прибавили [2-метил-4-(трифторметокси)фенил]бороновую кислоту (177,89 мг, 0,81 ммоль), Pd(t-Bu₃P)₂ (51,67 мг, 0,10 ммоль) и K₃PO₄ (286,17 мг, 1,35 ммоль).

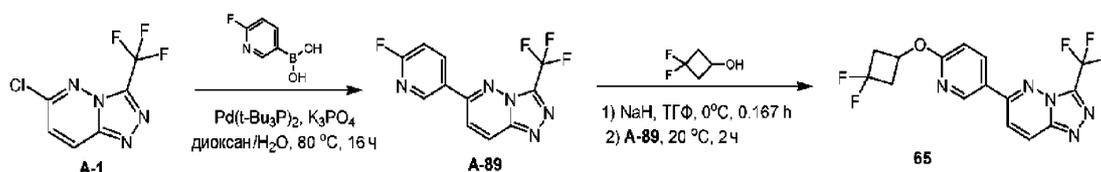
Полученную смесь перемешивали при 85°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, отфильтровали через целит, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini (250 мм×50 мм, 10 мкм) А=H₂O (0,05% NH₄OH) и В=CH₃CN; 50-80% В за 8 мин) с получением соединения 63 (21,69 мг, 0,06 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=9,60 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 2,44 (s, 3H). ЖХМС R_t=1,26 мин, используя метод А, МС ИЭР рассчит. для C₁₄H₉F₆N₄O [M+H]⁺ 363,1, найдено 363,0.

Пример 60. Синтез соединения 64



Смесь А-72 (200 мг, 0,90 ммоль), А-31 (349,5 мг, 1,17 ммоль), Pd(t-Bu₃P)₂ (68,88 мг, 0,13 ммоль) и K₃PO₄ (340 мг, 1,6 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 70°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавили H₂O (30 мл), и экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, ДХМ:MeOH=100:1), затирали с CH₃CN (0,5 мл), и сушили в печи с получением соединения 64 (9,24 мг, 0,03 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=9,56 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,92 (dd, 1H), 4,04 (s, 3H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,54-1,49 (m, 2H). ЖХМС R_t=1,16 мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для C₁₇H₁₃F₃N₅O [M+H]⁺ 360,1, найдено 360,0.

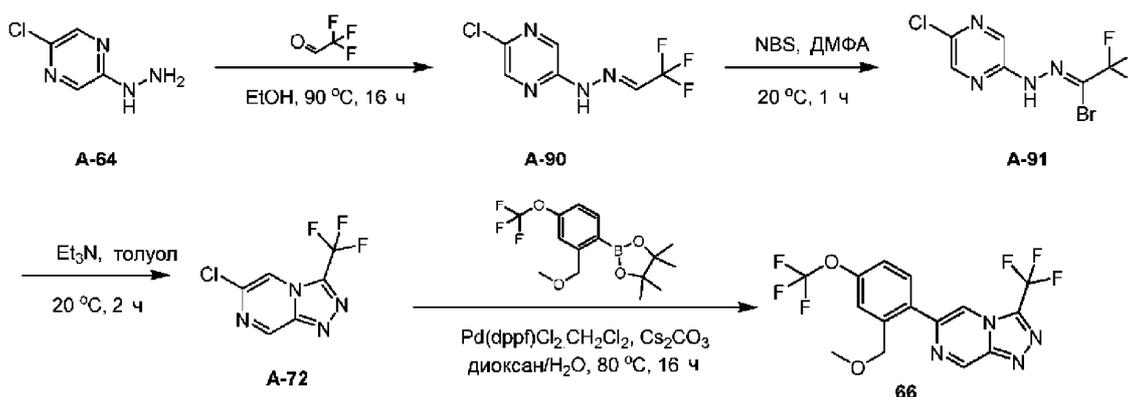
Пример 61. Синтез соединения 65



Синтез А-89. Смесь Pd(t-Bu₃P)₂ (68,88 мг, 0,13 ммоль), K₃PO₄ (381,02 мг, 1,8 ммоль), А-1 (200 мг, 0,90 ммоль) и (6-фтор-3-пиридил)бороновой кислоты (189,94 мг, 1,35 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали, разбавили H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 20% до 60% до 100%) с получением А-89 (140 мг, 0,49 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,87 (d, 1H), 8,53 (ddd, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H).

Синтез соединения 65. К смеси 3,3-дифторциклобутанола (28 мг, 0,26 ммоль) в ТГФ (5 мл) прибавили NaH (14 мг, 0,35 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. К смеси прибавили А-89 (50 мг, 0,18 ммоль), и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь погасили насыщ. раствором NH₄Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, PE:EtOAc=1:3) с получением соединения 65 (54,57 мг, 0,15 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,79 (d, 1H), 8,36-8,28 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,30-5,19 (m, 1H), 3,25-3,12 (m, 2H), 2,86-2,70 (m, 2H). ЖХМС R_t=1,21 мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для C₁₅H₁₁F₅N₅O [M+H]⁺ 372,1, найдено 372,0.

Пример 62. Синтез соединения 66



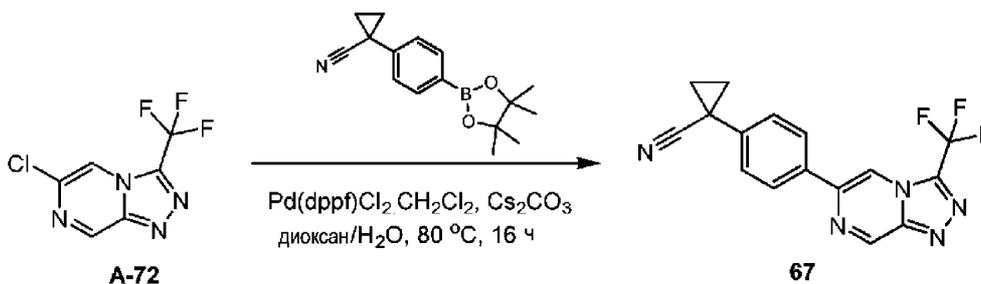
Синтез А-90. Смесь А-64 (5 г, 34,59 ммоль) и 2,2,2-трифторацетальдегида (5,65 г, 43,23 ммоль) в этаноле (25 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали, затирали со смеси н-гексанов (20 мл), и сушили с получением А-90 (7500 мг, 33,34 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8,50$ (br s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H).

Синтез А-91. К смеси А-90 (7500 мг, 33,4 ммоль) в ДМФА (30 мл) прибавили раствор NBS (6241,93 мг, 35,07 ммоль) в ДМФА (30 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь разбавили H_2O (200 мл) и экстрагировали смесью н-гексанов (200 мл $\times 3$). Объединенную органическую фазу промывали водой (50 мл $\times 2$) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением А-91 (9500 мг, 31,31 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8,60$ (br s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,21 (d, 1H).

Синтез А-72. К смеси А-91 (9,5 г, 31,3 ммоль) в толуоле (20 мл) прибавили Et_3N (6,32 г, 62,61 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь разбавили H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл $\times 2$). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл $\times 2$) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали, и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE =от 0% до 5% до 10%) с получением А-72 (4100 мг, 17,03 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=9,38$ (d, 1H), 8,25 (s, 1H). ЖХМС $R_{\text{t}}=0,35$ мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_6\text{H}_3\text{ClF}_3\text{N}_4[\text{M}+\text{H}]^+$ 223,0, найдено 222,8.

Синтез соединения 66. Смесь А-72 (100 мг, 0,45 ммоль), 2-[2-(метоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (179,07 мг, 0,54 ммоль), $\text{Pd(dppf)Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (55,04 мг, 0,07 ммоль) и Cs_2CO_3 (292,95 мг, 0,90 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, разбавили EtOAc (5 мл), отфильтровали через силикагель, элюировали EtOAc (5 мл), и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xbridge (150 мм \times 25 мм, 5 мкм); $\text{A}=\text{H}_2\text{O}$ (0,05% NH_4HCO_3) и $\text{B}=\text{CH}_3\text{CN}$; 42-72% В за 10 мин) с получением соединения 66 (85,78 мг, 0,22 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=9,59$ (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,46 (s, 3H). ЖХМС $R_{\text{t}}=1,24$ мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. Для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+$ 393,1, найдено 393,0.

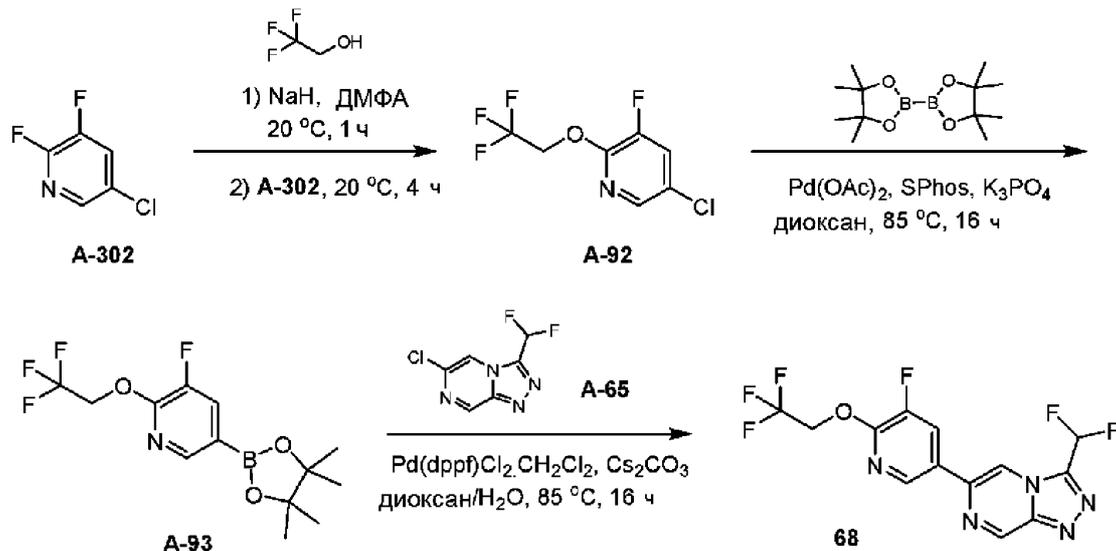
Пример 63. Синтез соединения 67



Смесь 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циклопропанкарбонитрила (199,54 мг, 0,74 ммоль), А-72 (150 мг, 0,67 ммоль), $\text{Pd(dppf)Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (82,56 мг, 0,10 ммоль) и Cs_2CO_3 (439,43 мг, 1,35 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,20 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, разбавили EtOAc (5 мл), отфильтровали через силикагель, элюировали EtOAc (5 мл) и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле ($\text{PE}:\text{EtOAc}$ =от 5:1 до 1:1) с получением соединения 67 (77,03 мг,

0,24 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) $\delta_{\text{H}}=9,76$ (d, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 1,86-1,82 (m, 2H), 1,63-1,59 (m, 2H). ЖХМС $R_{\text{f}}=1,11$ мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 330,1, найдено 329,9.

Пример 64. Синтез соединения 68

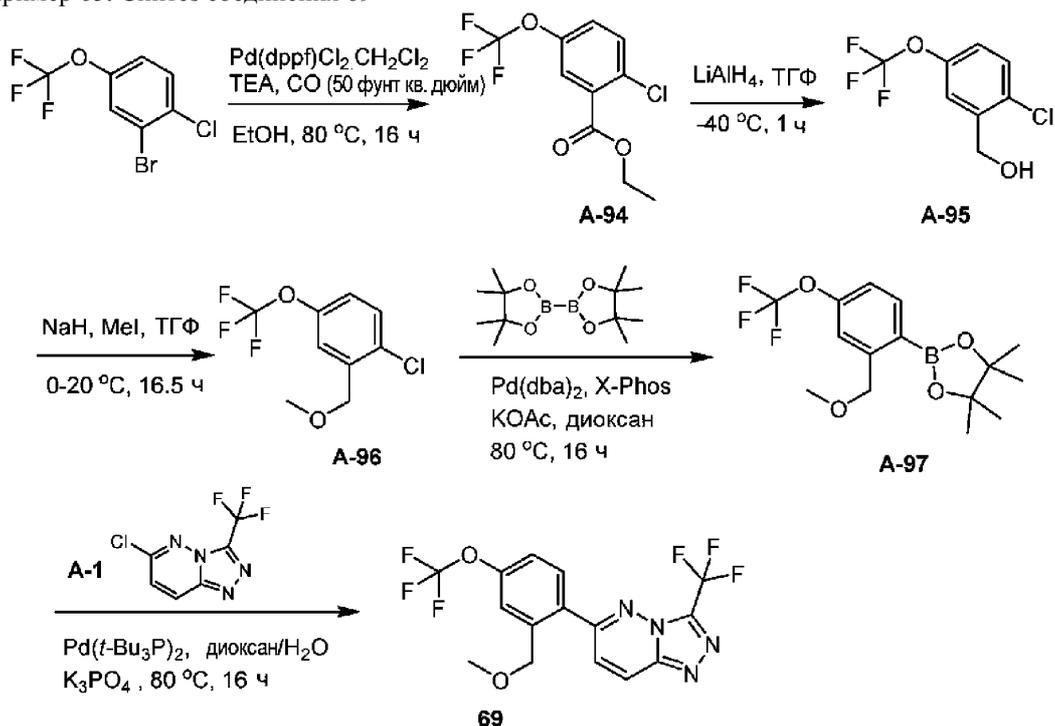


Синтез А-92. К суспензии NaH (2,94 г, 73,56 ммоль) в ТГФ (50 мл) медленно прибавили 2,2,2-трифторэтанол (7,36 г, 73,56 ммоль) при 20 °С, и смесь перемешивали в течение 1ч. Затем прибавили 5-хлор-2,3-дифторпиридин (10 г, 66,88 ммоль) и смесь перемешивали при 20 °С в течение дополнительных 4 ч. Смесь погасили насыщ. раствором NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением А-92 (15000 мг, 65,34 ммоль) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=7,83$ (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 4,73 (q, 2H).

Синтез А-93. Смесь А-92 (8 г, 34,85 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (26,55 г, 104,55 ммоль), K_3PO_4 (14,79 г, 69,7 ммоль), SPhos (4,29 г, 10,45 ммоль) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (782,4 мг, 3,48 ммоль) в 1,4-диоксане (250 мл) перемешивали при 85 °С в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь отфильтровали через целит и элюировали EtOAc (50 мл×2). Фильтрат концентрировали и разбавили EtOAc (200 мл), промывали водой (100 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0 до 10% до 40%) с получением А-93 (3 г, 4,6021 ммоль) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8,26$ (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 4,87 (q, 2H), 1,35 (s, 12H). ЖХМС $R_{\text{f}}=0,94$ мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BF}_4\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 322,1, найдено 322,3.

Синтез соединения 68. Смесь 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридина (163,24 мг, 0,51 ммоль), А-65 (80 мг, 0,39 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (39,97 мг, 0,08 ммоль) и Cs_2CO_3 (254,83 мг, 0,78 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,50 мл) при 85 °С в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (20 мл×2). Фильтрат концентрировали и разбавили EtOAc (30 мл), промывали водой (10 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ТСХ (PE: EtOAc =1:1) с получением соединения 68 (29,36 мг, 0,0798 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) $\delta_{\text{H}}=9,69$ (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,53 (dd, 1H), 7,81 (t, 1H), 5,19 (q, 2H). ЖХМС $R_{\text{f}}=1,12$ мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364,1, найдено 363,9.

Пример 65. Синтез соединения 69



Синтез A-94. Смесь 2-бром-1-хлор-4-(трифторметокси)бензола (5,00 г, 18,15 ммоль), $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1,48 г, 1,82 ммоль) и Et_3N (7,55 мл, 54,45 ммоль) в EtOH (30,00 мл) дегазировали и заполнили CO. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере CO (50 фунтов на кв. дюйм) в течение 16 ч при 80 °C. Реакционную смесь разбавили EtOH (20 мл), отфильтровали через целит, концентрировали, и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=0% ~ 5%) с получением A-94 (2,40 г, 8,93 ммоль) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} =7,66-7,59 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 4,36 (q, 2H), 1,35 (t, 3H).

Синтез A-95. К раствору A-94 (2,40 г, 8,93 ммоль) в ТГФ (30 мл) при -40 °C медленно прибавили LiAlH_4 (406,67 мг, 10,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -40 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь погасили насыщ. раствором NH_4Cl (0,4 мл), разбавили EtOAc (30 мл), и образованное твердое вещество отфильтровали через целит и элюировали EtOAc (30 мл). Фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 10% до 20%) с получением A-95 (1,50 г, 6,62 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} =7,45-7,42 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 4,80 (d, 2H), 2,04 (t, 1H).

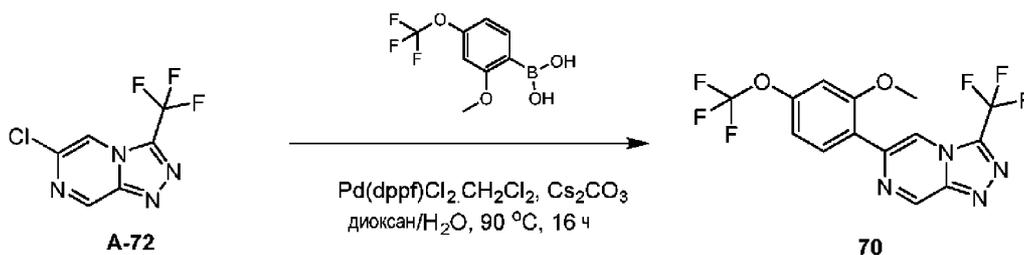
Синтез A-96. К раствору A-96 (1,50 г, 6,62 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (20 мл) при 0 °C медленно прибавили NaH (317,76 мг, 7,94 ммоль, 60% чистота). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин, затем прибавили MeI (1,24 мл, 19,86 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили насыщ. раствором NH_4Cl (50 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл-3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали, и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 5% до 10%) с получением A-96 (1,40 г, 5,82 ммоль) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} =7,43-7,32 (m, 2H), 7,09 (dd, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,50 (s, 3H).

Синтез A-97. Смесь A-96 (400,00 мг, 1,66 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (505,85 мг, 1,99 ммоль), KOAc (325,82 мг, 3,32 ммоль), X-Phos (197,84 мг, 415,00 мкмоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (152,01 мг, 166,00 мкмоль) в диоксане (6 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 80 °C в течение 16 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, концентрировали, и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc=от 1:0 до 50:1) с получением A-97 (300,00 мг, 903,29 мкмоль) в виде масла. ЖХМС R_t =0,99 мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BF}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 333,1, найдено 332,7.

Синтез соединения 69. Смесь A-97 (298,46 мг, 898,64 мкмоль), A-1 (100,00 мг, 449,32 мкмоль), $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$ (45,92 мг, 89,86 мкмоль) и K_3PO_4 (190,75 мг, 898,64 мкмоль) перемешивали в атмосфере N_2 при 80 °C в течение 16 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, разбавили EtOAc (10 мл), отфильтровали через целит, элюировали EtOAc (5 мл), и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Kromasil (150 мм×25 мм, 10 мкм) A= H_2O (0,05% NH_4OH) и B= CH_3CN ; 53-63% B за 8 мин) с получением соединения 69 (32,30 мг, 81,58 мкмоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} =8,32 (d, 1H), 7,65-7,55 (m, 3H), 7,35 (d, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,37 (s,

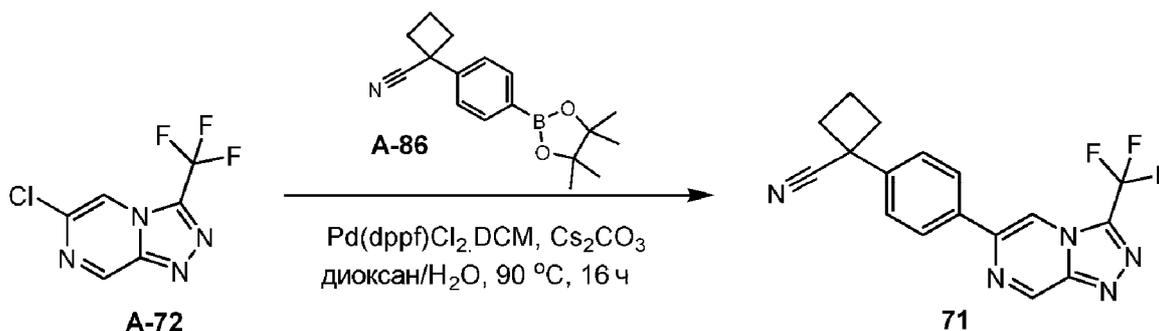
3Н). ЖХМС $R_t=0,87$ мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для $C_{15}H_{11}F_6N_4O_2$ $[M+H]^+$ 393,1, найдено 392,9.

Пример 66. Синтез соединения 70



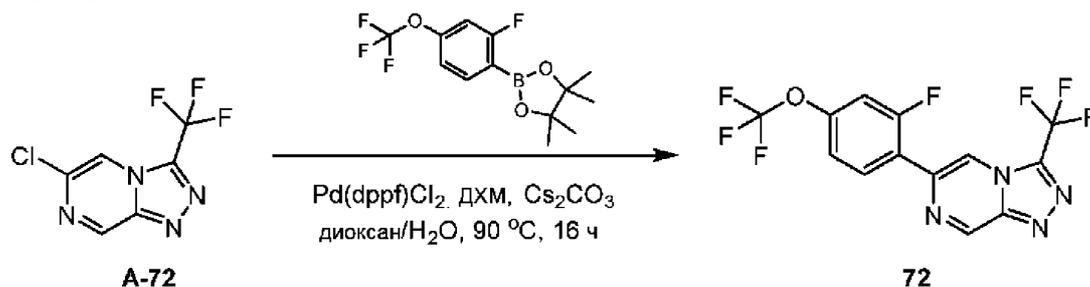
Смесь [2-метокси-4-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (127,22 мг, 0,54 ммоль), А-72 (100 мг, 0,45 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (73,39 мг, 0,09 ммоль) и Cs_2CO_3 (292,77 мг, 0,90 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . После охлаждения до комнатной температуры смесь отфильтровали через силикагель и элюировали $EtOAc$ (20 мл×2). Фильтрат концентрировали и разбавили $EtOAc$ (30 мл), промывали водой (10 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini (250 мм×50 мм, 10 мкм); А= H_2O (0,05% NH_4OH) и В= CH_3CN ; 63-73% В за 8 мин) с получением соединения 70 (5,62 мг) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\delta_H=9,57$ (d, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,01 (s, 3H). ЖХМС $R_t=1,24$ мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для $C_{14}H_9F_6N_4O_2$ $[M+H]^+$ 379,1, найдено 378,9.

Пример 67. Синтез соединения 71



Смесь А-86 (152,68 мг, 0,54 ммоль), А-72 (100 мг, 0,45 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (73,39 мг, 0,09 ммоль) и Cs_2CO_3 (292,77 мг, 0,90 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь отфильтровали через силикагель и элюировали $EtOAc$ (20 мл×2). Фильтрат концентрировали и разбавили $EtOAc$ (30 мл), промывали водой (10 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini (250 мм×50 мм, 10 мкм); А= H_2O (0,05% NH_4OH) и В= CH_3CN ; 55-65% В за 8 мин) с получением соединения 71 (29,77 мг, 0,09 ммоль) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\delta_H=9,61$ (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 2,96-2,86 (m, 2H), 2,74-2,64 (m, 2H), 2,57-2,43 (m, 1H), 2,22-2,09 (m, 1H). ЖХМС $R_t=1,12$ мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для $C_{17}H_{13}F_3N_5$ $[M+H]^+$ 344,1, найдено 344,0.

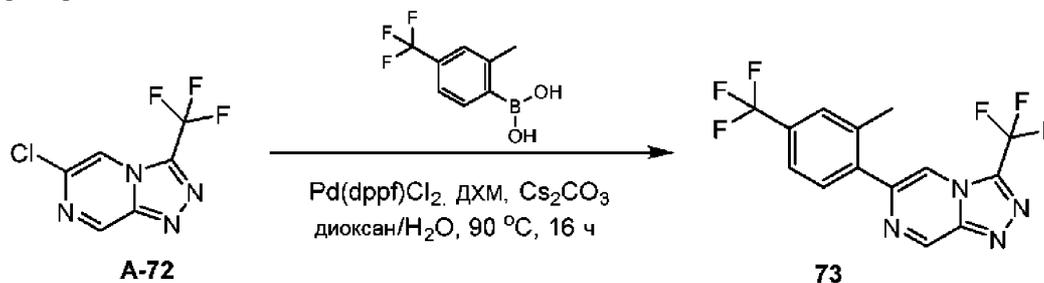
Пример 68. Синтез соединения 72



Смесь 2-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (165,02 мг, 0,5400 ммоль), А-72 (100 мг, 0,45 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (73,39 мг, 0,09 ммоль) и Cs_2CO_3 (292,77 мг,

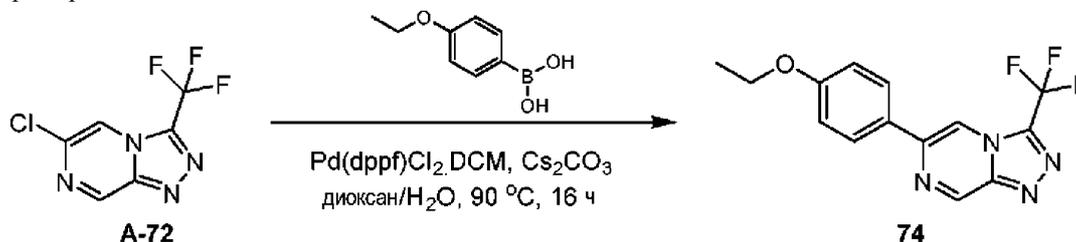
0,90 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь отфильтровали через силикагель, и элюировали EtOAc (20 мл×2). Органическую фазу концентрировали и разбавили EtOAc (30 мл), промывали водой (10 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini (250 мм×50 мм, 10 мкм); А=H₂O (0,05% NH₄OH) и В=CH₃CN; 61-71% В за 8 мин) с получением соединения 72 (36,18 мг, 0,10 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ_H=9,81 (d, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,15 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,47 (d, 1H). ЖХМС R_t=1,2 3 мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для C₁₃H₆F₇N₄O [M+H]⁺ 367,0, найдено 366,9.

Пример 69. Синтез соединения 73



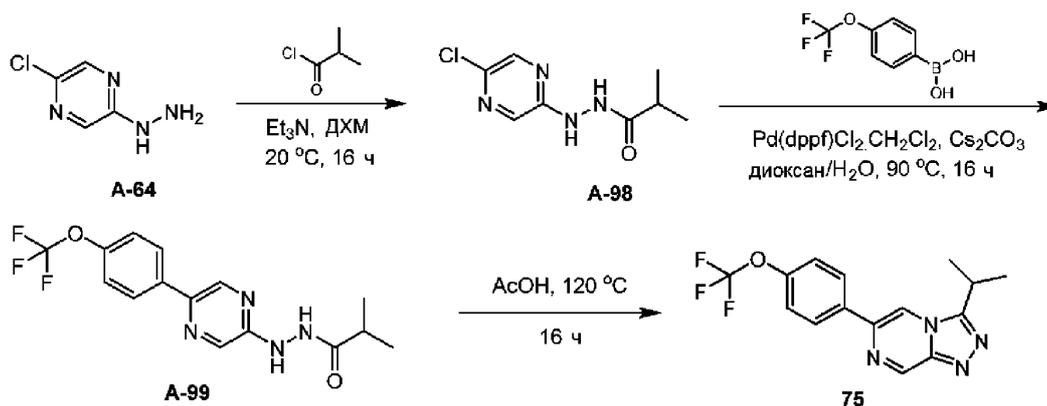
Смесь А-72 (100 мг, 0,45 ммоль), [2-метил-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (109,97 мг, 0,54 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·ДХМ (73,39 мг, 0,09 ммоль) и Cs₂CO₃ (292,77 мг, 0,90 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (20 мл×2). Фильтрат концентрировали и разбавили EtOAc (30 мл), промывали водой (10 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini (250 мм×50 мм, 10 мкм); А=H₂O (0,05% NH₄OH) и В=CH₃CN; 63-73% В за 8 минут) с получением соединения 7 3 (69,69 мг, 0,20 ммоль) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=9, 61 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,65-7,55 (m, 3H), 2,49 (s, 3H). ЖХМС R_t=1,19 мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для C₁₄H₉F₆N₄ [M+H]⁺ 347,1, найдено 346,9.

Пример 70. Синтез соединения 74



Смесь А-72 (100 мг, 0,45 ммоль), (4-этоксифенил)бороновой кислоты (89,49 мг, 0,54 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·ДХМ (73,39 мг, 0,09 ммоль) и Cs₂CO₃ (146,39 мг, 0,45 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (20 мл×2). Фильтрат концентрировали и разбавили EtOAc (30 мл), промывали водой (10 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini (250 мм×50 мм, 10 мкм); А=H₂O (0,05% NH₄OH) и В=CH₃CN; 58-68% В за 8 минут) с получением соединения 74 (31,15 мг, 0,10 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=9,56 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 4,13 (q, 2H), 1,48 (t, 3H). ЖХМС R_t=1,13 мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для C₁₄H₁₂F₃N₄O [M+H]⁺ 309,1, найдено 308,9.

Пример 71. Синтез соединения 75

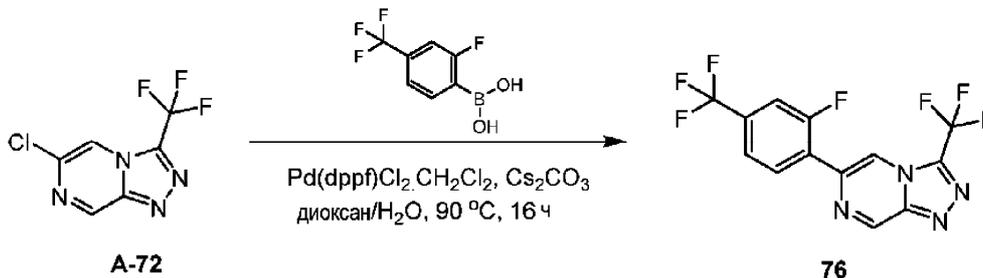


Синтез А-98. К смеси А-64 (1 г, 6,92 ммоль) и Et₃N (1,91 мл, 13,84 ммоль) в ДХМ (20 мл) прибавили 2-метилпропаноилхлорид (810,77 мг, 7,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили насыщ. раствором NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровали, и концентрировали с получением А-98 (1500 мг, 7,0 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,12 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 2,56-2,47 (m, 1H), 1,25 (d, 6H).

Синтез А-99. Смесь А-98 (500 мг, 2,33 ммоль), [4-(трифторметокси)-фенил]бороновой кислоты (527,66 мг, 2,56 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (190,23 мг, 0,23 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,52 г, 4,66 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл) в атмосфере N₂ перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. После охлаждения, реакционную смесь разбавили EtOAc (20 мл), отфильтровали через слой целита, элюировали EtOAc (10 мл), и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 20%, до 40%) с получением А-99 (250 мг, 0,73 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,53 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 6,87 (d, 1H), 2,60-2,53 (m, 1H), 1,28 (d, 6H).

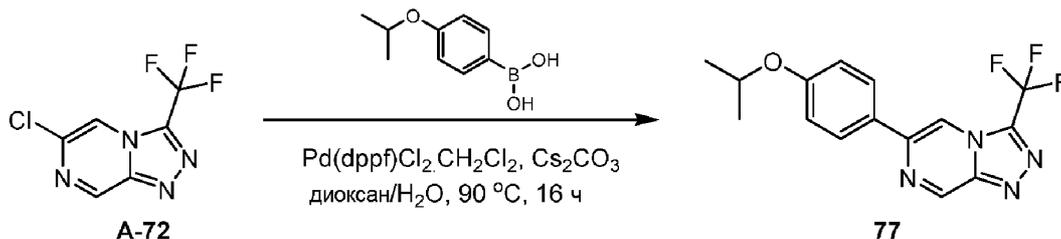
Синтез соединения 75. Смесь А-99 (150 мг, 0,44 ммоль) в уксусной кислоте (3 мл) перемешивали при 120 °С в течение 16 ч. После охлаждения, реакционную смесь концентрировали и смесь разбавили насыщ. раствором NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 20%, до 40%) с получением соединения 75 (90,4 мг, 0,27 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=9,42 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 3,49 (spt, 1H), 1,61 (d, 6H). ЖХМС R_t=1,15 мин, используя метод А, МС ИЭР рассчит. для C₁₅H₁₄F₃N₄O [M+H]⁺ 323,1, найдено 322,9.

Пример 72. Синтез соединения 76



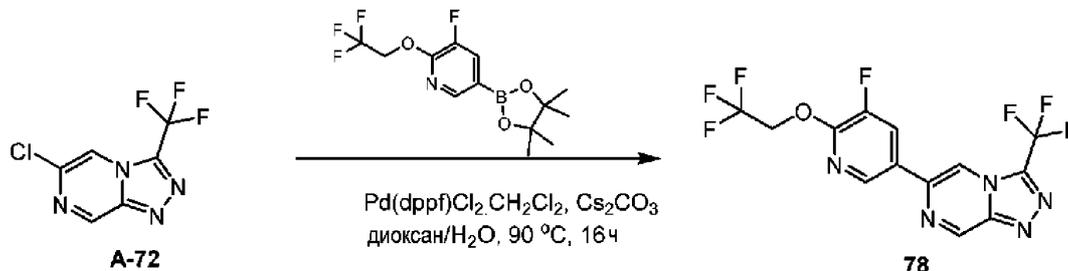
Смесь А-72 (100 мг, 0,45 ммоль), [2-фтор-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (112,11 мг, 0,54 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (73,39 мг, 0,09 ммоль) и Cs₂CO₃ (292,77 мг, 0,90 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали при 90 °С в течение 16 ч в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры смесь отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (20 мл×2). Фильтрат концентрировали и разбавили EtOAc (30 мл), промывали водой (10 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini (250 мм×50 мм, 10 мкм); А=H₂O (0,05% NH₄OH) и В=CH₃CN; 58-68% В за 8 мин) с получением соединения 76 (22,67 мг, 0,06 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=9,63 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,45 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,55 (d, 1H). ЖХМС R_t=1,18 мин, используя метод А, МС ИЭР рассчит. для C₁₃H₆F₇N₄ [M+H]⁺ 351,0, найдено 350,9.

Пример 73. Синтез соединения 77



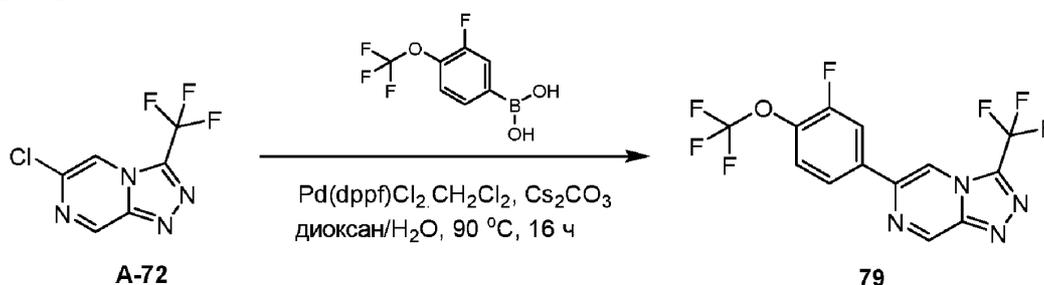
Смесь A-72 (100 мг, 0,45 ммоль), (4-изопропоксифенил)бороновой кислоты (105,15 мг, 0,58 ммоль), $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (73,39 мг, 0,09 ммоль) и Cs_2CO_3 (292,77 мг, 0,90 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . После охлаждения до комнатной температуры смесь отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (20 мл×2). Фильтрат концентрировали и разбавили EtOAc (30 мл), промывали водой (10 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini (250 мм×50 мм, 10 мкм); A= H_2O (0,05% NH_4OH) и B= CH_3CN ; 63-73% B за 8 мин) с получением соединения 77 (23,16 мг, 0,07 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=9,56$ (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 4,66 (quin, 1H), 1,40 (d, 6H). ЖХМС $R_t=1,17$ мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323,1, найдено 322,9.

Пример 74. Синтез соединения 78



Смесь 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтоксипиридина (173,12 мг, 0,54 ммоль), A-72 (100 мг, 0,45 ммоль), $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (73,39 мг, 0,09 ммоль) и Cs_2CO_3 (292,77 мг, 0,90 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . После охлаждения до комнатной температуры смесь отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (20 мл×2). Фильтрат концентрировали и разбавили EtOAc (30 мл), промывали водой (10 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini (250 мм×50 мм, 10 мкм); A= H_2O (0,05% NH_4OH) и B= CH_3CN ; 58-68% B за 8 мин) с получением соединения 78 (45,53 мг, 0,12 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=9,60$ (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,09 (dd, 1H), 4,94 (q, 2H). ЖХМС $R_t=1,16$ мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{F}_7\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382,0, найдено 381.

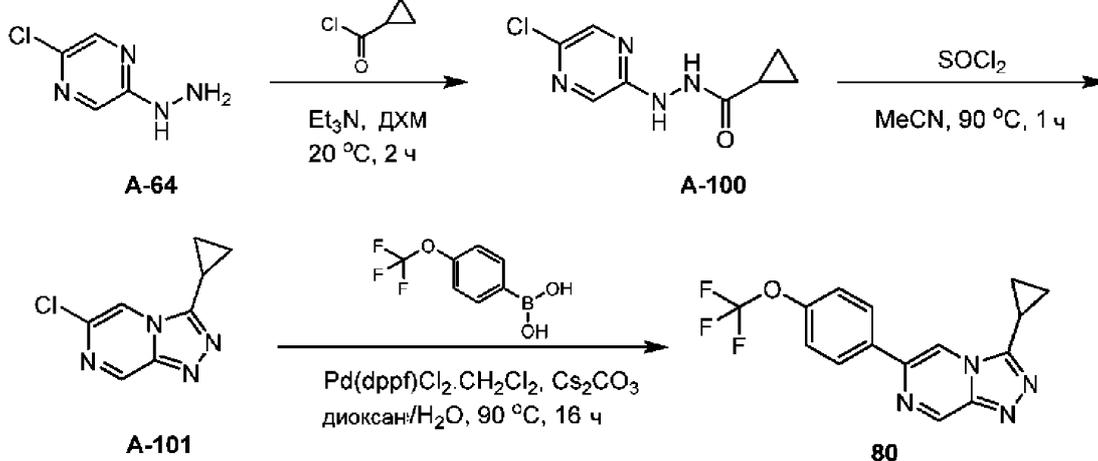
Пример 75. Синтез соединения 79



Смесь A-72 (100 мг, 0,45 ммоль), [3-фтор-4-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (120,73 мг, 0,54 ммоль), $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{ДХМ}$ (73,39 мг, 0,09 ммоль) и Cs_2CO_3 (292,77 мг, 0,90 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (20 мл×2). Фильтрат концентрировали и разбавили EtOAc (30 мл), промывали водой (10 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini (250 мм×50 мм, 10 мкм); A= H_2O (0,05% NH_4OH) и

$V=CH_3CN$; 60-70% V за 8 мин) с получением соединения 79 (27,15 мг, 0,07 ммоль) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\delta_H=9,60$ (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,79 (td, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H). ЖХМС $R_t=1,20$ мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для $C_{13}H_6F_7N_4O$ $[M+H]^+$ 367,0, найдено 366,9.

Пример 76. Синтез соединения 80

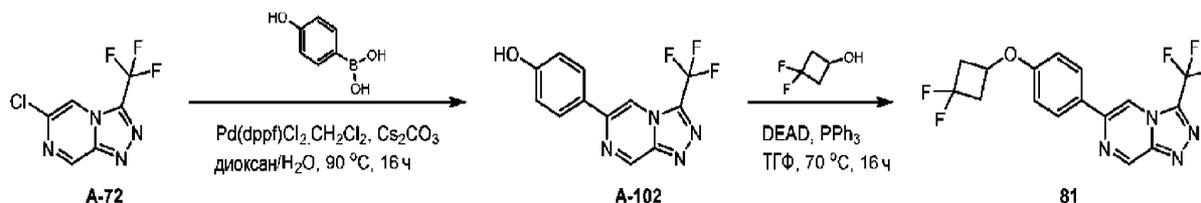


Синтез А-100. К смеси А-64 (500 мг, 3,46 ммоль) и Et_3N (0,96 мл, 6,92 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям прибавили циклопропанкарбонилхлорид (433,85 мг, 4,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь погасили насыщ. раствором $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле ($EtOAc$ в PE =от 0% до 20%, до 50%) с получением А-100 (500 мг, 2,35 ммоль) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\delta_H=8,12$ (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,10-1,05 (m, 2H), 0,95-0,88 (m, 2H).

Синтез А-101. К смеси N'-(5-хлорпиразин-2-ил)циклопропан-карбогидразида (350 мг, 1,65 ммоль) в $MeCN$ (10 мл) прибавили $SOCl_2$ (0,36 мл, 4,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. После охлаждения, реакционную смесь концентрировали и полученную смесь обрабатывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле ($EtOAc$ в PE =от 0% до 20% до 50%) с получением А-101 (130 мг, 0,67 ммоль) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\delta_H=9,14$ (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,35-1,26 (m, 4H).

Синтез соединения 80. Смесь А-101 (130 мг, 0,67 ммоль), [4-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (165,07 мг, 0,8 ммоль), Cs_2CO_3 (435,25 мг, 1,34 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (81,82 мг, 0,1 ммоль) и в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,3 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Смесь охладили до комнатной температуры, разбавили $EtOAc$ (20 мл), отфильтровали через силикагель и элюировали $EtOAc$ (20 мл). Фильтрат концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xbridge (150 мм×25 мм, 5 мкм); $A=H_2O$ (0,05% NH_4HCO_3) и $V=CH_3CN$; 40-70% V за 10 мин) с получением соединения 80 (74,19 мг, 0,23 ммоль) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\delta_H=9,38$ (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,38-1,27 (m, 4H). ЖХМС $R_t=1,12$ мин, используя метод А, ESI расчит. для $C_{15}H_{12}F_3N_4O$ $[M+H]^+$ 321,1, найдено 320,9.

Пример 77. Синтез соединения 81

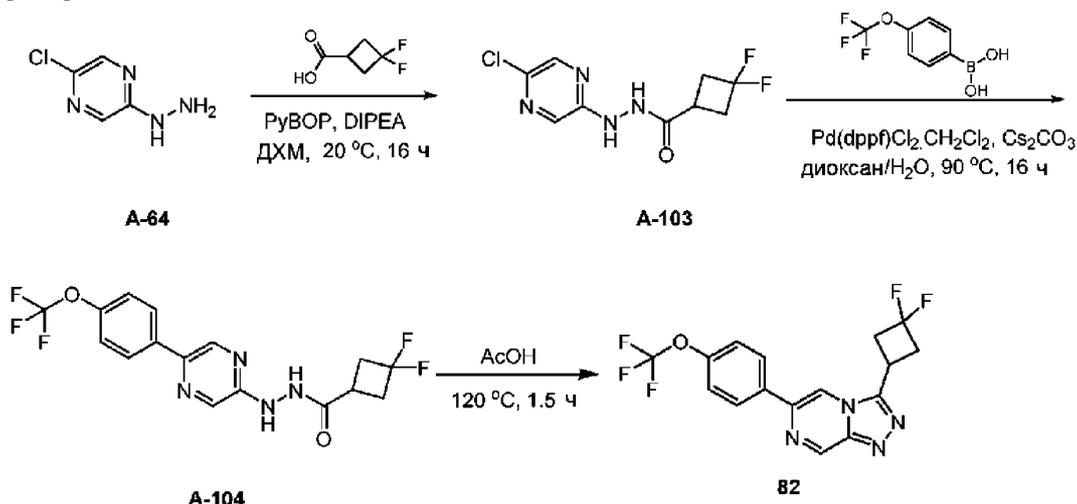


Синтез А-102. Смесь А-72 (300 мг, 1,35 ммоль), (4-гидроксифенил)бороновой кислоты (241,7 мг, 1,75 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (220,16 мг, 0,27 ммоль) и Cs_2CO_3 (878,32 мг, 2,7 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (3 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь отфильтровали через силикагель и элюировали $EtOAc$ (20 мл×2). Фильтрат концентрировали и разбавили $EtOAc$ (30 мл), промывали водой (10 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле ($EtOAc$ в PE =от 0 до 30%, до 100%) с получением А-102 (180 мг, 0,59 ммоль) в виде твердого вещества. ЖХМС $R_t=0,69$ мин, используя метод В,

МС ИЭР рассчит. для $C_{12}H_8F_3N_4O$ $[M+H]^+$ 281,1, найдено 280,9.

Синтез соединения 81. К смеси А-102 (180 мг, 0,61 ммоль), 3,3-дифторциклобутанола (98,5 мг, 0,91 ммоль) и PPh_3 (286,81 мг, 1,09 ммоль) в ТГФ (3 мл) прибавили DEAD (190,43 мг, 1,09 ммоль) при $0^\circ C$. Смесь оставляли нагреваться и затем перемешивали при $70^\circ C$ в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, РЕ: $EtOAc=3:1$) и препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini (250 мм×50 мм, 10 мкм); $A=H_2O$ (0,05% NH_4OH) и $B=CH_3CN$; 48-78% В за 8 мин) с получением соединения 81 (5,08 мг, 0,01 ммоль) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\delta_H=9,57$ (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 4,83-4,65 (m, 1H), 3,23-3,06 (m, 2H), 2,91-2,75 (m, 2H). ЖХМС $R_t=1,19$ мин, используя метод А, МС ИЭР рассчит. для $C_{16}H_{12}F_5N_4O$ $[M+H]^+$ 371,1, найдено 371,0.

Пример 78. Синтез соединения 82



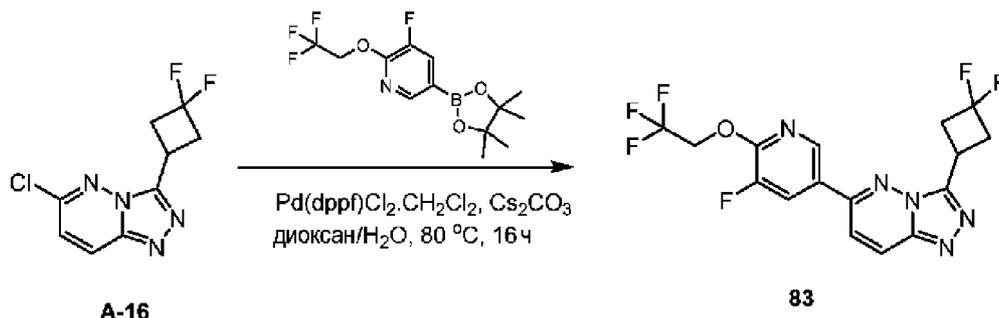
Синтез А-103. К смеси А-64 (500 мг, 3,46 ммоль), 3,3-дифторциклобутанкарбоновой кислоты (517,81 мг, 3,8 ммоль) и PyBOP (2,7 г, 5,19 ммоль) в ДХМ (30 мл) прибавили DIPEA (1,21 мл, 6,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $20^\circ C$ в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили насыщ. раствором NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали, и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле ($EtOAc$ в РЕ=от 20% до 50%) с получением А-103 (600 мг, 1,64 ммоль) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) $\delta_H=10,10$ (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 3,03-2,95 (m, 1H), 2,84-2,66 (m, 4H).

Синтез А-104. Смесь А-103 (250 мг, 0,95 ммоль), [4-(трифторметокси)-фенил]бороновой кислоты (294,03 мг, 1,43 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (194,33 мг, 0,24 ммоль) и Cs_2CO_3 (620,24 мг, 1,9 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) в виде (0,3 мл) перемешивали при $90^\circ C$ в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Смесь охладили до комнатной температуры, разбавили $EtOAc$ (30 мл), отфильтровали через силикагель и элюировали $EtOAc$ (30 мл). Фильтрат концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле ($EtOAc$ в РЕ=20% до 50%) с получением А-104 (150 мг, 0,39 ммоль) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) $\delta_H=10,12$ (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,11-8,06 (m, 3H), 7,44 (d, 2H), 3,08-2,99 (m, 1H), 2,84-2,73 (m, 4H).

Синтез соединения 82. Смесь А-104 (150 мг, 0,39 ммоль) в уксусной кислоте (2 мл) перемешивали в микроволновом реакторе при $120^\circ C$ в течение 1,5 ч. Смесь охладили до комнатной температуры и концентрировали, и остаток нейтрализовали 1N $NaHCO_3$ до pH 7-8 и экстрагировали $EtOAc$ (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и отфильтровали, и фильтрат концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xbridge (150 мм×25 мм, 5 мкм); $A=H_2O$ (0,05% NH_4HCO_3) и $B=CH_3CN$; 38-78% В за 10 мин) с получением соединения 82 (44,06 мг, 0,12 ммоль) в виде твердого вещества.

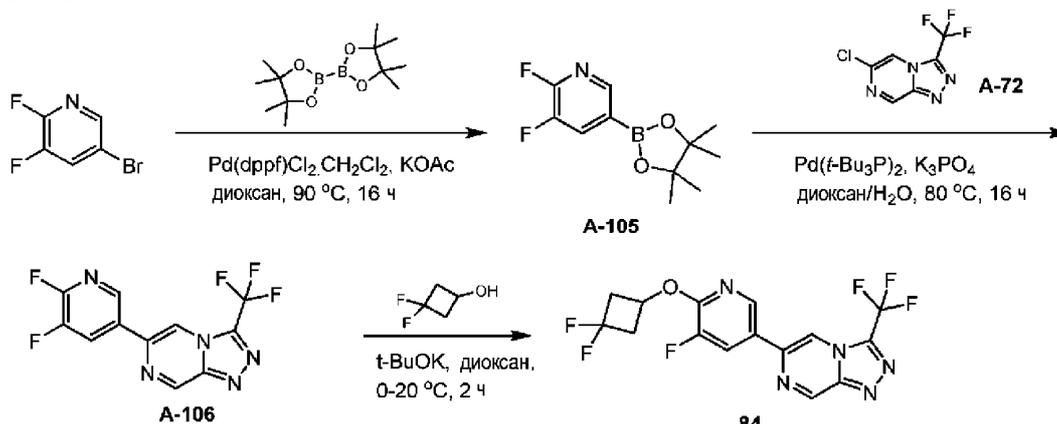
1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) $\delta_H=9,46$ (d, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,22 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 4,16-4,03 (m, 1H), 3,33-3,07 (m, 4H). ЖХМС $R_t=1,17$ мин, используя метод А, МС ИЭР рассчит. для $C_{16}H_{12}F_5N_4O$ $[M+H]^+$ 371,1, найдено 371,0

Пример 79. Синтез соединения 83



Смесь А-16 (100 мг, 0,41 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридина (196,88 мг, 0,61 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (83,46 мг, 0,1 ммоль) и Cs₂CO₃ (266,36 мг, 0,82 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,3 мл) перемешивали при 80 °С в течение 16 ч в атмосфере N₂. Смесь охладили до комнатной температуры, разбавили EtOAc (30 мл), отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (30 мл). Фильтрат концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xtimate C₁₈ (150 мм×25 мм, 5 мкм); А=H₂O (0,05% NH₄HCO₃) и В=CH₃CN; 40-65% В за 9,5 мин) с получением соединения 83 (61,78 мг, 0,15 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,53 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 4,95 (q, 2H), 4,14-3,98 (m, 1H), 3,42-3,15 (m, 4H). ЖХМС R_t=1,16 мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для C₁₆H₁₂F₆N₅O [M+H]⁺ 404,1, найдено 404,0.

Пример 80. Синтез соединения 84



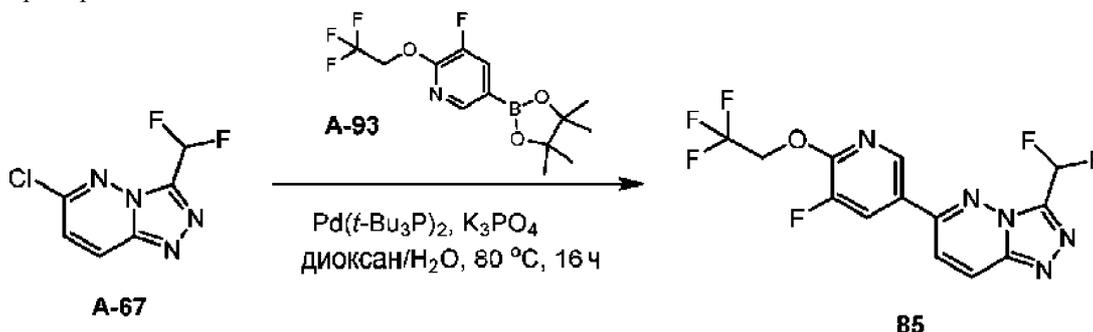
Синтез А-105. Смесь 5-бром-2,3-дифторпиридина (2 г, 10,31 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (3,4 г, 13,4 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1,26 г, 1,55 ммоль) и KOAc (2,02 г, 20,62 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (50 мл × 2). Смесь концентрировали и разбавили EtOAc (150 мл), промывали водой (100 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (80 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0 до 10%) с получением А-105 (2200 мг, 2,32 ммоль) в виде твердого вещества. ЖХМС R_t=0,88 мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для C₁₁H₁₅BF₂NO₂ [M+H+2]⁺ 242,1, найдено 242,0

Синтез А-106. Смесь А-105 (324,91 мг, 1,35 ммоль), А-72 (200 мг, 0,90 ммоль), Pd(t-Bu₃P)₂ (91,85 мг, 0,18 ммоль) и K₃PO₄ (381,56 мг, 1,8 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 80 °С в течение 16 ч в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0 до 3 0%) с получением А-10 6 (100 мг, 0,32 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц CDCl₃) δ_H=9,62 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,31-8,24 (m, 1H). ЖХМС R_t=0,74 мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для C₁₁H₅F₅N₅ [M+H]⁺ 302,0, найдено 301,8.

Синтез соединения 84. К смеси А-10 6 (50 мг, 0,16 ммоль) и 3,3-дифторциклобутанола (34,06 мг, 0,32 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) прибавили t-BuOK (35,35 мг, 0,32 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini (250 мм×50 мм, 10 мкм); А=H₂O (0,05% NH₄OH) и В=CH₃CN; 50-80% В за 8 мин) с получением соединения 84 (13,63 мг, 0,04 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=9,59 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,03 (dd, 1H), 5,33-5,23 (m, 1H),

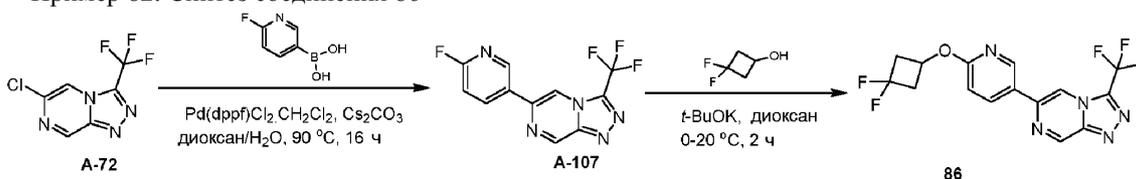
3,27-3,14 (m, 2H), 2,93-2,79 (m, 2H). ЖХМС $R_t=1,18$ мин, используя метод А, МС ИЭР рассчит. для $C_{15}H_{10}F_6N_5O$ $[M+H]^+$ 390,1, найдено 390,0.

Пример 81. Синтез соединения 85



Смесь А-67 (99,02 мг, 0,48 ммоль), А-93 (202,05 мг, 0,63 ммоль), K_3PO_4 (205,54 мг, 0,97 ммоль) и $Pd(t-Bu_3P)_2$ (37,11 мг, 0,07 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini (250 мм×50 мм, 10 мкм); А=H₂O (0,05% NH₄OH) и В=CH₃CN; 40-70% В за 8 мин) с получением соединения 85 (108,7 мг, 0,30 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц ДМСО-d₆) $\delta_H=8,86$ (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,83 (t, 1H), 5,22 (q, 2H). ЖХМС $R_t=1,14$ мин, используя метод А, МС ИЭР рассчит. для $C_{13}H_8F_6N_5O$ $[M+H]^+$ 364,1, найдено 364,0.

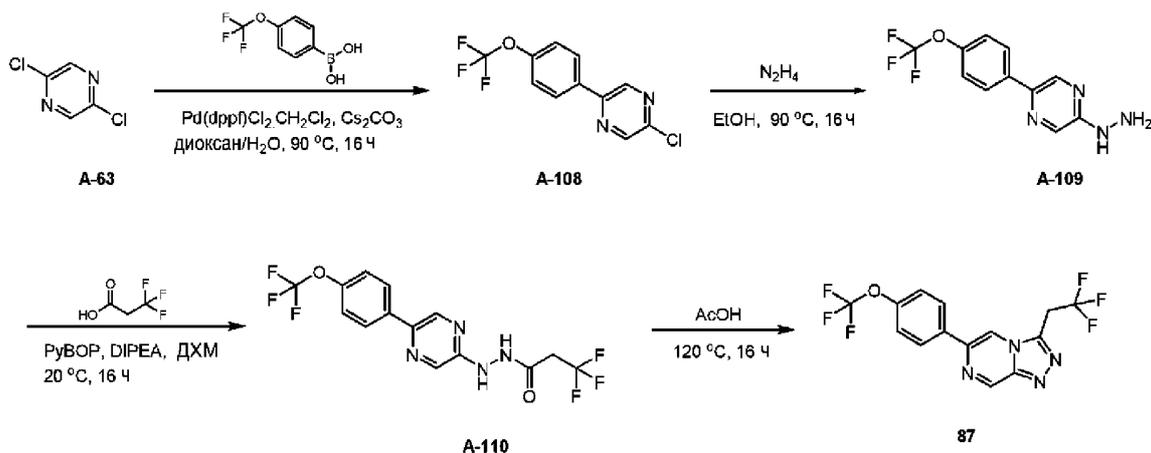
Пример 82. Синтез соединения 86



Синтез А-107. Смесь А-72 (200 мг, 0,90 ммоль), (6-фтор-3-пиридил)бороновой кислоты (151,95 мг, 1,08 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (146,77 мг, 0,18 ммоль) и Cs_2CO_3 (585,55 мг, 1,8 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (3 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Смесь отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (20 мл×2). Фильтрат концентрировали и разбавили EtOAc (30 мл), промывали водой (10 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0 до 30% до 50%) с получением А-107 (140 мг, 0,40 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\delta_H=9,62$ (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,47-8,40 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H). ЖХМС $R_t=0,69$ мин, используя метод В, МС ИЭР рассчит. для $C_{11}H_6F_4N_5$ $[M+H]^+$ 284,0, найдено 283,9.

Синтез соединения 86. К смеси 3,3-дифторциклобутанола (25,19 мг, 0,23 ммоль) и А-107 (33 мг, 0,12 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) прибавили $t-BuOK$ (26,15 мг, 0,23 ммоль) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь погасили насыщ. раствором NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, PE:EtOAc=1:1) и препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini (250 мм×50 мм, 10 мкм); А=H₂O (0,05% NH₄OH) и В=CH₃CN; 55-65% В за 8 мин) с получением соединения 86 (1,72 мг, 0,05 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\delta_H=9,59$ (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,20 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,30-5,18 (m, 1H), 3,24-3,11 (m, 2H), 2,85-2,71 (m, 2H). ЖХМС $R_t=1,14$ мин, используя метод А, МС ИЭР рассчит. для $C_{15}H_{11}F_5N_5O$ $[M+H]^+$ 372,1, найдено 372,0.

Пример 83. Синтез соединения 87



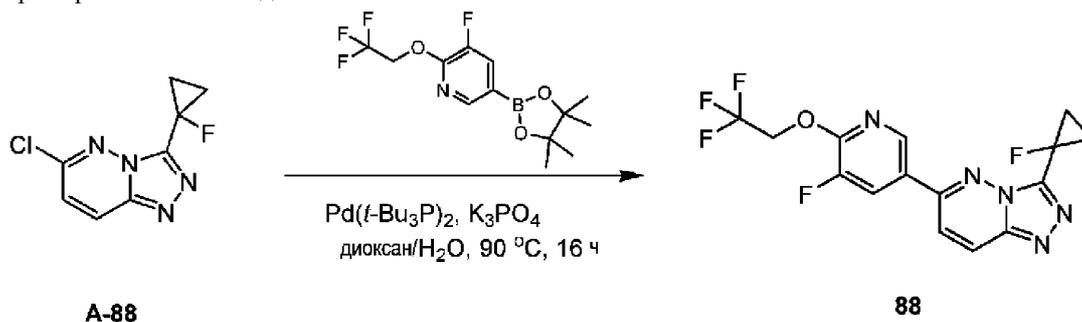
Синтез А-108. Смесь А-63 (1 г, 6,71 ммоль), [4-(трифторметокси)фенил]-бороновой кислоты (1,52 г, 7,38 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (822,23 мг, 1,01 ммоль) и Cs₂CO₃ (4373,74 мг, 13,42 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (4 мл) в атмосфере N₂ перемешивали при 90°С в течение 16 ч. После охлаждения, реакционную смесь разбавили EtOAc (20 мл) и отфильтровали через слой целита, элюировали EtOAc (20 мл) и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 3% до 8%) с получением А-108 (250 мг, 0,91 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,79 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,37 (d, 2H).

Синтез А-109. Смесь А-108 (250 мг, 0,91 ммоль) и гидразина (175,05 мг, 5,46 ммоль) в этаноле (5 мл) перемешивали при 90°С в течение 16 ч. После охлаждения, реакционную смесь концентрировали, и остаток разбавили насыщ. раствором NaHCO₃ (10 мл), и экстрагировали EtOAc (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением А-109 (170 мг, 0,63 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ_H=8,60 (d, 1H), 8,23-8,17 (m, 2H), 8,05 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 4,36 (s, 2H).

Синтез А-110. К смеси А-109 (80 мг, 0,3 ммоль), 3,3,3-трифторпропановой кислоты (41,7 мг, 0,33 ммоль) и PyBOP (231,1 мг, 0,44 ммоль) в ДХМ (30 мл) прибавили DIPEA (0,1 мл, 0,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°С в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили насыщ. раствором NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением А-110 (200 мг, 0,28 ммоль) в виде масла. ЖХМС R_t=0,81 мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для C₁₄H₁₁F₆N₄O₂ [M+H]⁺ 381,1, найдено 381,0.

Синтез соединения 87. Смесь А-110 (200 мг, 0,53 ммоль) в уксусной кислоте (2 мл) перемешивали при 120°С в течение 16 ч. Смесь охладили до комнатной температуры и концентрировали, и остаток нейтрализовали 1N NaHCO₃ до pH 7- 8 и экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровали, и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xbridge (150 мм×25 мм, 5 мкм); А=H₂O (0,05% NH₄HCO₃) и В=CH₃CN; 46-76%В за 6 мин) с получением соединения 87 (25,13 мг, 0,07 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ_H=9,57 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,23 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 4,61 (q, 2H). ЖХМС R_t=1,16 мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для C₁₄H₉F₆N₄O [M+H]⁺ 363,1, найдено 363,0.

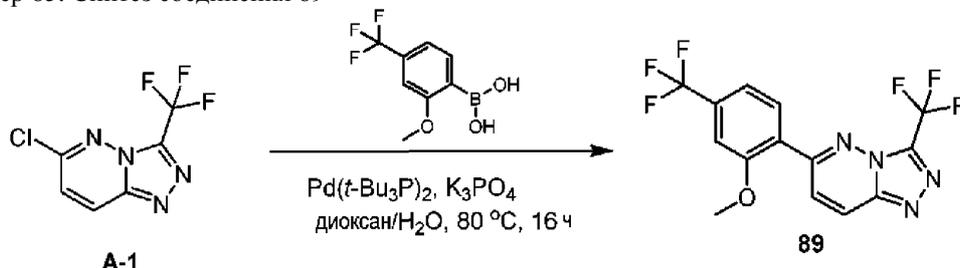
Пример 84. Синтез соединения 88



Смесь А-88 (100 мг, 0,47 ммоль), K₃PO₄ (199,71 мг, 0,94 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридина (226,53 мг, 0,71 ммоль), и Pd(t-Bu₃P)₂ (36,06 мг, 0,07 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,3 мл) перемешивали при 90°С в течение 16 ч в атмосфере N₂.

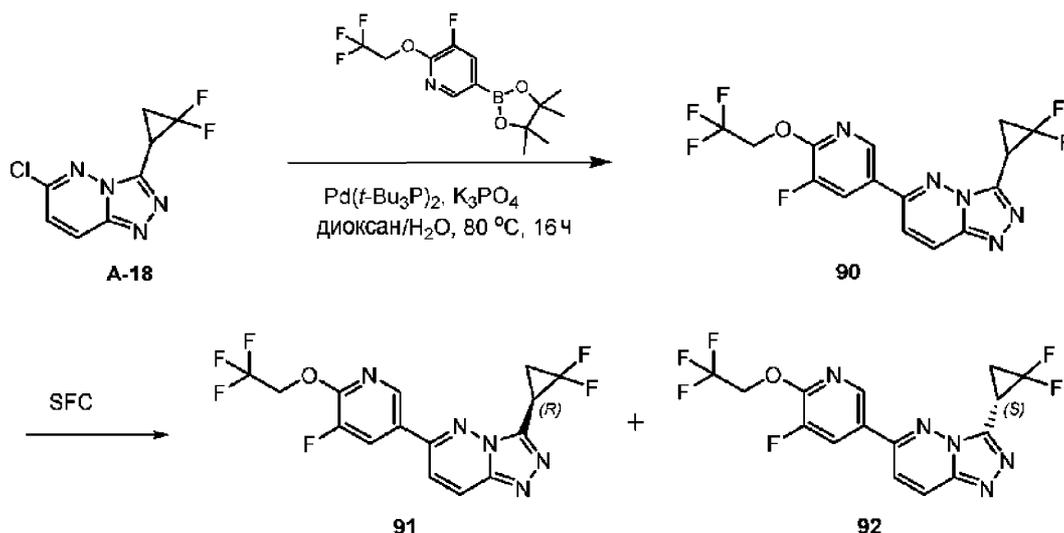
Смесь охладили до комнатной температуры, разбавили EtOAc (20 мл), отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (20 мл). Фильтрат концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xbridge (150 мм×25 мм, 5 мкм); A=H₂O (0,05% NH₄HCO₃) и B=CH₃CN; 40-80% B за 10 мин) с получением соединения 88 (61,29 мг, 0,16 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц ДМСО-d₆) δ_H=8,82 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,47 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 5,22 (q, 2H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,52-1,44 (m, 2H). ЖХМС R_t=1,14 мин, используя метод А, МС ИЭР рассчит. для C₁₅H₁₁F₅N₅O [M+H]⁺ 372,1, найдено 372,0.

Пример 85. Синтез соединения 89



Смесь [2-метокси-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (118,59 мг, 0,54 ммоль), A-1 (100 мг, 0,45 ммоль), K₃PO₄ (190,78 мг, 0,9 ммоль) и Pd(t-Bu₃P)₂ (34,44 мг, 0,07 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Смесь отфильтровали через силикагель, и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xbridge (150 мм×25 мм, 5 мкм); A=H₂O (0,05% NH₄HCO₃) и B=CH₃CN; 52-72% B за 6,5 мин) с получением соединения 89 (32,47 мг, 0,09 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ_H=8,62 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,61-7,51 (m, 2H), 3,97 (s, 3H). ЖХМС R_t=1,22 мин, используя метод А, МС ИЭР рассчит. для C₁₄H₉F₆N₄O [M+H]⁺ 363,1, найдено 363,0.

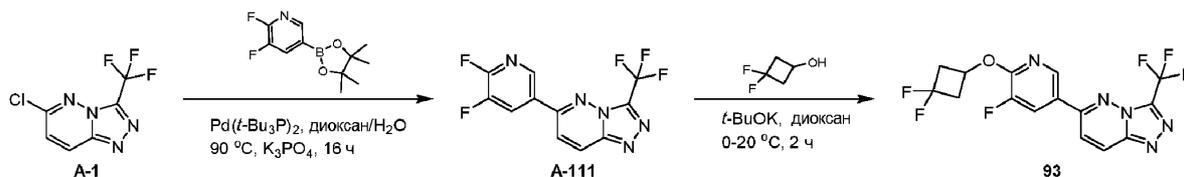
Пример 86. Синтез соединений 90, 91 и 92



Смесь A-18 (69,39 мг, 0,30 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтоксипиридина (125,61 мг, 0,39 ммоль), K₃PO₄ (127,77 мг, 0,60 ммоль) и Pd(t-Bu₃P)₂ (23,07 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавили H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0 до 10% до 8 0%) с получением соединения 90 (90 мг). Соединение 90 очищали с помощью SFC (Chiralcel OJ (250 мм×30 мм, 5 мкм); A=CO₂ и B=EtOH (0,1% NH₃H₂O); 38°C; 60 мл/мин; 15% B за 6 мин; множество инъекций) с получением энантиомера 1, случайно определен как соединение 91 (R_t=4,5 мин) и энантиомер 2, случайно определен как соединение 92 (R_t=4,9 мин). Соединение 91 (25,85 мг, 0,07 ммоль) ¹H ЯМР (CDCl₃, 00 МГц) δ_H=8,55 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 4,95 (q, 2H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H). ЖХМС R_t=1,14 мин, используя метод А, МС ИЭР рассчит. для C₁₅H₁₀F₆N₅O [M+H]⁺ 390,1, найдено 390,0.

Соединение 92 (8,36 мг, 0,02 ммоль) ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,55 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 4,95 (q, 2H), 3,36-3,28 (m, 1H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H). ЖХМС R_t=1,16 мин, используя метод А, МС ИЭР рассчит. для C₁₅H₁₀F₆N₅O [M+H]⁺ 390,1, найдено 390,0.

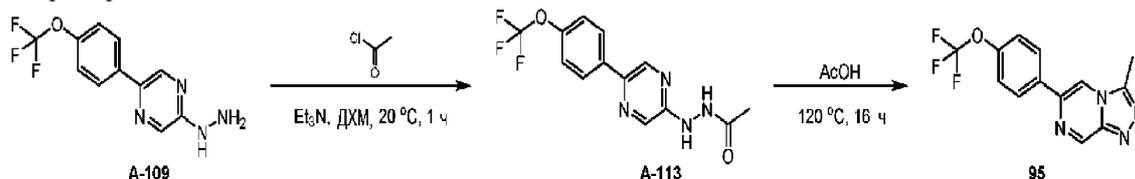
Пример 87. Синтез соединения 93



Синтез А-111. Смесь А-1 (200 мг, 0,90 ммоль), 2,3-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (281,59 мг, 1,17 ммоль), Pd(t-Bu₃P)₂ (91,85 мг, 0,18 ммоль) и K₃PO₄ (381,56 мг, 1,8 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1,5 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0 до 50% до 100%) с получением А-111 (250 мг, 0,83 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,62 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,32 (dt, 1H), 7,77 (d, 1H). ЖХМС R_t=0,76 мин, используя метод В, МС ИЭР рассчит. для C₁₁H₅F₅N₅ [M+H]⁺ 302,0, найдено 301,9.

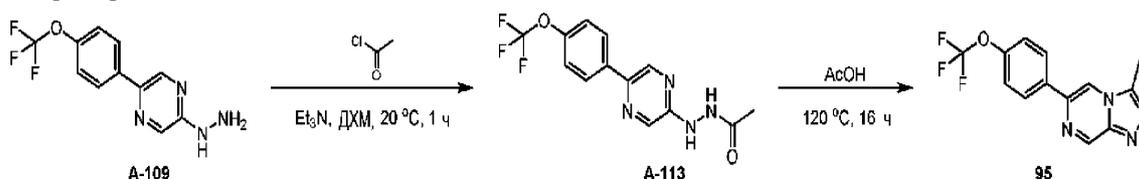
Синтез соединения 93. К смеси А-111 (50 мг, 0,17 ммоль) и 3,3-дифторциклобутанола (26,92 мг, 0,25 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) прибавили t-BuOK (37,26 мг, 0,33 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini (250 мм×50 мм, 10 мкм); А=H₂O (0,05% NH₄OH) и В=CH₃CN; 48-78% В за 8 мин) с получением продукта соединения 93 (8,04 мг, 0,02 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,55 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 5,36-5,23 (m, 1H), 3,27-3,16 (m, 2H), 2,94-2,81 (m, 2H). ЖХМС R_t=1,22 мин, используя метод А, МС ИЭР рассчит. для C₁₅H₁₀F₆N₅O [M+H]⁺ 390,1, найдено 390,0.

Пример 88. Синтез соединения 94



Синтез А-112. Смесь А-1 (300 мг, 1,35 ммоль), (4-гидрокси-2-метил-фенил)бороновой кислоты (266,29 мг, 1,75 ммоль), Pd(t-Bu₃P)₂ (137,77 мг, 0,27 ммоль) и K₃PO₄ (572,34 мг, 2,7 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1,5 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0 до 100%) с получением А-112 (300 мг, 0,97 ммоль) в виде твердого вещества. ЖХМС R_t=0,73 мин, используя метод В, МС ИЭР рассчит. для C₁₃H₁₀F₃N₄O [M+H]⁺ 295,1, найдено 294,9. Синтез соединения 94. К смеси А-112 (100 мг, 0,34 ммоль), 3,3-дифторциклобутанола (55,1 мг, 0,51 ммоль) и PPh₃ (160,46 мг, 0,61 ммоль) в ТГФ (3 мл) прибавили DEAD (106,54 мг, 0,61 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь оставили нагреваться и перемешиваться при 70°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini (250 мм×50 мм, 10 мкм); А=H₂O (0,05% NH₄OH) и В=CH₃CN; 55-85% В за 8 мин) с получением соединения 94 (7,45 мг, 0,02 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,25 (d, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 6,84-6,78 (m, 2H), 4,80-4,65 (m, 1H), 3,22-3,09 (m, 2H), 2,88-2,73 (m, 2H), 2,49 (s, 3H). ЖХМС R_t=1,21 мин, используя метод А, МС ИЭР рассчит. для C₁₇H₁₄F₅N₄O [M+H]⁺ 385,1, найдено 385,0.

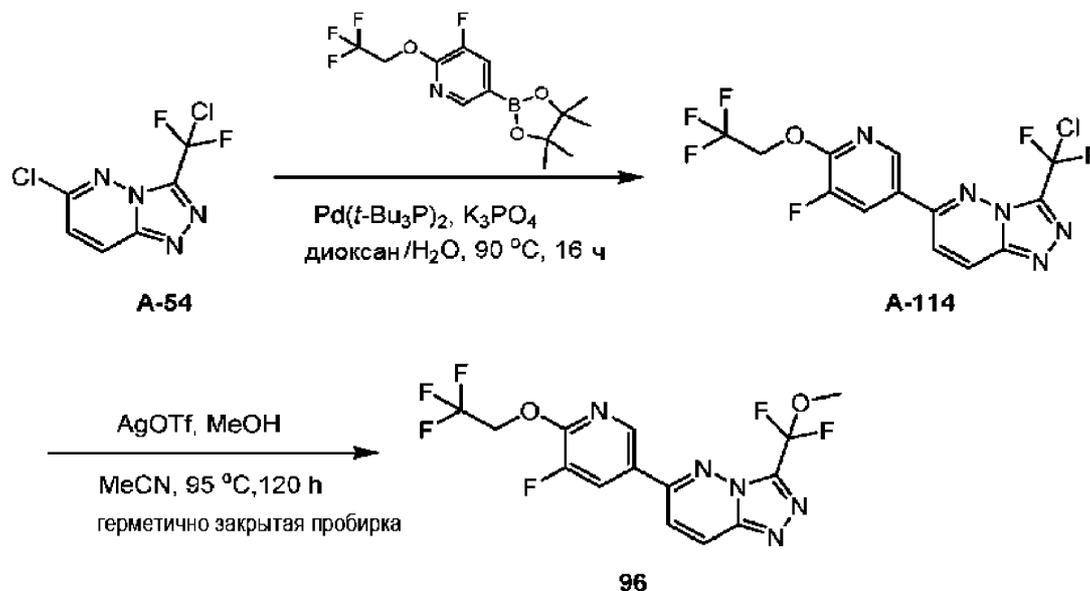
Пример 89. Синтез соединения 95



Синтез А-113. К смеси А-109 (100 мг, 0,37 ммоль) и Et₃N (0,15 мл, 1,11 ммоль) в ДХМ (3 мл) прибавили ацетилхлорид (58,1 мг, 0,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавили насыщ. раствором NaHCO₃ (15 мл), и экстрагировали EtOAc (10 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением А-113 (150 мг, 0,48 ммоль) в виде масла. ЖХМС R_t=0,745 мин, используя метод В, МС ИЭР рассчит. для C₁₃H₁₂F₃N₄O₂ [M+H]⁺ 313,1, найдено 312,9.

Синтез соединения 95. Смесь А-113 (150 мг, 0,48 ммоль) в уксусной кислоте (3 мл) нагревали до 120°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавили насыщ. раствором NaHCO₃ (10 мл). И экстрагировали EtOAc (15 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровали, концентрировали, и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE, 0% до 40% до 100%) с получением соединения 95 (59,99 мг, 0,21 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ_H=9,45 (d, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,25 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 2,81 (s, 3H). ЖХМС R_t=1,09 мин, используя метод А, МС ИЭР рассчит. для C₁₃H₁₀F₃N₄O [M+H]⁺ 295,1, найдено 294,9.

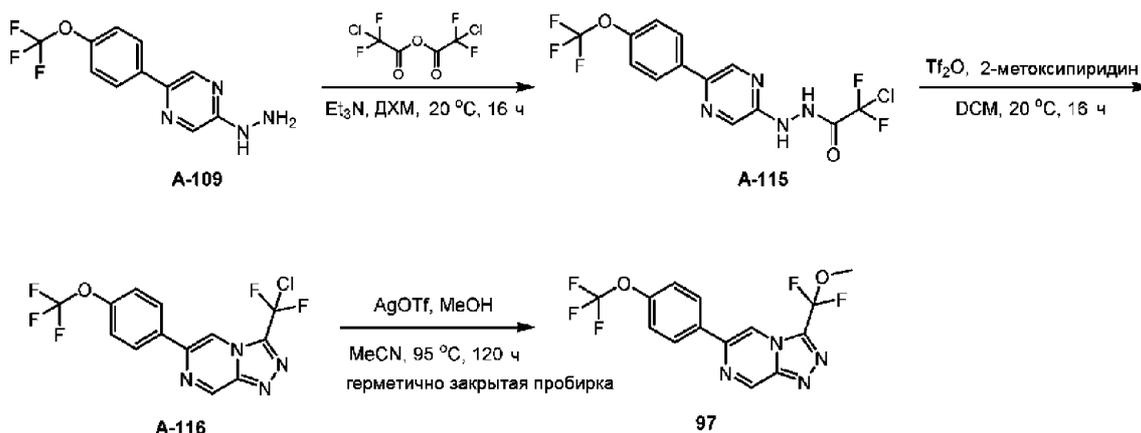
Пример 90. Синтез соединения 96



Синтез А-114. Смесь А-54 (150 мг, 0,63 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридина (302,26 мг, 0,94 ммоль), Pd(t-Bu₃P)₂ (48,11 мг, 0,09 ммоль) и K₃PO₄ (266,47 мг, 1,26 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,3 мл) в атмосфере N₂ перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения, реакцию смесь разбавили EtOAc (10 мл), отфильтровали через слой целита, элюировали EtOAc (10 мл), концентрировали, и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE, 0% до 20% до 40%) с получением А-114 (160 мг, 0,4024 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц ДМСО-d₆) δ_H=8,84 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,47 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H), 5,22 (q, 2H).

Синтез соединения 96. К смеси А-114 (160 мг, 0,4 ммоль) в метаноле (2 мл) и MeCN (2 мл) прибавили AgOTf (516,9 мг, 2,01 ммоль), затем смесь герметично закрыли и перемешивали при 95°C в течение 120 ч МС. После охлаждения смесь разбавили H₂O (15 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровали, концентрировали, и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE, 0% до 20% до 40%) с получением соединения 96 (26,07 мг, 0,07 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,56 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,16 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 4,95 (q, 2H), 3,94 (s, 3H). ЖХМС R_t=1,15 мин, используя метод А, МС ИЭР рассчит. для C₁₄H₁₀F₆N₅O₂ [M+H]⁺ 394,1, найдено 394,0.

Пример 91. Синтез соединения 97



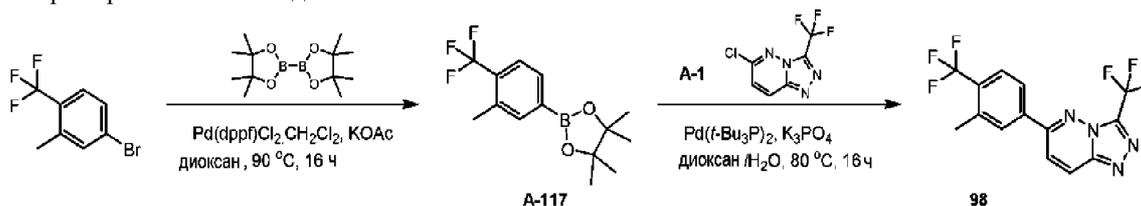
Синтез А-115. К смеси А-109 (200 мг, 0,74 ммоль) и Et_3N (0,2 мл, 1,48 ммоль) в ДХМ (5 мл) прибавили (2-хлор-2,2-дифтор-ацетил)-2-хлор-2,2-дифтор-ацетат (197,8 мг, 0,81 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавили насыщ. раствором NaHCO_3 (20 мл), и экстрагировали EtOAc (20 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением А-115 (300 мг, 0,78 ммоль) в виде масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС $R_t=0,83$ мин, используя метод В, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClF}_5\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 383,0, найдено 382,9.

Синтез А-116. К смеси А-115 (300 мг, 0,78 ммоль) и 2-метоксипиридина (102,66 мг, 0,94 ммоль) в ДХМ (5 мл) прибавили Tf_2O (243,31 мг, 0,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавили насыщ. раствором NaHCO_3 (10 мл), экстрагировали EtOAc (15 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали, концентрировали, и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE, 0% до 10% до 20%) с получением А-116 (30 мг, 0,08 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=9,59$ (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,41 (d, 2H).

Синтез соединения 97. Смесь А-116 (30 мг, 0,08 ммоль) и AgOTf (211,38 мг, 0,82 ммоль) в MeCN (1 мл) и метаноле (1 мл) герметично закрыли и перемешивали при 95°C в течение 120 ч. После охлаждения смесь разбавили H_2O (15 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали, концентрировали, и очищали флэш-хроматографией (EtOAc в PE, 0% до 20% до 40%) с получением соединения 97 (11,95 мг, 0,03 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=9,53$ (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 3,98 (s, 3H). ЖХМС $R_t=1,17$ мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 361,1, найдено 361,0.

Пример 92. Синтез соединения 98

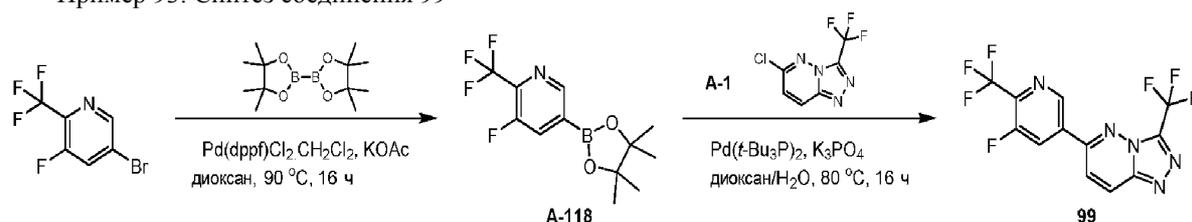


Синтез А-117. Смесь 4-бром-2-метил-1-(трифторметил)бензола (500 мг, 2,09 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (690,55 мг, 2,72 ммоль) и $\text{Pd(dppf)Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (160,35 мг, 0,31 ммоль) и KOAc (410,58 мг, 4,18 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Смесь отфильтровали через силикагель, элюировали EtOAc (10 мл \times 2), и фильтрат концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE: $\text{EtOAc}=10:1$) с получением А-117 (300 мг, 1,05 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=7,71\text{-}7,59$ (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 2,41 (d, 3H), 1,28 (s, 12H).

Синтез соединения 98. Смесь А-1 (150 мг, 0,67 ммоль), А-117 (250,67 мг, 0,88 ммоль), K_3PO_4 (286,17 мг, 1,35 ммоль) и $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$ (51,67 мг, 0,1 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, суспензию разбавили EtOAc (10 мл), отфильтровали через силикагель, элюировали EtOAc (20 мл), и концентрировали с получением сырого продукта который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xbridge (150 мм \times 25 мм, 5 мкм); А= H_2O (0,05% NH_4HCO_3) и В= CH_3CN ; 58-65% В за 6 минут) с получением соединения 98 (19,86 мг, 0,06 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8,35$ (d, 1H), 7,97-7,88 (m, 2H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 2,64 (s, 3H) ЖХМС $R_t=1,25$ мин, используя метод А, МС

ИЭР рассчит. для $C_{14}H_9F_6N_4$ $[M+H]^+$ 347,1, найдено 346,9.

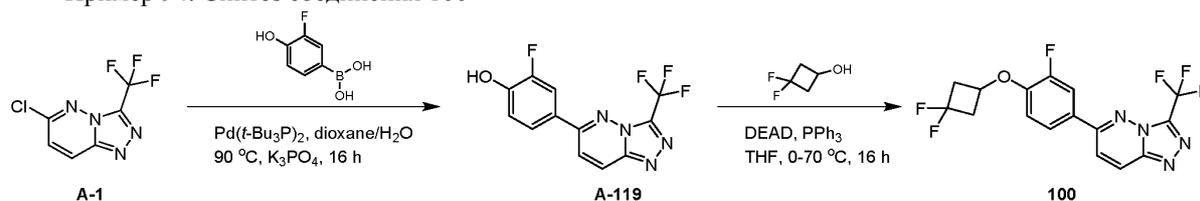
Пример 93. Синтез соединения 99



Синтез A-118. Смесь 5-бром-3-фтор-2-(трифторметил)пиридина (163,95 мг, 0,82 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (270,61 мг, 1,07 ммоль), KOAc (160,9 мг, 1,64 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (62,84 мг, 0,12 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) перемешивали при 90 °C в атмосфере N₂ в течение 16 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, разбавили EtOAc (10 мл), отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (20 мл). Объединенные фильтраты концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE: EtOAc=10:1) с получением A-118 (100 мг, 0,34 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8, 82-8,75 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 1,37 (s, 12H).

Синтез соединения 99. Смесь A-1 (100 мг, 0,45 ммоль), A-118 (143,85 мг, 0,49 ммоль), K₃PO₄ (190,78 мг, 0,9 ммоль) и Pd(t-Bu₃P)₂ (34,44 мг, 0,07 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) перемешивали при 80 °C в атмосфере N₂ в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, суспензию разбавили EtOAc (10 мл), отфильтровали через силикагель, элюировали EtOAc (20 мл), и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, PE: EtOAc=1:1) с получением соединения 99 (32,76 мг, 0,09 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ_H=9,28 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,34 (d, 1H). ЖХМС R_t=1,15 мин, используя метод А, МС ИЭР рассчит. для C₁₂H₅F₇N₅ $[M+H]^+$ 352,0, найдено 351,9.

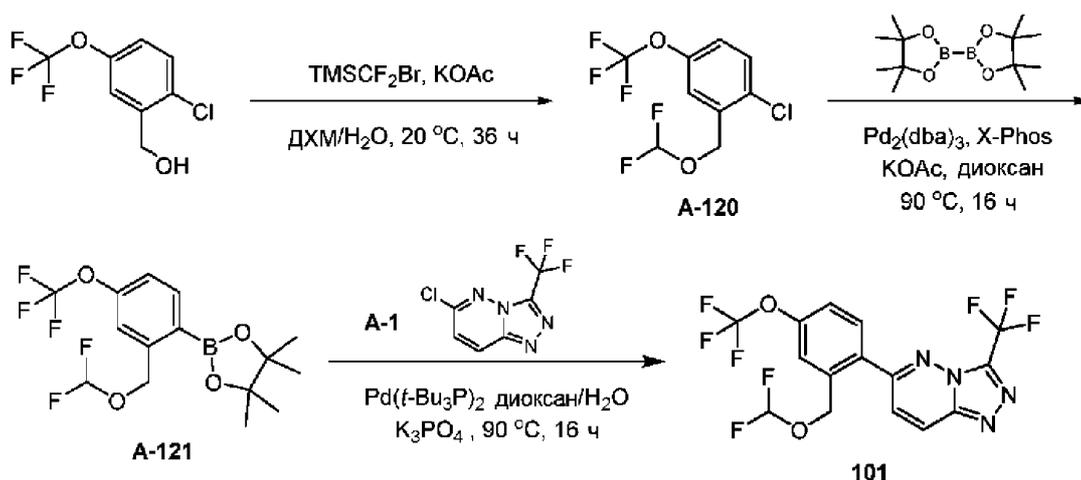
Пример 94. Синтез соединения 100



Синтез A-119. Смесь A-119 (300 мг, 1,35 ммоль), (3-фтор-4-гидрокси-фенил)бороновой кислоты (273,22 мг, 1,75 ммоль), Pd(t-Bu₃P)₂ (137,77 мг, 0,27 ммоль) и K₃PO₄ (572,34 мг, 2,7 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (3 мл) перемешивали при 90 °C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0 до 100%) с получением A-119 (250 мг, 0,83 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц DMSO-d₆) δ_H=10,78 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,18 (t, 1H).

Синтез соединения 100. К смеси A-119 (100 мг, 0,34 ммоль), 3,3-дифторциклобутанола (54,37 мг, 0,50 ммоль) и PPh₃ (158,32 мг, 0,60 ммоль) в ТГФ (3 мл) прибавили DEAD (105,12 мг, 0,60 ммоль) при 0 °C в атмосфере N₂. Смесь нагревали и перемешивали при 70 °C в течение 16 ч, в этот момент с помощью ЖХМС наблюдали желаемый продукт. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0 до 100%) и препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini (250 мм×50 мм, 10 мкм); А=H₂O (0,05% NH₄OH) и В=CH₃CN; 50-80% В за 8 мин) с получением соединения 100 (51,33 мг, 0,13 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц CDCl₃) δ_H=8,29 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 4,87-4,24 (m, 1H), 3,24-3,11 (m, 2H), 2,98-2,82 (m, 2H). ЖХМС R_t=1,20 мин, используя метод А, МС ИЭР рассчит. для C₁₆H₁₁F₆N₄O $[M+H]^+$ 389,1, найдено 389,0.

Пример 95. Синтез соединения 101

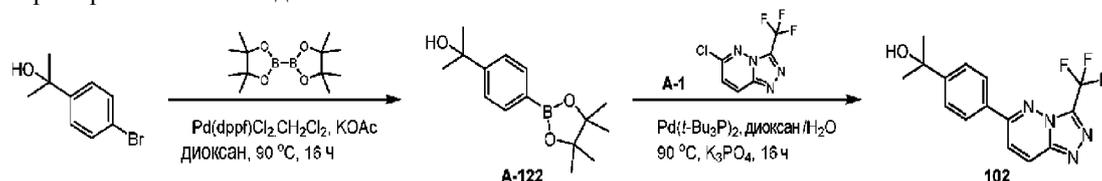


Синтез A-120. К смеси [2-хлор-5-(трифторметокси)фенил]метанола (200 мг, 0,88 ммоль) и KOAc (519,76 мг, 5,3 ммоль) в ДХМ (0,50 мл) и воды (0,50 мл) прибавили [бром(дифтор)метил]триметилсилан (537,82 мг, 2,65 ммоль), затем смесь перемешивали при 20°C в течение 36 ч. Смесь разбавили ДХМ (30 мл), и органическую фазу промывали водой (15 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 2%) с получением A-120 (160 мг, 0,58 ммоль) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц ДМСО-d₆) δ_H=7,67 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 6,88 (t, 1H), 5,03 (s, 2H).

Синтез A-121. Смесь A-120 (110 мг, 0,40 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (302,98 мг, 1,19 ммоль), X-Phos (47,4 мг, 0,10 ммоль), KOAc (78,06 мг, 0,80 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (36,42 мг, 0,04 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0 до 10%) с получением A-121 (50 мг, 0,14 ммоль) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=7,89 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,57-6,15 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 1,35 (s, 12H).

Синтез соединения 101. Смесь A-121 (50 мг, 0,14 ммоль), A-1 (30,23 мг, 0,14 ммоль), Pd(t-Bu₃P)₂ (13,88 мг, 0,03 ммоль) и K₃PO₄ (28,84 мг, 0,14 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры, смесь отфильтровали через силикагель, элюировали EtOAc (20 мл×2), концентрировали, разбавили EtOAc (30 мл), промывали водой (10 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini (250 мм×50 мм, 10 мкм); A=H₂O (0,05% NH₄OH) и B=CH₃CN; 50-80% B за 8 мин) с получением соединения 101 (9,08 мг, 0,02 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,36 (br d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,41 (br d, 1H), 6,48-6,08 (m, 1H), 5,20 (s, 2H). ЖХМС R_t=1,23 мин, используя метод А, МС ИЭР рассчит. для C₁₅H₉F₈N₄O₂ [M+H]⁺ 429,1, найдено 429,0.

Пример 96. Синтез соединения 102

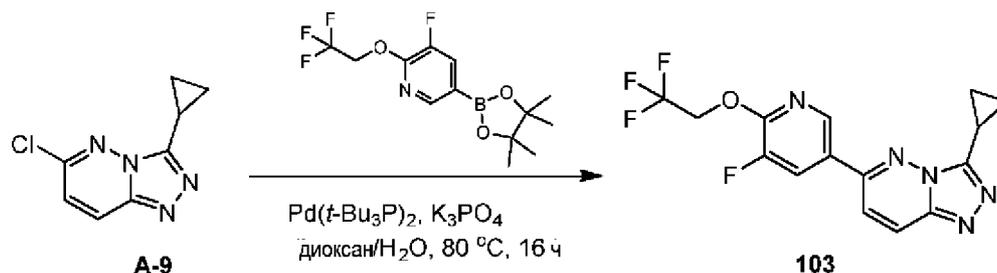


Синтез A-122. Смесь 2-(4-бромфенил)пропан-2-ола (250 мг, 1,16 ммоль), A-122 (885,47 мг, 3,49 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (189,84 мг, 0,23 ммоль) и KOAc (228,14 мг, 2,32 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0 до 50%) с получением A-122 (250 мг, 0,95 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц ДМСО-d₆) δ_H=7,61 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 5,05 (s, 1H), 1,40 (s, 6H), 1,28 (s, 12H).

Синтез соединения 102. Смесь A-122 (250 мг, 0,95 ммоль), A-1 (200 мг, 0,90 ммоль), Pd(t-Bu₃P)₂ (91,85 мг, 0,18 ммоль) и K₃PO₄ (381,56 мг, 1,8 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0 до 70%) с получением соединения 102 (19,98 мг, 0,06 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ_H=8,67 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 5,21 (s, 1H), 1,47 (s, 6H). ЖХМС R_t=1,04 мин, используя метод

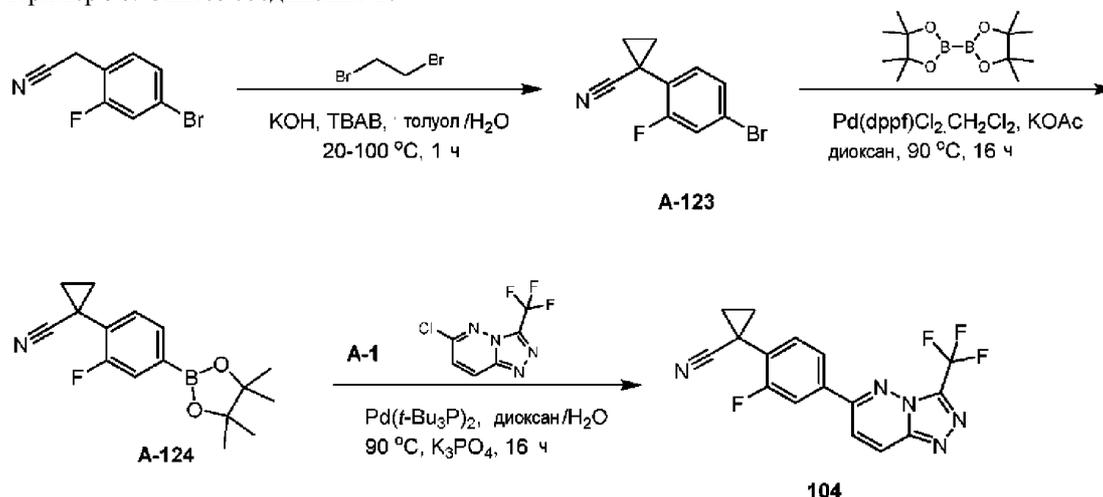
А, МС ИЭР рассчит. для $C_{15}H_{14}F_3N_4O$ $[M+H]^+$ 323,1, найдено 323,0.

Пример 97. Синтез соединения 103



Синтез соединения 103. Смесь А-9 (150 мг, 0,77 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридина (296,96 мг, 0,92 ммоль), K_3PO_4 (327,25 мг, 1,54 ммоль) и $Pd(t-Bu_3P)_2$ (59,08 мг, 0,12 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали при 80 °С в течение 16 ч в атмосфере N_2 . После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini (250 мм×50 мм, 10 мкм); А=H₂O (0,05% NH₄OH) и В=CH₃CN; 48-58% В за 8 мин) с получением соединения 103 (40,99 мг, 0,11 ммоль) в виде твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H =8,54 (d, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 4,94 (q, 2H), 2,63-2,55 (m, 1H), 1,46-1,42 (m, 2H), 1,29-1,24 (m, 2H). ЖХМС R_t =1,13 мин, используя метод А, МС ИЭР рассчит. для $C_{15}H_{12}F_4N_5O$ $[M+H]^+$ 354,1, найдено 354,0.

Пример 98. Синтез соединения 104



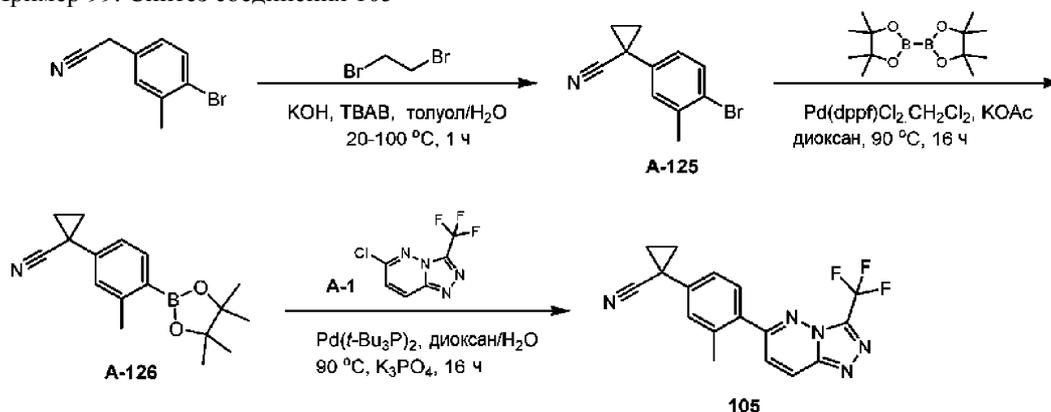
Синтез А-123. К смеси 2-(4-бром-2-фтор-фенил)ацетонитрила (1 г, 4,67 ммоль), ТВАВ (60,25 мг, 0,19 ммоль) и КОН (2,62 г, 46,72 ммоль) в толуоле (40 мл) и воде (4 мл) прибавили 1,2-дибромэтан (1,76 г, 9,34 ммоль) при 20 °С, затем смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавили H₂O (40 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ДХМ в РЕ=от 0 до 10%) с получением А-123 (587 мг, 2,34 ммоль) в виде твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H =7,32-7,28 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 1,73-1,69 (m, 2H), 1,40-1,36 (m, 2H). ЖХМС R_t =0,81 мин, используя метод В, МС ИЭР рассчит. для $C_{10}H_7BrFN$ $[M+H]^+$ 240,0, не найдено.

Синтез А-124. Смесь А-123 (587 мг, 2,45 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (1,86 г, 7,34 ммоль), KOAc (479,93 мг, 4,89 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (187,44 мг, 0,37 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) перемешивали при 90 °С в течение 16 ч в атмосфере N_2 . После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавили H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в РЕ=от 0 до 10%) с получением А-124 (1420,7 мг, 2,66 ммоль) в виде твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H =7,55 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 1,73-1,67 (m, 2H), 1,44-1,41 (m, 2H), 1,34 (s, 12H).

Синтез соединения 104. Смесь А-124 (322,54 мг, 1,12 ммоль), А-1 (100 мг, 0,45 ммоль), K_3PO_4 (190,78 мг, 0,90 ммоль) и $Pd(t-Bu_3P)_2$ (34,44 мг, 0,07 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (0,90 мл) перемешивали при 90 °С в течение 16 ч в атмосфере N_2 . После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ

(Phenomenex Gemini (250 мм×50 мм, 10 мкм); A=H₂O (0,05% NH₄OH) и B=CH₃CN; 48-58% B за 8 мин) с получением соединения 104 (10,01 мг, 0,03 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,37 (d, 1H), 7,84-7,78 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 1,84-1,79 (m, 2H), 1,56-1,52 (m, 2H). ЖХМС R_f=1,12 мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для C₁₆H₁₀F₄N₅ [M+H]⁺ 348,1, найдено 348,0.

Пример 99. Синтез соединения 105

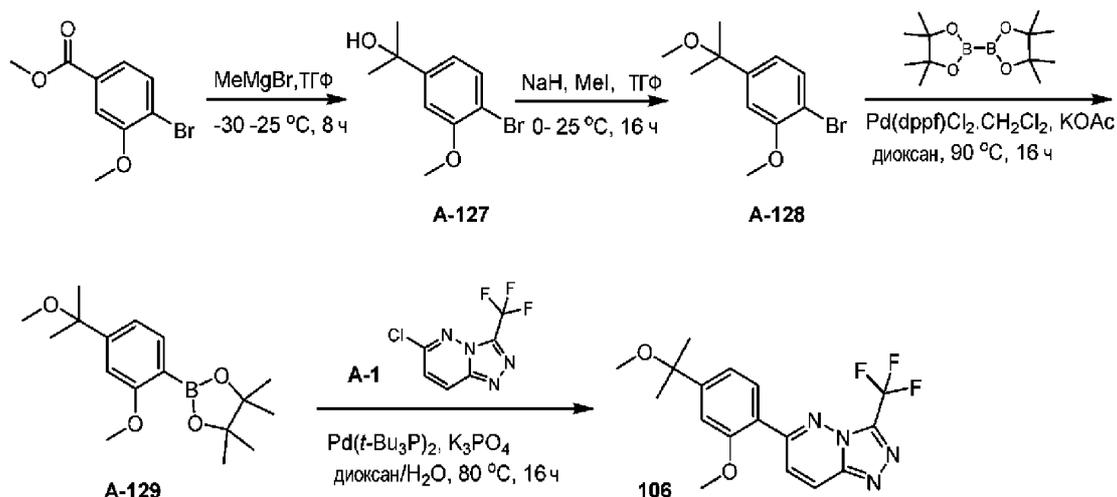


Синтез А-125. К смеси 2-(4-бром-3-метил-фенил)ацетонитрила (1 г, 4,76 ммоль), ТВАВ (61,38 мг, 0,19 ммоль) и КОН (2,67 г, 47,6 ммоль) в толуоле (40 мл) и воде (4 мл) прибавили 1,2-диброметан (1,79 г, 9,52 ммоль) при 20°C, затем смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавили H₂O (40 мл) и экстрагировали EtOAc (70 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ДХМ в РЕ=от 0 до 10%) с получением А-125 (643 мг, 1,0 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, + CDCl₃) δ_H=7,50 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,75-1,71 (m, 2H), 1,40-1,36 (m, 2H).

Синтез А-126. Смесь А-125 (643 мг, 2,72 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2,07 г, 8,17 ммоль), KOAc (534,53 мг, 5,45 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (208,76 мг, 0,41 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавили H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в РЕ=от 0 до 10%) с получением А-126 (1309,8 мг, 4,43 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=7,73 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,03 (dd, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,74-1,70 (m, 2H), 1,44-1,41 (m, 2H), 1,34 (s, 12H).

Синтез соединения 105. Смесь А-126 (381,7 мг, 1,35 ммоль), А-1 (100 мг, 0,45 ммоль), K₃PO₄ (190,78 мг, 0,90 ммоль) и Pd(t-Bu₃P)₂ (34,44 мг, 0,07 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (0,90 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini (250 мм×50 мм, 10 мкм); A=H₂O (0,05% NH₄OH) и B=CH₃CN; 50-60% B за 8 мин) с получением соединения 105 (11,38 мг, 0,03 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ_H=8,65 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,85-1,80 (m, 2H), 1,63-1,58 (m, 2H). ЖХМС R_f=1,12 мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для C₁₇H₁₃F₃N₅ [M+H]⁺ 344,1, найдено 344,0.

Пример 100. Синтез соединения 106



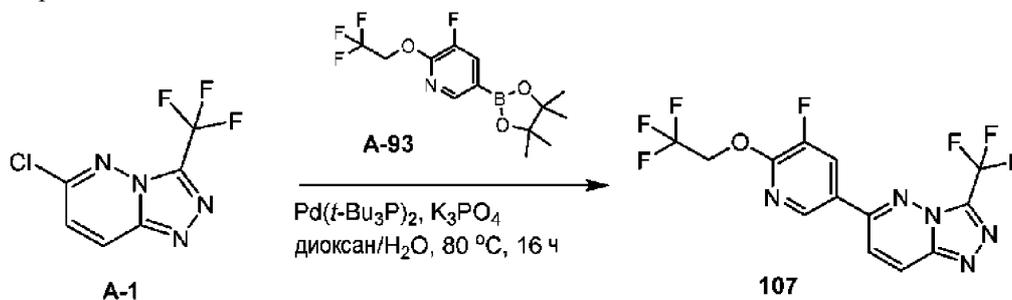
Синтез A-127. К раствору метил 4-бром-3-метокси-бензоата (1,00 г, 4,08 ммоль) в ТГФ (30 мл) по каплям прибавили MeMgBr (3 М, 10,88 мл) при -30°C . Реакционную смесь оставили нагреваться до 25°C и перемешивали в течение 8 ч. Смесь погасили насыщ. раствором NH_4Cl (200 мл) при 0°C и экстрагировали EtOAc (200 мл \times 2). Органические слои концентрировали с получением A-127 (960,00 мг) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta_{\text{H}}=7,45$ (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 5,12 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,42 (s, 6H).

Синтез A-128. К смеси A-127 (960,00 мг, 3,92 ммоль) в ТГФ (20 мл) прибавили NaH (313,60 мг, 7,84 ммоль, 60% чистота) и CH_3I (1,11 г, 7,84 ммоль) при 0°C , затем смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь погасили насыщ. раствором NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением A-128 (950,00 мг, 3,67 ммоль) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta_{\text{H}}=7,51$ (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 1,44 (s, 6H).

Синтез A-129. Смесь A-128 (500,00 мг, 1,93 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,47 г, 5,79 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (157,61 мг, 193,00 мкмоль) и KOAc (378,82 мг, 3,86 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc:PE=от 0 до 1:50, до 1:30, до 1:20 до 1:10) с получением A-129 (460,00 мг) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=7,65$ (d, 1H), 6,97-6,92 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,52 (s, 6H), 1,36 (s, 12H).

Синтез соединения 106. Смесь A-129 (309,56 мг, 1,01 ммоль), A-1 (150,00 мг, 673,98 мкмоль), $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (68,89 мг, 134,80 мкмоль) и K_3PO_4 (28 6,13 мг, 1,35 ммоль) в диоксане (8 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge (150 мм \times 25 мм, 5 мкм) A= H_2O (10 мМ NH_4OH) и B= CH_3CN ; 45-75% B за 10 мин) с получением соединения 106 (110,05 мг, 297,94 мкмоль) в виде твердого вещества. ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta_{\text{H}}=8,55$ (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,23-7,14 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 1,50 (s, 6H). ЖХМС $R_t=1,16$ мин, используя метод А, МС ИЭР рассчит. для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367,1, найдено 367,0.

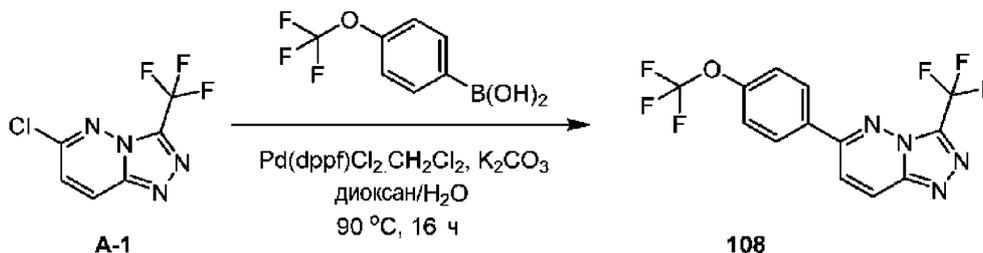
Пример 101. Синтез соединения 107



Синтез соединения 107. Смесь A-93 (250,00 мг, 778,62 мкмоль), A-1 (115,53 мг, 519,08 мкмоль), $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (26,53 мг, 51,91 мкмоль) и K_3PO_4 (220,37 мг, 1,04 ммоль) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge (150 мм \times 25 мм, 5 мкм)

A=H₂O (10 mM NH₄OH) и B=CH₃CN; 40-70% B за 10 мин с получением соединения 107 (35,63 мг, 92,96 мкмоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,58 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,16 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 4,95 (q, 2H). ЖХМС R_t=1,30 мин за 2,0 мин хроматографии, МС ИЭР расчит. для C₁₃H₇F₇N₅O [M+H]⁺ 382,0, найдено 381,9.

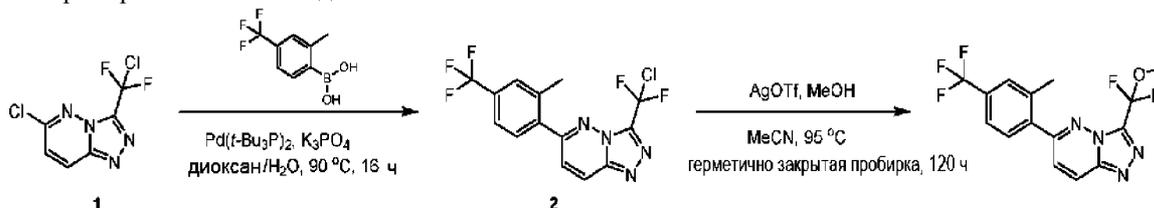
Пример 102. Синтез соединения 108



Смесь А-1 (100,00 мг, 449,32 мкмоль), [4-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (111,03 мг, 539,18 мкмоль), K₂CO₃ (124,20 мг, 898,64 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (55,04 мг, 67,40 мкмоль) в диоксане (6 мл) и воде (600 мкл) в атмосфере N₂ нагревали до 90°C и перемешивали в течение 16 ч.

Реакционную смесь разбавили EtOAc (10 мл), и смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Kromasil (150 мм×25 мм, 10 мкм) А=H₂O (0,05% NH₄OH) и B=CH₃CN; 42-72% В за 8 мин) с получением соединения 108 (18,00 мг) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,33 (d, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,43 (d, 2H). ЖХМС R_t=1,16 мин, используя метод А, МС ИЭР расчит. для C₁₃H₇F₆N₄O [M+H]⁺ 349,0, найдено 349,1.

Пример 103. Синтез соединения 111

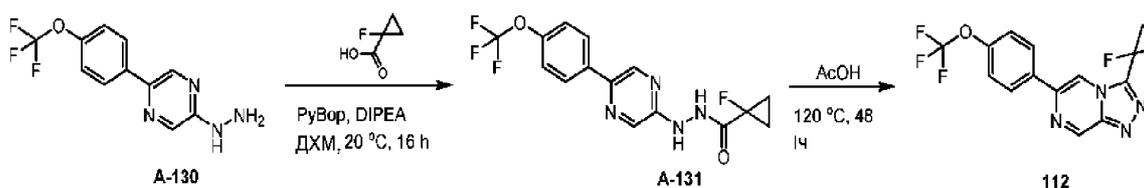


Смесь 6-хлор-3-[хлор(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (200 мг, 0,84 ммоль), [2-метил-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (204,79 мг, 1 ммоль), Pd(t-Bu₃P)₂ (51,32 мг, 0,1 ммоль) и K₃PO₄ (355,3 мг, 1,67 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,3 мл) в атмосфере N₂ перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавили EtOAc (10 мл), и отфильтровали через слой целита, элюировали EtOAc (10 мл). Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 15%, до 30%) с получением продукта (200 мг, 0,5514 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,36 (d, 1H), 7,70-7,58 (m, 3H), 7,50 (d, 1H), 2,57 (s, 3H).

Смесь 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[2-метил-4-(трифторметил)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (200 мг, 0,55 ммоль) и AgOTf (1,42 г, 5,51 ммоль) в MeCN (2 мл) и метаноле (2 мл) герметично закрыли и перемешивали при 95°C в течение 120.

После охлаждения, смесь разбавили H₂O (15 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (30 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 20%, до 40%) с получением продукта (77,92 мг, 0,2133 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,29 (d, 1H), 7,67-7,60 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). ЖХМС R_t=1,185 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для C₁₅H₁₂F₅N₄O [M+H]⁺ 359,1, найдено 359,0.

Пример 104. Синтез соединения 112

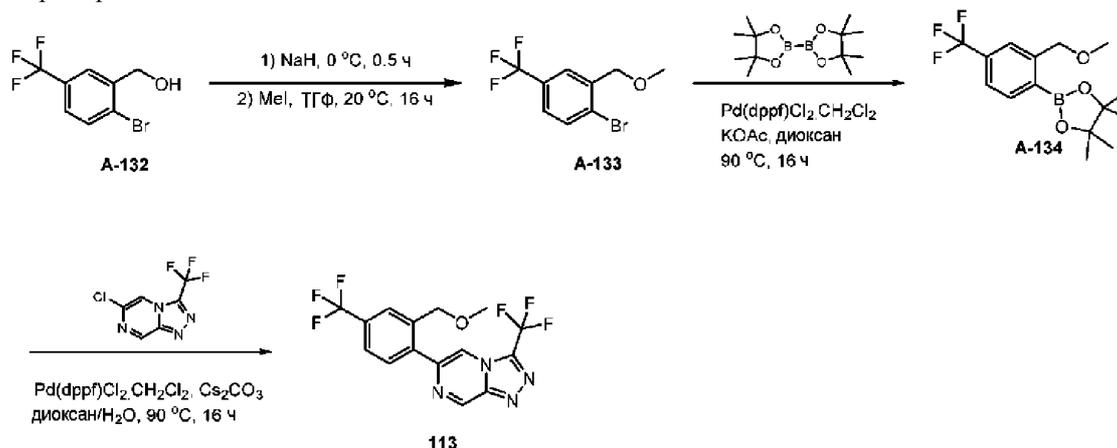


К смеси [5-[4-(трифторметокси)фенил]пиазин-2-ил]гидразина (150 мг, 0,56 ммоль), 1-фторциклопропанкарбоновой кислоты (57,78 мг, 0,5600 ммоль) и PyBop (433,32 мг, 0,83 ммоль) в ДХМ (5 мл) прибавили DIPEA (0,29 мл, 1,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь погасили насыщ. раствором NH₄Cl (10 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл×3).

Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта (300 мг, 0,2878 ммоль) в виде масла. ЖХМС $R_f=0,790$ мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95АВ, чистота 34,18%, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 357,1, найдено 356,9.

Смесь 1-фтор- N' -[5-[4-(трифторметокси)фенил]пиразин-2-ил]циклопропанкарбогидрида (300 мг, 0,84 ммоль) в уксусной кислоте (3 мл) перемешивали при 120°C в течение 48 ч. После охлаждения, реакцию смесь концентрировали для удаления большей части AcOH , затем разбавили насыщ. раствором NaHCO_3 (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (10 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250 \times 50 мм \times 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 48%-78%, 8 мин) с получением продукта (37,43 мг, 0,1107 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=9,46$ (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,66-1,60 (m, 2H). ЖХМС $R_f=1,172$ мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339,1, найдено 338,9.

Пример 105. Синтез соединения 113

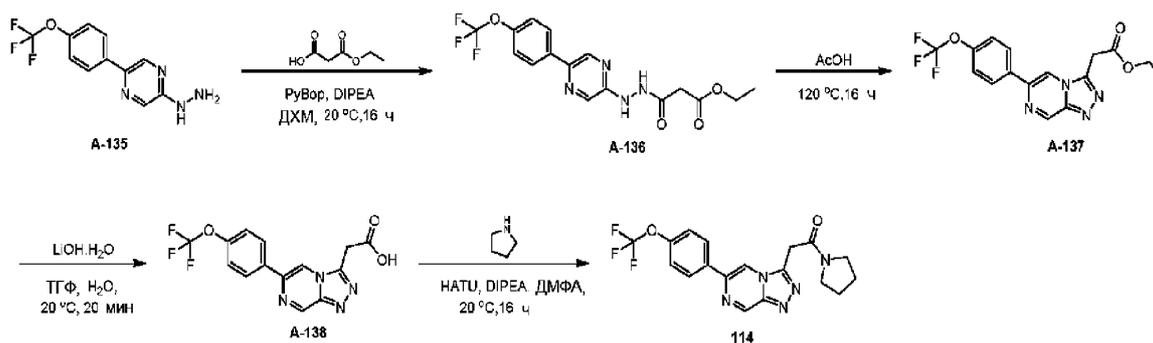


К раствору [2-бром-5-(трифторметил)фенил]метанола (2 г, 7,84 ммоль) в ТГФ (40 мл) прибавили NaH (470,53 мг, 11,76 ммоль) при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Полученную смесь прибавили MeI (1,46 мл, 23,53 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Насыщенный водный раствор NH_4Cl (100 мл) и EtOAc (150 мл) прибавили к реакционной смеси. После разделения органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл \times 2), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE =от 0% до 10%) с получением продукта (1500 мг) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=7,76$ (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,52 (s, 3H).

Смесь 1-бром-2-(метоксиметил)-4-(трифторметил)бензола (1,5 г, 5,57 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,84 г, 7,25 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (427,36 мг, 0,84 ммоль) и КОАс (1094,25 мг, 11,15 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Смесь отфильтровали через силикагель, элюировали EtOAc (20 мл \times 2), и фильтрат концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE : EtOAc =от 100:1 до 10:1) с получением продукта (1100 мг, 3,4797 ммоль) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=7,88$ (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,37 (s, 12H).

Смесь 6-хлор-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразина (100 мг, 0,45 ммоль), Cs_2CO_3 (292,77 мг, 0,9 ммоль), 2-[2-(метоксиметил)-4-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (213,06 мг, 0,67 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (55,04 мг, 0,07 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,3 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Смесь охладили до комн. темп, разбавили EtOAc (20 мл), отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (20 мл). Фильтрат концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE : EtOAc =5:от 1 до 3:1) с получением продукта (88,03 мг, 0,2304 ммоль) в виде твердого вещества. ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=9,61$ (d, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,89-7,85 (m, 2H), 7,81-7,75 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,47 (s, 3H). ЖХМС $R_f=1,181$ мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, чистота 98,98%, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377,1, найдено 377,0.

Пример 106. Синтез соединения 114



К смеси [5-[4-(трифторметокси)фенил]пиазин-2-ил]гидразина (1 г, 3,7 ммоль), 3-этокси-3-оксопропановой кислоты (488,92 мг, 3,7 ммоль) в ДХМ (5 мл) прибавили PyBOP (2,89 г, 5,55 ммоль) и DIPEA (1,94 мл, 11,1 ммоль) при 20°C в течение 16 ч.

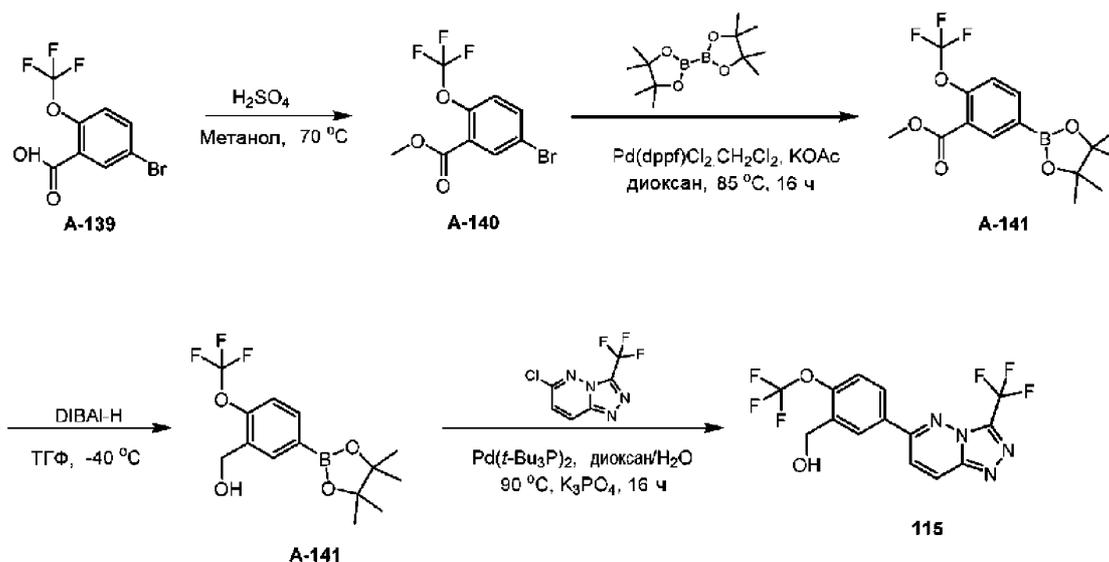
Реакционную смесь концентрировали для удаления большей части ДХМ, разбавили насыщ. раствором NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением сырого продукта (1200 мг, 3,12 ммоль). Продукт использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС $R_t=0,78$ мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, чистота 68,12%, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385,1, найдено 385,0.

Раствор этил-3-оксо-3-[2-[5-[4-(трифторметокси)фенил]пиазин-2-ил]гидразино]пропаноат (1,2 г, 3,12 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали, и остаток нейтрализовали насыщ. раствором NaHCO_3 до pH 8-10 и экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Затем объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=20% до 70%) с получением продукта (340 мг, 0,93 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=9,44$ (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 1,31 (t, 3H).

К раствору этил-2-[6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-3-ил]ацетата (340 мг, 0,93 ммоль) в ТГФ (1 мл) и воде (1 мл) прибавили $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (46,74 мг, 1,11 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 20 мин. Реакционную смесь подкисляли HCl до pH 3 и экстрагировали EtOAc (10 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта (150 мг, 0,44 ммоль) в виде масла, которое использовали непосредственно без какой-либо очистки. ЖХМС $R_t=0,74$ мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, чистота 80,54%, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339,1, найдено 338,9.

К смеси 2-[6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-3-ил]уксусной кислоты (150 мг, 0,44 ммоль), пирролидина (37,85 мг, 0,53 ммоль) и HATU (252,93 мг, 0,67 ммоль) в ДМФА (5 мл) прибавили DIPEA (0,15 мл, 0,89 ммоль), и смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь разбавили NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150×255 мкм, подвижная фаза: вода (10 mM NH_4HCO_3) -ACN, В%: 30%-50%, 8 мин) с получением продукта (30,28 мг, 0,25 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=9,40$ (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,77 (t, 2H), 3,47 (t, 2H), 2,07-2,00 (m, 2H), 1,93-1,87 (m, 2H). ЖХМС $R_t=1,10$ мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 392,1, найдено 392,1.

Пример 107. Синтез соединения 115



К смеси 5-бром-2-(трифторметокси)бензойной кислоты (1,22 г, 4,28 ммоль) в метаноле (5 мл) прибавили H_2SO_4 (0,68 мл, 12,84 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали, остаток разбавили H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE =от 0 до 20%) с получением продукта (1250 мг, 4,18 ммоль) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} =8,10 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 3,95 (s, 3H).

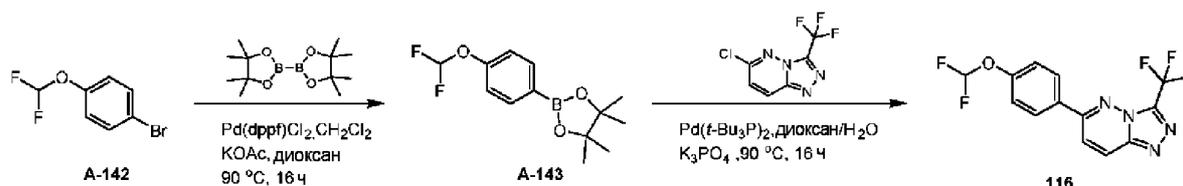
Смесь метил-5-бром-2-(трифторметокси)бензоата (1,1 г, 3,68 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2,8 г, 11,04 ммоль), KOAc (722 мг, 7,36 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (300,4 мг, 0,37 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) перемешивали при 85°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . После охлаждения до комн. темп. смесь разбавили H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE =от 0 до 5%) с получением продукта (2000 мг, 3,69 ммоль) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} =8,37 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,36 (s, 12H) ЖХМС R_t =0,93 мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, чистота 63,86%, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BF}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347,1, найдено 346,9.

К смеси метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметокси)бензоата (1 г, 2,89 ммоль) в ТГФ (30 мл) прибавили DIBAL-H (2,05 г, 14,45 ммоль) при -40°C в атмосфере N_2 , и смесь перемешивали до тех пор, пока реакция не завершилась. После нагревания до комн. темп., реакцию погасили $\text{Na}_2\text{SO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$, отфильтровали через целит и элюировали ТГФ (10 мл). Фильтрат разбавили H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта (810 мг, 2,04 ммоль) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ_{H} =7,95-7,92 (m, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 5,39 (t, 1H), 4,56 (d, 2H), 1,30 (s, 12H).

Смесь [5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметокси)фенил]метанола (400 мг, 1,26 ммоль), 6-хлор-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина (215,28 мг, 0,97 ммоль), $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (74,15 мг, 0,15 ммоль) и K_3PO_4 (410,71 мг, 1,93 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и в воде (2 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . После охлаждения до комн. темп. смесь разбавили H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE =от 0 до 80%) с получением продукта (160 мг, 0,3718 ммоль) в виде твердого вещества.

Неочищенный продукт (50 мг) очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 \times 255 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 35%-60%, 9 мин) с получением продукта (17,18 мг) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ_{H} =8,72 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,16-8,11 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 5,59 (t, 1H), 4,67 (d, 2H). ЖХМС R_t =1,08 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100,00%, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379,1, найдено 379,0.

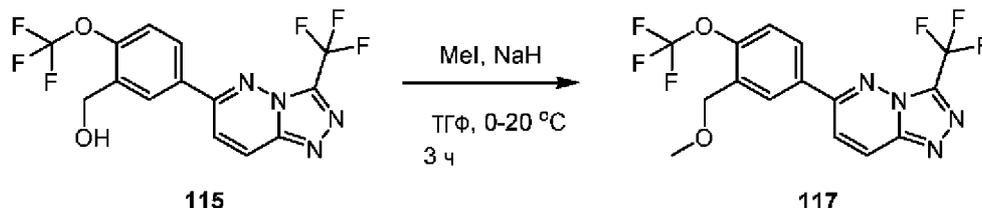
Пример 108. Синтез соединения 116



К смеси 1-бром-4-(диформетокси)бензола (200 мг, 0,90 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (683,22 мг, 2,69 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (146,48 мг, 0,18 ммоль) и KOAc (176,03 мг, 1,79 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 90 °C в течение 16 ч в атмосфере N₂. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE) с получением продукта (300 мг, 1,11 ммоль) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=7,82 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,55 (t, 1H), 1,35 (s, 12H).

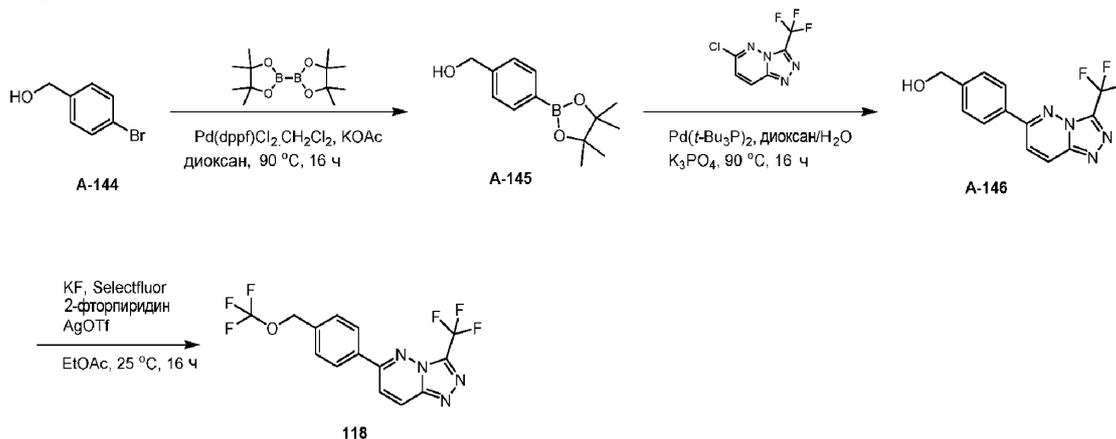
Смесь 2-[4-(диформетокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (300 мг, 1,11 ммоль), 6-хлор-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (100 мг, 0,45 ммоль), Pd(t-Bu₃P)₂ (45,92 мг, 0,09 ммоль) и K₃PO₄ (190,78 мг, 0,90 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) иводе (1,5 мл) перемешивали при 90 °C в течение 16 ч в атмосфере N₂. После охлаждения до комн. темп. смесь отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (20 мл×2). Фильтрат концентрировали и разбавили EtOAc (30 мл), промывали водой (10 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250×50 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; V%: 53%-63%, 8 мин) с получением продукта (62,52 мг, 0,19 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,32 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,64 (t, 1H). ЖХМС R_t=1,14 мин за 2 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100, 00%, МС ИЭР расчит. для C₁₃H₈F₅N₄O [M+H]⁺ 331,1, найдено 330,9.

Пример 109. Синтез соединения 117



К смеси [2-(триформетокси)-5-[3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил]фенил]метанола (110 мг, 0,29 ммоль) в ТГФ (3 мл) прибавили NaH (10,47 мг, 0,44 ммоль) и затем MeI (123,84 мг, 0,87 ммоль) при 0 °C, затем смесь перемешивали при 20 °C в течение 3 ч. Смесь разбавили H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ТСХ (силикагель, PE:EtOAc=3:1) с получением продукта (28,15 мг, 0,07 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц CDCl₃) δ_H=8,32 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,53 (s, 3H). ЖХМС R_t=1,18 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100, 00%, МС ИЭР расчит. для C₁₅H₁₁F₆N₄O₂ [M+H]⁺ 393,1, найдено 393,0.

Пример 110. Синтез соединения 118



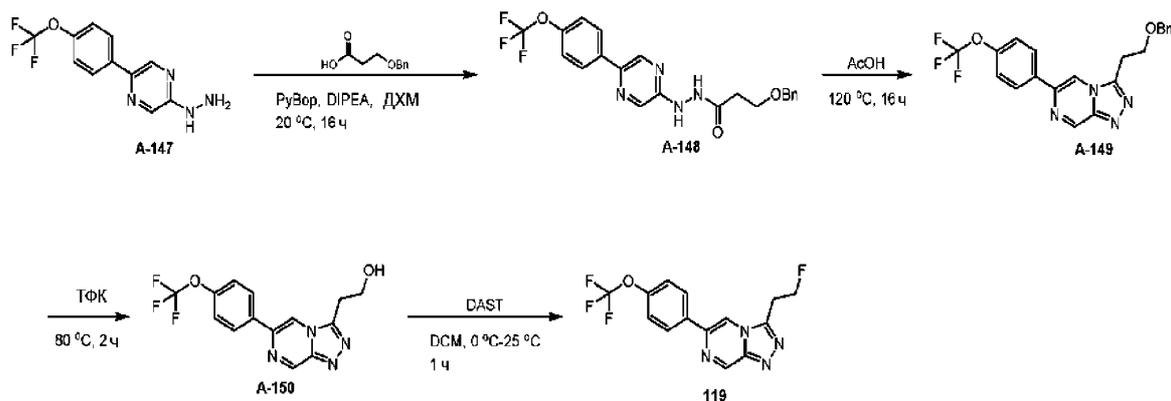
Смесь (4-бромфенил)метанола (1 г, 5,35 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (4,07 г, 16,04 ммоль), KOAc (1,05 г, 10,69 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (873,27 мг, 1,07 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0 до 50%) с получением продукта (1500 мг) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц ДМСО-d₆) δ_H=7,63 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 5,23 (t, 1H), 4,51 (d, 2H), 1,29 (s, 12H).

Смесь [4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола (1,5 г, 6,41 ммоль), 6-хлор-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина (1 г, 4,49 ммоль), Pd(t-Bu₃P)₂ (459,25 мг, 0,90 ммоль) и K₃PO₄ (1,91 г, 8,99 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) и воде (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч.

После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0 до 100%) с получением продукта (670 мг, 2,28 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ_H=8,67 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,11 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 5,39 (t, 1H), 4,61 (d, 2H).

К смеси AgOTf (1309,89 мг, 5,1 ммоль), KF (394,93 мг, 6,8 ммоль), Selectfluor (903,02 мг, 2,55 ммоль) и [4-[3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил]фенил]метанола (100 мг, 0,34 ммоль) в этилацетате (6 мл) прибавили 2-фторпиридин (494,97 мг, 5,1 ммоль) и триметил(трифторметил)силан (483,26 мг, 3,4 ммоль) в атмосфере N₂, затем смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge (150 мм×25 мм, 5 мкм), A=H₂O (10 mM NH₄HCO₃) и B=CH₃CN, 47-67% B за 8 мин) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (силикагель, PE:EtOAc=3:1) с получением продукта (20,13 мг, 0,06 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,33 (d, 1H), 8,07 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 5,11 (s, 2H). ЖХМС R_t=1,38 мин за 2 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, MS ИЭР рассчит. для C₁₄H₉F₆N₄O [M+H]⁺ 363,1, найдено 363,0.

Пример 111. Синтез соединения 119



К смеси [5-[4-(трифторметокси)фенил]пиридин-2-ил]гидразина (1 г, 3,7 ммоль), 3-бензилоксипропановой кислоты (733,58 мг, 4,07 ммоль) в ДХМ (20 мл) прибавили PyBOP (2,89 г, 5,55 ммоль) и DIPEA (1,94 мл, 11,1 ммоль), смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь разбавили NH₄Cl (40 мл), экстрагировали CH₂Cl₂ (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта (4000 мг, 9,25 ммоль сырой продукт) в виде твердого вещества. Сырой продукт использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС R_t=0,84 мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, чистота 13,49%, MS ИЭР рассчит. для C₂₁H₂₀F₃N₄O₃ [M+H]⁺ 433,1, найдено 433,1.

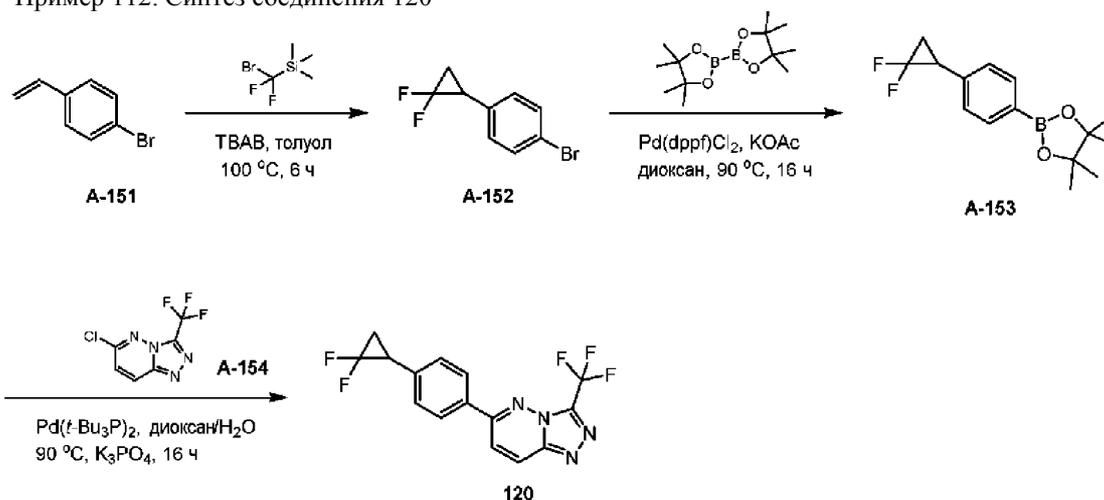
Смесь 3-бензилокси-N'-[5-[4-(трифторметокси)фенил]пиридин-2-ил] пропангидразида (4000 мг, 9,25 ммоль) в уксусной кислоте (15 мл) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали, остаток разбавили EtOAc (20 мл), нейтрализовали насыщ. раствором NaHCO₃ до pH 9 и экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Затем объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 20% до 100%) с получением продукта (600 мг, 1,45 ммоль) в виде твердого вещества. ЖХМС R_t=0,86 мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, чистота 26,18%, MS ИЭР рассчит. для C₂₁H₁₈F₃N₄O₂ [M+H]⁺ 414,1, найдено 415,1.

Смесь 3-(2-бензилоксиэтил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (520 мг, 1,25 ммоль) и TFA (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали, остаток разбавили EtOAc (30 мл), нейтрализовали насыщ. раствором NaHCO₃ до pH 9 и экстрагировали EtOAc (25 мл×2). Затем объединенную органическую фазу промывали насыщен-

ным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (MeOH в ДХМ=от 10% до 20%) с получением продукта (217 мг, 0,67 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=9,40$ (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 4,38-4,20 (m, 2H), 3,50-3,30 (m, 2H).

К раствору 2-[6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1, 2, 4]триазоло[4,3-а]пиразин-3-ил]этанола (100 мг, 0,31 ммоль) в ДХМ (2 мл) прибавили DAST (497,10 мг, 3,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь разбавили H_2O (10 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 50% до 100%) с получением продукта (13,80 мг, 0,04 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц ДМСО- d_6) $\delta_{\text{H}}=9,50$ (d, 1H), 9,15 (d, 1H), 8,25 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 5,14-4,74 (m, 2H), 3,80-3,61 (m, 2H). ЖХМС $R_t=1,12$ мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 98,74%, МС ИЭР рассчит. для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 327,1, найдено 326,9.

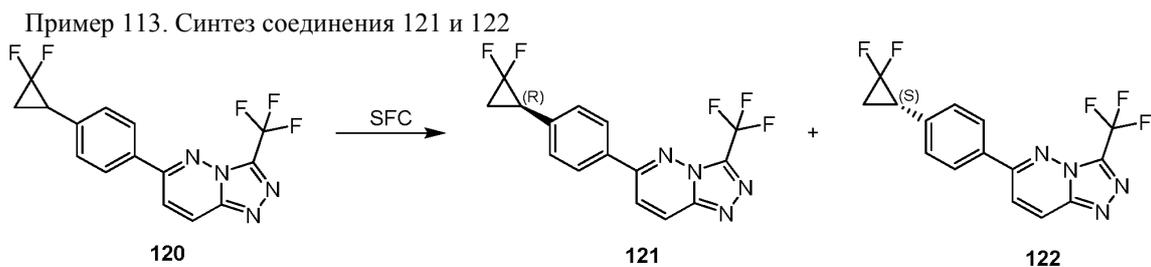
Пример 112. Синтез соединения 120



Смесь 1-бром-4-винилбензола (500 мг, 2,73 ммоль), [бром(дифтор)метил]триметилсилана (832,15 мг, 4,1 ммоль) и TBAH (26,42 мг, 0,08 ммоль) в толуоле (5 мл) перемешивали при 110°C в течение 6 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавили H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 50%) с получением продукта (400 мг, 1,72 ммоль) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=7,31$ -7,27 (m, 2H), 6,93 (d, 2H), 2,53 (dt, 1H), 1,91-1,77 (m, 1H), 1,47-1,39 (m, 1H).

Смесь 1-бром-4-(2,2-дифторциклопропил)бензола (400 мг, 1,72 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,31 г, 5,15 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (251,17 мг, 0,34 ммоль) и KOAc (336,89 мг, 3,43 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали. Остаток разбавили H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE) с получением продукта (450 мг, 1,61 ммоль) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=7,78$ (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 2,77 (dt, 1H), 1,91-1,78 (m, 1H), 1,72-1,60 (m, 1H), 1,35 (s, 12H).

Смесь 2-[4-(2, 2-дифторциклопропил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (450 мг, 1,61 ммоль), 6-хлор-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазина (300 мг, 1,35 ммоль), $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (137,77 мг, 0,27 ммоль) и K_3PO_4 (572,34 мг, 2,7 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и в виде (3 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали с получением остатка. Остаток разбавили H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 50% до 100%) с получением неочищенного продукта (180 мг). Часть неочищенного продукта (40 мг) очищали препаративной ТСХ (силикагель, PE:EtOAc=1:1) с получением продукта (9,2 мг, 0,03 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8,30$ (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 2,85 (dt, 1H), 2,02-1,90 (m, 1H), 1,78-1,67 (m, 1H). ЖХМС $R_t=1,21$ мин за 2 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100,00%, МС ИЭР рассчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341,1, найдено 340,8.



Неочищенный продукт 6-[4-(2,2-дифторциклопропил)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (140 мг, 0,41 ммоль) очищали препаративной ТСХ (силикагель, РЕ:EtOAc=1: 1) с получением продукта (40 мг). Анализ образца с помощью SFC показал два пика (пик 1: $R_t=3,16$ мин, пик 2: $R_t=3,32$ мин). Способ: Chiralpak AD-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм Подвижная фаза: А: CO₂ В:метанол (0,05% DEA) Градиент: от 5% до 40%В за 5 мин и выдержали 40% в течение 2,5 мин, затем 5% В в течение 2,5 мин. Скорость потока: 2,5 мл/мин. Температура колонки: 35°C.

Продукт очищали с помощью SFC (Chiralpak AD (250 мм×30 мм, 5 мкм); А=CO₂ и В=метанол (0,05% DEA); 38°C; 50 мл/мин; 40% В; 10 мин прогона; 21 инъекция, R_t пика 1=7,5 мин, R_t пика 2=8,5 мин) с получением 6-[4-[(1*R*)-2,2-дифторциклопропил]фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (пик 1, $R_t=3,16$ мин в SFC) в виде твердого вещества и 6-[4-[(1*S*)-2,2-дифторциклопропил]фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (пик 2: $R_t=3,32$ мин в SFC) в виде твердого вещества.

Следует отметить: структуры всех энантимеров определены случайным образом.

Соединение 121 (пик 1).

¹Н ЯМР (400 МГц CDCl₃) $\delta_H=8,30$ (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 2,85 (dt, 1H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,79-1,68 (m, 1H).

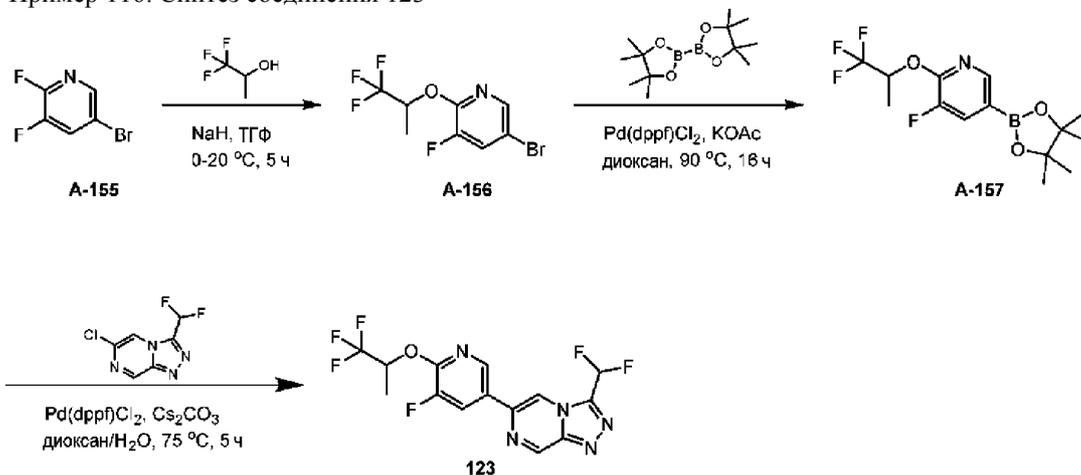
ЖХМС $R_t=1,27$ мин за 2 мин хроматографии, 10-80АВ, чистота 100,00%, МС ИЭР рассчит. для C₁₅H₁₀F₅N₄ [M+H]⁺ 341,1, найдено 341,1.

Соединение 122 (пик 2).

¹Н ЯМР (400 МГц CDCl₃) $\delta_H=8,22$ (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 2,78 (dt, 1H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,71-1,61 (m, 1H).

ЖХМС $R_t=1,27$ мин за 2 мин хроматографии, 10-80АВ, чистота 98,33%, МС ИЭР рассчит. для C₁₅H₁₀F₅N₄ [M+H]⁺ 341,1, найдено 341,0.

Пример 116. Синтез соединения 123



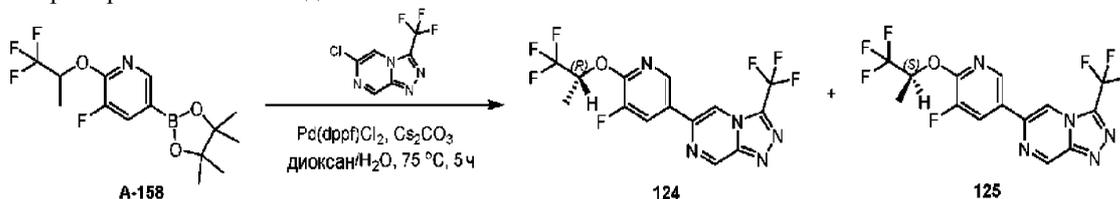
К суспензии NaH (701,32 мг, 17,53 ммоль) в THF (100 мл) прибавили 1,1,1-трифторпропан-2-ол (2 г, 17,53 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Затем к смеси прибавили 5-бром-2,3-дифторпиридин (3,09 г, 15,94 ммоль), и смесь перемешивали при 20°C в течение дополнительных 4 ч. Реакционную смесь погасили насыщ. раствором NH₄Cl (15 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (40 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (РЕ) с получением продукта (4580 мг, 15,90 ммоль) в виде бесцветного масла. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) $\delta_H=7,99$ (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 5,82-5,68 (m, 1H), 1,54 (d, 3H).

Смесь 5-бром-3-фтор-2-(2,2,2-трифтор-1-метилэтокси)пиридина (4,58 г, 15,9 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (8,08 г, 31,8 ммоль), KOAc (3,12 г, 31,8 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (1,16 г, 1,59 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) перемешивали при

90°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавили H₂O (80 мл) и экстрагировали EtOAc (160 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (80 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE) с получением продукта (3050 мг, 5,66 ммоль) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,25 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 5,96-5,78 (m, 1H), 1,54 (d, 3H), 1,34 (s, 12H).

Смесь 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифтор-1-метилэтокси)пиридина (425,92 мг, 1,27 ммоль), 6-хлор-3-(дифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (200 мг, 0,98 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (107,31 мг, 0,15 ммоль) и Cs₂CO₃ (637,07 мг, 1,96 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (4 мл) перемешивали при 75°C в течение 5 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавили H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (60 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0 до 30%) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge (150 мм×25 мм, 5 мкм), A=H₂O (0,05% NH₄OH) и B=CH₃CN; 45-75% B за 8 мин) с получением продукта (58,12 мг, 0,15 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ_H=9,69 (d, 1H), 9,28 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 7,80 (t, 1H), 6,09-5,98 (m, 1H), 1,55 (d, 3H). ЖХМС R_t=1,26 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР рассчит. для C₁₄H₁₀F₆N₅O [M+H]⁺ 378,1, найдено 378,0.

Пример 114. Синтез соединений 124 и 125



Смесь 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифтор-1-метилэтокси)пиридина (489,34 мг, 1,46 ммоль), 6-хлор-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (250 мг, 1,12 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (123,29 мг, 0,17 ммоль) и Cs₂CO₃ (731,94 мг, 2,25 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (4 мл) перемешивали при 75°C в течение 5 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавили H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0 до 20%) с получением продукта. Анализ образца с помощью SFC показал два пика (пик 1: R_t=1,90 мин, пик 2: R_t=2,02 мин). Способ: колонка: Chiralpak OJ-H 150×4,6 мм I.D., 5 мкм. Подвижная фаза: A: CO₂ B: этанол (0,05% DEA). Градиент: от 5% до 40% B в течение 5,5 мин и выдержали 40% в течение 3 мин, затем 5% B в течение 1,5 мин. Скорость потока: 2,5 мл/мин. Темп. колонки: 40°C.

Продукт разделили с помощью SFC (OJ (250 мм×30 мм, 5 мкм); A=CO₂ и B=EtOH (0,1% NH₃H₂O); 38°C; 50 мл/мин; 15% B; 8 мин прогона; 25 инъекций, R_t пика 1=6,48 мин, R_t пика 2=6,87 мин) с получением неочищенного пика 1 (30 мг) и неочищенного пика 2 (50 мг).

Неочищенный пик 1 (30 мг) очищали с помощью SFC (OJ (250 мм×30 мм, 5 мкм); A=CO₂ и B=EtOH (0,1% NH₃H₂O); 38°C; 50 мл/мин; 15% B; 8 мин прогона; 12 инъекций, R_t пика 1=6,36 мин, R_t пика 2=6,72 мин) с получением 6-[5-фтор-6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (12,71 мг, 0,03 ммоль) (пик 1, R_t=1,90 мин в SFC) в виде твердого вещества.

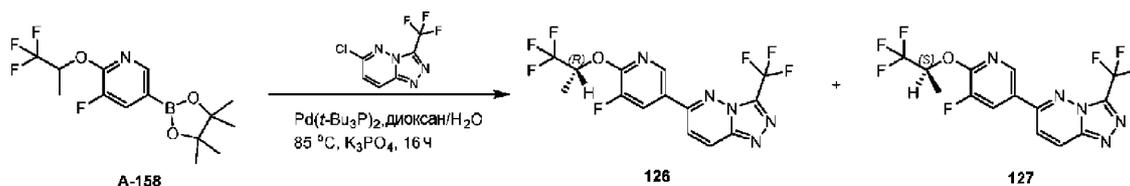
Неочищенный пик 2 (50 мг) очищали с помощью SFC (OJ (250 мм×30 мм, 5 мкм); A=CO₂ и B=EtOH (0,1% NH₃H₂O); 38°C; 50 мл/мин; 15% B; 8 мин прогона; 15 инъекций, R_t пика 1=6,32 мин, R_t пика 2=6,69 мин) с получением 6-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (30,36 мг, 0,08 ммоль) (пик 2: R_t=2,02 мин в SFC) в виде твердого вещества.

Следует отметить: структуры всех энантиомеров определены случайным образом.

Соединение 124 (пик 1): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ_H=9,78 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 6,09-5,98 (m, 1H), 1,55 (d, 3H). ЖХМС R_t=1,21 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР рассчит. для C₁₄H₉F₇N₅O [M+H]⁺ 396,1,

Соединение 125 (пик 2): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ_H=9,78 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 6,12-5,93 (m, 1H), 1,55 (d, 3H). ЖХМС R_t=1,21 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР рассчит. для C₁₄H₉F₇N₅O [M+H]⁺ 396,1, найдено 396,0.

Пример 115. Синтез соединений 126 и 127



Смесь 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифтор-1-метилэтокси)пиридина (391,47 мг, 1,17 ммоль), 6-хлор-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (200 мг, 0,90 ммоль), K_3PO_4 (381,56 мг, 1,8 ммоль) и $Pd(t-Bu_3P)_2$ (68,89 мг, 0,13 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 85°C в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавили H_2O (10 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (20 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge (150 мм \times 25 мм, 5 мкм), $A=H_2O$ (0,05% NH_4OH) и $B=CH_3CN$; 57-87% B за 7 мин) с получением продукта. Анализ образца с помощью SFC показал два пика (пик 1: $R_t=4,80$ мин, пик 2: $R_t=4,89$ мин). Способ: колонка: Chiralpak OD-H 150 \times 4,6 мм I.D., 5 мкм. Подвижная фаза: $A: CO_2$ $B: ИПС$ (0,05% DEA) Градиент: от 5% до 40% B в течение 5,5 мин и выдержали 40% в течение 3 мин, затем 5% B в течение 1,5 мин. Скорость потока: 2,5 мл/мин. Темп. колонки: 40°C.

Продукт очищали с помощью SFC (OD (250 мм \times 30 мм, 5 мкм); $A=CO_2$ и $B=ИПС$ (0,1% NH_3H_2O); 38°C; 60 мл/мин; 25% B ; 12 мин прогона; 35 инъекций, R_t пика 1=10,5 мин, R_t пика 2=10,9 мин) с получением 6-[5-фтор-6-[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (23,12 мг, 0,06 ммоль) (пик 1, $R_t=4,80$ мин в SFC) в виде твердого вещества и неочищенного пика 2 (30 мг).

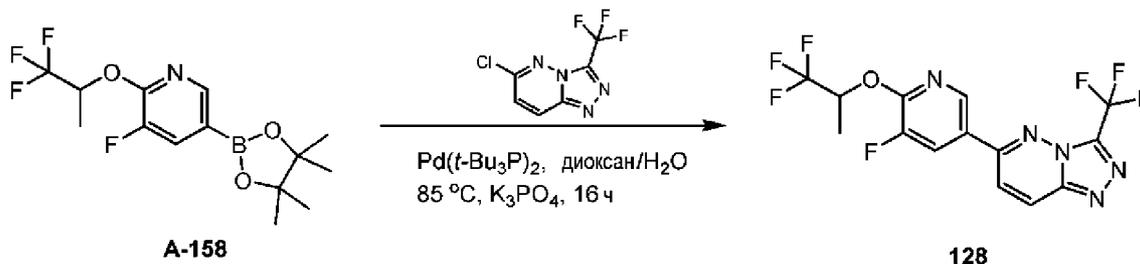
Неочищенный пик 2 (30 мг) очищали с помощью SFC (OD (250 мм \times 30 мм, 5 мкм); $A=CO_2$ и $B=ИПС$ (0,1% NH_3H_2O); 38°C; 60 мл/мин; 20% B ; 13 мин прогона; 10 инъекций, R_t пика 1=10,7 мин, R_t пика 2=11,0 мин) с получением 6-[5-фтор-6-[(1*S*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (13,73 мг, 0,03 ммоль) (пик 2: $R_t=4,89$ мин в SFC) в виде твердого вещества.

Следует отметить: структуры всех энантимеров определены случайным образом.

Соединение 126 (пик 1): 1H ЯМР (400 МГц ДМСО- d_6) $\delta_H=8,74$ (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H), 6,07-5,98 (m, 1H), 1,53 (d, 3H). ЖХМС $R_t=1,29$ мин за 2 мин хроматографии, 10-80АВ, чистота 98,45%, МС ИЭР рассчит. для $C_{14}H_9F_7N_5O$ $[M+H]^+$ 396,1, найдено 395,8.

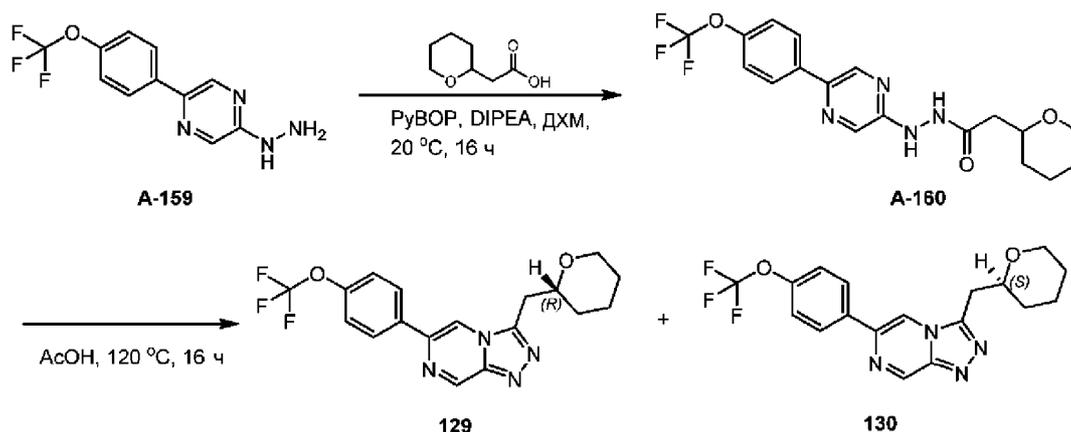
Соединение 127 (пик 2): 1H ЯМР (400 МГц ДМСО- d_6) $\delta_H=8,82$ (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 6,14-6,03 (m, 1H), 1,56 (d, 3H). ЖХМС $R_t=1,35$ мин за 2 мин хроматографии, 10-80АВ, чистота 100%, МС ИЭР рассчит. для $C_{14}H_9F_7N_5O$ $[M+H]^+$ 396,1, найдено 396,0.

Пример 116. Синтез соединения 128



Смесь 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифтор-1-метилэтокси)пиридина (97,87 мг, 0,29 ммоль), 6-хлор-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (50 мг, 0,22 ммоль), $Pd(t-Bu_3P)_2$ (17,22 мг, 0,03 ммоль) и K_3PO_4 (95,39 мг, 0,45 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 85°C в атмосфере N_2 в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавили H_2O (10 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (10 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge (150 мм \times 25 мм, 5 мкм) $A=H_2O$ (0,05% NH_4OH) и $B=CH_3CN$; 55-85% B за 7 мин) с получением продукта (36,45 мг, 0,09 ммоль) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta_H=8,81$ (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H), 6,10-6,02 (m, 1H), 1,56 (d, 3H). ЖХМС $R_t=1,20$ мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, чистота 100%, МС ИЭР рассчит. для $C_{14}H_9F_7N_5O$ $[M+H]^+$ 396,1, найдено 396,0.

Пример 117. Синтез соединений 129 и 130



К смеси 2-тетрагидропиран-2-илуксусной кислоты (205,42 мг, 1,42 ммоль), DIPEA (0,68 мл, 3,89 ммоль) и PyBOP (1,01 г, 1,94 ммоль) в ДХМ (20 мл) прибавили [5-[4-(трифторметокси)фенил]пиразин-2-ил]гидразин (350 мг, 1,3 ммоль), и смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь разбавили насыщ. раствором NH_4Cl (80 мл), экстрагировали ДХМ (80 мл \times 2). Объединенный органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл) и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением сырого продукта (800 мг). Сырой продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС $R_t=0,84$ мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, чистота 43,38%, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 397,1, найдено 396,9.

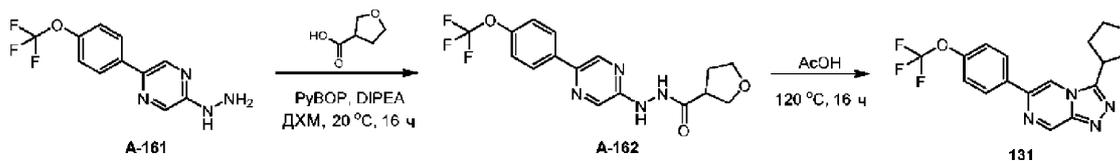
Смесь 2-тетрагидропиран-2-ил-N'-[5-[4-(трифторметокси)фенил]пиразин-2-ил]ацетогидразида (800 мг, 2,02 ммоль) в уксусной кислоте (6 мл) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали, разбавили EtOAc (10 мл), подщелочили 1N NaHCO_3 до pH 8 ~ 9 и экстрагировали EtOAc (20 мл \times 2). Объединенную органическую фазу концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE =20% до 50%, до 100%) с получением продукта (200 мг, 0,53 ммоль) в виде твердого вещества. Анализ продукта с помощью SFC показал два пика (пик 1: $R_t=3,40$ мин, пик 2: $R_t=3,48$ мин). Метод: (колонок: Chiralcel OD-3 150 мм \times 4,6 мм I.D., 3 мкм. Подвижная фаза: А: CO_2 В: этанол (0,05% DEA), Градиент: от 5% до 40% В за 5 мин и выдержали 40% в течение 2,5 мин, затем 5% В в течение 2,5 мин Скорость потока: 2,5 мл/мин. Темп. колонки: 35°C).

Продукт очищали с помощью SFC (DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 мм \times 30 мм, 5 мкм); А= CO_2 и В=EtOH (0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$); 38°C; 60 мл/мин; 25% В; 8 мин прогона; 6 инъекций, R_t пика 1=5,40 мин, R_t пика 2=6,20 мин) с получением 3-[[[(2R)-тетрагидропиран-2-ил]метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (77,43 мг, 0,20 ммоль) (пик 1, $R_t=3,40$ мин в SFC) и 3-[[[(2S)-тетрагидропиран-2-ил]метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (86,11 мг, 0,23 ммоль) (пик 2, $R_t=3,68$ мин в SFC).

Следует отметить: структуры всех энантиомеров определены случайным образом.

Соединение 129(пик 1): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) $\delta_{\text{H}}=9,39$ (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,15 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 3,79-3,70 (m, 2H), 3,42-3,31 (m, 2H), 3,30-3,21 (m, 1H), 1,78-1,66 (m, 2H), 1,51-1,26 (m, 4H). ЖХМС $R_t=1,19$ мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379,1, найдено 379,1. Соединение 130 (пик 2): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) $\delta_{\text{H}}=9,37$ (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 3,81-3,66 (m, 2H), 3,40-3,28 (m, 2H), 3,29-3,21 (m, 1H), 1,78-1,65 (m, 2H), 1,46-1,27 (m, 4H). ЖХМС $R_t=1,17$ мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379,1, найдено 379,1.

Пример 118. Синтез соединения 131

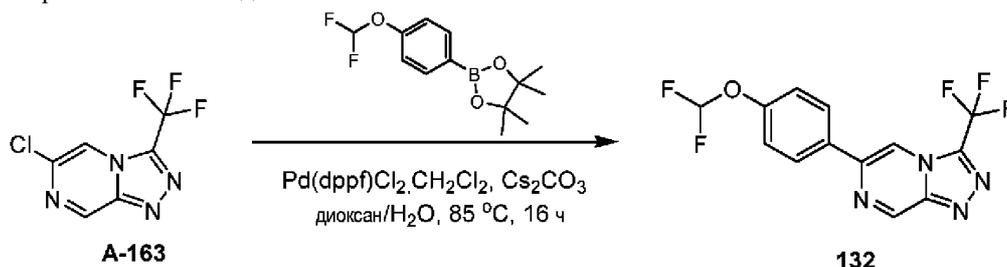


Смесь [5-[4-(трифторметокси)фенил]пиразин-2-ил]гидразида (200 мг, 0,74 ммоль), PyBOP (0,58 г, 1,11 ммоль), тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (103,14 мг, 0,89 ммоль) и DIPEA (0,39 мл, 2,22 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при 20°C в течение 16 ч с получением коричневой смеси. Смесь разбавили H_2O (10 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (300 мг, 0,78 ммоль) в виде масла.

ЖХМС $R_f=0,75$ мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95АВ, чистота 42,43%, МС ИЭР расчит. для $C_{16}H_{16}F_3N_4O_3$ $[M+H]^+$ 369,1, найдено 369,0.

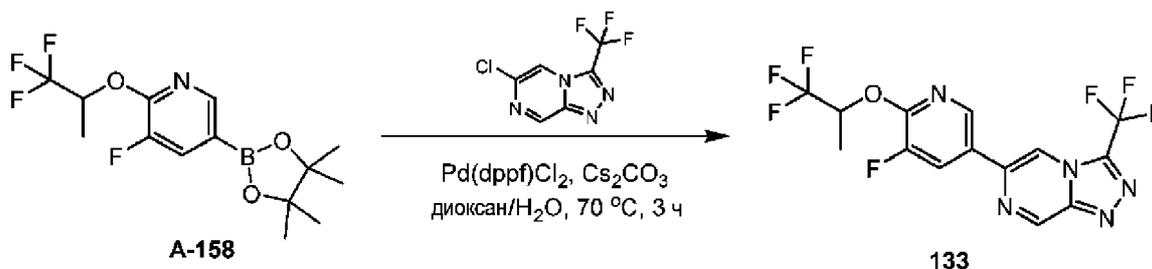
Смесь N'-[5-[4-(трифторметокси)фенил]пиразин-2-ил]тетрагидрофуран-3-карбогидрида (250 мг, 0,68 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп., реакцию погасили насыщ. раствором $NaHCO_3$ (10 мл), и смесь экстрагировали $EtOAc$ (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле ($EtOAc$ в PE =от 0 до 70% до 100%) с получением продукта (22,57 мг, 62,7 мкмоль) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\delta_H=9,43$ (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 4,33-4,22 (m, 3H), 4,15-3,97 (m, 2H), 2,66-2,53 (m, 1H), 2,51-2,38 (m, 1H). ЖХМС $R_f=1,05$ мин за 2 мин хроматографии, 10-80АВ, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для $C_{16}H_{14}F_3N_4O_2$ $[M+H]^+$ 351,1, найдено 351,0.

Пример 119. Синтез соединения 132



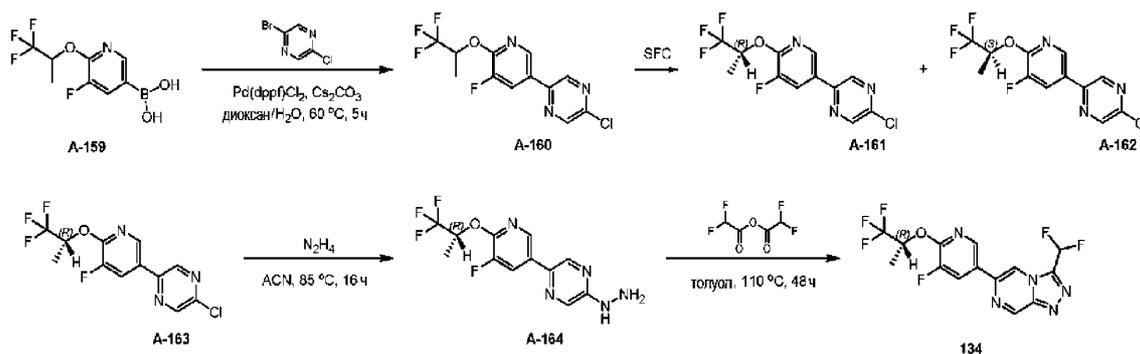
Смесь 6-хлор-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (100 мг, 0,45 ммоль), 2-[4-(дифторметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (133,49 мг, 0,49 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (49,31 мг, 0,07 ммоль) и Cs_2CO_3 (292,77 мг, 0,9 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) перемешивали при 85°C в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали, разбавили H_2O (10 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле ($EtOAc$ в PE =от 0% до 15% до 25% до 50%) с получением продукта (36,9 мг, 0,11 ммоль) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц $DMCO-d_6$) $\delta_H=9,76$ (d, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,25 (d, 2H), 7,57-7,16 (m, 3H). ЖХМС $R_f=1,09$ мин за 2 мин хроматографии, 10-80АВ, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для $C_{13}H_8F_5N_4O$ $[M+H]^+$ 331,1, найдено 330,9.

Пример 120. Синтез соединения 133



Смесь 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифтор-1-метилэтокси)пиридина (180,68 мг, 0,54 ммоль), 6-хлор-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (80 мг, 0,36 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (39,45 мг, 0,05 ммоль) и Cs_2CO_3 (234,22 мг, 0,72 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 70°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 . После охлаждения до комн. темп. смесь разбавили H_2O (30 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, $PE:EtOAc=4:1$) с получением продукта (47,38 мг, 0,12 ммоль). 1H ЯМР (400 МГц $DMCO-d_6$) $\delta_H=9,78$ (d, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,64 (dd, 1H), 6,10-5,92 (m, 1H), 1,55 (d, 3H). ЖХМС $R_f=1,20$ мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для $C_{14}H_9F_7N_5O$ $[M+H]^+$ 396,1, найдено 396,0.

Пример 121. Синтез соединения 134



Смесь 2-бром-5-хлорпиридина (229,4 мг, 1,19 ммоль), [5-фтор-6-(2,2,2-трифтор-1-метилэтокси)-3-пиридил]бороновой кислоты (300 мг, 1,19 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (130,16 мг, 0,18 ммоль) и Cs₂CO₃ (772,77 мг, 2,37 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 60 °C в течение 5 ч в атмосфере N₂. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавили H₂O (30 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 1% до 3%) с получением продукта (210 мг, 0,64 ммоль) в виде твердого вещества.

Анализ образца с помощью SFC показал два пика (пик 1: R_t=2,02 мин, пик 2: R_t=2,28 мин).

Метод: колонка: Chiralpak AD-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм. Подвижная фаза: А: CO₂ В: этанол (0,05% DEA). Градиент: от 5% до 40% В за 5 мин и выдержали 40% в течение 2,5 мин, затем 5% В в течение 2,5 мин. Скорость потока: 2,5 мл/мин. Темп. колонки: 35 °C.

¹H ЯМР (400 МГц CDCl₃) δ_H=8,77 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 5,95-5,85 (m, 1H), 1,63-1,48 (m, 3H). ЖХМС R_t=0,92 мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, чистота 98,54%, МС ИЭР расчит. для C₁₂H₉ClF₄N₃O [M+H]⁺ 322,0, найдено 321,9

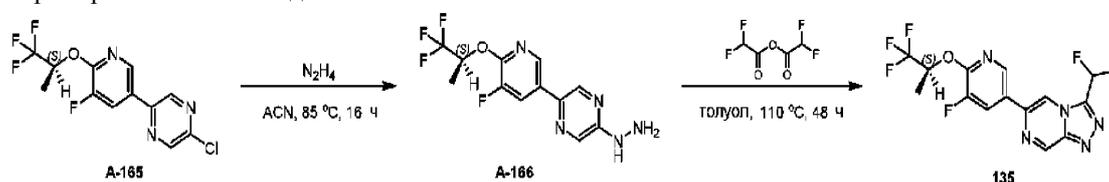
2-Хлор-5-[5-фтор-6-(2,2,2-трифтор-1-метилэтокси)-3-пиридил]пиридина (150 мг, 0,46 ммоль) очищали SFC (DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм×30 мм, 5мкм); А=CO₂и В=EtOH (0,1% NH₃H₂O); 38 °C; 50 мл/мин; 15% В; 8,8 минпробега; 15 инъекций, R_t пика 1=6,27 мин, R_t пика 2=7,28 мин) сполучением 2-хлор-5-[5-фтор-6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]пиридина (70 мг, 0,21 ммоль) (пик 1, R_t=2,02 минв SFC) в виде твердого вещества и 2-хлор-5-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]пиридина (70 мг, 0,22 ммоль) (пик 2, R_t=2,28 минв SFC) в виде твердого вещества.

Следует отметить: структуры всех энантиомеров определены случайным образом. ЖХМС R_t=1,27 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 98,05%, МС ИЭР расчит. для C₁₂H₉ClF₄N₃O [M+H]⁺ 322,0, найдено 321,9. ЖХМС R_t=1,25 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для C₁₂H₉ClF₄N₃O [M+H]⁺ 322,0, найдено 321,9.

Смесь 2-хлор-5-[5-фтор-6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]пиридина (70 мг, 0,22 ммоль) и гидразина (139,5 мг, 4,35 ммоль) в MeCN (5 мл) перемешивали при 85 °C в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали с получением сырого продукта (65 мг, 0,20 ммоль) в виде твердого вещества, который непосредственно использовали без дополнительной очистки. ЖХМС R_t=0,72 мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, чистота 67,77%, МС ИЭР расчит. для C₁₂H₁₂F₄N₅O [M+H]⁺ 318,1, найдено 317,9.

К смеси [5-[5-фтор-6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]пиридин-2-ил]гидразина (65 мг, 0,20 ммоль) в толуоле (3 мл) прибавили (2,2-дифторацетил)-2,2-дифторацетат (71,32 мг, 0,41 ммоль), затем смесь перемешивали при 110 °C в течение 48 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавили H₂O (20 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (30 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ТСХ (силикагель, PE:EtOAc=4:1) с получением продукта (46 мг, 0,12 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ_H=9,69 (d, 1H), 9,28 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 7,80 (t, 1H), 6,10-5,95 (m, 1H), 1,55 (d, 3H). ЖХМС R_t=1,21 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для C₁₄H₁₀F₆N₅O [M+H]⁺ 378,1, найдено 377,9.

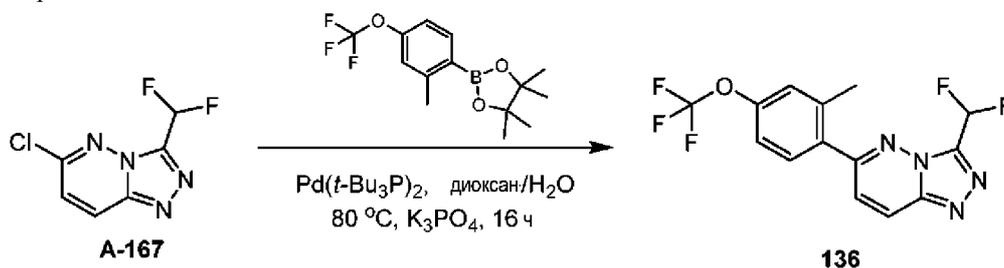
Пример 122. Синтез соединения 135



Смесь 2-хлор-5-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]пиазина (70 мг, 0,22 ммоль) и гидразина (139,5 мг, 4,35 ммоль) в MeCN (5 мл) перемешивали при 85°C в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали с получением сырого продукта (65 мг, 0,20 ммоль) в виде твердого вещества, которое непосредственно использовали без дополнительной очистки. ЖХМС $R_t=0,71$ мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, чистота 75,34%, МС ИЭР расчит. для $C_{12}H_{12}F_4N_5O$ $[M+H]^+$ 318,1, найдено 317,9.

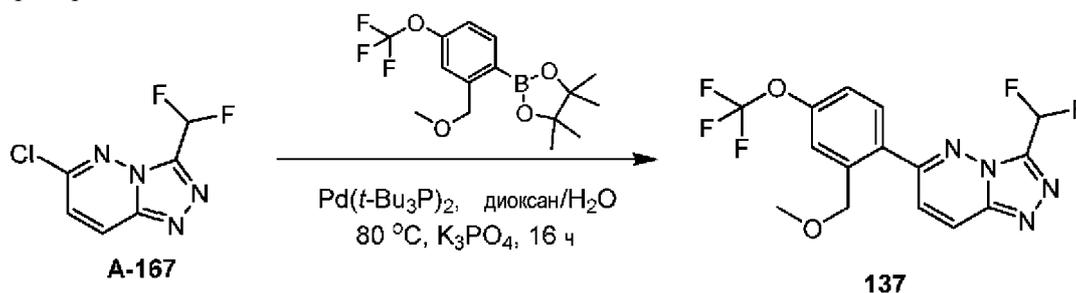
К смеси [5-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]пиазин-2-ил]гидразина (65 мг, 0,20 ммоль) в толуоле (3 мл) прибавили (2,2-дифторацетил)-2,2-дифторацетат (71,32 мг, 0,41 ммоль), затем смесь перемешивали при 110°C в течение 48 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавили H_2O (20 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (30 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ТСХ (силикагель, PE:EtOAc=4:1) с получением продукта (48 мг, 0,13 ммоль) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) $\delta_H=9,69$ (d, 1H), 9,28 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 7,80 (t, 1H), 6,10-5,94 (m, 1H), 1,55 (d, 3H). ЖХМС $R_t=1,20$ мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для $C_{14}H_{10}F_6N_5O$ $[M+H]^+$ 378,1, найдено 378,0.

Пример 123. Синтез соединения 136



Смесь 6-хлор-3-(дифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина (100 мг, 0,49 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,2-диоксаборолана (177,22 мг, 0,59 ммоль), K_3PO_4 (207,57 мг, 0,98 ммоль) и $Pd(t-Bu_3P)_2$ (37,47 мг, 0,07 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N_2 в течение 16 ч с получением суспензии. Смесь охладили до комнатной температуры и отфильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток повторно растворили в EtOAc (20 мл), промывали водой (10 мл×2), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл×2), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=10% до 30%, до 50%) с получением продукта (87,09 мг, 0,25 ммоль) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) $\delta_H=8,41$ (d, 1H), 7,75-7,64 (m, 2H), 7,61-7,29 (m, 3H), 2,51 (s, 3H). ЖХМС $R_t=1,13$ мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 98,84%, МС ИЭР расчит. для $C_{14}H_{10}F_5N_4O$ $[M+H]^+$ 345,1, найдено 344,9.

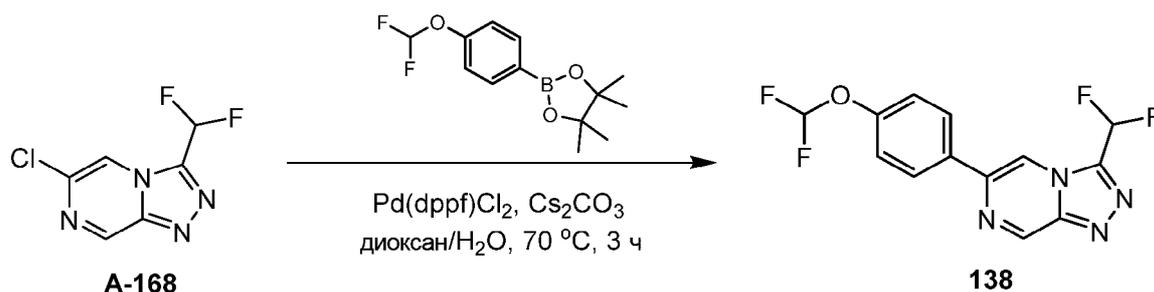
Пример 124. Синтез соединения 137



Смесь 6-хлор-3-(дифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина (100 мг, 0,49 ммоль), 2-[2-(метоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (194,83 мг, 0,59 ммоль), K_3PO_4 (207,57 мг, 0,98 ммоль) и $Pd(t-Bu_3P)_2$ (37,47 мг, 0,07 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N_2 в течение 16 ч с получением суспензии. Смесь охладили до комнатной температуры и отфильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток повторно растворили в EtOAc (20 мл), промывали водой (10 мл×2), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл×2), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=10% до 30%, до 50%) с получением продукта (22,42 мг, 59,9 мкмоль) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) $\delta_H=9,67$ (s, 1H), 9,18 (d, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,85 (t, 1H), 7,58-7,16 (m, 3H). ЖХМС $R_t=1,02$ мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР рас-

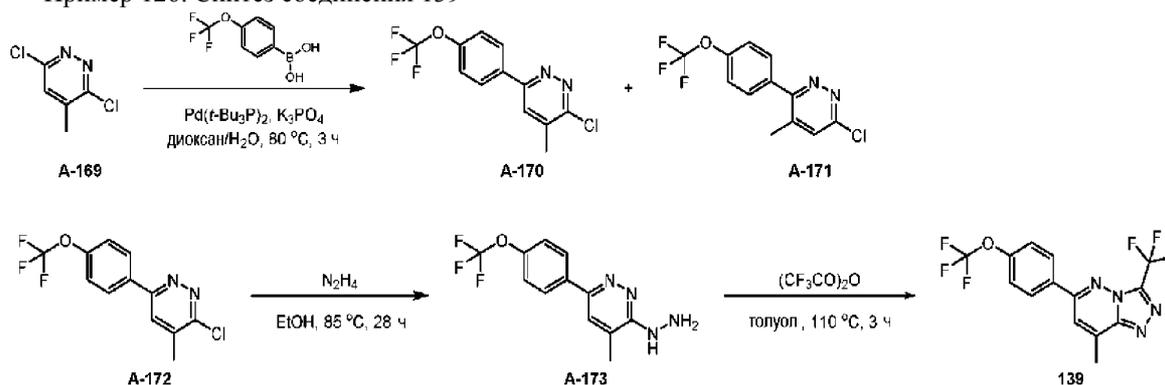
счит. для $C_{13}H_9F_4N_4O$ $[M+H]^+$ 313,1, найдено 312,9.

Пример 125. Синтез соединения 138



Смесь 6-хлор-3-(дифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозина (100 мг, 0,49 ммоль), 2-[4-(дифторметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (158,44 мг, 0,59 ммоль), Cs_2CO_3 (318,54 мг, 0,98 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (53,65 мг, 0,07 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 70 °С в течение 3 ч с получением суспензии. Смесь охладили до комнатной температуры и отфильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток растворили в $EtOAc$ (20 мл), промывали водой (10 мл×2), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл×2), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле ($EtOAc$ в PE =от 10% до 30%, до 50%) с получением продукта (90,42 мг, 0,29 ммоль) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ_H =9,67 (s, 1H), 9,18 (d, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,85 (t, 1H), 7,58-7,16 (m, 3H). ЖХМС R_t =1,02 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, чистота 100%, МС ИЭР рассчит. для $C_{13}H_9F_4N_4O$ $[M+H]^+$ 313,1, найдено 312,9.

Пример 126. Синтез соединения 139



Смесь 3,6-дихлор-4-метилпиридазина (1,4 г, 8,59 ммоль), [4-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (1,65 г, 8,01 ммоль), $Pd(t-Bu_3P)_2$ (265 мг, 0,52 ммоль) и K_3PO_4 (3,1 г, 14,6 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) и воде (15 мл) перемешивали при 80 °С в течение 3 ч в атмосфере N_2 . После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали. Остаток разбавили H_2O (50 мл), и смесь экстрагировали $EtOAc$ (100 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле ($EtOAc$ в PE =от 0% до 4%, до 8%) с получением неочищенного 3-хлор-4-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил]пиридазина (1400 мг, 2,23 ммоль) в виде твердого вещества и 6-хлор-4-метил-3-[4-(трифторметокси)фенил]пиридазина (600 мг, 1,87 ммоль) в виде твердого вещества.

3-Хлор-4-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил]пиридазин. ЖХМС R_t =2,68 мин за 4,0 мин хроматографии, 10-80АВ, чистота 46,02%, МС ИЭР рассчит. для $C_{12}H_9ClF_3N_2O$ $[M+H]^+$ 289,0, найдено 288,9.

6-Хлор-4-метил-3-[4-(трифторметокси)фенил]пиридазин. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ_H =8,62 (d, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,37 (d, 2H), 2,40 (s, 3H). ЖХМС R_t =2,54 мин за 4,0 мин хроматографии, 10-80АВ, чистота 89,88%, МС ИЭР рассчит. для $C_{12}H_9ClF_3N_2O$ $[M+H]^+$ 289,0, найдено 288,9.

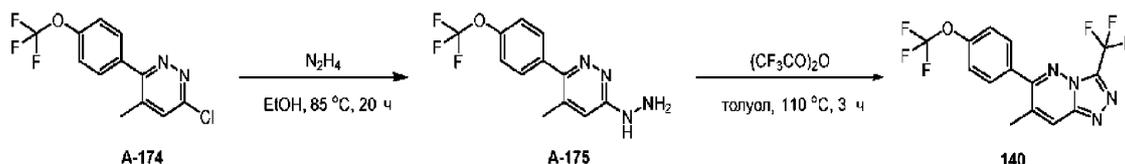
К смеси 3-хлор-4-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил]пиридазина (700 мг, 2,43 ммоль) в этаноле (20 мл) прибавили гидразин (2,33 г, 72,75 ммоль), затем смесь перемешивали при 85 °С в течение 28 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали с получением сырого продукта (680 мг, 2,39 ммоль в виде твердого вещества, который непосредственно использовали без дополнительной очистки. ЖХМС R_t =0,71 мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95АВ, чистота 21,62%, МС ИЭР рассчит. для $C_{12}H_{12}F_3N_4O$ $[M+H]^+$ 285,1, найдено 284,9.

К смеси [4-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил]пиридазин-3-ил]гидразина (680 мг, 2,39 ммоль) в толуоле (15 мл) прибавили (2,2,2-трифторацетил) 2,2,2-трифторацетата (1,0 г, 4,78 ммоль), затем смесь

перемешивали при 110°C в течение 3 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавили H₂O (20 мл) и насыщ. раствор Na₂CO₃ (10 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (30 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 25% до 50%) с получением неочищенного продукта (310 мг, 0,43 ммоль) в виде твердого вещества.

Неочищенный продукт (80 мг, 0,22 ммоль) очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Waters Xbridge (150 мм×25 мм, 5 мкм) A=H₂O (0,05% NH₄OH) и B=CH₃CN; 55-85% B за 7 мин] с получением продукта (27,05 мг, 74,7 мкмоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,07 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 2,88 (d, 3H). ЖХМС R_t=1,23 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для C₁₄H₉F₆N₄O [M+H]⁺ 363,1, найдено 363,0.

Пример 127. Синтез соединения 140

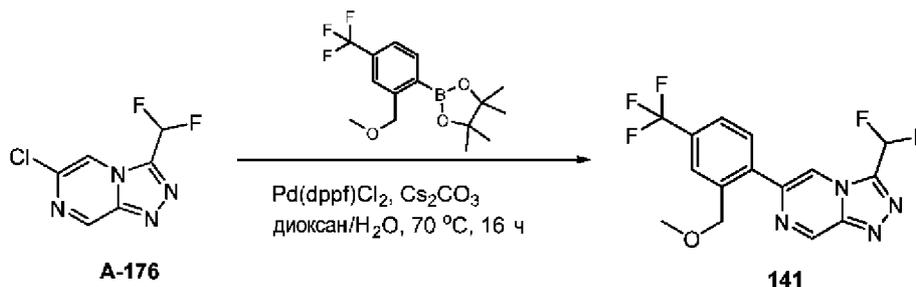


К смеси 6-хлор-4-метил-3-[4-(трифторметокси)фенил]пиридазина (300 мг, 1,04 ммоль) в этаноле (10 мл) прибавили гидразин (666,2 мг, 20,79 ммоль), затем смесь перемешивали при 85°C в течение 20 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали с получением сырого продукта (290 мг, 0,73 ммоль) в виде твердого вещества. ЖХМС R_t=0,70 мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, чистота 71,37%, МС ИЭР расчит. для C₁₂H₁₂F₃N₄O [M+H]⁺ 285,1, найдено 284,9.

К смеси [5-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил]пиридазин-3-ил]гидразина (290 мг, 1,02 ммоль) в толуоле (10 мл) прибавили (2,2,2-трифторацетил) 2,2,2-трифторацетата (428,57 мг, 2,04 ммоль), затем смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавили H₂O (20 мл) и насыщ. раствор Na₂CO₃ (10 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (30 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 25%, до 50%) с получением продукта (220 мг, 0,59 ммоль) в виде твердого вещества.

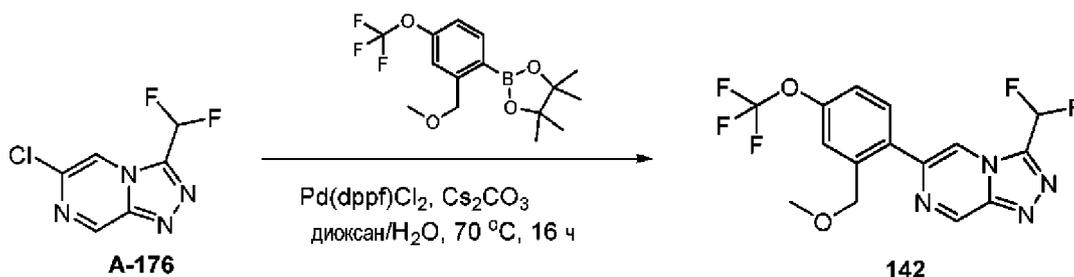
Неочищенный продукт (50 мг, 0,14 ммоль) затирали с *i*-Pr₂O (2 мл) и сушили в печи с получением чистого продукта (32,72 мг, 90,3 мкмоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц CDCl₃) δ_H=8,09 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 2,46 (d, 3H). ЖХМС R_t=1,25 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для C₁₄H₉F₆N₄O [M+H]⁺ 363,1, найдено 363,1.

Пример 128. Синтез соединения 141



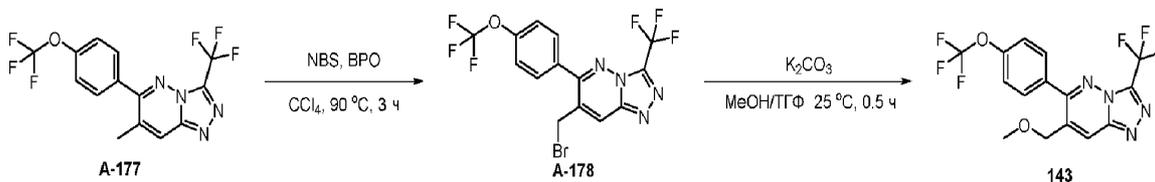
Смесь 6-хлор-3-(диформетил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридазина (100 мг, 0,49 ммоль), 2-[2-(метоксиметил)-4-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (185,44 мг, 0,59 ммоль), Cs₂CO₃ (318,54 мг, 0,98 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (53,65 мг, 0,07 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали при 70°C в атмосфере N₂ в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. суспензию разбавили EtOAc (10 мл), отфильтровали через силикагель, элюировали EtOAc (20 мл). Объединенные фильтраты концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 7 0% до 10 0%) с получением продукта (88,81 мг, 0,25 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+ D₂O) δ_H=9,65 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 7,95-7,65 (m, 4H), 4,57 (s, 2H), 3,30 (s, 3H). ЖХМС R_t=1,08 мин за 2 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для C₁₅H₁₂F₅N₄O [M+H]⁺ 359,1, найдено 359,0.

Пример 129. Синтез соединения 142



Смесь 6-хлор-3-(диформетил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (100 мг, 0,49 ммоль), 2-[2-(метоксиметил)-4-(трифторметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (194,83 мг, 0,59 ммоль), Cs_2CO_3 (318,54 мг, 0,98 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (53,65 мг, 0,07 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали при 70°C в атмосфере N_2 в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп, суспензию разбавили EtOAc (10 мл), отфильтровали через силикагель, элюировали EtOAc (20 мл). Объединенные фильтраты концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в $\text{PE}=70\%$ до 100%) с получением продукта (48,50 мг, 0,13 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) $\delta_{\text{H}}=9,52$ (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,81-7,52 (m, 2H), 7,50-7,38 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,24 (s, 3H). ЖХМС $R_{\text{f}}=1,10$ мин за 2 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 375,1, найдено 375,0.

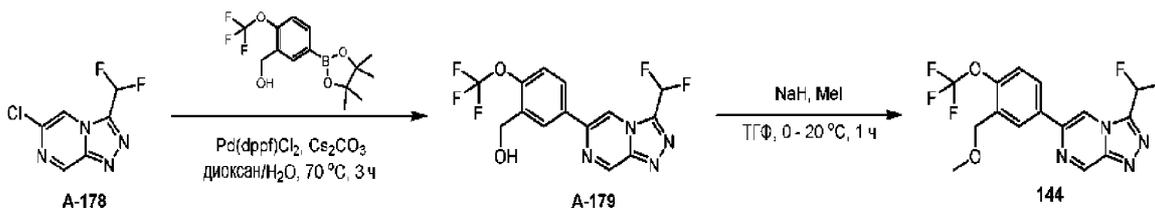
Пример 130. Синтез соединения 143



К смеси 7-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазина (150 мг, 0,41 ммоль) и NBS (110,55 мг, 0,62 ммоль) в тетрачлоруглероде (5 мл) прибавили BPO (100,31 мг, 0,41 ммоль) при 90°C, затем смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавили H_2O (20 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (30 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ТСХ (силикагель, $\text{PE}:\text{EtOAc}=2:1$) с получением неочищенного продукта (85 мг, 0,17 ммоль) в виде твердого вещества. ЖХМС $R_{\text{f}}=1,28$ мин за 2 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 90,79%, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{BrF}_6\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}+2]^+$ 443,0, найдено 443,1.

Смесь 7-(бромметил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазина (80 мг, 0,18 ммоль) и K_2CO_3 (50,13 мг, 0,36 ммоль) в ТГФ (3 мл) и метаноле (3 мл) перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Смесь погасили насыщ. раствором NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ТСХ (силикагель, $\text{PE}:\text{EtOAc}=2:1$) с получением продукта (29,75 мг, 75,8 мкмоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8,42$ (t, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 4,39 (d, 2H), 3,49 (s, 3H). ЖХМС $R_{\text{f}}=1,17$ мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393,1, найдено 393,0.

Пример 131. Синтез соединения 144

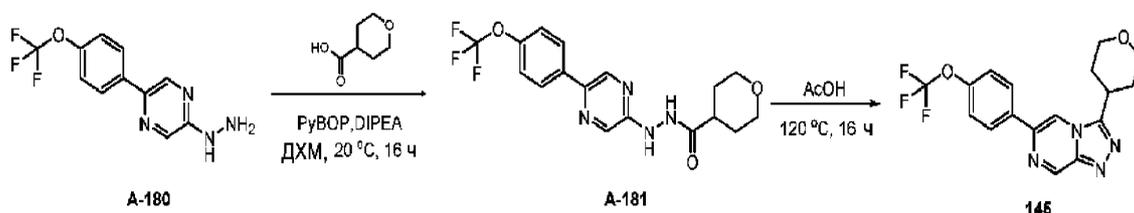


Смесь 6-хлор-3-(диформетил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (100 мг, 0,49 ммоль), [5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметокси)фенил]метанола (233,26 мг, 0,73 ммоль), Cs_2CO_3 (318,54 мг, 0,98 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (53,65 мг, 0,07 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали при 70°C в атмосфере N_2 в течение 3 ч с получением суспензии. Смесь охладили до комнатной температуры и отфильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением остатка.

Остаток повторно растворили в EtOAc (20 мл), промывали водой (10 мл×2), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 10% до 30%, до 50%) с получением продукта (90 мг, 0,24 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц ДМСО-d₆) δ_H=9,69 (d, 1H), 9,20 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,51 (dd, 1H), 5,54 (t, 1H), 4,66 (d, 2H). ЖХМС R_t=0,76 мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, чистота 97,04%, МС ИЭР расчит. для C₁₄H₁₀F₅N₄O₂ [M+H]⁺ 361,1, найдено 361,0.

К смеси [5-[3-(дифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-6-ил]-2-(трифторметокси)фенил]метанола (80 мг, 0,22 ммоль) в ТГФ (3 мл) прибавили NaN (13,32 мг, 0,33 ммоль) при 0°C. К смеси прибавили йодметан (94,56 мг, 0,67 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. К реакционной смеси прибавили насыщенный водный раствор NH₄Cl (20 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (20 мл×2). После разделения объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл×2), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 10%, до 20%) с получением продукта (42,34 мг, 113,1 мкмоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ_H=9,69 (s, 1H), 9,25 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,19 (dd, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,56 (dd, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,39 (s, 3H). ЖХМС R_t=1,12 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100,00%, МС ИЭР расчит. для C₁₅H₁₂F₅N₄O₂ [M+H]⁺ 375,1, найдено 375,0.

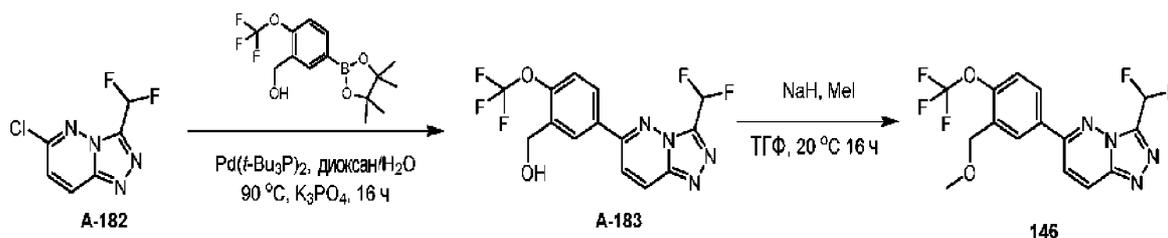
Пример 132. Синтез соединения 145



Смесь [5-[4-(трифторметокси)фенил]пиразин-2-ил]гидразина (100 мг, 0,37 ммоль), PyBOP (0,29 г, 0,56 ммоль) в ДХМ (3 мл) прибавили тетрагидроугап-4-карбоновую кислоту (48,16 мг, 0,37 ммоль) и DIPEA (0,19 мл, 1,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь разбавили NH₄Cl (15 мл×2) и экстрагировали CH₂Cl₂ (20 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (290 мг, 0,55 ммоль). Сырой продукт использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС R_t=0,76 мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95 AB, чистота 72,15%, МС ИЭР расчит. для C₁₇H₁₈F₃N₄O₃ [M+H]⁺ 383,1, найдено 383,0.

Смесь N'-[5-[4-(трифторметокси)фенил]пиразин-2-ил]тетрагидропиран-4-карбогидрида (290 мг, 0,76 ммоль) в уксусной кислоте (8 мл) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали, остаток разбавили EtOAc (20 мл), нейтрализовали насыщ. раствором NaHCO₃ до pH 9 и экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Затем объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=50% до 100%) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (силикагель, PE:EA=1:7) с получением продукта (28,60 мг, 0,08 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц ДМСО-d₆) δ_H=9,48 (d, 1H), 9,14 (d, 1H), 8,26 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 4,04-3,99 (m, 2H), 3,81-3,70 (m, 1H), 3,63-3,54 (m, 2H), 2,03-1,87 (m, 4H). ЖХМС R_t=1,08 мин за 2 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 96,37%, МС ИЭР расчит. для C₁₇H₁₆F₃N₄O₂ [M+H]⁺ 365,1, найдено 365,1.

Пример 133. Синтез соединения 146

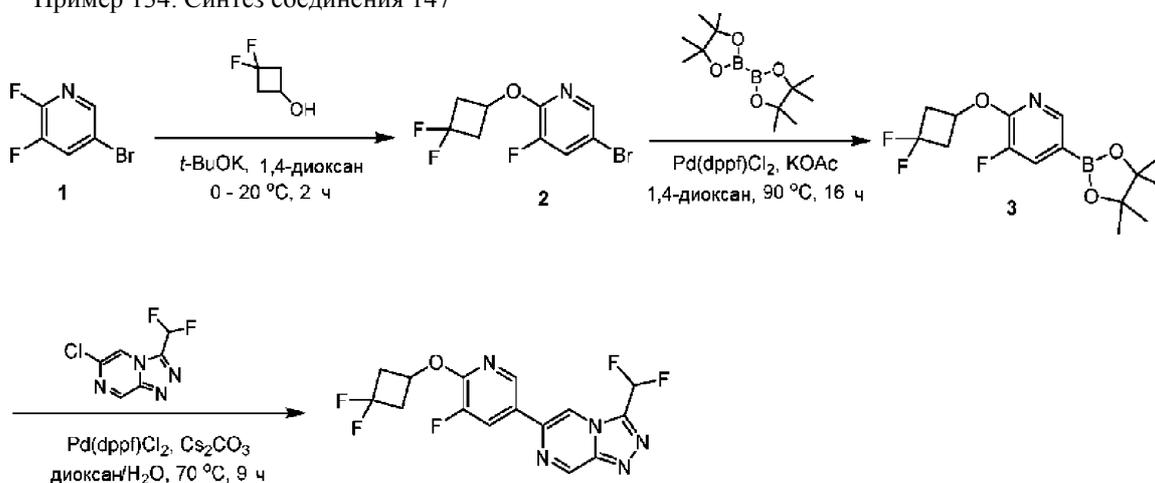


Смесь 6-хлор-3-(дифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазина (100 мг, 0,49 ммоль), [5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметокси)фенил]метанола (155,50 мг, 0,49 ммоль), Pd(t-Bu₃P)₂ (37,47 мг, 0,07 ммоль) и K₃PO₄ (207,57 мг, 0,98 ммоль) в воде (0,2 мл) и 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. суспензию разбавили EtOAc

(10 мл), отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (20 мл). Объединенные фильтраты концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 20% до 70%, до 100%) с получением продукта (55 мг, 0,15 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц ДМСО- d_6) δ_{H} =8,63 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,18-8,09 (m, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 5,59 (t, 1H), 4,67 (d, 2H).

К смеси [5-[3-(дифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил]-2-(трифторметокси)фенил]метанола (45 мг, 0,12 ммоль) в ТГФ (2 мл) прибавили NaH (6 мг, 0,15 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем прибавили иодометан (53,19 мг, 0,37 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч с получением коричневой смеси. Смесь концентрировали, остаток разбавили EtOAc (20 мл), нейтрализовали HCl до pH 3 и экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Затем объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт затирали с $i\text{-Pr}_2\text{O}$ (5 мл) с получением продукта (20,93 мг, 0,05 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 + D_2O) δ_{H} =8,57 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,20-8,15 (m, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,91-7,58 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,37 (s, 3H). ЖХМС R_{f} =1,13 мин за 2 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 375,1, найдено 375,0.

Пример 134. Синтез соединения 147



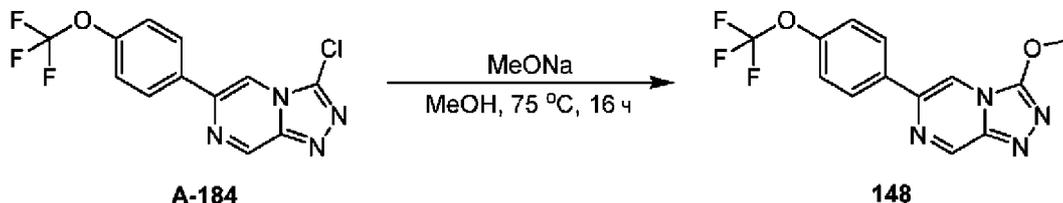
К смеси 5-бром-2,3-дифторпиридина (750 мг, 3,87 ммоль) и 3,3-дифторциклобутанола (501,5 мг, 4,64 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) прибавили $t\text{-BuOK}$ (867,69 мг, 7,73 ммоль) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь погасили насыщ. раствором NH_4Cl (10 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл×2), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE) с получением продукта (930 мг, 3,29 ммоль) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} =7,98 (d, 1H), 7,57-7,47 (m, 1H), 5,21-5,09 (m, 1H), 3,24-3,05 (m, 2H), 2,88-2,70 (m, 2H).

Смесь 5-бром-2-(3,3-дифторциклобутоксид)-3-фтор-пиридина (930 мг, 3,3 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2,5 г, 9,89 ммоль), KOAc (647,17 мг, 6,59 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (361,88 мг, 0,49 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере N_2 в течение 16 ч с получением суспензии. Смесь охладили до комнатной температуры и отфильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток повторно растворили в EtOAc (50 мл), промывали водой (30 мл×2), насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл×2), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 3%) с получением продукта (1000 мг, 3,03 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} =8,25 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H), 5,32-5,16 (m, 1H), 3,23-3,07 (m, 2H), 2,88-2,71 (m, 2H), 1,34 (s, 12H).

Смесь 6-хлор-3-(дифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (100 мг, 0,49 ммоль), 2-(3,3-дифторциклобутоксид)-3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (241,34 мг, 0,73 ммоль), Cs_2CO_3 (318,54 мг, 0,98 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (53,65 мг, 0,07 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и вводе (0,50 мл) перемешивали при 70°C в атмосфере N_2 в течение 9 ч с получением суспензии. Смесь охладили до комнатной температуры и отфильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток перерастворили в EtOAc (20 мл), промывали водой (10 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл×2), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=10% до 30% до 50%) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт снова

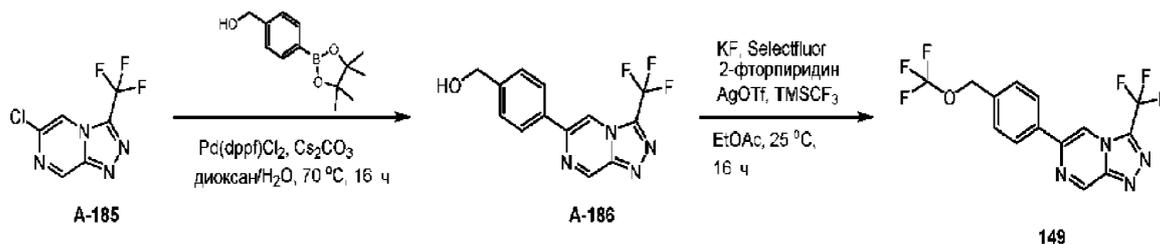
очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Waters Xbridge (150 мм×25 мм, 5 мкм) А=H₂O (10 мМ NH₄HCO₃) и В=CH₃CN; 40-70% В за 6 мин] с получением продукта (108,25 мг, 291,6 мкмоль) в виде твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ_H=9,68 (s, 1H), 9,25 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,44 (dd, 1H), 7,80 (t, 1H), 5,35-5,20 (m, 1H), 3,29-3,15 (m, 2H), 2,92-2,79 (m, 2H). ЖХМС R_f=1,16 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, чистота 98,90%, МС ИЭР рассчит. для C₁₅H₁₁F₃N₅O [M+H]⁺ 372,1, найдено 372,1.

Пример 135. Синтез соединения 148



Смесь метоксида натрия (15,45 мг, 0,29 ммоль) и 3-хлор-6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазина (30 мг, 0,10 ммоль) в метаноле (3 мл) перемешивали при 75°С в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали, остаток разбавили EtOAc (10 мл) и насыщ. NH₄Cl (10 мл), и экстрагировали EtOAc (10 мл×2). Затем объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge (150 мм×25 мм, 5 мкм) А=H₂O (0,05% NH₄OH) и В=CH₃CN; 41-65% В за 6 мин) с получением продукта (3,16 мг, 0,01 ммоль) в виде твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ_H=9,31 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,22 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 4,32 (s, 3H). ЖХМС R_f=1,07 мин за 2 мин хроматографии, 10-80АВ, чистота 100%, МС ИЭР рассчит. для C₁₃H₁₀F₃N₄O₂ [M+H]⁺ 311,1, найдено 310,9.

Пример 136. Синтез соединения 149



Смесь 6-хлор-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазина (100 мг, 0,45 ммоль), [4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола (210,37 мг, 0,90 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (32,88 мг, 0,04 ммоль) и Cs₂CO₃ (292,77 мг, 0,90 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,15 мл) перемешивали при 70°С в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь отфильтровали через целит и элюировали EtOAc (10 мл×2). Фильтрат концентрировали и разбавили EtOAc (10 мл), промывали водой (10 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 30% до 80%) с получением продукта (29 мг, 0,10 ммоль) в виде твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц ДМСО-d₆) δ_H=9,76 (d, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,15 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 5,31 (t, 1H), 4,58 (d, 2H). ЖХМС R_f=0,68 мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95АВ, чистота 100%, МС ИЭР рассчит. для C₁₃H₁₀F₃N₄O [M+H]⁺ 295,1, найдено 294,9.

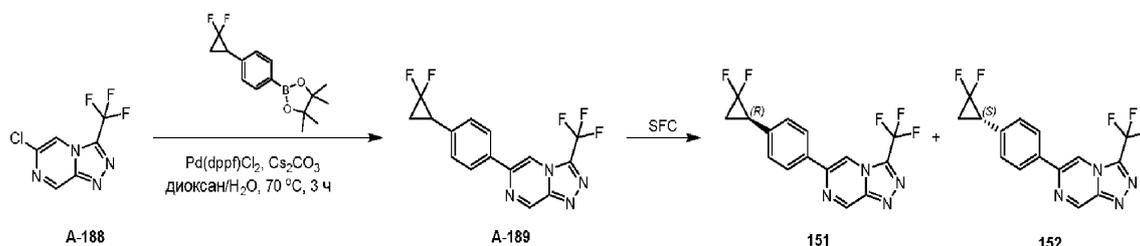
К смеси AgOTf (558,89 мг, 2,18 ммоль), KF (157,97 мг, 2,72 ммоль), Selectfluor (385,29 мг, 1,09 ммоль) и [4-[3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-6-ил]фенил]метанола (80 мг, 0,27 ммоль) в этилацетате (6 мл) прибавили 2-фторпиридин (211,19 мг, 2,18 ммоль) и триметил(трифторметил)силан (193,3 мг, 1,36 ммоль) в атмосфере N₂, затем смесь перемешивали при 25°С в течение 16 ч. Смесь отфильтровали через целит, элюировали EtOAc (30 мл×2), фильтрат концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=0% до 50%) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge (150 мм×25 мм, 5 мкм) А=H₂O (10 мМ NH₄HCO₃) и В=CH₃CN; 42-72% В за 7 мин) с получением продукта (3,34 мг, 9,2 мкмоль) в виде твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц CDCl₃) δ_H=9,61 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 5,09 (s, 2H). ЖХМС R_f=1,18 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, чистота 100%, МС ИЭР рассчит. для C₁₄H₉F₆N₄O [M+H]⁺ 363,1, найдено 363,0.

Пример 137. Синтез соединения 150.

Раствор 2,2,2-трифторэтанола (0,8 мл, 0,50 ммоль) в ТГФ (0,50 мл) прибавили NaN (59,98 мг, 1,50 ммоль) при 0°С. Затем прибавили 3-хлор-6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин (50 мг, 0,16 ммоль). Смесь перемешивали при 75°С в течение 72 ч. После охлаждения до комн.

темп. смесь концентрировали, остаток разбавили EtOAc (15 мл) и NH₄Cl (15 мл), и экстрагировали EtOAc (15 мл×2). Затем объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge (150 мм×25 мм, 5 мкм) A=H₂O (0,05% NH₄OH) и B=CH₃CN; 47-67% B за 6 мин) с получением продукта (21,12 мг, 55,80 мкмоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ_H=9,38 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,26 (d, 2H), 7,49 (br d, 2H), 5,41 (q, 2H). ЖХМС R_t=1,18 мин за 2 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для C₁₄H₉F₆N₄O₂ [M+H]⁺ 379,1, найдено 379,0.

Пример 138. Синтез соединений 151 и 152



Смесь 2-[4-(2,2-дифторциклопропил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (453,11 мг, 1,62 ммоль), 6-хлор-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиприазина (300 мг, 1,35 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (197,26 мг, 0,27 ммоль) и Cs₂CO₃ (878,32 мг, 2,7 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (3 мл) перемешивали при 70°C в течение 3 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали с остатком. Остаток разбавили H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=0% до 30%) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (силикагель, PE:EtOAc=3:1) с получением продукта (50 мг). Анализ образца с помощью SFC показал два пика (пик 1: R_t=2,96 мин, пик 2: R_t=3,30 мин).

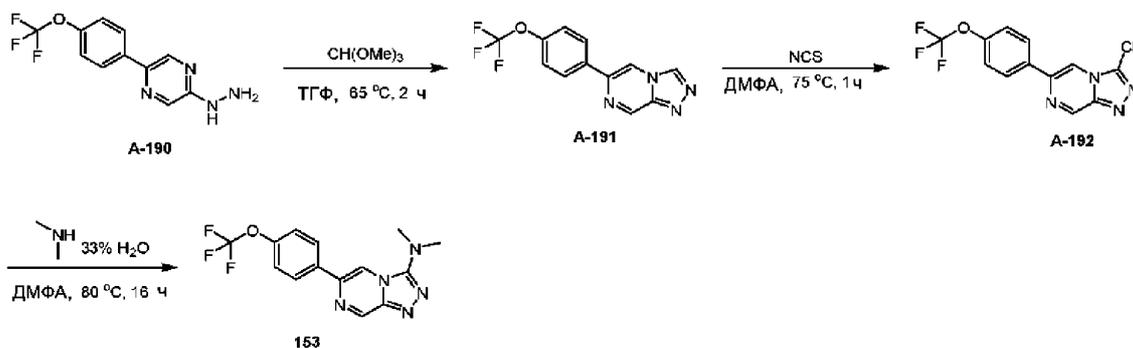
Метод: колонка: Chiralpak AD-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм. Подвижная фаза: А: CO₂ В: этанол (0,05% DEA). Градиент: от 5% до 40% В за 5 мин и выдержали 40% в течение 2,5 мин, затем 5% В в течение 2,5 мин. Скорость потока: 2,5 мл/мин. Темп. колонки: 35°C.

Продукт разделили с помощью SFC (DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); А=CO₂ и В=метанол (0,1% NH₃·H₂O MeOH); 38°C; 50 мл/мин; 30% В; 12 мин прогона; 15 инъекций, R_t пика 1=8,47 мин, R_t пика 2=10,63 мин) с получением продукта 6-[4-[(1R)-2,2-дифторциклопропил]фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиприазина (10,35 мг, 0,03 ммоль, выход 20,7%, 100% чистота) (пик 1, R_t=2,96 мин в SFC) в виде твердого вещества и 6-[4-[(1S)-2,2-дифторциклопропил]фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиприазина (7,36 мг, 0,02 ммоль, выход 14,56%, 98,94% чистота) (пик 2: R_t=3,30 мин в SFC) в виде твердого вещества.

Соединение 151 (пик 1): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=9,60 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 2,90-2,79 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 1H). ЖХМС R_t=1,12 мин за 2 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100,00%, МС ИЭР расчит. для C₁₅H₁₀F₅N₄ [M+H]⁺ 341,1, найдено 341,0.

Соединение 152 (пик 2): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=9,60 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 2,89-2,79 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 1H). ЖХМС R_t=1,13 мин за 2 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100,00%, МС ИЭР расчит. для C₁₅H₁₀F₅N₄ [M+H]⁺ 341,1, найдено 341,0.

Пример 139. Синтез соединения 153



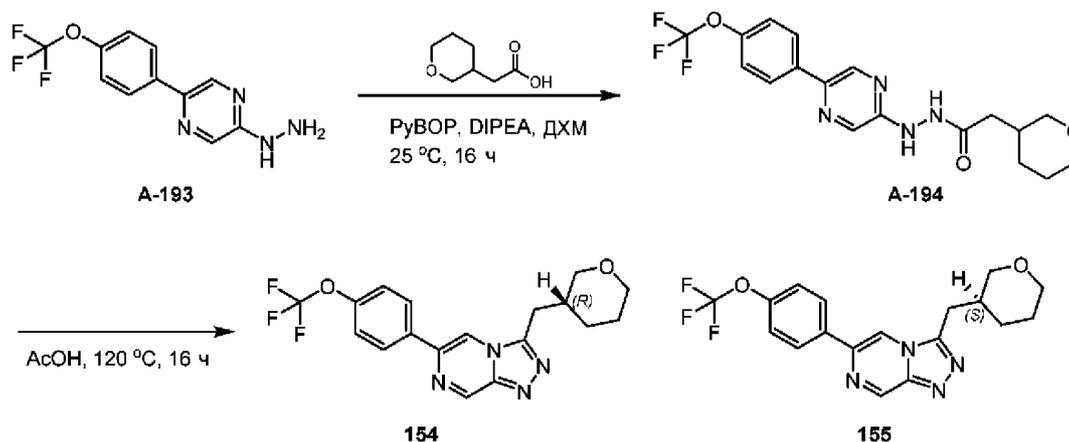
К раствору [5-[4-(трифторметокси)фенил]пиприазин-2-ил]гидразина (2 г, 7,40 ммоль) в ТГФ (20 мл) прибавили триметоксиметан (3,93 г, 37,01 ммоль) и ТФК (0,55 мл, 7,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. После охлаждения до комн. темп, реакционную смесь концентрировали для удаления большей части ТГФ, затем разбавили насыщ. раствором NaHCO₃ (30 мл). Смесь экст-

рагировали EtOAc (30 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (1600 мг, 5,71 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц ДМСО-d₆) δ_H=9,54 (d, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,23 (d, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,54 (d, 2H).

Смесь 6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиризаина (1 г, 3,57 ммоль) и NCS (619,50 мг, 4,64 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали при 75°C в течение 1 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавили H₂O (20 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 10% до 30%) с получением продукта (105 мг, 0,33 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ_H=9,57 (d, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,30 (d, 2H), 7,53 (d, 2H).

Раствор 3-хлор-6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиризаина (60 мг, 0,19 ммоль) в ДМФА (1 мл) прибавили N-метилметанамин (1 мл, 0,19 ммоль, 33% в H₂O). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали, остаток разбавили EtOAc (15 мл) и NH₄Cl (15 мл), затем экстрагировали EtOAc (15 мл×2). Затем объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge (150 мм×25 мм, 5 мкм) А=H₂O (0,05% NH₄OH) и В=CH₃CN; 47-57% В за 6 мин) с получением продукта (7,29 мг, 22,60 мкмоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ_H=9,50 (d, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,21 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 3,11 (s, 6H). ЖХМС R_t=1,18 мин за 2 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР рассчит. для C₁₄H₁₃F₃N₅O [M+H]⁺ 324,1, найдено 324,0.

Пример 140. Синтез соединения 154 и 155



К смеси [5-[4-(трифторметокси)фенил]пириазин-2-ил]гидразида (200 мг, 0,74 ммоль) и PyBOP (0,58 г, 1,11 ммоль) в ДХМ (20 мл) прибавили 2-тетрагидропиран-3-илуксусную кислоту (117,38 мг, 0,81 ммоль) и DIPEA (0,39 мл, 2,22 ммоль), и смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь разбавили насыщ. раствором NH₄Cl (80 мл), экстрагировали ДХМ (80 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (40 мл) и сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением сырого продукта (460 мг, 0,7 ммоль) в виде масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС R_t=0,84 мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, чистота 60,12%, МС ИЭР рассчит. для C₁₈H₂₀F₃N₄O₃ [M+H]⁺ 397,1, найдено 397,3.

Смесь 2-тетрагидропиран-3-ил-N'-[5-[4-(трифторметокси)фенил]пириазин-2-ил]ацетогидразида (460 мг, 1,16 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Смесь охладили до комн. темп. и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт разбавили EtOAc (10 мл), затем подщелочили насыщ. раствором NaHCO₃ до pH 8-9, и экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge 150 мм×25 мм, 5 мкм, А=H₂O (10 мМ NH₄HCO₃) и В=CH₃CN; 40-70% В за 6 мин) с получением продукта (90 мг, 0,24 ммоль) в виде твердого вещества. Анализ продукта с помощью SFC показал два пика (пик 1 R_t=3,67 мин, пик 2 R_t=4,25 мин).

Метод: колонка: Chiralcel OJ-H 150 мм×4,6 мм I.D., 5 мкм, подвижная фаза: А:CO₂ В: этанол (0,05% DEA), градиент: выдержали 5% в течение 0,5 мин, затем от 5% до 40% В в течение 3,5 мин и выдержали 40% в течение 2,5 мин, затем 5% В в течение 1,5 мин, скорость потока: 3 мл/мин. Темп. колонки: 40°C.

Продукт разделили с помощью SFC (DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); А=CO₂ и В=EtOH (0,1% NH₃·H₂O); 35°C; 60 мл/мин; 40% В; 9 мин прогона; 14 инъекций, R_t пика 1=4,80 мин, R_t

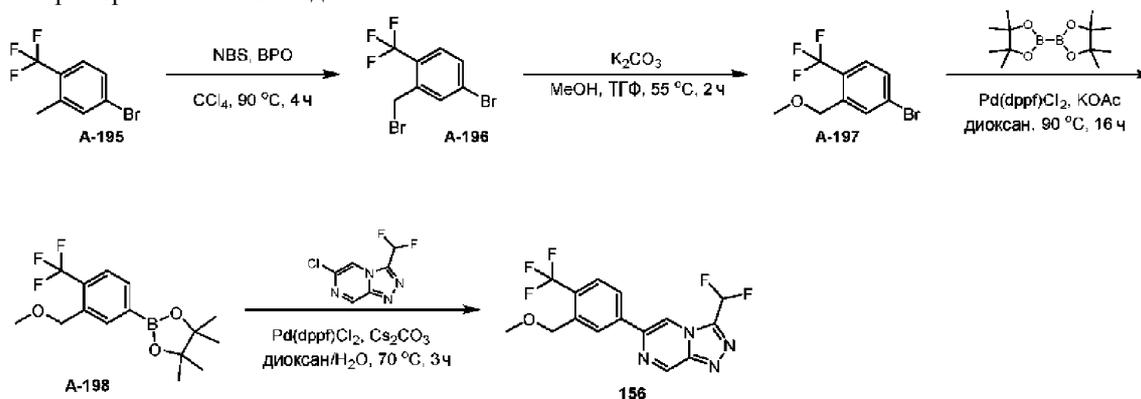
пика 2=7,10 мин) с получением продукта 3-[[3R)-тетрагидропиран-3-ил]метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (44,32 мг, 0,12 ммоль) (пик 1, $R_t=3,67$ мин в SFC) в виде твердого вещества и 3-[[3S)-тетрагидропиран-3-ил]метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (32,91 мг, 86,6 мкмоль) (пик 2, $R_t=4,25$ мин в SFC) в виде твердого вещества.

Следует отметить: структуры всех энантимеров определены случайным образом.

Соединение 154 (пик 1): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) $\delta_{\text{H}}=9,35$ (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,13 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 3,83-3,76 (m, 1H), 3,72-3,65 (m, 1H), 3,36-3,28 (m, 1H), 3,23-3,16 (m, 1H), 3,14-3,01 (m, 2H), 2,18-2,08 (m, 1H), 1,77-1,69 (m, 1H), 1,60-1,52 (m, 1H), 1,48-1,38 (m, 1H), 1,34-1,24 (m, 1H). ЖХМС $R_t=1,10$ мин за 2 мин хроматографии, 10-80АВ, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379,1, найдено 379,1.

Соединение 155 (пик 2): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) $\delta_{\text{H}}=9,37$ (d, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,15 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 3,83-3,76 (m, 1H), 3,74-3,65 (m, 1H), 3,36-3,28 (m, 1H), 3,23-3,16 (m, 1H), 3,15-3,02 (m, 2H), 2,19-2,06 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 1H), 1,60-1,52 (m, 1H), 1,49-1,38 (m, 1H), 1,35-1,24 (m, 1H). ЖХМС $R_t=1,10$ мин за 2 мин хроматографии, 10-80АВ, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379,1, найдено 379,0.

Пример 141. Синтез соединения 156



Смесь 4-бром-2-метил-1-(трифторметил)бензола (3 г, 12,55 ммоль), NBS (2,23 г, 12,55 ммоль) и BPO (152,01 мг, 0,63 ммоль) в тетрахлоруглероде (40 мл) перемешивали при 90°C в течение 4 ч. После охлаждения до 0°C, смесь отфильтровали через целит и элюировали CH_2Cl_2 (20 мл \times 2). Фильтрат концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (PE) с получением продукта (3400 мг, 10,69 ммоль) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=7,76$ (s, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 4,58 (s, 2H).

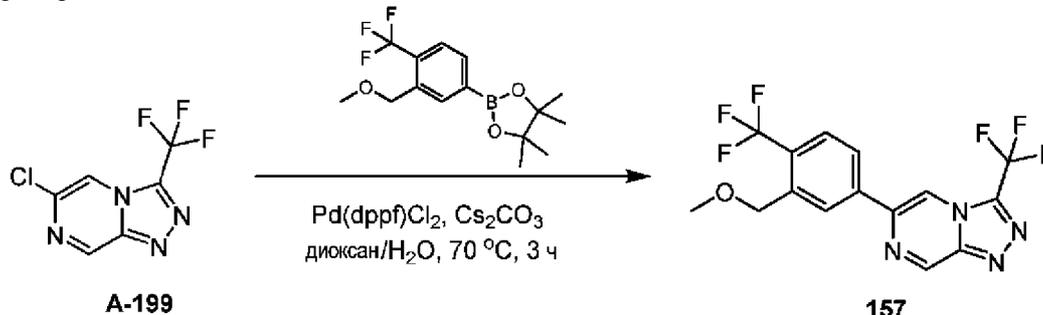
Смесь K_2CO_3 (2,61 г, 18,87 ммоль) и 4-бром-2-(бромметил)-1-(трифторметил) бензола (3 г, 9,44 ммоль) в ТГФ (60 мл) и метаноле (60 мл) перемешивали при 55°C в течение 2 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали с остатком. Остаток разбавили H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE) с получением продукта (1500 мг, 5,57 ммоль) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=7,87$ (s, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,48 (s, 3H).

Смесь 4-бром-2-(метоксиметил)-1-(трифторметил)бензола (1500 мг, 5,57 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (4247,12 мг, 16,72 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (815,84 мг, 1,11 ммоль) и KOAc (1094,25 мг, 11,15 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали с остатком. Остаток разбавили H_2O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0 до 2%) с получением продукта (800 мг, 2,5307 ммоль) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8,00$ (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 1,28 (s, 12H).

Смесь 2-[3-(метоксиметил)-4-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (154,54 мг, 0,49 ммоль), 6-хлор-3-(дифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (100 мг, 0,49 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (71,54 мг, 0,10 ммоль) и Cs_2CO_3 (318,54 мг, 0,98 ммоль) в воде (0,50 мл) и 1,4-диоксане (3 мл) перемешивали при 70°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 . После охлаждения до комн. темп. смесь отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (5 мл \times 2). Фильтрат концентрировали и разбавили EtOAc (20 мл), промывали водой (10 мл \times 2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с

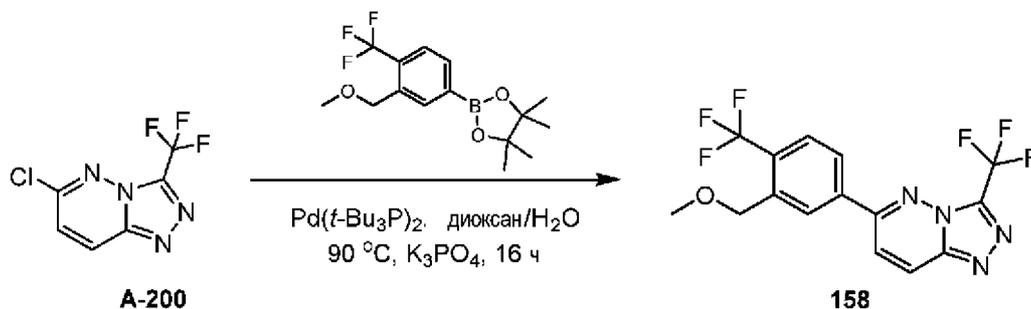
помощью препаративной ВЭЖХ [Waters Xbridge (150 мм×25 мм, 5 мкм) A=H₂O (0,05% NH₃H₂O) и B=CH₃CN; 47-77% B за 7 мин] с получением продукта (35,94 мг, 0,10 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ_H=9,72 (d, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,26 (br d, 1H), 8,03-7,73 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,42 (s, 3H). ЖХМС R_t=1,09 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100,00%, МС ИЭР расчит. для C₁₅H₁₂F₅N₄O [M+H]⁺ 359,1, найдено 359,0.

Пример 142. Синтез соединения 157



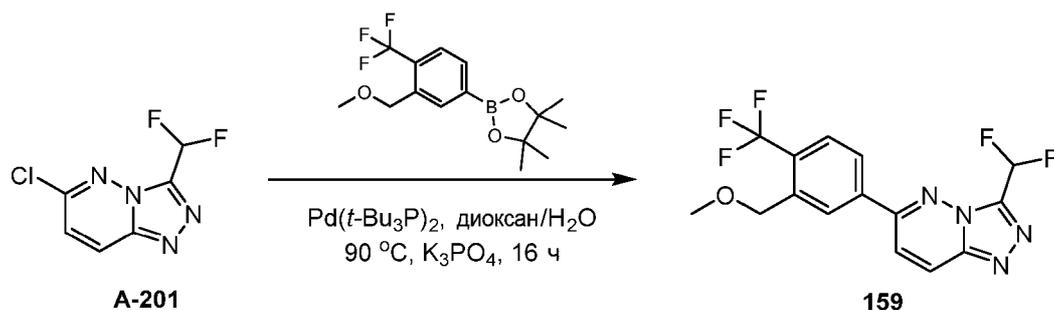
Смесь 2-[3-(метоксиметил)-4-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (142,04 мг, 0,45 ммоль), 6-хлор-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридазина (100 мг, 0,45 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (65,75 мг, 0,09 ммоль) и Cs₂CO₃ (292,77 мг, 0,90 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали при 70 °С в течение 3 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (5 мл×2). Фильтрат концентрировали и разбавили EtOAc (20 мл), промывали водой (10 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Waters Xbridge (150 мм×25 мм, 5 мкм) A=H₂O (0,05% NH₃H₂O) и B=CH₃CN; 50-80% B за 7 мин] с получением продукта (48,22 мг, 0,12 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=9,63 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,55 (s, 3H). ЖХМС R_t=1,14 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 98,25%, МС ИЭР расчит. для C₁₅H₁₁F₆N₄O [M+H]⁺ 377,1, найдено 377,0.

Пример 143. Синтез соединения 158



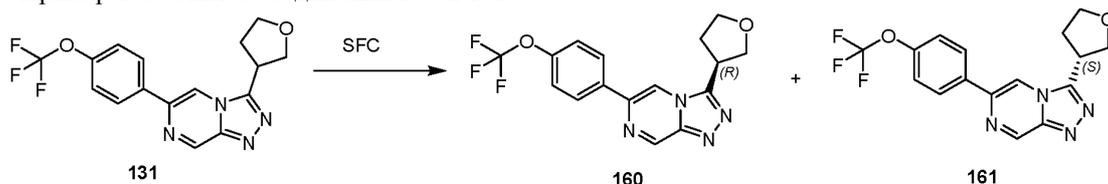
Смесь 6-хлор-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-в]пиридазина (100 мг, 0,45 ммоль), 2-[3-(метоксиметил)-4-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (142,04 мг, 0,45 ммоль), Pd(t-Bu₃P)₂ (45,92 мг, 0,09 ммоль) и K₃PO₄ (190,78 мг, 0,90 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (5 мл×2). Фильтрат концентрировали и разбавили EtOAc (20 мл), промывали водой (10 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Xtimate C18 (150 мм×25 мм, 5 мкм) A=H₂O (0,04% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃) и B=CH₃CN; 43-73% B за 8,5 мин] с получением продукта (64,83 мг, 0,17 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,36 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,88-7,80 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 3,55 (s, 3H). ЖХМС R_t=1,16 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100,00%, МС ИЭР расчит. для C₁₅H₁₁F₆N₄O [M+H]⁺ 377,1, найдено 377,1.

Пример 144. Синтез соединения 159



Смесь 6-хлор-3-(дифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (100 мг, 0,49 ммоль), 2-[3-(метоксиметил)-4-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (154,54 мг, 0,49 ммоль), Pd(*t*-Bu₃P)₂ (49,97 мг, 0,10 ммоль) и K₃PO₄ (207,57 мг, 0,98 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (5 мл×2). Фильтрат концентрировали и разбавили EtOAc (20 мл), промывали водой (10 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Xtimate C18 (150 мм×25 мм, 5 мкм) A=H₂O (0,04% NH₃·H₂O+10 мМ NH₄HCO₃) и B=CH₃CN; 35-65% В за 8,5 мин] с получением продукта (58,03 мг, 0,16 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ_H=8,67 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,25 (br d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,42 (s, 3H). ЖХМС R_t=1,09 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100,00%, МС ИЭР рассчит. Для C₁₅H₁₂F₅N₄O [M+H]⁺ 359,1, найдено 359,0.

Пример 145. Синтез соединений 160 и 161



Анализ продукта 3-тетрагидрофуран-3-ил-6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридазина (110 мг, 0,31 ммоль) с помощью SFC показал два пика (пик 1: R_t=3,96 мин, пик 2: R_t=5,29 мин).

(Способ: колонка: Chiralpak AD-3, 150×4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза: 40% EtOH (0,05% DEA) в CO₂, скорость потока: 2,5 мл/мин. Температура колонки: 35 °С.)

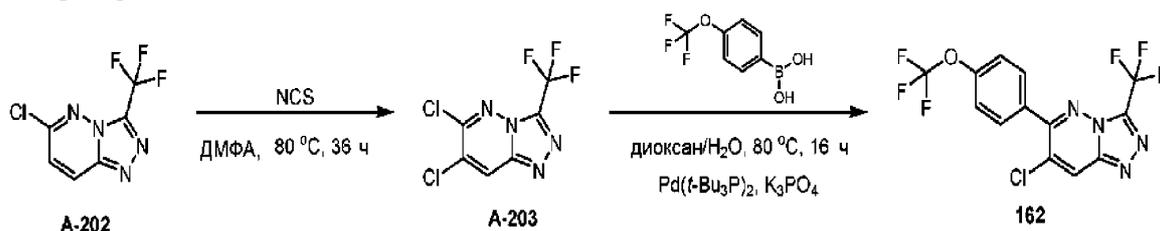
Продукт очищали с помощью SFC (YMC CHIRAL (250 мм×30 мм I.D., 5 мкм); A=CO₂ и B=EtOH (0,1% NH₃·H₂O); 38 °С; 60 мл/мин; 35% В; 8 мин прогона; 7 инъекций, R_t пика 1=3,9 мин, R_t пика 2=6,4 мин) с получением продукта 3-[(3*R*)-тетрагидрофуран-3-ил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридазина (26,81 мг, 0,08 ммоль) (пик 1, R_t=3,96 мин в SFC) в виде твердого вещества, и 3-[(3*S*)-тетрагидрофуран-3-ил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридазина (39,04 мг, 0,11 ммоль) (пик 2: R_t=5,29 мин в SFC) в виде твердого вещества.

Следует отметить: структуры всех энантиомеров определены случайным образом.

Соединение 160 (пик 1): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=9,42 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,03-7,98 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 4,31-4,23 (m, 3H), 4,14-3,95 (m, 2H), 2,66-2,53 (m, 1H), 2,51-2,35 (m, 1H). ЖХМС R_t=1,05 мин за 2 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР рассчит. для C₁₆H₁₄F₃N₄O₂ [M+H]⁺ 351,1, найдено 351,0.

Соединение 161 (пик 2): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=9,43 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,07-7,90 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 4,33-4,22 (m, 3H), 4,15-3,97 (m, 2H), 2,67-2,54 (m, 1H), 2,51-2,32 (m, 1H). ЖХМС R_t=1,06 мин за 2 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР рассчит. для C₁₆H₁₄F₃N₄O₂ [M+H]⁺ 351,1, найдено 351,0.

Пример 146. Синтез соединения 162

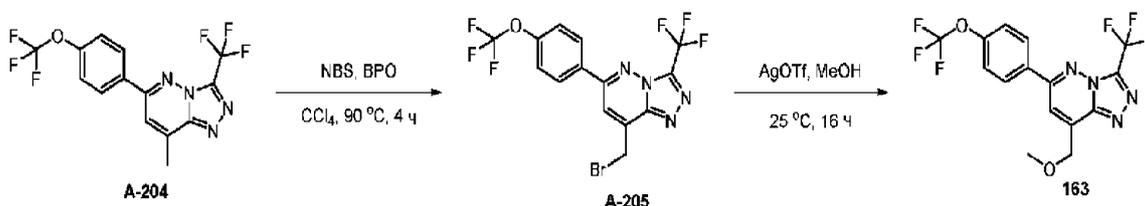


К смеси 6-хлор-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (3 г, 13,48 ммоль) в ДМФА

(45 мл) прибавили NCS (14,4 г, 107,84 ммоль), затем смесь перемешивали при 80°C в течение 36 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавили H₂O (100 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (100 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (50 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 10% до 20%) с получением продукта (480 мг, 1,83 ммоль) в виде твердого вещества. ЖХМС R_t=0,72 мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, чистота 98,13%, МС ИЭР расчит. для C₆H₂Cl₂F₃N₄ [M+H]⁺ 257,0, найдено 256,9.

Смесь 6,7-дихлор-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (200 мг, 0,78 ммоль), [4-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (144,23 мг, 0,70 ммоль), K₃PO₄ (330,43 мг, 1,56 ммоль) и Pd(*t*-Bu₃P)₂ (59,66 мг, 0,12 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (1,5 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N₂ в течение 16 ч с получением суспензии. После охлаждения до комнатной температуры смесь отфильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток разбавили воде (20 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенный органический слой промывали водой (10 мл×2), насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ТСХ (силикагель, PE: EtOAc=1:1) с получением продукта (43,58 мг, 112,9 мкмоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,39 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,42 (d, 2H). ЖХМС R_t=1,19 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100,00%, МС ИЭР расчит. для C₁₃H₆ClF₆N₄O [M+H]⁺ 383,0, найдено 383,0.

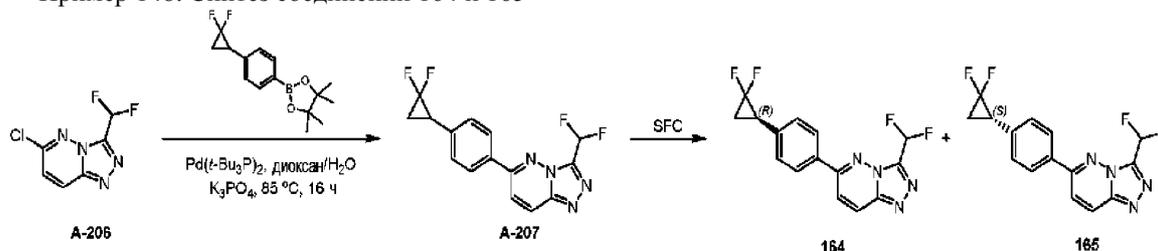
Пример 147. Синтез соединения 163



К смеси 8-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (420 мг, 1,16 ммоль) в тетрахлоруглероде (10 мл) прибавили NBS (309,55 мг, 1,74 ммоль) и BPO (280,86 мг, 1,16 ммоль), затем смесь перемешивали при 90°C в течение 4 часов. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавили H₂O (30 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ТСХ (силикагель, PE:EtOAc=2:1) с получением неочищенного продукта (160 мг, 0,33 ммоль) в виде твердого вещества. ЖХМС R_t=0,89 мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, чистота 92,18%, МС ИЭР расчит. для C₁₄H₈BrF₆N₄O [M+H+2]⁺ 443,0, найдено 442,8.

Смесь 8-(бромметил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (65 мг, 0,15 ммоль) и AgOTf (567,9 мг, 2,21 ммоль) в метаноле (6 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь отфильтровали через целит, элюировали EtOAc (10 мл×2), органическую фазу промывали насыщ. раствором NaHCO₃ (20 мл), водой (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ТСХ (силикагель, PE:EtOAc=2:1) с получением продукта (40,89 мг, 104,2 мкмоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,12 (d, 2H), 7,86 (t, 1H), 7,42 (d, 2H), 5,08 (d, 2H), 3,66 (s, 3H). ЖХМС R_t=1,32 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для C₁₅H₁₁F₆N₄O₂ [M+H]⁺ 393,1, найдено 392,9.

Пример 148. Синтез соединений 164 и 165



Смесь 6-хлор-3-(дифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (200 мг, 0,98 ммоль), 2-[4-(2,2-дифторциклопропил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (328,65 мг, 1,17 ммоль), Pd(*t*-Bu₃P)₂ (74,95 мг, 0,15 ммоль) и K₃PO₄ (415,13 мг, 1,96 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (0,4 мл) перемешивали при 85°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. После охлаждения до комн. темп., смесь концентрировали и разбавили H₂O (10 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу

промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0 до 35% до 70% до 100%) с получением продукта (90 мг, 0,27 ммоль) в виде твердого вещества. Анализ продукта с помощью SFC показал два пика (пик 1: $R_t=7,65$ мин, пик 2: $R_t=8,6$ мин).

Метод: Chiralcel AD-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм, подвижная фаза: А: CO_2 В: метанол (0,05% DEA), Скорость потока: 2,5 мл/мин. Температура колонки: 35°C. ЖХМС $R_t=1,07$ мин за 2 мин хроматографии, 10-80АВ, чистота 95,93%, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323,1, найдено 323,0.

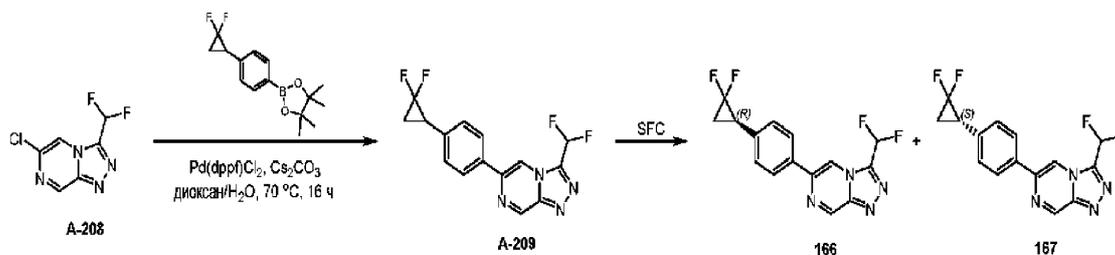
Продукт разделили с помощью SFC (DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); А= CO_2 и В=MeOH (0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$); 38°C; 50 мл/мин; 30% В; 10 мин прогона; 24 инъекции, R_t пика 1=7,65 мин, R_t пика 2=8,6 мин) с получением 6-[4-[(1R)-2,2-дифторциклопропил]фенил]-3-(диформетил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазина (22,39 мг, 0,07 ммоль) (пик 1, $R_t=3,90$ мин в SFC) в виде твердого вещества и 6-[4-[(1S)-2,2-дифторциклопропил]фенил]-3-(диформетил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазина (29,99 мг, 0,09 ммоль) (пик 2: $R_t=4,17$ мин в SFC) в виде твердого вещества.

Следует отметить: структуры всех энантиомеров определены случайным образом.

Соединение 164 (пик 1): ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta_{\text{H}}=8,60$ (d, 1H), 8,20-8,07 (m, 3H), 7,78 (t, 1H), 7,52 (d, 2H), 3,23-3,06 (m, 1H), 2,21-1,96 (m, 2H). ЖХМС $R_t=1,07$ мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323,1, найдено 322,9.

Соединение 165 (пик 2): ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta_{\text{H}}=8,61$ (d, 1H), 8,19-8,06 (m, 3H), 7,78 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 3,23-3,08 (m, 1H), 2,18-2,00 (m, 2H). ЖХМС $R_t=1,06$ мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323,1, найдено 323,0.

Пример 149. Синтез соединений 166 и 167



Смесь 6-хлор-3-(диформетил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридазина (200 мг, 0,98 ммоль), 2-[4-(2,2-дифторциклопропил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (301,26 мг, 1,08 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (107,31 мг, 0,15 ммоль) и Cs_2CO_3 (637,07 мг, 1,96 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (0,4 мл) перемешивали при 70°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали и разбавили H_2O (10 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge (150 мм×25 мм, 5 мкм) А= H_2O (0,05% NH_4OH) и В= CH_3CN ; 35-75% В за 7 мин) с получением продукта (90 мг, 0,28 ммоль) в виде твердого вещества, структуру которого подтвердили с помощью ЖХМС. Анализ продукта с помощью SFC показал два пика (пик 1: $R_t=3,35$ мин, пик 2: $R_t=3,73$ мин).

Метод: Chiralcel AD-3 250×30 мм I.D., 5 мкм, подвижная фаза: А: CO_2 В: этанол (0,05% DEA). Скорость потока: 2,5 мл/мин. Температура колонки: 35°C. ЖХМС $R_t=0,78$ мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95АВ, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323,1, найдено 322,9.

Продукт разделили с помощью SFC (DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); А= CO_2 и В=EtOH (0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$); 38°C; 50 мл/мин; 25% В; 11 мин прогона; 13 инъекций, R_t пика 1=7,7 мин, R_t пика 2=9,28 мин) с получением 6-[4-[(1R)-2,2-дифторциклопропил]фенил]-3-(диформетил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридазина (21,72 мг, 0,07 ммоль) (пик 1, $R_t=3,35$ мин в SFC) в виде твердого вещества и 6-[4-[(1S)-2,2-дифторциклопропил]фенил]-3-(диформетил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридазина (23,15 мг, 0,07 ммоль) (пик 2: $R_t=3,73$ мин в SFC) в виде твердого вещества.

Следует отметить: структуры всех энантиомеров определены случайным образом.

Соединение 166 (пик 1): ^1H ЯМР (400 МГц ДМСО- d_6) $\delta_{\text{H}}=9,66$ (d, 1H), 9,16 (d, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,85 (t, 1H), 7,46 (d, 2H), 3,17-3,04 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 2H). ЖХМС $R_t=1,07$ мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323,1, найдено 322,9.

Соединение 167 (пик 2): ^1H ЯМР (400 МГц ДМСО- d_6) $\delta_{\text{H}}=9,67$ (d, 1H), 9,16 (d, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,85 (t, 1H), 7,46 (d, 2H), 3,18-3,02 (m, 1H), 2,12-1,98 (m, 2H). ЖХМС $R_t=1,08$ мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323,1, найдено 322,9.

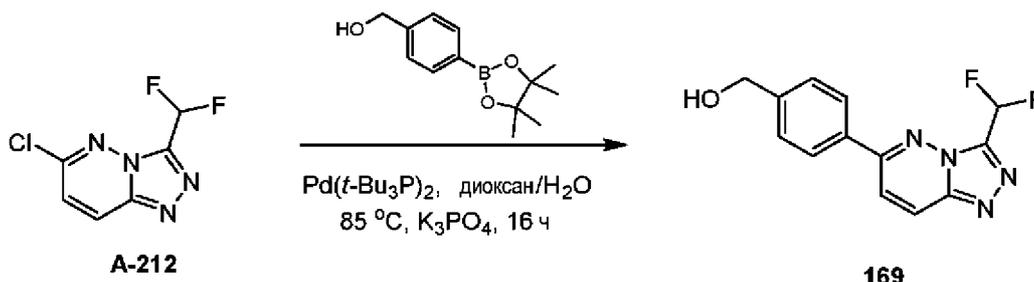
Пример 150. Синтез соединений 168



Смесь 6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (200 мг, 0,57 ммоль) и NCS (92,04 мг, 0,69 ммоль) в ДМФА (2 мл) перемешивали при 70°C в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавили H₂O (15 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (15 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0 до 10%, до 30%) с получением продукта (97 мг, 0,25 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ_H=9,15 (s, 1H), 8,32-8,22 (m, 2H), 7,56 (d, 2H).

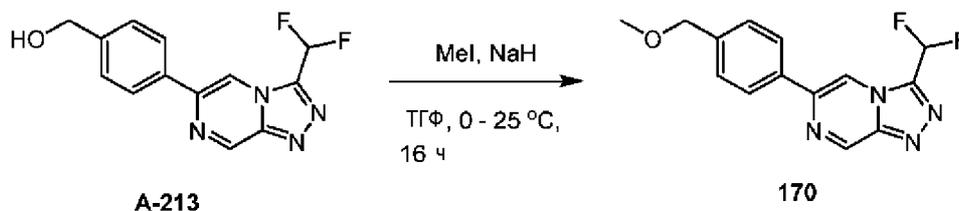
Смесь 8-хлор-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (150 мг, 0,39 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (54,13 мг, 0,43 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (57,37 мг, 0,08 ммоль) и Cs₂CO₃ (255,43 мг, 0,78 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,3 мл) перемешивали при 70°C в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали и разбавили H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0 до 20%, до 50%) с получением продукта (17,42 мг, 0,05 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц ДМСО-d₆) δ_H=8,94 (s, 1H), 8,29 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 2,98 (s, 3H). ЖХМС R_t=1,21 мин за 2 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 99,05%, МС ИЭР рассчит. для C₁₄H₉F₆N₄O [M+H]⁺ 363,1, найдено 363,0.

Пример 151. Синтез соединений 169



К смеси 6-хлор-3-(дифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазина (200 мг, 0,98 ммоль), [4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола (686,64 мг, 2,93 ммоль), K₃PO₄ (415,13 мг, 1,96 ммоль) и Pd(t-Bu₃P)₂ (99,93 мг, 0,2 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (0,4 мл) перемешивали при 85°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали и разбавили H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Kromasil (150 мм×25 мм, 5 мкм) А=H₂O (0,05% NH₄OH) и В=CH₃CN; 13-43% В за 8 мин) с получением продукта (21,79 мг, 0,08 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ_H=8,59 (d, 1H), 8,18-8,07 (m, 3H), 7,77 (t, 1H), 7,55 (d, 2H), 5,39 (t, 1H), 4,61 (d, 2H). ЖХМС R_t=1,07 мин за 2 мин хроматографии, 0-60AB, чистота 100%, МС ИЭР рассчит. для C₁₃H₁₁F₂N₄O [M+H]⁺ 277,1, найдено 276,9.

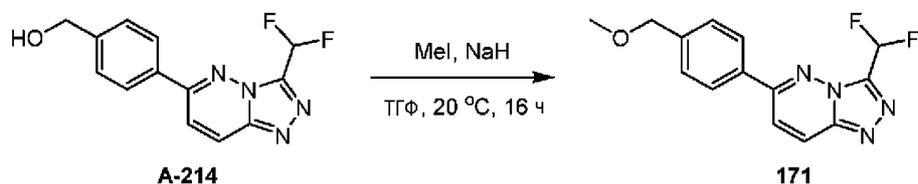
Пример 152. Синтез соединений 170



К смеси [4-[3-(дифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенил]метанола (100 мг, 0,36 ммоль) в ТГФ (2 мл) прибавили NaH (17,38 мг, 0,43 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем прибавили йодметан (154,15 мг, 1,09 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь разбавили H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали

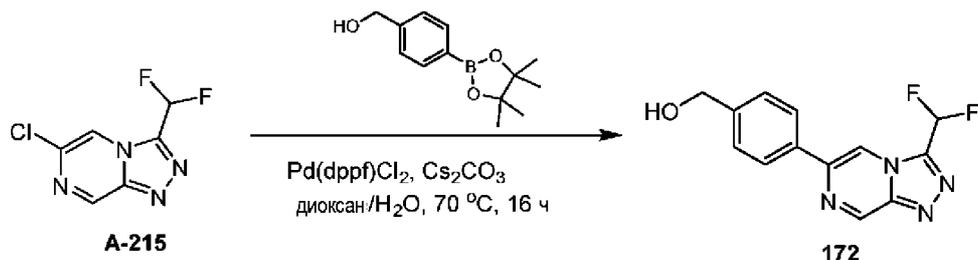
и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge (150 мм×25 мм, 5 мкм), А=H₂O (10 mM NH₄HCO₃) и В=CH₃CN; 30-60% В за 6 мин) с получением продукта (27,6 мг, 95,1 мкмоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O) δ_H=9,60 (d, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,78 (t, 1H), 7,47 (d, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,31 (s, 3H). ЖХМС R_f=0,96 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для C₁₄H₁₃F₂N₄O [M+H]⁺ 291,1, найдено 290,9.

Пример 153. Синтез соединений 171



Смесь [4-[3-(дифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил]фенил]метанола (50 мг, 0,18 ммоль), NaH (14,48 мг, 0,36 ммоль) и MeI (102,77 мг, 0,72 ммоль) в ТГФ (2 мл) перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и разбавили H₂O (10 мл), и экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Kromasil (150 мм×25 мм, 5 мкм) А=H₂O (0,05% NH₄OH) и В=CH₃CN; 30-60% В за 7 мин) с получением продукта (3,54 мг, 10 мкмоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O) δ_H=8,53 (d, 1H), 8,13-8,07 (m, 3H), 7,74 (t, 1H), 7,54 (d, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,32 (s, 3H). ЖХМС R_f=0,98 мин за 2 мин хроматографии, 10-80АВ, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для C₁₄H₁₃F₂N₄O [M+H]⁺ 291,1, найдено 290,9.

Пример 154. Синтез соединений 172

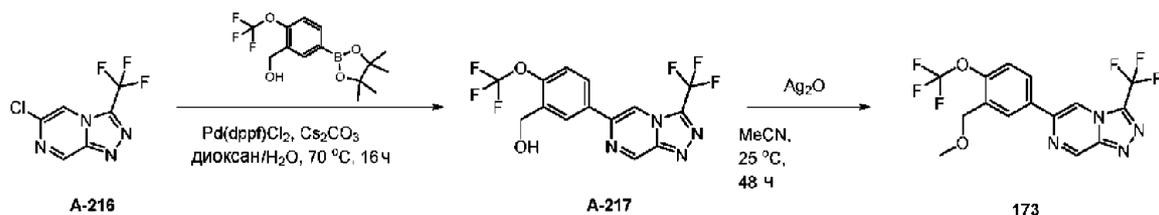


Смесь 6-хлор-3-(дифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридазина (300 мг, 1,47 ммоль), [4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола (1,03 г, 4,40 ммоль), Cs₂CO₃ (955,61 мг, 2,93 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (160,96 мг, 0,22 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали при 70°C в атмосфере N₂.

Смесь охладили до комнатной температуры и отфильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток разбавляли в EtOAc (20 мл), промывали водой (20 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=30% до 80%) с получением продукта (~330 мг).

Неочищенный продукт (100 мг) очищали препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge (150 мм×25 мм, 5 мкм) А=H₂O (10 mM NH₄HCO₃) и В=CH₃CN; 20-40% В за 6 мин) с получением продукта (29,12 мг, 0,11 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц ДМСО-d₆) δ_H=9,66 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,09 (d, 2H), 7,85 (t, 1H), 7,49 (d, 2H), 5,31 (t, 1H), 4,58 (d, 2H). ЖХМС R_f=1,04 мин за 2,0 мин хроматографии, 0-60АВ, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для C₁₃H₁₁F₂N₄O [M+H]⁺ 277,1, найдено 276,9.

Пример 155. Синтез соединения 173

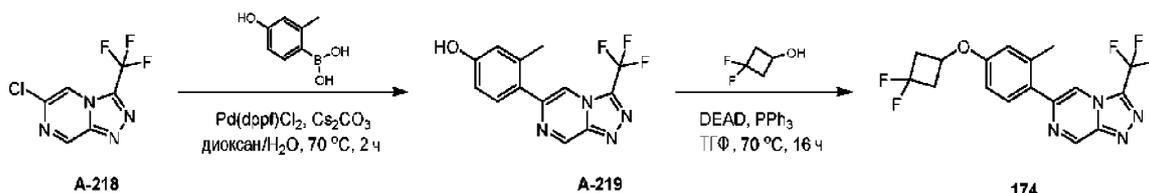


Смесь 6-хлор-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридазина (150 мг, 0,67 ммоль), [5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметокси)фенил]метанола (321,59 мг, 1,01 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (73,97 мг, 0,10 ммоль) и Cs₂CO₃ (439,16 мг, 1,35 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) и воде (2 мл)

перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Смесь охладил до комн. темп, разбавили EtOAc (10 мл), отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (20 мл). Фильтрат концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=20% до 50%) с получением продукта (70 мг, 0,19 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ_H=9,79 (d, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,18 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,52 (t, 1H), 4,65 (d, 2H).

К смеси [2-(трифторметокси)-5-[3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-6-ил]фенил]метанола (70 мг, 0,19 ммоль) в MeCN (2 мл) прибавили Ag₂O (214,44 мг, 0,93 ммоль), с последующим прибавлением йодметана (131,35 мг, 0,93 ммоль), и смесь держали вдали от света и перемешивали при 25°C в течение 48 ч. Смесь разбавили MeCN (10 мл), отфильтровали через целит, элюировали MeCN (20 мл) и фильтрат концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge (150 мм×25 мм, 5 мкм), A=H₂O (10 mM NH₄HCO₃) и B=CH₃CN; 48-68% B за 7 мин) с получением продукта (12 мг, 30,6 мкмоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ_H=(d, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,38 (s, 3H). ЖХМС R_t=1,16 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для C₁₅H₁₁F₆N₄O₂ [M+H]⁺ 393,1, найдено 393,0.

Пример 156. Синтез соединений 174

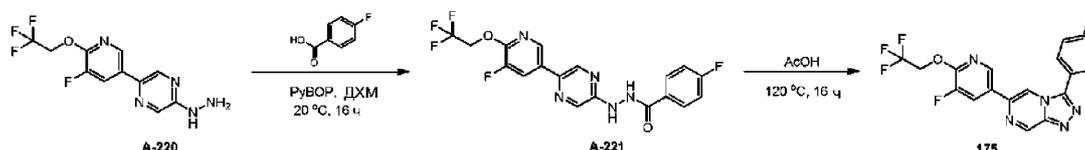


Смесь 6-хлор-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (200 мг, 0,9 ммоль), (4-гидрокси-2-метил-фенил)бороновой кислоты (204,83 мг, 1,35 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (98,63 мг, 0,13 ммоль) и Cs₂CO₃ (585,55 мг, 1,8 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (0,4 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Смесь охладил до комн. темп., разбавили EtOAc (10 мл), отфильтровали с силикагелем, элюировали EtOAc (20 мл) и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=20% до 40% до 60%) с получением продукта (150 мг, 0,51 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ_H=9,75-9,60 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,81-6,68 (m, 2H), 2,30 (s, 3H).

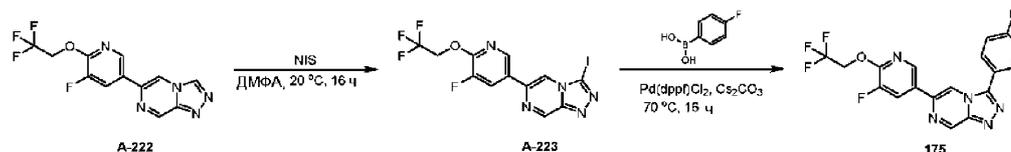
К смеси 3-метил-4-[3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-6-ил]фенола (80 мг, 0,27 ммоль), 3,3-дифторциклобутанола (88,17 мг, 0,82 ммоль) и Ph₃P (142,64 мг, 0,54 ммоль) в ТГФ (2 мл) прибавили DEAD (94,7 мг, 0,54 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂. Затем смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge (150 мм×25 мм, 5 мкм) A=H₂O (10 mM NH₄HCO₃) и B=CH₃CN; 43-73% B за 6 мин) с получением продукта (4,22 мг, 11,0 мкмоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=9,57 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,84-6,80 (m, 1H), 6,77 (dd, 1H), 4,78-4,66 (m, 1H), 3,20-3,09 (m, 2H), 2,86-2,74 (m, 2H), 2,41 (s, 3H). ЖХМС R_t=1,16 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для C₁₇H₁₄F₅N₄O [M+H]⁺ 385,1, найдено 385,1.

Пример 157. Синтез соединений 175

Путь I



Путь II



Смесь 6-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (200 мг, 0,64 ммоль) и NIS (158,03 мг, 0,7 ммоль) в ТГФ (2 мл) перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли H₂O (20 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0%

до 30% до 70%) с получением продукта (105 мг, 0,24 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц ДМСО- d_6) $\delta_{\text{H}}=9,48$ (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 5,18 (q, 2H).

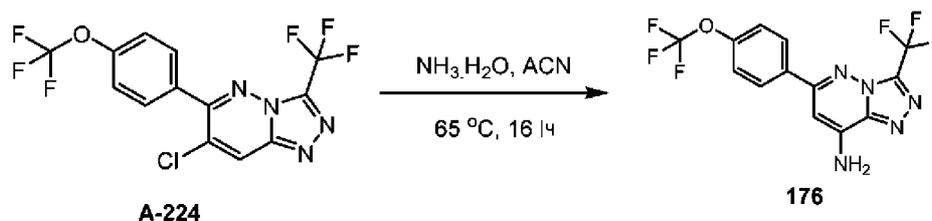
Смесь 6-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридил]-3-иод-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразина (100 мг, 0,23 ммоль), (4-фторфенил)бороновой кислоты (35,05 мг, 0,25 ммоль), Cs_2CO_3 (148,39 мг, 0,46 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (24,99 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали при 70°C в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали и разбавили H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE =от 0 до 30% до 60% до 100%) с получением неочищенного продукта (~ 35 мг). Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (силикагель, $\text{PE}:\text{EtOAc}=1:1$) с получением продукта (10 мг, 24,6 мкмоль) в виде твердого вещества.

К смеси 4-фторбензойной кислоты (157,11 мг, 1,12 ммоль) и RuBOP (875,27 мг, 1,68 ммоль) в ДХМ (15 мл) прибавили [5-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридил]пиразин-2-ил]гидразин (170 мг, 0,56 ммоль) и DIPEA (0,49 мл, 2,8 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь разбавили H_2O (10 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE =от 0 до 50% до 100%) с получением продукта (155 мг, 0,09 ммоль) в виде твердого вещества. ЖХМС $R_t=0,80$ мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, чистота 26,03%, МС ИЭР рассчит. для $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 426,1, найдено 426,0.

Смесь 4-фтор-N'-[5-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридил]пиразин-2-ил]бензогидразида (150 мг, 0,35 ммоль) в уксусной кислоте (15 мл) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. реакцию концентрировали и разбавили насыщ. раствором NaHCO_3 (15 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Kromasil (150 мм \times 25 мм, 5 мкм) $\text{A}=\text{H}_2\text{O}$ (0,05% NH_4OH) и $\text{B}=\text{CH}_3\text{CN}$; 47-62% B за 7 мин) с получением продукта (~ 5 мг, 100% чистота) в виде твердого вещества.

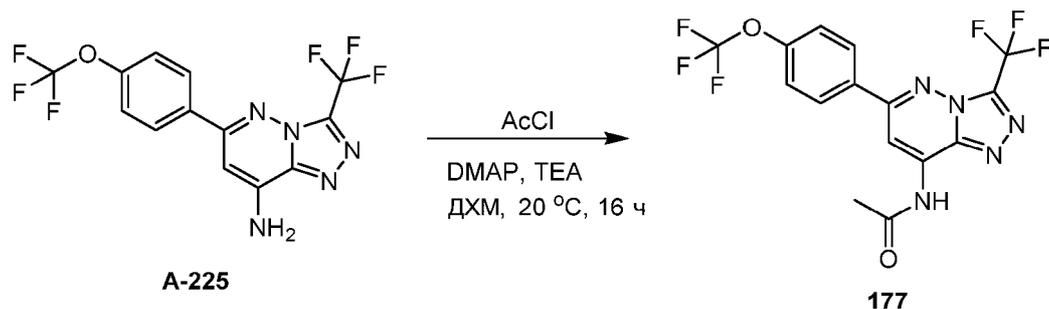
2 партии продукта, описанного выше, объединяли и затирали с ДХМ/гексан (0,5 мл/3 мл) с получением продукта (8,57 мг, 0,02 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta_{\text{H}}=9,50$ (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,90 (dd, 2H), 7,39 (t, 2H), 4,91 (q, 2H). ЖХМС $R_t=1,15$ мин за 2 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР рассчит. для $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408,1, найдено 408,0.

Пример 158. Синтез соединения 176



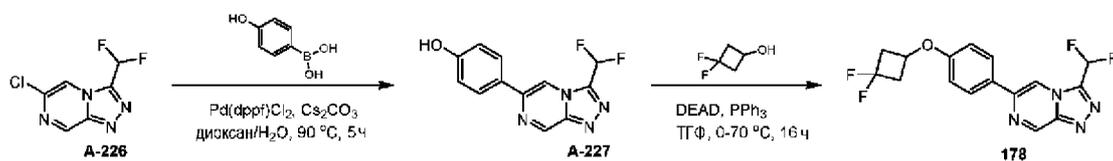
Смесь 7-хлор-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина (500 мг, 1,31 ммоль) в $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (100 мл) и MeCN (40 мл) перемешивали при 65°C в течение 24 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали. Остаток разбавили H_2O (30 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (100 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали водой (30 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали ТСХ (силикагель, $\text{PE}:\text{EtOAc}=1:1$) с получением продукта (10,26 мг, 28,2 мкмоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta_{\text{H}}=8, 11-7, 96$ (m, 4H), 7,58 (d, 2H), 6,78 (s, 1H). ЖХМС $R_t=1,19$ мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100, 00%, МС ИЭР рассчит. для $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364,1, найдено 364,0.

Пример 159. Синтез соединений 177



К смеси 6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-8-амина (50 мг, 0,14 ммоль), DMAP (33,64 мг, 0,28 ммоль) и TEA (41,79 мг, 0,41 ммоль) в ДХМ (5 мл) прибавили ацетилхлорид (21,61 мг, 0,28 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч. Смесь разбавили ДХМ (10 мл), промывали водой (5 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали ТСХ (силикагель, РЕ:EtOAc=1:1) с получением продукта (17,32 мг, 41,9 мкмоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,99 (br s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 2,44 (s, 3H). ЖХМС R_t=1,21 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, чистота 97,61%, МС ИЭР рассчит. для C₁₅H₁₀F₆N₅O₂ [M+H]⁺ 406,1, найдено 406,0.

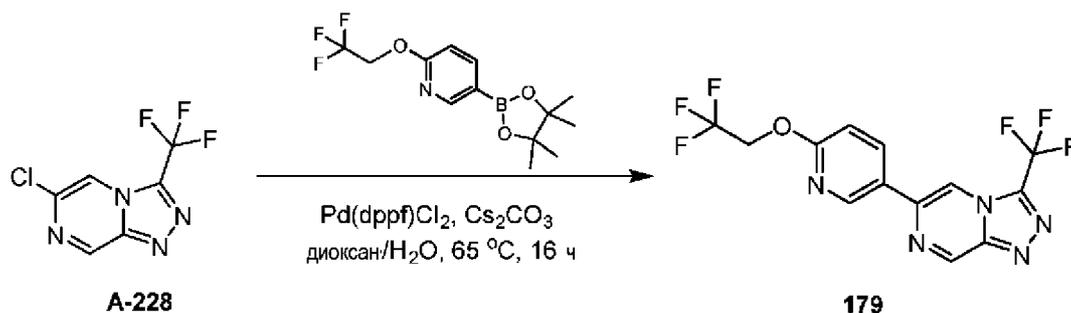
Пример 160. Синтез соединений 178



Смесь 6-хлор-3-(дифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридазина (300 мг, 1,47 ммоль), (4-гидроксифенил)бороновой кислоты (262,97 мг, 1,91 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (214,62 мг, 0,29 ммоль) и Cs₂CO₃ (955,61 мг, 2,93 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (3 мл) перемешивали при 90 °С в течение 5 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (20 мл×2). Фильтрат концентрировали и разбавили EtOAc (30 мл), промывали водой (10 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью колонки с силикагелем (EtOAc в РЕ:от 0 до 100%) с получением продукта (100 мг, 0,25 ммоль) в виде твердого вещества. ЖХМС R_t=0,65 мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95АВ, чистота 65,75%, МС ИЭР рассчит. для C₁₂H₉F₂N₄O [M+H]⁺ 263,1, найдено 262,9.

К смеси 4-[3-(дифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ил]фенола (100 мг, 0,38 ммоль), 3,3-дифторциклобутанола (82,45 мг, 0,76 ммоль) и PPh₃ (180,05 мг, 0,69 ммоль) в ТГФ (3 мл) прибавили DEAD (119,55 мг, 0,69 ммоль) при 0 °С. Затем смесь оставляли нагреваться и перемешивали при 70 °С в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали с получением сырого продукта. Продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, РЕ:EtOAc=3:1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge 150 мм×25 мм, 5 мкм; А=Н₂О (0,05% NH₄ОН) и В=СН₃СN; 52-82% В за 7 мин) с получением продукта (3,2 мг, 9,1 мкмоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ_H=9,64 (d, H), 9,07 (d, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,84 (t, 1H), 7,09 (d, 2H), 4,92-4,81 (m, 1H), 3,32-3,20 (m, 2H), 2,81-2,68 (m, 2H). ЖХМС R_t=1,11 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, чистота 100,00%, МС ИЭР рассчит. для C₁₆H₁₃F₄N₄O [M+H]⁺ 353,1, найдено 353,0.

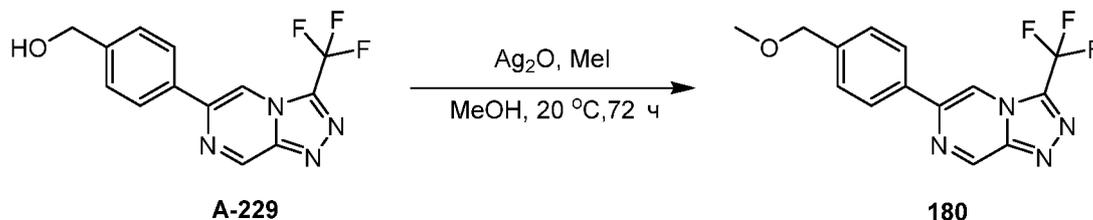
Пример 161. Синтез соединения 179



Смесь 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)этокси)-3-(дифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридазина (149,8 мг, 0,49 ммоль), 6-хлор-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридазина (100 мг, 0,45 ммоль), Pd(dppf)Cl₂

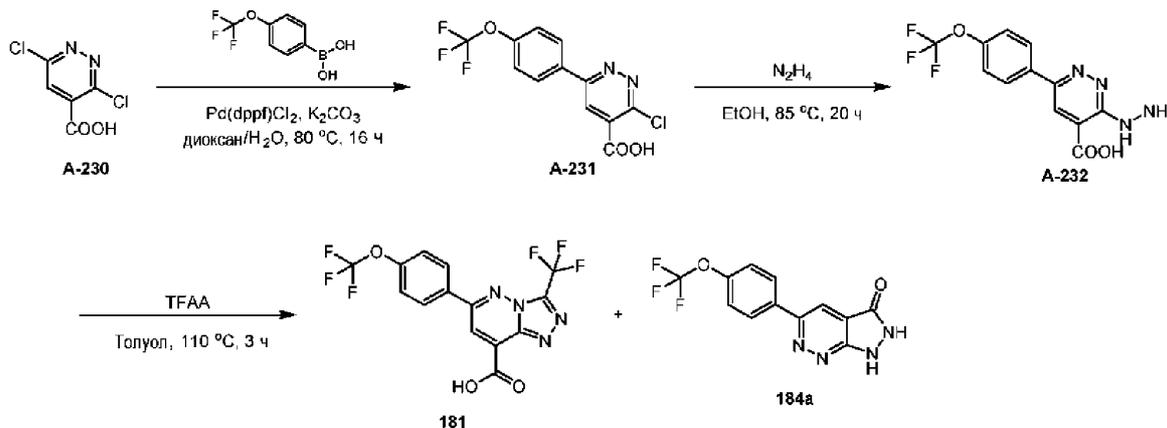
(65,75 мг, 0,09 ммоль) и Cs_2CO_3 (292,77 мг, 0,9 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,3 мл) перемешивали при 65°C в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали и разбавили H_2O (10 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE =от 0 до 10% до 30% до 60% до 100%) с получением продукта (23,24 мг, 0,06 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} =9,60 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,26 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,87 (q, 2H). ЖХМС R_t =1,21 мин за 2 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР рассчит. для $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364,1, найдено 363,9.

Пример 162. Синтез соединения 180



Смесь [4-[3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенил]метанола (50 мг, 0,17 ммоль), Ag_2O (196,90 мг, 0,85 ммоль) и CH_3I (0,05 мл, 0,85 ммоль) в MeCN (3 мл) держали вдали от света и перемешивали при 20°C в течение 72 ч. Смесь отфильтровали через целит и элюировали EtOAc (15 мл \times 2). Фильтрат концентрировали и разбавили EtOAc (20 мл), промывали водой (15 мл \times 2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ТСХ (силикагель, $\text{PE}:\text{EtOAc}=2:1$) с получением продукта (18,97 мг, 0,06 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} =9,60 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,46 (s, 3H). ЖХМС R_t =1,02 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР рассчит. для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309,1, найдено 308,9.

Пример 163. Синтез соединения 181



Смесь 3,6-дихлорпиридазин-4-карбоновой кислоты (2 г, 10,36 ммоль), [4-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (1,99 г, 9,67 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (758,28 мг, 1,04 ммоль) и K_2CO_3 (2,86 г, 20,73 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и воде (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали. Остаток разбавили H_2O (50 мл), и подкисляли 1 N HCl до $\text{pH} \sim 2$. Смесь экстрагировали EtOAc (100 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта (3300 мг, 3,46 ммоль) в виде твердого вещества. Сырой продукт использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС R_t =0,79 мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, чистота 33,38%, МС ИЭР рассчит. для $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319,0, найдено 318,9.

К смеси 3-хлор-6-[4-(трифторметокси)фенил]пиридазин-4-карбоновой кислоты (3,3 г, 4,77 ммоль) в этаноле (50 мл) прибавили гидразин (3,06 г, 95,32 ммоль), затем смесь перемешивали при 85°C в течение 20 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали с получением сырого продукта (3000 мг, 9,55 ммоль) в виде твердого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС R_t =0,68 мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, чистота 28,33%, МС ИЭР рассчит. для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315,1, найдено 314,9.

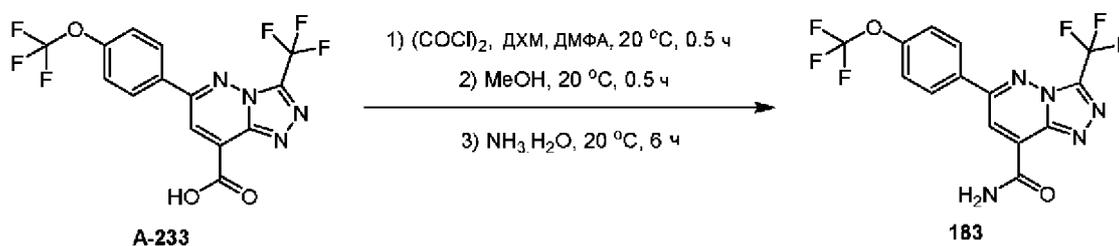
К смеси 3-гидразино-6-[4-(трифторметокси)фенил]пиридазин-4-карбоновой кислоты (3 г, 9,55 ммоль) в толуоле (30 мл) прибавили TFAA (4,01 г, 19,09 ммоль), затем смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали. Остаток вылили в воду

(50 мл), подщелочили NaOH (твердое вещество) до pH ~ 9 и промывали EtOAc (50 мл×2). Водный слой подкисляли 1N раствором HCl до pH 2, затем смесь экстрагировали EtOAc (100 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 50% до 100%) с получением неочищенного продукта, который затирали с EtOAc (5 мл) с получением побочного продукта 5-[4-(трифторметокси)фенил]-1,2-дигидропиразоло[3,4-с]пиридазин-3-она (75,11 мг, 0,25 ммоль) в виде твердого вещества.

Между прочим, сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (MeOH в EtOAc=0% до 5% до 10%) с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Kromasil (150 мм×25 мм, 10 мкм) A=H₂O (0,05% NH₄OH) и B=CH₃CN; 50-80% B за 8 мин] с получением продукта, 6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин-8-карбоновой кислоты (45,79 мг) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ_H=8,34-8,17 (m, 3H), 7,62 (d, 2H). ЖХМС R_t=1,14 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для C₁₄H₇F₆N₄O₃ [M+H]⁺ 393,0, найдено 393,0.

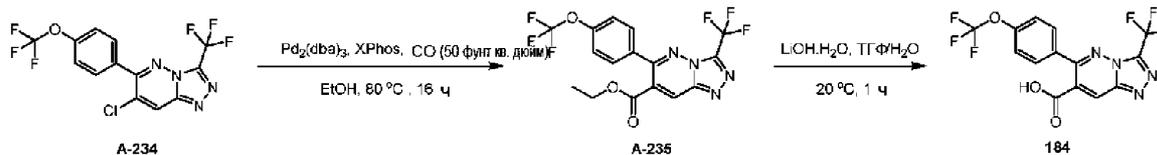
Пример 164. Синтез соединения 183



К смеси 6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин-8-карбоновой кислоты (25 мг, 0,06 ммоль) в ДХМ (5 мл) прибавили (COCl)₂ (16,18 мг, 0,13 ммоль) и ДМФА (2,33 мг, 0,03 ммоль), затем смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. К смеси прибавили метанол (1 мл), затем смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали. К NH₃·H₂O (10 мл) прибавили раствор остатка в метаноле (1 мл) при 0°C, затем смесь перемешивали при 20°C в течение 6 ч. Смесь разбавляли H₂O (20 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (30 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт затирали с i-Pr₂O/гексан (1 мл/2 мл) и сушили в печи с получением продукта (14,17 мг, 36,2 мкмоль) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=9,04 (brs, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 6,27 (brs, 1H). ЖХМС R_t=1,17 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для C₁₄H₈F₆N₅O₂ [M+H]⁺ 392,1, найдено 392,0.

Пример 165. Синтез соединения 184

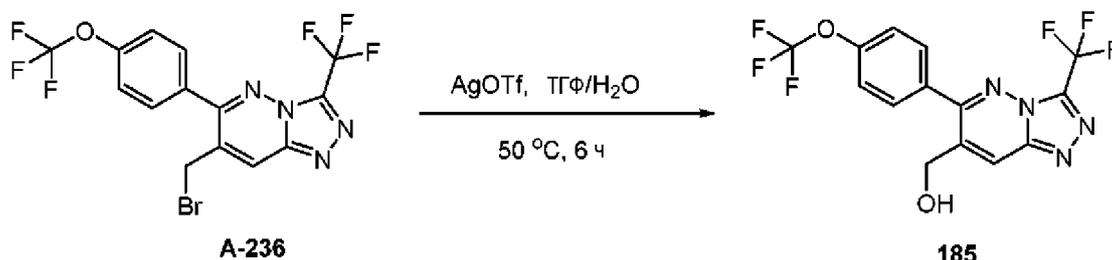


Смесь 7-хлор-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазина (100 мг, 0,26 ммоль), Pd₂(dba)₃ (47,82 мг, 0,05 ммоль), XPhos (49,79 мг, 0,10 ммоль) и Et₃N (0,11 мл, 0,78 ммоль) в этаноле (20 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере CO (50 фунтов на кв. дюйм) в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления остатка. Остаток разбавили воде (20 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенный органический слой промывали водой (10 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 15% до 30%) с получением продукта (80 мг, 164,8 мкмоль) в виде твердого вещества. ЖХМС R_t=0,87 мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, чистота 86,56%, МС ИЭР расчит. для C₁₆H₁₁F₆N₄O₃ [M+H]⁺ 421,1, найдено 421,0.

К смеси этил-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин-7-карбоксилата (80 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ (1 мл) и воде (1 мл) прибавили LiOH·H₂O (23,96 мг, 0,57 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. К смеси прибавили 1N водную HCl (4 мл) для приведения к pH 2. Затем смесь экстрагировали EtOAc (5 мл×2). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл×2), насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта (40 мг). Сырой продукт

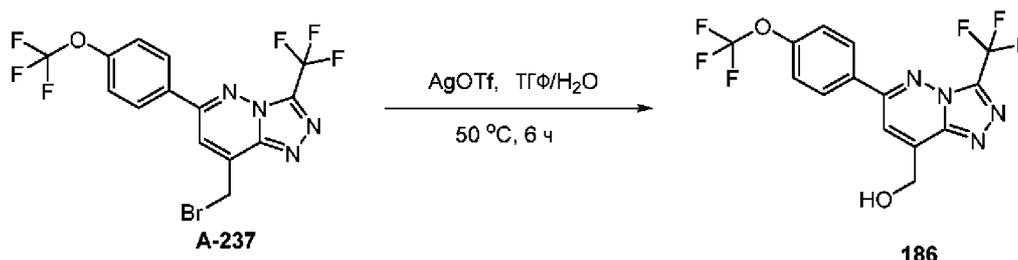
(40 мг) очищали растиранием с н-гексаном (1 мл) и *i*-Pr₂O (1 мл) с получением продукта (26,44 мг, 66,1 мкмоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ_H=9,00 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,56 (d, 2H). ЖХМС R_t=1,16 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, чистота 97,85%, МС ИЭР рассчит. для C₁₄H₇F₆N₄O₃ [M+H]⁺ 393,0, найдено 392,9.

Пример 166. Синтез соединения 185



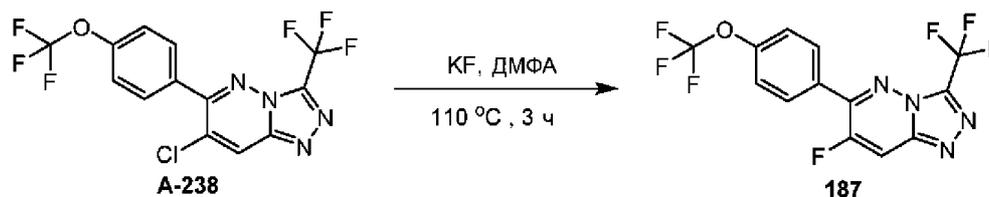
К смеси 8-(бромметил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (155 мг, 0,32 ммоль) в ТГФ (15 мл) и воде (15 мл) прибавили AgOTf (1,55 г, 6,03 ммоль), затем смесь перемешивали при 50°C в течение 6 ч. К смеси прибавили насыщенный водный раствор NaCl (20 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Waters Xbridge (150 мм×25 мм, 5 мкм) А=H₂O (10 mM NH₄HCO₃) и В=CH₃CN; 46-66% В за 6 мин] с получением продукта (7,06 мг, 18,7 мкмоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,55 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 4,75 (d, 2H), 2,30-2,20 (m, 1H). ЖХМС R_t=1,10 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, чистота 100,00%, МС ИЭР рассчит. для C₁₄H₉F₆N₄O₂ [M+H]⁺ 379,1, найдено 379,0.

Пример 167. Синтез соединения 186



К смеси 8-(бромметил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (80 мг, 0,17 ммоль) в ТГФ (15 мл) и воде (15 мл) прибавили AgOTf (800 мг, 3,11 ммоль), затем смесь перемешивали при 50°C в течение 6 ч. К смеси прибавили насыщенный водный раствор NaCl (20 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Waters Xbridge (150 мм×25 мм, 5 мкм) А=H₂O (10 mM NH₄HCO₃) и В=CH₃CN; 50-70% В за 6 мин] с получением продукта (18,67 мг, 49,2 мкмоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,12 (d, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 5,34 (d, 2H), 2,76 (t, 1H). ЖХМС R_t=1,14 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, чистота 100,00%, МС ИЭР рассчит. для C₁₄H₉F₆N₄O₂ [M+H]⁺ 379,1, найдено 379,0.

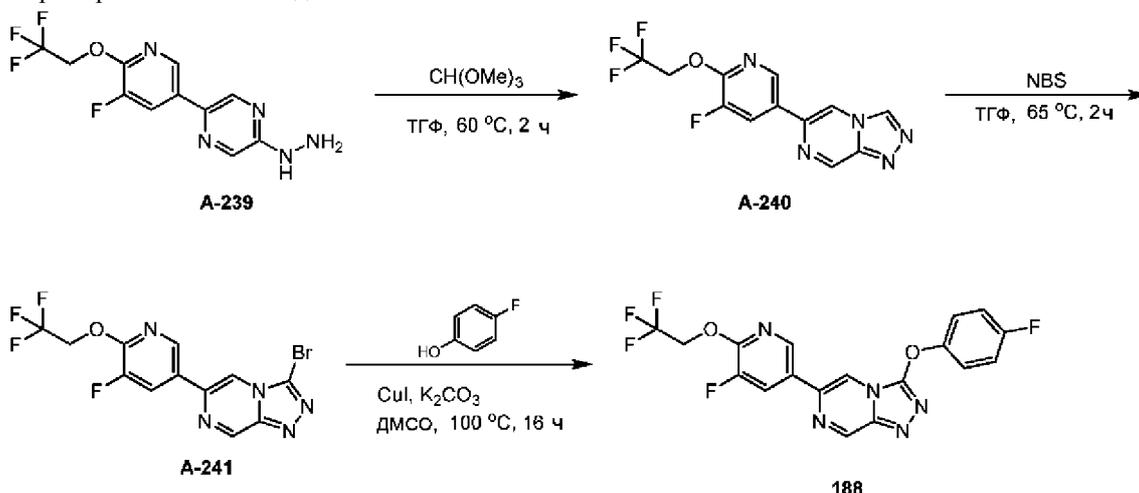
Пример 168. Синтез соединения 187



К смеси 7-хлор-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (45 мг, 0,12 ммоль) в ДМФА (1 мл) прибавили KF (68,33 мг, 1,18 ммоль), затем смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавили H₂O (10 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта.

Сырой продукт очищали препаративной ТСХ (силикагель, РЕ:EtOAc=3:1) с получением продукта (13,64 мг, 37,1 мкмоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ_{H} =8,83 (d, 1H), 7,99 (d, 2H), 7,66 (d, 2H). ЖХМС R_t =1,19 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{F}_7\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367,0, найдено 367,0.

Пример 169. Синтез соединения 188

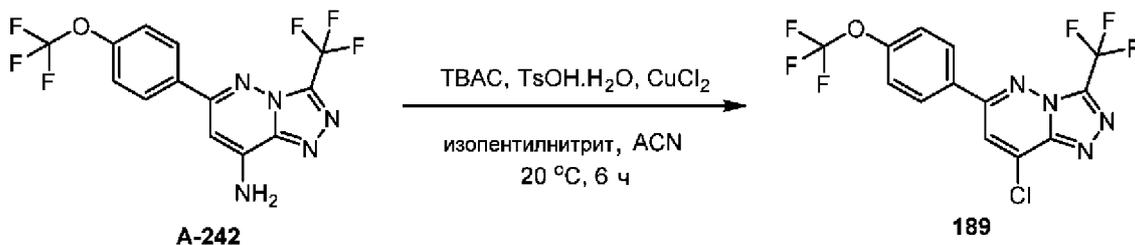


К раствору [5-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокс)-3-пиридил]пиазин-2-ил]гидразина (1 г, 3,3 ммоль) в ТГФ (10 мл) прибавили триметоксиметан (1,75 г, 16,49 ммоль) и ТФК (0,24 мл, 3,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. После охлаждения до комн. темп. реакционную смесь концентрировали для удаления большей части ТГФ и разбавили насыщ. раствором NaHCO_3 (30 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (30 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением продукта (980 мг, 3,13 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц ДМСО- d_6) δ_{H} =9,56 (d, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 5,18 (q, 2H).

Смесь 6-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокс)-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазина (600 мг, 1,92 ммоль) и NBS (375,04 мг, 2,11 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли H_2O (20 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в РЕ=от 0% до 30% до 70%) с получением продукта (280 мг, 0,71 ммоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ_{H} =9,55 (d, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,62 (dd, 1H), 5,18 (q, 2H).

Смесь 3-бром-6-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокс)-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазина (100 мг, 0,26 ммоль), 4-фторфенола (42,88 мг, 0,38 ммоль), K_2CO_3 (140,99 мг, 1,02 ммоль) и CuI (29,14 мг, 0,15 ммоль) в ДМСО (1 мл) в атмосфере N_2 перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь охладили до комн. темп, разбавили EtOAc (10 мл), отфильтровали через целит и элюировали EtOAc (20 мл \times 2), затем фильтрат промывали H_2O (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл) и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge (150 мм \times 25 мм, 5 мкм), А= H_2O (10 mM NH_4HCO_3) и В= CH_3CN ; 45-75% В за 6 мин) с получением продукта (6,2 мг, 14,6 мкмоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ_{H} =9,43 (d, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,54 (dd, 1H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 2H), 5,17 (q, 2H). ЖХМС R_t =1,20 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 96,20%, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424,1, найдено 424,0.

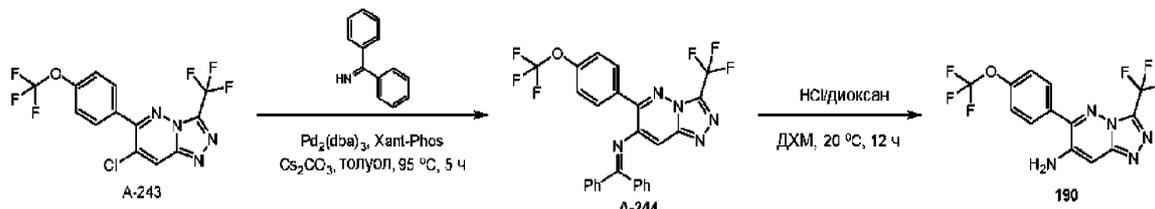
Пример 170. Синтез соединения 189



К смеси 6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиадазин-8-амин (60 мг, 0,17 ммоль), TBAC (137,14 мг, 0,49 ммоль) и $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (47,14 мг, 0,25 ммоль) в MeCN (6 мл) прибавили изопентилнитрит (29,14 мг, 0,25 ммоль) и CuCl_2 (4,29 мг, 0,03 ммоль), затем смесь перемешивали при 20°C в течение 6 ч. Смесь разбавляли H_2O (20 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (30 мл \times 2).

Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ТСХ (силикагель, РЕ:EtOAc=3:1) с получением продукта (7,24 мг, 18,8 мкмоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ_{H} =8,06 (d, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,44 (d, 2H). ЖХМС $R_t=1,24$ мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 99,16%, МС ИЭР расчит. Для $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{ClF}_6\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 383,0, найдено 382,9.

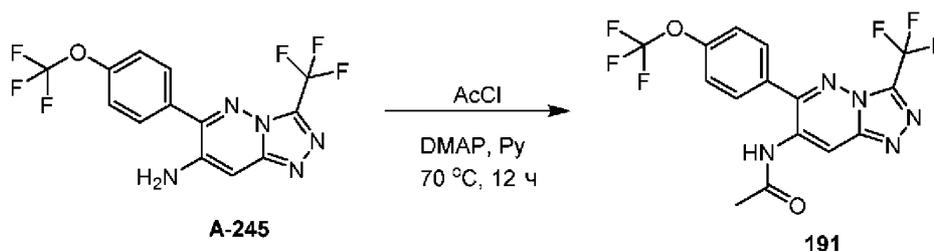
Пример 171. Синтез соединения 190



Смесь 7-хлор-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (250 мг, 0,65 ммоль), дифенилметанимина (355,21 мг, 1,96 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (89,74 мг, 0,10 ммоль), Xant-Phos (132,31 мг, 0,23 ммоль) и Cs_2CO_3 (532,14 мг, 1,63 ммоль) в толуоле (8 мл) перемешивали при 95°C в течение 5 ч в атмосфере N_2 . После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали. Остаток разбавили H_2O (30 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (50 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в РЕ=от 0% до 10% до 20%) с получением продукта (380 мг, 0,62 ммоль) в виде твердого вещества. ЖХМС $R_t=0,96$ мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, чистота 85,69%, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{26}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 528,1, найдено 528,1.

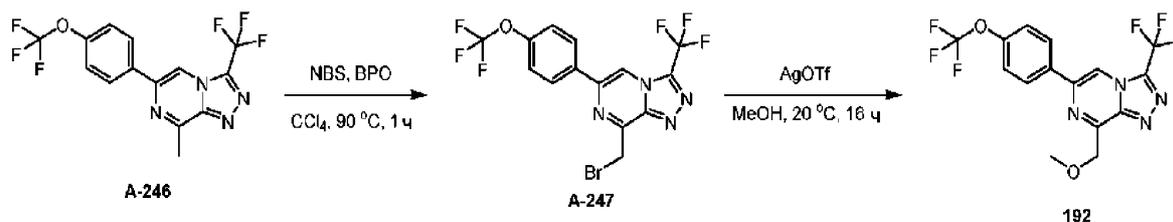
К смеси 1,1-дифенил-*N*-[6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-7-ил]метанимина (80 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (2 мл) прибавили HCl/диоксан (0,15 мл, 0,61 ммоль), затем смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Смесь разбавили воде (5 мл), подщелочили Na_2CO_3 (твердый) до pH~8, затем экстрагировали ДХМ (20 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в РЕ=от 0% до 50% до 100%) с получением продукта (38,97 мг, 107,3 мкмоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц ДМСО- d_6) δ_{H} =7,79 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,37 (br s, 2H). ЖХМС $R_t=1,18$ мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364,1, найдено 364,1.

Пример 172. Синтез соединения 191



К смеси 6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-7-амина (70 мг, 0,19 ммоль) в пиридине (1 мл) прибавили ацетилхлорид (45,39 мг, 0,58 ммоль) и DMAP (23,54 мг, 0,19 ммоль), затем смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали с получением остатка. Остаток разбавили H_2O (10 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ТСХ (силикагель, РЕ:EtOAc=1:5) с получением продукта (17,05 мг, 42,1 мкмоль) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ_{H} =9,90 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 2,05 (s, 3H). ЖХМС $R_t=1,13$ мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406,1, найдено 406,0.

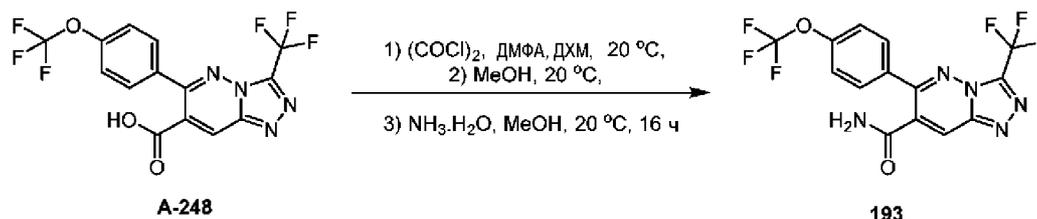
Пример 173. Синтез соединения 192



К смеси 8-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридазина (120 мг, 0,33 ммоль) и NBS (76,65 мг, 0,43 ммоль) в тетрахлоруглероде (2 мл) прибавили BPO (80,25 мг, 0,33 ммоль), затем смесь перемешивали при 90°C в атмосфере N₂ в течение 1 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавили H₂O (20 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (10 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ТСХ (силикагель, РЕ:EtOAc=5:1) с получением неочищенного продукта (45 мг, 49,9 мкмоль) в виде твердого вещества. ЖХМС R_t=0,89 мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, чистота 48,87%, МС ИЭР рассчит. для C₁₄H₈BrF₆N₄O [M+H+2]⁺ 443, 0, найдено 442,9.

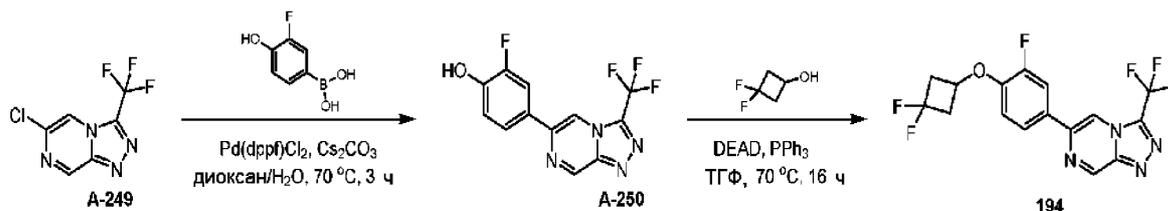
Смесь 8-(бромометил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридазина (40 мг, 0,08 ммоль) и AgOTf (192,77 мг, 0,75 ммоль) в метаноле (5 мл) перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и обрабатывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл). Органическую фазу отделили и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (силикагель, РЕ:EA=3:1) с получением продукта (4,93 мг, 12,5 мкмоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ_H=9,04 (s, 1H), 8,32 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,52 (s, 3H). ЖХМС R_t=1,17 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 98,51%, МС ИЭР рассчит. для C₁₅H₁₁F₆N₄O₂ [M+H]⁺ 393,1, найдено 393,0.

Пример 174. Синтез соединения 193



К смеси 6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридазин-7-карбоновой кислоты (37 мг, 0,09 ммоль) в ДХМ (5 мл) прибавили (COCl)₂ (23,95 мг, 0,19 ммоль) и ДМФА (3,45 мг, 0,05 ммоль), затем смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. К смеси прибавили метанол (2 мл), затем смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Смесь разбавили EtOAc (30 мл), промывали водой (10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка. К NH₃·H₂O (10 мл, 0,29 ммоль) прибавили раствор остатка в ТГФ (2 мл) при 0°C, затем смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. К смеси прибавили воду (15 мл), и экстрагировали EtOAc (15 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ТСХ (силикагель, РЕ:EtOAc=1:3) с получением продукта (5,67 мг, 14,5 мкмоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ_H=8,80 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,58 (d, 2H). ЖХМС R_t=1,14 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100,00%, МС ИЭР рассчит. для C₁₄H₈F₆N₅O₂ [M+H]⁺ 392,1, найдено 391,9.

Пример 175. Синтез соединения 194

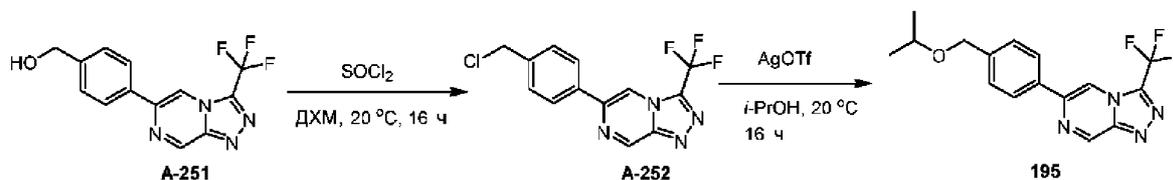


Смесь 6-хлор-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридазина (150 мг, 0,67 ммоль), (3-фтор-4-гидрокси-фенил)бороновой кислоты (157,63 мг, 1,01 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (73,97 мг, 0,10 ммоль) и Cs₂CO₃ (439,16 мг, 1,35 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (0,40 мл) перемешивали при 70°C в течение 3 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавили EtOAc (10 мл), отфильтровали через силикагель, элюи-

рвали EtOAc (20 мл) и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 40%) с получением продукта (40 мг, 0,12 ммоль) в виде твердого вещества. ЖХМС $R_t=0,70$ мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, чистота 93,52%, МС ИЭР расчит. для $C_{12}H_7F_4N_4O$ $[M+H]^+$ 299,0, найдено 298,9.

К смеси 2-фтор-4-[3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-6-ил]фенола (40 мг, 0,13 ммоль), 3,3-дифторциклобутанола (43,5 мг, 0,40 ммоль) и PPh_3 (63,33 мг, 0,24 ммоль) в ТГФ (3 мл) прибавили DEAD (42,05 мг, 0,24 ммоль) при 0°C. Затем смесь оставили для нагревания до 70°C и перемешивали в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали с получением сырого продукта. Продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (PE:EtOAc=3:1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Xtimate C18 (150 мм×25 мм, 5 мкм) А=H₂O (0,05% гидроксид аммония) и В=CH₃CN; 43-73% В за 8 мин] с получением продукта (1,78 мг, 4,5 мкмоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) $\delta_H=9,57$ (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 6,95 (t, 1H), 4,84-4,73 (m, 1H), 3,22-3,09 (m, 2H), 2,96-2,81 (m, 2H). ЖХМС $R_t=1,18$ мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100,00%, МС ИЭР расчит. для $C_{16}H_{11}F_6N_4O$ $[M+H]^+$ 389,1, найдено 389,1.

Пример 176. Синтез соединения 195



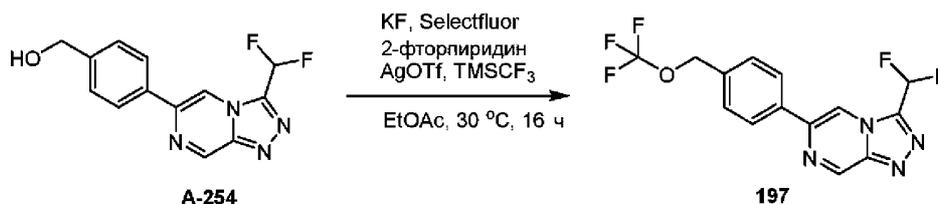
Смесь [4-[3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-6-ил] фенил] метанола (50 мг, 0,17 ммоль) и $SOCl_2$ (0,06 мл, 0,85 ммоль) в ДХМ (2 мл) перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь погасили насыщ. раствором $NaHCO_3$ (20 мл), и смесь экстрагировали ДХМ (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта (300 мг, 0,06 ммоль) в виде масла. Сырой продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС $R_t=0,84$ мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, чистота 64,26%, МС ИЭР расчит. для $C_{13}H_9ClF_3N_4$ $[M+H]^+$ 313,0, найдено 312,9.

К раствору 6-[4-(хлорметил)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозина (50 мг, 0,16 ммоль) в ИПС (3 мл) прибавили $AgOTf$ (410,87 мг, 1,60 ммоль), и смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь отфильтровали через целит и элюировали EtOAc (15 мл×2). Фильтрат концентрировали и разбавили EtOAc (20 мл), промывали водой (15 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ТСХ (силикагель, PE:EtOAc=3:1) с получением продукта (24,73 мг, 0,07 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) $\delta_H=9,60$ (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,80-3,66 (m, 1H), 1,26 (d, 6H). ЖХМС $R_t=1,22$ мин за 2 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для $C_{16}H_{16}F_3N_4O$ $[M+H]^+$ 337,1, найдено 336,9.

Пример 177. Синтез соединения 196/

Смесь 6-хлор-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозина (300 мг, 1,35 ммоль), [4-(гидроксиметил)фенил]бороновой кислоты (307,25 мг, 2,02 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (147,94 мг, 0,20 ммоль) и Cs_2CO_3 (878,32 мг, 2,7 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 85°C в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь отфильтровали через целит и элюировали EtOAc (10 мл×2). Фильтрат концентрировали и разбавили EtOAc (10 мл), промывали водой (10 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 30% до 80%) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge (150 мм×25 мм, 5 мкм), А=вода (10 mM NH₄HCO₃) и В=CH₃CN; 18-48% В за 6 мин] с получением продукта (21,13 мг, 0,07 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) $\delta_H=9,76$ (d, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,15 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 5,32 (t, 1H), 4,59 (d, 2H). ЖХМС $R_t=0,83$ мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР расчит. для $C_{13}H_{10}F_3N_4O$ $[M+H]^+$ 295,1, найдено 294,9.

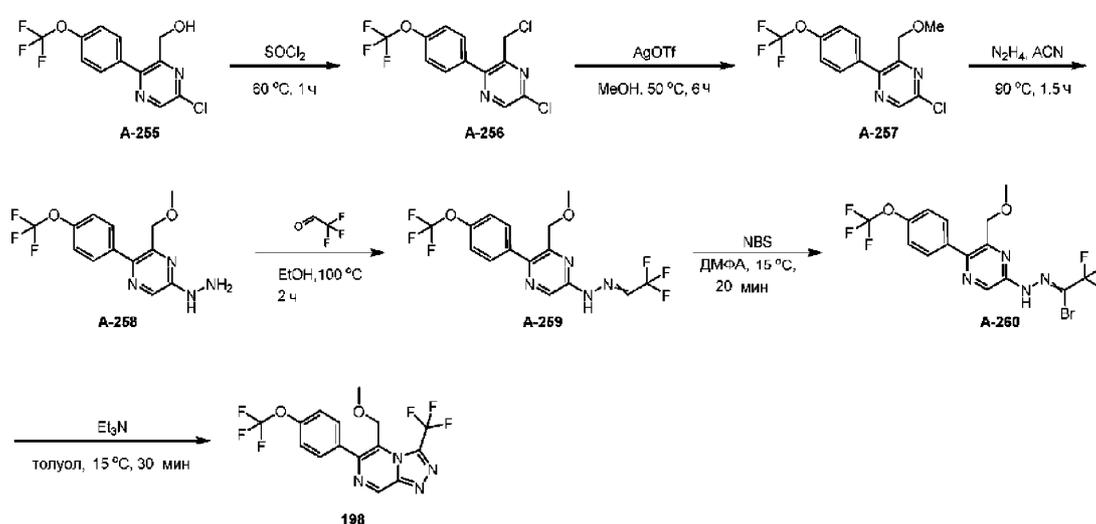
Пример 178. Синтез соединения 197



К смеси AgOTf (781,31 мг, 3,04 ммоль), KF (235,56 мг, 4,05 ммоль), Selectfluor (538,62 мг, 1,52 ммоль) и [4-[3-(дифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-6-ил]фенил]метанола (140 мг, 0,51 ммоль) в этилацетате (6 мл) прибавили 2-фторпиридин (295,23 мг, 3,04 ммоль) и триметил(трифторметил)силан (432,38 мг, 3,04 ммоль) в атмосфере N₂, и смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Смесь разбавили насыщ. раствором NH₄Cl (10 мл), отфильтровали через целит и элюировали EtOAc (30 мл×2).

Фильтрат концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ТСХ (силикагель, РЕ:EtOAc=3:1) с получением продукта (8,36 мг, 24,3 моль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ_H=9,68 (d, 1H), 9,21 (d, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,86 (t, 1H), 7,62 (d, 2H), 5,26 (s, 2H). ЖХМС R_t=1,19 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР рассчит. для C₁₄H₁₀F₅N₄O [M+H]⁺ 345,1, найдено 344, 9.

Пример 179. Синтез соединения 198



Смесь [6-хлор-3-[4-(трифторметокси)фенил]пиразин-2-ил]метанола (500 мг, 1,64 ммоль) и SOCl₂ (5 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали. Остаток вылили в насыщ. раствор Na₂CO₃ (20 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта (600 мг, 1,86 ммоль, сырой) в виде масла, которое непосредственно использовали без дополнительной очистки. ЖХМС R_t=0,97 мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, чистота 47,74%, МС ИЭР рассчит. для C₁₂H₈Cl₂F₃N₂O [M+H]⁺ 323,0, найдено 323,0.

Смесь 5-хлор-3-(хлорметил)-2-[4-(трифторметокси)фенил]пиразина (600 мг, 1,86 ммоль) и AgOTf (4771,4 мг, 18,57 ммоль) в метаноле (15 мл) перемешивали при 50°C в течение 6 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь погасили насыщ. раствором NH₄Cl (20 мл), и смесь отфильтровали через целит и элюировали EtOAc (30 мл×2). Фильтрат концентрировали с получением сырого продукта (700 мг, 1,41 ммоль) в виде масла. Сырой продукт использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС R_t=0,88 мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, чистота 64,30%, МС ИЭР рассчит. для C₁₃H₁₁ClF₃N₂O₂ [M+H]⁺ 319,0, найдено 318,9.

Смесь 5-хлор-3-(метоксиметил)-2-[4-(трифторметокси)фенил]пиразина (700 мг, 2,2 ммоль) и N₂H₄ (2,11 г, 65,9 ммоль) в MeCN (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 ч.

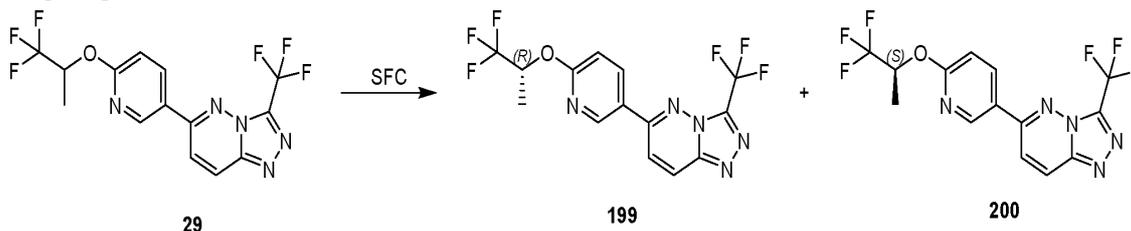
Смесь перемешивали при 90°C в течение 30 мин. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавили H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали H₂O (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта (350 мг, 0,57 ммоль, сырой) в виде твердого вещества. Сырой продукт использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС R_t=0,94 мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 50,92%, МС ИЭР рассчит. для C₁₃H₁₄F₃N₄O₂ [M+H]⁺ 315,1, найдено 315,1.

Смесь [6-(метоксиметил)-5-[4-(трифторметокси)фенил]пиазин-2-ил]гидразина (350 мг, 1,11 ммоль) и 2,2,2-трифторацетальдегида (582,23 мг, 4,45 ммоль) в этаноле (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавили H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта (400 мг, 1,01 ммоль, сырой) в виде масла, которое непосредственно использовали без дополнительной очистки. ЖХМС R_t=0,89 мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, чистота 52,48%, МС ИЭР рассчит. для C₁₅H₁₃F₆N₄O₂ [M+H]⁺ 395,1, найдено 395,4.

К раствору 6-(метоксиметил)-N-(2,2,2-трифторэтилиденамино)-5-[4-(трифторметокси)фенил]пиазин-2-амина (400 мг, 1,01 ммоль) в ДМФА (5 мл) прибавили NBS (180,57 мг, 1,01 ммоль), и смесь перемешивали при 15°C в течение 20 мин. Смесь разбавили H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали H₂O (30 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта (500 мг, 1,06 ммоль, сырой) в виде масла, которое непосредственно использовали без дополнительной очистки. ЖХМС R_t=0,99 мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, чистота 17,37%, МС ИЭР рассчит. для C₁₅H₁₂BrF₆N₄O₂ [M+H+2]⁺ 475,0, найдено 475,0.

К раствору 2,2,2-трифтор-N-[6-(метоксиметил)-5-[4-(трифторметокси)фенил]пиазин-2-ил]этангидразонилбромида (500 мг, 1,06 ммоль) в толуоле (10 мл) прибавили Et₃N (0,73 мл, 5,28 ммоль), и смесь перемешивали при 15°C в течение 30 мин. Смесь разбавили H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=20% до 40% до 60%) с получением неочищенного продукта (~100 мг). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, PE:EtOAc=2:1) с получением продукта (24,86 мг, 0,06 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=9,54 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,44 (s, 3H). ЖХМС R_t=1,17 мин за 2 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР рассчит. для C₁₅H₁₁F₆N₄O₂ [M+H]⁺ 393,1, найдено 393,0.

Пример 180. Синтез соединений 199 и 200



Анализ образца с помощью SFC показал два пика (пик 1: R_t=2,35 мин, пик 2: R_t=2,49 мин).

Метод: колонка: ChiralCel OJ-H 150×4,6 мм I.D., 5 мкм. Подвижная фаза: А: CO₂ В: ИПС (0,05% DEA) Градиент: от 5% до 40%В в течение 5,5 мин и выдержали 40% в течение 3 мин, затем 5% В в течение 1,5 мин Скорость потока: 2,5 мл/мин. Температура колонки: 40°C.

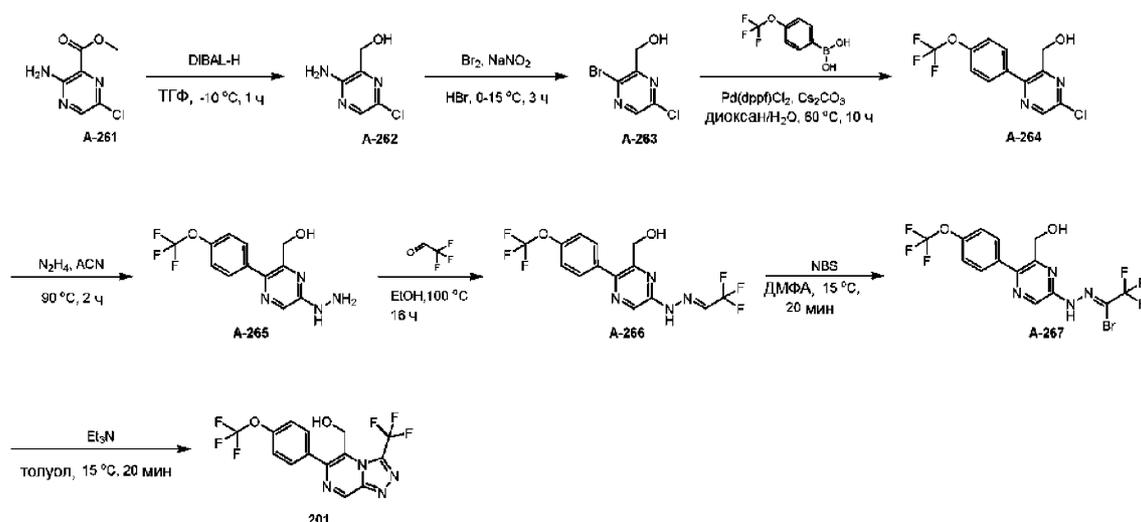
Продукт разделили с помощью SFC (DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 мм×30 мм, 5мкм)); А=CO₂ и В=ИПС (0,1% NH₃·H₂O); 35°C; 50 мл/мин; 15% В; 10 мин прогона; 20 инъекций, R_t пика 1=7,33 мин, R_t пика 2=8,3 мин) с получением 3-(трифторметил)-6-[6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (6,76 мг, 17,9 мкмоль) (пик 1, R_t=2,35 мин в SFC) в виде твердого вещества, и 3-(трифторметил)-6-[6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (16,41 мг, 43,5 мкмоль) (пик 2: R_t=2,49 мин в SFC) в виде твердого вещества.

Следует отметить: структуры всех энантиомеров определены случайным образом.

Соединение 201 (пик 1): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃+D₂O) δ_H=8,79 (d, 1H), 8,36-8,31 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,95-5,82 (m, 1H), 1,56 (d, 3H) ЖХМС R_t=1,20 мин за 2 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР рассчит. для C₁₄H₁₀F₆N₅O [M+H]⁺ 378,1, найдено 378,0.

Соединение 202 (пик 2): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃+D₂O) δ_H=8,79 (d, 1H), 8,37-8,31 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,96-5,81 (m, 1H), 1,56 (d, 3H). ЖХМС R_t=1,18 мин за 2 мин хроматографии, 10-80AB, чистота 100%, МС ИЭР рассчит. для C₁₄H₁₀F₆N₅O [M+H]⁺ 378,1, найдено 378,0.

Пример 181. Синтез соединения 201



К раствору метил-3-амино-6-хлорпипразин-2-карбоксилата (3 г, 15,99 ммоль) в ТГФ (150 мл) прибавили DIBAL-H (63,97 мл, 63,97 ммоль) при -40°C смесь оставили нагреваться до -10°C и перемешивали в течение 1 ч. К смеси медленно прибавили тартрат калия натрия (насыщ. водн., ~ 100 мл), и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Смесь экстрагировали EtOAc (150 мл×2), и объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта (2400 мг, 15,04 ммоль) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=7,98 (s, 1H), 5,00 (br s, 2H), 4,72 (s, 2H), 2,73 (br s, 1H).

К смеси (3-амино-6-хлорпипразин-2-ил)метанола (2,4 г, 15,04 ммоль) в HBr (20 мл) прибавили Br₂ (2,31 мл, 45,12 ммоль) при 0°C, с последующим прибавлением NaNO₂ (2,59 г, 37,6 ммоль) в воде (5 мл), и смесь перемешивали при 15°C в течение 3 ч. Смесь разбавили H₂O (20 мл) и погасили NaHSO₃ (твердый, ~ 5 г). Смесь экстрагировали EtOAc (100 мл×2), и объединенную органическую фазу промывали насыщ. раствором Na₂CO₃ (50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 5% до 10%, до 15%, до 20%, до 30%) с получением продукта (1100 мг, 4,92 ммоль) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,34 (s, 1H), 4,82 (dd, 2H), 3,32 (t, 1H).

Смесь (3-бром-6-хлорпипразин-2-ил)метанола (1,1 г, 4,92 ммоль), [4-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (1,06 г, 5,17 ммоль), Cs₂CO₃ (3,21 г, 9,85 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (360,19 мг, 0,49 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 60°C в течение 10 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=20% до 40%, до 50%) с получением чистого продукта (600 мг, 1,97 ммоль) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=8,63 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 4,80 (d, 2H), 3,40 (t, 1H).

Смесь [6-хлор-3-[4-(трифторметокси)фенил]пипразин-2-ил]метанола (600 мг, 1,97 ммоль) и N₂H₄ (1890,69 мг, 59,08 ммоль) в MeCN (20 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавили H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали H₂O (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта (460 мг, 1,53 ммоль) в виде твердого вещества, которое непосредственно использовали без дополнительной очистки. ЖХМС R_t=0,67 мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, чистота 59,13%, МС ИЭР расчит. для C₁₂H₁₂F₃N₄O₂ [M+H]⁺ 301,1, найдено 301,0.

Смесь [6-гидразино-3-[4-(трифторметокси)фенил]пипразин-2-ил]метанола (460 мг, 1,53 ммоль) и 2,2,2-трифторацетальдегида (250,3 мг, 1,92 ммоль) в этаноле (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавили H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (120 мг, сырой продукт). Сырой продукт использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС R_t=0,85 мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, чистота 35,73%, МС ИЭР расчит. для C₁₄H₁₁F₆N₄O₂ [M+H]⁺ 381,1, найдено 381,0.

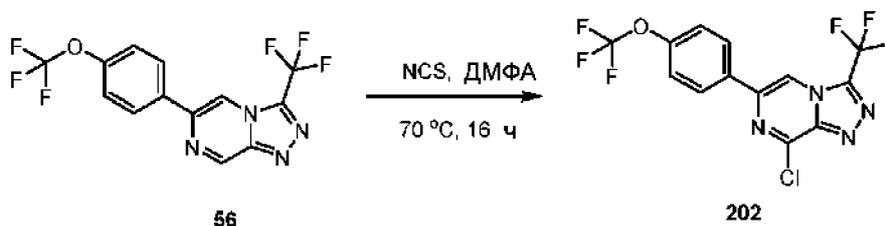
К раствору [6-[2-(2,2,2-трифторэтилиден)гидразино]-3-[4-(трифторметокси)фенил]пипразин-2-ил]метанола (600 мг, 1,58 ммоль) в ДМФА (5 мл) прибавили NBS (294,88 мг, 1,66 ммоль), и смесь перемешивали при 15°C в течение 20 мин. Смесь разбавили H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали H₂O (30 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта

(800 мг, 1,74 ммоль) в виде масла, которое на следующей стадии использовали без дополнительной очистки. ЖХМС $R_t=0,91$ мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95АВ, МС ИЭР рассчит. для $C_{14}H_{10}BrF_6N_4O_2$ $[M+H]^+$ 459,0, найдено 459,0.

Смесь 2,2,2-трифтор-N-[6-(гидроксиметил)-5-[4-(трифторметокси)фенил]пиазин-2-ил]этангидразоноилбромида (800 мг, 1,74 ммоль) и Et_3N (0,72 мл, 5,23 ммоль) в толуоле (5 мл) перемешивали при 15°C в течение 20 мин. Смесь разбавили H_2O (20 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле ($EtOAc$ в $PE=20\%$ до 40%, до 60%) с получением неочищенного продукта (~400 мг).

Часть неочищенного продукта (~30 мг) очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, $PE:EtOAc=1:1$) с получением продукта (12,8 мг, 33,8 мкмоль) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) $\delta_H=9,55$ (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 5,06 (d, 2H), 2,43-2,31 (m, 1H). ЖХМС $R_t=1,04$ мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, чистота 100,00%, МС ИЭР рассчит. для $C_{14}H_9F_6N_4O_2$ $[M+H]^+$ 379,1, найдено 379,0.

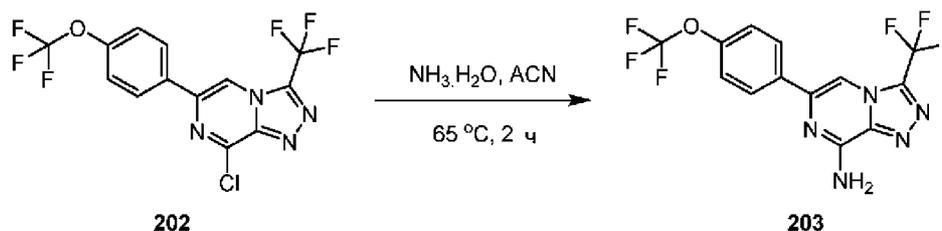
Пример 182. Синтез соединения 202



Смесь 6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазина (920 мг, 2,64 ммоль) и NCS (529,21 мг, 3,96 ммоль) в ДМФА (30 мл) перемешивали при 70°C в течение 16 ч с получением коричневой смеси. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавили H_2O (50 мл), и смесь экстрагировали $EtOAc$ (100 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (50 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле ($EtOAc$ в $PE=от 0\%$ до 10%, до 20%) с получением неочищенного продукта (580 мг) в виде твердого вещества.

Часть неочищенного продукта (30 мг) затирали с гексаном (1 мл) и сушили в печи с получением продукта (11 мг) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\delta_H=8,37$ (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,41 (dd, 2H). ЖХМС $R_t=1,21$ мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, чистота 100%, МС ИЭР рассчит. для $C_{13}H_6ClF_6N_4O$ $[M+H]^+$ 383,0, найдено 382,9.

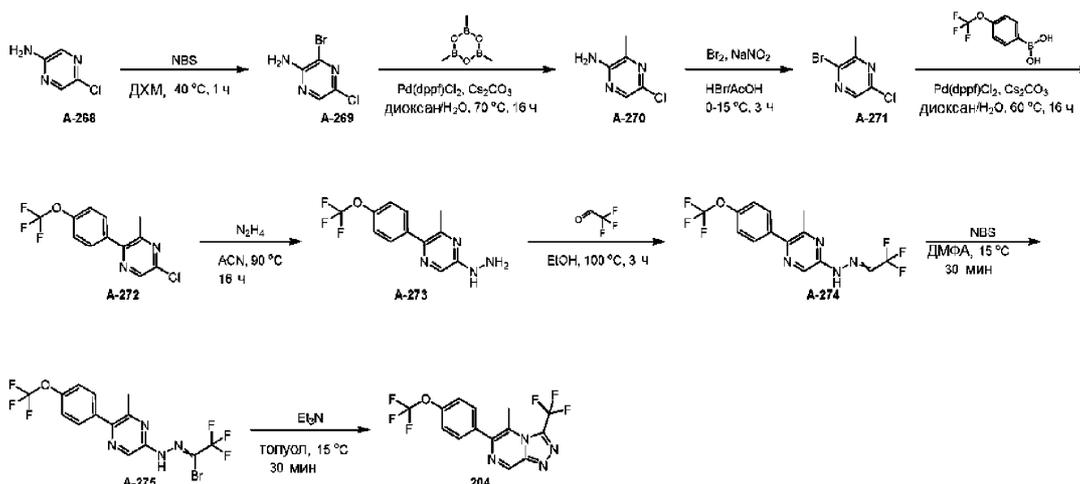
Пример 183. Синтез соединения 203



Смесь 8-хлор-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазина (480 мг, 1,25 ммоль) в $NH_3 \cdot H_2O$ (100 мл) и $MeCN$ (50 мл) перемешивали при 65°C в течение 2 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали. Остаток разбавили H_2O (30 мл), и смесь экстрагировали $EtOAc$ (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (30 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта (430 мг, выход 94%) в виде твердого вещества.

Часть сырого продукта (30 мг) очищали препаративной ТСХ (силикагель, $PE:EtOAc=2:1$) с получением 6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-8-амина (17,28 мг) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\delta_H=7,92$ (d, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 6,04 (br s, 2H). ЖХМС $R_t=1,23$ мин за 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, чистота 100%, МС ИЭР рассчит. для $C_{13}H_8F_6N_5O$ $[M+H]^+$ 364,1, найдено 363,9.

Пример 184. Синтез соединения 204



К раствору 5-хлорпиперазин-2-амина (500 мг, 3,86 ммоль) в ДХМ (5 мл) прибавили NBS (686,92 мг, 3,86 ммоль), и коричневую смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь отфильтровали через силикагель и элюировали EtOAc (20 мл×3), и фильтрат концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=20% до 40%, до 50%) с получением продукта (600 мг) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=7, 98 (s, 1H), 5,05 (br s, 2H).

Смесь 3-бром-5-хлорпиперазин-2-амина (600 мг, 2,88 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триокса триборинана (397,48 мг, 3,17 ммоль), Cs₂CO₃ (1,88 г, 5,76 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (210,62 мг, 0,29 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали при 70°C в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 20% до 40%, до 60%, до 80%) с получением продукта (200 мг) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ_H=7,90 (s, 1H), 4,55 (br s, 2H), 2,40 (s, 3H).

К смеси 5-хлор-3-метилпиперазин-2-амина (200 мг, 1,39 ммоль) в уксусной кислоте (3 мл) и HBr (3 мл) прибавили Br₂ (0,18 мл, 3,48 ммоль) при 0°C, с последующим прибавлением NaNO₂ (288,34 мг, 4,18 ммоль) в воде (0,5 мл), и смесь перемешивали при 15°C в течение 3 ч. Смесь погасили NaHSO₃ (твердый, ~3 г) и смесь подщелочили Na₂CO₃ (твердый) до pH~8. Смесь экстрагировали EtOAc (40 мл×2), и объединенную органическую фазу промывали насыщ. раствором Na₂CO₃ (30 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта (40 мг) в виде масла ЖХМС R_t=0,72 мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, чистота 94,05%.

Смесь 2-бром-5-хлор-3-метилпиперазина (40 мг, 0,19 ммоль), [4-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (43,68 мг, 0,21 ммоль), Cs₂CO₃ (125,63 мг, 0,39 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (14,11 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) перемешивали при 60°C в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в PE=от 10%, до 20%, до 40%, до 50%) с получением продукта (40 мг) в виде масла. ЖХМС R_t=0,89 мин за 1,5 мин хроматографии, MS ИЭР рассчит. для C₁₂H₉ClF₃N₂O [M+H]⁺ 289,0, найдено 288,9.

Смесь 5-хлор-3-метил-2-[4-(трифторметокси)фенил]пиперазина (40 мг, 0,14 ммоль) и N₂H₄ (88,69 мг, 2,77 ммоль) в MeCN (2 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавили EtOAc (40 мл), промывали H₂O (10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта (40 мг) в виде твердого вещества. ЖХМС R_t=0,70 мин за 1,5 мин хроматографии, MS ИЭР рассчит. для C₁₂H₁₂F₃N₄O [M+H]⁺ 285,1, найдено 284,9.

Смесь [6-метил-5-[4-(трифторметокси)фенил]пиперазин-2-ил]гидразина (40 мг, 0,14 ммоль) и 2,2,2-трифторацетальдегида (18,39 мг, 0,14 ммоль, 75% в H₂O) в этаноле (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавили EtOAc (20 мл) и промывали H₂O (10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого (40 мг) в виде масла, которое непосредственно использовали без дополнительной очистки. ЖХМС R_t=0,91 мин за 1,5 мин хроматографии, MS ИЭР рассчит. для C₁₄H₁₁F₆N₄O [M+H]⁺ 365,1, найдено 365,0.

К раствору 6-метил-N-(2,2,2-трифторэтилиденамино)-5-[4-(трифторметокси)фенил]пиперазин-2-амина (40 мг, 0,11 ммоль) в ДМФА (2 мл) прибавили NBS (21,5 мг, 0,12 ммоль), и смесь перемешивали при 15°C в течение 30 мин. Смесь разбавили EtOAc (50 мл), промывали H₂O (10 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с полу-

чением сырого (50 мг) в виде масла, которое непосредственно использовали без дополнительной очистки. ЖХМС $R_t=0,97$ мин за 1,5 мин хроматографии, 5-95АВ, МС ИЭР рассчит. для $C_{14}H_{10}BrF_6N_4O$ $[M+H]^+$ 445,0, найдено 444,9.

К раствору 2,2,2-трифтор-N-[6-метил-5-[4-(трифторметокси)фенил]пиазин-2-ил]этангидразоноил-бромид (50 мг, 0,11 ммоль) в толуоле (2 мл) прибавили Et_3N (0,08 мл, 0,56 ммоль), и раствор перемешивали при 15°C в течение 30 мин. Смесь разбавили $EtOAc$ (40 мл), промывали H_2O (10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ТСХ (силикагель, PE:EtOAc=3:1) с получением продукта (8,8 мг) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), $\delta_H=9,47$ (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 2,84 (d, 3H). ЖХМС $R_t=1,15$ мин за 2,0 мин хроматографии, МС ИЭР рассчит. для $C_{14}H_9F_6N_4O$ $[M+H]^+$ 363,1, найдено 363,0.

Пример 185. Эффективность иллюстративных примеров соединений в модуляции позднего (постоянного) натриевого тока (INaL).

Функциональная характеристика типичных соединений для модуляции INaL, экспрессируемого натриевым каналом с натриевым напряжением $Na_v1,6$, была выполнена с использованием высокопроизводительной электрофизиологической платформы PatchXpress™ (Molecular Devices, Саннивейл, Калифорния). Клетки НЕК-293, экспрессирующие рекомбинантный, человеческий $Na_v1,6$ (hNa_v1,6) выращивали в среде DMEM/с высоким содержанием глюкозы, модифицированной по Дульбекко, 10% FBS, 2 mM пирувата натрия, 10 mM HEPES и 400 мкг/мл G418. Клетки выращивали до слияния 50%-80% до сбора урожая. Трипсинизированные клетки промывали, оставляли для восстановления в течение 1 ч и затем ресуспендировали во внеклеточном регистрирующем растворе в концентрации 1×10^6 клеток/мл. Бортовое оборудование для обработки жидкости PatchXpress использовалось для дозирования ячеек и нанесения тестируемых составов. Na_v поздние токи были вызваны приложением 300 нМ АТХ-II. INaL вызывали импульсы деполяризации до 0 мВ в течение 200 мс от неинактивирующего исходного потенциала (например, -120 мВ) с частотой 0,1 Гц.

Амплитуда и стабильность INaL были определены путем анализа средней амплитуды тока за последние 20 мс тестового испытания. После установления стационарного состояния с иллюстративными примерами соединениями (например, как описано в данном документе), раствор, не содержащий Na^+ , содержащий неспособный к проникновению катион (например, холин или NDMG), прибавили, чтобы подтвердить идентификацию тока натрия. Процентное стационарное ингибирование INaL рассчитывали как

$$[(INaL \text{ соединение}) / (INaL \text{ контроль})] \times 100,$$

где INaL соединение и INaL_контроль представляют собой INaL, зарегистрированные в присутствии или в отсутствии соединения, соответственно.

Результаты данного анализа, относящиеся к процентному ингибированию INaL при hNa_v1,5 (измеренному с использованием процедуры, аналогичной описанной выше, но с использованием клеток НЕК-293, экспрессирующих рекомбинантный человеческий NaV1,5 ((hNa_v1,5) при 1 мкМ, обобщены в табл. 1 ниже. В данной таблице "А" указывает на ингибирование от менее 0% до 50%, а "В" указывает на ингибирование более 50%.

Таблица 1

Соединение	INaL v1,5 (1 мкМ, % ингибировани я)
1	В
2	В
3	В
6	В
7	А
8	В
9	В
10	А
11	А
12	В
13	В
14	В
15	В
16	В
17	А
18	А
19	А
21	А
22	В
23	В
24	В
25	В
26	В
27	В
28	В
29	В
30	В
31	В

Результаты данного анализа, относящиеся к процентному ингибированию INaL при hNa_v1,6 при 1 мкМ, обобщены в табл. 2 ниже. В данной табл. "А" обозначает ингибирование менее 30%; "В" обозначает ингибирование от около 30% до около 70% и "С" обозначает ингибирование более 70%.

Таблица 2

Соединение	INaL v1,6 (1 мкМ, % ингибирования)
1	С
2	С
3	С
4	А
5	С
6	В
7	В
8	В
9	В
10	В
11	А
12	С
13	С
14	С
15	С
16	С
17	В
18	А
19	А
20	А
21	А
22	С
23	С
24	С
25	В
26	С
27	С
28	С
29	С
30	С
31	С

32	B
33	C
34	C
35	A
36	A
37	C
38	B
39	A
40	A
41	C
42	B
43	B
44	C
45	A
46	C
47	B
48	A
49	C
50	B
51	A
52	B
54	A
55	A
56	C
57	A
58	B
59	B
60	B
61	C
62	B
63	C

64	A
65	C
66	C
67	A
68	B
69	B
70	B
71	B
72	A
73	B
74	A
75	A
76	B
77	C
78	B
79	C
80	B
81	B
82	B
83	B
84	C
85	A
86	B
87	A
88	B
89	C
91	B
92	A
93	C
94	B
95	A

96	C
97	C
98	C
99	A
100	B
101	B
102	A
103	B
104	A
105	B
106	C
107	C
108	C
111	C
112	B
113	C
114	B
115	B
116	C
117	C
118	C
119	A
120	C
121	C
122	C
123	C
124	C
125	C
126	C
127	C
128	C

129	A
130	B
131	A
132	A
133	C
134	C
135	C
136	C
137	B
138	A
139	A
140	B
141	B
142	C
143	A
144	A
145	A
146	B
147	C
148	A
149	C
150	A
151	B
152	C
153	A
154	A
155	A
156	A
157	B
158	B
159	B

160	A
161	A
162	C
163	A
164	B
165	C
166	B
167	B
168	B
169	A
170	A
171	A
172	A
173	B
174	B
175	C
176	A
177	A
178	B
179	B
180	A
181	A
183	A
184	A
185	A
186	A
187	C
188	B
189	A
190	A
191	A

192	А
193	А
194	В
195	А
196	А
197	В
198	В
199	С
200	С
201	А

Пример 186 Эксперимент ФК клиренса у крыс.

Свежий дозирующий раствор IV готовили заново в день дозирования. Тестируемое изделие (0,5 мг/кг) готовили в несущей среде, например, состоящей из 5% ДМСО/5% солнотолы/90% воды. Концентрации испытуемого изделия во всех дозирующих растворах определяли методом ВЭЖХ/УФ. В этом исследовании использовали трех самцов крыс Sprague-Dawley. Животные были подтверждены здоровыми до того, как их направили на исследование. Каждому животному был присвоен уникальный идентификационный номер, который был отмечен на хвосте или ухе и записан на карточке клетки. Все животные голодали в течение ночи перед дозировкой, и корм возвращали через 4 ч после дозирования. В течение периода голодания всем животным давали воду ad libitum. Животных взвешивали перед введением дозы в день введения дозы для расчета фактического объема дозы. Вес тела для самцов составлял от 212 до 223 г. Все животные получали испытуемое изделие однократным внутривенным болюсным введением в дозе 0,5 мг/кг. Приблизительно 0,2 мл крови забирали в каждый момент времени через яремную вену от каждого исследуемого животного. Было записано фактическое время для каждого забора (0,0833, 0,250, 0,500, 1,00, 2,00, 4,00, 8,00, 12,0, 24,0 ч). Все образцы крови переносили в предварительно помеченные пластиковые микроцентрифужные пробирки и смешивали с предварительно загруженным антикоагулянтом K2EDTA (5 мкл, 0,5 М). Образцы плазмы затем готовили центрифугированием образцов крови. Все образцы плазмы затем быстро замораживали на сухом льду и хранили при -60°C или ниже до анализа ЖХ/МС/МС. Концентрации испытуемого изделия в плазме определяли с использованием количественного биоаналитического метода ЖХ/МС/МС. Нижний предел количественного определения (LLOQ) для испытуемого изделия в плазме составлял 1 нг/мл, а верхний предел количественного определения (ULOQ) в плазме составлял 3000 нг/мл. Концентрацию в плазме испытуемого изделия у крыс подвергали некомпартментному фармакокинетическому анализу с использованием программного обеспечения Phoenix WinNonlin (версия 6,3, Pharsight, Маунтин-Вью, Калифорния). При получении параметров ФК было применен линейный/логарифмический метод трапеций. Результаты обобщены в табл. 3.

Значения клиренса и времени полужизни у крыс

Соединение №	Клиренс (мл/мин/кг)	T _{1/2} (ч)
23	1,4	21,9
61	1,6	15,2
31	2	15,4
46	4,7	4,5
12	5,1	1,4
3	6	6,7
49	7,6	8,1
63	8,8	10,2
6	9,2	3,2
134	10,9	2,6
107	13,9	1,9
68	15,8	1,5
124	15,9	6,5
22	16,6	0,6
84	21,9	2,1
69	28,3	2,5
30	29	0,36
65	31	0,55
14	32,8	1,4
59	39,8	0,8
16	52,3	0,49
27	88,1	0,7
26	89,2	0,7

Пример 187. Ингибирование CYP1A2 в микросомах печени человека.

Объединенные микросомы печени человека инкубировали с отдельным CYP, CYP1A2, изосим-специфическим маркерным субстратом (Phenacetin) в присутствии испытуемого соединения в различных концентрациях (0,05, 0,15, 0,5, 1,5, 5, 15, 50 мкМ). Специфические маркерные метаболиты измеряют с помощью ЖХ/МС/МС. Определены оставшиеся ферментативные активности и ингибирующая активность IC₅₀.

Методика.

Микросомы удалили из морозильника -80°C для размораживания на льду и добавляют 20 мкл раствора субстрата в соответствующие лунки. Затем в холостые лунки прибавили 20 мкл РВ и 2 мкл испытуемых соединений, и положительный контроль рабочего раствора, добавленный в соответствующие лунки. В лунки с No ингибитором и холостые лунки прибавили 2 мкл растворителя. Затем 158 мкл рабочего раствора НЛМ прибавили во все лунки инкубационного планшета. Планшет предварительно нагревали в течение около 10 мин, используя водяную баню с температурой 37°C. Затем 20 мкл раствора кофактора NADPH прибавили во все инкубационные лунки, перемешали и инкубировали в течение 10 мин при 37°C на водяной бане. Реакцию прекращали, добавляя 400 мкл холодного останавливающего раствора (200 нг/мл толбутамида и 200 нг/мл лабеталола в АСН). Образцы центрифугировали при 4000 об/мин в течение 20 мин для осаждения белка. Наконец 200 мкл супернатанта переносили в 100 мкл ВЭЖХ воды, встряхивали в течение 10 мин и анализировали ЖХ/МС/МС.

Данные анализа.

SigmaPlot (V,11) использовали для построения графика зависимости % активности контроля от концентрации испытуемого соединения и для нелинейного регрессионного анализа данных. Значения IC₅₀ определяли с использованием 3-параметрического логистического уравнения. Значения IC₅₀ указы-

ваются как ">50 мкМ", когда % ингибирования при самой высокой концентрации (50 мкМ) составляет менее 50%. Уравнение для трех параметров логистической сигмоидальной кривой:

$$y = \frac{\max}{1 + \left(\frac{x}{IC_{50}}\right)^{-hill slope}}$$

Результаты данного анализа приведены в табл. 4 ниже. В данной табл. "А" обозначает ингибирование менее 1 мкМ; "В" обозначает ингибирование от около 1 мкМ до около 15 мкМ; "С" обозначает ингибирование от около 15 мкМ до около 30 мкМ и "D" обозначает ингибирование более 30 мкМ.

Таблица 4

Ингибирование CYP1A2 в микросомах печени человека

Соединение №	среднее IC ₅₀ CYP1A2
62	А
98	А
1	А
76	А
48	А

70	A
116	A
79	A
97	A
122	A
41	A
118	A
56	A
47	A
112	B
46	B
52	B
108	B
113	B
73	B
72	B
6	B
3	B
12	B
66	B
77	B
84	B
136	B
117	C
49	C
63	C
105	C
30	C
134	D
126	D
125	D
124	D
96	D
78	D
42	D
107	D
127	D
135	D
65	D
43	D
59	D
68	D

Эквиваленты и объем.

В тексте формулы изобретения формы единственного числа могут означать один или более чем один, если не указано иное или это иным образом не очевидно из контекста. Пункты формулы изобретения или описания, которые включают "или" между одним или более членами группы, считаются удовле-

творенными, если один, более одного или все члены группы присутствуют, применяются или имеют отношение к определенному продукту или способу, если не указано иное или это иным образом не очевидно из контекста. Описание изобретения включает в себя варианты реализации изобретения, в которых ровно один член группы присутствует в, применяется в или иным образом относится к данному продукту или способу. Описание изобретения включает в себя варианты реализации изобретения, в которых более чем один из группы членов присутствует в, применяется в или иным образом относится к данному продукту или способу.

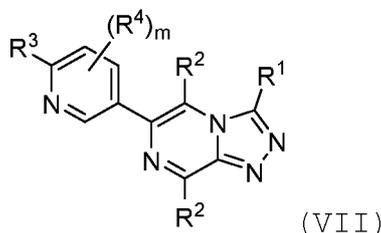
Кроме того, описание охватывает все варианты, комбинации и перестановки, в которых одно или более ограничений, элементов, положений и описательных терминов из одного или более перечисленных пунктов формулы изобретения вводятся в другой пункт. Например, любой пункт формулы изобретения, зависящий от другого пункта, может быть изменен для включения одного или более ограничений, обнаруженных в любом другом пункте, который зависит от того же основного пункта. Когда элементы представлены в виде списков, например, в формате группы Маркуша, каждая подгруппа элементов также описывается и любой элемент(ы) можно удалить из группы. Следует понимать, что в общем случае, когда описание или аспекты описания обозначаются как содержащие конкретные элементы и/или признаки, некоторые варианты реализации изобретения или аспекты описания состоят или состоят в основном из таких элементов и/или признаков. Для простоты данные варианты реализации изобретения не были конкретно изложены *in haec verba* в данном документе. Также отмечается, что термины "содержащий" и "состоящий из" предназначены для того, чтобы быть открытыми и допускают включение дополнительных элементов или стадий. Когда указаны диапазоны, конечные точки включены. Кроме того, если не указано иное или это иным образом не очевидно из контекста и понимания специалиста в данной области техники, значения, которые выражаются как диапазоны, могут принимать любое конкретное значение или поддиапазон в указанных диапазонах в разных вариантах реализации изобретения до десятой части единицы нижнего предела диапазона, если из контекста явно следует иное.

Данная заявка относится к различным выданным патентам, опубликованным патентным заявкам, журнальным статьям и другим публикациям, которые все включены в данный документ посредством ссылки. Если существует конфликт между любой из включенных ссылок и данным описанием, то действует описание. Кроме того, любой конкретный вариант реализации изобретения, который относится к предшествующему уровню техники, может быть явно исключен из любого одного или более пунктов формулы изобретения. Поскольку такие варианты реализации изобретения считаются известными для специалиста в данной области техники, они могут быть исключены, даже если это исключение явно не изложено в данном документе. Любой конкретный вариант реализации данного изобретения может быть исключен из любого пункта формулы изобретения по любой причине, независимо от того, связан ли он с существованием уровня техники.

Специалистам в данной области техники будет понятно или они смогут установить, используя не более чем рутинные методы эксперимента, множество эквивалентов конкретных вариантов реализации изобретения, описанных в данном документе. Объем данных вариантов реализации изобретения, описанных в данном документе, не предназначен для ограничения вышеприведенным описанием, а скорее изложен так, как в прилагаемой формуле изобретения. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что различные изменения и модификации данного описания могут быть сделаны без отклонения от сущности или объема данного изобретения, как определено в следующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (VII)



или его фармацевтически приемлемая соль,
 где R¹ представляет собой водород, CH₃, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₈карбоцикллил, фенил или О-фенил,
 где CH₃ и C₁₋₆галогеналкил необязательно замещены одним или более 3-8-членным гетероциклом или -OR^c, и где C₃₋₈карбоцикллил, фенил и О-фенил необязательно замещены одним или более атомами галогена, 3-8-членным гетероциклом или -OR^c;

R² независимо представляет собой водород, C₁₋₆алкил или галоген;

R³ представляет собой C₁₋₆алкил, галоген, циано, нитро, C₃₋₈карбоцикллил, 3-8-членный гетероцикллил, -OR⁷, -N(R^d)₂, -C(O)R^c, C(O)OR^c или -(O)N(R^d)₂, где C₁₋₆алкил, C₃₋₈карбоцикллил или 3-8-членный гетероцикллил необязательно замещен одним или более R⁵;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, циано, нитро, C_{3-8} карбоцикл, 3-8-членный гетероцикл, $-OR^c$, $-N(R^d)_2$, $-C(O)R^c$, $C(O)OR^c$ или $-C(O)N(R^d)_2$, где C_{1-6} алкил, C_{3-8} карбоцикл или 3-8-членный гетероцикл необязательно замещены одним или более R^5 ;

m равен 0, 1 или 2.

каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, нитро, C_{1-6} алкил, C_{3-8} карбоцикл, 3-8-членный гетероцикл, $-OR^c$, $-C(O)N(R^d)_2$, $-SO_2R^c$, $-SO_2OR^c$, $-SO_2N(R^d)_2$, $-NR^dC(O)(R^c)$ или $-N(R^d)_2$;

каждый R^c независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил, где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более R^6 ;

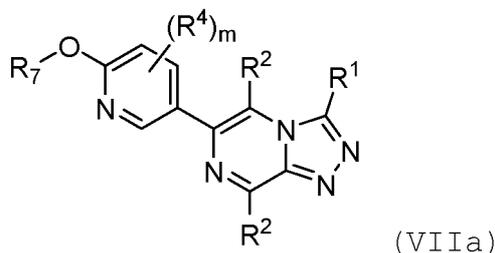
каждый R^d независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

каждый R^6 независимо представляет собой галоген, циано, C_{3-8} карбоцикл или 3-8-членный гетероцикл; где C_{3-8} карбоцикл необязательно замещен одним или более атомами галогена или циано; и

R^7 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-8} карбоцикл, где C_{1-6} алкил или C_{3-8} карбоцикл необязательно замещен одним или более R^6 ,

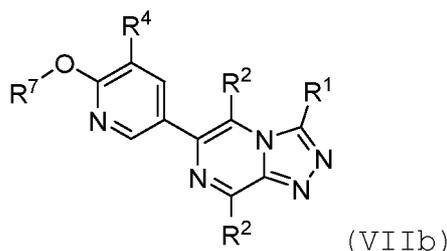
где каждый гетероцикл независимо включает от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы.

2. Соединение по п.1, представляющее собой соединение формулы (VIIa)



или его фармацевтически приемлемую соль, где значения радикалов определены в п.1.

3. Соединение по п.1 или 2, представляющее собой соединение формулы (VIIb)



или его фармацевтически приемлемая соль, где значения радикалов определены в п.1.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где R^1 представляет собой водород, CH_3 , C_{1-6} галогеналкил или C_{3-8} карбоцикл, где CH_3 и C_{1-6} галогеналкил необязательно замещены одним или более 3-8-членным гетероциклилом или $-OR^c$ и где C_{3-8} карбоцикл необязательно замещен одним или более атомами галогена, 3-8-членным гетероциклилом или $-OR^c$; или где R^1 представляет собой CF_3 или CHF_2 .

5. Соединение по любому из пп.1-4, где R^2 представляет собой водород.

6. Соединение по п.1, где R^3 представляет собой $-OR^7$.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где R^7 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена или циано; C_{1-6} алкил, замещенный C_{3-8} карбоциклилом, необязательно замещенным 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена или циано; или C_{3-8} карбоцикл, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена или циано.

8. Соединение по любому из пп.1-7, где R^7 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 атомами галогена.

9. Соединение по любому из пп.1-8, где R^3 представляет собой $-OCF_3$ или $-O-CH_2CF_3$ или R^7 представляет собой $-CF_3$ или $-CH_2CF_3$.

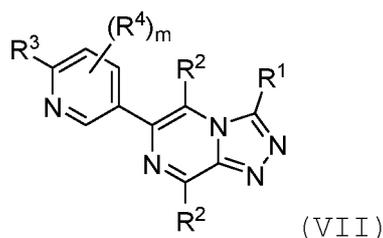
10. Соединение по любому из пп.1-9, где R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил или $-OR^c$.

11. Соединение по любому из пп.1-10, где R^4 представляет собой метил.

12. Соединение по любому из пп.1, 2 и 4-11, где m равен 1 или 2.

13. Соединение по любому из пп.1, 2 и 4-12, где m равен 1.

14. Соединение формулы (VII)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где R^1 представляет собой водород, CH_3 , C_{1-6} галогеналкил, C_{3-8} карбоциклил, фенил или *O*-фенил, где CH_3 и C_{1-6} галогеналкил необязательно замещены одним или более 3-8-членным гетероциклилом и где C_{3-8} карбоциклил, фенил и *O*-фенил необязательно замещены одним или более атомами галогена или 3-8-членным гетероциклилом;

R^2 независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или галоген;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, галоген, циано, нитро, C_{3-8} карбоциклил, 3-8-членный гетероциклил, $-\text{OR}^7$, $-\text{N}(\text{R}^d)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ или $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^d)_2$, где C_{1-6} алкил, C_{3-8} карбоциклил или 3-8-членный гетероциклил необязательно замещены одним или более R^5 ;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, галоген, циано, нитро, C_{3-8} карбоциклил, 3-8-членный гетероциклил, $-\text{OR}^c$, $-\text{N}(\text{R}^d)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ или $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^d)_2$, где C_{1-6} алкил, C_{3-8} карбоциклил или 3-8-членный гетероциклил необязательно замещены одним или более R^5 ;

m равен 0, 1 или 2;

каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, нитро, C_{1-6} алкил, C_{3-8} карбоциклил, 3-8-членный гетероциклил, $-\text{OR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^d)_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^c$, $-\text{SO}_2\text{OR}^c$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^d)_2$, $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})(\text{R}^c)$ или $-\text{N}(\text{R}^d)_2$;

каждый R^c независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил, где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более R^6 ;

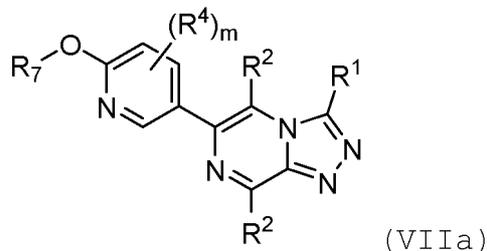
каждый R^d независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

каждый R^6 независимо представляет собой галоген, циано, C_{3-8} карбоциклил или 3-8-членный гетероциклил; где C_{3-8} карбоциклил необязательно замещен одним или более атомом галогена или циано; и

R^7 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-8} карбоциклил, где C_{1-6} алкил или C_{3-8} карбоциклил необязательно замещен одним или более R^6 ,

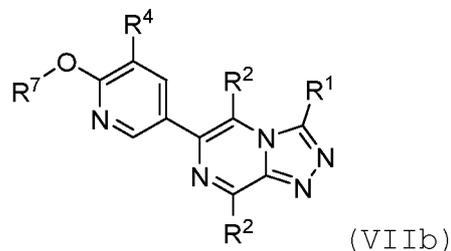
где каждый гетероциклил независимо включает от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы.

15. Соединение по п.14, представляющее собой соединение формулы (VIIa)



или его фармацевтически приемлемую соль, где значения радикалов определены в п.14.

16. Соединение по п.14 или 15, представляющее собой соединение формулы (VIIb)



или его фармацевтически приемлемую соль, где значения радикалов определены в п.14.

17. Соединение по любому из пп.14-16, где R^2 представляет собой водород.

18. Соединение по п.14, где R^3 представляет собой $-\text{OR}^7$.

19. Соединение по любому из пп.14-18, где R^7 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена или циано; C_{1-6} алкил, замещенный C_{3-8} карбоциклилом, необязательно замещенным 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена или циано; или C_{3-8} карбоциклил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена или циано.

20. Соединение по любому из пп.14-19, где R⁷ представляет собой C₁₋₆алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 атомами галогена.

21. Соединение по любому из пп.14-20, где R³ представляет собой -OCF₃ или -O-CH₂CF₃, или R⁷ представляет собой -CF₃ или -CH₂CF₃.

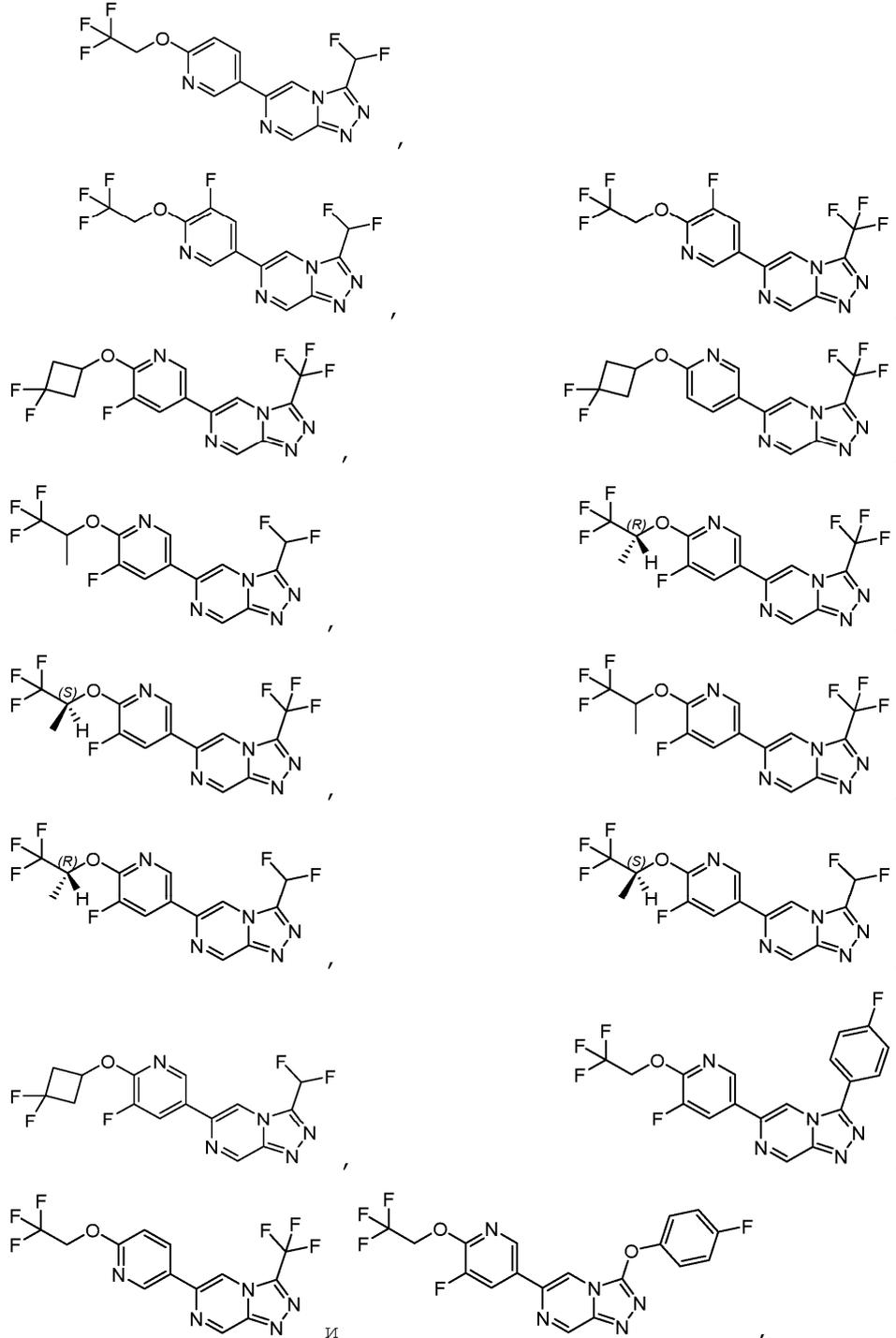
22. Соединение по любому из пп.14-21, где R⁴ независимо представляет собой C₁₋₆ алкил, -OR^c или галоген.

23. Соединение по любому из пп.14-22, где R⁴ представляет собой метил или фтор.

24. Соединение по любому из пп.14, 15 и 17-23, где m равен 1 или 2.

25. Соединение по любому из пп.14, 15 и 17-24, где m равен 1.

26. Соединение по любому из пп.1-25, которое выбирают из группы, состоящей из



или его фармацевтически приемлемой соли.

27. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-26 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый эксципиент.

28. Способ лечения неврологического расстройства или психического расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-26 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.27.

29. Способ по п.28, где неврологическое расстройство представляет собой эпилепсию или эпилептическую энцефалопатию.

30. Способ по п.29, где эпилептическая энцефалопатия представляет собой синдром Драве, младенческие судороги или синдром Леннокса-Гасто.

31. Способ лечения расстройства нервного развития, боли или нервно-мышечного расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-26 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.27.

