

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **046738**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2024.04.17**

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

(21) Номер заявки  
**202092908**

(22) Дата подачи заявки  
**2019.05.30**

**(54) МОДУЛЯТОРЫ ИОННЫХ КАНАЛОВ**

(31) **62/677,903; 62/738,508**

(56) US-B2-9371329  
US-A1-20130315895  
US-B2-8030305  
US-B2-8173654

(32) **2018.05.30; 2018.09.28**

(33) **US**

(43) **2021.05.14**

(86) **PCT/US2019/034653**

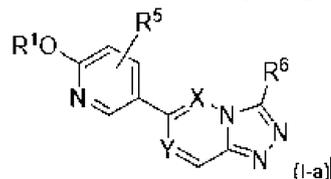
(87) **WO 2019/232209 2019.12.05**

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

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

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

(57) Данное изобретение относится, в частности, к конденсированным гетероарильным соединениям, представленным формулой I-а, и композициям, применимым для предотвращения и/или лечения заболевания или состояния, связанного с аберрантной функцией потенциал-управляемого натриевого ионного канала, например аномальным поздним/постоянным натриевым током. В данном документе также представлены способы лечения заболевания или состояния, связанного с аберрантной функцией натриевого ионного канала, включая неврологические расстройства (например, синдром Драве, эпилепсия), и психические расстройства.

**B1****046738****046738****B1**

### Перекрестная ссылка на родственные заявки

Данная заявка испрашивает приоритет и преимущество по предварительной заявке на патент США № 62/677903, поданной 30 мая 2018 г., и 62/738508, поданной 28 сентября 2018 г., каждая из которых полностью включена в данный документ посредством ссылки.

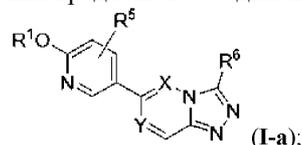
### Уровень техники

Натриевые ионные ( $\text{Na}^+$ ) каналы в основном открываются временно и быстро инактивируются, тем самым генерируя быстрый ток  $\text{Na}^+$ , инициирующий потенциал действия. Поздний или постоянный натриевый ток (INaL) является устойчивым компонентом быстрого тока  $\text{Na}^+$  сердечных миоцитов и нейронов. Многие общие неврологические и сердечные состояния связаны с аномальным усилением INaL, которое вносит вклад в патогенез как электрической, так и сократительной дисфункции у млекопитающих (см., например, Pharmacol Ther (2008) 119:326-339). Соответственно, фармацевтические соединения, которые избирательно модулируют активность натриевых каналов, например аномальный INaL, применимы при лечении таких болезненных состояний.

### Сущность изобретения

В данном документе описаны конденсированные гетероарильные соединения и композиции, применимые для предотвращения и/или лечения заболевания, расстройства или состояния, например заболевания, расстройства или состояния, связанного с aberrантной функцией натриевого ионного канала, например, аномального позднего натриевого тока (INaL). В одном из аспектов в данном описании представлены соединения формулы (I).

В одном аспекте данного изобретения предложено соединение, имеющее формулу I-a



или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой  $\text{CR}^d$  и Y представляет собой N;

$\text{R}^1$  представляет собой , моноциклический  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил или 4-7-членный моноциклический гетероцикл, где указанные циклоалкил и гетероцикл являются незамещенными или замещены  $\text{R}^a$ ;

$\text{R}^2$  представляет собой  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкил, фенил или моноциклический  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил, где  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкил, фенил или моноциклический  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил являются незамещенными или замещены  $\text{R}^b$ ;

$\text{R}^3$  представляет собой водород,  $\text{C}_{1-4}$ алкил или  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкил;

$\text{R}^4$  представляет собой водород или  $\text{C}_{1-4}$ алкил;

$\text{R}^5$  представляет собой галоген;

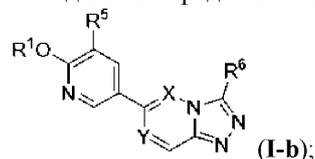
$\text{R}^6$  представляет собой  $\text{C}_{1-4}$ алкил или  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкил, где указанный  $\text{C}_{1-4}$ алкил или  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкил, каждый, замещен  $\text{OR}^c$ ;

$\text{R}^a$  и  $\text{R}^b$ , каждый независимо, выбраны из галогена,  $\text{C}_{1-4}$ алкила,  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкила,  $\text{C}_{1-4}$ алкокси и  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкокси,

$\text{R}^c$  представляет собой  $\text{C}_{1-4}$ алкил, где  $\text{C}_{1-4}$ алкил является незамещенным или замещен  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкилом или  $\text{C}_{1-4}$ алкокси, или  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил; и

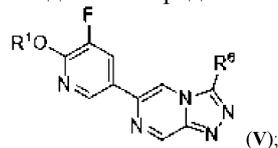
$\text{R}^d$  представляет собой водород или  $\text{C}_{1-4}$ алкил;

В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой соединение формулы I-b



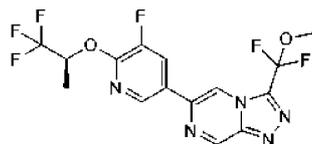
или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные соответствуют определениям в данном документе.

В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой соединение формулы V



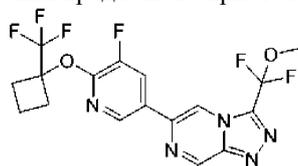
или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные соответствуют определениям в данном документе.

В другом аспекте в данном документе предусмотрено кристаллическое соединение формулы



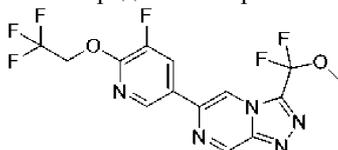
где кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащую пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $16,7\pm 0,2$ ,  $19,0\pm 0,2$  и  $20,4\pm 0,2$ .

В другом аспекте данного изобретения предложено кристаллическое соединение формулы



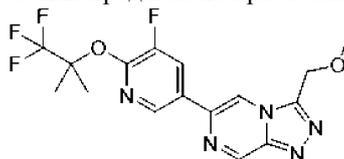
где кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащую пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $5,8\pm 0,2$ ,  $19,7\pm 0,2$  и  $21,0\pm 0,2$ .

В другом аспекте данного изобретения предложено кристаллическое соединение формулы



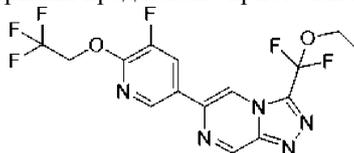
где кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащую пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $7,3\pm 0,2$ ,  $16,6\pm 0,2$  и  $18,4\pm 0,2$ .

В другом аспекте данного изобретения предложено кристаллическое соединение формулы



где кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащую пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $9,9\pm 0,2$ ,  $19,8\pm 0,2$  и  $23,7\pm 0,2$ .

В другом аспекте в данном раскрытии предложено кристаллическое соединение формулы



где кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащую пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $9,3\pm 0,2$ ,  $18,8\pm 0,2$  и  $21,4\pm 0,2$ .

В другом аспекте в данном документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, раскрытое в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом аспекте раскрытия предложена композиция, содержащая соединение, раскрытое в данном документе (например, соединение формулы Ia, Ib, V), или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый носитель.

Также в данном документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, раскрытое в данном документе (например, соединение формулы Ia, Ib, V), или фармацевтически приемлемую его соль; и фармацевтически приемлемый носитель для использования в медицине.

В другом аспекте в данном документе предложен способ лечения состояния, связанного с аберрантной функцией натриевого ионного канала у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе (например, соединения формулы Ia, Ib, V), или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции или фармацевтической композиции, раскрытых в данном документе.

В некоторых вариантах реализации состояние представляет собой неврологическое или психическое расстройство. В некоторых вариантах реализации состояние представляет собой эпилепсию или эпилептический синдром. В некоторых вариантах реализации состояние представляет собой генетическую эпилепсию или генетический эпилептический синдром. В некоторых вариантах реализации состояние представляет собой педиатрическую эпилепсию или педиатрический эпилептический синдром. В некоторых вариантах реализации состояние представляет собой эпилептическую энцефалопатию. В некоторых вариантах реализации эпилептическая энцефалопатия выбрана из группы, состоящей из синдрома Драве, детских спазмов и синдрома Леннокса-Гасто.

В некоторых вариантах реализации изобретения состояние выбрано из группы, состоящей из эпилептической энцефалопатии, эпилептической энцефалопатии с мутациями SCN1A, SCN2A, SCN8A, ранней детской эпилептической энцефалопатии, синдрома Драве, синдрома Драве с мутацией SCN1A, генерализованной эпилепсии с фебрильными припадками, инкурабельной детской эпилепсии с генерализованными тонико-клоническими припадками, инфантильных судорог, доброкачественных семейных неонатально-инфантильных припадков, эпилептической энцефалопатии SCN2A, фокальной эпилепсии с мутацией SCN3A, криптогенной педиатрической парциальной эпилепсии с мутацией SCN3A, эпилептической энцефалопатии SCN8A, внезапной неожиданной смерти при эпилепсии, энцефалита Расмуссена, злокачественных мигрирующих парциальных припадков младенчества, аутосомно-доминантной ночной лобной эпилепсии, внезапной ожидаемой смерти при эпилепсии (SUDEP), эпилептической энцефалопатии KCNQ2 и эпилептической энцефалопатии KCNT1.

В другом аспекте в данном документе предложен способ лечения неврологического расстройства или психического расстройства, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, раскрытого в данном документе (например, соединения формулы Ia, Ib, V), или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции, или фармацевтической композиции, раскрытых в данном документе.

В другом аспекте данного изобретения предложен способ лечения боли, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, раскрытого в данном документе (например, соединения Формулы Ia, Ib, V), или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции, или фармацевтической композиции, раскрытых в данном документе.

В данном раскрытии также предложена композиция, содержащая соединение, раскрытое в данном документе (например, соединение формулы Ia, Ib, V) или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, или композиция, описанная в данном документе, для лечения состояния, связанного с аберрантной функцией натриевого ионного канала у субъекта.

В некоторых вариантах реализации состояние представляет собой неврологическое или психическое расстройство. В некоторых вариантах реализации состояние представляет собой боль. В некоторых вариантах реализации состояние представляет собой эпилепсию или эпилептический синдром. В некоторых вариантах реализации состояние представляет собой генетическую эпилепсию или генетический эпилептический синдром. В некоторых вариантах реализации состояние представляет собой педиатрическую эпилепсию или педиатрический эпилептический синдром. В некоторых вариантах реализации состояние представляет собой эпилептическую энцефалопатию. В некоторых вариантах реализации эпилептическая энцефалопатия выбрана из группы, состоящей из синдрома Драве, детских спазмов и синдрома Леннокса-Гасто.

В некоторых вариантах реализации изобретения состояние выбрано из группы, состоящей из эпилептической энцефалопатии, эпилептической энцефалопатии с мутациями SCN1A, SCN2A, SCN8A, ранней детской эпилептической энцефалопатии, синдрома Драве, синдрома Драве с мутацией SCN1A, генерализованной эпилепсии с фебрильными припадками, инкурабельной детской эпилепсии с генерализованными тонико-клоническими припадками, инфантильных судорог, доброкачественных семейных неонатально-инфантильных припадков, эпилептической энцефалопатии SCN2A, фокальной эпилепсии с мутацией SCN3A, криптогенной педиатрической парциальной эпилепсии с мутацией SCN3A, эпилептической энцефалопатии SCN8A, внезапной неожиданной смерти при эпилепсии, энцефалита Расмуссена, злокачественных мигрирующих парциальных припадков младенчества, аутосомно-доминантной ночной лобной эпилепсии, внезапной ожидаемой смерти при эпилепсии (SUDEP), эпилептической энцефалопатии KCNQ2 и эпилептической энцефалопатии KCNT1.

В другом аспекте в данном раскрытии предложена композиция, содержащая соединение, раскрытое в данном документе (например, соединение формулы I, I', Ia, Ib, Ic, Id, II, III, V, VII, VIII или IX), или его фармацевтически приемлемая соль, описанная в данном документе фармацевтическая композиция или описанная в данном документе композиция для лечения неврологического расстройства или психического расстройства.

Другие цели и преимущества станут очевидны специалистам в данной области техники из рассмотрения последующего подробного описания примеров и формулы изобретения.

#### **Краткое описание графических материалов**

- На фиг. 1A показана дифрактограмма XRPD исходного материала соединения 10.
- На фиг. 1B показана термограмма DSC соединения 10.
- На фиг. 2A показана дифрактограмма XRPD исходного материала соединения 62.
- На фиг. 2B показана термограмма DSC соединения 62.
- На фиг. 3A показана дифрактограмма XRPD исходного материала соединения 6B.
- На фиг. 3B показана термограмма DSC соединения 6B.
- На фиг. 4A показана дифрактограмма XRPD исходного материала соединения 56.
- На фиг. 4B показана термограмма DSC соединения 56.
- На фиг. 5A показана дифрактограмма XRPD исходного материала соединения 3.

На фиг. 5В показана термограмма DSC соединения 3.  
 На фиг. 6А показана дифрактограмма XRPD исходного материала соединения 11.  
 На фиг. 6В показана термограмма DSC соединения 11.  
 На фиг. 7А показана дифрактограмма XRPD исходного материала соединения 53.  
 На фиг. 7В показана термограмма DSC соединения 53.  
 На фиг. 8А показана дифрактограмма XRPD исходного материала соединения 59.  
 На фиг. 8В показана термограмма DSC соединения 59.  
 На фиг. 9А показана дифрактограмма XRPD исходного материала соединения 48.  
 На фиг. 9В показана термограмма DSC соединения 48.

#### Подробное описание

Как в целом описано в данном документе, в данном изобретении предложены соединения и композиции, применимые для предотвращения и/или лечения заболевания, расстройства или состояния, описанного в данном документе, например заболевания, расстройства или состояния, относящегося к аберрантной функции натриевого ионного канала, такого как аномальный поздний натриевый ток (INaL). Примеры заболеваний, расстройств или состояний включают неврологическое расстройство (например, эпилепсию или эпилептический синдром, расстройство нервно-психического развития или нервно-мышечное расстройство), психическое расстройство, боль или желудочно-кишечное расстройство.

#### 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<sup>th</sup> Ed., внутренняя сторона обложки, а конкретные функциональные группы обычно определяются, как описано в данном документе. 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 и March, March's Advanced Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; и Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Описанные в данном документе соединения могут содержать один или несколько асимметричных центров и, таким образом, могут существовать в различных изомерных формах, например, энантиомерах и/или диастереомерах. Например, описанные в данном документе соединения могут быть в форме отдельного энантиомера, диастереомера или геометрического изомера или могут быть в форме смеси стереоизомеров, включая рацемические смеси и смеси, обогащенные одним или несколькими стереоизомерами. Изомеры могут быть выделены из смесей способами, известными специалистам в данной области техники, включая хиральную жидкостную хроматографию высокого давления (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, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); and Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). Изобретение дополнительно охватывает соединения, описанные в данном документе, как отдельные изомеры, по существу не содержащие других изомеров, и, альтернативно, как смеси различных изомеров.

Используемое в данном документе чистое энантиомерное соединение по существу не содержит других энантиомеров или стереоизомеров соединения (т.е., в энантиомерном избытке). Другими словами, "S" форма соединения по существу свободна от "R" формы соединения и, таким образом, находится в энантиомерном избытке по сравнению с "R" формой. Термин "энантиомерно чистый" или "чистый энантиомер" означает, что соединение содержит более 75% по массе, более 80% по массе, более 85% по массе, более 90% по массе, более 91% по массе, более 92% по массе, более 93% по массе, более 94% по массе, более 95% по массе, более 96% по массе, более 97% по массе, более 98% по массе, более 98,5% по массе, более 99% по массе, более 99,2% по массе, более 99,5% по массе, более 99,6% по массе, более 99,7% по массе, более 99,8% по массе или более чем 99,9% по массе энантиомера. В некоторых вариантах реализации указанные массы основаны на общей массе всех энантиомеров или стереоизомеров соединения.

В предлагаемых в данном документе композициях энантиомерно чистое соединение может присутствовать с другими активными или неактивными ингредиентами. Например, фармацевтическая композиция, содержащая энантиомерно чистое R-соединение, может включать, например, около 90% наполнителя и около 10% энантиомерно чистого R-соединения. В некоторых вариантах реализации энантиомерно чистое R-соединение в таких композициях может, например, содержать по меньшей мере около 95% по массе R-соединения и самое большее около 5% по массе S-соединения в пересчете на общую массу соединения. Например, фармацевтическая композиция, содержащая энантиомерно чистое S-соединение, может включать, например, около 90% эксципиента и около 10% энантиомерно чистого S-соединения. В некоторых вариантах реализации энантиомерно чистое S-соединение в таких композициях может, на-

пример, содержать по меньшей мере около 95% по массе S-соединения и самое большее около 5% по массе R-соединения в пересчете на общую массу соединения. В некоторых вариантах реализации активный ингредиент может быть составлен с небольшим количеством наполнителя или носителя или без них.

Описанное в данном документе соединение может также содержать одну или несколько изотопных замен. Например, H может быть в любой изотопной форме, включая  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (D или дейтерий) и  $^3\text{H}$  (T или тритий); C может быть в любой изотопной форме, включая  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ ; O может быть в любой изотопной форме, включая  $^{16}\text{O}$  и  $^{18}\text{O}$ ; F может быть в любой изотопной форме, включая  $^{18}\text{F}$  и  $^{19}\text{F}$ ; и тому подобное.

Подразумевается, что следующие термины имеют значения, представленные вместе с ними ниже, и полезны для понимания описания и предполагаемого объема данного изобретения. При описании изобретения, которое может включать соединения и их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения и способы использования таких соединений и композиций, следующие термины, если они присутствуют, имеют следующие значения, если не указано иное. Также следует понимать, что при описании в данном документе любой из фрагментов, определенных ниже, может быть замещен множеством заместителей, 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. Кроме того, следует понимать, что термины "группы" и "радикалы" могут считаться взаимозаменяемыми при использовании в данном документе. Артикли "a" и "an" могут использоваться в данном документе для обозначения одного или более чем одного (то есть, по меньшей мере, одного) грамматических объектов статьи. В качестве примера "аналог" означает один аналог или более одного аналога.

Когда указан диапазон значений, он предназначен для охвата каждого значения и поддиапазона в пределах диапазона. Например, термин " $\text{C}_{1-6}$ алкил" предназначен для включения  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$ ,  $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_{1-6}$ ,  $\text{C}_{1-5}$ ,  $\text{C}_{1-4}$ ,  $\text{C}_{1-3}$ ,  $\text{C}_{1-2}$ ,  $\text{C}_{2-6}$ ,  $\text{C}_{2-5}$ ,  $\text{C}_{2-4}$ ,  $\text{C}_{2-3}$ ,  $\text{C}_{3-6}$ ,  $\text{C}_{3-5}$ ,  $\text{C}_{3-4}$ ,  $\text{C}_{4-6}$ ,  $\text{C}_{4-5}$  и  $\text{C}_{5-6}$ алкила.

Используемый в данном документе термин "алкил" относится к радикалу линейной или разветвленной насыщенной углеводородной группы, например, имеющему от 1 до 20 атомов углерода (" $\text{C}_{1-20}$ алкил"). В некоторых вариантах реализации алкильная группа содержит от 1 до 10 атомов углерода (" $\text{C}_{1-10}$ алкил"). В некоторых вариантах реализации алкильная группа содержит от 1 до 9 атомов углерода (" $\text{C}_{1-9}$ алкил"). В некоторых вариантах реализации алкильная группа содержит от 1 до 8 атомов углерода (" $\text{C}_{1-8}$ алкил"). В некоторых вариантах реализации алкильная группа содержит от 1 до 7 атомов углерода (" $\text{C}_{1-7}$ алкил"). В некоторых вариантах реализации алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода (" $\text{C}_{1-6}$ алкил"). В некоторых вариантах реализации алкильная группа содержит от 1 до 5 атомов углерода (" $\text{C}_{1-5}$ алкил"). В некоторых вариантах реализации алкильная группа содержит от 1 до 4 атомов углерода (" $\text{C}_{1-4}$ алкил"). В некоторых вариантах реализации алкильная группа содержит от 1 до 3 атомов углерода (" $\text{C}_{1-3}$ алкил"). В некоторых вариантах реализации алкильная группа содержит от 1 до 2 атомов углерода (" $\text{C}_{1-2}$ алкил"). В некоторых вариантах реализации алкильная группа имеет 1 атом углерода (" $\text{C}_1$ алкил"). Примеры  $\text{C}_{1-6}$ алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, пентил, гексил и тому подобное.

Используемый в данном документе термин "алкенил" относится к радикалу углеводородной группы с прямой или разветвленной цепью, имеющему от 2 до 20 атомов углерода, одну или несколько двойных связей углерод-углерод (например, 1, 2, 3 или 4 углерод-углерод двойные связи) и, необязательно, одну или несколько тройных связей углерод-углерод (например, 1, 2, 3 или 4 тройные связи углерод-углерод) (" $\text{C}_{2-20}$ алкенил"). В некоторых вариантах реализации алкенил не содержит тройных связей. В некоторых вариантах реализации алкенильная группа содержит от 2 до 10 атомов углерода (" $\text{C}_{2-10}$  алкенил"). В некоторых вариантах реализации алкенильная группа содержит от 2 до 9 атомов углерода (" $\text{C}_{2-9}$ алкенил"). В некоторых вариантах реализации алкенильная группа содержит от 2 до 8 атомов углерода (" $\text{C}_{2-8}$ алкенил"). В некоторых вариантах реализации алкенильная группа содержит от 2 до 7 атомов углерода (" $\text{C}_{2-7}$ алкенил"). В некоторых вариантах реализации алкенильная группа содержит от 2 до 6 атомов углерода (" $\text{C}_{2-6}$ алкенил"). В некоторых вариантах реализации алкенильная группа содержит от 2 до 5 атомов углерода (" $\text{C}_{2-5}$ алкенил"). В некоторых вариантах реализации алкенильная группа содержит от 2 до 4 атомов углерода (" $\text{C}_{2-4}$ алкенил"). В некоторых вариантах реализации алкенильная группа содержит от 2 до 3 атомов углерода (" $\text{C}_{2-3}$ алкенил"). В некоторых вариантах реализации алкенильная группа имеет 2 атома углерода (" $\text{C}_2$ алкенил"). Одна или несколько двойных связей углерод-углерод могут быть внутренними (например, в 2-бутениле) или концевыми (например, в 1-бутениле). Примеры  $\text{C}_{2-4}$ алкенильных групп включают этенил ( $\text{C}_2$ ), 1-пропенил ( $\text{C}_3$ ), 2-пропенил ( $\text{C}_3$ ), 1-бутенил ( $\text{C}_4$ ), 2-бутенил ( $\text{C}_4$ ), бутадиенил ( $\text{C}_4$ ) и тому подобное. Примеры  $\text{C}_{2-6}$ алкенильных групп включают вышеупомянутые  $\text{C}_{2-4}$ алкенильные группы, а также пентенил ( $\text{C}_5$ ), пентадиенил ( $\text{C}_5$ ), гексенил ( $\text{C}_6$ ) и тому подобное. Дополнительные примеры алкенила включают гептенил ( $\text{C}_7$ ), октенил ( $\text{C}_8$ ), октатриенил ( $\text{C}_8$ ) и тому подобное.

Используемый в данном документе термин "алкинил" относится к радикалу углеводородной группы с прямой или разветвленной цепью, имеющему от 2 до 20 атомов углерода, одну или несколько тройных связей углерод-углерод (например, 1, 2, 3 или 4 углерод-углерод тройные связи) и, необязательно, одну или несколько двойных углерод-углеродных связей (например, 1, 2, 3 или 4 двойные углерод-

углеродные связи) ("C<sub>2,20</sub>алкинил"). В некоторых вариантах реализации алкинил не содержит двойных связей. В некоторых вариантах реализации алкинильная группа содержит от 2 до 10 атомов углерода ("C<sub>2,10</sub>алкинил"). В некоторых вариантах реализации алкинильная группа содержит от 2 до 9 атомов углерода ("C<sub>2,9</sub>алкинил"). В некоторых вариантах реализации алкинильная группа содержит от 2 до 8 атомов углерода ("C<sub>2,8</sub>алкинил"). В некоторых вариантах реализации алкинильная группа содержит от 2 до 7 атомов углерода ("C<sub>2,7</sub>алкинил"). В некоторых вариантах реализации алкинильная группа содержит от 2 до 6 атомов углерода ("C<sub>2,6</sub>алкинил"). В некоторых вариантах реализации алкинильная группа содержит от 2 до 5 атомов углерода ("C<sub>2,5</sub>алкинил"). В некоторых вариантах реализации алкинильная группа содержит от 2 до 4 атомов углерода ("C<sub>2,4</sub>алкинил"). В некоторых вариантах реализации алкинильная группа содержит от 2 до 3 атомов углерода ("C<sub>2,3</sub>алкинил"). В некоторых вариантах реализации алкинильная группа имеет 2 атома углерода ("C<sub>2</sub>алкинил"). Одна или несколько тройных связей углерод-углерод могут быть внутренними (например, в 2-бутиниле) или концевыми (например, в 1-бутиниле). Примеры C<sub>2,4</sub>алкинильных групп включают, без ограничения, этинил (C<sub>2</sub>), 1-пропинил (C<sub>3</sub>), 2-пропинил (C<sub>3</sub>), 1-бутинил (C<sub>4</sub>), 2-бутинил (C<sub>4</sub>) и тому подобное. Примеры C<sub>2,6</sub>алкенильных групп включают вышеупомянутые C<sub>2,4</sub>алкинильные группы, а также пентинил (C<sub>5</sub>), гексинил (C<sub>6</sub>) и тому подобное. Дополнительные примеры алкинила включают гептинил (C<sub>7</sub>), октинил (C<sub>8</sub>) и тому подобное.

Используемые в данном документе термины "алкилен", "алкенилен" и "алкинилен" относятся к двухвалентному радикалу алкильной, алкенильной и алкинильной группы соответственно. Когда диапазон или количество атомов углерода предоставлен для конкретной "алкиленовой", "алкениленовой" или "алкиниленовой" группы, следует понимать, что диапазон или количество относится к диапазону или количеству атомов углерода в линейной двухвалентной углеродной цепи. Группы "алкилен", "алкенилен" и "алкинилен" могут быть замещены или не замещены одним или несколькими заместителями, как описано в данном документе.

В данном контексте "арил" относится к радикалу моноциклической или полициклической (например, бициклической или трициклической) ароматической кольцевой системы 4n+2 (например, имеющей 6, 10 или 14 π электронов, общих в циклическом массиве), имеющей 6-14 атомов углерода в кольце и ноль гетероатомов в ароматической кольцевой системе ("C<sub>6-14</sub>арил"). В некоторых вариантах реализации арильная группа имеет шесть атомов углерода в кольце ("C<sub>6</sub>арил"; например, фенил). В некоторых вариантах реализации арильная группа имеет десять кольцевых атомов углерода ("C<sub>10</sub>арил"; например, нафтил, такой как 1-нафтил и 2-нафтил). В некоторых вариантах реализации арильная группа имеет четырнадцать кольцевых атомов углерода ("C<sub>14</sub>арил"; например, антрацил). "Арил" также включает кольцевые системы, в которых арильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или несколькими карбоциклическими или гетероциклическими группами, в которых радикал или точка присоединения находится на арильном кольце, и в таких случаях количество атомов углерода продолжается для обозначения числа атомов углерода в арильной кольцевой системе. Типичные арильные группы включают, но не ограничиваются ими, группы, производные от ацантрилена, аценафтилена, ацефенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, коронена, флуорантена, флуорена, гексацена, гексафена, гексалена, ас-индацена, s-индацена, индана, индена, нафталина, октацена, октафена, окталена, овалена, пента-2,4-диена, пентацена, пенталена, пентафена, перилена, феналена, фенантрена, пицена, плеядена, пирена, пирантрена, рубицена, трифенилена и тринафталина. В частности, арильные группы включают фенил, нафтил, инденил и тетрагидронафтил.

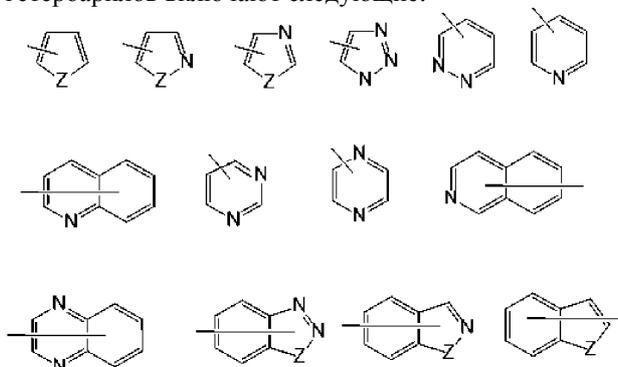
В данном контексте "гетероарил" относится к радикалу 5-10-членной моноциклической или бициклической 4n+2 ароматической кольцевой системы (например, имеющей 6 или 10 электронов, общих в циклическом массиве), имеющей кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатомов представленных в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы ("5-10-членный гетероарил"). В гетероарильных группах, которые содержат один или несколько атомов азота, точкой присоединения может быть атом углерода или азота, если позволяет валентность. Гетероарилбициклические кольцевые системы могут включать один или несколько гетероатомов в одном или обоих кольцах. "Гетероарил" включает кольцевые системы, в которых гетероарильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или несколькими карбоциклическими или гетероциклическими группами, где точка присоединения находится на гетероарильном кольце, и в таких случаях количество членов кольца продолжает обозначать группу число членов кольца в гетероарильной кольцевой системе. "Гетероарил" также включает кольцевые системы, в которых гетероарильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или несколькими арильными группами, где точка присоединения находится либо на арильном, либо гетероарильном кольце, и в таких случаях количество членов кольца обозначает группу число членов кольца в конденсированной (арил/гетероарильной) кольцевой системе. Бициклические гетероарильные группы, в которых одно кольцо не содержит гетероатома (например, индолила, хинолинила, карбазолила и т.п.), точка присоединения может находиться на любом кольце, то есть на кольце, содержащем гетероатом (например, 2-индолил), или кольце, не содержащем гетероатом (например, 5-индолил).

В некоторых вариантах реализации гетероарильная группа представляет собой 5-10-членную ароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатомов,

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

Приводимые примеры 5-членных гетероарильных групп, содержащих один гетероатом, включают, без ограничения, пирролил, фуранил и тиофенил. Приводимые примеры 5-членных гетероарильных групп, содержащих два гетероатома, включают, без ограничения, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил и изотиазолил. Приводимые примеры 5-членных гетероарильных групп, содержащих три гетероатома, включают, без ограничения, триазолил, оксадиазолил и тиадиазолил. Приводимые примеры 5-членных гетероарильных групп, содержащих четыре гетероатома, включают, без ограничения, тетразолил. Приводимые примеры 6-членных гетероарильных групп, содержащих один гетероатом, включают, без ограничения, пиридинил. Приводимые примеры 6-членные гетероарильные группы, содержащих два гетероатома, включают, без ограничения, пиридазинил, пиримидинил и пиазинил. Приводимые примеры 6-членных гетероарильных групп, содержащих три или четыре гетероатома, включают, без ограничения, триазинил и тетразинил, соответственно. Приводимые примеры 7-членных гетероарильных групп, содержащих один гетероатом, включают, без ограничения, азапинил, оксепинил и тиепинил. Приводимые 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. Приводимые примеры 6,6-бициклических гетероарильных групп включают, без ограничения, нафтиридинил, птеридинил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиноксалинил, фталазинил и хиназолинил.

Примеры типичных гетероариллов включают следующие:



где каждый Z выбран из карбонила, N, NR<sup>65</sup>, O и S; и R<sup>65</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-8</sub>алкил, C<sub>3-10</sub>карбоциклил, 4-10-членный гетероциклил, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил и 5-10-членный гетероарил.

Используемый в данном документе термин "карбоциклил" или "карбоциклический" относится к радикалу неароматической циклической углеводородной группы, имеющей от 3 до 10 атомов углерода в кольце ("C<sub>3-10</sub>карбоциклил") и не имеющей гетероатомов в неароматической кольцевой системе. В некоторых вариантах реализации карбоцикцильная группа имеет от 3 до 8 атомов углерода в кольце ("C<sub>3-8</sub>карбоциклил"). В некоторых вариантах реализации карбоцикцильная группа имеет от 3 до 7 атомов углерода в кольце ("C<sub>3-7</sub>карбоциклил"). В некоторых вариантах реализации карбоцикцильная группа имеет от 3 до 6 атомов углерода в кольце ("C<sub>3-6</sub>карбоциклил"). В некоторых вариантах реализации карбоцикцильная группа имеет от 5 до 10 атомов углерода в кольце ("C<sub>5-10</sub>карбоциклил"). Приводимые примеры C<sub>3-6</sub>карбоцикцильных групп включают, без ограничения, циклопропил (C<sub>3</sub>), циклобутил (C<sub>4</sub>) циклобутенил (C<sub>4</sub>) циклопентил (C<sub>5</sub>), циклопентенил (C<sub>5</sub>), циклогексил (C<sub>6</sub>), циклогексенил (C<sub>6</sub>), циклогексаденил (C<sub>6</sub>) и тому подобное. Приводимые примеры C<sub>3-8</sub>карбоцикцильных групп включают, без ограничения, вышеупомянутые C<sub>3-6</sub>карбоцикцильные группы, а также циклогептил (C<sub>7</sub>), циклогептенил (C<sub>7</sub>), циклогептаденил (C<sub>7</sub>), циклогептатриенил (C<sub>7</sub>), циклооктил (C<sub>8</sub>), циклооктенил (C<sub>8</sub>), бицикло[2.2.1]гептанил (C<sub>7</sub>), бицикло[2.2.2]октанил (C<sub>8</sub>) и тому подобное. Приводимые примеры C<sub>3-10</sub>карбоцикцильных групп включают, без ограничения, вышеупомянутые C<sub>3-8</sub>карбоцикцильные группы, а также циклононил (C<sub>9</sub>), циклононил (C<sub>9</sub>), циклодецил (C<sub>10</sub>), циклодеценил (C<sub>10</sub>), октагидро-1H-инденил (C<sub>9</sub>), декагидронафталинил

(C<sub>10</sub>), спиро[4.5]деканил (C<sub>10</sub>) и тому подобное. Как показывают приведенные выше примеры, в некоторых вариантах реализации карбоциклическая группа является либо моноциклической ("моноциклический карбоциклил"), либо содержит конденсированную, мостиковую или спиро-кольцевую систему, такую как бициклическая система ("бициклический карбоциклил"), и может быть насыщенной или может быть частично ненасыщенной.

"Карбоциклил" также включает кольцевые системы, в которых карбоциклическое кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или несколькими арильными или гетероарильными группами, где точка присоединения находится на карбоциклическом кольце, и в таких случаях количество атомов углерода продолжает обозначать число атомов углерода в карбоциклической кольцевой системе.

Термин "циклоалкил" относится к одновалентной насыщенной циклической, бициклической или мостиковой циклической (например, адамантильной) углеводородной группе из 3-12, 3-8, 4-8 или 4-6 атомов углерода, упоминаемой в данном документе, например, как "C<sub>1-4</sub>циклоалкил", полученный из циклоалкана. Приводимые примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклогексаны, циклопентаны, циклобутаны и циклопропаны.

Используемые в данном документе термины "C<sub>3-6</sub>моноциклический циклоалкил" или "моноциклический C<sub>3-6</sub>циклоалкил" относятся к 3-7-членной моноциклической углеводородной кольцевой системе, которая является насыщенной. 3-7-членные моноциклические циклоалкильные группы включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Если указано, что они необязательно замещены или замещены, заместители в циклоалкиле (например, в случае необязательно замещенного циклоалкила) могут присутствовать в любом замещаемом положении и включают, например, положение, к которому присоединена циклоалкильная группа.

Используемый в данном документе термин "гетероциклил" или "гетероциклический" относится к радикалу 3-10-членной неароматической кольцевой системы, имеющей кольцевые атомы углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, серы, бора, фосфора и кремния ("3-10-членный гетероциклил"). В гетероциклических группах, которые содержат один или несколько атомов азота, точкой присоединения может быть атом углерода или азота, если позволяет валентность. Гетероциклическая группа может быть либо моноциклической ("моноциклический гетероциклил"), либо конденсированной, мостиковой или спирокольцевой системой, такой как бициклическая система ("бициклический гетероциклил"), и может быть насыщенной или может быть частично ненасыщенной. Гетероциклические бициклические кольцевые системы могут включать один или несколько гетероатомов в одном или обоих кольцах. "Гетероциклил" также включает кольцевые системы, в которых гетероциклическое кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или несколькими карбоциклическими группами, где точка присоединения находится либо на карбоциклическом или гетероциклическом кольце, либо в кольцевых системах, где гетероциклическое кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или несколькими арильными или гетероарильными группами, где точка присоединения находится на гетероциклическом кольце, и в таких случаях количество членов кольца продолжает обозначать количество членов кольца в гетероциклической кольцевой системе. Термины "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероциклическое кольцо", "гетероциклическая группа", "гетероциклический фрагмент" и "гетероциклический радикал" могут использоваться взаимозаменяемо.

В некоторых вариантах реализации гетероциклическая группа представляет собой 4-7-членную неароматическую кольцевую систему, содержащую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатомов, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы ("4-7-членный гетероциклил"). В некоторых вариантах реализации гетероциклическая группа представляет собой 5-10-членную неароматическую кольцевую систему, содержащую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатомов, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, серы, бора, фосфора и кремния ("5-10-членный гетероциклил"). В некоторых вариантах реализации гетероциклическая группа представляет собой 5-8-членную неароматическую кольцевую систему, содержащую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатомов, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы ("5-8-членный гетероциклил"). В некоторых вариантах реализации гетероциклическая группа представляет собой 5-6-членную неароматическую кольцевую систему, содержащую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатомов, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы ("5-6-членный гетероциклил"). В некоторых вариантах реализации 5-6-членный гетероциклил имеет 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах реализации 5-6-членный гетероциклил имеет 1-2 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах реализации 5-6-членный гетероциклил имеет один кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы.

Приводимые примеры 3-членных гетероциклических групп, содержащих один гетероатом, включают, без ограничения, азиридилил, оксиранил, тиоренил. Приводимые примеры 4-членных гетероциклических групп, содержащих один гетероатом, включают, без ограничения, азетидинил, оксетанил и тиетанил. Приводимые примеры 5-членных гетероциклических групп, содержащих один гетероатом, включают, без ограничения, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидроотиофенил, дигидроотиофенил, пирролидинил, дигидропирролил и пирролил-2,5-дион. Приводимые примеры 5-членных гетероцик-

лильных групп, содержащих два гетероатома, включают, без ограничения, диоксоланил, оксасульфуранил, дисульфуранил и оксазолидин-2-он. Приводимые примеры 5-членных гетероциклических групп, содержащих три гетероатома, включают, без ограничения, триазолинил, оксадиазолинил и тиadiaзолинил. Приводимые примеры 6-членных гетероциклических групп, содержащих один гетероатом, включают, без ограничения, пиперидинил, тетрагидропиранил, дигидропиридинил и тианил. Приводимые примеры 6-членных гетероциклических групп, содержащих два гетероатома, включают, без ограничения, пиперазинил, морфолинил, дитианил, диоксанил. Приводимые примеры 6-членных гетероциклических групп, содержащих два гетероатома, включают, без ограничения, триазинанил. Приводимые примеры 7-членных гетероциклических групп, содержащих один гетероатом, включают, без ограничения, азепанил, оксепанил и тиепанил.

Приводимые примеры 8-членных гетероциклических групп, содержащих один гетероатом, включают, без ограничения, азоканил, оксеканил и тиоканил. Приводимые примеры 5-членных гетероциклических групп, конденсированных с 6-арильным кольцом (также называемого здесь 5,6-бициклическим гетероциклическим кольцом), включают, без ограничения, индолинил, изоиндолинил, дигидробензофуранил, дигидробензотиенил, бензоксазолинонил и тому подобное. Приводимые примеры 6-членных гетероциклических групп, конденсированных с арильным кольцом (также называемое в данном документе 6,6-бициклическим гетероциклическим кольцом), включают, без ограничения, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и тому подобное.

Примеры насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, без ограничения, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиридинонил, пирролидонил, пиперидинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, морфолинил, дигидрофуранил, дигидропиранил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, дигидропиримидинил, оксетанил, азетидинил и тетрагидропиримидинил. Если указано, что они необязательно замещены или замещены, заместители в гетероциклиле (например, в случае необязательно замещенного гетероциклила) могут присутствовать в любом замещаемом положении и включают, например, положение, к которому присоединена гетероциклическая группа.

"Гетеро", когда используется для описания соединения или группы, присутствующей в соединении, означает, что один или несколько атомов углерода в соединении или группе были заменены гетероатомом азота, кислорода или серы. Гетеро может применяться к любой из гидрокарбильных групп, описанных выше, такой как алкил, например гетероалкил; карбоциклил, например гетероциклил; арил, например, гетероарил; и т.п., содержащие от 1 до 5, в частности от 1 до 3 гетероатомов.

Используемый в данном документе термин "циано" относится к -CN.

Термины "галоген" и "галоген" в контексте данного описания относятся к атому, выбранному из фтора (фтор, -F), хлора (хлор, -Cl), брома (бром, -Br) и йода (йод, -I). В некоторых вариантах реализации галоген представляет собой фтор или хлор.

Используемый в данном документе термин "алкокси" относится к алкильной группе, которая присоединена к другому фрагменту через атом кислорода (-O (алкил)). Неограничивающие примеры включают, например, метокси, этокси, пропокси и бутокси.

"Галогеналкокси" представляет собой галогеналкильную группу, которая присоединена к другому фрагменту через атом кислорода, такую как, например, но не ограничиваясь этим, -OCHCF<sub>2</sub> или -OCF<sub>3</sub>.

Термин "галогеналкил" включает моно, поли и пергалогеналкильные группы замещенные одним или несколькими атомами галогена где галогены независимо выбраны из фтора, хлора, брома и йода. Для группы C<sub>1-4</sub>галогеналкил-O-C<sub>1-4</sub>алкил точка присоединения происходит на алкильном фрагменте, который галогенирован.

Используемый в данном документе термин "нитро" относится к -NO<sub>2</sub>.

Используемый в данном документе термин "оксо" относится к -C=O.

В общем, термин "замещенный", независимо от того, предшествует ли ему термин "необязательно" или нет, означает, что по меньшей мере один водород, присутствующий в группе (например, атом углерода или азота), заменен допустимым заместителем, например заместителем, который после замещения приводит к стабильному соединению, например соединению, которое не претерпевает самопроизвольных превращений, таких как перегруппировка, циклизация, элиминирование или другие реакции. Если не указано иное, "замещенная" группа имеет заместитель в одном или нескольких замещаемых положениях группы, и когда более чем одно положение в любой данной структуре замещено, заместитель является одинаковым или различным в каждом положении.

Атомы азота могут быть замещенными или незамещенными, если позволяет валентность, и включать первичные, вторичные, третичные и четвертичные атомы азота. Приводимые примеры заместителей атома азота включают, но не ограничиваются ими, водород, -OH, -OR<sup>aa</sup>, -N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -C(=O)R<sup>aa</sup>, -C(=O)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>cc</sup>)OR<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>cc</sup>)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>cc</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>cc</sup>, -SOR<sup>aa</sup>, -C(=S)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)SR<sup>cc</sup>, -C(=S)SR<sup>cc</sup>, -P(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)(NR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, C<sub>1-10</sub>алкил, C<sub>1-10</sub>пергалогеналкил, C<sub>2-10</sub>алкенил, C<sub>2-10</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>карбоциклил, 3-14-членный гетероциклил, C<sub>6-14</sub>-арил и 5-14-членный гетероарил или две R<sup>cc</sup> группы, присоединенные к атому азота, соединяются с образованием 3-14-членного гетероциклического или 5-14-членного гетероа-

рильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикллил, гетероцикллил, арил и гетероарил независимо замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R<sup>dd</sup> группами и где R<sup>aa</sup>, R<sup>bb</sup>, R<sup>cc</sup> и R<sup>dd</sup> имеют указанные выше значения.

Эти и другие приводимые примеры заместителей описаны более подробно в подробном описании, примерах и формуле изобретения. Изобретение не предназначено для ограничения каким-либо образом приведенным выше приводимым списком заместителей.

Другие определения.

Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к нетоксичному носителю, адьюванту или несущей среде, который не нарушает фармакологическую активность соединения, с которым он составлен. Фармацевтически приемлемые носители, адьюванты или несущие среды, которые могут использоваться в описанных в данном документе композициях, включают, но не ограничиваются ими, иониты, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминасульфат, гидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и ланолин.

Используемый здесь термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к тем солям, которые в рамках разумного медицинского заключения подходят для использования в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому подобного, и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. 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 нетоксичных кислотно-аддитивных солей являются соли аминокислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с помощью других методов, используемых в данной области, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипатные, альгинатные, аскорбатные, аспартатные, бензолсульфонатные, бензоатные, бисульфатные, боратные, бутиратные, камфоратные, камфорсульфонатные, цитратные, циклопентанпропионатные, диглюкокатные, додецилсульфатные, этансульфонатные, формиатные, фумаратные, глюкогептонатные, глицерофосфатные, глюконатные, гемисульфатные, гептаноатные, гексаноатные, гидроиодидные, 2-гидроксиэтансульфонатные, лактобионатные, лактатные, лауратные, лаурилсульфатные, малатные, малеиновые, малонатные, метансульфонатные, 2-нафталинсульфонатные, никотинатные, нитратные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, 3-фенилпропионатные, фосфатные, пикратные, пивалатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, п-толуолсульфонатные, ундеканатные, валератные соли и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и N<sup>+</sup>(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>4</sub>. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и тому подобное. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, при необходимости, нетоксичные соли, образованные катионами аммония, четвертичного аммония и аминов, с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

В контексте данного описания термин "субъект", которому предполагается введение, включает, но не ограничивается ими, людей (т.е. мужчин или женщин любой возрастной группы, например педиатрического субъекта (например, младенца, ребенка, подростка) или взрослого субъекта (например, молодой взрослый, взрослый среднего возраста или пожилой взрослый)) и/или животное, не являющееся человеком, например, млекопитающее, такое как приматы (например, макаки *сynomolgus*, макаки-резус), крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, грызуны, кошки и/или собаки. В некоторых вариантах реализации субъектом является человек. В некоторых вариантах реализации субъект не является человеком. Термины "человек", "пациент" и "субъект" используются в данном документе взаимозаменяемо.

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

Используемые в данном документе и если не указано иное, термины "лечить", "лечить" и "лечение" подразумевают действие, которое происходит, когда субъект страдает от указанного заболевания, расстройства или состояния, которое снижает тяжесть заболевания, расстройства, или состояния, или замедляет или замедляет прогрессирование заболевания, расстройства или состояния ("терапевтическое лечение"), а также предполагает действие, которое происходит до того, как субъект начинает страдать от указанного заболевания, расстройства или состояния ("профилактическое лечение").

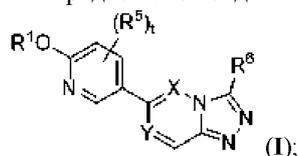
Используемый в данном документе термин "эффективное количество" соединения относится к ко-

личеству, достаточному для того, чтобы вызвать желаемый биологический ответ. Специалистам в данной области будет понятно, что эффективное количество соединения по данному изобретению может варьироваться в зависимости от таких факторов, как желаемая биологическая конечная точка, фармакокинетика соединения, заболевание, которое лечат, способ введения, возраст, здоровье и состояние объекта. Эффективное количество включает терапевтическое и профилактическое лечение.

В данном контексте, если не указано иное, "терапевтически эффективное количество" соединения представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтического эффекта при лечении заболевания, расстройства или состояния, или для отсрочки или минимизации одного или нескольких симптомов, связанных с болезнью, расстройством или состоянием. Терапевтически эффективное количество соединения означает количество терапевтического средства, отдельно или в комбинации с другими методами лечения, которое обеспечивает терапевтический эффект при лечении заболевания, расстройства или состояния. Термин "терапевтически эффективное количество" может включать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или устраняет симптомы или причины заболевания или состояния или увеличивает терапевтическую эффективность другого терапевтического средства.

Соединения.

В одном аспекте данного изобретения предложено соединение, имеющее формулу I



или его фармацевтически приемлемая соль, где

X и Y, каждый независимо, представляют собой CR<sup>d</sup> или N;

R<sup>1</sup> представляет собой , моноциклический C<sub>3-6</sub>циклоалкил или 4-7-членный моноциклический гетероцикл, где указанные циклоалкил и гетероцикл необязательно замещены одним или более R<sup>a</sup>;

R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>галогеналкил, фенил или моноциклический C<sub>3-6</sub>циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R<sup>b</sup>;

R<sup>3</sup> представляет собой водород, C<sub>1-4</sub>алкил или C<sub>1-4</sub>галогеналкил;

R<sup>4</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

R<sup>5</sup> представляет собой галоген;

R<sup>6</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил или C<sub>1-4</sub>галогеналкил, где указанный C<sub>1-4</sub>алкил или C<sub>1-4</sub>галогеналкил, каждый, замещен OR<sup>c</sup>;

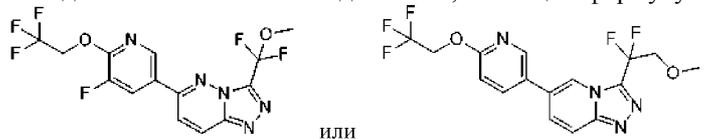
t равно 0, 1 или 2;

R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup>, каждый независимо, выбраны из галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>алкокси и C<sub>1-4</sub>галогеналкокси,

R<sup>c</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил, необязательно замещенный C<sub>3-6</sub>циклоалкилом, или C<sub>1-4</sub>алкокси, или C<sub>3-6</sub>циклоалкилом; и

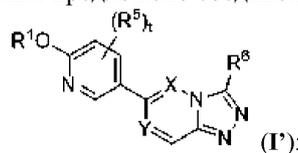
R<sup>d</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

при условии, что соединение не является соединением, имеющим формулу



или его фармацевтически приемлемой солью.

В одном аспекте данного изобретения предложено соединение, имеющее формулу I'



или его фармацевтически приемлемая соль, где

X и Y, каждый независимо, представляют собой CR<sup>d</sup> или N;

R<sup>1</sup> представляет собой , моноциклический C<sub>3-6</sub>циклоалкил или 4-7-членный моноциклический гетероцикл, где указанные циклоалкил и гетероцикл необязательно замещены одним или более R<sup>a</sup>;

R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>галогеналкил, фенил или моноциклический C<sub>3-6</sub>циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R<sup>b</sup>;

$R^3$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{1-4}$ галогеналкил;

$R^4$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

$R^5$  представляет собой галоген;

$R^6$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{1-4}$ галогеналкил, где указанный  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{1-4}$ галогеналкил, каждый, замещен  $OR^c$ ;

$t$  равно 0, 1 или 2;

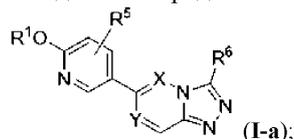
$R^a$  и  $R^b$ , каждый независимо, выбраны из галогена,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ алкокси и  $C_{1-4}$ галогеналкокси,

$R^c$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный  $C_{3-6}$ циклоалкилом, или  $C_{1-4}$ алкокси, или  $C_{3-6}$ циклоалкилом; и

$R^d$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

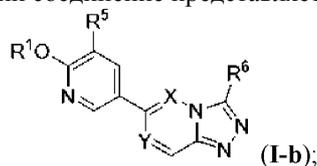
или его фармацевтически приемлемую соль,

В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой соединение формулы I-a



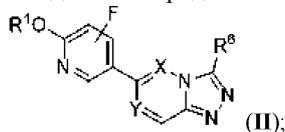
или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные соответствуют определениям в данном документе.

В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой соединение формулы I-b



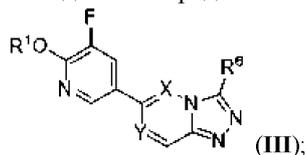
или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные соответствуют определениям в данном документе.

В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой соединение формулы II



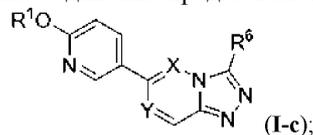
или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные соответствуют определениям в данном документе.

В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой соединение формулы III



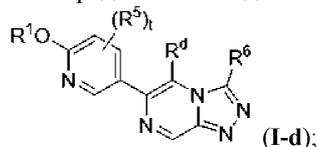
или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные соответствуют определениям в данном документе.

В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой соединение формулы I-c



или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные соответствуют определениям в данном документе.

В другом аспекте в данном раскрытии предложено соединение, имеющее формулу I-d



или его фармацевтически приемлемая соль, где



$R^1$  представляет собой  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , моноциклический  $C_{3-6}$ циклоалкил или 4-7-членный моноциклический гетероцикл, где указанные циклоалкил и гетероцикл необязательно замещены одним или более

R<sup>a</sup>;

R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>галогеналкил, фенил или моноциклический C<sub>3-6</sub>циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R<sup>b</sup>;

R<sup>3</sup> представляет собой водород, C<sub>1-4</sub>алкил или C<sub>1-4</sub>галогеналкил;

R<sup>4</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

R<sup>5</sup> представляет собой галоген;

R<sup>6</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил или C<sub>1-4</sub>галогеналкил, где указанный C<sub>1-4</sub>алкил или C<sub>1-4</sub>галогеналкил, каждый, замещен OR<sup>c</sup>;

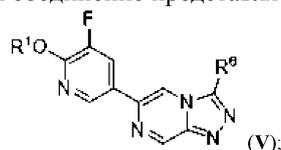
t равно 0, 1 или 2;

R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup>, каждый независимо, выбраны из галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>алкокси и C<sub>1-4</sub>галогеналкокси,

R<sup>c</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил, необязательно замещенный C<sub>3-6</sub>циклоалкилом, или C<sub>1-4</sub>алкокси, или C<sub>3-6</sub>циклоалкилом; и

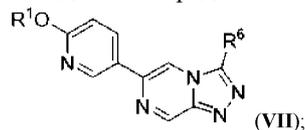
R<sup>d</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил.

В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой соединение формулы V



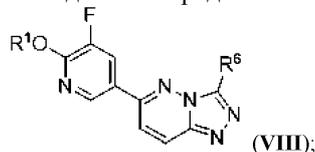
или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные соответствуют определениям в данном документе.

В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой соединение формулы VII



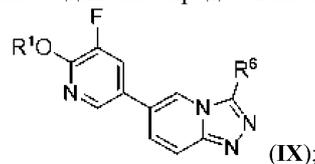
или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные соответствуют определениям в данном документе.

В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой соединение формулы VIII

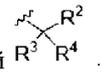


или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные соответствуют определениям в данном документе.

В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой соединение формулы VIII



или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные соответствуют определениям в данном документе.

В некоторых вариантах реализации R<sup>1</sup> представляет собой 

В некоторых вариантах реализации R<sup>1</sup> представляет собой циклобутил, необязательно замещенный одним или несколькими R<sup>a</sup>.

В некоторых вариантах реализации R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>галогеналкил. В некоторых вариантах реализации R<sup>2</sup> представляет собой фенил.

В некоторых вариантах реализации R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил и R<sup>4</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил. В некоторых вариантах реализации R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, каждый, представляют собой каждый C<sub>1-4</sub>алкил. В некоторых вариантах реализации R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, каждый, представляют собой метил. В некоторых вариантах реализации R<sup>3</sup> представляет собой метил и R<sup>4</sup> представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, каждый, представляют собой водород.

В некоторых вариантах реализации R<sup>6</sup> представляет собой -CF<sub>2</sub>-OR<sup>c</sup>.

В некоторых вариантах реализации R<sup>c</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил, необязательно замещенный циклопропиллом. В некоторых вариантах реализации R<sup>c</sup> представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах реализации R<sup>6</sup> представляет собой C(F<sub>2</sub>)OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(F<sub>2</sub>)OCH<sub>3</sub>, -C(F<sub>2</sub>)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(F<sub>2</sub>)OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, или -C(F<sub>2</sub>)OCH<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>.

В некоторых вариантах реализации  $R^6$  представляет собой  $-\text{CH}_2-\text{OR}^c$ .

В некоторых вариантах реализации  $R^c$  представляет собой  $\text{C}_{1-4}$ алкил.

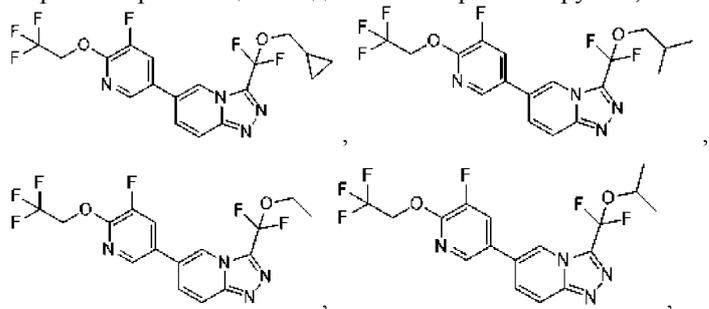
В некоторых вариантах реализации  $R^6$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , или  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ .

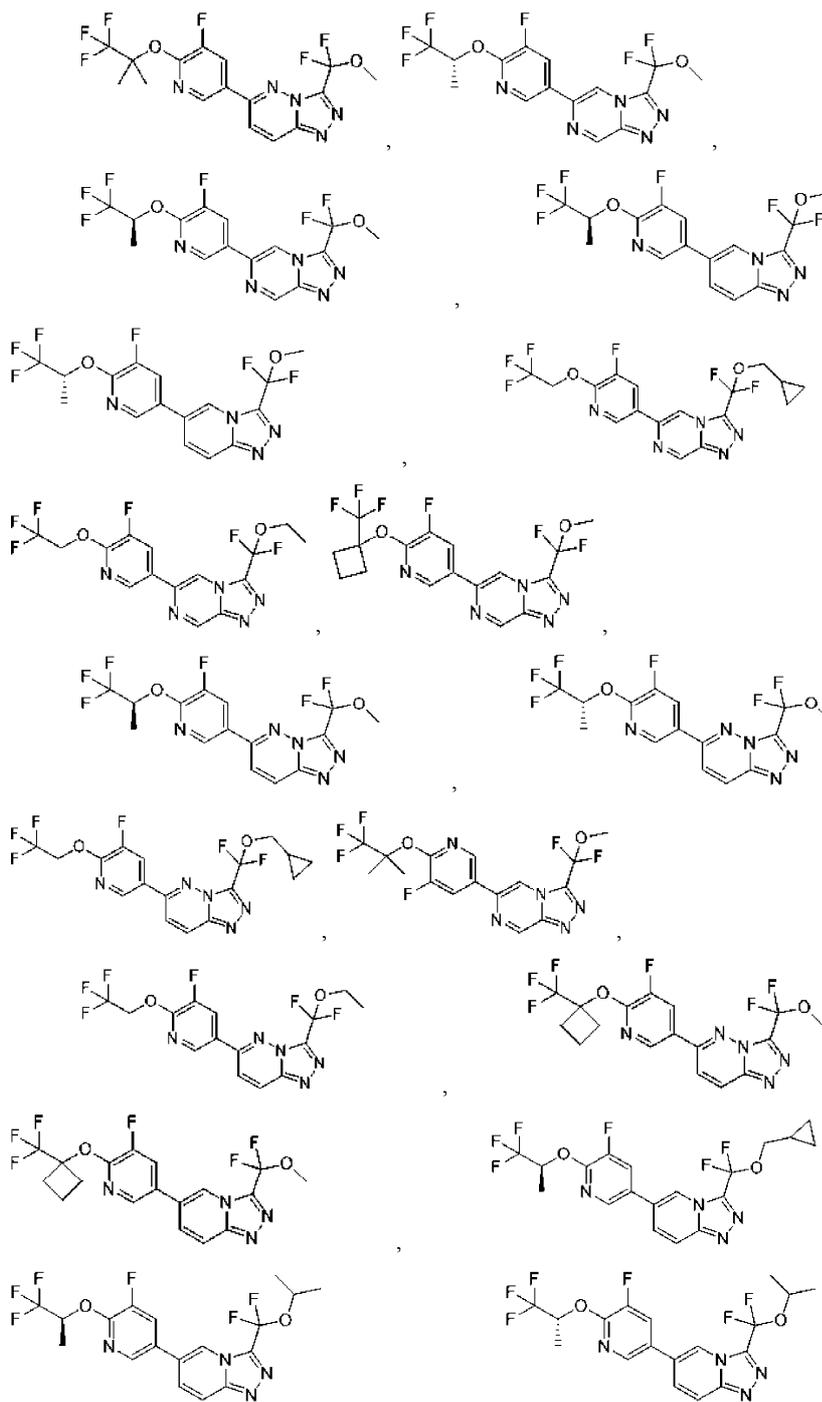
В некоторых вариантах реализации  $R^a$  представляет собой  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкил. В некоторых вариантах реализации  $R^a$  представляет собой  $\text{CF}_3$ . В некоторых вариантах реализации  $R^a$  представляет собой фтор.

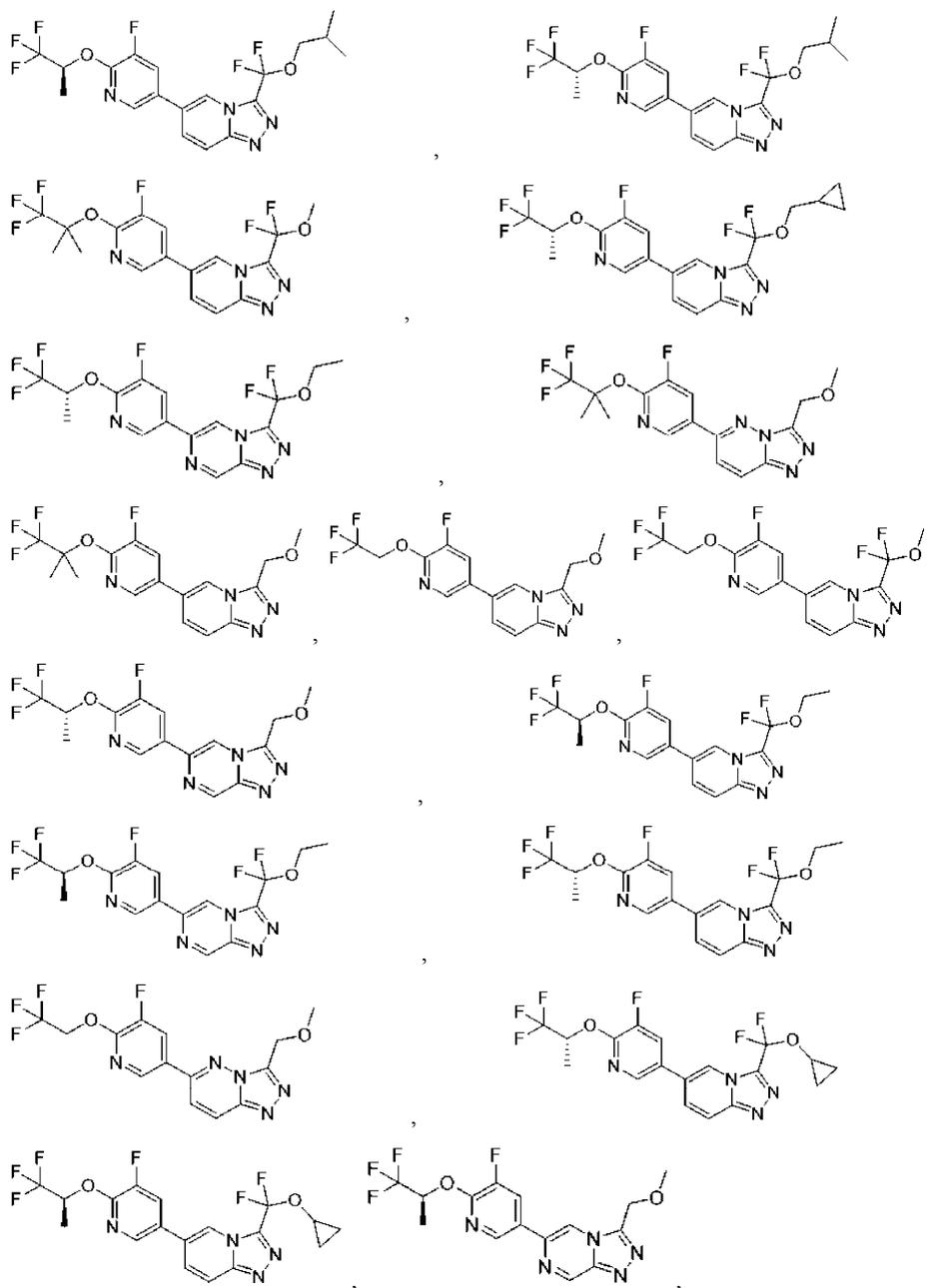
В некоторых вариантах реализации  $t$  равно 1. В некоторых вариантах реализации  $t$  равно 0.

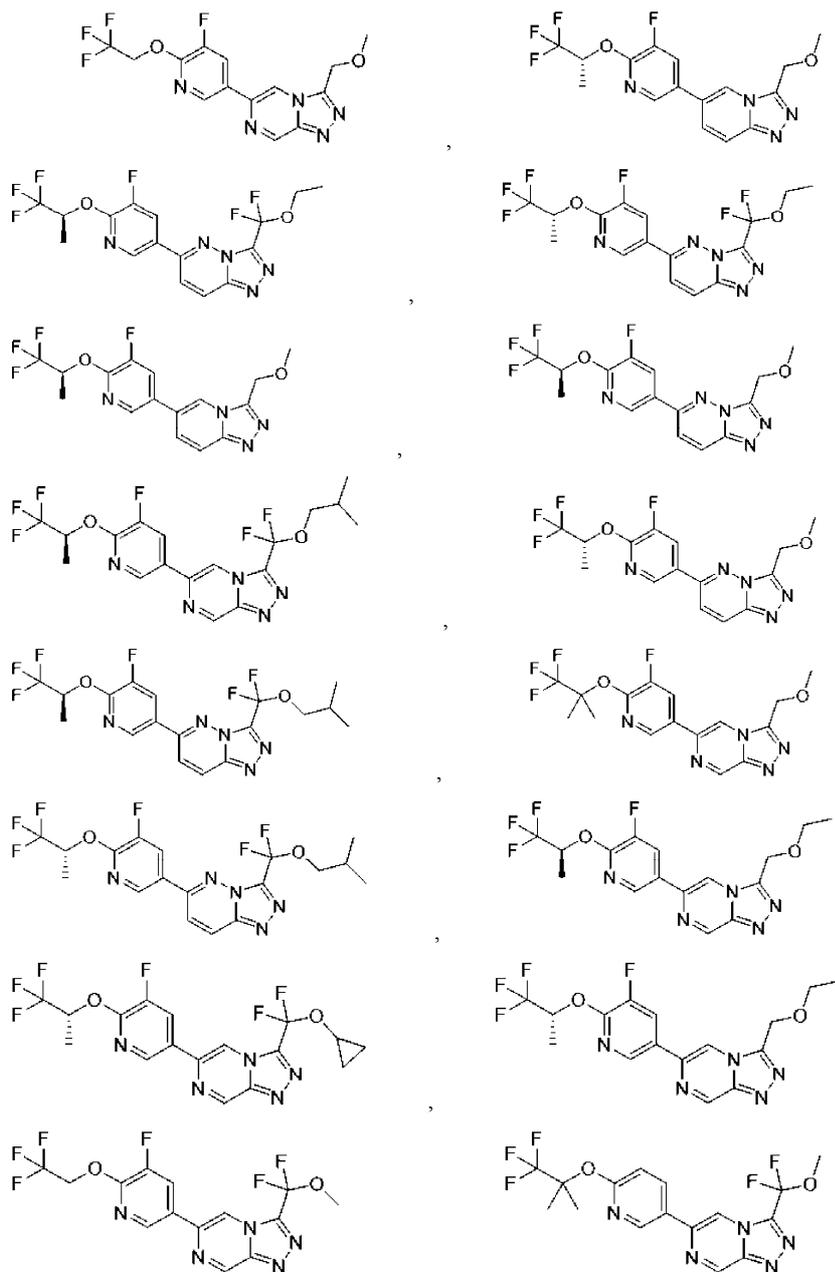
В некоторых вариантах реализации  $R^d$  представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации  $R^d$  представляет собой водород.

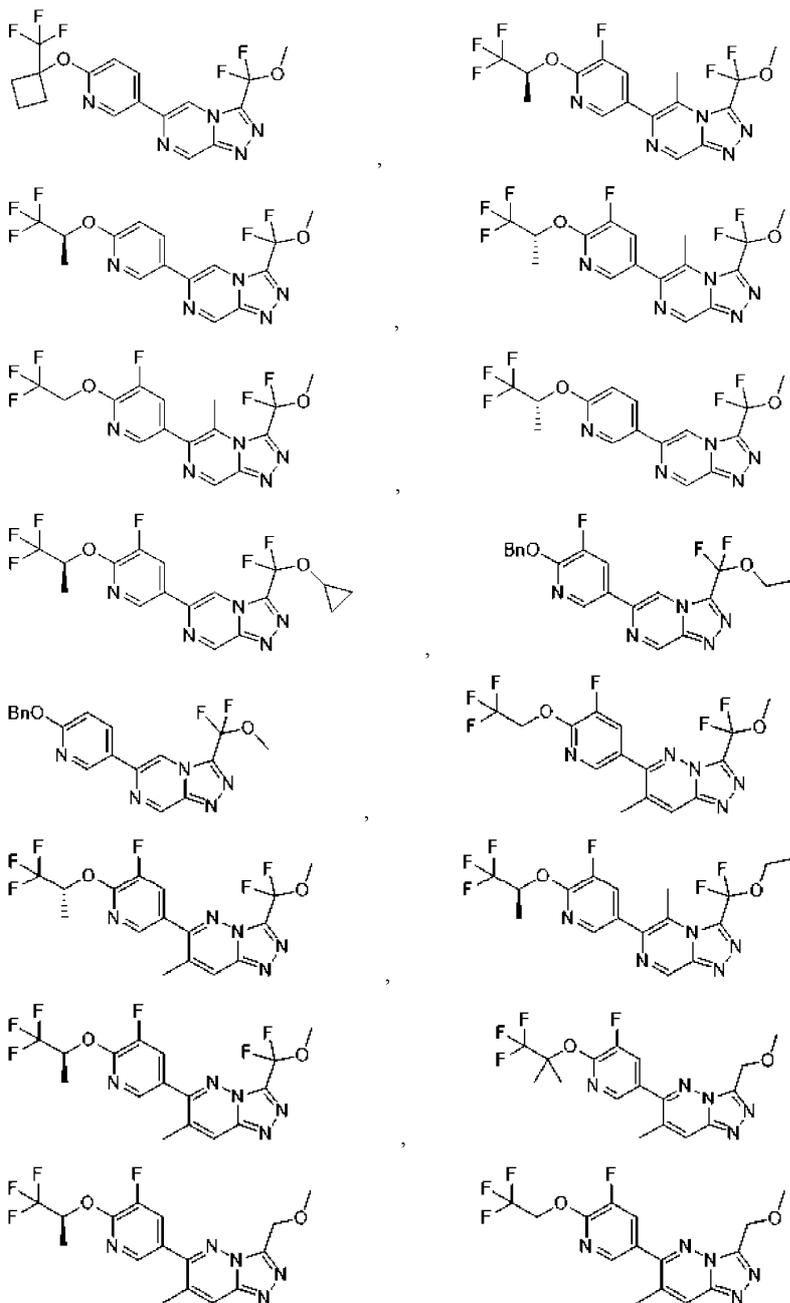
В некоторых вариантах реализации соединения выбрано из группы, состоящей из

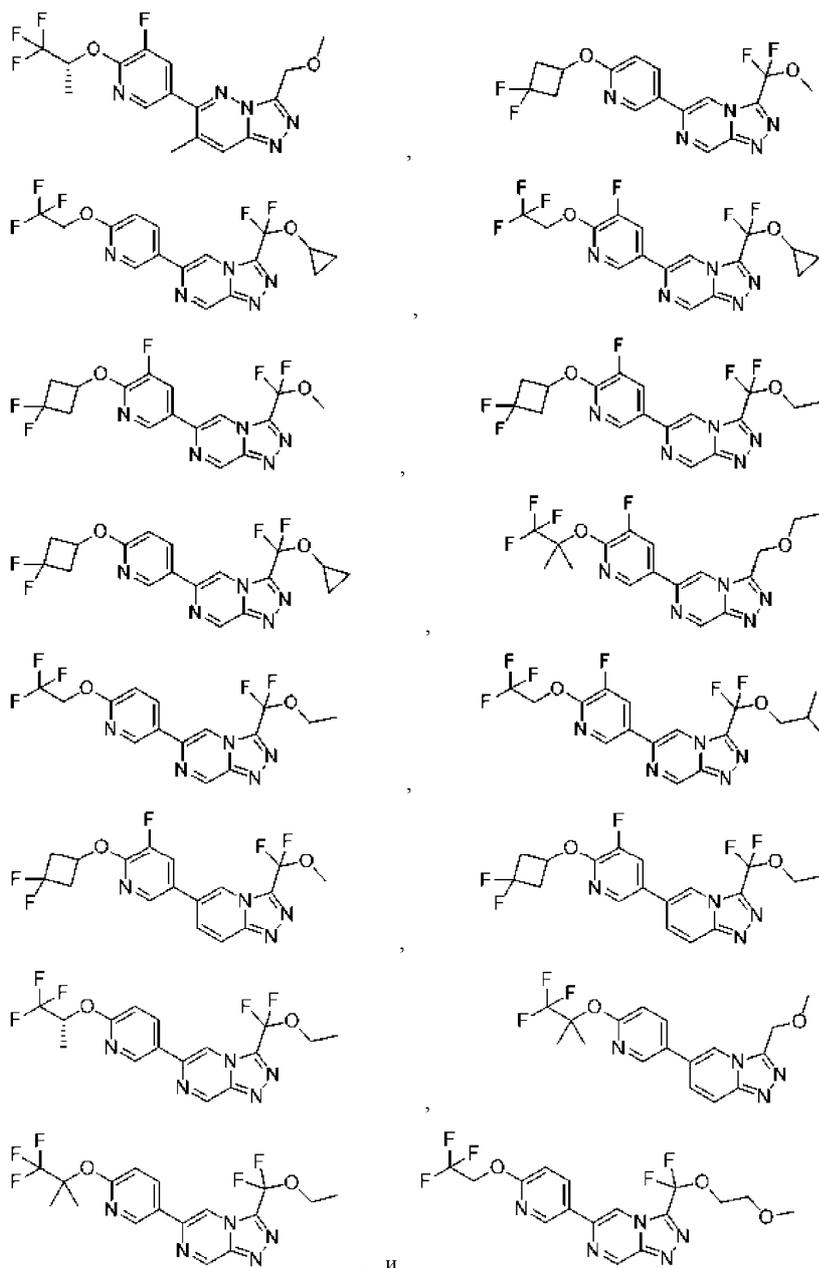






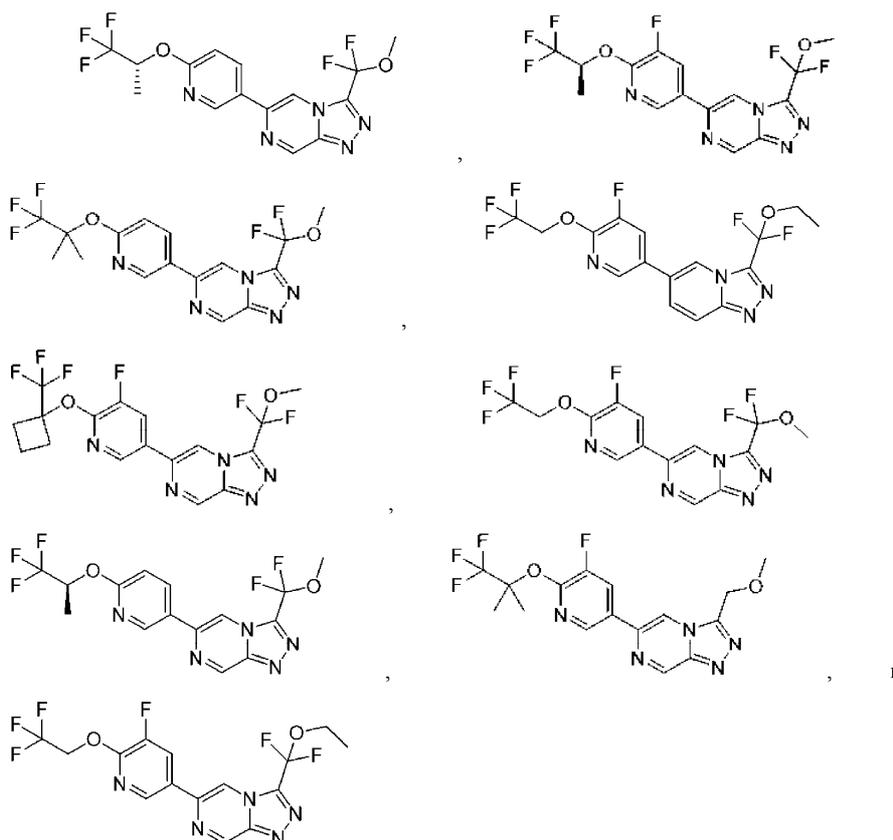






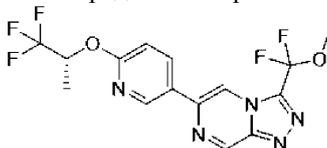
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации соединение выбрано из группы, состоящей из



или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте данного изобретения предложено кристаллическое соединение формулы



где кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащую пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $6,9\pm 0,2$ ,  $16,5\pm 0,2$  и  $20,8\pm 0,2$ .

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащую пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $6,9\pm 0,2$ ,  $13,9\pm 0,2$ ,  $16,5\pm 0,2$ ,  $19,5\pm 0,2$  и  $20,8\pm 0,2$ .

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащую пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $6,9\pm 0,2$ ,  $11,2\pm 0,2$ ,  $13,9\pm 0,2$ ,  $16,5\pm 0,2$ ,  $17,4\pm 0,2$ ,  $18,1\pm 0,2$ ,  $19,1\pm 0,2$ ,  $19,5\pm 0,2$  и  $20,8\pm 0,2$ .

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, по существу такую же, как изображено на фиг. 2А.

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение имеет точку начала плавления, определенную с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, при около  $140^\circ\text{C}$ .

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу такую же, как показано на фиг. 2В.

В другом аспекте в данном документе предусмотрено кристаллическое соединение формулы



где кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащую пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $16,7\pm 0,2$ ,  $19,0\pm 0,2$  и  $20,4\pm 0,2$ .

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащую пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $7,2\pm 0,2$ ,  $14,4\pm 0,2$ ,  $16,7\pm 0,2$ ,  $19,0\pm 0,2$ ,  $20,4\pm 0,2$  и  $25,7\pm 0,2$ .

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму

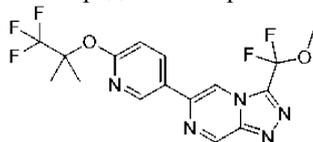
порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащую пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $7,2\pm 0,2$ ,  $14,4\pm 0,2$ ,  $16,7\pm 0,2$ ,  $17,9\pm 0,2$ ,  $19,0\pm 0,2$ ,  $20,4\pm 0,2$ ,  $20,8\pm 0,2$ ,  $23,2\pm 0,2$ ,  $25,7\pm 0,2$  и  $28,0\pm 0,2$ .

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, по существу такую же, как изображено на фиг. 3А.

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение имеет точку начала плавления, определенную с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, при около  $68^\circ\text{C}$ .

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу такую же, как показано на фиг. 3В.

В другом аспекте данного изобретения предложено кристаллическое соединение формулы



где кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащую пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $7,3\pm 0,2$ ,  $14,5\pm 0,2$  и  $21,9\pm 0,2$ .

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащую пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $7,3\pm 0,2$ ,  $14,5\pm 0,2$ ,  $17,9\pm 0,2$ ,  $19,0\pm 0,2$  и  $21,9\pm 0,2$ .

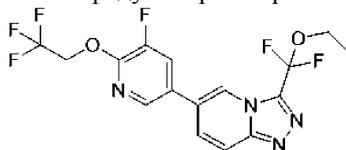
В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащую пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $7,3\pm 0,2$ ,  $13,7\pm 0,2$ ,  $14,5\pm 0,2$ ,  $17,9\pm 0,2$ ,  $19,0\pm 0,2$ ,  $20,3\pm 0,2$ ,  $21,9\pm 0,2$ ,  $24,7\pm 0,2$  и  $25,4\pm 0,2$ .

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, по существу такую же, как изображено на фиг. 4А.

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение имеет точку начала плавления, определенную с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, при около  $136^\circ\text{C}$ .

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу такую же, как показано на фиг. 4В.

В другом аспекте в данном документе предусмотрено кристаллическое соединение формулы



где кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащую пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $12,6\pm 0,2$ ,  $15,8\pm 0,2$  и  $18,6\pm 0,2$ .

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащую пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $10,7\pm 0,2$ ,  $12,3\pm 0,2$ ,  $12,6\pm 0,2$ ,  $15,8\pm 0,2$ ,  $18,6\pm 0,2$  и  $22,6\pm 0,2$ .

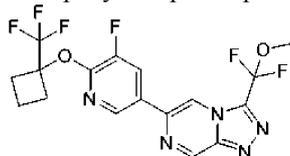
В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащую пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $10,7\pm 0,2$ ,  $12,3\pm 0,2$ ,  $12,6\pm 0,2$ ,  $14,9\pm 0,2$ ,  $15,8\pm 0,2$ ,  $16,6\pm 0,2$ ,  $16,8\pm 0,2$ ,  $18,6\pm 0,2$ ,  $21,0\pm 0,2$  и  $22,6\pm 0,2$ .

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, по существу такую же, как изображено на фиг. 5А.

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение имеет точку начала плавления, определенную с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, при около  $107^\circ\text{C}$ .

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу такую же, как показано на фиг. 5В.

В другом аспекте в данном документе предусмотрено кристаллическое соединение формулы



где кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащую пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $5,8\pm 0,2$ ,  $19,7\pm 0,2$  и  $21,0\pm 0,2$ .

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащую пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $5,8\pm 0,2$ ,  $14,5\pm 0,2$ ,  $15,3\pm 0,2$ ,  $19,7\pm 0,2$ ,  $21,0\pm 0,2$  и  $24,2\pm 0,2$ .

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму

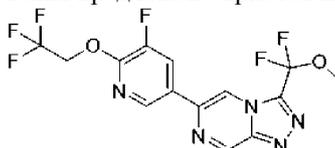
порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащую пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $5,8\pm 0,2$ ,  $11,6\pm 0,2$ ,  $12,0\pm 0,2$ ,  $14,5\pm 0,2$ ,  $15,3\pm 0,2$ ,  $19,1\pm 0,2$ ,  $19,7\pm 0,2$ ,  $21,0\pm 0,2$ ,  $22,4\pm 0,2$  и  $24,2\pm 0,2$ .

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, по существу такую же, как изображено на фиг. 6А.

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение имеет точку начала плавления, определенную с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, при около  $94^{\circ}\text{C}$ .

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу такую же, как показано на фиг. 6В.

В другом аспекте данного изобретения предложено кристаллическое соединение формулы



где кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащую пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $7,3\pm 0,2$ ,  $16,6\pm 0,2$  и  $18,4\pm 0,2$ .

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащую пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $7,3\pm 0,2$ ,  $13,8\pm 0,2$ ,  $16,6\pm 0,2$ ,  $18,4\pm 0,2$ ,  $20,3\pm 0,2$  и  $24,3\pm 0,2$ .

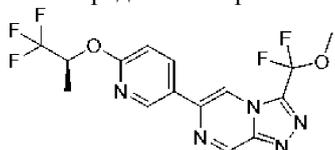
В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащую пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $7,3\pm 0,2$ ,  $10,8\pm 0,2$ ,  $13,8\pm 0,2$ ,  $16,6\pm 0,2$ ,  $17,8\pm 0,2$ ,  $18,4\pm 0,2$ ,  $19,5\pm 0,2$ ,  $20,3\pm 0,2$ ,  $21,2\pm 0,2$  и  $24,3\pm 0,2$ .

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, по существу такую же, как изображено на фиг. 7А.

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение имеет точку начала плавления, определенную с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, при около  $103^{\circ}\text{C}$ .

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу такую же, как показано на фиг. 7В.

В другом аспекте данного изобретения предложено кристаллическое соединение формулы:



где кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащую пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $6,9\pm 0,2$ ,  $16,4\pm 0,2$  и  $19,5\pm 0,2$ .

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащую пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $6,9\pm 0,2$ ,  $16,4\pm 0,2$ ,  $17,4\pm 0,2$ ,  $18,0\pm 0,2$ ,  $19,5\pm 0,2$  и  $20,8\pm 0,2$ .

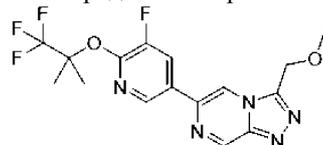
В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащую пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $6,9\pm 0,2$ ,  $11,2\pm 0,2$ ,  $13,6\pm 0,2$ ,  $13,9\pm 0,2$ ,  $16,4\pm 0,2$ ,  $17,4\pm 0,2$ ,  $18,0\pm 0,2$ ,  $19,5\pm 0,2$  и  $20,8\pm 0,2$ .

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, по существу такую же, как изображено на фиг. 8А.

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение имеет точку начала плавления, определенную с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, при около  $133^{\circ}\text{C}$ .

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу такую же, как показано на фиг. 8В.

В другом аспекте в данном раскрытии предложено кристаллическое соединение формулы



где кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащую пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $9,9\pm 0,2$ ,  $19,8\pm 0,2$  и  $23,7\pm 0,2$ .

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащую пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $9,9\pm 0,2$ ,  $12,3\pm 0,2$ ,  $14,1\pm 0,2$ ,  $19,8\pm 0,2$ ,  $20,7\pm 0,2$  и  $23,7\pm 0,2$ .

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащую пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):

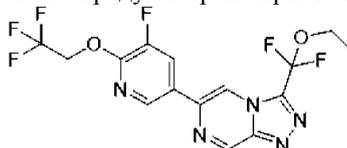
7,3±0,2, 9,9±0,2, 12,3±0,2, 14,1±0,2, 16,5±0,2, 17,2±0,2, 19,8±0,2, 20,7±0,2, 23,7±0,2, 24,8±0,2, 27,7±0,2 и 29,1±0,2.

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, по существу такую же, как изображено на фиг. 9А.

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение имеет точку начала плавления, определенную с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, при около 111°C.

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу такую же, как показано на фиг. 9В.

В другом аспекте в данном документе предусмотрено кристаллическое соединение формулы



где кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащую пики при следующих углах дифракции (2θ): 9,3±0,2, 18,8±0,2 и 21,4±0,2.

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащую пики при следующих углах дифракции (2θ): 9,3±0,2, 16,1±0,2, 18,8±0,2, 21,1±0,2, 21,4±0,2 и 21,6±0,2.

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащую пики при следующих углах дифракции (2θ): 9,3±0,2, 16,1±0,2, 18,8±0,2, 21,1±0,2, 21,4±0,2, 21,6±0,2, 22,6±0,2, 23,9±0,2, 26,0±0,2 и 26,4±0,2.

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение демонстрирует дифрактограмму порошковой рентгеновской дифрактометрии, по существу такую же, как изображено на фиг. 1А.

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение имеет точку начала плавления, определенную с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, при около 122°C.

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу такую же, как показано на фиг. 1В.

В некоторых вариантах реализации картина порошковой рентгеновской дифракции была получена с использованием излучения Cu Kα.

Фармацевтические композиции и способы введения.

Соединения, предлагаемые в соответствии с данным изобретением, обычно вводят в форме фармацевтических композиций. Таким образом, данное изобретение обеспечивает фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента одно или несколько описанных соединений или их фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир, а также один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, включая инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, включая стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солубилизаторы 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's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985); и Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.)

Фармацевтические композиции можно вводить либо в одной, либо в нескольких дозах любым из приемлемых способов введения агентов, имеющих сходное применение, например, как описано в этих патентах и патентных заявках, включенных посредством ссылки, включая ректальный, буккальный, интраназальный и трансдермальный пути, путем внутриартериальной инъекции, внутривенно, внутривнутрино, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, местно, в виде ингаляционного средства или через импрегнированное или покрытое устройство, такое как стент, например, или цилиндрический полимер, введенный в артерию.

Один из способов введения является парентеральным, в частности путем инъекции. Формы, в которые новые композиции данного изобретения могут быть включены 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 носители. Водные растворы в физиологическом растворе также обычно используются для инъекций, но менее предпочтительны в контексте данного изобретения. Также можно использовать этанол, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т.п. (и их подходящие смеси), производные циклодекстрина и растительные масла. Подходящую текучесть можно поддерживать, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть достигнуто с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимероса-

ла и т.п.

Стерильные растворы для инъекций готовят путем включения соединения по данному изобретению в необходимом количестве в соответствующий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Обычно дисперсии готовят путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций предпочтительными методами приготовления являются методы вакуумной сушки и сублимационной сушки, которые дают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из его раствора, предварительно стерилизованного фильтрованием.

Пероральное введение представляет собой другой путь введения соединений в соответствии с изобретением. Введение может осуществляться в виде капсул или таблеток с энтеросолюбильным покрытием и т.п. При изготовлении фармацевтических композиций, которые включают по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, активный ингредиент обычно разбавляют наполнителем и/или включают в такой носитель, который может быть в форме капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Когда эксципиент служит разбавителем, он может быть в форме твердого, полутвердого или жидкого материала (как указано выше), который действует как несущая среда, носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, лепешек, саше, облаток, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердой или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% от массы активного вещества, мягких и твердых желатиновых капсул, стерильных растворов для инъекций и порошков в стерильной упаковке.

Некоторые примеры подходящих эксципиентов включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, стерильную воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно включать: смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгаторы и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители; и ароматизаторы.

Композиции по данному изобретению могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием процедур, известных в данной области. Системы доставки лекарственного средства с контролируемым высвобождением для перорального введения включают системы осмотических насосов и системы растворения, содержащие резервуары с полимерным покрытием или составы лекарственно-полимерной матрицы. Примеры систем с контролируемым высвобождением приведены в патентах США № 3845770; 4326525; 4902514; и 5616345. При другом составе для использования в способах по данному изобретению используются устройства для трансдермальной доставки ("пластыри"). Такие трансдермальные пластыри можно использовать для обеспечения непрерывного или прерывистого вливания соединения по данному изобретению в контролируемых количествах. Конструирование и использование трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических агентов хорошо известно в данной области. См., например, патент США № 5023252, 4992445 и 5001139. Такие пластыри могут быть сконструированы для непрерывной, пульсирующей или по запросу доставки фармацевтических агентов.

Композиции предпочтительно составляют в виде стандартной лекарственной формы. Термин "единичные лекарственные формы" относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для людей и других млекопитающих, каждая единица содержит заранее определенное количество активного материала, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим эксципиентом (например, таблетка, капсула, ампула). Соединения обычно вводят в фармацевтически эффективном количестве. Предпочтительно для перорального введения каждая единица дозировки содержит от 1 мг до 2 г соединения, описанного в данном документе, а для парентерального введения предпочтительно от 0,1 до 700 мг соединения, описанного в данном документе. Однако будет понятно, что количество фактически вводимого соединения обычно будет определяться врачом в свете соответствующих обстоятельств, включая состояние, которое необходимо лечить, выбранный путь введения, фактически вводимое соединение и его относительная активность, возраст, масса и реакция отдельного пациента, тяжесть симптомов пациента и т.п.

Для приготовления твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим наполнителем с образованием твердой предварительной композиции, содержащей гомогенную смесь соединения по данному изобретению. При упоминании этих предварительных составов композиций как гомогенных имеется в виду, что активный ингредиент равномерно диспергирован по всей композиции, так что композиция может быть легко разделена на одинаково эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

Таблетки или пилюли по данному изобретению могут быть покрыты оболочкой или составлены иным образом для получения лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия или для защиты от кислотных состояний желудка. Например, таблетка или пилюля может содержать компонент внутренней дозы и компонент внешней дозы, причем последний находится в форме

оболочки над первым. Два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для предотвращения дезинтеграции в желудке и позволяет внутреннему компоненту проходить в двенадцатиперстной кишке неповрежденным или задерживать высвобождение. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно использовать различные материалы, такие материалы, включая ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты, как описано выше. Предпочтительно композиции вводятся пероральным или назальным респираторным путем для местного или системного действия. Композиции в предпочтительно фармацевтически приемлемых растворителях можно распылять с использованием инертных газов. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из распылительного устройства, или распыляющее устройство может быть прикреплено к палатке с лицевой маской или к дыхательному аппарату с периодическим положительным давлением. Композиции в виде раствора, суспензии или порошка можно вводить, предпочтительно перорально или назально, из устройств, которые доставляют композицию подходящим образом.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция, содержащая раскрытое соединение или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Способы использования.

Соединения и композиции, описанные в данном документе, обычно полезны для модулирования активности натриевых каналов и полезны при лечении состояний, связанных с aberrантной функцией ионного канала натриевого канала, например, аномального позднего натриевого тока (INaL). В некоторых вариантах реализации соединение, предлагаемое в данном изобретении, эффективно при лечении эпилепсии или эпилептического синдрома, расстройства нервно-психического развития, боли или нервно-мышечного расстройства. Предлагаемое соединение, его фармацевтически приемлемая соль или композиция может также модулировать все каналы ионов натрия или может быть специфичным только для одного или множества каналов ионов натрия, например, Na<sub>v</sub> 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8 и/или 1.9.

В типичных вариантах реализации данное изобретение предназначено для охвата описанных в данном документе соединений и фармацевтически приемлемых солей, фармацевтически приемлемых сложных эфиров, таутомерных форм, полиморфов и пролекарств таких соединений. В некоторых вариантах реализации данное изобретение включает фармацевтически приемлемую аддитивную соль, фармацевтически приемлемый сложный эфир, сольват (например, гидрат) аддитивной соли, таутомерную форму, полиморф, энантиомер, смесь энантиомеров, стереоизомер или смесь стереоизомеров (чистых или в виде рацемической или нерацемической смеси) соединения, описанного в данном документе, например соединения Формулы I, I', I-a, I-b, I-e, I-d, II, III, V, VII, VIII или IX); такого как соединения формулы, указанной в данном документе.

Эпилепсия и эпилептические синдромы.

Описанные в данном документе соединения применимы при лечении эпилепсии и эпилептических синдромов. Эпилепсия представляет собой заболевание ЦНС, при котором активность нервных клеток в головном мозге нарушается, вызывая судороги или периоды необычного поведения, ощущений и иногда потери сознания. Симптомы припадка могут быть самыми разными: от простого пустого взгляда в течение нескольких секунд до повторяющихся подергиваний рук или ног во время припадка.

Эпилепсия может включать генерализованный приступ, парциальный или очаговый приступ. Все области мозга вовлечены в генерализованный приступ. Человек, испытывающий генерализованный припадок, может кричать или издавать какой-то звук, напрягаться от нескольких секунд до минуты, а затем совершать ритмичные движения рук и ног. Глаза обычно открыты, человек может казаться не дышащим и даже посинеть. Возвращение в сознание происходит постепенно, и человек может быть со спутанным сознанием от нескольких мин до ч. Существует шесть основных типов генерализованных приступов: тонико-клонические, тонические, клонические, миоклонические, абсансные и атонические. При парциальном или фокальном припадке поражается только часть мозга, поэтому поражается только часть тела. Симптомы могут различаться в зависимости от части мозга, имеющей аномальную электрическую активность.

Эпилепсия, как описано в данном документе, включает генерализованные, парциальные, сложные парциальные, тонико-клонические, клонические, тонические, рефрактерные припадки, эпилептический статус, абсансные припадки, фебрильные припадки или височную эпилепсию.

Описанные в данном документе соединения (например, соединения формулы I, I', I-a, I-b, I-e, I-d, II, III, V, VII, VIII или IX) также могут быть применимы при лечении эпилептических синдромов. Тяжелые синдромы с диффузной дисфункцией головного мозга, вызванные, по крайней мере частично, некоторыми аспектами эпилепсии, также называются эпилептическими энцефалопатиями. Они связаны с частыми припадками, устойчивыми к лечению, и тяжелой когнитивной дисфункцией, например синдромом Веста.

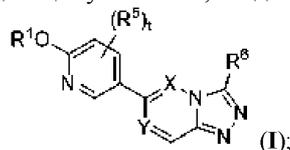
В некоторых вариантах реализации эпилептический синдром включает эпилептическую энцефалопатию, такую как синдром Драве, синдром Ангельмана, расстройство CDKL5, эпилепсия лобной доли,

детские спазмы, синдром Веста, ювенильная миоклоническая эпилепсия, синдром Ландау-Клеффнера, синдром Леннокса-Гасто, синдром Отахара, эпилепсия PCDH19 или синдром дефицита Glut1.

В некоторых вариантах реализации эпилепсия или эпилептический синдром представляет собой генетическую эпилепсию или генетический эпилептический синдром. В некоторых вариантах реализации изобретения эпилепсия или эпилептический синдром включает эпилептическую энцефалопатию, эпилептическую энцефалопатию с мутациями SCN1A, SCN2A, SCN8A, раннюю детскую эпилептическую энцефалопатию, синдром Драве, синдром Драве с мутацией SCN1A, генерализованную эпилепсию с фебрильными припадками, инкурабельную детскую эпилепсию с генерализованными тонико-клоническими припадками, инфантильные судороги, доброкачественные семейные неонатально-инфантильные припадки, эпилептическую энцефалопатию с мутацией SCN2A, фокальную эпилепсию с мутацией SCN3A, криптогенную детскую парциальную эпилепсию с мутацией SCN3A, эпилептическую энцефалопатию с мутацией SCN8A, внезапную неожиданную смерть при эпилепсии, энцефалит Расмуссена, злокачественные мигрирующие парциальные припадки младенчества, аутосомно-доминантную ночную лобную эпилепсию, внезапную ожидаемую смерть при эпилепсии (SUDEP), эпилептическую энцефалопатию KCNQ2 или эпилептическую энцефалопатию KCNT1.

В некоторых вариантах реализации способы, описанные в данном документе, дополнительно включают идентификацию субъекта, страдающего эпилепсией или эпилептическим синдромом (например, эпилептической энцефалопатией, эпилептической энцефалопатией с мутациями SCN1A, SCN2A, SCN8A, ранней детской эпилептической энцефалопатией, синдромом Драве, синдромом Драве с мутацией SCN1A, генерализованной эпилепсией с фебрильными припадками, инкурабельной детской эпилепсией с генерализованными тонико-клоническими припадками, инфантильными судорогами, доброкачественными семейными неонатально-инфантильными припадками, эпилептической энцефалопатией с мутацией SCN2A, фокальной эпилепсией с мутацией SCN3A, криптогенной детской парциальной эпилепсией с мутацией SCN3A, эпилептической энцефалопатией с мутацией SCN8A, внезапной неожиданной смертью при эпилепсии, энцефалитом Расмуссена, злокачественными мигрирующими парциальными припадками в младенчестве, аутосомно-доминантной ночной лобной эпилепсией, внезапной неожиданной смертью при эпилепсии (SUDEP), эпилептической энцефалопатией KCNQ2 или эпилептической энцефалопатией KCNT1) перед введением соединения, описанного в данном документе (например, соединения Формулы I, I', I-a, I-b, I-e, I-d, II, III, V, VII, VIII или IX).

В одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения эпилепсии или эпилептического синдрома (например, эпилептической энцефалопатии, эпилептической энцефалопатии с мутациями SCN1A, SCN2A, SCN8A, ранней детской эпилептической энцефалопатии, синдрома Драве, синдрома Драве с мутацией SCN1A, генерализованной эпилепсии с фебрильными припадками, инкурабельной детской эпилепсии с генерализованными тонико-клоническими припадками, инфантильных судорог, доброкачественных семейных неонатально-инфантильных припадков, эпилептической энцефалопатии с мутацией SCN2A, фокальной эпилепсии с мутацией SCN3A, криптогенной детской парциальной эпилепсии с мутацией SCN3A, эпилептической энцефалопатии с мутацией SCN8A, внезапной неожиданной смерти при эпилепсии, энцефалита Расмуссена, злокачественных мигрирующих парциальных припадков младенчества, аутосомно-доминантной ночной лобной эпилепсии, внезапной ожидаемой смерти при эпилепсии (SUDEP), эпилептической энцефалопатии KCNQ2 или эпилептической энцефалопатии KCNT1) включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I)



или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные соответствуют определениям в данном документе.

Соединение по данному изобретению (например, соединение формулы I, I', Ia, Ib, Ic, Id, II, III, V, VII, VIII или IX) также можно использовать для лечения эпилептической энцефалопатии, при том что у субъекта есть мутация в одном или нескольких из ALDH7A1, ALG13, ARHGEF9, ARX, ASAH1, CDKL5, CHD2, CHRNA2, CHRNA4, CHRNB2, CLN8, CNTNAP2, CPA6, CSTB, DEPDC5, DNM1, 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.

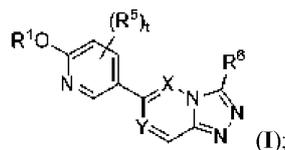
В некоторых вариантах реализации способы, описанные в данном документе, дополнительно включают идентификацию субъекта, имеющего мутацию в одном или нескольких из ALDH7A1, ALG13, ARHGEF9, ARX, ASAH1, CDKL5, CHD2, CHRNA2, CHRNA4, CHRNB2, CLN8, CNTNAP2, CPA6, CSTB, DEPDC5, DNM1, EEF1A2, EPM2A, EPM2B, GABRA1, 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, and WWOX перед введением соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы I, I', I-a, I-b, I-c, I-d, II, III, V, VII, VIII или IX).

Расстройства нервно-психического развития.

Описанные в данном документе соединения могут быть полезны при лечении расстройства нервно-психического развития. В некоторых вариантах реализации расстройство нервно-психического развития включает аутизм, аутизм с эпилепсией, туберозный склероз, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Ретта, синдром Ангельмана, синдром Dup15q, синдром делеции 22q13.3, синдром Прадера-Вилли, велокардиофациальный синдром, синдром Смита-Лемли-Опица или расстройство нервно-психического развития с эпилепсией. В некоторых вариантах реализации способы, описанные в данном документе, дополнительно включают идентификацию субъекта, страдающего расстройством нервно-психического развития (например, аутизмом, аутизмом с эпилепсией, туберозным склерозом, синдромом ломкой X-хромосомы, синдромом Ретта, синдромом Ангельмана, синдромом Dup15q, синдромом делеции 22q13.3, синдромом Прадера-Вилли, велокардиофациальным синдромом, синдромом Смита-Лемли-Опица или расстройством нервно-психического развития с эпилепсией) до введения соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы I, I', Ia, Ib, Ic, Id, II, III, V, VII, VIII или IX).

В одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения расстройства нервно-психического развития (например, аутизма, аутизма с эпилепсией, туберозного склероза, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Ретта, синдрома Ангельмана, синдрома Dup15q, синдрома делеции 22q13.3, синдрома Прадера-Вилли, велокардиофациального синдрома, синдрома Смита-Лемли-Опица или расстройства нервно-психического развития с эпилепсией), включающему введение субъекту, который в этом нуждается, соединения формулы (I)

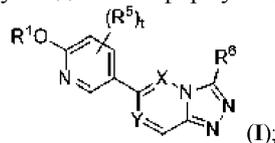


или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные соответствуют определениям в данном документе.

Боль.

Описанные в данном документе соединения могут быть полезны при лечении боли. В некоторых вариантах реализации боль включает нейропатическую боль, невралгию тройничного нерва, мигрень, гемиплегическую мигрень, семейную гемиплегическую мигрень, семейную гемиплегическую мигрень 3 типа, кластерную головную боль, невралгию тройничного нерва, мозжечковую атаксию или расстройство, связанное с головной болью. В некоторых вариантах реализации способы, описанные в данном документе, дополнительно включают идентификацию субъекта, страдающего болью (например, нейропатической болью, невралгией тройничного нерва, мигренью, гемиплегической мигренью, семейной гемиплегической мигренью, семейной гемиплегической мигренью 3 типа, кластерной головной болью, невралгией тройничного нерва, мозжечковой атаксией или связанное с головной болью расстройство) перед введением соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы I, I', Ia, Ib, Ic, Id, II, III, V, VII, VIII или IX).

В одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения боли (например, нейропатической боли, невралгии тройничного нерва, мигрени, гемиплегической мигрени, семейной гемиплегической мигрени, семейной гемиплегической мигрени 3 типа, кластерной головной боли, невралгии тройничного нерва, мозжечковой атаксии или расстройства, связанного с головной болью), включающему введение нуждающемуся в этом субъекту соединения формулы (I)



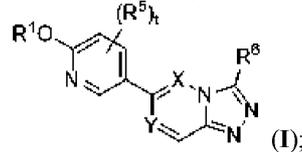
или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные соответствуют определениям в данном документе.

Нервно-мышечные расстройства.

Описанные в данном документе соединения могут быть полезны при лечении нервно-мышечного расстройства. В некоторых вариантах реализации нервно-мышечное расстройство включает боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, миотонию, врожденную парамиотонию, калий-усугубленную миотонию, периодический паралич, гиперкалиемический периодический паралич, гипокалиемический периодический паралич или ларингоспазм с мутацией SCN4A. В некоторых вариантах реализа-

ции способы, описанные в данном документе, дополнительно включают идентификацию субъекта, имеющего нервно-мышечное расстройство (например, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, миотонию, врожденную парамиотонию, калий-усугубленную миотонию, периодический паралич, гиперкалиемический периодический паралич, гипокалиемический периодический паралич или ларингоспазм с мутацией SCN4A) перед введением соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы I, I', Ia, Ib, Ic, Id, II, III, V, VII, VIII или IX).

В одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения нервно-мышечного расстройства (например, бокового амиотрофического склероза, рассеянного склероза, миотонии, врожденной парамиотонии, калий-усугубленной миотонии, периодического паралича, гиперкалиемического периодического паралича, гипокалиемического периодического паралича или ларингоспазма с мутацией SCN4A), включающему введение нуждающемуся в этом субъекту соединения формулы (I)



или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные соответствуют определениям в данном документе.

Другие расстройства.

В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению (например, соединение Формулы I, I', Ia, Ib, Ic, Id, II, III, V, VII, VIII или IX) может иметь подходящие фармакокинетические свойства, так что они могут быть активными в отношении центральной и/или периферической нервной системы. В некоторых вариантах реализации соединения, представленные в данном документе, используются для лечения сердечно-сосудистого заболевания, такого как предсердные и желудочковые аритмии, включая фибрилляцию предсердий, (вариантную) стенокардию Принцметала, стабильную стенокардию, нестабильную стенокардию, ишемию и реперфузионное повреждение сердца, почек, печени и мозга, стенокардию, вызванную физической нагрузкой, легочную гипертензию, застойную болезнь сердца, включая диастолическую и систолическую сердечную недостаточность, рецидивирующую ишемию, церебральную ишемию, инсульт, ишемию почек, ишемию, связанную с трансплантацией органов, острый коронарный синдром, заболевание периферических артерий, перемежающуюся хромоту и инфаркт миокарда. В некоторых вариантах реализации соединения, представленные в данном документе, можно использовать для лечения заболеваний, влияющих на нервно-мышечную систему, приводящих к зуду, судорогам или параличу, или для лечения диабета или снижения чувствительности к инсулину, а также болезненных состояний, связанных с диабетом, таких как диабетическая периферическая невропатия. В некоторых вариантах реализации раскрытый способ включает введение фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предоставляется способ лечения неврологического расстройства или психического расстройства, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе.

Комбинированная терапия.

Соединение или композиция, описанные в данном документе (например, для использования в модуляции натриевого ионного канала, например позднего натриевого тока (INaL)), можно вводить в сочетании с другим агентом или терапией. Субъект, которому вводят соединение, описанное в данном документе, может иметь заболевание, расстройство или состояние, или их симптом, для которых будет полезно лечение другим агентом или терапией. Такие заболевания или состояния могут относиться к эпилепсии или эпилептическому синдрому, расстройству нервно-психического развития, боли или нервно-мышечному расстройству.

Противоэпилептические средства.

Противоэпилептические средства включают бриварацетам, карбамазепин, клобазам, клоназепам, диазепам, дивалпрокс, эсикарбазепин, этосуксимид, эзогабин, фелбамат, габапентин, лакозамид, ламотриджин, леветирацетам, лоразепам, окскарбазепин, перампанел, фенобарбитал, фенитоин, прегабалин, примидон, руфинамид, тиагабин, топирамат, вальпроевую кислоту, вигабатрин, зонисамид и каннабидиол.

Комбинированная терапия сердечно-сосудистыми препаратами.

Заболевания или состояния, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые могут получить пользу от комбинированного лечения блокаторами натриевых каналов по изобретению с другими терапевтическими средствами, включают, без ограничения, стенокардию, включая стабильную стенокардию, нестабильную стенокардию (UA), стенокардию, вызванную физической нагрузкой, вариантную стенокардию, аритмии, перемежающуюся хромоту, инфаркт миокарда, включая инфаркт миокарда без STE, легочную гипертензию, включая легочную артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, включая застойную (или хроническую) сердечную недостаточность, а также диастолическую сер-

дечную недостаточность и сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (диастолическая дисфункция), острую сердечную недостаточность или рецидивирующую ишемию.

Терапевтические агенты, подходящие для лечения сердечно-сосудистых заболеваний или состояний, включают антиангинальные средства, средства от сердечной недостаточности, антитромботические средства, антиаритмические средства, гипотензивные средства и средства, снижающие уровень липидов.

Совместное введение блокаторов натриевых каналов по изобретению с терапевтическими средствами, подходящими для лечения сердечно-сосудистых состояний, позволяет повысить стандарт лечебной терапии, которую пациент получает в настоящее время.

**Антиангинальные средства.**

Антиангинальные средства включают бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и нитраты. Бета-адреноблокаторы снижают потребность сердца в кислороде за счет снижения его рабочей нагрузки, что приводит к снижению частоты сердечных сокращений и менее сильным сердечным сокращениям. Примеры бета-блокаторов включают ацебутолол (Sectral), атенолол (Tenormin), бетаксол (Kerlone), биспролол/гидрохлоротиазид (Ziac), биспролол (Zebeta), картолол (Cartrol), эсмолол (Brevibloc), лабеталол (Normodyne, Trandate), метопролол (Lopressor, Toprol XL), надолол (Corgard), пропранолол (Inderal), соталол (Betapace) и тимолол (Blocadren).

Нитраты расширяют артерии и вены, тем самым увеличивая коронарный кровоток и снижая кровяное давление. Примеры нитратов включают нитроглицерин, нитратные пятна, динитрат изосорбида и изосорбид-5-мононитрат.

Блокаторы кальциевых каналов препятствуют нормальному поступлению кальция в клетки сердца и кровеносные сосуды, вызывая расслабление кровеносных сосудов, тем самым увеличивая приток крови и кислорода к сердцу. Примеры блокаторов кальциевых каналов включают амлодипин (Norvasc, Lotrel), бепридил (Vasocor), дилтиазем (Cardizem, Tiazac), фелодипин (Plendil), нифедипин (Adalat, Procardia), нимодипин (Nimotop), низолдипин (Sular), верапамил (Calan, Isoptin, Verelan) и никардипин.

**Средства от сердечной недостаточности.**

Средства, используемые для лечения сердечной недостаточности, включают диуретики, ингибиторы АПФ, вазодилататоры и сердечные гликозиды. Диуретики устраняют избыток жидкости в тканях и кровообращении, тем самым облегчая многие симптомы сердечной недостаточности. Примеры диуретиков включают гидрохлортиазид, метолазон (Zaroxolyn), фуросемид (Lasix), буметанид (Bumex), спиронолактон (Aldactone) и эплеренон (Inspra).

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) снижают нагрузку на сердце за счет расширения кровеносных сосудов и снижения сопротивления кровотоку. Примеры ингибиторов АПФ включают бенazeприл (Lotensin), каптоприл (Capoten), эналаприл (Vasotec), фозиноприл (Monopril), лизиноприл (Prinivil, Zestril), мозексиприл (Univasc), периндоприл (Aceon), квинаприл (Altamipril), рамиприл (Altace) и трандолаприл (Mavik).

Вазодилататоры снижают давление на кровеносные сосуды, заставляя их расслабляться и расширяться. Примеры вазодилататоров включают гидралазин, диазоксид, празозин, клонидин и метилдопа. Ингибиторы АПФ, нитраты, активаторы калиевых каналов и блокаторы кальциевых каналов также действуют как вазодилататоры.

Сердечные гликозиды представляют собой соединения, которые увеличивают силу сердечных сокращений. Эти соединения усиливают насосную способность сердца и улучшают нерегулярное сердцебиение. Примеры сердечных гликозидов включают дигиталис, дигоксин и дигитоксин.

**Антитромботические средства.**

Антитромботические средства подавляют свертываемость крови. Существует три основных типа антитромботических средств - ингибиторы тромбоцитов, антикоагулянты и тромболитические средства.

Ингибиторы тромбоцитов подавляют свертывающую активность тромбоцитов, тем самым снижая свертываемость в артериях. Примеры ингибиторов тромбоцитов включают ацетилсалициловую кислоту (аспирин), тиклопидин, клопидогрель (плавикс), дипиридамола, цлостазол, персантинсульфинпиразон, дипиридамола, индометацин и ингибиторы гликопротеина Пв/Ша, такие как абциксимаб, тирофибан и эптифибатид (Integrelin) Бета-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов также обладают ингибирующим действием на тромбоциты.

Антикоагулянты предотвращают увеличение тромбов и образование новых сгустков. Примеры антикоагулянтов включают бивалирудин (Angiomax), варфарин (Coumadin), нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин, данапароид, лепирудин и аргатробан.

Тромболитические средства разрушают существующий тромб. Примеры тромболитических средств включают стрептокиназу, урокиназу и тенектеплазу (TNK) и тканевый активатор плазминогена (t-PA).

**Антиаритмические средства.**

Антиаритмические средства используются для лечения нарушений частоты сердечных сокращений и ритма. Примеры антиаритмических средств включают амиодарон, дронедазон, хинидин, прокаинамид, лидокаин и пропафенон. Сердечные гликозиды и бета-адреноблокаторы также используются в качестве антиаритмических средств.

Комбинации с амиодароном и дронедазоном представляют особый интерес, учитывая недавно обна-

руженные синергические эффекты блокатора натриевых каналов ранолазина, амиоарона и дронедарона.

**Антигипертензивные средства.**

Антигипертензивные средства используются для лечения гипертензии, состояния, при котором артериальное давление постоянно выше нормы. Гипертензия связана со многими аспектами сердечно-сосудистых заболеваний, включая застойную сердечную недостаточность, атеросклероз и тромбоз при фибрилляции. Примеры антигипертензивных средств включают антагонисты альфа-1-адренорецепторов, такие как празозин (Minipress), мезилат доксазозина (Cardura), гидрохлорид празозина (Minipress), празозин, политиазид (Minizide) и гидрохлорид теразозина (Hytrin); бета-адренергические антагонисты, такие как пропранолол (Inderal), надолол (Corgard), тимолол (Blocadren), метопролол (Lopressor) и пиндолол (Visken); центральные агонисты альфа-адренорецепторов, такие как гидрохлорид клонидина (Catapres), гидрохлорид клонидина и хлорталидон (Clorpres, Combipres), гуанабензацетат (Wytensin), гуанфацина гидрохлорид (Tenex), метилдопа (Aldomet), метилдоп и хлортиазид (Aldoclor), метилдоп и гидрохлортиазид (Aldoril); комбинированные антагонисты альфа/бета-адренорецепторов, такие как лабеталол (Normodyne, Trandate), карведилол (Coreg); агенты, блокирующие адренергические нейроны, такие как гуанетидин (ismelin), резерпин (Serpasil); антигипертензивные средства, действующие на центральную нервную систему, такие как клонидин (Catapres), метилдопа (Aldomet), гуанабенз (Wytensin); средства против ангиотензина II; ингибиторы АПФ, такие как периндоприл (Aceon), каптоприл (Capoten), эналаприл (Vasotec), лизиноприл (Prinivil, Zestril); антагонисты рецепторов ангиотензина-II, такие как кандесартан (Atacand), эпросартан (Teveten), ирбесартан (Avapro), лозартан (Cozaar), телмисартан (Micardis), валсартан (Diovan); блокаторы кальциевых каналов, такие как верапамил (Calan, Isoptin), дилтиазем (Cardizem), нифедипин (Adalat, Procardia); диуретики; прямые вазодилататоры, такие как нитропруссид (Nipride), diaзоксид (Hyperstat IV), гидралазин (Apresoline), миноксидил (Loniten), верапамил; и активаторы калиевых каналов, такие как априкалим, бимакалим, кромакалим, эмакалим, никорандил и пинацидил.

**Гиполипидемические средства.**

Гиполипидемические средства используются для снижения содержания холестерина или жирных сахаров в крови. Примеры гиполипидемических средств включают безафибрат (Bezafip), ципрофибрат (Modalim) и статины, такие как аторвастатин (Lipitor), флувастатин (Lescol), ловастатин (Mevacor, Altocor), мевастатин, питавастатин (Livalo, Pitava), правастатин (Lipostat), розувастатин (Crestor) и симвастатин (Zocor).

В данном изобретении пациент с приступом острого коронарного заболевания часто страдает вторичными соматическими состояниями, такими как одно или несколько из метаболических нарушений, легочных нарушений, нарушений со стороны периферической сердечно-сосудистой системы или нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. Таким пациентам может быть полезно лечение комбинированной терапией, включающей введение пациенту ранолазина в комбинации по меньшей мере с одним терапевтическим средством.

**Комбинированная терапия легочных нарушений.**

Под легочным нарушением понимается любое заболевание или состояние, связанное с легкими. Примеры легочных нарушений включают, без ограничения, астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), бронхит и эмфизему.

Примеры терапевтических средств, используемых для лечения легочных нарушений, включают бронходилататоры, включая бета2-агонисты и антихолинергические средства, кортикостероиды и электролитные добавки. Конкретные примеры терапевтических средств, используемых для лечения легочных нарушений, включают эпинефрин (адреналин), тербуталин (Brethaire, Bricanyl), альбутерол (Proventil), сальметерол (Serevent, Serevent Diskus), теофиллин, ипратропия бромид (Atrovent), тиотропий (Spiriva), метилпреднизолон (Solu-Medrol, Medrol), магниевые и калиевые препараты.

**Комбинированная терапия метаболических нарушений.**

Примеры метаболических нарушений включают, без ограничения, диабет, включая диабет типа I и типа II, метаболический синдром, дислипидемию, ожирение, непереносимость глюкозы, гипертензию, повышенный уровень холестерина в сыворотке и повышенные триглицериды.

Примеры терапевтических средств, используемых для лечения метаболических нарушений, включают гипотензивные средства и средства, снижающие уровень липидов, как описано выше в разделе "Комбинированная терапия сердечно-сосудистыми средствами". Дополнительные терапевтические средства, используемые для лечения метаболических нарушений, включают инсулин, сульфонилмочевины, бигуаниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы и миметики инкретина.

**Комбинированная терапия заболеваний периферических сосудов.**

Заболевания периферических сосудов представляют собой заболевания, связанные с кровеносными сосудами (артериями и венами), расположенными за пределами сердца и мозга, включая, например, заболевание периферических артерий (ЗПА), состояние, которое развивается, когда артерии, снабжающие кровью внутренние органы, руки, и ноги полностью или частично блокируются в результате атеросклероза.

**Комбинированная терапия расстройств желудочно-кишечного тракта.**

Под расстройствами желудочно-кишечного тракта понимаются заболевания и состояния, связанные

с желудочно-кишечным трактом. Примеры желудочно-кишечных расстройств включают гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), гастроэнтерит, гастрит и язвенную болезнь, а также панкреатит.

Примеры терапевтических средств, используемых для лечения желудочно-кишечных расстройств, включают ингибиторы протонной помпы, такие как пантопразол (Protonix), лансопразол (Prevacid), эзомепразол (Nexium), омепразол (Prilosec), рабепразол; блокаторы H<sub>2</sub>, такие как циметидин (Tagamet), ранитидин (Zantac), фамотидин (Percid), низатидин (Axid); простагландины, такие как мизопростол (Cytotec); сукральфат; и антациды.

Комбинированная терапия антибиотиками, анальгетиками, антидепрессантами и противотревожными средствами (анксиолитиками).

Пациенты с приступом острой коронарной болезни могут иметь состояния, при которых полезно введение терапевтического средства или средств, которые представляют собой антибиотики, анальгетики, антидепрессанты и противотревожные средства в комбинации с ранолазином.

Антибиотики.

Антибиотики представляют собой терапевтические средства, которые убивают или останавливают рост микроорганизмов, включая как бактерии, так и грибки. Примеры антибиотиков включают β-лактамные антибиотики, включая пенициллины (амоксциллин), цефалоспорины, такие как цефазолин, цефуроксим, цефадроксил (Duricef), цефалексин (Keflex), цефрадин (Velosef), цефаклор (Ceclor), цефуроксим аксетил (Ceftin), цефпрозил (Cefzil), лоракарбеф (Lorabid), цефиксим (Suprax), цефподоксим проксетил (Vantin), цефтибутен (Cedax), цефдинир (Omnicef), цефтриаксон (Rocephin), карбапенемы и монобактамы; тетрациклины, такие как тетрациклин; макролидные антибиотики, такие как эритромицин; аминогликозиды, такие как гентамицин, тобрамицин, амикацин; хинолоны, такие как ципрофлоксацин; циклические пептиды, такие как ванкомицин, стрептограмин, полимиксины; линкозамиды, такие как клиндамицин; оксазолидиноны, такие как линезолид; и сульфамидные антибиотики, такие как сульфизоксазол.

Анальгетики.

Анальгетики представляют собой терапевтические средства, которые используются для облегчения боли. Примеры анальгетиков включают опиаты и морфиномиметики, такие как фентанил и морфин; парацетамол; НПВП и ингибиторы ЦОГ-2. Учитывая способность блокаторов натриевых каналов по изобретению лечить невропатическую боль посредством ингибирования натриевых каналов Na<sub>v</sub> 1.7 и 1.8, особенно предусмотрена комбинация с анальгетиками. См. Публикацию заявки на патент США 20090203707.

Антидепрессанты и противотревожные средства (анксиолитики).

Антидепрессанты и противотревожные средства (анксиолитики) включают средства, используемые для лечения тревожных расстройств, депрессии, а также средства, используемые в качестве седативных средств и транквилизаторов. Примеры антидепрессантов и противотревожных средств (анксиолитиков) включают бензодиазепины, такие как диазепам, лоразепам и мидазолам; бензодиазепины; барбитураты; глутетимид; хлоралгидрат; мепробамат; сертралин (Zoloft, Lustral, Apo-Sertral, Asentra, Gladem, Serlift, Stimuloton); эсциталопрам (Lexapro, Cipralex); флуоксетин (Prozac, Sarafem, Fluctin, Fontex, Proder, Fludep, Lovan); венлафаксин (Effexor XR, Efexor); циталопрам (Celexa, Cipramil, Talohexane); пароксетин (Paxil, Seroxat, Aporax); тразодон (Desyrel); amitриптилин (Elavil); и бупропион (Wellbutrin, Zyban). Антидепрессанты и противотревожные средства (анксиолитики) могут включать нейроактивные стероиды и кетамин и родственные антагонисты рецепторов NMDA.

Соответственно, один аспект изобретения относится к композиции, содержащей блокаторы натриевых каналов по изобретению и по меньшей мере одно терапевтическое средство. В альтернативном варианте реализации изобретения композиция содержит блокаторы натриевых каналов по изобретению и по меньшей мере два терапевтических средства. В дополнительных альтернативных вариантах реализации изобретения композиция содержит блокаторы натриевых каналов по данному изобретению и по меньшей мере три терапевтических средства, блокаторы натриевых каналов по данному изобретению и по меньшей мере четыре терапевтических средства или блокаторы натриевых каналов по данному изобретению и по меньшей мере пять терапевтических средств.

Способы комбинированной терапии включают совместное введение одного препарата, содержащего блокаторы натриевых каналов по данному изобретению и терапевтического средства или средств, по существу одновременное введение более чем одного препарата, содержащего блокаторы натриевых каналов по данному изобретению и терапевтического средства или средств, и последовательное введение блокатора натриевых каналов по данному изобретению и терапевтического средства или средств в любом порядке, причем предпочтительно существует период времени, когда блокаторы натриевых каналов по данному изобретению и терапевтическое средство или средства одновременно проявляют свой терапевтический эффект.

Пояснение не примере.

Репрезентативные примеры, которые следуют ниже, предназначены для того, чтобы помочь проиллюстрировать изобретение, и не предназначены и не должны рассматриваться как ограничивающие объ-

ем изобретения.

Предлагаемые в данном документе соединения могут быть получены из легко доступных исходных материалов с использованием следующих общих способов и процедур. Следует понимать, что там, где указаны типичные или предпочтительные условия процесса (т.е. температуры, время реакции, молярные соотношения реагентов, растворители, давления и т.д.), можно также использовать другие условия процесса, 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 путем стандартной оптимизации.

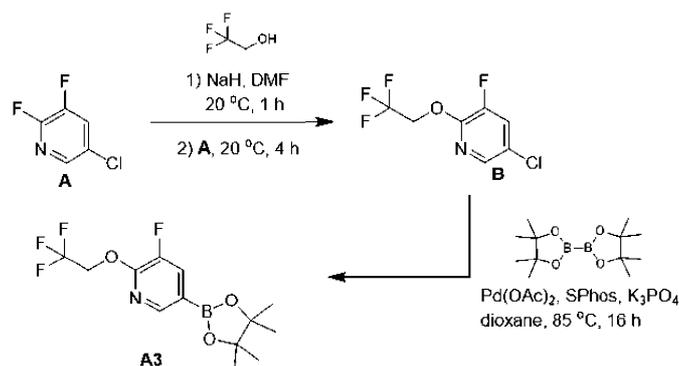
Кроме того, как будет очевидно специалистам в данной области, обычные защитные группы могут быть необходимы для предотвращения нежелательных реакций определенных функциональных групп. Выбор подходящей защитной группы для конкретной функциональной группы, а также подходящие условия для защиты и снятия защиты хорошо известны в данной области. Например, многочисленные защитные группы, а также их введение и удаление описаны в T.W. Greene и P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991, и в цитированных там ссылках.

Предлагаемые в данном документе соединения могут быть выделены и очищены известными стандартными процедурами. Такие процедуры включают перекристаллизацию, фильтрацию, флэш-хроматографию, растирание, жидкостную хроматографию высокого давления (ВЭЖХ) или сверхкритическую жидкостную хроматографию (SFC). Обратите внимание, что флэш-хроматография может выполняться вручную или с помощью автоматизированной системы. Предлагаемые 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 приводятся в частях на миллион (м.д.) и генерируются с использованием методов, хорошо известных специалистам в данной области.

Примеры общих методов аналитической ЖХМС включают метод А (Xtimate C<sub>18</sub> (2,1 мм×30 мм, 3 мкм); А=H<sub>2</sub>O (0,04% ТФУ) и В=CH<sub>3</sub>CN (0,02% ТФУ); 50°C; 1,2 мл/мин; 10- 80% В за 0,9 мин, затем 80% В в течение 0,6 мин) и метод В (Chromolith Flash RP-18 эндкепированный C<sub>18</sub> (2 мм×25 мм); А=H<sub>2</sub>O (0,04% ТФУ) и В=CH<sub>3</sub>CN (0,02% ТФА); 50°C; 1,5 мл/мин; 5-95% В за 0,7 мин, затем 95% В за 0,4 мин).

#### Список сокращений

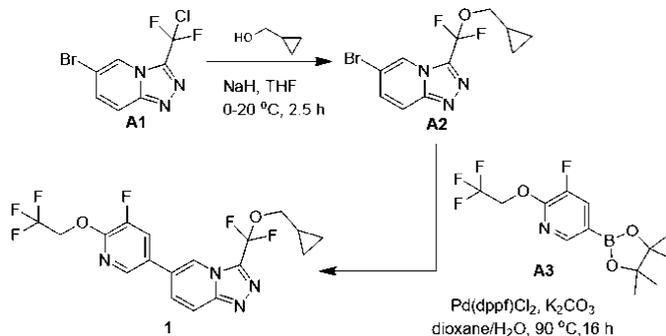
Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорид;  
 Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>бис(три-tert-бутилфосфин)палладия(0);  
 Pd(OAc)<sub>2</sub> палладия(II) ацетат;  
 SPhos 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил;  
 Et<sub>3</sub>N триэтиламин;  
 AgOTf серебра трифторметансульфонат;  
 DMF N,N-диметилформамид;  
 MeOH метанол;  
 EtOH этанол;  
 i-Pr<sub>2</sub>O диизопропиловый эфир;  
 THF тетрагидрофуран;  
 DCM дихлорметан;  
 AcN или MeCN ацетонитрил;  
 EA или EtOAc этилацетат;  
 PE петролейный эфир;  
 DMSO диметилсульфоксид;  
 AcOH уксусная кислота;  
 NBS N-бромсукцинимид;  
 NaOMe метоксид натрия;  
 EtONa этоксид натрия;  
 TsOH п-толуолсульфоновая кислота;  
 DEA N,N-диэтиланилин;  
 DIPEA N,N-диизопропилэтиламин;  
 TFA трифторуксусная кислота;  
 KOAc калия ацетат;  
 ТЗР пропанфосфоновой кислоты ангидрид.  
 Пример 1. 3-[Циклопропилметокси(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин



Синтез В: к суспензии NaH (2,94 г, 73,56 ммоль) в ТГФ (50 мл) медленно добавляли 2,2,2-трифторэтанол (7,36 г, 73,56 ммоль) при 20°C и смесь перемешивали в течение 1 ч.

Затем добавляли 5-хлор-2,3-дифторпиридин (10 г, 66,88 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение еще 4 ч. Смесь гасили насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали с получением В (15000 мг, 65,34 ммоль) в виде масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}=7,83$  (д, 1H), 7,38 (дд, 1H), 4,73 (кв, 2H).

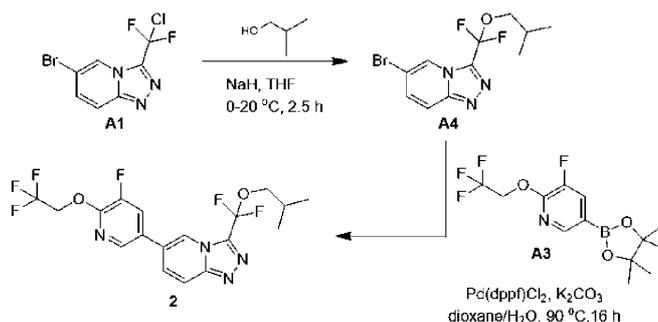
Синтез А3: смесь В (8 г, 34,85 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (26,55 г, 104,55 ммоль),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (14,79 г, 69,7 ммоль), SPhos (4,29 г, 10,45 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (782,4 мг, 3,48 ммоль) в 1,4-диоксане (250 мл) перемешивали при 85°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через целит и элюировали EtOAc (50 мл×2). Фильтрат упаривали и разбавляли EtOAc (200 мл), промывали водой (100 мл×2) и солевым раствором (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали, получая сырой продукт, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0 до 10% до 40%) с получением продукта (3 г, 4,6021 ммоль) в виде масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}=8,26$  (д, 1H), 7,72 (дд, 1H), 4,87 (кв, 2H), 1,35 (с, 12H). ЖХМС  $R_t=0,94$  мин с использованием метода В, МС ИЭР расщ. для  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BF}_4\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  322,1 найдено 322,3



Синтез А2: к смеси циклопропилметанола (382,93 мг, 5,31 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли NaH (212,41 мг, 5,31 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Затем к смеси добавляли 6-бром-3-[хлор(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (300 мг, 1,06 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (10 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 10% до 40%) с получением продукта (240 мг, 0,73 ммоль) в виде твердого вещества. ЖХМС  $R_t=2,29$  мин за 4 мин хроматографии.

Синтез соединения 1: смесь 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтоксипиридина (111,02 мг, 0,35 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (34,5 мг, 0,05 ммоль), 6-бром-3-[циклопропилметокси(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (100 мг, 0,31 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (86,89 мг, 0,63 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через целит и элюировали EtOAc (10 мл×2) и фильтрат упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной-ВЭЖХ (Waters Xbridge 150 мм×25 мм 5 мкм) А= $\text{H}_2\text{O}$  (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и В= $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 50-70% В за 7 мин) с получением продукта (100,49 мг, 0,23 ммоль) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta_{\text{H}}=8,75$  (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,34 (дд, 11,2 Гц, 1H), 8,14-8,09 (м, 1H), 7,97 (дд, 1H), 5,18 (кв, 2H), 4,09 (д, 2H), 1,31-1,21 (м, 1H), 0,61-0,55 (м, 2H), 0,43-0,37 (м, 2H). ЖХМС  $R_t=1,31$  мин при 2,0 мин хроматографии, МС ИЭР расщ. для  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  433,1, найдено 433,0.

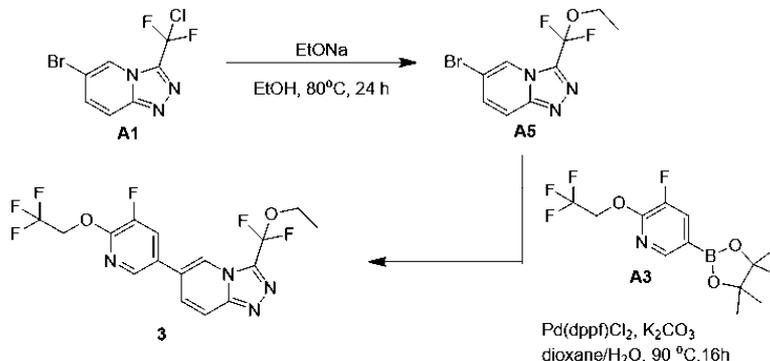
Пример 2. 3-[Дифтор(изобутокс)метил]-6-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин



Синтез A4: к смеси 2-метилпропан-1-ола (393,6 мг, 5,31 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли NaH (212,41 мг, 5,31 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Затем к смеси добавляли 6-бром-3-[хлор(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (300 мг, 1,06 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 мл) и смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (20 мл $\times$ 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле ( $\text{EtOAc}$  в PE=от 10% до 40%) с получением продукта (100 мг, 0,30 ммоль) в виде твердого вещества.) ЖХМС  $R_t=0,86$  мин при 1,5 мин хроматографии, МС ИЭР рассч. для  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrF}_2\text{N}_3\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}+2]^+$  320,0, найдено 320,2.

Синтез соединения 2: смесь 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридина (110,33 мг, 0,34 ммоль),  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (34,28 мг, 0,05 ммоль), 6-бром-3-[дифтор(изобутокс)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (100мг, 0,31 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (86,35 мг, 0,62 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через целит и элюировали  $\text{EtOAc}$  (10 мл $\times$ 2) и фильтрат упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge 150 мм $\times$ 25 мм 5 мкм) А= $\text{H}_2\text{O}$  (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и В= $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 50-70% В за 8 мин) с получением продукта (53,41 мг, 0,12 ммоль) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР(400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}=8,70$  (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,33 (дд, 1H), 8,12 (дд, 1H), 7,96 (дд, 1H), 5,18 (кв, 2H), 4,02 (д, 2H), 2,09-1,98 (м, 1H), 0,96 (д, 6H). ЖХМСМ  $R_t=1,34$  мин при 2,0 мин хроматографии, МС ИЭР рассч. для  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  435,1, найдено 435,1.

Пример 3. 3-[Этоксидифтор)метил]-6-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин

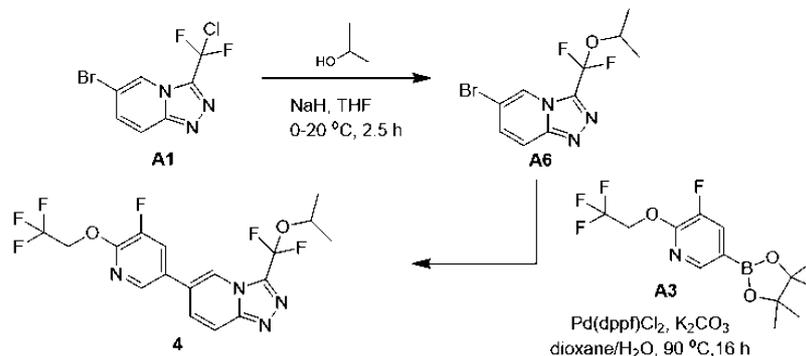


Синтез A5: смесь 6-бром-3-[хлор(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (300 мг, 1,06 ммоль) и  $\text{EtONa}$  (361,37 мг, 5,31 ммоль) в этаноле (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 мл) и смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (20 мл $\times$ 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле ( $\text{EtOAc}$  в PE=от 10% до 40%) с получением продукта (70 мг, 0,17 ммоль) в виде твердого вещества. ЖХМС  $R_t=1,97$  мин при 4 мин хроматографии, МС ИЭР рассч. для  $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrF}_2\text{N}_3\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}+2]^+$  294,0, найдено 293,8.

Синтез соединения 3: смесь 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридина (84,65 мг, 0,26 ммоль),  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (26,3 мг, 0,04 ммоль), 6-бром-3-[этоксидифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (70 мг, 0,24 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (66,25 мг, 0,48 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через целит и элюировали  $\text{EtOAc}$  (10 мл $\times$ 2) и фильтрат упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge 150 мм $\times$ 25 мм 5 мкм) А= $\text{H}_2\text{O}$  (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и В= $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 42-62% В за 8 мин) с получением продукта (44,33 мг, 0,11 ммоль) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}=8,73$  (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,35 (широкий д, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,96 (д, 1H), 5,18 (кв., 2H), 4,29 (кв, 2H),

1,36 (т, 3Н). ЖХМС  $R_t=1,25$  мин при 2,0 мин хроматографии, МС ИЭР рассч. для  $C_{16}H_{13}F_6N_4O_2$   $[M+H]^+$  407,1, найдено 407,0.

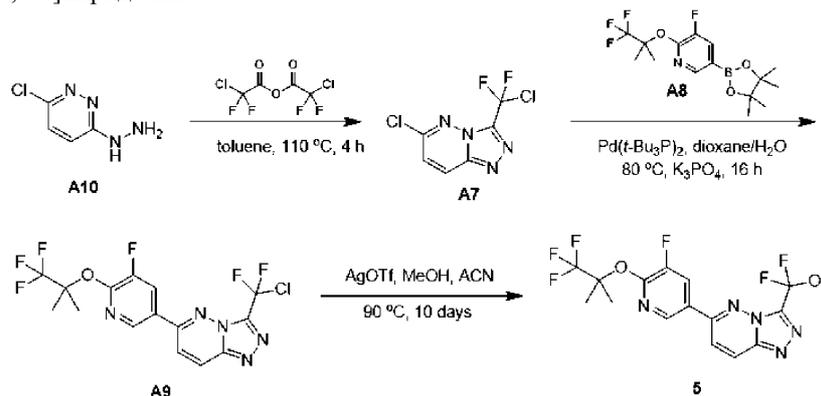
Пример 4. 3-[Дифтор(изопропокси)метил]-6-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтоксипиридил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин



Синтез А6: к смеси пропан-2-ола (319,15 мг, 5,31 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли NaH (127,45 мг, 3,19 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Затем к смеси добавляли 6-бром-3-[хлор(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (300 мг, 1,06 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщенным  $NH_4Cl$  (10 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (10 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 10% до 40%) с получением продукта (240 мг, 0,72 ммоль) в виде твердого вещества. ЖХМС  $R_t=2,18$  мин при 4 мин хроматографии, МС ИЭР рассч. для  $C_{10}H_{11}BrF_2N_3O$   $[M+H]^+$  306,0, найдено 305,9.

Синтез соединения 4: смесь 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтоксипиридина (115,38 мг, 0,36 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (35,85 мг, 0,05 ммоль), 6-бром-3-[дифтор(изопропокси)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (100 мг, 0,33 ммоль) и  $K_2CO_3$  (90,3 мг, 0,65 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере  $N_2$ . После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через целит и элюировали EtOAc (10 мл×2) и фильтрат упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge 150 мм×25 мм 5 мкм) А=H<sub>2</sub>O (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) и В=CH<sub>3</sub>CN; 45-65% В за 8 мин) с получением продукта (80,25 мг, 0,19 ммоль) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta_H=8,60$  (с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,32 (дд, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,95 (дд, 1H), 5,17 (кв, 2H), 4,90 (спт, 1H), 1,41 (д, 6H). ЖХМС  $R_t=1,29$  мин при 2,0 мин хроматографии, МС ИЭР рассч. для  $C_{17}H_{15}F_6N_4O_2$   $[M+H]^+$  421,1, найдено 421,0

Пример 5. 3-[Дифтор(метокси)метил]-6-[5-фтор-6-(2,2,2-трифтор-1,1-димилэтоксипиридил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин



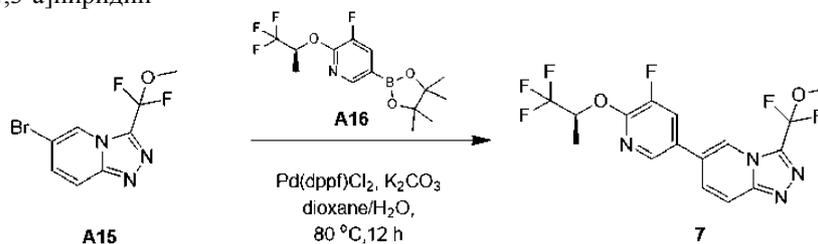
Синтез А7: к смеси (6-хлорпиридазин-3-ил)гидразина (3 г, 20,75 ммоль) в толуоле (40 мл) был добавлен (2-хлор-2,2-дифторацетил) 2-хлор- 2,2-дифторацетат (5,55 г, 22,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь упаривали. Остаток разбавляли насыщенным  $NaHCO_3$  (50 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали с получением сырого продукта в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР(400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta_H=8,67$  (д, 1H), 7,78 (д, 1H).

Синтез А9: смесь 6-хлор-3-[хлор(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-б] пиридазина (200 мг, 0,84 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифтор-1,1-димилэтоксипиридина (350,58 мг, 1 ммоль), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (64,15 мг, 0,13 ммоль) и  $K_3PO_4$  (532,95 мг, 2,51 ммоль) в

1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,20 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры суспензию разбавляли EtOAc (10 мл), фильтровали через силикагель, элюировали EtOAc (20 мл). Объединенные фильтраты упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 20% до 50% до 80%) с получением продукта (260 мг, 0,50 ммоль) в виде твердого вещества. ЖХМС  $R_t=0,96$  мин при 1,5 мин хроматографии, МС ИЭР рассч. для  $C_{15}H_{11}ClF_6N_5O$   $[M+H]^+$  426,1, найдено 425,9.

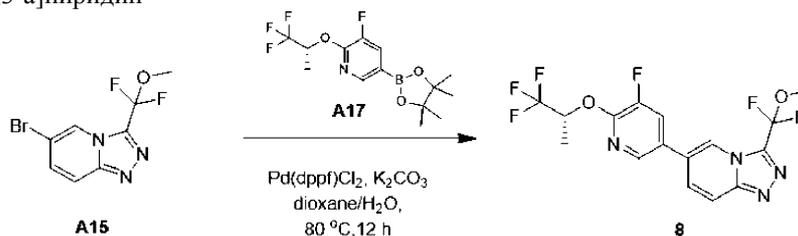
Синтез соединения 5: к смеси 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтокси)-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (150 мг, 0,35 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли AgOTf (905,31 мг, 3,52 ммоль) и MeOH (8 мл, 0,35 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 10 дней. После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали с получением остатка. Остаток разбавляли водой (30 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл×2), солевым раствором (30 мл×2), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge 150 мм×25 мм, 5 мкм), A=H<sub>2</sub>O (0.05% NH<sub>4</sub>OH) и B=CH<sub>3</sub>CN; 57-87% B за 9 мин с получением продукта в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц)  $\delta_H=8,55$  (д, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,09 (дд, 1H), 7,65 (д, 1H), 3,94 (с, 3H), 1,90 (с, 6H) ЖХМС  $R_t=1,32$  мин при 2,0 мин хроматографии, МС ИЭР рассч. для  $C_{16}H_{14}F_6N_5O_2$   $[M+H]^+$  422,1, найдено 422,0.

Пример 6. 3-[Дифтор(метокси)метил]-6-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин



Смесь 6-бром-3-[дифтор(метокси)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридина (100 мг, 360 мкмоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]пиридина (144,62 мг, 430 мкмоль),  $K_2CO_3$  (99,41 мг, 720 мкмоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (39,47 мг, 50 мкмоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (500 мкл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (10 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 (150×30 мм, 5 мкм), A=H<sub>2</sub>O (0.05% NH<sub>4</sub>OH) и B=CH<sub>3</sub>CN; 53-83% B за 8 мин) с получением продукта в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta_H=8,73$  (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,33 (дд, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 6,01 (спт, 1H), 3,89 (с, 3H), 1,54 (д, 3H). ЖХМС  $R_t=1,27$  мин при 2,0 мин хроматографии, МС ИЭР рассч. для  $C_{18}H_{13}F_6N_4O_2$   $[M+H]^+$  407,09, найдено 406,9.

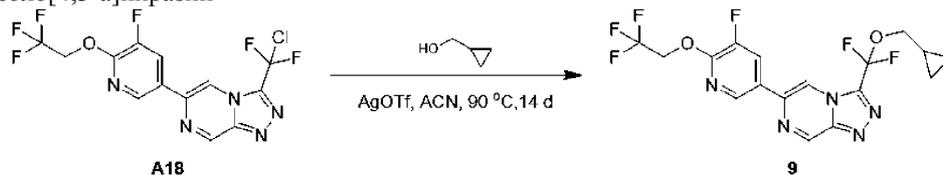
Пример 7. 3-[Дифтор(метокси)метил]-6-[5-фтор-6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин



Смесь 6-бром-3-[дифтор(метокси)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридина (100 мг, 360 мкмоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]пиридина (144,62 мг, 430 мкмоль),  $K_2CO_3$  (99,41 мг, 720 мкмоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (39,47 мг, 50 мкмоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (500 мкл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (10 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 (150 мм×30 мм, 5 мкм), A=H<sub>2</sub>O (0.05% NH<sub>4</sub>OH) и B=CH<sub>3</sub>CN; 53-83% B за 8 мин) с получением продукта в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta_H=8,74$  (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,35 (дд, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,95 (дд, 1H), 6,02 (спт, 1H), 3,95-3,82 (м, 3H), 1,55 (д, 3H). ЖХМС  $R_t=1,27$  мин при 2,0 мин хроматографии, МС ИЭР рассч. для  $C_{18}H_{13}F_6N_4O_2$   $[M+H]^+$  407,1, найдено 406,9.

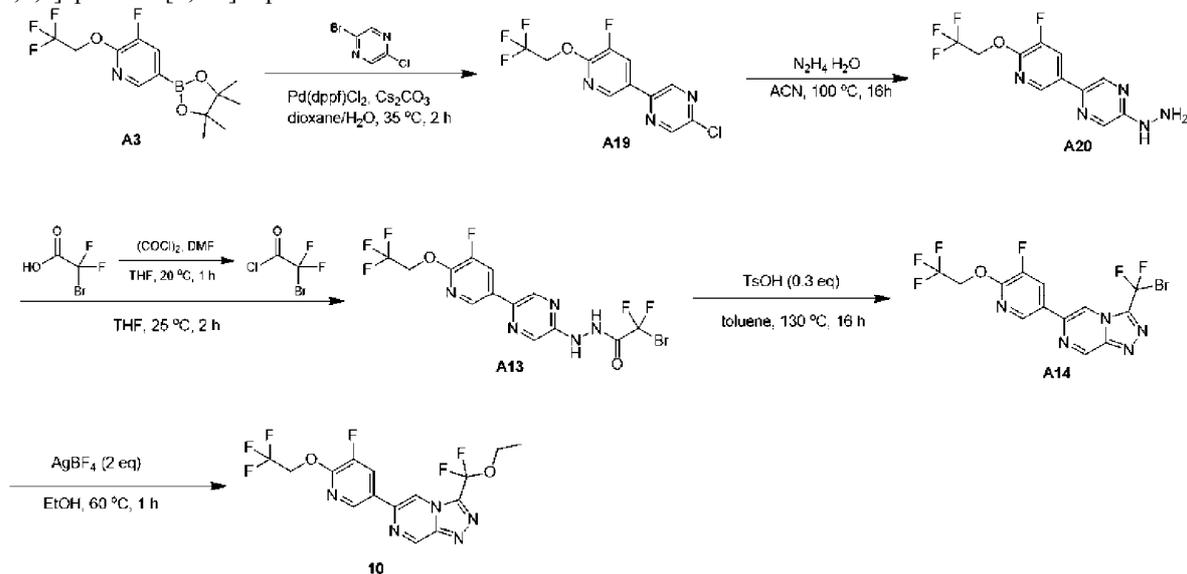
Пример 8. 3-[Циклопропилметокси(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридил]-

[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



Смесь 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокс)-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (300 мг, 0,75 ммоль) и AgOTf (1938,39 мг, 7,54 ммоль) в циклопропилметаноле (15 мл, 0,75 ммоль) и CH<sub>3</sub>CN (15 мл) перемешивали при 90 °С в течение 14 дней. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc (40 мл) и к смеси добавляли насыщенный NaCl (40 мл), смесь фильтровали через целит и элюировали EtOAc (20 мл×2) и фильтрат упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (EtOAc: PE=1:1) с получением продукта с примесью. Продукт с примесью очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge 150 мм×25 мм 5 мкм) А=H<sub>2</sub>O (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В=CH<sub>3</sub>CN; 48-68% В за 8 мин), с получением продукта в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ<sub>H</sub>=9,52 (д, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,07 (дд, 1H), 4,93 (кв, 2H), 4,13 (д, 2H), 1,40-1,30 (м, 1H), 0,79-0,73 (м, 2H), 0,49-0,42 (м, 2H). ЖХМС R<sub>t</sub>=1,33 мин при 2,0 мин хроматографии, МС ИЭР расч. для C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 434,1, найдено 434,0.

Пример 9. 3-[Циклопропилметокси(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокс)-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



Синтез A19: смесь Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (15,13 г, 20,68 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (269,49 г, 827,17 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокс)пиридина (141,18 г, 439,69 ммоль) и 2-бром-5-хлорпиразина (80 г, 413,59 ммоль) в 1,4-диоксане (1 л) и воде (150 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> перемешивали при 35 °С в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры к смеси добавляли воду (300 мл) и смесь фильтровали через целит. После разделения органическую фазу промывали солевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт повторно растворяли в EA/PE=1/3 (500 мл) и затем фильтровали через мат из силикагеля. Осадок промывали EA/PE=1/3 (500 мл). Объединенную органическую фазу упаривали с получением остатка в виде масла. К маслу медленно добавляли PE (500 мл) и получали некоторое количество твердого вещества. Твердое вещество собирали и сушили в печи с получением продукта (100 г, 242,4 ммоль, выход 58%) в виде твердого вещества. ЖХМС R<sub>t</sub>= 1,28 мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР расч. для C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 308,0, найдено 307,9.

Синтез A20: смесь 2-хлор-5-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокс)-3-пиридил]пиразина (140 г, 339,36 ммоль) и гидразин гидрата (169,88 г, 3393,6 ммоль) в MeCN (1,4 л) перемешивали при 100 °С в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в воду (4,5 л). Наблюдали некоторое количество твердого вещества и твердое вещество собирали фильтрованием. Осадок промывали водой (500 мл×2). Твердое вещество повторно растворяли в EtOAc (3 л), промывали солевым раствором (500 мл×2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением сырого продукта (100 г, 329,8 ммоль, выход 97%) в виде твердого вещества. ЖХМС R<sub>t</sub>=0,74 мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, МС ИЭР расч. для C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 304,1, найдено 303,9.

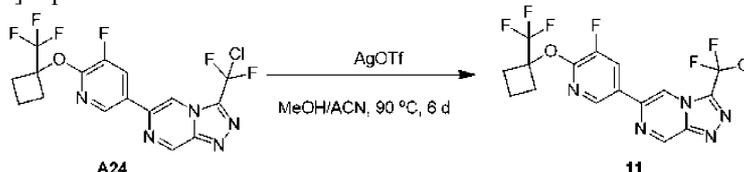
Синтез A13: к раствору 2-бром-2,2-дифторуксусной кислоты (87 г, 497,34 ммоль) в ТГФ (1 л) добавляли одну каплю ДМФА и (COCl)<sub>2</sub> (50,5 мл, 596,81 ммоль). Полученную смесь перемешивали при

20°C в течение 1 ч. Полученный раствор был использован непосредственно в следующей стадии. К раствору 2-бром-2,2-дифторацетилхлорида (95,66 г, 494,69 ммоль) в ТГФ (1 л) добавляли [5-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридил]пиразин-2-ил]гидразин (100 г, 329,79 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. К раствору добавляли воду (1 л), экстрагировали EtOAc (1 л×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (500 мл×2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением сырого продукта (150 г, 326,0 ммоль, выход 98%, смесь моно- и бисалкилированных продуктов) в виде твердого вещества. ЖХМС R<sub>t</sub>=0,92 мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, МС ИЭР расщ. для C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>BrF<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 460,1, найдено 459,8.

Синтез A14: раствор 2-бром-2,2-дифтор-N'-[5-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридил]пиразин-2-ил]ацетогидразида (150 г, 325,99 ммоль) и TsOH (16,84 г, 97,8 ммоль) в толуоле (1,5 л) перемешивали при 130°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в воду (2 л), экстрагировали EtOAc (2 л×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (1 л×2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 15% до 30%) с получением продукта (80 г, 181,0 ммоль, выход 55%) в виде масла. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ<sub>H</sub>=9,60 (д, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,09 (дд, 1H), 4,93 (кв, 2H).

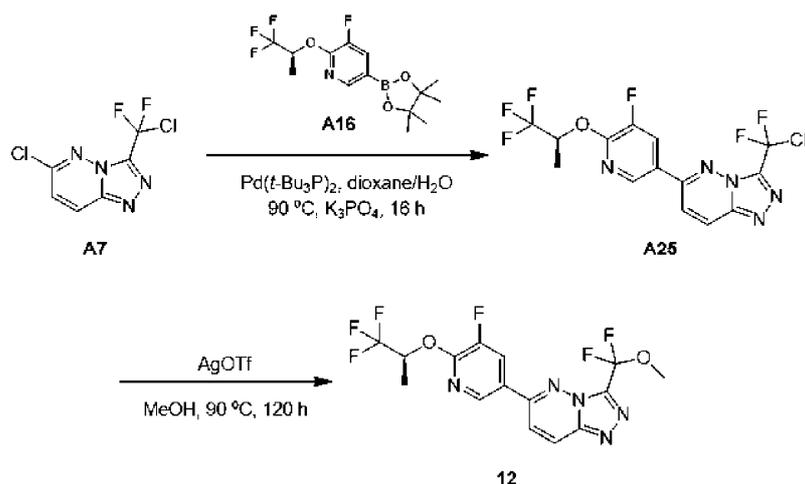
Синтез соединения 10: смесь 3-[бром(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (76 г, 171,9 ммоль) и AgBF<sub>4</sub> (66,93 г, 343,81 ммоль) в этаноле (760 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в насыщенный водный NaCl (1 л) и EtOAc (2 л). Смесь фильтровали через целит. После разделения водный слой экстрагировали EtOAc (500 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (500 мл×2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (EtOAc в PE=от 0% до 30% до 50%), а затем растирали с EtOH (50 мл) с получением продукта (44,45 г, 109,01 ммоль, выход 63%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ<sub>H</sub>=9,52 (д, 1H), 8,49 (дд, 2H), 8,07 (дд, 1H), 4,93 (кв, 2H), 4,37 (кв, 2H), 1,51 (т, 3H). ЖХМС R<sub>t</sub>=1,25 мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 408,1, найдено 408,0.

Пример 10. 3-[Дифтор(метокси)метил]-6-[5-фтор-6-[1-(трифторметил)циклобутокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



Смесь 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[1-(трифторметил)циклобутокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (1,4 г, 3,2 ммоль) и AgOTf (8,22 г, 31,98 ммоль) в смешанном растворителе метанола (14 мл) и ДМФА (14 мл) перемешивали при 90°C в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь обрабатывали солевым раствором (40 мл) и осадок фильтровали. Фильтрат экстрагировали EtOAc (40 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge (150 мм×25 мм 5 мкм) A=H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и B=CH<sub>3</sub>CN; 57-67% B за 8 мин) с получением продукта (240 мг). Другая партия была начата с 1,2 г A24 и около 110 мг продукта было получено с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 (150 мм×30 мм, 5 мкм) A=H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) и B=CH<sub>3</sub>CN; 50-80% B за 9 мин). Две партии продукта объединяли и лиофилизировали, чтобы получить продукт в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ<sub>H</sub>=9,51 (д, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,05 (дд, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,98-2,86 (м, 2H), 2,81-2,72 (м, 2H), 2,11-1,93 (м, 2H). ЖХМС R<sub>t</sub>=1,30 мин при 2 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 434,1, найдено 433,9.

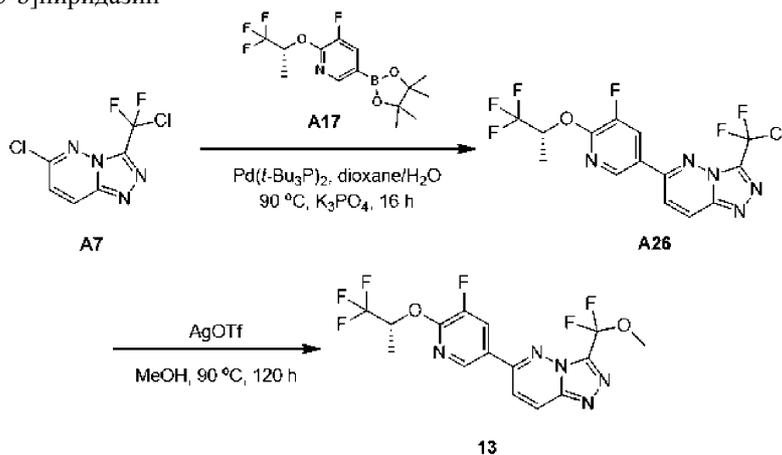
Пример 11. 3-[Дифтор(метокси)метил]-6-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин



Синтез A25: смесь 6-хлор-3-[хлор(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (120 мг, 0,50 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[(1*S*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтоксипиридина (201,9 мг, 0,60 ммоль),  $K_3PO_4$  (319,74 мг, 1,51 ммоль),  $Pd(t-Bu_3P)_2$  (25,66 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) и  $H_2O$  (4 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь упаривали, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (40 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 60%) с получением продукта (120 мг, 0,29 ммоль) в виде твердого вещества.  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta_H$ =8,57 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,15 (дд, 1H), 7,74 (д, 1H), 5,93 (м, 1H), 1,61 (д, 3H).

Синтез соединения 12: смесь  $AgOTf$  (599,15 мг, 2,33 ммоль), 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[(1*S*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтоксипиридин-3-ил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (120 мг, 0,29 ммоль) в метаноле (6 мл) перемешивали при 90°C в течение 120 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь обрабатывали солевым раствором (20 мл) и осадок отфильтровали. Фильтрат концентрировали, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (40 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 150×30 мм 5 мкм) А= $H_2O$  (0,05%  $NH_4OH$ ) и В= $CH_3CN$ ; 52-82% В за 8 мин) с получением продукта (5,12 мг, 13 мкмоль).  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta_H$ =8,55 (д, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,14 (дд, 1H), 7,66 (д, 1H), 5,92 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 1,61 (д, 3H). ЖХМС  $R_t$ =1,28 мин при 2,0 мин хроматографии, МС ИЭР расщ. для  $C_{15}H_{12}F_6N_5O_2$  [M+H] $^+$  408,1, найдено 408,0.

Пример 12. 3-[Дифтор(метокси)метил]-6-[5-фтор-6-[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтоксипиридин-3-ил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин

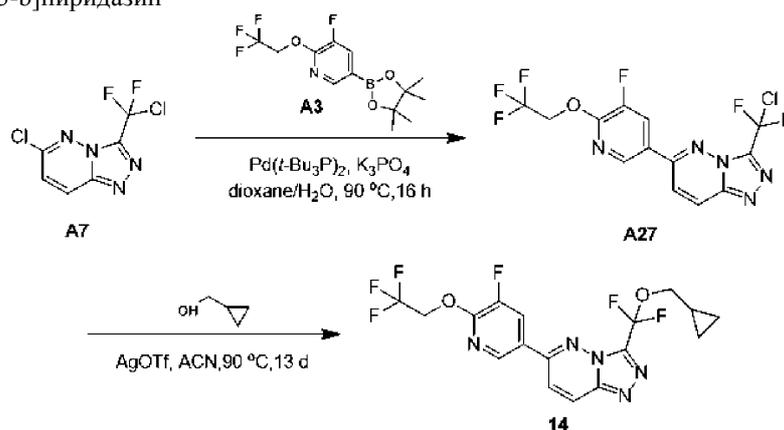


Синтез A26: смесь 6-хлор-3-[хлор(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (120 мг, 0,50 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтоксипиридина (201,9 мг, 0,60 ммоль),  $K_3PO_4$  (319,74 мг, 1,51 ммоль),  $Pd(t-Bu_3P)_2$  (25,66 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) и  $H_2O$  (4 мл) при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь упаривали для удаления растворителя, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (40 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 60%) с получением продукта (140 мг, 0,34 ммоль) в виде твердого вещества.  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta_H$ =8,57 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,14 (дд, 1H), 7,74 (д, 1H), 5,93 (м, 1H),

1,61 (д, 3H).

Синтез соединения 13: смесь 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (140 мг, 0,34 ммоль), AgOTf (699 мг, 2,72 ммоль) в метаноле (8 мл) и перемешивали при 90°C в течение 120 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь обрабатывали солевым раствором (20 мл) и осадок отфильтровали. Фильтрат концентрировали и разбавляли водой (20 мл), затем экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 150×30 мм 5 мкм) А=H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) и В=CH<sub>3</sub>CN; 52-82% В за 8 мин) с получением продукта (5 мг, 12,2 мкмоль). <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ<sub>H</sub>=8,55 (д, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,14 (дд, 1H), 7,66 (д, 1H), 5,92 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 1,61 (д, 3H). ЖХМС R<sub>t</sub>=1,26 мин при 2,0 мин хроматографии. МС ИЭР рассч. для C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 408,1, найдено 408,0.

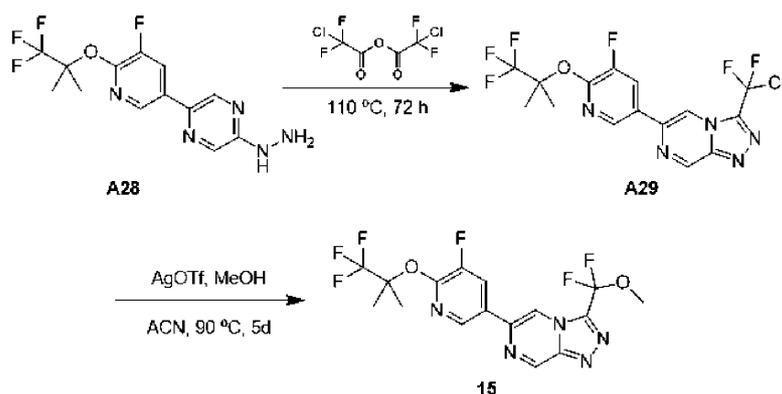
Пример 13. 3-[Циклопропилметокси(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин



Синтез A27: смесь 6-хлор-3-[хлор(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (500 мг, 2,09 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридина (2015,06 мг, 6,28 ммоль), Pd(*t*-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (160,37 мг, 0,31 ммоль) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (888,25 мг, 4,18 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (1,5 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь фильтровали через целит и элюировали EtOAc (10 мл×2) и фильтрат упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 20% до 60%) с получением продукта (900 мг, 1,90 ммоль) в виде твердого вещества. ЖХМС R<sub>t</sub>=0,85 мин при 1,5 мин хроматографии, МС ИЭР рассч. C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 398,0, обнаружено 398,0.

Синтез соединения 14: смесь 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (200 мг, 0,50 ммоль) и AgOTf (1292,26 мг, 5,03 ммоль) в циклопропилметаноле (10 мл, 0,50 ммоль) и CH<sub>3</sub>CN (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 13 дней. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc (40 мл) и солевым раствором (40 мл). Смесь фильтровали через целит, элюировали EtOAc (20 мл×2) и фильтрат упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 150 мм×30 мм 5 мкм) А=H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH об./об.) и В=CH<sub>3</sub>CN; 58-88% В за 8 минут), с получением продукта с примесью. Продукт с примесью растирали в смеси *n*-гексан//Pr<sub>2</sub>O (об./об. = 1:1, 2 мл) с получением продукта (9,82 мг, 22,2 мкмоль) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H NMR (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ<sub>H</sub>=8,83 (д, 1H), 8,67 (д, 1H), 8,45 (дд, 1H), 8,21 (д, 1H), 5,22 (кв, 2H), 4,03 (д, 2H), 1,26-1,18 (м, 1H), 0,62-0,54 (м, 2H), 0,43-0,33 (м, 2H). ЖХМС R<sub>t</sub>=2,87 мин при 4,0 мин хроматографии, МС ИЭР рассч. для C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 434,1, найдено 434,0.

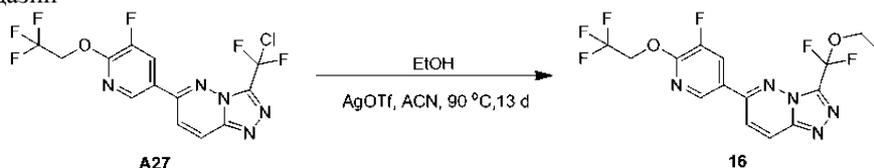
Пример 14. 3-[Дифтор(метокси)метил]-6-[5-фтор-6-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтокси)-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пирозин



Синтез A29: раствор [5-[5-фтор-6-(2,2,2-трифтор-1,1-димилэтокси)-3-пиридил]пиразин-2-ил]гидразина (300 мг, 0,91 ммоль) и (2-хлор-2,2-дифторацетил) 2-хлор-2,2-дифторацетата (660,02 мг, 2,72 ммоль) в толуоле (30 мл) перемешивали при 110°C в течение 72 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали с получением остатка. К остатку добавляли воду (50 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл×2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Нечистый продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (EtOAc в PE=от 0% до 10% до 20%) с получением продукта (150 мг, 346,3 мкмоль) в виде твердого вещества. ЖХМС R<sub>t</sub>=3,06 мин при хроматографии 4,0 мин, МС ИЭР рассч. для C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup>426,0, найдено 426,0.

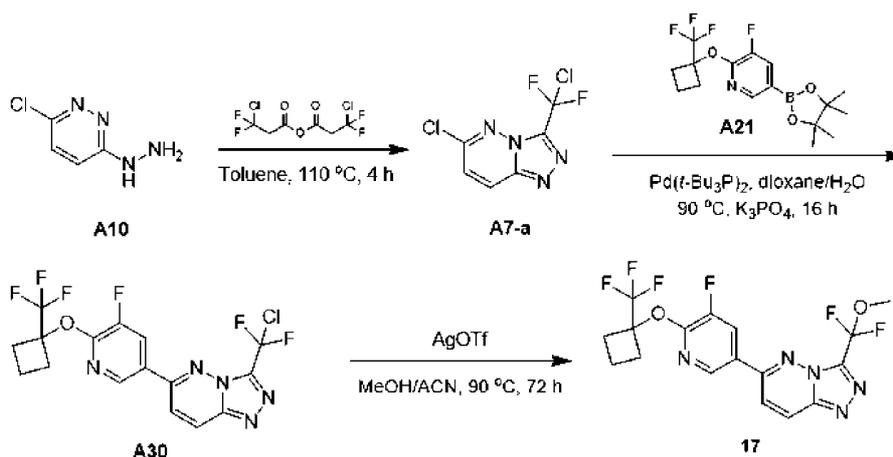
Синтез соединения 15: к раствору 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-(2,2,2-трифтор-1,1-димилэтокси)-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (150 мг, 0,35 ммоль) в метаноле (5 мл) и MeCN (5 мл) добавляли AgOTf (1,81 г, 7,05 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в герметичной пробирке в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 5 дней. Смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем добавляли солевой раствор (20 мл) и EtOAc (30 мл) и смесь фильтровали. После отделения фильтрата органическую фазу промывали водой (20 мл×2), соевым раствором (20 мл×2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (PE: EtOAc=4:1) с получением продукта (14,23 мг, 33,2 ммоль) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ<sub>H</sub>=9,52 (д, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,02 (дд, 1H), 3,98 (с, 3H), 1,89 (с, 6H). ЖХМС R<sub>t</sub>=1,33 мин при 2,0 мин хроматографии, МС ИЭР рассч. для C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>422,1, найдено 422,0.

Пример 15. 3-[Этоксид(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин



Смесь 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазина (200 мг, 0,50 ммоль) и AgOTf (1292,26 мг, 5,03 ммоль) в этаноле (10 мл, 0,50 ммоль) и CH<sub>3</sub>CN (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 13 дней. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляли EtOAc (40 мл) и соевым раствором (40 мл). Смесь фильтровали через целит, элюировали EtOAc (20 мл×2) и фильтрат упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (EtOAc: DCM: PE=1: 1: 1) с получением продукта с примесью. Продукт с примесью растирали в смеси н-гексан/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (об./об. = 1: 2, 6 мл) с получением продукта (15,95 мг, 39,2 ммоль) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ<sub>H</sub>=8,81 (д, 1H), 8,68 (д, 1H), 8,43 (дд, 1H), 8,21 (д, 1H), 5,22 (кв, 2H), 4,24 (кв, 2H), 1,36 (т, 3H). ЖХМС R<sub>t</sub>= 1,26 мин при 2,0 мин хроматографии, МС ИЭР рассч. для C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>408,1, найдено 408,0.

Пример 16. 3-[Дифтор(метокси)метил]-6-[5-фтор-6-[1-(трифторметил)циклобутокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин

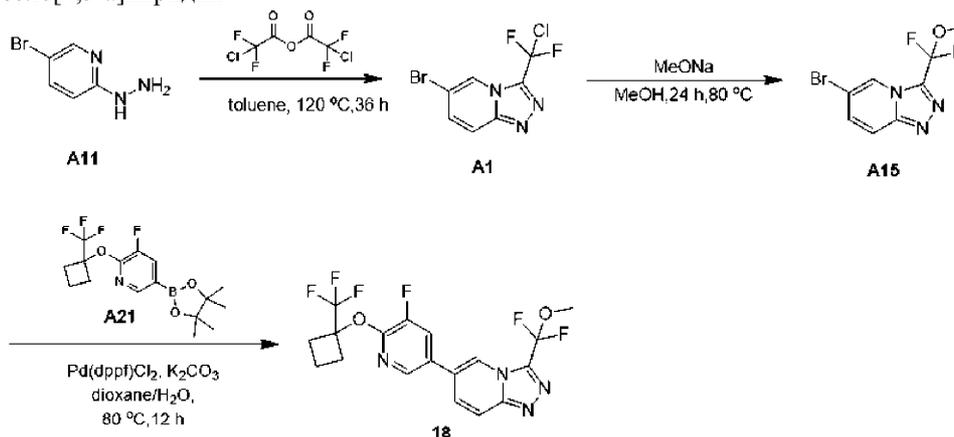


Синтез А7-а: к смеси (6-хлорпиридазин-3-ил)гидразина (3,0 г, 20,75 ммоль) в толуоле (40 мл) добавляли (2-хлор-2,2-дифторацетил)-2-хлор-2,2-дифторацетат (7,56 г, 31,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь упаривали. Остаток разбавляли нас.  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл) и смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (50 мл $\times$ 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали, получая сырой продукт (4700 мг, 19,66 ммоль) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}=7,35$  (д, 1H), 8,23 (д, 1H).

Синтез А30: смесь 6-хлор-3-[хлор(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (150 мг, 0,63 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[1-(трифторметил)циклобутокси]пиридина (362,64 мг, 1 ммоль),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (399,65 мг, 1,88 ммоль), бис(три-*tert*-бутилфосфин)палладия(0) (64,15 мг, 0,1300 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) и воде (4 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. По данным ТСХ, наблюдали новое пятно ( $R_f=0,45$ , УФ) и не осталось исходного материала ( $R_f=0,8$ , УФ). После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь упаривали для удаления растворителя, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл $\times$ 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (40 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле ( $\text{EtOAc}$  в  $\text{PE}$ =от 0% до 60%) с получением продукта (120 мг, 0,27 ммоль) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta_{\text{H}}=8,57$  (д, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,15-8,06 (м, 1H), 7,73 (д, 1H), 2,82-2,96 (м, 2H), 2,78-2,81 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 2H).

Синтез соединения 17: смесь 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[1-(трифторметил)циклобутокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (120 мг, 0,27 ммоль), трифторметансульфоната серебра (0,7 г, 2,74 ммоль) в смешанном растворителе метаноле (12 мл) и  $\text{MeCN}$  (4 мл) перемешивали при 80°C в течение 72 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь обрабатывали солевым раствором (20 мл) и осадок фильтровали. Фильтрат упаривали для удаления растворителя, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл $\times$ 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (40 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением остатка. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 150 $\times$ 30 мм 5 мкм)  $\text{A}=\text{H}_2\text{O}$  (0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) и  $\text{B}=\text{ACN}$ ; 52-82%  $\text{B}$  за 8 мин с получением продукта (27,93 мг, 64,5 мкмоль) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta_{\text{H}}=8,54$  (д, 1H), 8,28 (д, 1H), 8,11 (дд, 1H), 7,64 (д, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,82-2,96 (м, 2H), 2,76-2,81 (м, 2H), 1,57-2,07 (м, 2H). ЖХМС  $R_t=1,32$  мин при 2,0 мин хроматографии, МС ИЭР расщ. для  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  434,1, найдено 434,0.

Пример 17. 3-[Дифтор(метокси)метил]-6-[5-фтор-6-[1-(трифторметил)циклобутокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин

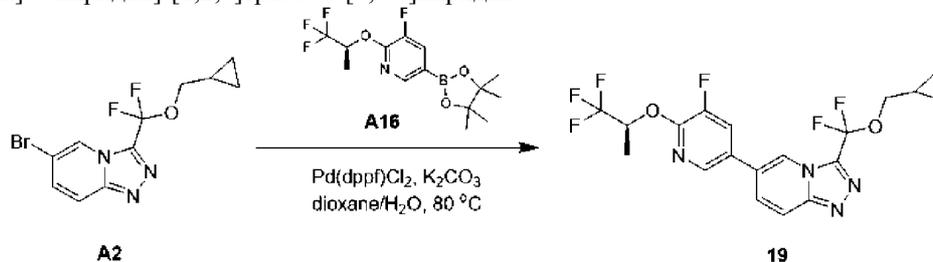


Синтез А1: смесь (5-бром-2-пиридил)гидразина (2,6 г, 13,83 ммоль) и (2-хлор-2,2-дифторацетил) 2-хлор-2,2-дифторацетата (5,04 г, 20,74 ммоль) в толуоле (100 мл) перемешивали при 10°C в течение 1 ч, а затем смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 36 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), пропускали через Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 20% до 30%) с получением продукта (3900 мг, 13,81 ммоль) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>=8,42 (с, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,53 (дд, 1H). ЖХМС R<sub>t</sub>=3,19 мин при 7,0 мин хроматографии, МС ИЭР расщ. для C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>BrClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 283,9, найдено 283,6.

Синтез А15: смесь 6-бром-3-[хлор(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (1 г, 3,54 ммоль) и NaOMe (956,21 мг, 17,7 ммоль) в метаноле (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 30% до 40%) с получением продукта (380 мг, 127,56 мкмоль) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ<sub>H</sub>=8,43 (с, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,47-7,41 (м, 1H), 3,92 (с, 3H). ЖХМС R<sub>t</sub>=2,95 мин при 7,0 мин хроматографии, МС ИЭР расщ. для C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>BrF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 280,0, найдено 279,7.

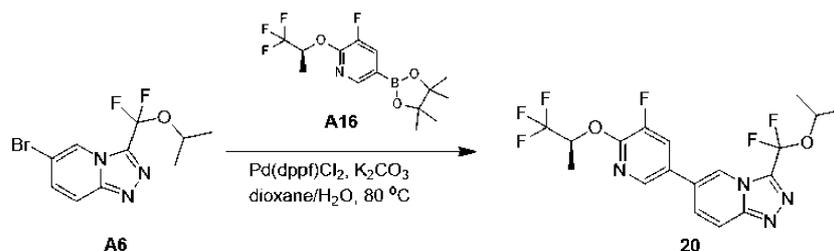
Синтез соединения 18: смесь 6-бром-3-[дифтор(метокси)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (100 мг, 0,36 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[1-(трифторметил)циклобутоксипиридина(155,86 мг, 0,43 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (99,41 мг, 0,72 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (39,47 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (10 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (30 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 (150×30 мм, 5 мкм), А=H<sub>2</sub>O (0.05% NH<sub>4</sub>OH) и В=CH<sub>3</sub>CN; 58-88% В за 8 мин) с получением продукта (66,89 мг, 15,47 мкмоль) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ<sub>H</sub>=8,75 (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,33 (дд, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,96 (дд, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,97-2,85 (м, 2H), 2,72-2,62 (м, 2H), 2,07-1,95 (м, 1H), 1,93-1,81 (м, 1H). ЖХМС R<sub>t</sub>=1,32 мин при 2,0 мин хроматографии, МС ИЭР расщ. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 433,1, обнаружено 432,9.

Пример 18. Синтез 3-[циклопропилметокси(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин



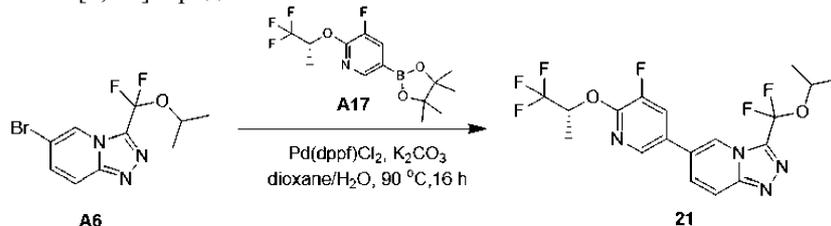
Смесь 6-бром-3-[циклопропилметокси(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (65 мг, 200 мкмоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтоксипиридина (82,16 мг, 250 мкмоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (56,48 мг, 410 мкмоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (22,43 мг, 30 мкмоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (10 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 (150×30 мм, 5 мкм) А=H<sub>2</sub>O (0.05% NH<sub>4</sub>OH) и В=CH<sub>3</sub>CN; 62-92% В за 8 мин) с получением продукта (43,42 мг 97,3 мкмоль, выход 48%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ<sub>H</sub>=8,74 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,32 (дд, 1H), 8,11 (дд, 1H), 7,95 (дд, 1H), 6,02 (спт, 1H), 4,09 (д, 2H), 1,54 (д, 3H), 1,32-1,21 (м, 1H), 0,62-0,52 (м, 2H), 0,44-0,33 (м, 2H). ЖХМС R<sub>t</sub>=1,37 мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР расщ. C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 447,1, обнаружено 447,0.

Пример 19. 3-[Дифтор(изопропокси)метил]-6-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин



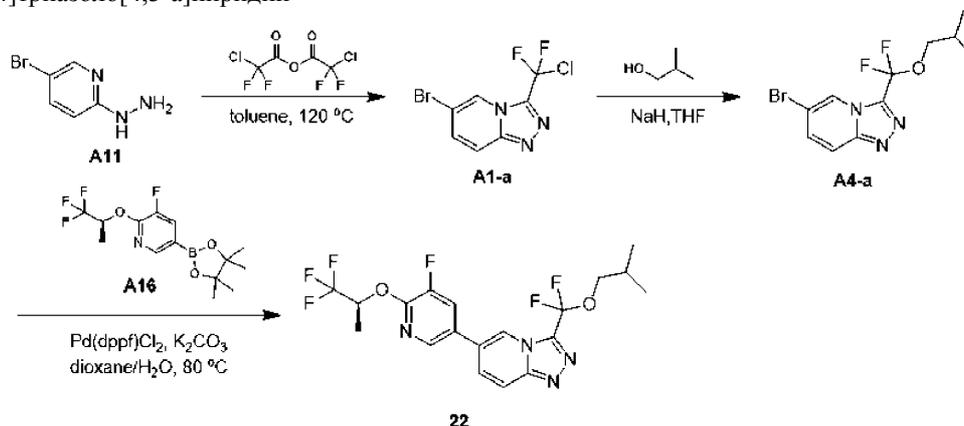
Смесь 6-бром-3-[дифтор(изопропокси)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (70 мг, 230 мкмоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]пиридина (91,96 мг, 270 мкмоль),  $K_2CO_3$  (63,21 мг, 460 мкмоль) и  $Pd(dppf)Cl_2$  (25,1 мг, 30 мкмоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере  $N_2$ . После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли  $H_2O$  (10 мл) и смесь экстрагировали  $EtOAc$  (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 (150×30 мм, 5 мкм),  $A=H_2O$  (0.05%  $NH_4OH$ ) и  $B=CH_3CN$ ; 60-90%  $B$  за 8 мин) с получением продукта (33,94 мг, 78,1 мкмоль, выход 34%) в виде твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta_H=8,61$  (с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,31 (дд, 1H), 8,11 (дд, 1H), 7,95 (дд, 1H), 6,02 (спт, 1H), 4,90 (спт, 1H), 1,54 (д, 3H), 1,41 (д, 6H). ЖХМС  $R_t=1,35$  мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, МС ИЭР расщ.  $C_{18}H_{17}F_6N_4O_2$   $[M+H]^+$  435,1, найдено 435,0.

Пример 20. 3-[Дифтор(изопропокси)метил]-6-[5-фтор-6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин



Смесь 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]пиридина (84,29 мг, 0,25 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2$  (25,1 мг, 0,03 ммоль), 6-бром-3-[дифтор(изопропокси)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (70 мг, 0,23 ммоль) и  $K_2CO_3$  (63,21 мг, 0,46 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере  $N_2$ . После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через целит и элюировали  $EtOAc$  (10 мл×2) и фильтрат упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 (150 мм×30 мм 5 мкм)  $A=H_2O$  (0,05% гидроксида аммиака об. / Об.) И  $B=CH_3CN$ ; 60-90%  $B$  за 8 мин) с получением продукт (24,78 мг, 57,1 мкмоль, выход 25%) в виде твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta_H=8,61$  (с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,32 (дд, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,95 (дд, 1H), 6,03 (спт, 1H), 4,95-4,85 (м, 1H), 1,54 (д, 3H), 1,41 (д, 6H). ЖХМС  $R_t=1,37$  мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, МС ИЭР расщ. для  $C_{18}H_{17}F_6N_4O_2$   $[M+H]^+$  435,1, найдено 435,1.

Пример 21. 3-[Дифтор(изобутокси)метил]-6-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин



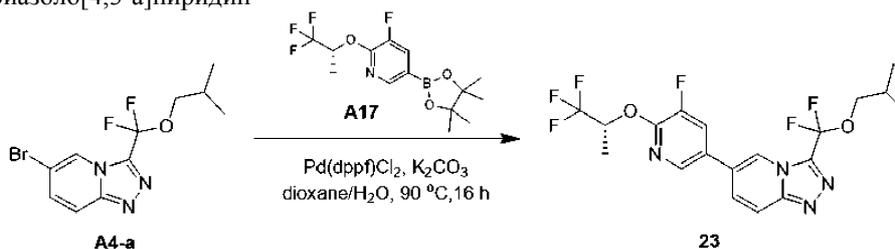
Синтез A1-a: смесь (5-бром-2-пиридил)гидразина (5 г, 26,59 ммоль) и (2-хлор-2,2-дифторацетил) 2-хлор-2,2-дифторацетата (9690,21 мг, 39,89 ммоль) в толуоле (200 мл) перемешивали при 10°C в течение 1 ч, а затем смесь нагревали при 120°C в течение 36 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили насыщ.  $NaHCO_3$  (200 мл), затем смесь экстрагировали  $EtOAc$  (80 мл×2). Органический слой промывали соевым раствором (200 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали, получая сырой

продукт. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 5% до 20%) с получением продукта (5700 мг, 20,18 ммоль, выход 76%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta_{\text{H}}=8,43$  (с, 1H), 7,84 (дд, 1H), 7,54 (дд, 1H).

Синтез А4-а: к смеси 2-метилпропан-1-ола (1312 мг, 17,7 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли NaH (708,04 мг, 17,7 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Затем к смеси добавляли 6-бром-3-[хлор(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (1000 мг, 3,54 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (40 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (30 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (70 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 10% до 40%) с получением продукта (750 мг, 2,34 ммоль, выход 66%) в виде масла.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta_{\text{H}}=8,44$  (с, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,44 (дд, 1H), 4,00 (д, 2H), 2,16-2,06 (м, 1H), 1,04 (д, 6H).

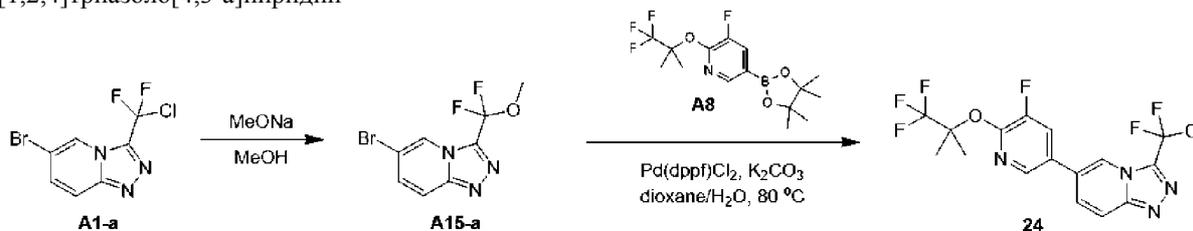
Синтез соединения 22: смесь 6-бром-3-[дифтор(изобутокс)етил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (100 мг, 310 мкмоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]пиридина (125,61 мг, 370 мкмоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (86,35 мг, 620 мкмоль) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (34,28 мг, 50 мкмоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч под  $\text{N}_2$ . После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл), а затем экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл) и солевым раствором (30 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 (150×30 мм, 5 мкм),  $\text{A}=\text{H}_2\text{O}$  (0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) и  $\text{B}=\text{CH}_3\text{CN}$ ; 65-95% B за 8 мин) с получением продукта (47,11 мг, 105,1 мкмоль, выход 34%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц)  $\delta_{\text{H}}=8,70$  (с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,31 (дд, 1H), 8,11 (дд, 1H), 7,95 (дд, 1H), 6,02 (спт, 1H), 4,01 (д, 2H), 2,10-1,95 (м, 1H), 1,54 (д, 3H), 0,96 (д, 6H). ЖХМС  $R_f=1,41$  мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80 АВ, МС ИЭР расч.  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  449,1, найдено 449,1.

Пример 22. 3-[Дифтор(изобутокс)метил]-6-[5-фтор-6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин



Смесь 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]пиридина (115,14 мг, 0,34 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (34,28 мг, 0,05 ммоль), 6-бром-3-[дифтор(изобутокс)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (100 мг, 0,31 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (86,35 мг, 0,62 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через целит и элюировали EtOAc (10 мл×2) и фильтрат упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 150 мм×30 мм 5 мкм)  $\text{A}=\text{H}_2\text{O}$  (0,05% гидроксида аммиака об./об.) и  $\text{B}=\text{CH}_3\text{CN}$ ; 61-91% B за 8 мин) с получением продукта (68,11 мг, 0,15 ммоль, выход 48%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц)  $\delta_{\text{H}}=8,70$  (с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,31 (дд, 1H), 8,15-8,09 (м, 1H), 7,95 (дд, 1H), 6,08-5,96 (м, 1H), 4,02 (д, 2H), 2,09-1,96 (м, 1H), 1,54 (д, 3H), 0,96 (д, 6H). ЖХМС  $R_f=1,42$  мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80 АВ МС ИЭР расч. для  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  449,1, найдено 449,1.

Пример 23. 3-[Дифтор(метокси)метил]-6-[5-фтор-6-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтокси)-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин

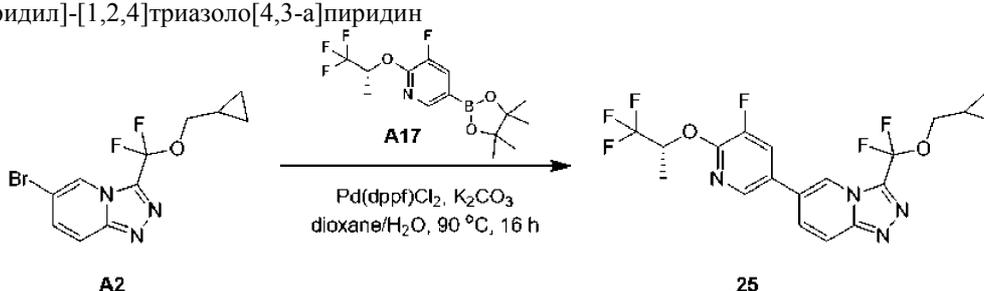


Синтез А15-а: смесь 6-бром-3-[хлор(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (1000 мг, 3,54 ммоль) и  $\text{NaOMe}$  (956,21 мг, 17,7 ммоль) в метаноле (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл), затем смесь экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 30% до 40%) с получением продукта (230 мг, 754,3 мкмоль, выход

21%) в виде масла. ЖХМС  $R_t=1,41$  мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, МС ИЭР расщ.  $C_8H_8BrF_2N_3O$   $[M+H]^+$  280,0, найдено 279,9.

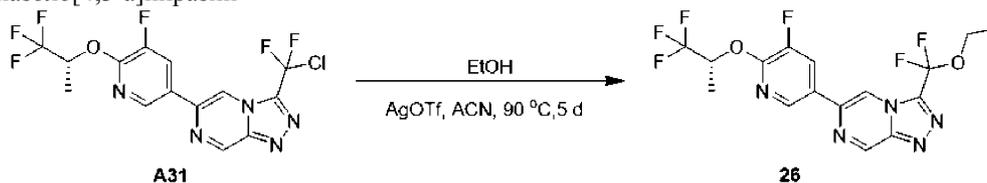
Синтез соединения 24: смесь 6-бром-3-[дифтор(метокси)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (70 мг, 250 мкмоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифтор-1,1-димилэтокси)пиридина (105,47 мг, 300 мкмоль),  $K_2CO_3$  (69,59 мг, 500 мкмоль) и  $Pd(dppf)Cl_2$  (27,63 мг, 40 мкмоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере  $N_2$ . После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли  $H_2O$  (20 мл) и смесь экстрагировали  $EtOAc$  (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 (150×30 мм, 5 мкм),  $A=H_2O$  (0.05%  $NH_4OH$ ) и  $B=CH_3CN$ ; 56-86%  $B$  за 8 мин) с получением продукта (22,72 мг, 54,1 мкмоль, выход 21%) в виде твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta_H=8,75$  (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,31 (дд, 1H), 8,14-8,05 (м, 1H), 7,95 (дд, 1H), 3,89 (с, 3H), 1,82 (с, 6H). LCMS  $R_t=1,31$  мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР расщ.  $C_{17}H_{15}F_6N_4O_2$   $[M+H]^+$  421,1, найдено 421,1.

Пример 24. 3-[Циклопропилметокси(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин



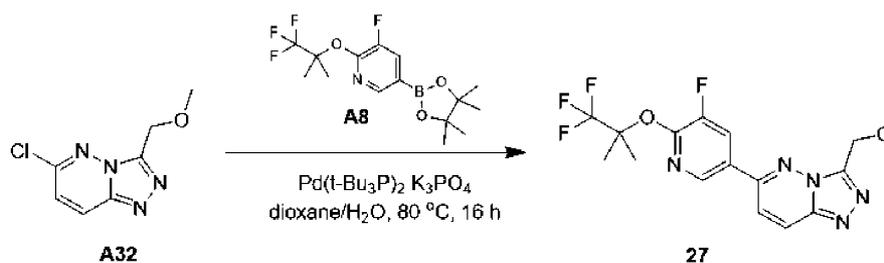
Смесь 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]пиридина (69,52 мг, 0,21 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2$  (20,7 мг, 0,03 ммоль), 6-бром-3-[циклопропилметокси(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (60 мг, 0,19 ммоль) и  $K_2CO_3$  (52,14 мг, 0,38 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере  $N_2$ . После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через целит и элюировали  $EtOAc$  (10 мл×2) и фильтрат упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 150 мм×30 мм 5 мкм)  $A=H_2O$  (0,05% гидроксида аммиака об./об.) и  $B=CH_3CN$ ; 60-90%  $B$  за 8 мин) с получением продукта (51,82 мг, 0,12 ммоль, выход 62%) в виде твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta_H=8,74$  (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,32 (дд, 1H), 8,11 (дд, 1H), 7,96 (дд, 1H), 6,02 (спт, 1H), 4,09 (д, 2H), 1,54 (д, 3H), 1,32-1,21 (м, 1H), 0,62-0,54 (м, 2H), 0,43-0,36 (м, 2H). ЖХМС  $R_t=1,39$  мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80 AB МС ИЭР расщ. для  $C_{19}H_{17}F_6N_4O_2$   $[M+H]^+$  447,1, найдено 447,1.

Пример 25. 3-[Этокси(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин



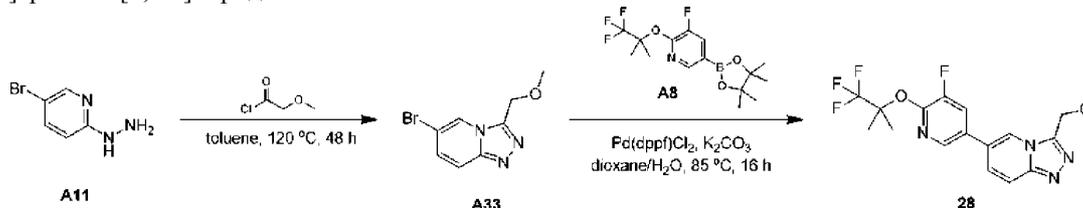
Смесь 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозина (500 мг, 1,21 ммоль) и  $AgOTf$  (3120,55 мг, 12,15 ммоль) в этаноле (7 мл) и  $MeCN$  (7 мл) перемешивали при 90°C в течение 5 дней. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем к смеси добавляли  $EtOAc$  (20 мл) и солевой раствор (50 мл), полученную суспензию фильтровали через целит. Фильтрат отделяли и водную фазу экстрагировали  $EtOAc$  (50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле ( $EtOAc$  в  $PE=$ от 10% до 30% до 50%), а затем растирали с ДХМ (3 мл) и н-гексаном (4 мл), получая продукт (31,35 мг, 74 мкмоль, выход 6%) в виде твердого вещества.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta_H=9,52$  (д, 1H), 8,48 (дд, 2H), 8,04 (дд, 1H), 5,95-5,87 (м, 1H), 4,37 (кв, 2H), 1,60 (д, 3H), 1,51 (т, 3H). ЖХМС  $R_t=1,35$  мин при 2-минутной хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для  $C_{16}H_{14}F_6N_5O_2$   $[M+H]^+$  422,1, найдено 422,1.

Пример 26. 6-[5-Фтор-6-(2,2,2-трифтор-1,1-димилэтокси)-3-пиридил]-3-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин



Смесь 6-хлор-3-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (100 мг, 0,5 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтоксипиридина (210,94 мг, 0,6 ммоль),  $K_3PO_4$  (213,79 мг, 1,01 ммоль),  $Pd(t-Bu_3P)_2$  (38,6 мг, 0,08 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере  $N_2$ . После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли  $H_2O$  (10 мл) и смесь экстрагировали  $EtOAc$  (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 (150 мм×30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05%  $NH_4OH$ ) -  $ACN$ ];  $B\%$ : 40-70%, 9 мин) с получением продукт (47,66 мг, 0,12 ммоль, выход 25%) в виде твердого вещества.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta_H=8,54$  (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,09 (дд, 1H), 7,57 (д, 1H), 5,11 (с, 2H), 3,53 (с, 3H), 1,90 (с, 6H). ЖХМС  $R_t=1,21$  мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, МС ИЭР рассч. для  $C_{16}H_{16}F_4N_5O_2$   $[M+H]^+$  386,1, найдено 386,0.

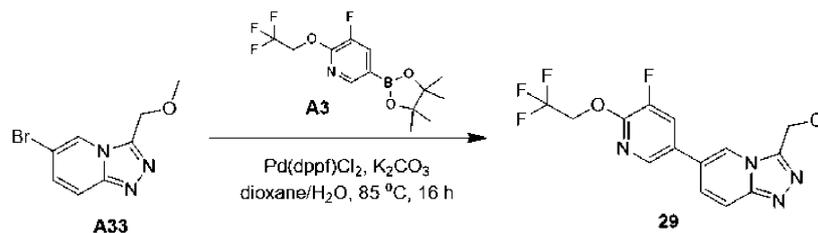
Пример 27. 6-[5-Фтор-6-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтоксипиридил)-3-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин



Синтез А33: к раствору (5-бром-2-пиридил)гидразина (8,5 г, 45,21 ммоль) в толуоле (80 мл) по каплям добавляли 2-метоксиацетилхлорид (5,4 г, 49,73 ммоль) при 25°C. Раствор перемешивали при 25°C в течение 30 мин, затем кипятили при 120°C в течение 48 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь упаривали, получая остаток. Остаток растирали с ДХМ (100 мл), получая продукт (3,0 г, 10,01 ммоль, выход 22%) в виде твердого вещества.  $^1H$  ЯМР ( $MeOD-d_4$ , 400 МГц)  $\delta=9,15$  (с, 1H), 8,19-8,32 (м, 1H), 8,11-7,96 (м, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,49 (с, 3H).

Синтез соединения 28: смесь 6-бром-3-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридина (150 мг, 0,62 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтоксипиридина (259,61 мг, 0,74 ммоль),  $K_2CO_3$  (171,29 мг, 1,24 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2$  (68,01 мг, 0,09 ммоль) в смешанных растворителях 1,4-диоксана (15 мл) и воды (3 мл) нагревали при 85°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь упаривали и разбавляли  $H_2O$  (20 мл), затем экстрагировали ДХМ (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (30 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (YMC-Actus Triart C18 (100 мм×30 мм, 5 мкм)  $A=H_2O$  (0,05%  $HCl$ ) и  $B=CH_3CN$ ; 50-75%  $B$  за 8 минут), получая продукт в  $CH_3CN/H_2O$  (~ 150 мл). Раствор упаривали для удаления большей части  $CH_3CN$ , подщелачивали  $NaHCO_3$  (твердый) до  $pH \sim 9$ , затем экстрагировали ДХМ (50 мл×3). Объединенную органическую фазу упаривали, получая продукт (121,16 мг, 0,32 ммоль, выход 51%) в виде твердого вещества.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta=8,34$  (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,60 (дд, 1H), 7,47 (дд, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,42 (с, 3H), 1,87 (с, 6H). ЖХМС  $R_t=1,25$  мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, МС ИЭР рассч. для  $C_{17}H_{17}F_4N_4O_2$   $[M+H]^+$  385,1, найдено 384,9.

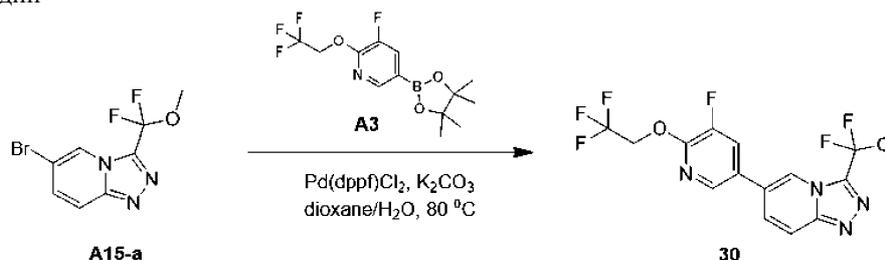
Пример 28. 6-[5-Фтор-6-(2,2,2-трифторэтоксипиридил)-3-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин.



Смесь 6-бром-3-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридина (150 мг, 0,62 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтоксипиридина (238,75 мг, 0,74 ммоль),

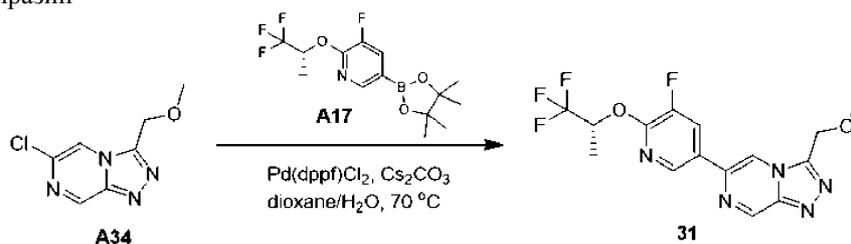
$K_2CO_3$  (171,29 мг, 1,24 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2$  (68,01 мг, 0,09 ммоль) в смешанных растворителях 1,4-диоксана (15 мл) и воды (3 мл) перемешивали при 85°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь упаривали и разбавляли  $H_2O$  (20 мл), затем экстрагировали ДХМ (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ ((Boston Prime C18 (150 мм×30 мм, 5 мкм)  $A=H_2O$  (0.05%  $NH_4OH$ ) и  $B=CH_3CN$ ; 40-70%  $B$  за 8 мин) с получением продукта (141,29 мг, 0,39 ммоль, выход 64%) в виде твердого вещества.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta=8,35$  (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,65 (дд, 1H), 7,47 (дд, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,91 (кв, 2H), 3,43 (с, 3H). ЖХМС  $R_t=1,17$  мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, МС ИЭР рассч. для  $C_{15}H_{13}F_4N_4O_2$   $[M+H]^+$  357,1, найдено 356,9.

Пример 29. 3-[Дифтор(метокси)метил]-6-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтоксипиридил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин



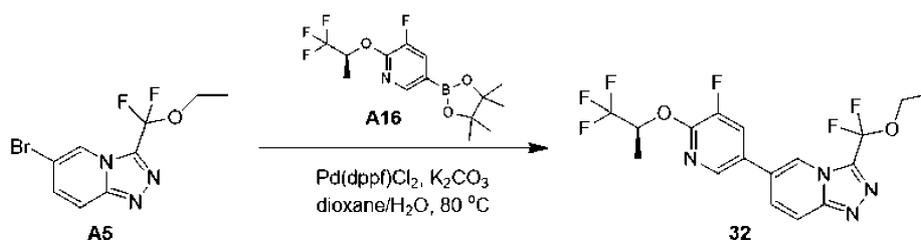
Смесь 6-бром-3-[дифтор(метокси)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (70 мг, 250 мкмоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтоксипиридина (97 мг, 300 мкмоль),  $K_2CO_3$  (69,59 мг, 0,50 ммоль) и  $Pd(dppf)Cl_2$  (27,63 мг, 0,04 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере  $N_2$ . После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли  $H_2O$  (10 мл) и смесь экстрагировали  $EtOAc$  (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт сначала очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 (150 мм×30 мм, 5 мкм),  $A=H_2O$  (0.05%  $NH_4OH$ ) и  $B=CH_3CN$ ; 43-73%  $B$  в течение 8 минут), затем последовала очистка с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Green ODS (150 мм×30 мм, 5 мкм),  $A=H_2O$  (0,075% TFA) и  $B=CH_3CN$ ; 49-63%  $B$  за 10 мин). Объединенные фракции упаривали для удаления  $ACN$  и подщелачивали нас.  $NaHCO_3$  до pH ~ 8 и смесь экстрагировали  $EtOAc$  (30 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (40 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали с получением продукта (41,36 мг, 105,4 мкмоль, выход 42%) в виде твердого вещества.  $^1H$  ЯМР ( $DMCO-d_6$ , 400 МГц)  $\delta_H=8,74$  (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,36 (дд, 1H), 8,11 (дд, 1H), 7,96 (дд, 1H), 5,18 (кв, 2H), 3,89 (с, 3H). ЖХМС  $R_t=1,19$  мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, МС ИЭР рассч.  $C_{15}H_{11}F_6N_4O_2$   $[M+H]^+$  393,1, найдено 393,0.

Пример 30. 6-[5-Фтор-6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтоксипиридил]-3-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



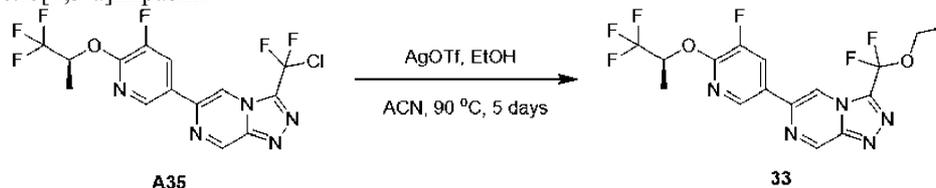
Смесь 6-хлор-3-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (70 мг, 0,35 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтоксипиридина (141,73 мг, 0,42 ммоль),  $Cs_2CO_3$  (229,66 мг, 0,70 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2$  (38,68 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали при 70°C в течение 5 ч в атмосфере  $N_2$ . После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли  $H_2O$  (20 мл) и экстрагировали  $EtOAc$  (30 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (30 мл) и солевым раствором (30 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт сначала очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, PE:  $EtOAc=1:1$ ). Полученный продукт дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 (150 мм×30 мм, 5 мкм),  $A=H_2O$  (0.05%  $NH_4OH$ ) и  $B=CH_3CN$ ; 38-68%  $B$  за 9 мин) с получением продукт (4,43 мг, 11,9 мкмоль, выход 3%) в виде твердого вещества.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta_H=9,44$  (д, 1H), 8,49 (дд, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,05 (дд, 1H), 5,95-5,83 (м, 1H), 5,14 (с, 2H), 3,47 (с, 3H), 1,60 (д, 3H). ЖХМС  $R_t=1,18$  мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, МС ИЭР рассч.  $C_{15}H_{14}F_4N_5O_2$   $[M+H]^+$  372,1, найдено 371,9.

Пример 31. 3-[Этоксидифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтоксипиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин



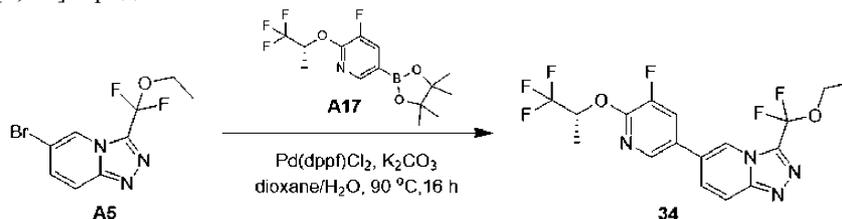
Смесь 6-бром-3-[этокси(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (100 мг, 0,34 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]пиридина (137,67 мг, 0,41 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (94,64 мг, 0,68 ммоль) и  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (37,58 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 12 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (20 мл $\times$ 2). Объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 (150 мм $\times$ 30 мм, 5 мкм),  $\text{A}=\text{H}_2\text{O}$  (0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) и  $\text{B}=\text{CH}_3\text{CN}$ ; 60-90%  $\text{B}$  за 9 мин) с получением продукта (39,75 мг, 93,5 мкмоль, выход 27%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta_{\text{H}}=8,72$  (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,33 (дд, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,94 (дд, 1H), 6,02 (спт, 1H), 4,29 (кв, 2H), 1,54 (д, 3H), 1,36 (т, 3H). СЖХМС  $R_t=1,28$  мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80  $\text{AB}$   $\text{MC}$  ИЭР расщ.  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  421,1, найдено 421,0.

Пример 32. 3-[Этокси(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



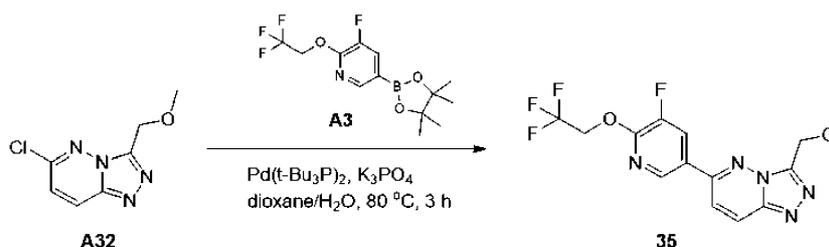
Смесь 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (200 мг, 0,49 ммоль) и  $\text{AgOTf}$  (1,25 г, 4,86 ммоль) в этаноле (10 мл) и  $\text{MeCN}$  (10 мл) перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 5 дней. Смесь охлаждали до комнатной температуры. К смеси добавляли  $\text{EtOAc}$  (50 мл) и солевой раствор (50 мл) и смесь фильтровали через целит. Фильтрат отделяли и водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле ( $\text{EtOAc}$  в  $\text{PE}$  от 10% до 30% до 50%), а затем растирали с  $n$ -гексаном (5 мл), получая продукт (41,27 мг, 98,0 мкмоль, выход 20%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta_{\text{H}}=9,52$  (д, 1H), 8,50-8,45 (м, 2H), 8,04 (дд, 1H), 6,00-5,82 (м, 1H), 4,37 (кв, 2H), 1,60 (д, 3H), 1,51 (т, 3H). ЖХМС  $R_t=1,29$  мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80  $\text{AB}$ ,  $\text{MC}$  ИЭР расщ. для  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  422,1, найдено 422,0.

Пример 33. 3-[Этокси(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин



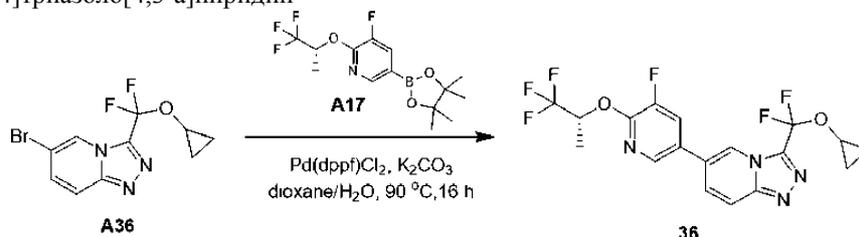
Смесь 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этокси]пиридина (126,2 мг, 0,38 ммоль),  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (37,58 мг, 0,05 ммоль), 6-бром-3-[этокси(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (100 мг, 0,34 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (94,64 мг, 0,68 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 16 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через целит и элюировали  $\text{EtOAc}$  (10 мл $\times$ 2) и фильтрат упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 (150 мм $\times$ 30 мм, 5 мкм)  $\text{A}=\text{H}_2\text{O}$  (0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) и  $\text{B}=\text{CH}_3\text{CN}$ ; 45-75%  $\text{B}$  за 9 мин) с получением продукта (62,87 мг, 0,15 ммоль, выход 43%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta_{\text{H}}=8,72$  (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,33 (дд, 1H), 8,14-8,06 (м, 1H), 7,94 (дд, 1H), 6,01 (спт, 1H), 4,28 (кв, 2H), 1,54 (д, 3H), 1,36 (т, 3H). ЖХМС  $R_t=1,26$  мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80  $\text{AB}$ ,  $\text{MC}$  ИЭР расщ. для  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  421,1, найдено 421,0.

Пример 34. 6-[5-Фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридил]-3-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин.



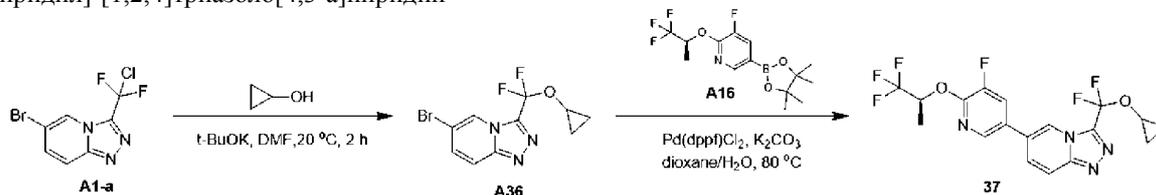
Смесь 6-хлор-3-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (100 мг, 0,50 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-((2,2,2-трифторэтоксипиридина (194 мг, 0,60 ммоль),  $K_3PO_4$  (213,79 мг, 1,01 ммоль) и  $Pd(t-Bu_3P)_2$  (38,6 мг, 0,08 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере  $N_2$  в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры к смеси добавляли воду (20 мл) и  $EtOAc$  (20 мл) и смесь фильтровали через целит. После разделения органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 (150 мм×30 мм, 5 мкм)  $A=H_2O$  (0.05%  $NH_4OH$ ) и  $B=CH_3CN$ ; 33-63%  $B$  за 8 мин) с получением продукта (49 мг, 137,2 мкмоль, выход 27%) в виде твердого вещества.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta_H=8,54$  (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,17 (дд, 1H), 7,58 (д, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,94 (кв, 2H), 3,54 (с, 3H). ЖХМС  $R_t=1,08$  мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, МС ИЭР рассч. для  $C_{14}H_{12}F_4N_5O_2$   $[M+H]^+$  358,1, найдено 357,9.

Пример 35. 3-[Циклопропокси(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтоксипиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин



Смесь 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтоксипиридина (121,22 мг, 0,36 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2$  (36,09 мг, 0,05 ммоль), 6-бром-3-[циклопропокси(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридина (100 мг, 0,33 ммоль) и  $K_2CO_3$  (90,9 мг, 0,66 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере  $N_2$ . После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через целит и элюировали  $EtOAc$  (10 мл×2) и фильтрат упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 (150 мм×30 мм, 5 мкм)  $A=H_2O$  (0.05%  $NH_4OH$ ) и  $B=CH_3CN$ ; 47-77%  $B$  за 9 мин) с получением продукта (54,98 мг, 0,13 ммоль, выход 39%) в виде твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta_H=8,65$  (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,33 (дд, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,94 (дд, 1H), 6,07-5,97 (м, 1H), 4,25-4,15 (м, 1H), 1,54 (д, 3H), 0,95-0,86 (м, 2H), 0,77-0,69 (м, 2H). ЖХМС  $R_t=1,33$  мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ МС ИЭР рассч. для  $C_{18}H_{15}F_6N_4O_2$   $[M+H]^+$  433,1, найдено 433,1.

Пример 36. 3-[Циклопропокси(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[(1*S*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтоксипиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин

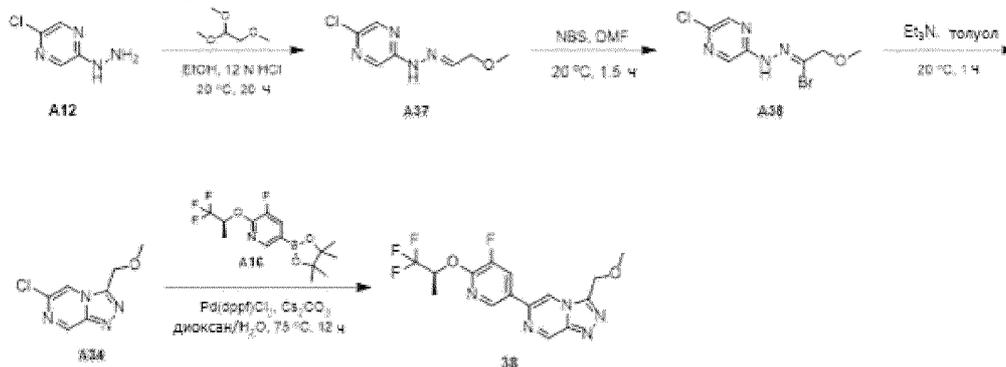


Синтез А36: к смеси циклопропанола (246,74 мг, 4,25 ммоль), 6-бром-3-[хлор(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридина (600 мг, 2,12 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли трет-бутоксид калия (476,69 мг, 4,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщ.  $NH_4Cl$  (40 мл), затем смесь экстрагировали  $EtOAc$  (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (80 мл) и солевым раствором (80 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле ( $EtOAc$  в  $PE=от 0\%$  до 20% до 40%) с получением продукта (270 мг, 0,89 ммоль, выход 42%) в виде твердого вещества. ЖХМС  $R_t=3,74$  мин при 7,0 мин хроматографии, 0-60 АВ МС ESI ИЭР рассч.  $C_{10}H_9BrF_2N_3O$   $[M+H+2]^+$  306,0, найдено 305,8.

Синтез соединения 37: смесь 6-бром-3-[циклопропокси(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридина (100 мг, 0,33 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[(1*S*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтоксипиридина (132,24 мг, 0,39 ммоль),  $K_2CO_3$  (90,9 мг, 0,66 ммоль) и  $Pd(dppf)Cl_2$  (36,09 мг,

0,05 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (10 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 (150 мм×30 мм, 5 мкм), A=H<sub>2</sub>O (0.05% NH<sub>4</sub>OH) и B=CH<sub>3</sub>CN; 50-70% B за 9 мин) с получением продукта. (35,99 мг, 83,2 мкмоль, выход 25%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ<sub>H</sub>=8,65 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,33 (дд, 1H), 8,11 (дд, 1H), 7,94 (дд, 1H), 6,09-5,95 (м, 1H), 4,25-4,14 (м, 1H), 1,54 (д, 3H), 0,95-0,86 (м, 2H), 0,79-0,67 (м, 2H). ЖХМС R<sub>f</sub>=1,29 мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР рассч. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 433,1, найдено 433,0.

Пример 37. 6-[5-Фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-3-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



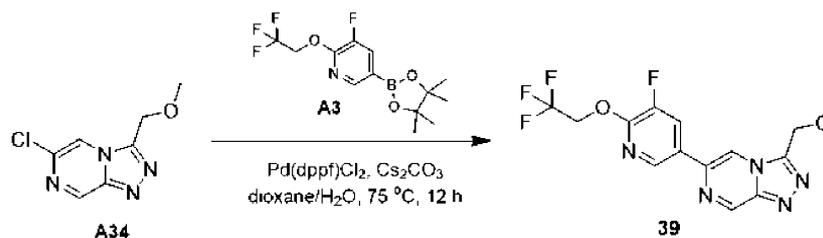
Синтез A37: к смеси 1,1,2-триметоксиэтана (1,25 г, 10,38 ммоль) и (5-хлорпиразин-2-ил)гидразина (1 г, 6,92 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли 12 н. HCl (1,73 мл, 20,75 ммоль), затем смесь перемешивали при 20°C в течение 20 ч. К смеси добавляли воду (20 мл), затем подщелачивали Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (твердый) до pH ~ 9 и экстрагировали EtOAc (50 мл×4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт растирали с EtOAc/PE (2/10 мл) и сушили в печи, получая 5-хлор-N-(2-метоксиэтилиденамино)пиразин-2-амин (1050 мг, 3,73 ммоль, выход 54%) в виде твердого вещества. ЖХМС R<sub>f</sub>=0,70 мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, МС ИЭР рассч. для C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 201,0, найдено 201,0.

Синтез A38: к смеси 5-хлор-N-(2-метоксиэтилиденамино)пиразин-2-амин (1 г, 4,98 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли раствор NBS (1,24 г, 6,98 ммоль) в ДМФА (7 мл) по каплям в течение 0,5 ч, затем смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением сырого продукта (1000 мг, 3,58 ммоль, выход 72%) в виде твердого вещества, которое использовали непосредственно без какой-либо дополнительной очистки. ЖХМС R<sub>f</sub>=0,80 мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, МС ИЭР рассч. для C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>BrClN<sub>4</sub>O [M+H+2]<sup>+</sup> 281,0, найдено 280,9.

Синтез A34: к смеси N-(5-хлорпиразин-2-ил)-2-метоксиэтангидразоноилбромида (1 г, 3,58 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (0,99 мл, 7,16 ммоль), затем смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл×2) и солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 40% до 80%) с получением продукта (380 мг, 1,87 ммоль, выход 52%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ<sub>H</sub>=9,21 (д, 1H), 8,28 (д, 1H), 5,07 (с, 2H), 3,45 (с, 3H). ЖХМС R<sub>f</sub>=0,30 мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, МС ИЭР рассч. для C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 199,0, найдено 199,0.

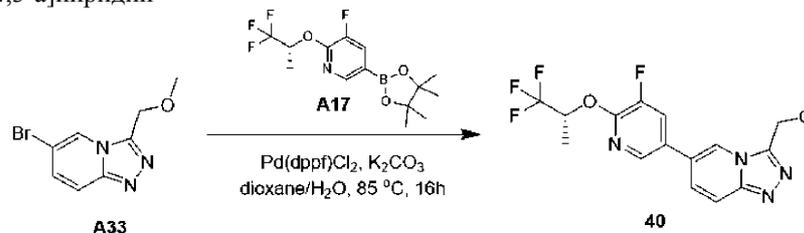
Синтез соединения 38: смесь 6-хлор-3-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (70 мг, 0,35 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]пиридина (177,16 мг, 0,53 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (64,47 мг, 88,1 мкмоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (229,66 мг, 0,70 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (0,80 мл) перемешивали при 75°C в течение 12 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (30 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл×2) и солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт сначала очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, PE: EtOAc=1:1), затем с помощью препаративной ВЭЖХ [Boston Prime C18 (150 мм×30 мм, 5 мкм) A=H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) и B=CH<sub>3</sub>CN; 38-68% B за 9 минут] с получением продукта (12,63 мг, 34,0 мкмоль, выход 10%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ<sub>H</sub>=9,44 (д, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,05 (дд, 1H), 5,97-5,84 (м, 1H), 5,14 (с, 2H), 3,47 (с, 3H), 1,60 (д, 3H). ЖХМС R<sub>f</sub>=1,17 мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80 AB МС ИЭР выч. для C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 372,1, найдено 371,9.

Пример 38. 6-[5-Фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридил]-3-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиризин.



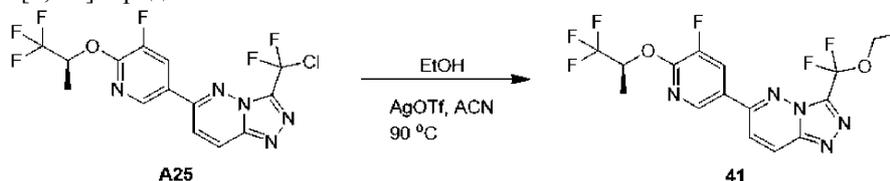
Смесь 6-хлор-3-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (70 мг, 0,35 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридина (169,75 мг, 0,53 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (64,47 мг, 88,1 мкмоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (229,66 мг, 0,70 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (0,80 мл) перемешивали при 75°C в течение 12 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (20 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (30 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, РЕ: EtOAc=1:1) с получением продукта (14,65 мг, 40,7 мкмоль, выход 12%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ<sub>H</sub>=9,44 (д, Н), 8,52 (д, 1Н), 8,48 (д, 1Н), 8,07 (дд, 1Н), 5,14 (с, 2Н), 4,92 (кв, 2Н), 3,47 (с, 3Н). ЖХМС R<sub>t</sub>=1,19 мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80 АВ МС ИЭР расщ. для C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 358,1, найдено 357,9.

Пример 39. 6-[5-Фтор-6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-3-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин



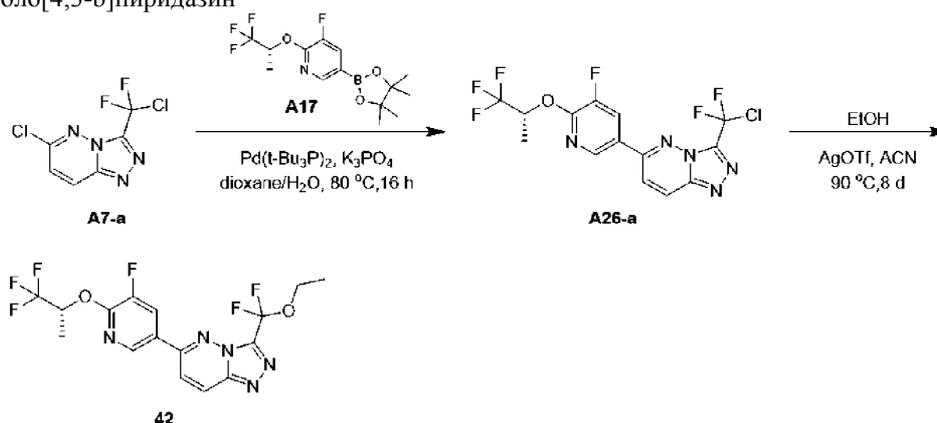
Смесь 6-бром-3-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (200 мг, 0,83 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]пиридина (332,23 мг, 0,99 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (228,38 мг, 1,65 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (90,68 мг, 0,12 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (5 мл) при 85°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь упаривали и разбавляли H<sub>2</sub>O (20 мл), затем экстрагировали ДХМ (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 (150 мм×30 мм 5 мкм) А=H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) и В=CH<sub>3</sub>CN; 35-65% В за 9 мин) с получением продукта (104,44 мг 0,28 ммоль, выход 34%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ<sub>H</sub>=δ<sub>H</sub>=8,85 (с, 1Н), 8,49 (д, 1Н), 8,35 (дд, 1Н), 7,89-8,05 (м, 1Н), 7,77-7,88 (м, 1Н), 6,05-5,87 (м, 1Н), 5,02 (с, 2Н), 3,35 (с, 3Н), 1,55 (д, 3Н). ЖХМС R<sub>t</sub>=1,150 мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, МС ИЭР расщ. для C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 371,1, найдено 371,1.

Пример 40. 3-[Этокси(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-в]пиридазин



Смесь 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-в]пиридазина (300 мг, 0,73 ммоль) и AgOTf (1872,33 мг, 7,29 ммоль) в этаноле (10 мл) и MeCN (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 9 дней. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc (60 мл) и к смеси добавляли солевой раствор (20 мл). Смесь фильтровали через целит и экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в РЕ=от 0% до 70. Затем продукт растирали с n-гексаном (1 мл) и i-Pr<sub>2</sub>O (1 мл) с получением продукта (28,86 мг, 67,3 мкмоль, выход 9%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ<sub>H</sub>=8,54 (д, 1Н), 8,29 (д, 1Н), 8,13 (дд, 1Н), 7,65 (д, 1Н), 5,92 (спт, 1Н), 4,33 (кв, 2Н), 1,61 (д, 3Н), 1,48 (т, 3Н). ЖХМС R<sub>t</sub>=1,27 мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, МС ИЭР расщ. C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 422,1, найдено 422,0.

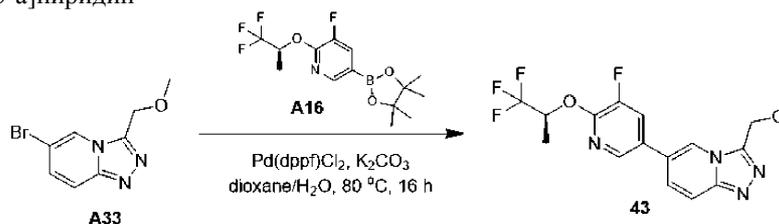
Пример 41. 3-[Этокси(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин



Синтез A26-a: смесь 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]пиридина (1,54 г, 4,6 ммоль), 6-хлор-3-[хлор(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазина (1 г, 4,18 ммоль), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (320,73 мг, 0,63 ммоль) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,78 г, 8,37 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (4 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через целит и элюировали EtOAc (20 мл×2) и фильтрат упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 30% до 60%) с получением продукта (1000 мг, 2,12 ммоль, выход 51%) в виде твердого вещества. ЖХМС R<sub>t</sub>=0,93 мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, МС ИЭР рассч. для C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 412,0, найдено 412,1.

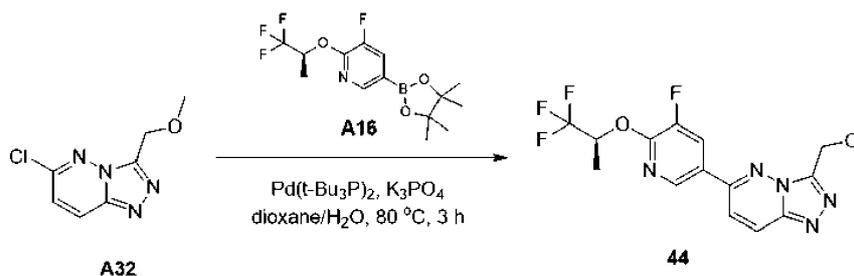
Синтез соединения 42: смесь 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазина (300 мг, 0,73 ммоль) и AgOTf (1872,33 мг, 7,29 ммоль) в этаноле (10 мл, 0,73 ммоль) и CH<sub>3</sub>CN (10 мл), перемешивают при 90°C в течение 8 дней. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc (40 мл) и смесь добавляли к насыщенному NaCl (40 мл), смесь фильтровали через целит и элюировали EtOAc (20 мл×2) и фильтрат упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 50% до 100%). Продукт дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 (150 мм×30 мм 5 мкм) A=H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH об./об.) и B=CH<sub>3</sub>CN; 51-81% B за 9 мин) с получением продукта (8,12 мг, 19,3 мкмоль, выход 3%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ<sub>H</sub>=8,54 (д, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,13 (дд, 1H), 7,66 (д, 1H), 5,96-5,88 (м, 1H), 4,33 (кв, 2H), 1,62 (с, 3H), 1,48 (т, 3H). ЖХМС R<sub>t</sub>=1,29 мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР рассч. для C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 422,1, найдено 422,0.

Пример 42. 6-[5-Фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-3-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин



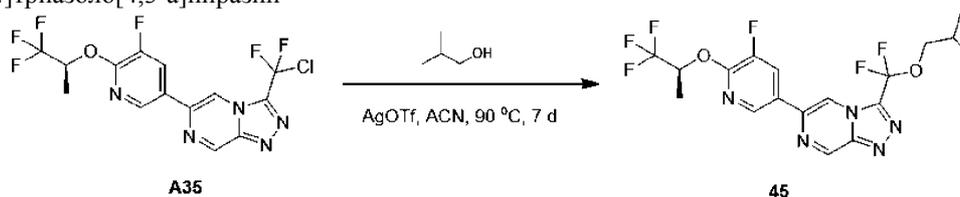
Смесь 6-бром-3-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (100 мг, 0,41 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (45,34 мг, 0,06 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]пиридина (166,12 мг, 0,50 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (114,19 мг, 0,83 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через целит и элюировали EtOAc (10 мл×2) и фильтрат упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 50% до 100%). Затем продукт растирали в смеси н-гексан/ДХМ (5:1, 10 мл) с получением продукта (46,5 мг, 0,13 ммоль, выход 30%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ<sub>H</sub>=8,84 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,35 (дд, 1H), 7,97-7,90 (м, 1H), 7,87-7,80 (м, 1H), 6,01 (сшг, 1H), 5,01 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 1,54 (д, 3H). ЖХМС R<sub>t</sub>=1,13 мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР рассч. для C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 371,1, найдено 370,9.

Пример 43. 6-[5-Фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-3-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин



Смесь 6-хлор-3-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (100 мг, 0,50 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)-2-[(1*S*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]пиридина (202,47 мг, 0,60 ммоль),  $K_3PO_4$  (213,79 мг, 1,01 ммоль) и  $Pd(t-Bu_3P)_2$  (38,6 мг, 0,08 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 80 °С в атмосфере  $N_2$  в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры к смеси добавляли воду (20 мл) и  $EtOAc$  (20 мл) и фильтровали через целит. После разделения органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 (150 мм×30 мм, 5 мкм)  $A=H_2O$  (0,05%  $NH_4OH$ ) и  $B=CH_3CN$ ; 33-63%  $B$  за 8 мин) с получением продукта (38 мг, 102,3 мкмоль, выход 20%) в виде твердого вещества.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta_H=8,53$  (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,14 (дд, 1H), 7,57 (д, 1H), 5,98-5,85 (м, 1H), 5,11 (с, 2H), 3,54 (с, 3H), 1,61 (д, 3H). ЖХМС  $R_t=1,13$  мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для  $C_{15}H_{14}F_4N_5O_2$   $[M+H]^+$  372,1, найдено 371,9.

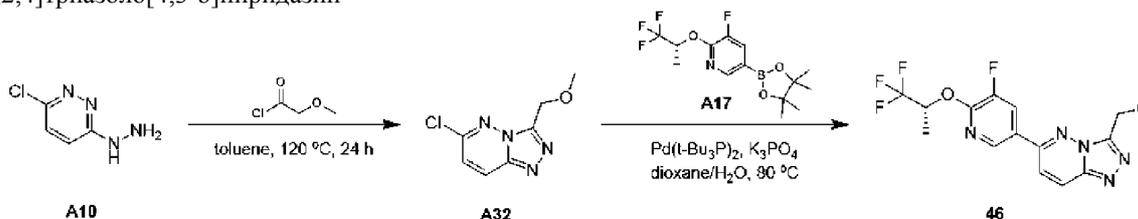
Пример 44. 3-[Дифтор(изобутокс)метил]-6-[5-фтор-6-[(1*S*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин



Смесь 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[(1*S*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридина (200 мг, 0,49 ммоль) и  $AgOTf$  (1,25 г, 4,86 ммоль) в изобутиловом спирте (10 мл) и  $MeCN$  (10 мл) перемешивали при 90 °С в течение 7 дней. К смеси добавляли  $EtOAc$  (50 мл) и солевой раствор (50 мл) и наблюдали некоторое твердое вещество. Смесь фильтровали через целит. Фильтрат отделяли и водный слой экстрагировали  $EtOAc$  (50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле ( $EtOAc$  в  $PE$ =от 10% до 30% до 50%) с получением продукта (80 мг) в виде масла.

Продукт с примесями (80 мг, 0,18 ммоль) очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Green ODS (150 мм×30 мм, 5 мкм)  $A=H_2O$  (0,075% TFA) и  $B=CH_3CN$ ; 66-96%  $B$  более 8 мин) и упаривали с получением остатка. К остатку добавляли насыщенный водный  $NaHCO_3$  (10 мл) и смесь экстрагировали  $EtOAc$  (15 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали с получением продукта (55,97 мг, 124,6 мкмоль, выход 70%) в виде твердого вещества.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3+D_2O$ , 400 МГц)  $\delta_H=9,52$  (д, 1H), 8,53-8,43 (м, 2H), 8,04 (дд, 1H), 5,98-5,84 (м, 1H), 4,06 (д, 2H), 2,21-2,06 (м, 1H), 1,60 (д, 3H), 1,08 (д, 6H). ЖХМС  $R_t=1,37$  мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для  $C_{18}H_{18}F_6N_5O_2$   $[M+H]^+$  450,1, найдено 450,0.

Пример 45. 6-[5-Фтор-6-[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-3-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин

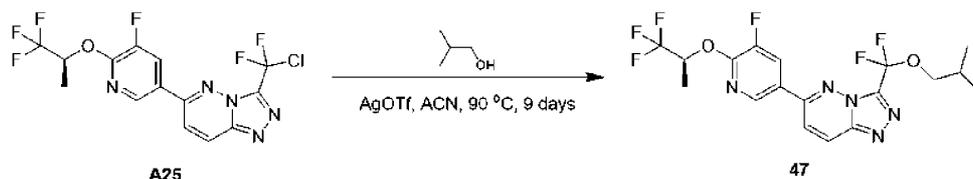


Синтез A32: к раствору (6-хлорпиридазин-3-ил)гидразина (3 г, 20,75 ммоль) в толуоле (80 мл) добавляли по каплям 2-метоксиацетилхлорид (2,48 г, 22,83 ммоль) при 25 °С. Раствор перемешивали при 25 °С в течение 30 мин и кипятили с обратным холодильником при 120 °С в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли  $H_2O$  (40 мл) и экстрагировали  $EtOAc$  (40 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (40 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт растирали с  $i-Pr_2O$  (10 мл) с получением продукта (1500 мг, 7,31 ммоль, выход 35%) в виде твердого вещества ЖХМС  $R_t=0,43$  мин при 1,5 мин

хроматографии, 5-95АВ, МС ИЭР расщ. для  $C_7H_8ClN_4O$   $[M+H]^+$  198,0, найдено 199,0.

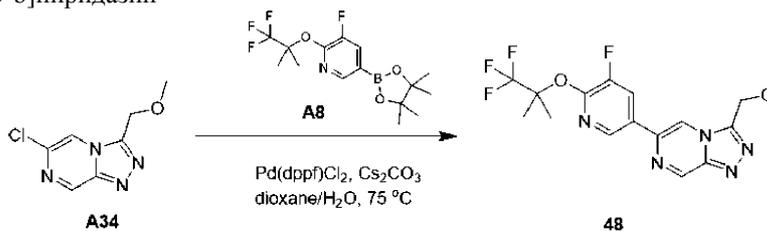
Синтез соединения 46: смесь 6-хлор-3-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (100 мг, 0,5 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтоксипиридина (202,47 мг, 0,6 ммоль),  $K_3PO_4$  (213,79 мг, 1,01 ммоль),  $Pd(t-Bu_3P)_2$  (38,6 мг, 0,08 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере  $N_2$ . После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли  $H_2O$  (10 мл) и экстрагировали  $EtOAc$  (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Prime (150 мм×30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: А= $H_2O$  (0.05%  $NH_4OH$ ); В= $CH_3CN$ , 35-65% В за 9 мин) с получением продукта (43,29 мг, 0,12 ммоль, выход 23%) в виде твердого вещества.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta_H=8,53$  (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,14 (дд, 1H), 7,57 (д, 1H), 5,98-5,5,85 (м, 1H), 5,11 (с, 2H), 3,54 (с, 3H), 1,61 (д, 3H). ЖХМС  $R_t=1,17$  мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, МС ИЭР расщ. для  $C_{15}H_{14}F_4N_5O_2$   $[M+H]^+$  372,1, найдено 372,1.

Пример 46. 3-[Дифтор(изобутокс)метил]-6-[5-фтор-6-[(1*S*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтоксипиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин



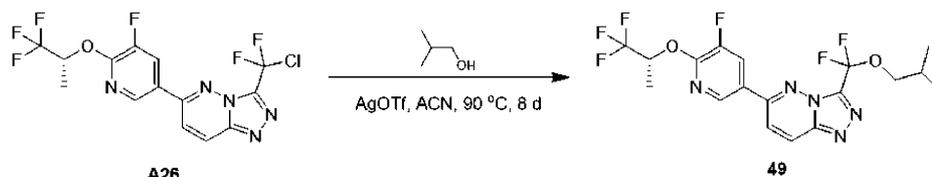
Смесь 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[(1*S*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтоксипиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (300 мг, 0,73 ммоль) и  $AgOTf$  (1872,33 мг, 7,29 ммоль) в 2-метилпропан-1-оле (10 мл, 0,73 ммоль) и  $MeCN$  (10 мл) перемешивают при 90°C в течение 9 дней. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли  $EtOAc$  (60 мл) и соевым раствором (20 мл), фильтровали через целит и экстрагировали  $EtOAc$  (50 мл×2). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле ( $EtOAc$  в  $PE=от 0\%$  до 70%). Выделенный продукт дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 (150 мм×30 мм, 5 мкм), А= $H_2O$  (0.05%  $NH_4OH$ ) и В= $CH_3CN$ ; 60-90% В за 9 мин) с получением продукта (7,42 мг, 16,5 мкмоль, выход 2%) в виде твердого вещества.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta_H=8,54$  (д, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,14 (дд, 1H), 7,66 (д, 1H), 5,98-5,85 (м, 1H), 4,01 (д, 2H), 2,15-2,01 (м, 1H), 1,61 (д, 3H), 1,05 (д, 6H). ЖХМС  $R_t=1,39$  мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, МС ИЭР расщ.  $C_{18}H_{18}F_6N_5O_2$   $[M+H]^+$  450,1, найдено 450,1.

Пример 47. 3-[Этоксидифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[(1*S*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтоксипиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин



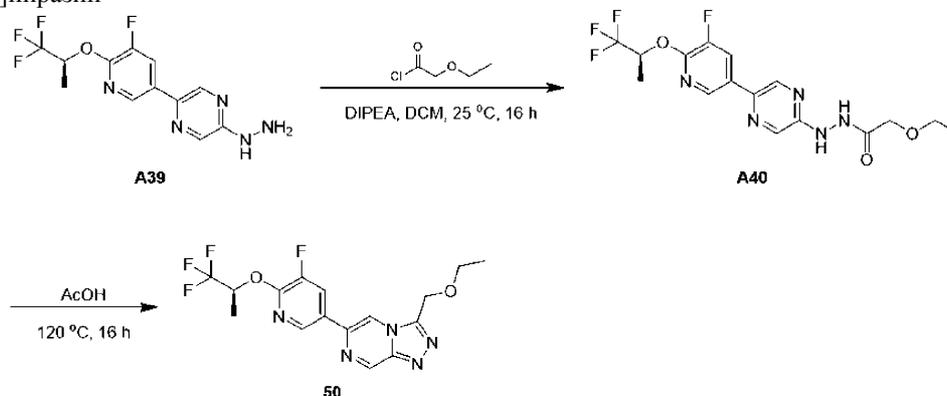
Смесь 6-хлор-3-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридазина (150 мг, 0,76 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтоксипиридина (527,36 мг, 1,51 ммоль),  $Cs_2CO_3$  (738,18 мг, 2,27 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2$  (110,52 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (0,80 мл) перемешивали при 75°C в течение 9 ч в атмосфере  $N_2$ . После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли  $H_2O$  (20 мл) и смесь экстрагировали  $EtOAc$  (30 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (30 мл×1) и соевым раствором (30 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 (150 мм×30 мм, 5 мкм), А= $H_2O$  (0.05%  $NH_4OH$ ) и В= $CH_3CN$ ; 49-59% В за 9 мин) с получением продукта (90,56 мг, 235 мкмоль, выход 31%) в виде твердого вещества.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta_H=9,43$  (с, 1H), 8,57-8,40 (м, 2H), 8,01 (д, 1H), 5,13 (с, 2H), 3,46 (с, 3H), 1,88 (с, 6H). ЖХМС  $R_t=1,24$  мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, МС ИЭР расщ.  $C_{16}H_{16}F_4N_5O_2$   $[M+H]^+$  386,1 найдено 386,1

Пример 48. 3-[Дифтор(изобутокс)метил]-6-[5-фтор-6-[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтоксипиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин



Смесь 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (500 мг, 1,21 ммоль) и AgOTf (3120,6 мг, 12,15 ммоль) в 2-метилпропан-1-оле (10 мл, 1,21 ммоль) и CH<sub>3</sub>CN (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 8 дней. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc (40 мл) и к смеси добавляли солевой раствор (40 мл), смесь фильтровали через целит и элюировали EtOAc (20 мл×2) и фильтрат упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 50% до 100%) с получением продукта с примесью. Продукт с примесью очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge 150 мм×25 мм, 5 мкм) А=H<sub>2</sub>O (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В=CH<sub>3</sub>CN; 54-84% В за 8 мин) с получением продукта (53,85 мг, 0,12 ммоль, выход 10%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ<sub>H</sub>=8,54 (д, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,13 (дд, 1H), 7,66 (д, 1H), 5,92 (спт, 1H), 4,01 (д, 2H), 2,16-2,04 (м, 1H), 1,61 (д, 3H), 1,05 (д, 6H). ЖХМС R<sub>t</sub>=1,42 мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР рассч. для C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 450,1, найдено 450,1.

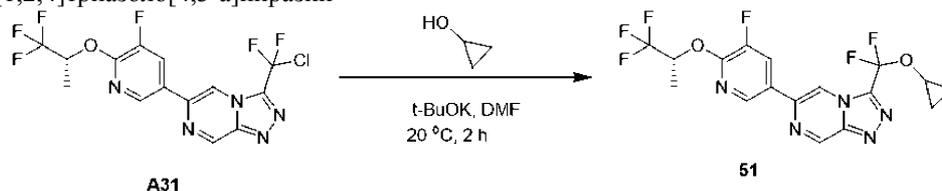
Пример 49. 3-(Этоксиметил)-6-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиазин



Синтез А40: смесь [5-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]пиазин-2-ил]гидразина (200 мг, 0,63 ммоль), DIPEA (0,33 мл, 1,89 ммоль) и 2-этоксияцетилхлорида (92,71 мг, 0,76 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь упаривали до остатка и остаток повторно растворяли в EtOAc (20 мл), промывали водой (10 мл×2), соевым раствором (10 мл×2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением продукта (150 мг, 0,13 ммоль, выход 20%) в виде твердого вещества. ЖХМС R<sub>t</sub>= 0,84 мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, МС ИЭР рассч. для C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 404,1, найдено 404,2.

Синтез соединения 50: к смеси 2-этокси-N'-[5-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]пиазин-2-ил]ацетогидразида (150 мг, 0,37 ммоль) в уксусной кислоте (15 мл) перемешивали при 120°C в течение 4 дней. После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали, получая твердое вещество. Твердое вещество повторно растворяли в EtOAc (20 мл), подщелачивали насыщ. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до pH ~ 9, промывали водой (10 мл×2), соевым раствором (10 мл×2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 150 мм×30 мм 5 мкм) А=H<sub>2</sub>O (0,05% гидроксида аммиака) и В=CH<sub>3</sub>CN; 45-75% В за 9 мин) с получением продукта (48,08 мг, 0,12 ммоль, выход 34%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ<sub>H</sub>=9,55 (д, 1H), 9,15 (д, 1H), 8,77 (д, 1H), 8,49 (дд, 1H), 6,08-5,98 (м, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,61 (кв, 2H), 1,55 (д, 3H), 1,15 (т, 3H). ЖХМС R<sub>t</sub>=1,23 мин при 2-минутной хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР рассч. для C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 386,1, найдено 386,0.

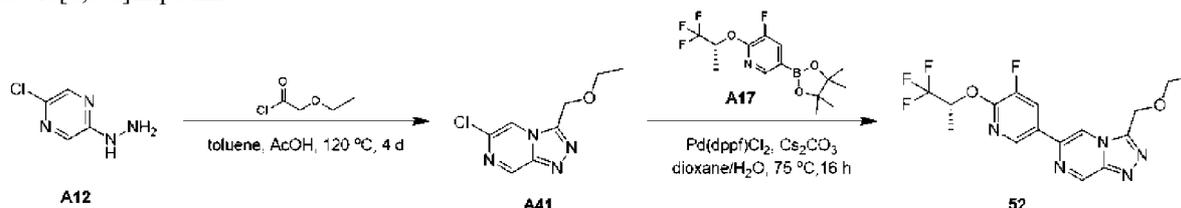
Пример 50. 3-[Циклопропокси(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиазин



К смеси циклопропанола (28,22 мг, 0,49 ммоль), 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиазина (100 мг, 0,24 ммоль) в ДМФА (2 мл)

добавляли трет-бутоксид калия (54,51 мг, 0,49 ммоль) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (10 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge (150 мм×25 мм, 5 мкм) A=H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и B=CH<sub>3</sub>CN; 57-67% B за 8 мин) с получением продукта (3,98 мг, 0,01 ммоль, выход 4%) в виде масла. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>CN, 400 МГц) δ<sub>H</sub>=9,46 (с, 1H), 8,67-8,56 (м, 2H), 8,20 (дд, 1H), 6,01-5,92 (м, 1H), 4,21-4,14 (м, 1H), 1,58 (д, 3H), 1,00-0,91 (м, 2H), 0,81-0,73 (м, 2H). ЖХМС R<sub>t</sub>=1,31 мин при 2-минутной хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 434,1, найдено 433,9.

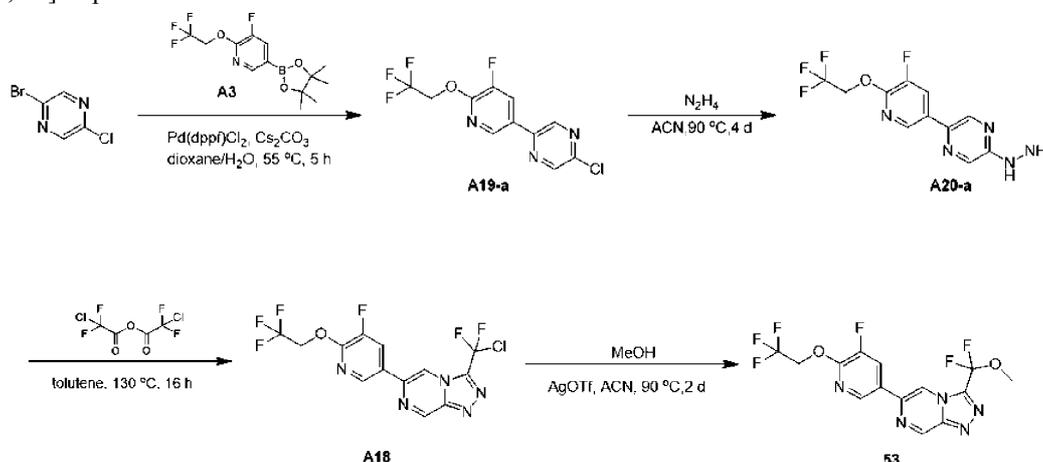
Пример 51. 3-(Этоксиметил)-6-[5-фтор-6-((1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси)-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин



Синтез A41: смесь (5-хлорпирозин-2-ил)гидразина (500 мг, 3,46 ммоль) и 2-этоксияцетилхлорида (551,03 мг, 4,5 ммоль) в толуоле (7 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 часов, затем нагревали до 130°C в течение 3 дней. Затем большую часть толуола удаляли, добавляли уксусную кислоту (40 мл) и перемешивали при 120°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали с получением остатка. Остаток повторно растворяли в EtOAc (40 мл), подщелачивали насыщенным Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до pH ~ 9, промывали водой (20 мл×2), солевым раствором (20 мл×2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 40% до 70%) с получением продукта (240 мг, 1,11 ммоль, выход 32%) в виде твердого вещества. ЖХМС R<sub>t</sub>=0,60 мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, МС ИЭР расщ. для C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 213,0, найдено 213,0.

Синтез соединения 52: смесь 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]пиридина (453,86 мг, 1,35 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1103,16 мг, 3,39 ммоль), 6-хлор-3-(этоксиметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а] пирозина (240 мг, 1,13 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (123,88 мг, 0,17 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 75°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через целит и элюировали EtOAc (10 мл×2) и фильтрат упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 30% до 60% до 100%) с получением продукта с примесями. Продукт с примесями очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge 150 мм×25 мм, 5 мкм) A=H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и B=CH<sub>3</sub>CN; 40-70% B за 8 мин) с получением продукта (37,8 мг, 98,1 мкмоль, выход 9%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ<sub>H</sub>=9,56 (д, 1H), 9,15 (д, 1H), 8,77 (д, 1H), 8,49 (д, 1H), 6,09-5,97 (м, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,61 (кв, 2H), 1,55 (д, 3H), 1,14 (т, 3H). ЖХМС R<sub>t</sub>= 1,24 мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 386,1, найдено 386,1.

Пример 52. 3-[Дифтор(метокси)метил]-6-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а] пирозин



Синтез A19-a: смесь 2-бром-5-хлорпирозина (3 г, 15,51 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридина (4,98 г, 15,51 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,11 г, 31,02 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,7 г, 2,33 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и воде (5 мл) перемешивали при 55°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали с

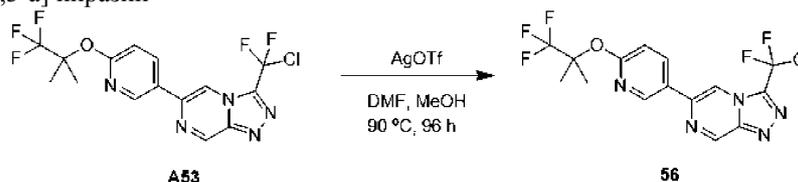
получением остатка. К остатку добавляли воду (50 мл) и EtOAc (50 мл), а затем смесь фильтровали. После разделения органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 5% до 10%) с получением продукта (3700 мг, 10,69 ммоль, выход 69%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ<sub>H</sub>=9,19 (д, 1H), 8,88 (д, 1H), 8,80 (д, 1H), 8,49 (дд, 1H), 5,18 (кв, 2H). ЖХМС R<sub>f</sub>=0,93 мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, MS ИЭР расщ. для C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 308,0, найдено 308,0.

Синтез A20-а: к смеси 2-хлор-5-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридил]пиперазина (3,7 г, 12,03 ммоль) в MeCN (50 мл) добавляли гидразин (3,85 г, 120,27 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали с получением остатка. К остатку добавляли воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт (3500 мг, 9,60 ммоль, выход 80%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ<sub>H</sub>=8,62 (д, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,30-8,24 (м, 2H), 8,19 (д, 1H), 5,12 (кв, 2H), 4,36 (с, 2H). ЖХМС R<sub>f</sub>=0,73 мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, MS ИЭР расщ. для C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 304,1, найдено 304,0.

Синтез A18: раствор [5-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридил]пиперазин-2-ил]гидразина (3 г, 9,89 ммоль) и (2-хлор-2,2-дифторацетил)-(2-хлор-2,2-дифторацетата) (7,21 г, 29,68 ммоль) в толуоле (60 мл) перемешивали при 110°C в течение 96 ч. Затем к смеси добавляли молекулярные сита (3 г) и смесь перемешивали при 130°C еще 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали с получением остатка. К остатку добавляли воду (20 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл×2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (EtOAc в PE=от 0% до 10% до 20%) с получением продукта (1300 мг, 3,24 ммоль, выход 33%) в виде масла. ЖХМС R<sub>f</sub>=2,63 мин при 4 мин хроматографии, 10-80AB, MS ИЭР расщ. для C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 398,0, найдено 397,9.

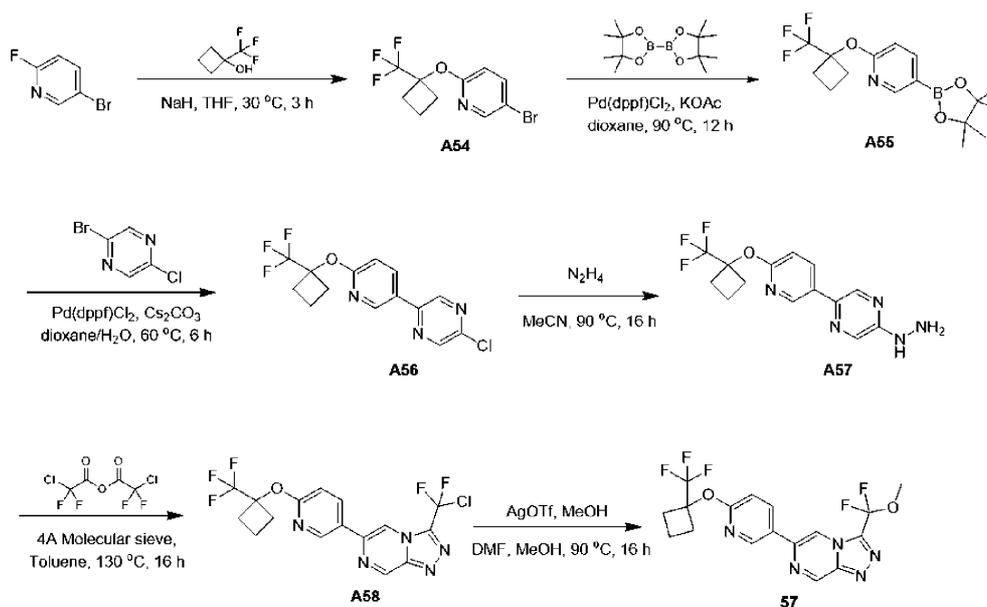
Синтез соединения 53: смесь 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиперазина (600 мг, 1,51 ммоль) и AgOTf (3,88 г, 15,09 ммоль) в метаноле (12 мл) и ДМФА (4 мл) перемешивали при 90°C в течение 48 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь обрабатывали солевым раствором (20 мл) и осадок отфильтровали. Фильтрат упаривали и разбавляли водой (20 мл), затем экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 10% до 30%) с получением продукта (247,53 мг, 0,63 ммоль, выход 42%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ<sub>H</sub>=9,52 (д, 1H), 8,52 (д, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,07 (дд, 1H), 4,93 (кв, 2H), 3,98 (с, 3H). ЖХМС R<sub>f</sub>=1,23 мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, MS ИЭР расщ. для C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 394,1, найдено 394,0.

Пример 53. 3-[Дифтор(метокси)метил]-6-[6-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтокси)-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиперазин



Смесь 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[6-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтокси)-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиперазина (1,9 г, 4,66 ммоль) и AgOTf (11,97 г, 46,59 ммоль) в растворителях ДМФА (15 мл) и метаноле (15 мл) перемешивали при 90°C в течение 96 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь обрабатывали солевым раствором (50 мл) и осадок фильтровали. Фильтрат упаривали и разбавляли водой (40 мл), затем экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 40%) с получением продукта (170 мг). Еще 88 мг продукта было получено из другой партии. Три партии продукта объединяли и лиофилизировали с получением продукта (193,0 мг, 0,48 ммоль) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ=9,52 (д, 1H), 8,72 (д, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,19 (дд, 1H), 6,94 (д, 1H), 3,98 (с, 3H), 1,87 м.д. (с, 6H). ЖХМС R<sub>f</sub>=1,235 мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, MS ИЭР расщ. для C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 404,1, найдено 403,9.

Пример 54. 3-[Хлор(дифтор)метил]-6-[6-[1-(трифторметил)циклобутокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиперазин



Синтез A54: к раствору 1-(трифторметил)циклобутанола (5 г, 35,69 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавляли NaH (1,86 г, 46,4 ммоль) при 0°C в течение 20 мин и смесь перемешивали, при 0°C в течение 30 мин. Затем к смеси добавляли 5-бром-2-фторпиридин (8,48 г, 48,18 ммоль) и смесь перемешивали при 30°C в течение 3 ч. Смесь гасили насыщ. NH<sub>4</sub>Cl (50 мл), затем смесь экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл×3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт (4,8 г, 15,49 ммоль, выход 43%) в виде масла. ЖХМС R<sub>t</sub>=0,99 мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, МС ИЭР расщ. для C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>BrF<sub>3</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> 295,9, найдено 296,0.

Синтез A55: смесь 5-бром-2-[1-(трифторметил)циклобутоксипиридина (2,5 г, 8,44 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (3,22 г, 12,67 ммоль), KOAc (1,66 г, 16,89 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (432,48 мг, 0,59 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали, получая остаток. Остаток разбавляли H<sub>2</sub>O (40 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (40 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (40 мл) и солевым раствором (40 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 1%) с получением сырого продукта (2,65 г, 3,92 ммоль, выход 46%) в виде масла. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ<sub>H</sub>=8,54 (д, 1H), 7,95 (дд, 1H), 6,74 (д, 1H), 2,99-2,81 (м, 2H), 2,75-2,53 (м, 2H), 2,13-1,78 (м, 2H), 1,34 (с, 12H).

Синтез A56: смесь 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[1-(трифторметил)циклобутоксипиридина (2,1 г, 6,12 ммоль), 2-бром-5-хлорпиразина (1,18 г, 6,12 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (671,68 мг, 0,92 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,99 г, 12,24 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 60°C в течение 6 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали, получая остаток. Остаток разбавляли H<sub>2</sub>O (20 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл) и солевым раствором (40 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 1% до 10%) с получением продукта (1,5 г, 4,263 ммоль, выход 70%) в виде масла. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ<sub>H</sub>=8,80-8,72 (м, 2H), 8,63 (д, 1H), 8,25 (дд, 1H), 6,91 (д, 1H), 3,01-2,83 (м, 2H), 2,78-2,62 (м, 2H), 2,18-1,84 (м, 2H).

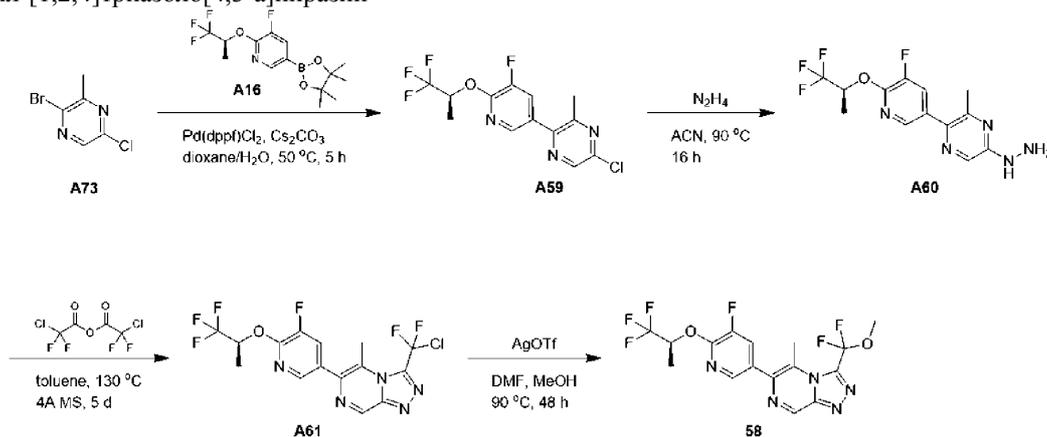
Синтез A57: смесь 2-хлор-5-[6-[1-(трифторметил)циклобутоксипиридин-3-ил]пиразин-2-ил]гидразина (1,2 г, 3,64 ммоль) и гидразина (1,17 г, 36,4 ммоль) в MeCN (20 мл) нагревали до 90°C и перемешивали в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь упаривали и разбавляли H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт (950 мг, 2,48 ммоль, выход 68%) в виде твердого вещества. ЖХМС R<sub>t</sub>= 0,99 мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 326,1, найдено 326,0.

Синтез A58: смесь [5-[6-[1-(трифторметил)циклобутоксипиридин-3-ил]пиразин-2-ил]гидразина (1,13 г, 3,47 ммоль), 4A Молекулярное сито (1 г, 3,47 ммоль) и (2-хлор-2,2-дифторацетил) 2-хлор-2,2-дифторацетата (1,69 г, 6,95 ммоль) в толуоле (15 мл) нагревали до 130°C и перемешивали в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали, разбавляли H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением сырого продукта (820 мг, 1,13 ммоль, выход 33%) в виде твердого вещества.

ЖХМС  $R_f=1,38$  мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, МС ИЭР рассч. для  $C_{16}H_{12}ClF_5N_5O$   $[M+H]^+$  420,1, найдено 420,0.

Синтез соединения 57: смесь 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[6-[1-(трифторметил)циклобутокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (600 мг, 1,43 ммоль),  $AgOTf$  (4,4 г, 17,15 ммоль) в ДМФА (6 мл) и метаноле (6 мл, 1,43 ммоль) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили насыщ.  $NaCl$  (30 мл) и экстрагируют  $EtOAc$  (30 мл×2). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле ( $EtOAc$  в  $PE$ =от 0% до 40% до 70%) с получением продукта (194,76 мг, 0,47 ммоль, выход 33%) в виде твердого вещества.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta_H=9,52$  (д, 1H), 8,72 (д, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,23 (дд, 1H), 7,0-6,89 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,00-2,85 (м, 2H), 2,80-2,63 (м, 2H), 2,13-1,89 (м, 2H). ЖХМС  $R_f=1,33$  мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, МС ИЭР рассч. для  $C_{17}H_{15}F_5N_5O_2$   $[M+H]^+$  416,1, найдено 416,1.

Пример 56. 3-[Дифтор(метокси)метил]-6-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-5-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



Синтез A59: смесь 2-бром-5-хлор-3-метилпиразина (900 мг, 4,34 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]пиридина (1,31 г, 3,9 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2$  (0,48 г, 0,65 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (2,83 г, 8,68 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) и воде (8 мл) перемешивали в атмосфере  $N_2$  при 50°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли  $EtOAc$  (30 мл), фильтровали через силикагель и элюировали  $EtOAc$  (20 мл) и фильтрат упаривали с получением сырого продукта. Продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле ( $EtOAc$  в  $PE$ =от 0% до 3%) с получением продукта (1100 мг, 2,83 ммоль, выход 65%) в виде твердого вещества. ЖХМС  $R_f=1,41$  мин при 1,5 мин хроматографии, 10-80АВ, МС ИЭР рассч. для  $C_{13}H_{11}ClF_4N_3O$   $[M+H]^+$  336,0, найдено 336,0.

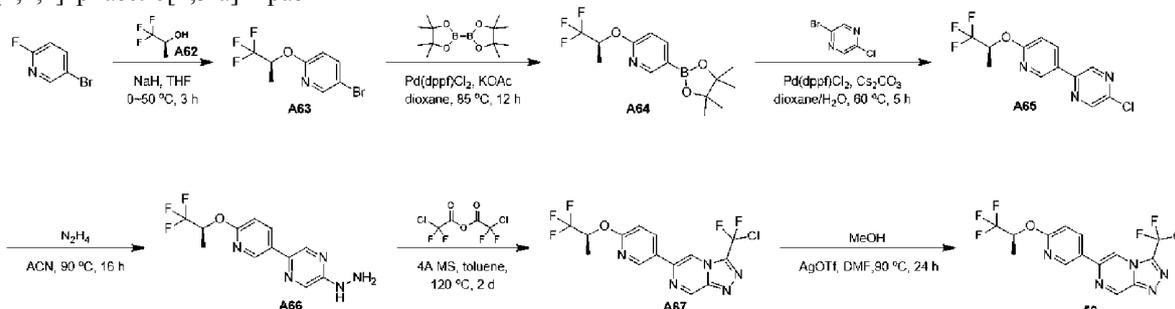
Синтез A60: смесь 5-хлор-2-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-3-метилпиразина (1,1 г, 3,28 ммоль) и гидразина (1,05 г, 32,83 ммоль) в  $MeCN$  (20 мл) нагревали до 90°C и перемешивали в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь упаривали. Смесь разбавляли  $H_2O$  (20 мл), экстрагировали  $EtOAc$  (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт растирали с  $PE$  (5 мл) с получением продукта (800 мг, 2,41 ммоль, выход 68%) в виде твердого вещества. Сырой продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС  $R_f=0,75$  мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95 АВ, МС ИЭР рассч. для  $C_{13}H_{14}F_4N_5O$   $[M+H]^+$  332,1, найдено: 332,1.

Синтез A61: к смеси [5-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-6-метилпиразин-2-ил]гидразина (500 мг, 1,51 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли (2-хлор-2,2-дифторацетил) 2-хлор-2,2-дифторацетат (366,68 мг, 1,51 ммоль) и молекулярные сита 4А (1 г). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 5 дней. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь упаривали. Остаток разбавляли нас.  $NaHCO_3$  (30 мл) и смесь экстрагировали  $EtOAc$  (30 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали с получением остатка. Остаток очищали флэш-колонкой на силикагеле ( $EtOAc$  в  $PE$ =от 0% до 20%) с получением продукта (105 мг, 0,16 ммоль, выход 11%) в виде твердого вещества. ЖХМС  $R_f=0,92$  мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95АВ, МС ИЭР рассч. для  $C_{15}H_{11}ClF_6N_5O$   $[M+H]^+$  426,0, найдено 426,2.

Синтез соединения 58: смесь 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-5-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (105 мг, 0,25 ммоль) и  $AgOTf$  (633,7 мг, 2,47 ммоль) в смешанном растворителе метаноле (1 мл) и ДМФА (1 мл) перемешивали при 90°C в течение 48 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь обрабатывали солевым раствором (15 мл) и осадок отфильтровывали. Фильтрат экстрагировали  $EtOAc$  (15 мл×2). Объединенную органическую фазу сушили над  $Na_2SO_4$  и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали

флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 30% до 50%). Затем продукт растирали с ДХМ (0,5 мл) и н-гексаном (0,5 мл) с получением продукта (2,05 мг, 4,90 мкмоль, выход 2%).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta\text{H}=9,39$  (с, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,69 (дд, 1H), 5,94-5,86 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,88 (с, 3H), 1,60 (д, 3H). LCMS  $R_t=1,24$  мин при 2 мин хроматографии, 10-80AB, MS ESI расщ. для  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  422,1, найдено 422,0.

Пример 57. 3-[Дифтор(метокси)метил]-6-[6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин



Синтез A62: к смеси (2S)-2-(трифторметил)оксирана (3 г, 26,77 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (0,5 г, 13,2 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 30 мин, затем смесь перемешивали при  $20^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. После охлаждения до  $0^\circ\text{C}$  смесь гасили водой (0,9 г), смесь перемешивали при  $35^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Смесь фильтровали через целит, элюировали ТГФ (20 мл $\times$ 2), органическую фазу промывали соевым раствором (20 мл $\times$ 2) и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали с получением сырого продукта (2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (3 г, 26,3 ммоль, выход 98%) в виде раствора в ТГФ, который использовали напрямую без какой-либо дополнительной очистки.

Синтез A63: к раствору (2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ола в ТГФ (50 мл) добавляли  $\text{NaH}$  (0,8 г, 19,94 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  в течение 20 мин и смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 40 мин. Затем к смеси добавляли 5-бром-2-фторпиридин (2,7 г, 15,34 ммоль) и смесь перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь гасили насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (40 мл), экстрагировали EtOAc (60 мл), объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (40 мл $\times$ 2), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали с получением сырого продукта (3,48 г, 9,29 ммоль, выход 61%) в виде масла. ЖХМС  $R_t=0,95$  мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, MS ИЭР расщ. для  $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrF}_3\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  270,0, найдено 269,9.

Синтез A64: смесь 5-бром-2-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]пиридина (3,48 г, 12,89 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (4,91 г, 19,33 ммоль), KOAc (2,53 г, 25,77 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (1,13 г, 1,55 ммоль) в 1,4-диоксане (35 мл) перемешивали при  $85^\circ\text{C}$  в течение 12 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали с получением остатка. Остаток разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (40 мл $\times$ 2). Объединенную органическую фазу промывали водой (40 мл) и соевым раствором (40 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 1%) с получением продукта (3 г, 5,72 ммоль, выход 44%) в виде масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMCO- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta\text{H}=8,42$  (д, 1H), 7,96 (дд, 1H), 6,93 (д, 1H), 6,00-5,93 (м, 1H), 1,45 (д, 3H), 1,30 (с, 12H). ЖХМС  $R_t=1,02$  мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, MS ИЭР расщ. для  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BF}_3\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  318,1, найдено 318,1.

Синтез A65: смесь 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]пиридина (600 мг, 1,89 ммоль), 2-бром-5-хлорпирозина (329,39 мг, 1,7 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (207,67 мг, 0,28 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1232,88 мг, 3,78 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (1,5 мл) перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 5 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали, получая остаток. Остаток разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (30 мл $\times$ 2). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 3%) с получением продукта (350 мг, 1,15 ммоль, выход 61%) в виде масла. ЖХМС  $R_t=0,95$  мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, MS ИЭР расщ. для  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  304,0 найдено 304,1.

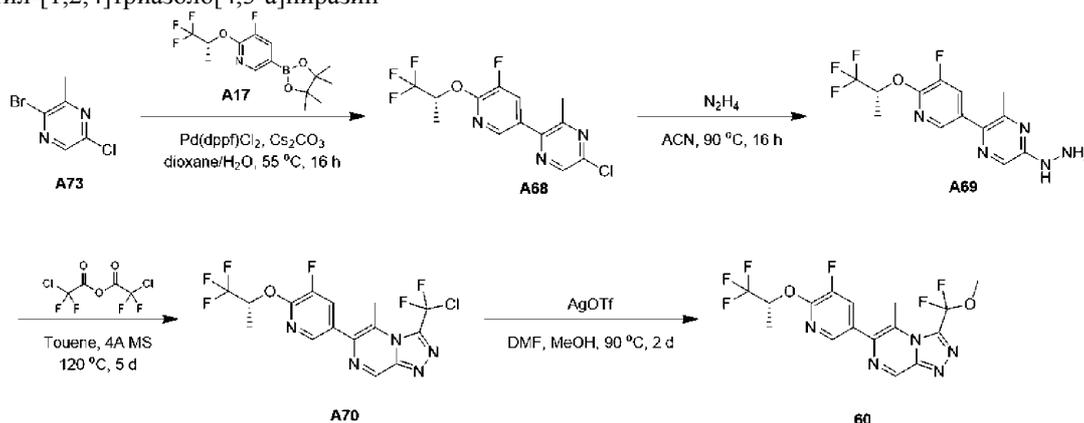
Синтез A66: смесь 2-хлор-5-[6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]пирозина (351,14 мг, 1,16 ммоль) и гидразина (741,21 мг, 23,13 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 мл) перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл $\times$ 2). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (30 мл),

сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали с получением сырого продукта (350 мг, 1,05 ммоль, выход 91%) в виде твердого вещества. ЖХМС  $R_t=0,74$  мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95АВ, МС ИЭР рассч. для  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  300,1, найдено 300,1.

Синтез А67: смесь [5-[6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]пиразин-2-ил]гидразина (350 мг, 1,17 ммоль), (2-хлор-2,2-дифторацетил) 2-хлор-2,2-дифторацетата (852,42 мг, 3,51 ммоль) и молекулярные сита 4А (500 мг, 1,17 ммоль) в толуоле (8 мл) перемешивали при  $120^\circ\text{C}$  в течение 2 дней. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл) и смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (20 мл $\times$ 2). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали с получением продукта (420 мг, 1,01 ммоль, выход 86%) в виде твердого вещества. ЖХМС  $R_t=0,92$  мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95 АВ МС ИЭР рассч. для  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClF}_5\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  394,0, найдено 394,1.

Синтез соединения 59: смесь 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (420 мг, 1,07 ммоль),  $\text{AgOTf}$  (3289,25 мг, 12,8 ммоль) в ДМФА (6 мл) и метаноле (6 мл, 1,07 ммоль) перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию разбавляли  $\text{EtOAc}$  (30 мл) и гасили насыщенным  $\text{NaCl}$  (30 мл), смесь фильтровали через целит и элюировали  $\text{EtOAc}$  (10 мл). Фильтрат промывали водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле ( $\text{EtOAc}$  в  $\text{PE}$ =от 0% до 15% до 30%) с получением продукта с примесями. Продукт с примесями растирали в смеси *n*-гексан/ДХМ (2:1, 6 мл) с получением продукта (118,39 мг, 0,30 ммоль, выход 29%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 400 МГц)  $\delta_{\text{H}}=9,46$  (д, 1H), 8,81 (д, 1H), 8,66 (д, 1H), 8,35 (дд, 1H), 6,99 (д, 1H), 5,99-5,88 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 1,53 (д, 3H). ЖХМС  $R_t=1,28$  мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80АВ, МС ИЭР рассч. для  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  390,1, найдено 390,0.

Пример 58. 3-[Дифтор(метокси)метил]-6-[5-фтор-6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-5-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



Синтез А68: смесь 2-бром-5-хлор-3-метилпиразина (900 мг, 4,34 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]пиридина (1,31 г, 3,9 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0,48 г, 0,65 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,83 г, 8,68 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) и воде (8 мл) перемешивали в атмосфере  $\text{N}_2$  при  $55^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли  $\text{EtOAc}$  (50 мл), фильтровали через силикагель, элюировали  $\text{EtOAc}$  (20 мл) и упаривали с получением сырого продукта. Продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле ( $\text{EtOAc}$  в  $\text{PE}$ =от 0% до 20%), получая продукт (930 мг, 2,62 ммоль, выход 60%) в виде бесцветного масла. ЖХМС  $R_t=0,95$  мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95АВ, МС ИЭР рассч. для  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  336,0, найдено 336,1.

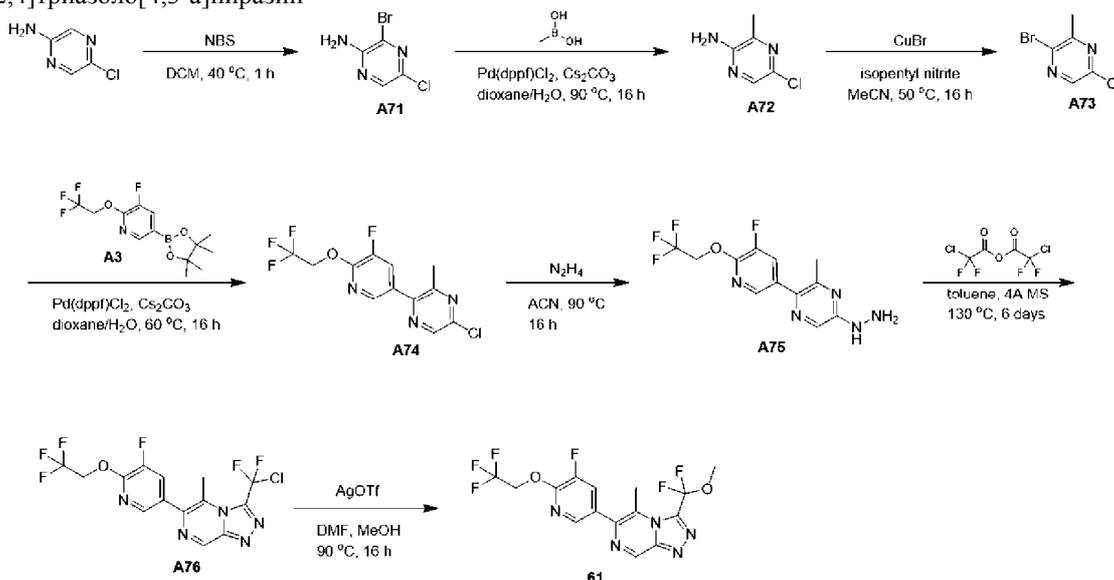
Синтез А69: смесь гидразина (1775,89 мг, 55,41 ммоль) и 5-хлор-2-[5-фтор-6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-3-метилпиразина (930 мг, 2,77 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 мл) перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 мл) и смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (40 мл $\times$ 2). Объединенную органическую фазу промывали водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали с получением сырого продукта (980 мг, 2,45 ммоль, выход 89%) в виде твердого вещества. LCMS  $R_t=0,75$  мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95АВ, MS ESI рассч. для  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  332,1, найдено 332,2.

Синтез А70: смесь [5-[5-фтор-6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-6-метилпиразин-2-ил]гидразина (600 мг, 1,81 ммоль), (2-хлор-2,2-дифторацетил) 2-хлор-2,2-дифторацетата (1320,05 мг, 5,43 ммоль) и молекулярные сита 4А (600 мг, 1,81 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали при  $120^\circ\text{C}$  в течение 5 дней. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл) и смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (20 мл $\times$ 2). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле ( $\text{EtOAc}$  в  $\text{PE}$ =от 0% до 40%) с получением продукта (140 мг, 0,22 ммоль, выход 12%) в виде твердого вещества. ЖХМС  $R_t=0,92$  мин при 1,5

мин хроматографии, 5-95AB, МС ИЭР расщ. для  $C_{15}H_{11}ClF_6N_5O$   $[M+H]^+$  426,0, найдено 426,1.

Синтез соединения 60: смесь 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-5-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (140 мг, 0,33 ммоль),  $AgOTf$  (1267,44 мг, 4,93 ммоль) в ДМФА (2 мл) и метаноле (2 мл, 0,33 ммоль) перемешивали при 90°C в течение 2 дней. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли  $EtOAc$  (10 мл) и насыщенным  $NaCl$  (10 мл) и смесь фильтровали через целит и элюировали  $EtOAc$  (10 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, РЕ:  $EtOAc=2:1$ ) с получением продукта с примесями. Продукт с примесями растирали в смеси н-гексан/ДХМ (2:1, 3 мл) с получением продукта (11,92 мг, 28,3 мкмоль, выход 9%) в виде твердого вещества.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta_H=9,39$  (с, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,69 (дд, 1H), 5,96-5,85 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,88 (с, 3H), 1,60 (д, 3H). ЖХМС  $R_t=1,28$  мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для  $C_{16}H_{14}F_6N_5O_2$   $[M+H]^+$  422,1, найдено 422,2.

Пример 59. 3-[Дифтор(метокси)метил]-6-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридил]-5-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



Синтез A71: к раствору 5-хлорпирозин-2-амина (25 г, 192,98 ммоль) в ДХМ (250 мл) добавляли NBS (34,35 г, 192,98 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры и упаривания добавляли воду (200 мл) с получением остатка, который экстрагировали  $EtOAc$  (150 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (150 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали на хроматографической колонке на силикагеле ( $EtOAc$  в РЕ=от 0% до 15% до 30%) с получением продукта (31 г, 148,72 ммоль, выход 77%) в виде твердого вещества.  $^1H$  ЯМР ( $DMCO-d_6$ , 400 МГц)  $\delta_H=8,09$  (с, 1H), 6,96 (с, 2H).

Синтез A72: смесь 3-бром-5-хлорпирозин-2-амина (31 г, 148,72 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2$  (16,32 г, 22,31 ммоль), метилбороновой кислоты (13,35 г, 223,09 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (96,91 г, 297,45 ммоль) в воде (30 мл) и 1,4-диоксане (300 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали с получением остатка. К остатку добавляли воду (100 мл), экстрагировали  $EtOAc$  (100 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле ( $EtOAc$  в РЕ=от 20% до 40% до 60% до 80%) с получением продукта (13 г, 90,548 ммоль, выход 61%) в виде твердого вещества.  $^1H$  ЯМР ( $DMCO-d_6$ , 400 МГц)  $\delta_H=7,83$  (с, 1H), 6,40 (с, 2H), 2,26 (с, 3H).

Синтез A73: смесь 5-хлор-3-метилпирозин-2-амина (3 г, 20,9 ммоль), изопентилнитрита (3,67 г, 31,34 ммоль) и  $CuBr$  (3 г, 20,9 ммоль) в MeCN (30 мл) перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли  $H_2O$  (30 мл) и смесь экстрагировали  $EtOAc$  (70 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (30 мл×2) и соевым раствором (30 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле ( $DMF$  в РЕ=от 0% до 2%) с получением продукта (1,2 г, 5,78 ммоль, выход 28%) в виде масла.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta_H=8,22$  (с, 1H), 2,68 (с, 3H). ЖХМС  $R_t=1,10$  мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для  $C_5H_5BrClN_2$   $[M+H]^+$  208,9, найдено 208,7.

Синтез A74: смесь 2-бром-5-хлор-3-метилпирозина (1,2 г, 5,78 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридина (1,3 г, 4,05 ммоль),  $Cs_2CO_3$  (3,77 г,

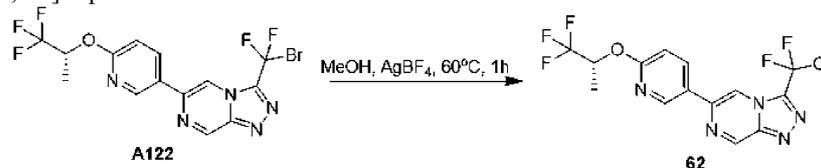
11,57 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (634,85 мг, 0,87 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (3 мл) перемешивали при 60°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры к смеси добавляли воду (30 мл) и EtOAc (50 мл) и смесь фильтровали через целит. После отделения фильтрата органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 1% до 2%) с получением продукта (580 мг, 1,71 ммоль, выход 30%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ<sub>H</sub>=8,52 (с, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,73 (дд, 1H), 4,91 (кв, 2H), 2,69 (с, 3H). ЖХМС R<sub>t</sub>=0,93 мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, МС ИЭР расщ. для C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 322,0, найдено 322,0.

Синтез A75: раствор 5-хлор-2-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-пиридил]-3-метилпиразина (640 мг, 1,89 ммоль) и гидразина (605,42 мг, 18,89 ммоль) в MeCN (20 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали, добавляли воду (20 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл×2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт (530 мг, 1,30 ммоль, выход 69%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ<sub>H</sub>=8,18 (д, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,97 (дд, 1H), 5,13 (кв, 2H), 4,32 (ш с, 2H), 2,41 (с, 3H). ЖХМС R<sub>t</sub>=0,72 мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, МС ESI МЭР расщ. для C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 318,1, найдено 318,1.

Синтез A76: раствор [5-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-пиридил]-6-метилпиразин-2-ил]гидразина (530 мг, 1,67 ммоль), (2-хлор-2,2-дифторацетил) 2-хлор-2,2-дифторацетата (1,22 г, 5,01 ммоль) и молекулярные сита 4A (3 г) в толуоле (30 мл) перемешивали при 120°C в течение 6 дней. После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали с получением остатка. К остатку добавляли воду (50 мл), затем экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл×2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (EtOAc в PE=от 0% до 15% до 30%) с получением продукта (180 мг, 426,2 мкмоль, выход 26%) в виде масла. ЖХМС R<sub>t</sub>=3,64 мин при 7,0 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 412,0, найдено 412,1.

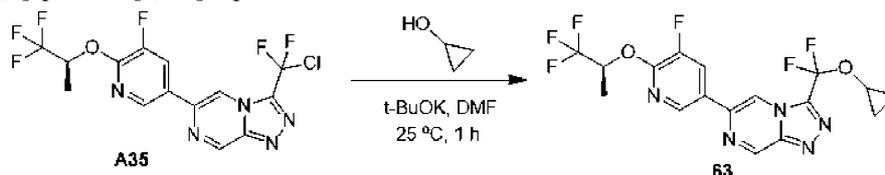
Синтез соединения 61: раствор 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-пиридил]-5-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (180 мг, 0,44 ммоль) и AgOTf (1,69 г, 6,56 ммоль) в метаноле (5 мл) и ДМФА (5 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры к смеси добавляли насыщенный NaCl (50 мл) и EtOAc (50 мл) и смесь фильтровали через целит. После разделения органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 15% до 30%) с получением продукта (38,62 мг, 94,1 мкмоль, выход 22%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ<sub>H</sub>=9,39 (с, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,71 (дд, 1H), 4,93 (кв, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,88 (с, 3H). ЖХМС R<sub>t</sub>=1,20 мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 408,1, найдено 407,9.

Пример 60. 3-[Дифтор(метокси)метил]-6-[6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтоксид]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



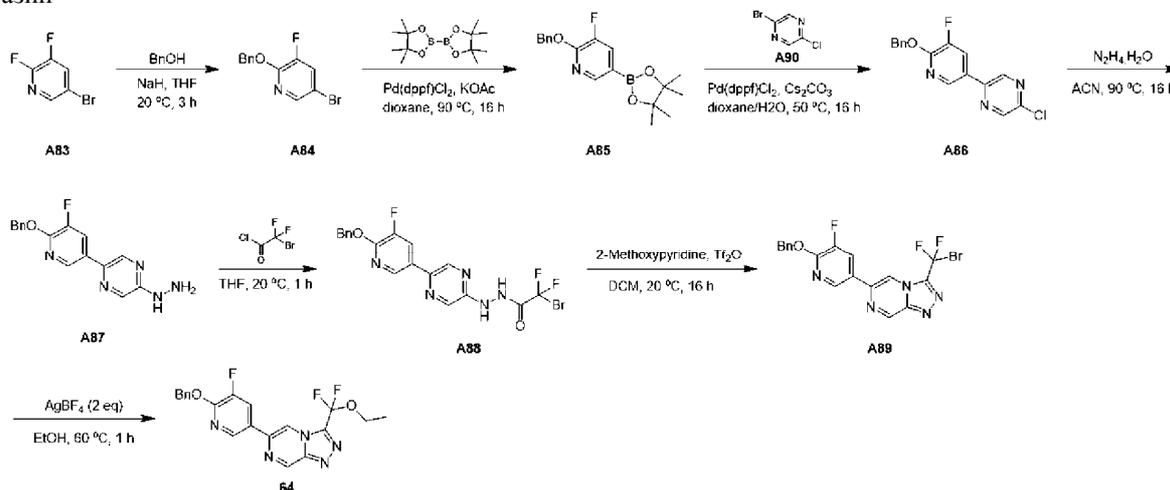
К суспензии 3-[бром(дифтор)метил]-6-[6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтоксид]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (2,9 г, 6,62 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли AgBF<sub>4</sub> (2,58 г, 13,24 ммоль) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь защищали от света и перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Раствор добавляли к насыщенному NaCl (30 мл) и фильтровали. Фильтрующий слой экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (EtOAc в PE=от 0% до 10% до 20%) с получением продукта (1,96 г, ee=92,28%) в виде твердого вещества. Аналитический SFC: анализ с помощью SFC (Chiralpak OJ-3 150×4,6 мм ID, 3 мкм; подвижная фаза: А: CO<sub>2</sub>, В: этанол (0,05% DEA); градиент: от 5% до 40% В за 5 мин и от 40% до 5% В за 0,5 мин, удерживание 5% В в течение 1,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин. Температура колонки: 35°C) показал два пика при t<sub>R</sub>=2,71 мин и 2,96 мин. Продукт разделяли с помощью SFC (DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм×50 мм, 10 μm); А=CO<sub>2</sub> и В=0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O/EtOH; 35°C; 200 мл/мин; 25% В; пробег 8 мин; 100 инъекций., R<sub>t</sub> пика 1=4,2 мин и пика 2=4,7 мин) с получением продукта (1415,6 мг, 3,64 ммоль, выход 55%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>CN) δ<sub>H</sub>=9,45 (д, 1H), 8,80 (д, 1H), 8,66 (д, 1H), 8,35 (дд, 1H), 6,99 (д, 1H), 5,97-5,90 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 1,53 (д, 3H). ЖХМС R<sub>t</sub>=1,27 мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>F<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 389,1, найдено 390,0.

Пример 61. 3-[Циклопропокси(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин



К смеси циклопропанола (84,65 мг, 1,46 ммоль), 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозина (300 мг, 0,73 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли трет-бутоксид калия (163,54 мг, 1,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 30%) с получением продукта с примесями. Продукт с примесями растирали в смеси n-гексан/ДХМ (2:1,3 мл) с получением продукта (33,18 мг, 76,6 мкмоль, выход 11%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ<sub>H</sub>=9,52 (д, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,05 (дд, 1H), 5,96-5,86 (м, 1H), 4,21-4,16 (м, 1H), 1,61 (д, 3H), 1,04-0,99 (м, 2H), 0,87-0,81 (м, 2H). ЖХМС R<sub>t</sub>= 1,34 мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80AB. МС ИЭР рассч. для C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 434,1, найдено 434,1.

Пример 62. 6-(6-Бензилокси-5-фтор-3-пиридил)-3-[этокси(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин



Синтез А84: к раствору фенилметанола (10,5 г, 97,1 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли NaNH (7 г, 175 ммоль) порциями при 0°C в течение 0,5 ч. После добавления смесь перемешивали при 20°C еще 1 ч. Затем к смеси добавляли 5-бром-2,3-дифторпиридин (18,83 г, 97,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Смесь выливали в насыщенный раствор NH<sub>4</sub>Cl (100 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (100 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением сырого продукта (27 г, 89,52 ммоль) в виде масла.

Синтез А85: смесь 2-бензилокси-5-бром-3-фторпиридина (27 г, 95,71 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (29,16 г, 114,85 ммоль), KOAc (18,79 г, 191,41 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (10,5 г, 14,36 ммоль) в 1,4-диоксане (300 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через целит и фильтрат упаривали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (PE) с получением продукта (20 г, 60,75 ммоль, выход 63%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>=8,30 (д, 1H), 7,66 (дд, 1H), 7,50 (д, 2H), 7,41-7,31 (м, 3H), 5,52 (с, 2H), 1,35 (с, 12H).

Синтез А86: смесь 2-бром-5-хлорпирозина (4 г, 20,68 ммоль), 2-бензилокси-3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (6,81 г, 20,68 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,47 г, 41,36 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2,27 г, 3,1 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (3 мл) перемешивали при 50°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и фильтрат упаривали. Добавляли воду (50 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 15% до 30%) с получением продукта (5,5 г, 17,42 ммоль, выход 84%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub>=9,15 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,52-7,46 (м, 2H), 7,44-7,32 (м, 3H), 5,51 (с, 2H).

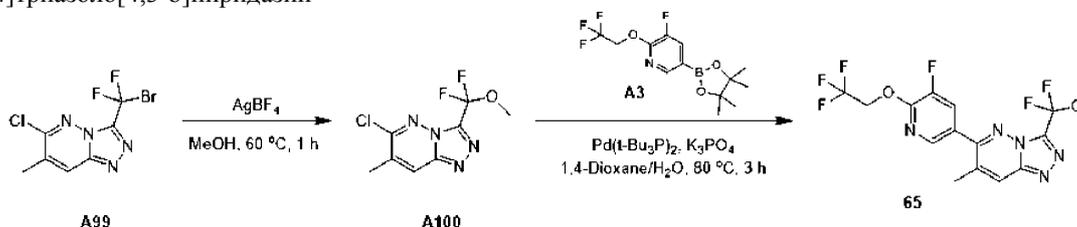
Синтез А87: смесь 2-(6-бензилокси-5-фтор-3-пиридил)-5-хлорпиразина (4,2 г, 13,3 ммоль) и гидразина (4,26 г, 133,03 ммоль) в MeCN (20 мл), перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры раствор упаривали при пониженном давлении. Добавляли воду (30 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением сырого продукта (4 г, 7,38 ммоль) в виде твердого вещества. ЖХМС R<sub>t</sub>= 0,76 мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, МС ИЭР рассч. для C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 312,1, найдено 311,9.

Синтез А88: к раствору 2-бром-2,2-дифторацетилхлорида (1,65 г, 8,53 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли [5-(6-бензилокси-5-фтор-3-пиридил)пиразин-2-ил]гидразин (2 г, 6,42 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Добавляли воду (30 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт (900 мг, 1,92 ммоль) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub>=11,40 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 8,78 (д, 1H), 8,63 (д, 1H), 8,24 (дд, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,49 (д, 2H), 7,43-7,32 (м, 3H), 5,49 (с, 2H).

Синтез А89: к смеси N'-[5-(6-бензилокси-5-фтор-3-пиридил)пиразин-2-ил]-2-бром-2,2-дифторацетогидразида (450 мг, 0,96 ммоль) в ДХМ (9 мл) добавляли 2-метоксипиридин (230,74 мг, 2,11 ммоль) и Тf<sub>2</sub>O (0,19 мл, 1,15 ммоль). Смесь перемешивали при 20° в течение 16 ч. Добавляли воду (50 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (30 мл) и солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 30% до 50%) с получением продукта (240 мг, 533,1 мкмоль, выход 55%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>=9,57 (д, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,52 (д, 2H), 7,44-7,32 (м, 3H), 5,57 (с, 2H).

Синтез соединения 64: смесь 6-(6-бензилокси-5-фтор-3-пиридил)-3-[бром(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (240 мг, 0,53 ммоль) и AgBF<sub>4</sub> (207,55 мг, 1,07 ммоль) в этаноле (5 мл) перемешивали при 60°C в темноте в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через целит и фильтрат упаривали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 30% до 50%) с получением продукта (31,09 мг, 74,8 мкмоль, выход 14%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>=9,51 (д, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,00 (дд, 1H), 7,55-7,48 (м, 2H), 7,44-7,33 (м, 3H), 5,56 (с, 2H), 4,37 (кв, 2H), 1,51 (т, 3H). ЖХМС R<sub>t</sub>=1,38 мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР рассч. для C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 416,1, найдено 416,0.

Пример 63. 3-[Дифтор(метокси)метил]-6-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридил]-7-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин

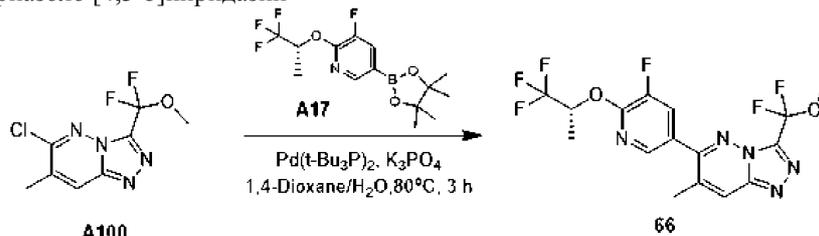


Синтез А100: смесь 3-[бром(дифтор)метил]-6-хлор-7-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазина (900 мг, 3,03 ммоль) и AgBF<sub>4</sub> (1,17 г, 6,05 ммоль) в метаноле (10 мл) перемешивали при 60°C в темноте в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры к смеси добавляли солевой раствор (50 мл) и EtOAc (50 мл) и смесь фильтровали через целит. Органическую фазу отделяли и промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 30% до 50%) с получением продукта (180 мг, 724,0 мкмоль, выход 23%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>=7,99 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,53 (с, 3H). ЖХМС R<sub>t</sub>=0,78 мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, МС ИЭР рассч. для C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 249,0 найдено 248,9.

Синтез соединения 65: смесь 6-хлор-3-[дифтор(метокси)метил]-7-метил[1,2,4] триазоло[4,3-б]пиридазина (100 мг, 0,40 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридина (193,72 мг, 0,60 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (170,78 мг, 0,80 ммоль) и Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (30,83 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры к смеси добавляли воду (20 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 30% до 50%) с получением продукта (64,84 мг, 158,9 мкмоль, выход 39%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>=8,20 (д, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,69 (дд, 1H), 4,94 (кв, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,48 (с, 3H). ЖХМС R<sub>t</sub>=1,18 мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР рассч. для C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 408,1, найдено 408,0.

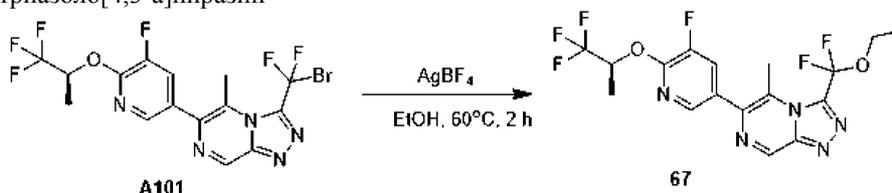
Пример 64. 3-[Дифтор(метокси)метил]-6-[5-фтор-6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-

## 7-метил-[1,2,4]триазоло [4,3-b]пиридазин



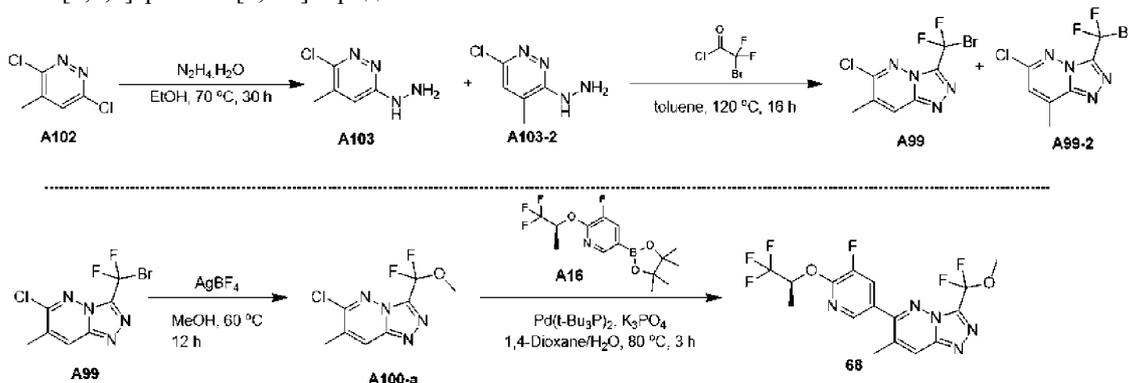
Смесь 3-фтор-2-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокс]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (121,31 мг, 0,36 ммоль), 6-хлор-3-[дифтор(метокси)метил]-7-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина (75 мг, 0,3 ммоль), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (23,13 мг, 0,05 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (128,09 мг, 0,6 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали и разбавляли H<sub>2</sub>O (20 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc 100%) с получением продукта (70,46 мг, 0,17 ммоль, выход 55%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>=8,18 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,67 (дд, 1H), 5,97-5,86 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 1,61 (д, 3H). ЖХМС R<sub>T</sub>=1,24 мин при 2 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР рассч. C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 422,1, найдено 422,0.

Пример 65. 3-[Этокс(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокс]-3-пиридил]-5-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин



Смесь 3-[бром(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокс]-3-пиридил]-5-метил-[1,2,4]триазоло [4,3-а]пирозина (100 мг, 0,21 ммоль) и AgBF<sub>4</sub> (82,81 мг, 0,43 ммоль) в этаноле (1 мл) перемешивали при 60°C в темноте в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры к смеси добавляли EtOAc (30 мл) и насыщенный водный NaCl (30 мл). Смесь фильтровали через целит и фазы фильтрата разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 30% до 50%) с получением продукта с примесями (55 мг) в виде твердого вещества. Продукт с примесями растирили с EtOH (1 мл) с получением продукта (19,57 мг, выход 21%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>=9,39 (с, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,69 (дд, 1H), 5,96-5,85 (м, 1H), 4,32 (кв, 2H), 2,90 (с, 3H), 1,60 (д, 3H), 1,45 (т, 3H). ЖХМС R<sub>T</sub>=1,34 мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР рассч. для C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 436,1, найдено 436,0.

Пример 66. 3-[Дифтор(метокси)метил]-6-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокс]-3-пиридил]-7-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин



Синтез A103: смесь 3,6-дихлор-4-метилпиридазина (14 г, 85,89 ммоль) и N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O (4,29 г, 85,89 ммоль) в этаноле (200 мл) перемешивали при 70°C в течение 30 ч. После охлаждения до комнатной температуры суспензию фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOH (50 мл×3) и сушили в печи с получением продукта в виде смеси двух региоизомеров (A103, A103-2) в соотношении около 1:1 (определено с помощью <sup>1</sup>H ЯМР) (8 г, 50,45 ммоль, выход 58%) в виде твердого вещества.

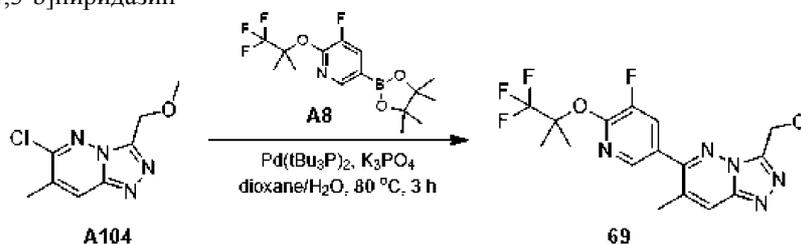
Синтез A99: смесь 6-хлор-5-метилпиридазин-3-амина (2,0 г, 13,93 ммоль), (6-хлор-4-метилпиридазин-3-ил)гидразина и 2-бром-2,2-дифторацетилхлорида (5,4 г, 27,86 ммоль) в толуоле (80 мл) перемешивали

вали при 120°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали, а остаток разбавляли H<sub>2</sub>O (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (100 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 20% до 40% до 60%) с получением A99 (400 мг, 1,34 ммоль, выход 10%) и A99-2 (600 мг, 2,01 ммоль, выход 14%) оба в виде твердых веществ. A99 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>=8,08 (с, 1H), 2,58 (с, 3H). A99-2 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>=7,14 (с, 1H), 2,81 (с, 3H).

Синтез A100-а: смесь 3-[бром(дифтор)метил]-6-хлор-7-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина (400 мг, 1,34 ммоль) и AgBF<sub>4</sub> (523,5 мг, 2,69 ммоль) в метаноле (5 мл) перемешивали при 55°C в темноте в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли насыщенный водный раствор NaCl (30 мл) и EtOAc (30 мл). Смесь фильтровали через целит и фильтрат экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 30% до 50%) с получением продукта (230 мг, 0,93 ммоль, выход 68%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>=7,98 (д, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,53 (с, 3H). ЖХМС R<sub>t</sub>=0,73 мин при 1,5 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР расч. C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 249,0, найдено 248,8.

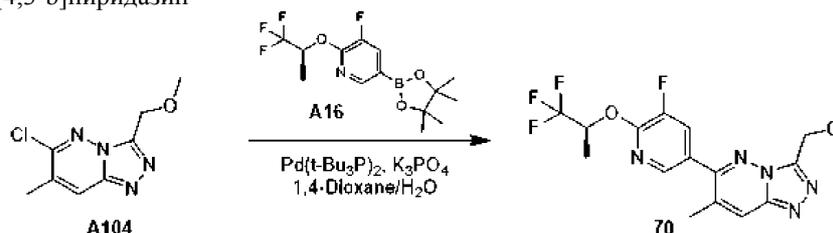
Синтез соединения 68: смесь 6-хлор-3-[дифтор(метокси)метил]-7-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина (70 мг, 0,28 ммоль), 3-фтор-2-(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (113,22 мг, 0,34 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (119,55 мг, 0,56 ммоль) и Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (21,58 мг, 0,04 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через целит и фильтрат упаривали. Добавляли воду (20 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали препаративной ТСХ (силикагель, EtOAc) с получением продукта (65 мг, 154,3 мкмоль, выход 54%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>=8,18 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,67 (дд, 1H), 5,96-5,87 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 1,61 (д, 3H). ЖХМС R<sub>t</sub>=1,31 мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР расч. для C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 422,1, найдено 422,2.

Пример 67. 6-[5-Фтор-6-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтокси)-3-пиридил]-3-(метоксиметил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин



Смесь 6-хлор-3-(метоксиметил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина (80 мг, 0,38 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтокси)пиридина (197,03 мг, 0,56 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (159,74 мг, 0,75 ммоль) и Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (28,84 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и H<sub>2</sub>O (0,5 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 3 ч. После охлаждения до 25°C смесь фильтровали через целит и фильтрат упаривали. Добавляли воду (20 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge VEN C18 (150 мм×25 мм, 5 мкм) A=H<sub>2</sub>O (0,075% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и B=CH<sub>3</sub>CN; 50-60% В за 9,5 мин) с получением продукта (21,64 мг, 0,05 ммоль, выход 14%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>=8,15 (д, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,62 (дд, 1H), 5,04 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,90 (с, 6H). ЖХМС R<sub>t</sub>=1,28 мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР расч. для C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 400,1, найдено 400,1.

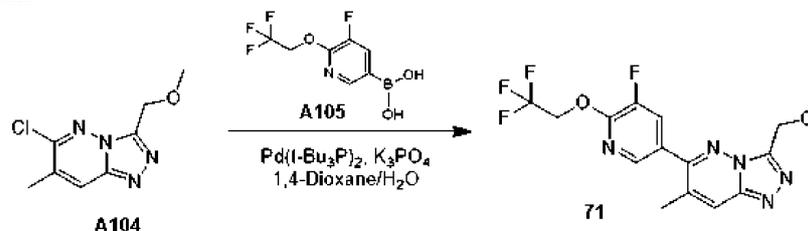
Пример 68. 6-[5-Фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-3-(метоксиметил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин



Смесь 6-хлор-3-(метоксиметил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина (70 мг, 0,33 ммоль), 3-фтор-2-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (132,38 мг, 0,40 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (139,78 мг, 0,66 ммоль) и Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (25,24 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-диоксане

(5 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 3 ч. После охлаждения до 25°C смесь фильтровали через целит и фильтрат упаривали. Добавляли воду (20 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 10% до 20%) с получением продукта (33,02 мг, 0,09 ммоль, выход 26%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>=8,16 (д, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,65 (дд, 1H), 5,96-5,86 (м, 1H), 5,04 (с, 2H), 3,49 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 1,61 (д, 3H). ЖХМС R<sub>t</sub>=1,24 мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 386,1, найдено 385,9.

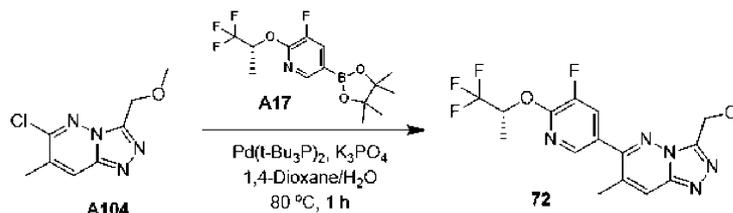
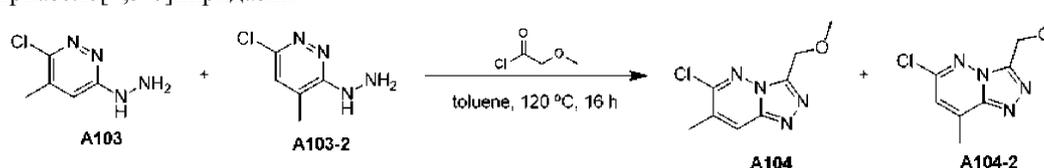
Пример 69. 6-[5-Фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридил]-3-(метоксиметил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин



Синтез A105: Соответствующий сложный эфир пинакола растворяли в MeCN и добавляли водный HCl. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, а затем упаривали с получением A105, который использовали неочищенным.

Синтез соединения 71: смесь 6-хлор-3-(метоксиметил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина (70 мг, 0,33 ммоль), [5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридил]бороновая кислота (94,39 мг, 0,40 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (139,78 мг, 0,66 ммоль) и Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (25,24 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через целит и фильтрат упаривали. Добавляли воду (20 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали препаративной ТСХ (силикагель, EtOAc) с получением продукта (9,8 мг, 0,03 ммоль, выход 8%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>=8,17 (д, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,68 (дд, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,93 (кв, 2H), 3,49 (с, 3H), 2,45 (с, 3H). ЖХМС R<sub>t</sub>=1,19 мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 372,1, найдено 372,0.

Пример 70. 6-[5-Фтор-6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-3-(метоксиметил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин

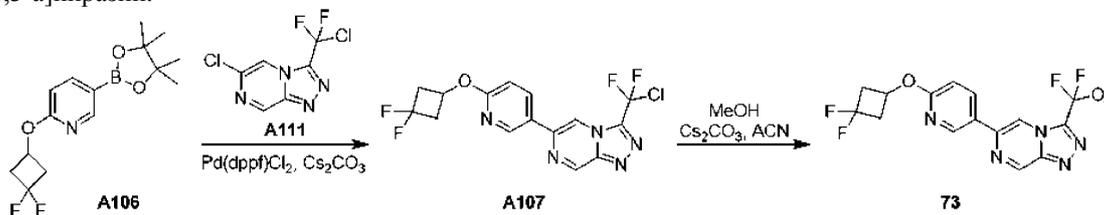


Синтез A104: к раствору смеси (6-хлор-5-метилпиридазин-3-ил)гидразина и (6-хлор-4-метилпиридазин-3-ил)гидразина (2 г, 12,61 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли 2-метоксиацетилхлорид (2737,12 мг, 25,22 ммоль) при 25°C. Смесь нагревали до 120°C и перемешивали 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали, а остаток разбавляли H<sub>2</sub>O (30 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc) 3 раза с получением A104 (250 мг, 1,17 ммоль, выход 9%) и A104-2 (500 мг, 2,35 ммоль, выход 19%) оба в виде твердых веществ. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>=7,94 (д, 1H), 5,02 (с, 2H), 3,50 (с, 3H), 2,51 (с, 3H).

Синтез соединения 72: смесь 6-хлор-3-(метоксиметил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина (60 мг, 0,28 ммоль), 3-фтор-2-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (113,47 мг, 0,34 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (119,81 мг, 0,56 ммоль) и Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (21,63 мг, 0,04 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и H<sub>2</sub>O (0,5 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через целит и фильтрат упаривали. Добавля-

ли воду (20 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали препаративной ТСХ (силикагель, EtOAc) с получением продукта (23,22 мг, 59,2 мкмоль, выход 21%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>=8,16 (д, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,65 (дд, 1H), 5,96-5,85 (м, 1H), 5,04 (с, 2H), 3,49 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,61 (д, 3H). ЖХМС R<sub>t</sub>=1,24 мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 386,1, найдено 386,1.

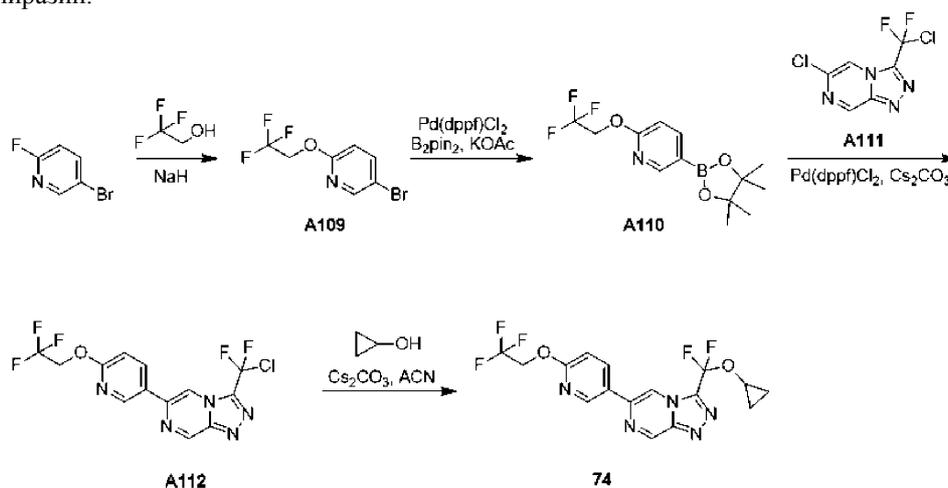
Пример 71. 3-(Дифтор(метокси)метил)-6-(6-(3,3-дифторциклобутокси)пиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин.



Синтез A107: к перемешиваемому раствору 6-хлор-3-[хлор(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (1,0 г, 4,18 ммоль) и 2-(3,3-дифторциклобутокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (1,43 г, 4,6 ммоль) в 1,4-диоксане (27,0 мл) добавляли воду (3,0 мл) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,73 г, 8,37 ммоль). Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> ДХМ (0,34 г, 0,42 ммоль) добавляли к реакционной смеси в атмосфере азота и нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 25% этилацетат/PE, получая продукт (430 мг, 1,11 ммоль, выход 26%). ЖХМС: 388,1 (M+H), R<sub>t</sub> 2,4 мин. Колонка: ZORBAX XDB C-18 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% НСООН в воде: АСН (95:5), В: АСН; скорость потока: 1,5 мл/мин.

Синтез соединения 73: к перемешиваемому раствору 3-(хлордиформетил)-6-(6-(3,3-дифторциклобутокси)пиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин (100 мг, 0,26 ммоль) в MeCN (4,5 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (515 мг, 1,58 ммоль) и метанол (0,21 мл, 5,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали водой (20,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органический слой промывали соевым раствором (15 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Сырую смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением твердого вещества (32 мг, 0,08 ммоль, выход 32%). Метод препаративной ВЭЖХ: R<sub>t</sub>=16,1; колонка: XBridge C8 (150×19 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,1% ТФУ в воде/ацетонитриле; скорость потока: 15,0 мл/мин. ЖХМС: R<sub>t</sub> 4,49 мин, колонка: XBridge C8 (50×4,6) мм, 3,5 мкм. Подвижная фаза: А: 0,1% ТФУ в воде, В: 0,1% ТФУ в АСН. Скорость потока: 2,0 мл/мин. ЖХМС: 384,1 (M+H), R<sub>t</sub> 2,22 мин. Колонка: ZORBAX XDB C-18 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% НСООН в воде: АСН (95:5), В: АСН. Скорость потока: 1,5 мл/мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,54 (д, 1H), 8,86 (д, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,39 (дд, 1H), 6,99 (д, 1H), 5,25-5,22 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,23-3,13 (м, 2H), 2,82-2,70 (м, 2H).

Пример 72. 3-(Циклопропосидиформетил)-6-(6-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин.



Синтез A109: к перемешиваемому раствору 2,2,2-трифторэтанола (3,12 г, 31,25 ммоль) в ТГФ (25 мл) при 0°C добавляли NaH (60% в минеральном масле, 1,25 г, 31,25 ммоль) небольшими порциями. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 мин. 5-Бром-2-фторпиридин (5,0 г, 28,41 ммоль) добавляли по каплям к реакционной смеси и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 10°C и обрабатывали ледяной водой (50 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×60 мл). Органический слой промывали соевым раствором

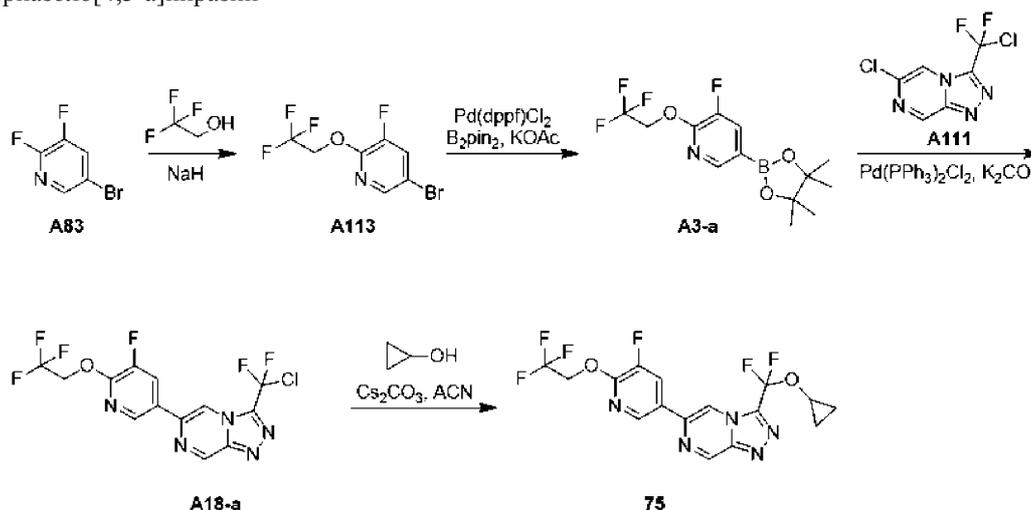
(50 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали. Сырую смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 5% этилацетата/PE с получением продукта (5,0 г, 19,5 ммоль, выход 68%). ЖХМС: 256,0 (M+H) и 258 (M+2+H),  $R_t$  2,59 мин. Колонка: ZORBAX XDB C-18 (50×4,6 мм), 3,5 мкм. Подвижная фаза: А: 0,1%  $\text{HCOOH}$  в воде: ACN (95:5), В: ACN. Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Синтез A110: к перемешиваемому раствору 5-бром-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридина (5,0 г, 19,53 ммоль) и бис(пинаcolato)диборона (6,45 г, 25,39 ммоль) в 1,4-диоксане (50,0 мл) добавляли ацетат калия (3,83 г, 39,0 ммоль).  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  ДХМ (1,59 г, 1,95 ммоль) добавляли к реакционной смеси в атмосфере азота и нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и упаривали при пониженном давлении. Сырую смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 5% этилацетата/PE с получением продукта (4,32 г, 14,3 ммоль, выход 73%). ЖХМС: 304,1 (M+H),  $R_t$  2,85 мин. Колонка: ZORBAX XDB C-18 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1%  $\text{HCOOH}$  в воде: ACN (95:5), В: ACN. Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Синтез A112: к перемешиваемому раствору 6-хлор-3-[хлор(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (1,3 г, 5,44 ммоль) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридина (1,5 г, 4,95 ммоль) в 1,4-диоксане (25,0 мл) добавляли воду (2,5 мл) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3,22 г, 9,9 ммоль).  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  ДХМ (0,4 г, 0,49 ммоль) добавляли к реакционной смеси в атмосфере азота и нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 30% этилацетат/PE, получая продукт (500 мг, 1,3 ммоль, выход 26%). ЖХМС: 380,0 (M+H),  $R_t$  2,45 мин. Колонка: ZORBAX XDB C-18 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1%  $\text{HCOOH}$  в воде: ACN (95:5), В: ACN. Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Синтез соединения 74: к перемешиваемому раствору 3-(хлордифторметил)-6-(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а] пиридина (100 мг, 0,26 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (514 мг, 1,58 ммоль) и циклопропанол (0,21 мл, 3,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали водой (15,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (15 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали. Сырую смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением твердого вещества (10 мг, 0,024 ммоль, выход 9%). Метод препаративной ВЭЖХ:  $R_t=14,2$ . Колонка: XBridge C8 (150×19 мм), 5,0 мкм. Подвижная фаза: 0,1% ТФУ в воде/ацетонитриле. Скорость потока: 15,0 мл/мин. ВЭЖХ:  $R_t$  5,01 мин. Колонка: XBridge C8 (50×4,6) мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% ТФУ в воде, В: 0,1% ТФУ в ACN. Скорость потока: 2,0 мл/мин. ЖХМС: 402,1 (M+H),  $R_t$  2,30 мин. Колонка: XBridge C8 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% ТФУ в воде: ACN (95:5), В: 0,1% ТФУ в ACN. Скорость потока: 1,5 мл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  9,55 (д, 1H), 8,89 (д, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,43 (дд, 1H), 7,09 (д, 1H), 4,98 (кв, 2H), 4,26-4,23 (м, 1H), 0,99 (м, 2H), 0,85-0,81 (м, 2H).

Пример 73. 3-(Циклопропоксидифторметил)-6-(5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиризин



Синтез A113. К перемешиваемому раствору 2,2,2-трифторэтанола (5,67 г, 56,71 ммоль) в ТГФ (200 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли  $\text{NaH}$  (60% в минеральном масле, 2,26 г, 56,71 ммоль) небольшими порциями. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин и 5-бром-2,3-дифторпиридин (10,0 г, 51,55 ммоль) добавляли по каплям. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до  $10^\circ\text{C}$  и обрабатывали ледяной водой (100 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (80 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали. Сырую смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 2% этилацетата/PE с получением продукта (10,5 г, 38,1 ммоль,

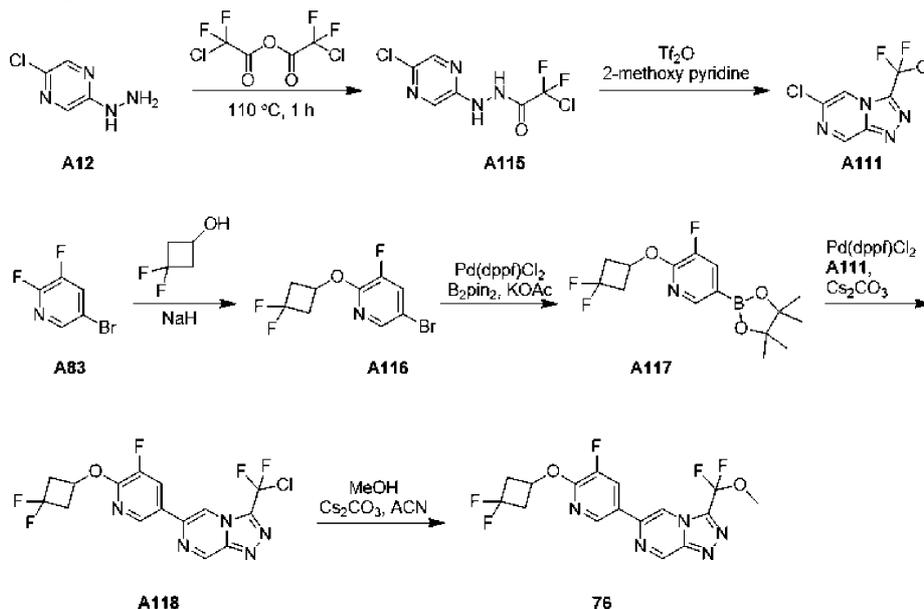
выход 73%). ЖХМС: 273,9 (M+N) и 276,0 (M+2+N),  $R_t$  2,53 мин. Колонка: ZORBAX XDB C-18 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде: ACN (95:5), В: ACN. Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Синтез А3-а: к перемешиваемому раствору 5-бром-3-фтор-2-(2,2,2-трифторэтоксипиридина (3,0 г, 10,95 ммоль) и бис(пинаcolato)диборона (3,61 г, 14,23 ммоль) в 1,4-диоксане (30,0 мл) добавляли ацетат калия (2,15 г, 21,9 ммоль). Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> ДХМ (0,89 г, 1,09 ммоль) добавляли к реакционной смеси в атмосфере азота и нагревали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и упаривали при пониженном давлении. Сырую смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле с 15% этилацетатом/PE с получением продукта (2,0 г, 6,2 ммоль, выход 56%). ЖХМС: 322,1 (M+N),  $R_t$  2,97 мин. Колонка: Atlantis dC18 (50×4,6 мм), 5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде: ACN (95:5), В: ACN. Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Синтез А18-а: к перемешиваемому раствору 6-хлор-3-[хлор(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (2,0 г, 8,37 ммоль) и 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтоксипиридина (2,96 г, 9,2 ммоль) в 1,4-диоксане (26,0 мл) добавляли воду (4,0 мл) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,31 г, 16,74 ммоль). PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,59 г, 0,84 ммоль) добавляли к реакционной смеси в атмосфере азота и нагревали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 30% этилацетата/PE с получением продукта (1,35 г, 3,4 ммоль, выход 40%). ЖХМС: 398,0 (M+N),  $R_t$  2,51 мин. Колонка: Atlantis dC-18 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде: ACN (95:5), В: ACN. Скорость потока: 1,5 мл/мин. <sup>1</sup>H ЯМР(400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,77 (д, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,84 (д, 1H), 8,66 (дд, 1H), 5,20 (кв, 2H).

Синтез соединения 75: к перемешиваемому раствору 3-(хлордифторметил)-6-(5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (150,0 мг, 0,38 ммоль) в MeCN (8,0 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (737 мг, 2,26 ммоль) и циклопропанол (0,48 мл, 7,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 6 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали водой (15,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (15 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Сырую смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением твердого вещества (15 мг, 0,035 ммоль, выход 9%). Преп. ВЭЖХ метод:  $R_t$  14,8. Колонка: XBridge C-18 (150×19 мм), 5,0 мкм. Подвижная фаза: 0,1% ТФУ в воде/ацетонитриле. Скорость потока: 15,0 мл/мин. ВЭЖХ:  $R_t$  5,16 мин. Колонка: XBridge C8 (50×4,6) мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% ТФУ в воде, В: 0,1% ТФУ в ACN. Скорость потока: 2,0 мл/мин. ЖХМС: 420,0 (M+N),  $R_t$  2,64 мин. Колонка: Atlantis dC18 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде, В: ACN. Скорость потока: 1,5 мл/мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,71 (д, 1H), 8,93 (д, 1H), 8,78 (д, 1H), 8,56 (дд, 1H), 5,19 (кв, 2H), 4,24-4,20. (м, 1H), 0,96-0,92 (м, 2H), 0,77-0,72 (м, 2H).

Пример 74. 3-(Дифтор(метокси)метил)-6-(6-(3,3-дифторциклобутокси)-5-фторпиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиризин



Синтез А115: к перемешиваемому раствору 2-хлор-5-гидразинилпиридина (5,0 г, 33,99 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли хлордифторуксусный ангидрид (6,54 мл, 37,39 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали. Сырую реакционную смесь обрабатывали водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали до

твердого вещества (6 г). Его использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез A111: к перемешиваемому раствору 2-хлор-N'-(5-хлорпиразин-2-ил)-2,2-дифторацето-гидраза (6,0 мг, 23,34 ммоль) в ДХМ (120 мл) добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (4,73 мл, 28,01 ммоль) и 2-метоксипирдин (4,91 мл, 46,69 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь обрабатывали 10%-ным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с 15% EtOAc/PE с получением продукта (4,0 г, 16,5 ммоль, выход 71%) в виде твердого вещества. ЖХМС: 239,0 (M+H), R<sub>t</sub> 1,66 мин. Колонка: ZORBAX XDB C-18 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде: ACN (95:5), В: ACN. Скорость потока: 1,5 мл/мин.

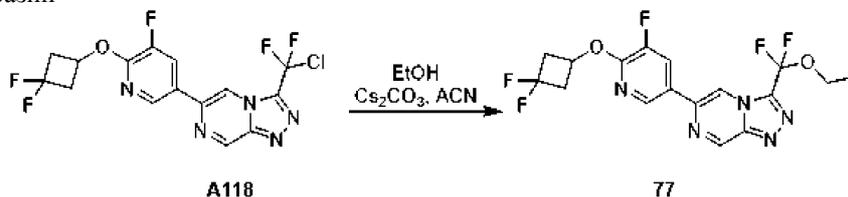
Синтез A116: к перемешиваемому раствору 3,3-дифторциклобутанола (500 мг, 4,63 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C добавляли NaH (60% в минеральном масле, 204 мг, 5,09 ммоль) небольшими порциями. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 мин. 5-Бром-2,3-дифторпиридин (0,9 г, 4,63 ммоль) затем добавляли по каплям к реакционной смеси и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до 10°C и обрабатывали ледяной водой (30 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Сырую смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле с 10% этилацетата/PE, с получением продукта (1,0 г, 3,57 ммоль, выход 77%). ЖХМС: 282,0 (M+H) и 284,0 (M+2+H), R<sub>t</sub> 2,66 мин. Колонка: ZORBAX XDB C-18 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде: ACN (95:5), В: ACN. Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Синтез A117: к перемешиваемому раствору 5-бром-2-(3,3-дифторциклобутокси)-3-фторпиридина (1,1 г, 3,91 ммоль) и бис(пинаколато)диборона (1,29 г, 5,09 ммоль) в 1,4-диоксане (20,0 мл) добавляли ацетат калия (0,77 г, 7,83 ммоль). Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> ДХМ (0,32 г, 0,39 ммоль) добавляли к реакционной смеси в атмосфере азота и нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и упаривали при пониженном давлении. Сырую смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле с 5% этилацетата/PE с получением продукта (1,2 г, 3,6 ммоль, выход 93%). ЖХМС: 330,1 (M+H), R<sub>t</sub> 2,97 мин. Колонка: ZORBAX XDB C-18 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде: ACN (95:5), В: ACN. Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Синтез A118: к перемешиваемому раствору 6-хлор-3-(хлордифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (0,91 г, 3,83 ммоль) и 2-(3,3-дифторциклобутокси)-3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (1,17 г, 3,55 ммоль) в 1,4-диоксане (15,0 мл) добавляли воду (3,0 мл) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,31 г, 7,13 ммоль). Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> ДХМ (0,29 г, 0,36 ммоль) добавляли к реакционной смеси в атмосфере азота и нагревали при 80°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 30% этилацетат/PE, с получением продукта (1,11 г, 2,75 ммоль, выход 77%). ЖХМС: 405,9 (M+H), R<sub>t</sub> 2,30 мин. Колонка: ZORBAX XDB C-18 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде: ACN (95:5), В: ACN. Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Синтез соединения 76: к перемешиваемому раствору 3-(хлордифторметил)-6-(6-(3,3-дифторциклобутокси)-5-фторпиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (140 мг, 0,34 ммоль) в MeCN (7,5 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (668 мг, 2,06 ммоль) и метанол (0,14 мл, 3,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали водой (20,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (15 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Сырую смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением твердого вещества (18 мг, 0,04 ммоль, выход 13%). Преп. ВЭЖХ метод: R<sub>t</sub> 12,9. Колонка: YMC Phenyl (150×19 мм), 5,0 мкм. Подвижная фаза: 0,1% ТФУ в воде/ацетонитриле. Скорость потока: 15,0 мл/мин. ВЭЖХ: R<sub>t</sub> 5,01 мин, 97,3%. Колонка: XBridge C8 (50×4,6) мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% ТФУ в воде, В: 0,1% ТФУ в ACN. Скорость потока: 2,0 мл/мин. ЖХМС: 402,0 (M+H), R<sub>t</sub> 2,48 мин. Колонка: Atlantis dC18 (50×4,6 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде: ACN (95:5), В: ACN. Скорость потока: 1,5 мл/мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,70 (д, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,77 (д, 1H), 8,49 (дд, 1H), 5,30-5,26 (м, 1H), 3,92. (с, 3H), 3,26-3,19 (м, 2H), 2,89-2,84 (м, 2H).

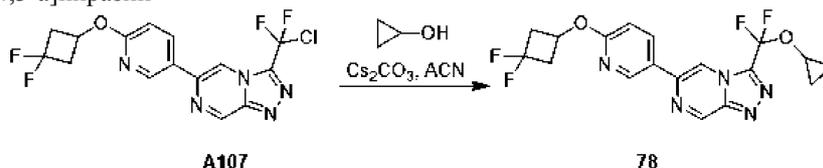
Пример 75. 6-(6-(3,3-дифторциклобутокси)-5-фторпиридин-3-ил)-3-(этоксидифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



К перемешиваемому раствору 3-(хлордифторметил)-6-(6-(3,3-дифторциклобутокси)-5-фторпиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина

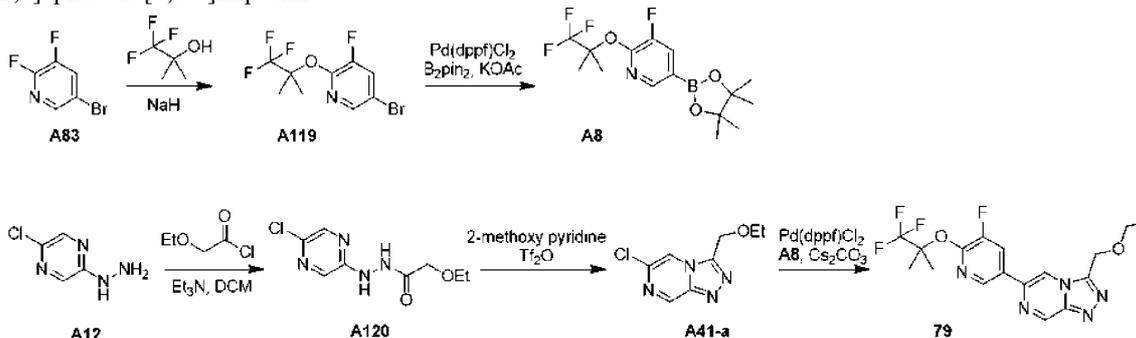
дин-3-ил)-[1,2,4]триазоло [4,3-а]пиразина (150 мг, 0,34 ммоль) в MeCN (7,5 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (668 мг, 2,06 ммоль) и этанол (0,2 мл, 3,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали водой (20,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Сырую смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением твердого вещества (22 мг, 0,05 ммоль, выход 15%). Преп. ВЭЖХ метод: R<sub>t</sub> 13,1. Колонка: XBridge C-18 (150×19 мм), 5,0 мкм. Подвижная фаза: 0,1% ТФУ в воде/ацетонитриле. Скорость потока: 15,0 мл/мин. ВЭЖХ: R<sub>t</sub> 5,08 мин, 94,8%. Колонка: XBridge C8 (50×4,6) мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% ТФУ в воде, В: 0,1% ТФУ в ACN. Скорость потока: 2,0 мл/мин. ЖХМС: 416,1 (M+H), R<sub>t</sub> 2,44 мин. Колонка: ZORBAX XDB C-18 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде: ACN (95:5), В: ACN. Скорость потока: 1,5 мл/мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,54 (д, 1H), 8,83 (д, 1H), 8,67 (д, 1H), 8,26 (дд, 1H), 5,32-5,30 (м, 1H), 4,40 (кв., 2H), 3,25-3,15 (м, 2H), 2,90-2,77 (м, 2H), 1,49 (т, 3H).

Пример 76. 3-(Циклопропоксиdifорметил)-6-(6-(3,3-дифторциклобутокси)пиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



К перемешиваемому раствору 3-(хлордиформетил)-6-(6-(3,3-дифторциклобутокси)-5-фторпиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (100 мг, 0,26 ммоль) в MeCN (9,0 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (504 мг, 1,55 ммоль) и циклопропанол (0,33 мл, 5,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали водой (20,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Сырую смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением твердого вещества (14 мг, 0,034 ммоль, выход 13%). Преп. ВЭЖХ метод: R<sub>t</sub> 10,67. Колонка: Sunfire C-18 (150×19 мм), 5,0 мкм. Подвижная фаза: 0,1% ТФУ в воде/ацетонитриле. Скорость потока: 15,0 мл/мин. ВЭЖХ R<sub>t</sub> 5,19 мин. Колонка: XBridge C8 (50×4,6) мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% ТФУ в воде, В: 0,1% ТФУ в ACN. Скорость потока: 2,0 мл/мин. ЖХМС: 410,1 (M+H), R<sub>t</sub> 2,36 мин. Колонка: XBridge C8 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% ТФУ в воде: ACN (95:5), В: 0,1% ТФУ в ACN. Скорость потока: 1,5 мл/мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,54 (д, 1H), 8,84 (д, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,37 (дд, 1H), 7,00 (д, 1H), 5,25 (м, 1H), 4,26-4,23 (м, 1H), 3,23-3,13 (м, 2H), 2,82-2,70 (м, 2H), 0,99 (м, 2H), 0,84-0,79 (м, 2H).

Пример 77. 3-(Этоксиметил)-6-(5-фтор-6-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



Синтез A119. К перемешиваемому раствору 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ола (0,57 г, 4,43 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C добавляли NaH (60% в минеральном масле, 0,23 г, 5,67 ммоль) небольшими порциями. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 мин. 5-Бром-2,3-дифторпиридин (1,0 г, 5,16 ммоль) добавляли по каплям к реакционной смеси и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 10°C и обрабатывали ледяной водой (30 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Сырую смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 2% этилацетата/PE, получая продукт (765 мг, 2,54 ммоль, выход 49%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,99 (д, 1H), 7,54 (дд, 1H), 1,80 (с, 6H).

Синтез A8: к перемешиваемому раствору 5-бром-3-фтор-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)пиридина (765 мг, 2,54 ммоль) и бис(пинаколато)диборона (0,71 г, 2,79 ммоль) в 1,4-диоксане (20,0 мл) добавляли ацетат калия (497 мг, 5,07 ммоль). Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>. ДХМ (0,21 г, 0,25 ммоль) добавляли к реакционной смеси в атмосфере азота и нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и упаривали при пониженном давлении. Сырую смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 30% этилацетат/PE с полу-

чением продукта (300 мг, 0,86 ммоль, выход 33%). ЖХМС: 350,1 (M+H),  $R_t$  3,31 мин. Колонка: Atlantis dC18 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде: ACN (95:5), В: ACN. Скорость потока: 1,5 мл/мин.

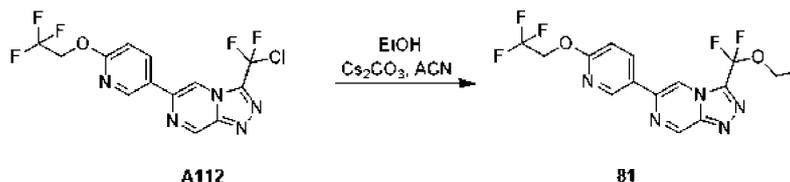
Синтез А120: к перемешиваемому раствору (5-хлорпиразин-2-ил)гидразина (2,0 г, 13,53 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли  $Et_3N$  (3,78 мл, 27,07 ммоль), а затем 2-этоксиацетилхлорид (2,36 мл, 13,53 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором хлорида аммония (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и упаривали. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с 22% EtOAc/PE с получением продукта (0,8 г, 3,47 ммоль, выход 25%). ЖХМС: 231.1 (M+H),  $R_t$  1,07 мин. Колонка: ZORBAX XDB C-18 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде: ACN (95:5), В: ACN. Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Синтез А41-а: к перемешиваемому раствору N'-(5-хлорпиразин-2-ил)-2-этоксиацетогидразида (400 мг, 1,73 ммоль) в ДХМ (15,0 мл) добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (0,38 мл, 2,25 ммоль) и 2-метоксипиридин (377 мг, 3,46 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь обрабатывали 10% -ным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и упаривали. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с 35% EtOAc/PE с получением продукта (100 мг, 0,47 ммоль, выход 27%). ЖХМС: 213,1 (M+H),  $R_t$  1,46 мин.

Колонка: Atlantis dC18 (50×4,6 мм), 5,0 мкм. Подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде: ACN (95:5), В: ACN. Скорость потока: 1,5 мл/мин.

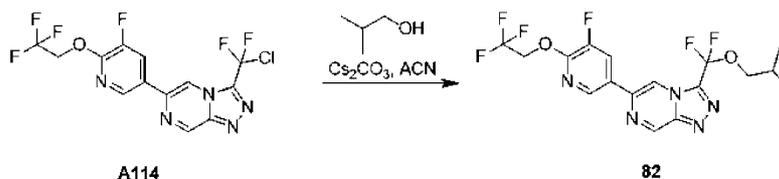
Синтез соединения 79: к перемешиваемому раствору 6-хлор-3-(этоксиметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (150 мг, 0,71 ммоль) и 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)пиридина (271 мг, 0,78 ммоль) в 1,4-диоксане (10,0 мл) добавляли воду (1,0 мл) и  $Cs_2CO_3$  (460 мг, 1,41 ммоль).  $Pd(dppf)Cl_2$  ДХМ (57 мг, 0,07 ммоль) добавляли к реакционной смеси в атмосфере азота и нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и упаривали при пониженном давлении. Сырую смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением твердого вещества (105 мг, 0,26 ммоль, выход 36%). Преп. ВЭЖХ метод:  $R_t$  12,75. Колонка: X-Select (150×19 мм), 5,0 мкм. Подвижная фаза: 0,1% ТФУ в воде/ацетонитриле. Скорость потока: 15,0 мл/мин. ВЭЖХ:  $R_t$  4,95 мин. Колонка: XBridge C8 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% ТФУ в воде, В: 0,1% ТФУ в ACN. Скорость потока: 2,0 мл/мин. ЖХМС: 400,3 (M+H),  $R_t$  2,41 мин. Колонка: ZORBAX XDB C-18 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде: ACN (95:5), В: ACN. Скорость потока: 1,5 мл/мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  9,56 (д, 1H), 9,17 (д, 1H), 8,78 (д, 1H), 8,45 (дд, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,61 (кв, 2H), 1,83 (с, 6H), 1,15 (т, 3H).

Пример 79. 3-(Этоксидифторметил)-6-(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин.



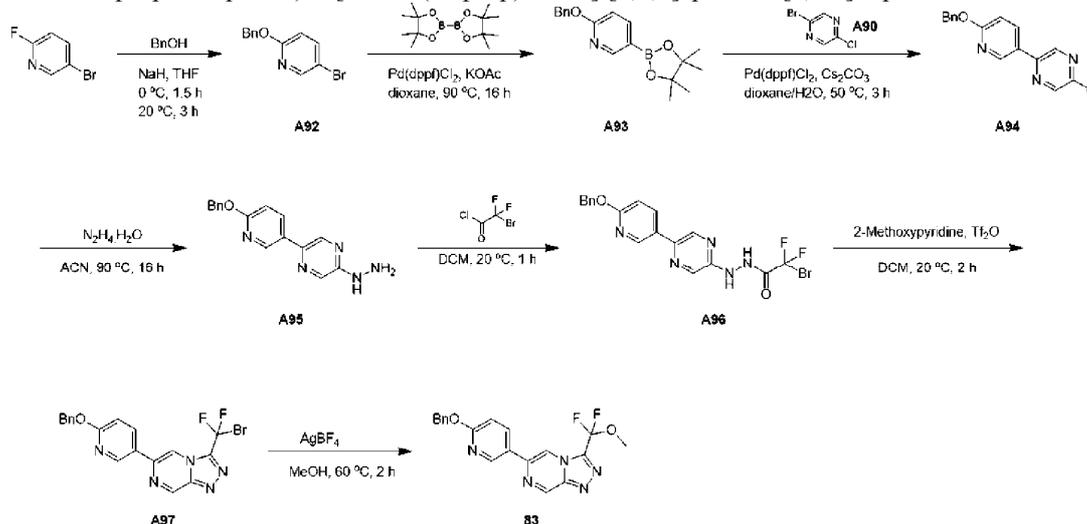
К перемешиваемому раствору 3-(хлордифторметил)-6-(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (190 мг, 0,50 ммоль) в MeCN (10,0 мл) добавляли  $Cs_2CO_3$  (978 мг, 3,0 ммоль) и этанол (0,58 мл, 10 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь обрабатывали водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органический слой промывали соевым раствором (15 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и упаривали. Сырую смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением твердого вещества (10 мг, 0,025 ммоль, выход 5,1%). Метод препаративной-ВЭЖХ:  $R_t$  9,35. Колонка: XBridge (150×19 мм), 5,0 мкм; 0,1% ТФУ в воде/ацетонитриле. Скорость потока: 15,0 мл/мин. ВЭЖХ:  $R_t$  4,89 мин. Колонка: XBridge C8 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% ТФУ в воде, В: 0,1% ТФУ в ACN. Скорость потока: 2,0 мл/мин. ЖХМС 390,0 (M+H),  $R_t$  2,70 мин. Колонка: Atlantis dC-18 (50×4,6 мм), 5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде: ACN (95:5), В: ACN. Скорость потока: 1,5 мл/мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,54 (д, 1H), 8,74 (д, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,26 (дд, 1H), 7,06 (д, 1H), 4,87 (кв, 2H), 4,38 (кв, 2H), 1,52 (т, 3H).

Пример 80. 3-(Дифтор(изобутокс)иметил)-6-(5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



К перемешиваемому раствору 2-метилпропан-1-ола (4,65 мл, 50,29 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,92 г, 15,09 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 3-(хлордифторметил)-6-(5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин (1,0 г, 2,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 4 ч при комнатной температуре и обрабатывали водой (30 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×30 мл), промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Сырую смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением твердого вещества (35 мг, 0,08 ммоль, выход 3%). Метод препаративной ВЭЖХ: Rt 9,37. Колонка: XBridge C8 (150×19 мм), 5,0 мкм; 0,1% ТФУ в воде/ацетонитриле. Скорость потока: 15,0 мл/мин. ВЭЖХ: R<sub>t</sub> 5,60 мин. Колонка: XBridge C8 (50×4,6) мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% ТФУ в воде, В: 0,1% ТФУ в АСН. Скорость потока: 2,0 мл/мин. ЖХМС: 436,1 (М+Н), R<sub>t</sub> 2,63 мин. Колонка: XBridge C8 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% ТФУ в воде: АСН (95:5), В: 0,1% ТФУ в АСН. Скорость потока: 1,5 мл/мин. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,72 (д, 1Н), 8,97 (д, 1Н), 8,77 (д, 1Н), 8,54 (дд, 1Н), 5,19 (кв, 2Н), 4,04 (д, 2Н), 2,10-2,02 (м, 1Н), 0,98 (д, 6Н).

Пример 81. 5-[3-[Дифтор(метокси)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-6-ил]пиридин-2-ол и 6-(6-бензилокси-5-фтор-3-пиридил)-3-[этоксидифтор(метокси)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин



Синтез А92: к раствору фенолметанола (12 г, 110,97 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли NaH (4,88 г, 122,06 ммоль) порциями при 0°C в течение 0,5 ч. После добавления смесь перемешивали при 20°C еще 1 ч. Затем к смеси добавляли 5-бром-2-фторпиридин (18,55 г, 105,42 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Смесь выливали в насыщенный водный NH<sub>4</sub> (150 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, с получением сырого продукта (27 г, 95,62 ммоль, выход 86%) в виде масла. ЖХМС R<sub>t</sub>=0,96 мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, МС ИЭР расщ. для C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BrNO [M+H+2]<sup>+</sup> 266,0, найдено 265,8.

Синтез А93: смесь 2-бензилокси-5-бромпиридина (27 г, 102,23 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (31,15 г, 122,67 ммоль), KOAc (20,06 г, 204,45 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (7,48 г, 10,22 ммоль) в 1,4-диоксане (300 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через целит и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт фильтровали через силикагель (~50 г) и элюировали смесью PE/EtOAc (5:1, 150 мл×5) и фильтрат упаривали с получением продукта с примесями. Продукт с примесями растирали с i-Pr<sub>2</sub>O (100 мл) с получением продукта (20 г, 64,27 ммоль, выход 63%) в виде твердого вещества.

ЖХМС R<sub>t</sub>=0,74 мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, МС ИЭР расщ. для C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>BNO<sub>3</sub> [M-C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>+H]<sup>+</sup> 230,1, найдено 230,0.

Синтез А94: смесь 2-бром-5-хлорпиазина (4 г, 20,68 ммоль), 2-бензилокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (7,08 г, 22,75 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,47 г, 41,36 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,51 г, 2,07 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и воде (10 мл) перемешивали при 50°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и упаривали, получая остаток.

К остатку добавляли воду (100 мл), экстрагировали EtOAc (150 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт фильтровали через силикагель (~ 50 г) и элюировали ДХМ (150 мл×3). Фильтрат упаривали с получением продукта с примесями. Продукт с примесями растирали с *i*-Pr<sub>2</sub>O (15 мл) с получением продукта (4 г, 13,44 ммоль, выход 65%) в виде твердого вещества. ЖХМС R<sub>f</sub>=1,03 мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, МС ИЭР рассч. для C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 298,1, найдено 297,9.

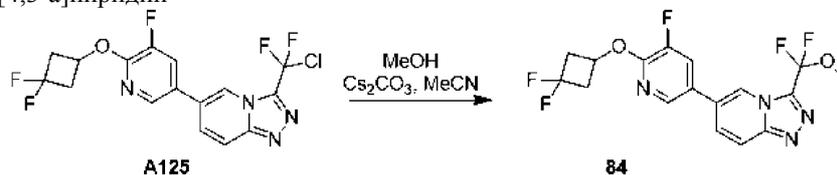
Синтез А95: смесь 2-(6-бензилокси-3-пиридил)-5-хлорпиразина (4 г, 13,43 ммоль) и N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O (8,61 г) в MeCN (20 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры раствор упаривали, получая остаток. К остатку добавляли воду (30 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением продукта (4 г, 7,84 ммоль, выход 58%) в виде твердого вещества. ЖХМС R<sub>f</sub>=0,74 мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, МС ИЭР рассч. для C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 294,1, найдено 293,9.

Синтез А96: к раствору 2-бром-2,2-дифторацетилхлорида (1,78 г, 9,2 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли [5-(6-бензилокси-3-пиридил)пиразин-2-ил]гидразин (1,8 г, 6,14 ммоль) и суспензию перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 20% до 40% до 60% до 80%) с получением продукта (1,5 г, 3,33 ммоль, выход 54%) в виде твердого вещества. ЖХМС R<sub>f</sub>=0,88 мин при 1,5 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР рассч. для C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 450,0, найдено 449,9.

Синтез А97: к смеси N'-[5-(6-бензилокси-3-пиридил)пиразин-2-ил]-2-бром-2,2-дифторацетогидразида (1,3 г, 2,89 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2-метоксипиридин (0,67 мл, 6,35 ммоль) и Tf<sub>2</sub>O (0,59 мл, 3,46 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. К смеси добавляли воду (20 мл), экстрагировали ДХМ (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (30 мл) и солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (EtOAc в PE=от 0% до 30% до 50%) с получением продукта (400 мг, 0,93 ммоль, выход 32%) в виде твердого вещества. ЖХМС R<sub>f</sub>=0,93 мин при 1,5 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР рассч. для C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>BrF<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O [M+H+2]<sup>+</sup> 434,0, найдено 434,0.

Синтез 83: смесь 6-(6-бензилокси-3-пиридил)-3-[бром(дифтор)метил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (400 мг, 0,93 ммоль) и AgBF<sub>4</sub> (900,79 мг, 4,63 ммоль) в метаноле (4 мл) перемешивали при 60°C в темноте в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры к смеси добавляли насыщенный водный NaCl (10 мл), а затем EtOAc (30 мл) и смесь фильтровали через целит. После разделения фаз фильтрата органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 20% до 40%) с получением продукта с примесями (150 мг), который растирали с *i*-Pr<sub>2</sub>O (2 мл) с получением чистого продукта (130 мг). Продукт (39,76 мг, 0,10 ммоль, выход 11%) получали в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>=9,52 (д, 1H), 8,76 (д, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,19 (дд, 1H), 7,53-7,47 (м, 2H), 7,45-7,32 (м, 3H), 6,98 (д, 1H), 5,48 (с, 2H), 3,97 (с, 3H). ЖХМС R<sub>f</sub>=1,26 мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР рассч. для C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 384,1, найдено 384,1.

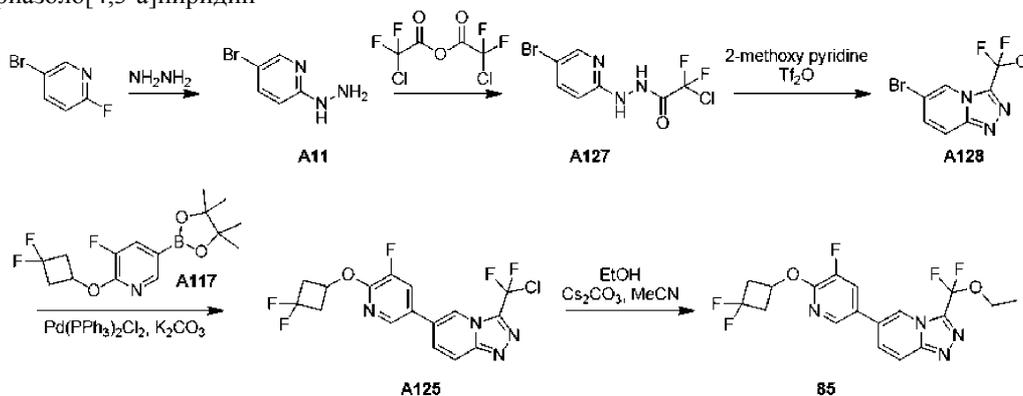
Пример 82. 3-(Дифтор(метокси)метил)-6-(6-(3,3-дифторциклобутокси)-5-фторпиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин



К суспензии Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (928 мг, 2,85 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (2,0 мл) добавляли метанол (0,23 мл, 5,7 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 10 мин. и добавляли по каплям раствор 3-(хлордифторметил)-6-(6-(3,3-дифторциклобутокси)-5-фторпиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (190 мг, 0,47 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (10,0 мл). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта (50 мг, 0,12 ммоль, выход 26%) в виде твердого вещества. Преп. ВЭЖХ метод: R<sub>t</sub> 11,75. Колонка: X-Bridge (150×19 мм), 5,0 мкм. Подвижная фаза: 0,1% ТФУ в воде/ацетонитриле. Скорость потока: 15,0 мл/мин. ВЭЖХ: R<sub>t</sub> 4,64 мин, 99,8%. Колонка: X-Bridge C8 (50×4,6) мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% ТФУ в воде, В: 0,1% ТФУ в ACN. Скорость потока: 2,0 мл/мин. ЖХМС: 401,1 (M+H), R<sub>t</sub> 2,22 мин, 99,6%. Колонка: ZORBAX

XDB C-18 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% НСООН в воде: АСN (95:5), В: АСN. Скорость потока: 1,5 мл/мин. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,65 (с, 1Н), 8,31 (д, 1Н), 8,00-7,97 (м, 2Н), 7,90 (дд, 1Н), 5,32-5,28 (м, 1Н), 3,96. (с, 3Н), 3,26-3,15 (м, 2Н), 2,89-2,77 (м, 2Н).

Пример 83. 6-(6-(3,3-Дифторциклобутокси)-5-фторпиридин-3-ил)-3-(этоксидиформетил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин



Синтез A11: к перемешиваемому раствору 5-бром-2-фторпиридина (10,0 г, 56,82 ммоль) в этаноле (120 мл) добавляли гидразингидрат (11,38 г, 227 ммоль) и нагревали до 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали ледяной водой (200 мл). Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили с получением продукта (10,7 г) в виде твердого вещества. Его использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез A127: к перемешиваемому раствору A11 (2,0 г, 10,6 ммоль) в толуоле (25 мл) добавляли 2-хлор-2,2-дифторуксусный ангидрид (2,84 г, 11,7 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали. Сырую реакционную смесь обрабатывали водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл), затем соевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали с получением продукта (2,7 г) в виде твердого вещества. Его использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез A128: к перемешиваемому раствору A127 (2,7 г, 8,99 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (1,66 мл, 9,88 ммоль) и 2-метоксипиридин (1,96 г, 17,97 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали 10%-ным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Органический слой промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с 20% EtOAc/PE с получением продукта (1,1 г, 3,9 ммоль, выход 43%). ЖХМС: 282,0 (M+H) и 284,0 (M+2+H), R<sub>t</sub> 1,72 мин. Колонка: ZORBAX XDB C-18 (50×4,6 мм), 3,5 мкм.

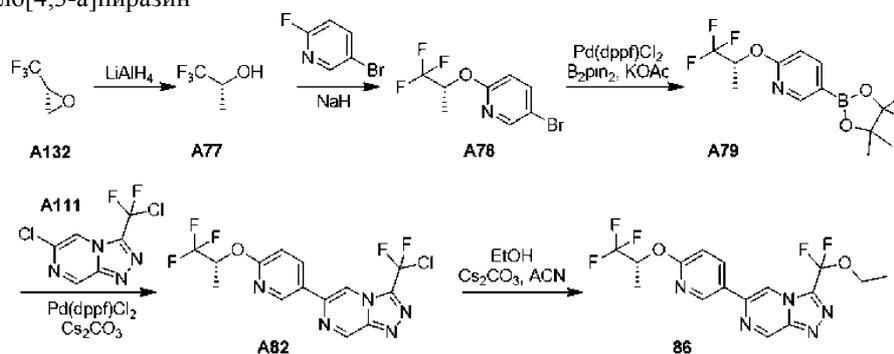
Подвижная фаза: А: 0,1% НСООН в воде: АСN (95:5), В: АСN. Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Синтез A125: к перемешиваемому раствору A128 (1,0 г, 3,54 ммоль) и 2-(3,3-дифторциклобутокси)-3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (1,28 г, 3,89 ммоль) в 1,4-диоксане (20,0 мл) добавляли воду (4,0 мл) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,98 г, 7,08 ммоль). Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,25 г, 0,35 ммоль) добавляли к реакционной смеси в атмосфере азота и нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Сырую реакционную смесь обрабатывали водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Сырую смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 40% этилацетата/PE, получая соединение (1,1 г, 2,7 ммоль, выход 76%) в виде твердого вещества. ЖХМС: 405,0 (M+H), R<sub>t</sub> 2,68 мин. Колонка: Atlantis dC-18 (50×4,6 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% НСООН в воде: АСN (95:5), В: АСN. Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Синтез соединения 85: к суспензии Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (966 мг, 2,97 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (2,0 мл) добавляли этанол (0,35 мл, 5,93 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 10 мин. и по каплям добавляли раствор A125 (200 мг, 0,49 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (10,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и добавляли этанол (0,35 мл, 5,93 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали еще 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с 22% EtOAc/PE с получением продукта (30 мг, 0,07 ммоль, выход 14%) в виде твердого вещества. ВЭЖХ: R<sub>t</sub> 4,92 мин, 99,9%. Колонка: X-Bridge C8 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% ТФУ в воде, В: 0,1% ТФУ в АСN. Скорость потока: 2,0 мл/мин. ЖХМС: 415,1 (M+H), R<sub>t</sub> 2,53 мин, 99,8%. Колонка: Atlantis dC-18 (50×4,6 мм), 5,0 мкм. Подвижная фаза: А: 0,1% НСООН в

воде: ACN (95:5), В: ACN. Скорость потока: 1,5 мл/мин. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,65 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,00-7,96 (м, 2H), 7,89 (дд, 1H), 5,32-5,29 (м, 1H), 4,36 (кв, 2H), 3,26-3,16 (м, 2H), 2,89-2,78 (м, 2H), 1,47 (т, 3H).

Пример 84. (R)-3-(Этоксидиформетил)-6-(6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин



Синтез A77: к раствору A132 (2,2 г, 19,63 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) добавляли LiAlH<sub>4</sub> (2,0 М в THF, 4,91 мл, 9,82 ммоль) по каплям при 0°C. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали насыщенным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2,0 мл). Реакционную смесь фильтровали через целит, фильтрат сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и использовали в следующей стадии в виде раствора в ТГФ.

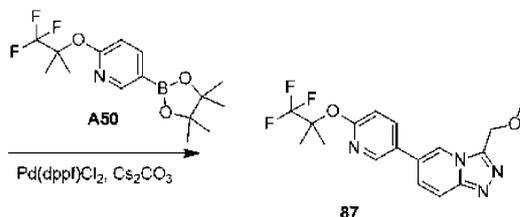
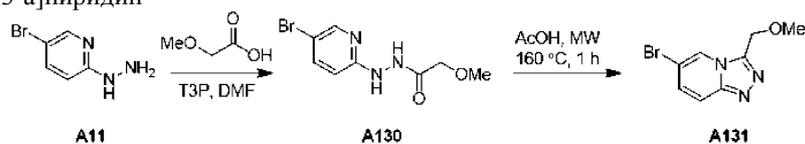
Синтез A78: к раствору A77 (30,68 ммоль) в ТГФ добавляли порциями NaH (1,84 г, 46 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. К реакционной смеси медленно добавляли 5-бром-2-фторпиридин (4,32 г, 24,55 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до 10°C, обрабатывали ледяной водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с 20% EtOAc/PE с получением продукта (3,1 г, 11,5 ммоль, выход 37%) в виде бесцветной жидкости. ЖХМС: 270,0 (M+H) и 272,0 (M+2+H), R<sub>t</sub> 2,78 мин. Колонка: ZORBAX XDB C-18 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде: ACN (95:5), В: ACN. Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Синтез A79: к перемешиваемому раствору A78 (3,1 г, 11,5 ммоль) и бис(пинаcolato)диборона (3,79 г, 14,92 ммоль) в 1,4-диоксане (35,0 мл) добавляли ацетат калия (2,25 г, 22,96 ммоль). Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> ДХМ (1,41 г, 1,72 ммоль) добавляли к реакционной смеси в атмосфере азота и нагревали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и упаривали при пониженном давлении. Сырую смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 6% этилацетата/PE с получением продукта (2,8 г, 8,83 ммоль, выход 76%) в виде твердого вещества. ЖХМС: 318,0 (M+H), R<sub>t</sub> 4,04 мин. Колонка: ZORBAX Extend (50×4,6 мм), 5 мкм; подвижная фаза: А: 10 мМ ацетат аммония в воде, В: ACN. Скорость потока: 1,2 мл/мин.

Синтез A82: к перемешиваемому раствору A79 (0,5 г, 1,58 ммоль) и 6-хлор-3-(хлордиформетил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозина (0,45 г, 1,89 ммоль) в 1,4-диоксане (12,0 мл) добавляли воду (2,0 мл) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,03 г, 3,15 ммоль). Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> ДХМ (0,11 г, 0,16 ммоль) добавляли к реакционной смеси в атмосфере азота и нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и упаривали при пониженном давлении. Сырую смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле с 15% этилацетатом/PE с получением продукта (350 мг, 0,89 ммоль, выход 56%) в виде твердого вещества. ЖХМС: 394,1 (M+H), R<sub>t</sub> 2,54 мин. Колонка: ZORBAX XDB C-18 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде: ACN (95:5), В: ACN. Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Синтез соединения 86: к перемешиваемой суспензии Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (993 мг, 3,05 ммоль) в MeCN (5,0 мл) добавляли этанол (0,36 мл, 6,1 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли по каплям A82 (200 мг, 0,51 ммоль) в MeCN (5,0 мл) и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь обрабатывали водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Сырую смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле с 18% этилацетатом/PE с получением продукта (35 мг, 0,08 ммоль, выход 17%) в виде твердого вещества. ВЭЖХ: R<sub>t</sub> 5,22 мин, 97,6%. Колонка: X-Bridge C8 (50×4,6) мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% ТФУ в воде, В: 0,1% ТФУ в ACN. Скорость потока: 2,0 мл/мин. ЖХМС: 404,1 (M+H), R<sub>t</sub> 2,53 мин, 96,7%. Колонка: ZORBAX Extend C-18 (50×4,6 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: А: 10 мМ ацетат аммония в воде, В: ACN. Скорость потока: 1,2 мл/мин. Хиральный метод: R<sub>t</sub> 1,54 мин, колонка SFC: Chiralcel OJ-H; подвижная фаза: 60:40 (А: В), А=жидкий CO<sub>2</sub>, В=0,5% изопропиламина в метаноле; скорость потока: 3,0 мл/мин; длина волны: 254 нм. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,55 (д, 1H), 8,88-8,87 (м, 1H), 8,80 (д, 1H), 8,42 (дд, 1H), 7,03 (дд, 1H), 6,00-5,93 (м, 1H), 4,39 (кв, 2H), 1,55-1,48 (м, 6H).

Пример 84. 3-(Метоксиметил)-6-(6-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин

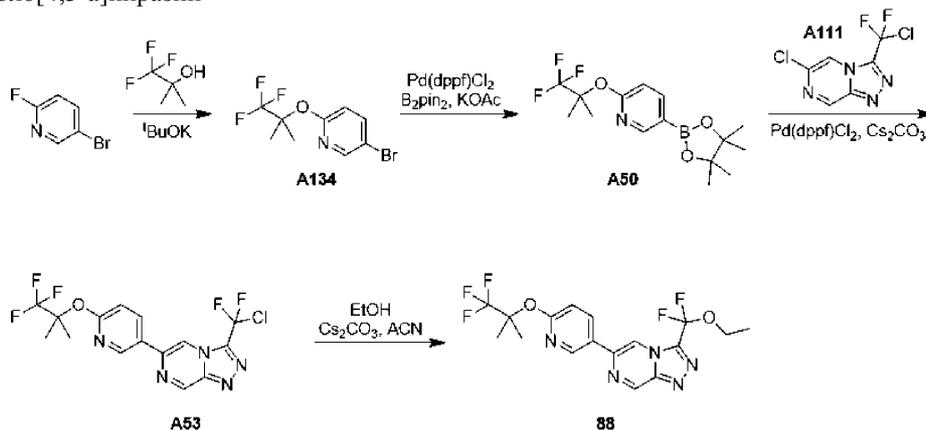


Синтез A130: к перемешиваемому раствору метоксиуксусной кислоты (958 мг, 10,64 ммоль) в ДМФА (30,0 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,97 мл, 21,27 ммоль), а затем ТЗР (50% в этилацетате, 0,43 мл, 21,27 ммоль) и 5-бром-2-гидразинилпиридин (2,0 г, 10,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь обрабатывали водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (40 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали. Сырую смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 20% этилацетата/PE, получая продукт (900 мг, 3,47 ммоль, выход 32%). ЖХМС: 260,1 (M+H) и 262,1 (M+2+H),  $R_t$  1,10 мин. Колонка: ZORBAX XDB C-18 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1%  $\text{HCOOH}$  в воде; ACN (95:5); В: ACN. Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Синтез A131: перемешиваемый раствор A130 (250 мг, 0,96 ммоль) в уксусной кислоте (4,0 мл) облучали в микроволновой печи при 160°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали 10% раствором бикарбоната натрия (20 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Органический слой промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с 35%  $\text{EtOAc}$ /PE с получением продукта (110 мг, 0,45 ммоль, выход 47%). ЖХМС: 242,1 (M+H) и 244,1 (M+2+H),  $R_t$  1,18 мин. Колонка: ZORBAX XDB C-18 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1%  $\text{HCOOH}$  в воде; ACN (95:5); В: ACN. Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Синтез соединения 87: к перемешиваемому раствору 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(6-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)пиридина (250 мг, 0,75 ммоль) и A131 (200 мг, 0,83 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) добавляли воду (1,0 мл) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (491 мг, 1,51 ммоль).  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  ДХМ (65 мг, 0,08 ммоль) добавляли к реакционной смеси в атмосфере азота и нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и упаривали при пониженном давлении. Сырую смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта (90 мг, 0,24 ммоль, выход 32%) в виде твердого вещества. Метод преп-ВЭЖХ:  $R_t$  8,37. Колонка: X-Bridge C-18 (150×19 мм), 5,0 мкм; 0,1% ТФУ в воде/ацетонитриле. Скорость потока: 15,0 мл/мин. ВЭЖХ:  $R_t$  4,18 мин. Колонка: X-Bridge C8 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% ТФУ в воде; В: 0,1% ТФУ в ACN. Скорость потока: 2,0 мл/мин. ЖХМС: 367,1 (M+H),  $R_t$  2,12 мин. Колонка: ZORBAX XDB C-18 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1%  $\text{HCOOH}$  в воде; ACN (95:5); В: ACN. Скорость потока: 1,5 мл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,79-8,78 (м, 1H), 8,63 (д, 1H), 8,20 (дд, 1H), 7,92 (дд, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,04 (д, 1H), 5,02 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 1,82 (с, 6H).

Пример 86. 3-(Этоксидиформетил)-6-(6-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



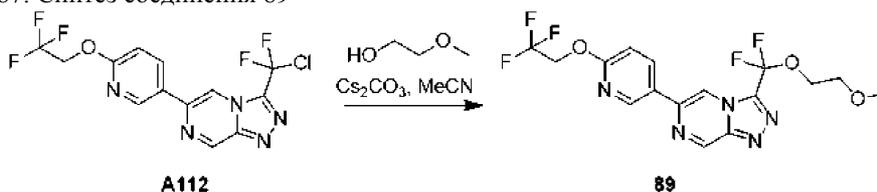
Синтез А134: к перемешиваемому раствору 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ола (5,0 г, 39,04 ммоль) в ТГФ (60,0 мл) при 0°C добавляли трет-бутоксид калия (6,57 г, 58,55 ммоль) небольшими порциями. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 мин. К реакционной смеси по каплям добавляли 5-бром-2-фторпиридин (6,87 г, 39,04 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 10°C и обрабатывали ледяной водой (50 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×60 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Сырую смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 5% этилацетата/РЕ, получая продукт (2,3 г, 8,1 ммоль, выход 20%). ЖХМС: 284,0 (M+H) и 286,0 (M+2+H), R<sub>t</sub> 2,96 мин. Колонка: ZORBAXXDB C-18 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде: ACN (95:5), В: ACN. Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Синтез А50: к перемешиваемому раствору А134 (2,3 г, 8,1 ммоль) и бис(пинаколато)диборона (2,26 г, 8,91 ммоль) в 1,4-диоксане (40,0 мл) добавляли ацетат калия (1,59 г, 16,19 ммоль). Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> ДХМ (0,66 г, 0,81 ммоль) добавляли к реакционной смеси в атмосфере азота и нагревали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и упаривали при пониженном давлении. Сырую смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 5% этилацетата/РЕ, получая продукт (1,8 г, 5,4 ммоль, выход 66%). ЖХМС: 332,1 (M+H), R<sub>t</sub> 3,21 мин. Колонка: ATLANTIS dC-18 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде: ACN (95:5), В: ACN. Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Синтез А53: к перемешиваемому раствору А50 (1,2 г, 3,62 ммоль) и 6-хлор-3-(хлордифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (0,95 г, 3,99 ммоль) в 1,4-диоксане (20,0 мл) добавляли воду (2,0 мл) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,36 г, 7,25 ммоль). Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> ДХМ (0,3 г, 0,36 ммоль) добавляли к реакционной смеси в атмосфере азота и нагревали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 30% этилацетат/РЕ, получая продукт (0,75 г, 1,84 ммоль, выход 50%). ЖХМС: 408,0 (M+H), R<sub>t</sub> 2,68 мин. Колонка: ZORBAX XDB C-18 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде: ACN (95:5), В: ACN. Скорость потока: 1,5 мл/мин.

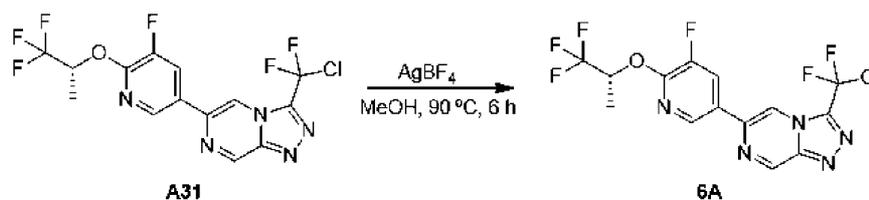
Синтез соединения 88: к перемешиваемой суспензии Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,43 г, 4,41 ммоль) в MeCN (3,0 мл) добавляли этанол (0,52 мл, 8,83 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 15 мин. К реакционной смеси по каплям добавляли А53 (300 мг, 0,74 ммоль) в MeCN (3,0 мл) и перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь обрабатывали водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Органический слой промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с 15% EtOAc/РЕ с получением продукта (20 мг, 0,047 ммоль, выход 6%) в виде твердого вещества. ВЭЖХ: R<sub>t</sub> 5,50 мин, 98,5%. Колонка: X-Bridge C8 (50×4,6) мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% ТФУ в воде, В: 0,1% ТФУ в ACN. Скорость потока: 2,0 мл/мин. ЖХМС: 418,1 (M+H), R<sub>t</sub> 2,68 мин, 97,8%. Колонка: ZORBAX XDB C-18 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% HCOOH в воде: ACN (95:5), В: ACN. Скорость потока: 1,5 мл/мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,70 (д, 1H), 8,91 (д, 2H), 8,46 (дд, 1H), 7,04 (д, 1H), 4,32 (кв, 2H), 1,83 (с, 6H), 1,39 (т, 3H).

Пример 87. Синтез соединения 89



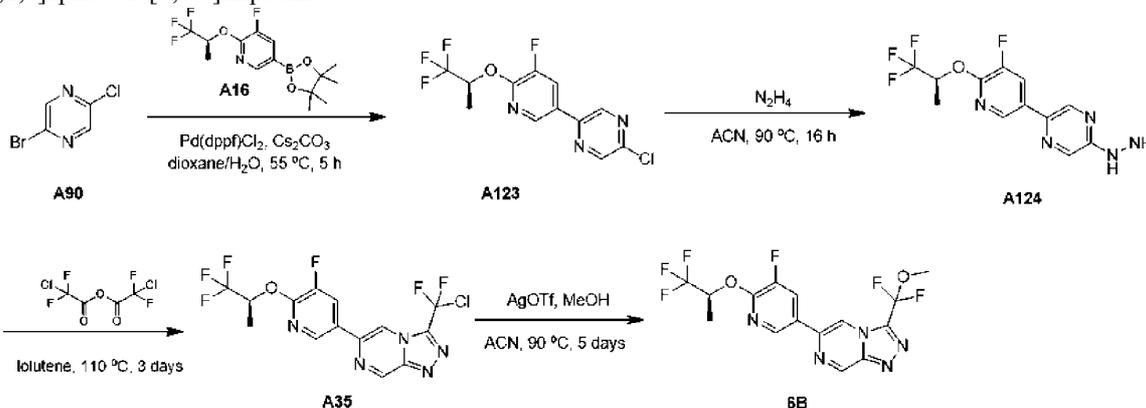
К перемешиваемому раствору 3-(хлордифторметил)-6-(6-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (146 мг, 0,38 ммоль) в MeCN (5,0 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (751 мг, 2,3 ммоль) и 2-метоксиэтанол (0,38 мл, 4,8 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь обрабатывали водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Сырую смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта (15 мг, 0,03 ммоль, выход 9%) в виде твердого вещества. Метод препаративной ВЭЖХ: R<sub>t</sub> 11,3. Колонка: X-Bridge C8 (150×19 мм), 5,0 мкм; 0,1% ТФУ в воде/ацетонитриле. Скорость потока: 15,0 мл/мин. ВЭЖХ: R<sub>t</sub> 4,69 мин. Колонка: X-Bridge C8 (50×4,6) мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% ТФУ в воде, В: 0,1% ТФУ в ACN. Скорость потока: 2,0 мл/мин. ЖХМС: 420,0 (M+H), R<sub>t</sub> 2,33 мин, колонка: X-Bridge C8 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% ТФУ в воде: ACN (95:5), В: 0,1%. ТФУ в ACN. Скорость потока: 1,5 мл/мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,72 (д, 1H), 8,93 (д, 1H), 8,89 (д, 1H), 8,44 (дд, 1H), 7,21 (д, 1H), 5,10 (кв., 2H), 4,39 (т, 2H), 3,72 (т, 2H), 3,32 (с, 3H).

Пример 88. 3-[Дифтор(метокси)метил]-6-[5-фтор-6-[гас-(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокс]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



Смесь 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[гас-(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазина (500 мг, 1,21 ммоль) и  $\text{AgBF}_4$  (2,36 г, 12,15 ммоль) в метаноле (5 мл) перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 6 ч в герметичной пробирке. После охлаждения до  $25^\circ\text{C}$  смесь гасили соевым раствором (20 мл), разбавляли  $\text{EtOAc}$  (20 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (20 мл $\times$ 3) и объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле ( $\text{EtOAc}$  в  $\text{PE}$ =от 0% до 10% до 30%) с получением продукта (290 мг) в виде масла. Продукт с примесями очищали препаративной ВЭЖХ (Xtimate C18 (150 мм $\times$ 25 мм, 5 мкм)  $\text{A}=\text{H}_2\text{O}$  (0.075%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) и  $\text{B}=\text{CH}_3\text{CN}$ ; 51-81%  $\text{B}$  за 11 мин) с получением продукта (256,79 мг, 0,63 ммоль) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}=9,52$  (д, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,05 (дд, 1H), 5,95-5,85 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 1,60 (д, 3H). ЖХМС  $R_t=1,33$  мин при 2 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  407,9, найдено 407,9.

Пример 89. 3-[Дифтор(метокси)метил]-6-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин



Синтез A123: смесь 2-бром-5-хлорпиазина (1 г, 5,17 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]пиридина (1,73 г, 5,17 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3,37 г, 10,34 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (567,41 мг, 0,78 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) и воде (10 мл) перемешивали при  $55^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 5 ч. При помощи ЖХМС наблюдали желаемый МС и исходный материал не оставался. Раствор охлаждали до комнатной температуры и упаривали, получая остаток. К остатку добавляли воду (50 мл), экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (50 мл $\times$ 2). Объединенную органическую фазу промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл $\times$ 2), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем ( $\text{EtOAc}$  в  $\text{PE}$ =от 0% до 5%) с получением продукта (1,4 г, 4,35 ммоль, выход 84%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta_{\text{H}}=9,18$  (с, 1H), 8,91-8,74 (м, 2H), 8,46 (дд, 1H), 6,05-5,99 (м, 1H), 1,53 (д, 3H).

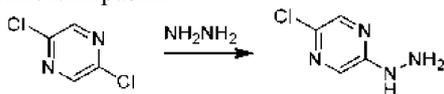
Синтез A124: раствор 2-хлор-5-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]пиазина (1,4 г, 4,35 ммоль) и гидразина (697,48 мг, 21,76 ммоль) в  $\text{MeCN}$  (100 мл) перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 16 ч с получением бесцветного раствора. После охлаждения до комнатной температуры раствор упаривали, получая остаток. К остатку добавляли воду (50 мл), экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (50 мл $\times$ 2). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали с получением сырого продукта (1,3 г, 4,10 ммоль) в виде твердого вещества, которое использовали непосредственно в следующей стадии. ЖХМС  $R_t=0,72$  мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, МС ИЭР расщ. для  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  318,1, найдено 318,1.

Синтез A35: смесь [5-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]пиазин-2-ил]гидразина (1,3 г, 4,1 ммоль) и (2-хлор-2,2-дифторацетил) 2-хлор-2,2-дифторацетата (2,99 г, 12,29 ммоль) в толуоле (50 мл) перемешивали при  $110^\circ\text{C}$  в течение 3 дней. После охлаждения до комнатной температуры и упаривали с получением остатка. К остатку добавляли воду (50 мл), экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (50 мл $\times$ 2). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем ( $\text{EtOAc}$  в  $\text{PE}$ =от 0% до 10% до 30%) с получением продукта (1,2 г, 2,91 ммоль, выход 71%) в виде масла. ЖХМС  $R_t=2,98$  мин при 4,0 мин хроматографии, 10-

80AB, МС ИЭР I расщ. для  $C_{14}H_9ClF_6N_5O$   $[M+H]^+$  412,0, найдено 411,9.

Синтез соединения 6B: смесь 3-[хлор(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтоксид]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразина (1,2 г, 2,91 ммоль) и  $AgOTf$  (7,49 г, 29,15 ммоль) в MeCN (24 мл) и метаноле (24 мл) перемешивали при 90°C в течение 5 дней. Затем к смеси добавляли EtOAc (50 мл) и солевой раствор (50 мл), наблюдали некоторое твердое вещество и смесь фильтровали через целит. Фильтрат отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 10% до 30% до 50%), а затем с помощью препаративной ТСХ (PE:EA=2:1) с получением продукта (160 мг, 389,5 мкмоль, выход 13%) в виде твердого вещества.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3+D_2O$ , 400 МГц)  $\delta_H=9,52$  (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,04 (д, 1H), 5,93-5,87 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 1,60 (д, 3H). ЖХМС  $R_t=1,30$  мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для  $C_{15}H_{12}F_6N_5O_2$   $[M+H]^+$  408,1, найдено 407,9.

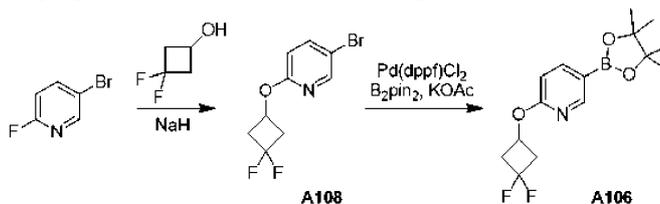
Пример 90. 2-Хлор-5-гидразинилпиразин



**A12**

Синтез A12: к перемешиваемому раствору 2,5-дихлорпиразина (20,0 г, 134,2 ммоль) в этаноле (200 мл) добавляли гидразингидрат (20,16 г, 402,74 ммоль) и нагревали до 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали ледяной водой. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением продукта (16,0 г) в виде твердого вещества.

Пример 91. 2-(3,3-Дифторциклобутокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин



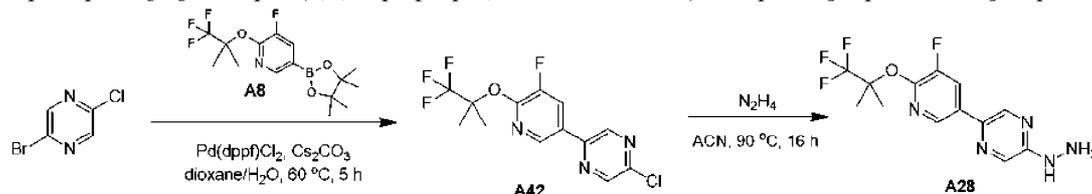
**A108**

**A106**

Синтез A108: к перемешиваемому раствору 3,3-дифторциклобутанола (1,2 г, 11,1 ммоль) и 5-бром-2-фторпиридина (1,5 г, 8,52 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) при 0°C добавляли  $KOtBu$  (1,9 г, 17,05 ммоль) небольшими порциями. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь обрабатывали ледяной водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и упаривали с получением продукта (1,6 г), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: 264,0 (M+H) и 266,0 (M+2+H),  $R_t$  2,63 мин. Колонка: ZORBAX XDB C-18 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1%  $HCOOH$  в воде: ACN (95:5), В: ACN. Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Синтез A106: к перемешиваемому раствору 5-бром-2-(3,3-дифторциклобутокси)пиридина (1,6 г, 6,06 ммоль) и бис(пинаколато)диборона (2,0 г, 7,88 ммоль) в 1,4-диоксане (32,0 мл) добавляли ацетат калия (1,78 г, 18,2 ммоль).  $Pd(dppf)Cl_2$  ДХМ (0,49 г, 0,61 ммоль) добавляли к реакционной смеси в атмосфере азота и нагревали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и упаривали при пониженном давлении. Сырую смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 5% этилацетата/PE с получением продукта (1,82 г, 5,8 ммоль, выход 96%). ЖХМС: 312,2 (M+H),  $R_t$  2,87 мин. Колонка: ZORBAX XDB C-18 (50×4,6 мм), 3,5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1%  $HCOOH$  в воде: ACN (95:5), В: ACN. Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Пример 92. [5-[5-Фтор-6-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтоксид)-3-пиридил]пиразин-2-ил]гидразин



**A42**

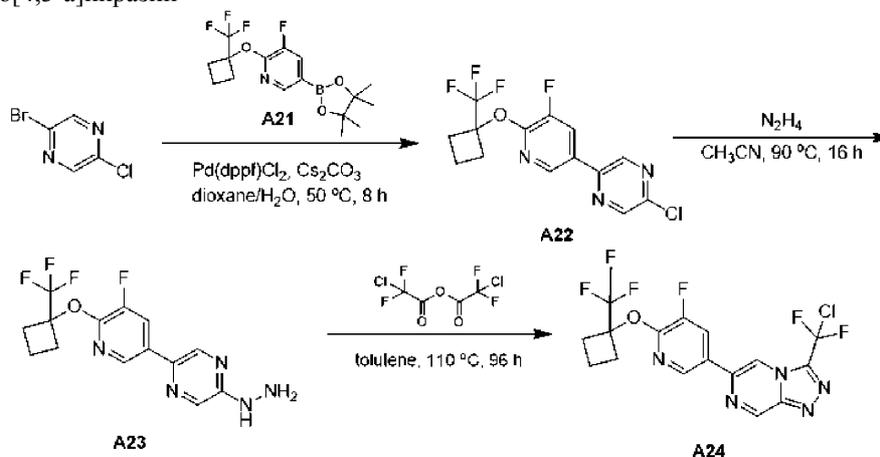
**A28**

Синтез A42: смесь 2-бром-5-хлорпиразина (2 г, 10,34 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтоксид)пиридина (3,61 г, 10,34 ммоль),  $Cs_2CO_3$  (6,74 г, 20,68 ммоль) и  $Pd(dppf)Cl_2$  (1,13 г, 1,55 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) и воде (8 мл) перемешивали при 55°C в атмосфере  $N_2$  в течение 5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали с получением остатка. К остатку добавляли воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (50 мл), солевым раствором (50 мл×2), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ ,

фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (EtOAc в PE=от 0% до 5% до 10%) с получением продукта (2,3 г, 5,45 ммоль) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ =8,77 (д, 1H), 8,64 (д, 1H), 8,53 (д, 1H), 8,05 (дд, 1H), 1,88 (с, 6H). ЖХМС  $R_{\text{t}}$ =0,96 мин при 1,5 мин хроматографии, МС ИЭР расщ. для  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  336,0, обнаружено 335,9.

Синтез A28: раствор 2-хлор-5-[5-фтор-6-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтокси)-3-пиридил]пиразина (2,3 г, 6,85 ммоль) и гидразина (2,20 г, 68,52 ммоль) в MeCN (50 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 16 ч с получением раствора. После охлаждения до комнатной температуры раствор упаривали, получая остаток. К остатку добавляли воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл×2), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали с получением продукта (2,1 г, 6,34 ммоль, выход 92,52%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ =8,42 (д, 2H), 8,29 (с, 1H), 7,94 (д, 1H), 6,12 (с, 1H), 3,92 (с, 2H), 1,84 (с, 6H). ЖХМС  $R_{\text{t}}$ = 0,77 мин при 1,5 мин хроматографии, МС ИЭР расщ. для  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  332,1, найдено 331,9.

Пример 93. 3-[Хлор(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[1-(трифторметил)циклобутокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин

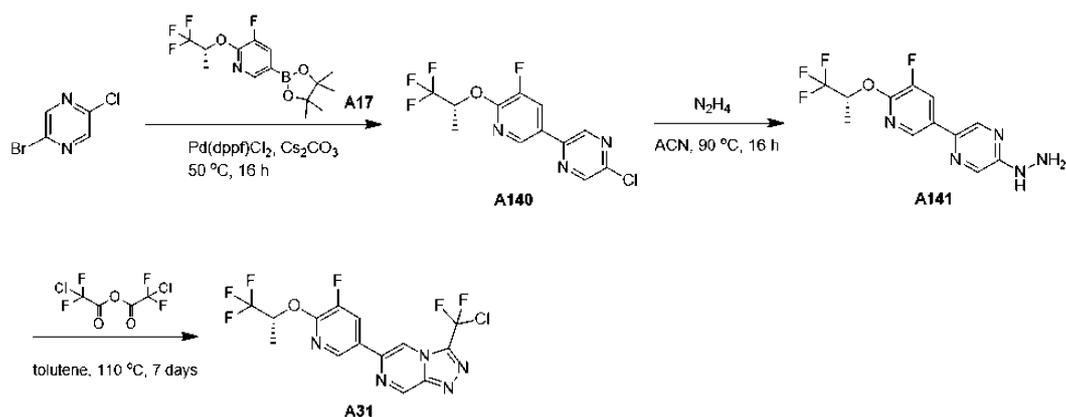


Синтез A22: смесь 2-бром-5-хлорпиразина (800 мг, 4,14 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[1-(трифторметил)циклобутокси]пиридина (1642,99 мг, 4,55 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4042,64 мг, 12,41 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (60,52 мг, 0,08 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (4 мл) перемешивали при 50°C в течение 8 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь упаривали для удаления растворителя, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (40 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 10%) с получением продукта в виде твердого вещества, что было подтверждено ЖХМС  $R_{\text{t}}$ =1,01 мин в 1,5-минутной хроматографии, МС ИЭР расщ. для  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  348,1 найдено 347,9.

Синтез A23: смесь 2-хлор-5-[5-фтор-6-[1-(трифторметил)циклобутокси]-3-пиридил]пиразина (0,8 г, 2,3 ммоль) и гидразина (0,74 г, 23,01 ммоль) в MeCN (20 мл) нагревали до 90°C и перемешивали в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь упаривали, получая сырой продукт в виде твердого вещества. ЖХМС  $R_{\text{t}}$ = 1,04 мин при 2,0 мин хроматографии, МС ИЭР расщ. для  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  344,1 найдено 344,0.

Синтез A24: к смеси [5-[5-фтор-6-[1-(трифторметил)циклобутокси]-3-пиридил]пиразин-2-ил]гидразина (0,6 г, 1,75 ммоль) в толуоле (40 мл) добавляли (2-хлор-2,2-дифторацетил) 2-хлор-2,2-дифторацетат (0,64 г, 2,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 96 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь упаривали, получая остаток. Остаток разбавляли насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали с получением остатка. Остаток очищали флэш-колонкой на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 20%) с получением продукта в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta_{\text{H}}$ =9,60 (д, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,06 (дд, 1H), 2,87-2,97 (м, 2H), 2,73-2,81 (м, 2H), 1,91-2,04 (м, 2H).

Пример 94. 3-[Хлор(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси] 3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин

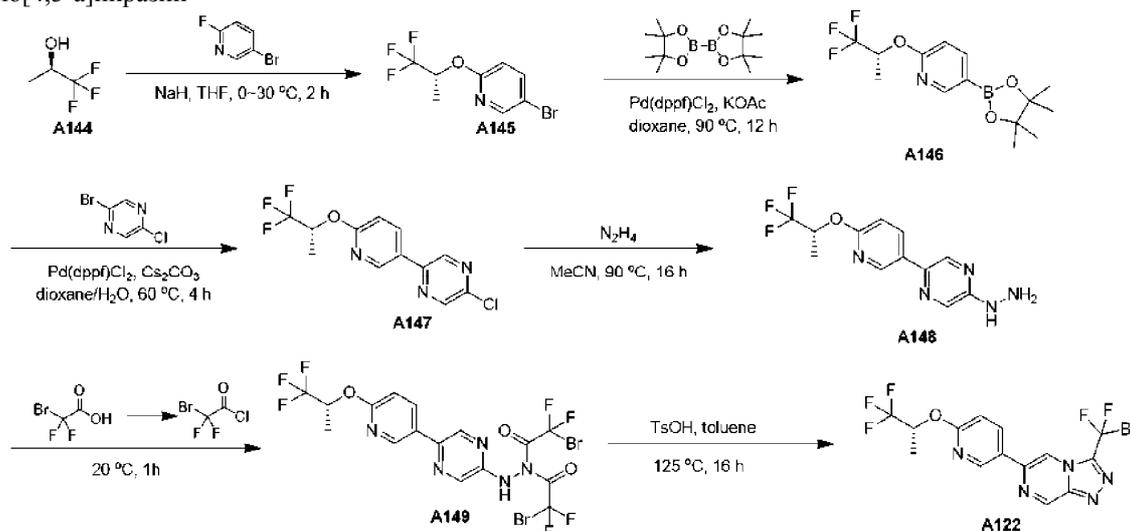


Синтез A140: смесь 2-бром-5-хлорпиридина (2 г, 10,34 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]пиридина (3,12 г, 9,31 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,13 г, 1,55 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,74 г, 20,68 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) и воде (10 мл) перемешивали в атмосфере N<sub>2</sub> при 50°C в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли EtOAc (10 мл), фильтровали через силикагель, элюировали EtOAc (20 мл) и упаривали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 20%) с получением продукта (2500 мг, 7,21 ммоль, выход 70%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>=8,77 (д, 1H), 8,64 (д, 1H), 8,53 (д, 1H), 8,08 (дд, 1H), 6,00-5,83 (м, 1H), 1,59 (д, 3H).

Синтез A141: смесь 2-хлор-5-[5-фтор-6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]пиридина (2 г, 6,22 ммоль) и гидразина (1,99 г, 62,18 ммоль) в MeCN (20 мл) нагревали до 90°C и перемешивали в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь упаривали для удаления большей части MeCN, затем разбавляли H<sub>2</sub>O (100 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (150 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением сырого продукта (2000 мг, 6,30 ммоль) в виде масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub>=8,62 (д, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,29-8,24 (м, 2H), 8,19 (с, 1H), 6,05-5,92 (м, 1H), 4,37 (шир. с, 2H), 1,51 (д, 3H).

Синтез A31: раствор [5-[5-фтор-6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]пиразин-2-ил]гидразина (250 мг, 0,79 ммоль) и (2-хлор-2,2-дифторацетил) 2-хлор-2,2-дифторацетата (0,21 мл, 1,18 ммоль) в толуоле (20 мл) перемешивали при 110°C в течение 7 дней. Смесь концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc (30 мл), подщелачивали насыщенным NaHCO<sub>3</sub> до pH 7-8 и промывали H<sub>2</sub>O (30 мл×2) и соевым раствором (20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 5% до 20% до 50%) с получением продукта (240 мг, 0,58 ммоль, выход 74%) в виде масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub>=9,77 (д, 1H), 9,13 (д, 1H), 8,83 (д, 1H), 8,65 (дд, 1H), 6,10-5,95 (м, 1H), 1,55 (д, 3H).

Пример 95. 3-[Бром(дифтор)метил]-6-[6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



Синтез A145: к раствору (2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (139 г, 1,22 моль) в ТГФ (1570 мл) добавляли NaH (73,11 г, 1,83 моль, 60% в масле) при 0°C более 1 ч. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем добавляли 5-бром-2-фторпиридин (193,01 г, 1,10 моль) и смесь перемешивали при 30°C в течение 4 ч. Смесь гасили насыщ. NH<sub>4</sub>Cl (1000 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (1000 мл). Объединенную

органическую фазу промывали солевым раствором (500 мл×2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением продукта (240 г, 888,72 ммоль) в виде масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>=8,18 (д, 1H), 7,71 (дд, 1H), 6,74 (д, 1H), 5,78-5,64 (м, 1H), 1,49 (д, 3H).

Синтез A146: смесь 5-бром-2-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтоксипиридина (240 г, 888,7 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (270,82 г, 1,07 ммоль), KOAc (174,44 г, 1,78 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (26,01 г, 35,55 ммоль) в 1,4-диоксане (2000 мл) перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь охлаждали, затем упаривали и сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0 до 1% до 3% до 10%) с получением продукта (200 г, 630,7 ммоль, выход 71%) в виде масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>=8,51 (д, 1H), 7,98 (дд, 1H), 6,79 (д, 1H), 5,90-5,80 (м, 1H), 1,49 (д, 3H), 1,35 (с, 12H).

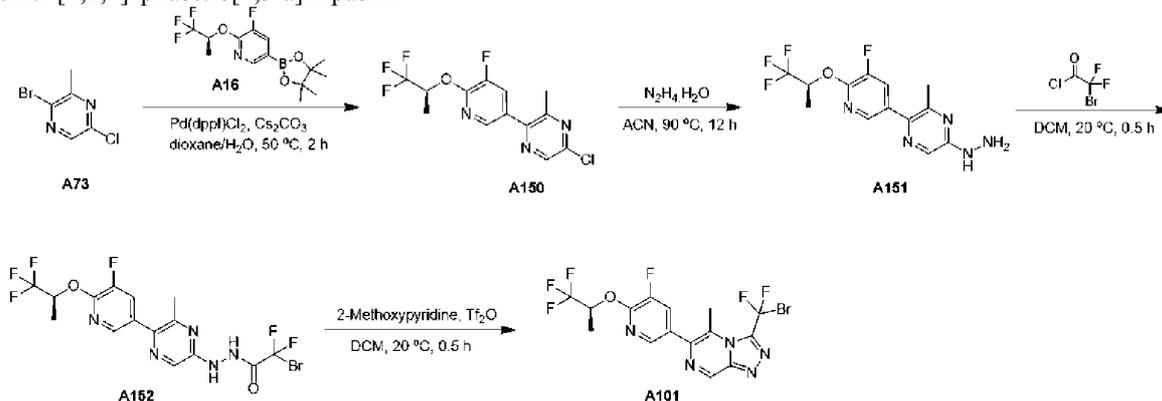
Синтез A147: смесь 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-1-этоксипиридина (200 г, 630,7 ммоль), 2-бром-5-хлорпиразина (122 г, 630,7 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (46,15 г, 63,07 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (513,7 г, 1,58 ммоль) в 1,4-диоксане (2000 мл) и воде (500 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. После охлаждения до 25°C смесь разделяли и органическую фазу упаривали для удаления большей части диоксана. Остаток выливали в воду (1 л) и смесь экстрагировали EtOAc (800 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой (500 мл) и солевым раствором (500 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 1% до 3% до 20%) с получением продукта (122 г, 401,75 ммоль, выход 64%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>=8,77-8,73 (м, 2H), 8,63 (д, 1H), 8,26 (дд, 1H), 6,96 (д, 1H), 5,93-5,82 (м, 1H), 1,54 (д, 3H).

Синтез A148: к раствору 2-хлор-5-[6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтоксипиридин-3-ил]пиразина (122 г, 401,75 ммоль) в MeCN (1000 мл) добавляли гидразин (128,76 г, 4,02 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до 25°C реакционную смесь выливали в воду (2 л), твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой (500 мл×2). Твердое вещество растворяли в EtOAc (1500 мл) и смесь промывали солевым раствором (500 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением сырого продукта (120 г, 401 ммоль) в виде твердого вещества. ЖХМС R<sub>t</sub>=0,96 мин при 2 мин хроматографии, 10-80AB, MC ИЭР расщ. Для C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 300,1 найдено 299,9.

Синтез A149: к раствору 2-бром-2,2-дифторуксусной кислоты (91 г, 520,21 ммоль) в ТГФ (1000 мл) добавляли одну каплю ДМФА и (COCl)<sub>2</sub> (52,82 мл, 624,25 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Затем к раствору добавляли [5-[6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтоксипиридин-3-ил]пиразин-2-ил]гидразин (120 г, 401 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь выливали в воду (2 л) и водный слой экстрагировали EtOAc (2 л×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (1 л×2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением продукта (180 г, 293,6 ммоль) в виде твердого вещества.

Синтез A122: к раствору 2-бром-2,2-дифтор-N'-[5-[6-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтоксипиридин-3-ил]пиразин-2-ил]ацетогидразида (180 г, 293,6 ммоль) в толуоле (1500 мл) добавляли TsOH (5,18 г, 30,07 ммоль). Смесь перемешивали при 125°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в воду (1,5 л) и водный слой экстрагировали EtOAc (1,5 л×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (500 мл×2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 10% до 20%) с получением продукта (55 г, 125,57 ммоль, выход 31%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>=9,59 (д, 1H), 8,76 (д, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,25 (дд, 1H), 7,01 (д, 1H), 5,96-5,80 (м, 1H), 1,56 (д, 3H).

Пример 96. 3-[Бром(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтоксипиридин-3-ил]-5-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



Синтез A150: смесь 2-бром-5-хлор-3-метилпиразина (2,47 г, 11,91 ммоль), 3-фтор-2-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этоксипиридин-3-ил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (3,9 г, 11,64 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,76 г, 23,81 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,31 г, 1,79 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (1,5 мл) пе-

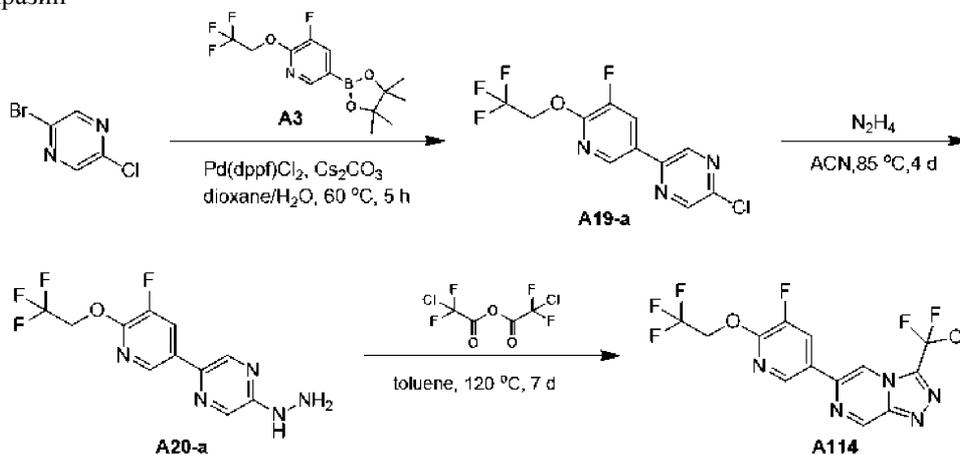
ремешивали при 50°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду (20 мл) и EtOAc (30 мл) и смесь фильтровали через целит. После разделения органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 3%) с получением продукта (2,57 г, 7,65 ммоль, выход 64%) в виде масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>=8,51 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,71 (д, 1H), 5,95-5,82 (м, 1H), 2,69 (с, 3H), 1,59 (д, 3H).

Синтез A151: раствор 5-хлор-2-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-3-метилпиразина (2,57 г, 7,66 ммоль) и гидразингидрата (5,75 г, 114,84 ммоль) в MeCN (25 мл) перемешивали при 90°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры раствор упаривали. Добавляли воду (20 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт (2,3 г, 6,9 ммоль) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub>=8,18 (д, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,96 (дд, 1H), 6,07-5,90 (м, 1H), 4,33 (с, 2H), 2,41 (с, 3H), 1,52 (д, 3H).

Синтез A152: смесь [5-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-6-метилпиразин-2-ил]гидразина (1,3 г, 3,92 ммоль) и 2-бром-2,2-дифторацетилхлорида (1,1 г, 5,69 ммоль) в ДХМ (15 мл) перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Добавляли воду (20 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 30% до 50%) с получением продукта (1,4 г, 2,86 ммоль, выход 73%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub>=11,39 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,04 (дд, 1H), 7,97 (с, 1H), 6,08-5,95 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 1,53 (д, 3H).

Синтез A101: к смеси 2-бром-2,2-дифтор-N'-[5-[5-фтор-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси]-3-пиридил]-6-метилпиразин-2-ил]ацетогидразида (1,44 г, 2,89 ммоль) и 2-метоксипиридина (0,77 мл, 7,23 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли Tf<sub>2</sub>O (897,7 мг, 3,18 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Добавляли воду (20 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 30% до 50%) с получением продукта (390 мг, 711,9 мкмоль, выход 24%) в виде масла. ЖХМС R<sub>t</sub>=1,32 мин при 2,0 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР расщ. для C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>BrF<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 472,0 найдено 471,8.

Пример 97. 3-[Хлор(дифтор)метил]-6-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин



Синтез A19-a: смесь 2-бром-5-хлорпиразина (2 г, 10,34 ммоль), 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридина (3983,83 мг, 12,41 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1134,83 мг, 1,55 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6737,32 мг, 20,68 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (3 мл) перемешивали при 60°C в течение 5 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь фильтровали через целит и элюировали EtOAc (30 мл×2). Фильтрат упаривали и сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в PE=от 0% до 20%) с получением продукта (2500 мг, 7,83 ммоль, выход 77%) в виде твердого вещества. ЖХМС R<sub>t</sub>=0,88 мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, МС ИЭР расщ. C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 308,0, найдено 308,1.

Синтез A20-a: смесь 2-хлор-5-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридил]пиразина (2,5 г, 8,13 ммоль) и гидразина (2,6 г, 81,27 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (60 мл) перемешивали при 85°C в течение 4 дней. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (40 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением сырого продукта (2400 мг, 5,79 ммоль) в виде твердого вещества. ЖХМС R<sub>t</sub>=0,69 мин при 1,5 мин хроматографии, 5-95AB, МС ИЭР

рассч.  $C_{11}H_{10}F_4N_5O$   $[M+H]^+$  304,1, найдено 304,1.

Синтез A114: смесь [5-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридил]пиазин-2-ил]гидразина (2,4 г, 7,92 ммоль) и (2-хлор-2,2-дифторацетил)2-хлор-2,2-дифторацетата (5,77 г, 23,75 ммоль) в толуоле (50 мл) перемешивали при 120°C в течение 7 дней. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили насыщенным  $NaHCO_3$  (50 мл) и смесь экстрагировали  $EtOAc$  (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле ( $EtOAc$  в  $PE$  от 0% до 30%) с получением продукта (2500 мг, 5,13 ммоль, выход 65%) в виде масла. ЖХМС  $R_t=2,70$  мин при 4 мин хроматографии, 10-80AB, МС ИЭР рассч.  $C_{13}H_7ClF_6N_5O$   $[M+H]^+$  398,0, обнаружено 398,0.

Подробности синтеза некоторых промежуточных соединений и исходных материалов можно найти в РСТ/US2017/063533 и РСТ/US2018/000224, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

Пример 98. Эффективность приводимых в качестве примера соединений в модуляции позднего натриевого тока (INaL).

Функциональную характеристику приводимых в качестве примера соединений для модуляции INaL, экспрессируемой потенциалзависимым натриевым каналом NaV1.6, проводили с использованием высокопроизводительной электрофизиологической платформы PatchXpress™ (Molecular Devices, Сан-ивейл, Калифорния). Клетки НЕК-293, экспрессирующие рекомбинантный человеческий NaV1.6 (hNaV1.6), выращивали в среде DMEM/с высоким содержанием глюкозы, модифицированной по способу Дульбекко, 10% FBS, 2 mM пирувата натрия, 10 mM HEPES и 400 мкг/мл G418. Перед сбором клетки выращивали до 50-80% конфлюэнтности. Трипсинизированные клетки промывали, давали возможность восстановиться в течение 1 ч и затем ресуспендировали во внеклеточном регистрирующем растворе в концентрации  $1 \times 10^6$  клеток/мл. Бортовое устройство для обработки жидкости PatchXpress использовалось для дозирования ячеек и нанесения тестируемых соединений. Поздние токи NaV вызывались применением 300 нМ АТХ-II. INaL вызывали деполяризационными импульсами до 0 мВ в течение 200 мс от неинактивирующего удерживающего потенциала (например, -120 мВ) с частотой 0,1 Гц. Амплитуда и стабильность INaL определялись путем анализа средней амплитуды тока за последние 20 мс тестового импульса. После блока устойчивого состояния с приводимыми в качестве примера соединениями (например, как описано в данном документе), раствор без  $Na^+$ , содержащий непроницаемый катион (например, холин или NDMG), был добавлен для подтверждения идентификации натриевого тока. Процент стационарного ингибирования INaL рассчитывали как:

$$[(INaL\_соединения)/(INaL\_контроля)] * 100,$$

где INaL\_соединения и INaL\_контроля представляют INaL, зарегистрированный в присутствии или в отсутствие соединения, соответственно.

Результаты этого анализа, касающиеся процента ингибирования INaL при hNaV1,6 (измеренного с использованием процедуры, аналогичной описанной выше, но с использованием клеток НЕК-293, экспрессирующих рекомбинантный человеческий NaV 1,6 (h NaV 1,6) при 1 мкМ, просуммированы в табл. 1 ниже. Аналогичным образом, результаты анализа, относящегося к процентному ингибированию INaL в hNaV1.2 (измеренного с использованием процедуры, аналогичной описанной выше, но с использованием клеток НЕК-293, экспрессирующих рекомбинантный человеческий NaV 1,2 (h NaV 1,2) при 1 мкМ, просуммированы в табл. 2 ниже. В этой табл. "А" означает ингибирование менее 30%; "В" означает ингибирование от около 30% до около 70%; и "С" означает ингибирование более 70%.

Таблица 1

№	Данные анализа NaV 1.6
1	С
2	С
3	С
4	С
5	С
6А	С
6В	С
7	С
8	С
9	С
10	С
11	С
12	С
13	С
14	С
15	С
16	С
17	С

18	C
19	C
20	C
21	C
22	C
23	C
24	C
25	C
26	C
27	C
28	C
29	A
30	C
31	A
32	C
33	C
34	C
35	A
36	C
37	C
38	B
39	A
40	A
41	C
42	C
43	B
44	B
45	C
46	B
47	C
48	C
49	C
50	C
51	C

52	B
53	C
56	C
57	C
58	C
59	C
60	B
61	B
62	C
63	C
64	C
65	B
66	C
67	C
68	C
69	B
70	A
71	A
72	A
73	C
74	C
75	C
76	C
77	C
78	C
79	C
81	C
82	C
83	B
84	C
85	C
86	C
87	B
88	C
89	B

Таблица 2

№	Данные анализа NaV 1.2
16	C
10	C
53	C
56	C
59	C
62	C

Пример 99. Анализ степени кристалличности соединений с помощью порошкового рентгеновского дифрактометра и дифференциальной сканирующей калориметрии.

Данные порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) собирали с использованием порошкового дифрактометра Bruker D8 Advance. Образцы облучали рентгеновскими лучами К-альфа меди ( $\lambda=1,54179 \text{ \AA}$ ) с генератором, работающим при 40 кВ/40 мА. Образцы сканировали в непрерывном режиме от  $3^\circ$  до  $40^\circ$  ( $2\theta$ ) со скоростью вращения образца 15 об/мин и скоростью сканирования  $10^\circ/\text{мин}$ .

Данные дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) собирали используя TA Q2000. Для каждого проанализированного образца около 1 мг образца помещали в герметичный алюминиевый поддон, содержащий точечное отверстие и нагревали со скоростью  $10^\circ\text{C}/\text{мин}$  от 25 до  $300^\circ\text{C}$ .

На фиг. 1А-9А показаны дифрактограммы XRPD исходных материалов соединений 10, 62, 6В, 56, 3, 11, 53, 59 и 48 соответственно. На фиг. 1В-9В показаны термограммы DSC соединений 10, 62, 6В, 56, 3, 11, 53, 59 и 48 соответственно. В табл. 3-11 показаны видные пики XRPD, соответствующие фиг. 1А-9А соответственно.

Таблица 3. Соединение 10 - значимые пики XRPD, соответствующие фиг. 1А

2-Тета	I%
9,3	100
12,0	23
13,0	8,3
16,1	54,6
17,7	15,5
18,8	98,5
19,2	8,8
21,1	56,2
21,4	59,5
21,6	45,9
21,9	10,2
22,6	38,9
23,9	31,6
25,2	17
25,4	13,9
26,0	28,6
26,4	30,6
27,8	6,3
28,5	9,8
29,4	17,7
29,6	8,2
30,3	24,6
32,0	3,4
33,1	4,6
33,8	1,9
35,6	4,1
36,2	4,8
39,4	6,1

Таблица 4. Соединение 62 - значимые пики XRPD, соответствующие фиг. 2А

<b>2-Theta</b>	<b>I%</b>
6,9	100
7,5	0,6
11,2	6,4
13,7	4,3
13,9	25,5
16,5	27,2
17,4	4,2
18,1	7
19,1	4,5
19,5	25,5
20,8	41
26,8	1,6
29,1	0,9
29,3	7
33,2	3,6
35,0	3,5
36,2	3,1
38,7	1,3

Таблица 5. Соединение 6В - значимые пики XRPD, соответствующие фиг. 3А

<b>2-Theta</b>	<b>I%</b>
7,2	52,7
10,4	7,3
12,8	11,1
14,1	15,6
14,4	41,4
15,5	8
15,9	12,3
16,2	10,2
16,7	58,2
17,9	28,8
18,5	23,9
19,0	100
20,4	58,9
20,8	27,4
21,8	12,8
23,2	41,6
24,0	24,8
24,5	18,4
24,9	6,9
25,3	9,5
25,7	48,5
26,5	12,1
28,0	38,8
28,8	9,7
29,2	13
29,6	21,7
30,3	7,8
31,8	10,6
32,4	6,4

Таблица 6. Соединение 56 - значимые пики XRPD, соответствующие фиг. 4А

<b>2-Тета</b>	<b>I%</b>
7,3	100
13,7	4,7
14,5	34,8
16,0	1,9
17,9	15,7
19,0	16,3
20,3	7,6
21,9	20,8
24,7	6
25,4	5,7
28,9	4
32,5	1,9
36,8	2,2

Таблица 7. Соединение 3 - значимые пики XRPD, соответствующие фиг. 5А

<b>2-Тета</b>	<b>I%</b>
3,2	5,9
8,4	13,4
9,0	4,9
10,7	30,5
12,3	31,5
12,6	57
14,7	5,6
14,9	20,3
15,8	37
16,6	26
16,8	24,3
18,1	2,2
18,3	7,9
18,6	100
19,6	2,8
20,6	13,2

21,0	24,5
21,4	8,3
22,4	7,4
22,6	36,4
23,8	7,6
24,7	7,5
25,3	23,3
26,9	5,9
27,2	6,6
27,9	4,2
28,1	9,3
29,5	6,2
29,7	5,2
31,1	2,7
32,8	2,8
33,2	2,5
35,9	2,8
37,5	5,8

Таблица 8. Соединение 11 - значимые пики XPRD, соответствующие фиг. 6А

<b>2-Тета</b>	<b>I%</b>
5,8	100
9,9	4,1
11,6	13,7
12,0	10,5
14,5	15,3
15,3	16,1
16,0	4,9
16,8	8,6
17,5	8,6
18,7	6,7
19,1	9,2
19,7	19,7
20,7	6,8
21,0	33,1

21,7	2,9
22,4	9,8
23,4	5,7
24,2	19,5
26,4	14,8
27,4	22,9
27,9	3,1
29,5	8,5
29,7	4,3
32,1	12
32,6	4,9
34,3	2,7
35,4	13,8
35,9	2,7
37,6	3,2

Таблица 9. Соединение 53 - значимые пики XRPD, соответствующие фиг. 7А

<b>2-Theta</b>	<b>I%</b>
7,3	53,8
10,8	10,6
12,3	4,7
12,6	13
13,8	10,9
14,6	6,4
15,0	5,2
16,6	51
17,8	10,9
18,4	100
19,5	8,1
19,7	4,3
20,3	18,5
20,6	4,7
21,2	9,9
21,6	4,7
22,0	5,7

23,4	7,1
23,6	4
24,3	38,5
25,3	6,1
25,9	7,3
26,6	11,1
27,0	3
28,0	17,1
29,5	4,3
31,2	6,8
32,7	2
33,0	2,2
37,3	3,2

Таблица 10. Соединение 59 - значимые пики XRPD, соответствующие фиг. 8А

<b>2-Тета</b>	<b>I%</b>
6,9	100
9,5	6
11,2	28,8
13,6	13,9
13,9	19,4
15,0	10
16,4	72,1
16,9	6,3
17,4	46,6
18,0	33,3
19,1	28,5
19,5	56,5
20,8	30,4
21,2	8,2
22,2	1,7
22,5	3,6
22,6	3,4
23,3	3,7
24,5	5,2

24,8	10,1
26,3	3,1
26,7	14,3
26,9	8,1
27,6	8,4
28,4	3,4
28,7	3
29,0	5,5
29,3	10,5
30,1	3,4
33,2	9
35,0	2
36,1	3,3
38,7	2,9

Таблица 11. Соединение 48 - значимые пики XRPD, соответствующие фиг. 9А

<b>2-Тета</b>	<b>I%</b>
7,3	23,6
9,9	97,6
11,0	7,3
12,3	74
13,8	26,2
14,1	70,7
14,6	11,8
15,2	7,8
15,7	21
16,5	42,1
17,2	35,2
17,4	16,3
18,8	44,7
19,5	16,1
19,8	100
20,3	28,4
20,7	68,8
21,5	11,1

22,3	17
22,5	10,6
23,7	74
24,8	63,6
26,1	10,6
27,7	51,5
28,7	18,2
29,1	48,2
29,7	11,1
30,1	7,8
31,2	11,8
31,7	12,3
33,5	5,4
35,7	8,7

Пример 100. Данные анализа *in vitro* пиковые и линейные изменения.

Функциональную характеристику приводимых в качестве примера соединений для модуляции I<sub>Na</sub>, экспрессируемой различными изоформами человека и вызывающими заболевание мутантными потенциалзависимыми натриевыми каналами, проводили с использованием высокопроизводительной электрофизиологической платформы PatchXpress (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Клетки HEK-293, экспрессирующие рекомбинантный натриевой канал Nav1.X человека (либо hNav1.6-WT, hNav1.6-R223G, hNav1.6-N984K, hNav1.6-N1768D, hNav1.1-WT, hNav1.2-WT, hNav1.5-WT, hNav1.7-WT или hNav1.8-WT) выращивали в среде DMEM/с высоким содержанием глюкозы, модифицированной по Дульбекко, 10% FBS, 2 мМ пирувата натрия, 10 мМ HEPES и 400 мкг/мл G418. Перед сбором клетки выращивали до 50-80% конfluence. Трипсинизированные клетки промывали, давали возможность восстановиться в течение 1 ч и затем ресуспендировали во внеклеточном регистрирующем растворе в концентрации  $1 \times 10^6$  клеток/мл. Бортовое устройство для обработки жидкости PatchXpress использовалось для дозирования ячеек и нанесения тестируемых соединений. Амплитуда и стабильность I<sub>Na</sub> определялись путем анализа пиковой амплитуды тока.

Степень напряжения активировала натриевый ток.

Пик I<sub>Na</sub> был вызван ступенями деполяризации до 0 мВ в течение 20 мс от удерживающего потенциала, который вызывал полуинактивацию (например, -60 мВ) на частоте 0,1 Гц. Напряжение полуинактивации определяли для каждой ячейки с использованием 5-секундного предимпульса на мембранные потенциалы от -120 до -20 мВ, за которым сразу же следовало скачкообразное напряжение до полностью активирующего напряжения мембраны (например, 0 мВ). После блокирования в установившемся режиме с приводимыми в качестве примера соединениями (например, как описано в данном документе) степень ингибирования измеряли, используя среднее значение трех последовательных ступеней напряжения. Процент стационарного ингибирования I<sub>Na</sub> рассчитывали как

$$[(I_{Na\_соединения})/(I_{Na\_контроля})] * 100,$$

где I<sub>Na\_соединения</sub> и I<sub>Na\_контроля</sub> представляют I<sub>Na</sub>, зарегистрированные в присутствии или в отсутствие соединения, соответственно.

Результаты этого анализа, касающиеся процента ингибирования, измеренного при 1 мкМ, просуммированы в табл. 18 ниже. В этой табл. "А" указывает на ингибирование от менее 0% до 50%, "В" указывает на ингибирование более чем 50%, а "Н/Д" указывает, что соединение не тестировалось.

Линейное изменение напряжения активировало натриевый ток.

Мутантные каналы Nav1.6 (hNav1.6-R223G, hNav1.6-N984K, hNav1.6-N1768D) экспрессируют усиленный натриевый ток в ответ на нарастающую деполяризацию напряжения по сравнению с hNav1.6-WT дикого типа. Считается, что этот усиленный, деполяризующий линейный ток способствует повышенной возбудимости нейронов. Степень блокирования приводимыми в качестве примера соединениями (например, описанными в данном документе) измеряли с использованием линейного изменения напряжения +600 мВ/с от -100 до +20 мВ. Линейный ток был определен как область измерения тока между -55 и +15 мВ. После блока устойчивого состояния с приводимыми в качестве примера соединениями (например, как описано в данном документе) при 1 мкМ, раствор без Na<sup>+</sup>, содержащий непроницаемый катион (например, холин или NMDG), был добавлен для определения базового текущего уровня для автономного вычитания. Процент ингибирования увеличенного линейного тока рассчитывали как

$$(\text{соединение-базовый уровень})/(\text{контроль-базовый уровень}) * 100,$$

где контроль представляет собой линейный ток, зарегистрированный в отсутствие соединения. Результаты этого анализа приведены в табл. 19 ниже. В этой табл. "А" указывает на ингибирование от ме-

нее 0% до 50%, "В" указывает на ингибирование более чем 50%, а "Н/Д" указывает, что соединение не тестировалось.

Таблица 18

Соединение	hNav1.1 Пик INa	hNav1.2 Пик INa	hNav1.5 Пик INa	hNav1.6 Пик INa	hNav1.7 Пик INa	hNav1.8 Пик INa
6В	В	В	В	В	В	В
3	В	Н/Д	В	В	В	В
10	В	А	В	В	В	В
11	В	Н/Д	В	В	В	В
48	Н/Д	Н/Д	В	В	В	В
53	В	А	В	В	В	В
56	В	В	В	В	В	В
59	В	В	В	В	В	В
62	В	В	В	В	В	В

Таблица 19

Соединение	hNav1.6-R223G Ramp INa	hNav1.6-N984K Ramp INa	hNav1.6-N1768D Ramp INa
6В	В	В	В
3	В	В	В
10	В	А	В
11	А	В	В
48	А	А	В
53	А	А	В
56	А	В	В
59	В	В	В
62	А	В	В

Пример 101. Протокол теста с максимальным электрошоком (MES) на мышах.

Способы.

Самцов мышей CD-1 массой 25-35 г оценивали с помощью анализа максимального припадка, индуцированного электрошоком (MES). Вкратце, мышам вводили соединение (n=12/группа) в соответствии с параметрами дозирования, приведенными в табл. 20 и латентный период для индукции тонического разгибания задних конечностей после трансаурикулярной электрической стимуляции (50 Гц, 50 мА, длительность 0,8 с, ширина импульса 10 мс) регистрировали до 60 с после стимуляции. Средние данные латентности к тоническому разгибанию для всех соединений представлены в табл. 21.

Таблица 20 Параметры дозирования в тесте MES на мышах

Соединение	Несущая среда	Путь введения	Время предварительной обработки (мин)
10	35% HPCD	PO	30
6В	35% HPCD	PO	120
53	35% HPCD	PO	30
62	35% HPCD	PO	30
48	35% HPCD	PO	30
3	35% HPCD	PO	30

Результаты.

Таблица 21. Средняя задержка тонического разгибания задних конечностей в тесте AMES

Соединение	Средняя задержка тонического разгибания (ий)		
	1мг/кг	3мг/кг	10 мг/кг
10	7,9	36,3	55,2
6B	17,3	50,5	
53	36,4	60	60
62	17,6	46,1	
48		42,5	60
3		60	60

Пример 102. Исследование метаболитов желчи.

Образцы желчи собирают (0-4, 4-8 и 8-24 ч после введения дозы) у трех самцов крыс Sprague-Dawley после однократного внутривенного (IV) болюсного введения тестируемых соединений, например, соединения 3, 10, 15, 56, 62 или 65, вводимые в дозе 1 мг/кг крысам с канолированными желчевыводящими путями. Образцы желчи объединяют пропорционально объему для получения одной пробы 0-24 ч. Этот образец гасят двумя объемами ацетонитрила, встряхивают, центрифугируют и супернатант переносят в 96-луночный планшет и частично сушат в атмосфере азота.

Образец желчи от 0 до 24 ч для каждой крысы анализируется с помощью сверхвысокопроизводительной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией высокого разрешения (UPLC-HRMS), а данные полного сканирования обрабатываются с использованием ручных и автоматических методов, включая, например, Masslynx или Metabolynx, для определения присутствия ожидаемых и непредвиденных метаболитов. Данные полного сканирования UPLC-HRMS используются для определения массы исходного вещества и метаболитов. Отдельное исследование UPLC-HRMS/MS проводится для получения спектров ионов продукта для каждого метаболита. Структуры метаболитов предложены на основании сравнения спектров высокого разрешения ион-продукта метаболита со спектром высокого разрешения ион-продукта тестируемого соединения. Образцы желчи крыс, получавших лечение соединениями, будут показывать измененные уровни метаболитов и активацию метаболических путей.

Пример 103. Оценка воздействия на судороги и выживаемость на модели SCN2A<sup>Q54</sup> трансгенных мышей.

Чтобы оценить воздействие на судороги и выживаемость на мышинной модели повышенного постоянного натриевого тока, соединения, раскрытые в данной заявке, например соединения 3, 6B, 10, 11, 53, 56, 59 или 62, могут быть оценены на модели SCN2A<sup>Q54</sup> трансгенных мышей (Kearney J.A. et al. A gain-of-function mutation in the sodium channel gene Scn2a results in seizures and behavioral abnormalities. *Neuroscience*, 102(2), 307-317 (2001)). Трансгенные мыши SCN2A<sup>Q54</sup> экспрессируют трансген с тремя мутациями в натриевом канале NaV1.2 (G879Q, A880Q, L881Q), что приводит к увеличению постоянного тока натрия в нейронах. Повышенный постоянный ток натрия у этих мышей коррелирует с фенотипом эпилепсии и преждевременной смертью. Соединения (например, соединения 3, 6B, 10, 11, 53, 56, 59 или 62) можно дозировать системно (например, через желудочный зонд, подкожную или внутрибрюшинную инъекцию и др.) один или два раза в день для достижения соответствующего уровня в плазме. В некоторых случаях соединение может быть введено в корм ad libitum. Для оценки немедленного противосудорожного действия соединения припадки могут быть записаны с помощью непрерывной видеозаписи и/или электроэнцефалографии (ЭЭГ) с использованием имплантированных электродов. Противосудорожная активность может быть оценена путем сравнения количества спонтанных поведенческих припадков (тоническое отклонение головы и тела, сопровождающееся клонусом передних конечностей) или спонтанных припадков, зарегистрированных с помощью ЭЭГ, в течение 30-60-минутного периода до лечения с количеством припадков, произошедших в течение 30-60-минутного периода после лечения. Введение соединения может привести к уменьшению количества приступов по сравнению с исходным уровнем (премедикация). Чтобы оценить влияние соединения на выживаемость, соединения могут вводиться длительно в течение нескольких недель, начиная, например, с 3-недельного возраста до, например, 16-недельного возраста. Введение соединения может привести к снижению числа преждевременных смертей. Подробную информацию о способах см. Anderson L. L. et al. Antiepileptic activity of preferential inhibitors of persistent sodium current. *Epilepsia*, 55(8), 1274-1283 (2014).

Пример 104. Оценка воздействия на судороги и выживаемость в моделях трансгенных мышей с патогенным усилением функциональных мутаций в SCN2A и SCN8A (модель мыши Scn2a (R1882Q) и модель мыши Scn8a<sup>N1768D/+</sup>).

Для оценки воздействия на судороги и выживаемость в моделях эпилептической энцефалопатии на мышах могут использоваться модели мышей, несущие патогенные мутации функции усиления, например модель мыши Scn2a (R1882Q), несущую мутацию усиления функции в NaV1.2 (Petrou et al. Antisense oligonucleotide therapy for SCN2A gain-of-function epilepsies (Abst. 1.466), American Epilepsy Society. 2018) и модель мыши Scn8a<sup>N1768D/+</sup>, несущую мутацию усиления функции в NaV1.6 (Wagnon J.L. et al. Convul-

sive seizures and SUDEP in a mouse model of SCN8A epileptic encephalopathy. *Human Molecular Genetics*, 24(2), 506-515 (2015)). Соединения, раскрытые в данной заявке (например, соединение 3, 6B, 10, 11, 53, 56, 59 или 62), можно дозировать системно (например, через желудочный зонд, подкожную или внутривенную инъекцию и др.) один или два раза ежедневно для достижения соответствующих уровней в плазме. В некоторых случаях соединение может быть введено в корм *ad libitum*. Поскольку фенотип этих моделей может быть тяжелым, лечение можно начинать с очень раннего возраста (например, до отлучения от груди и уже на 5-й постнатальный день) или терапией самки для достижения соответствующих уровней в плазме у вскармливаемых детенышей. Для оценки комбинированного воздействия на спонтанные припадки, припадки могут регистрироваться в течение одного или нескольких дней путем непрерывной видеозаписи и/или записи ЭЭГ и подсчитываться специалистом по просмотру видео и/или данных ЭЭГ. Число спонтанных припадков в час после лечения можно сравнить с числом спонтанных припадков у животных, которым вводили несущую среду, за тот же период времени. Введение соединения может привести к уменьшению количества приступов в час по сравнению с животными, которым вводили несущую среду. Чтобы оценить воздействие соединения на выживаемость, соединения могут вводиться длительно в течение нескольких недель, например, до тех пор, пока не погибнет по крайней мере 50% животных в контрольной группе. Начало дозирования может быть, например, уже на 10-й постнатальный день в модели SCN2A R1882Q, на 30-40-й постнатальный день у мышей Scn8a<sup>N1768D/+</sup> (гетерозиготные мыши N1768D) или на 5-й постнатальный день у мышей Scn8a<sup>D/D</sup> (гомозиготные мыши N1768d). Введение соединения может привести к снижению числа преждевременных смертей по сравнению с мышами, получавшими несущую среду. Подробную информацию о способах см., например, Baker E. M. et al. The novel sodium channel modulator GS-458967 (GS967) in an effective treatment in a mouse model of SCN8A encephalopathy. *Epilepsia*. 59(6), 1166-76 (2018).

Пример 105. Оценка воздействия на судороги и выживаемость на мышинной модели синдрома Драве.

Чтобы оценить воздействия на судороги и выживаемость на мышинной модели синдрома Драве, соединения, раскрытые в данной заявке, например, соединение 3, 6B, 10, 11, 53, 56, 59 или 62, могут быть оценены в модели Scn1a<sup>+/-</sup> мыши. Соединения (например, соединение 3, 6B, 10, 11, 53, 56, 59 или 62) можно дозировать системно (например, через желудочный зонд, подкожную или внутривенную инъекцию и др.) один или два раза в день для достижения соответствующего уровня в плазме. В некоторых случаях соединение может быть введено в корм *ad libitum*. Поскольку фенотип этих моделей может быть тяжелым, лечение можно начинать с лечения детенышей до отлучения от груди или терапии самки для достижения соответствующих уровней в плазме у вскармливаемых детенышей. Чтобы увеличить тяжесть фенотипа этой модели мышей, мышей Scn1a<sup>+/-</sup> можно подвергать воздействию повышенной температуры в течение короткого периода времени до 42 градусов Цельсия, чтобы вызвать короткий вызванный гипертермией припадок, относящийся ко времени отлучения от груди. Для оценки воздействия соединения на спонтанные припадки могут регистрироваться, например, в течение одного или нескольких дней путем непрерывной видеозаписи и/или записи ЭЭГ и подсчитываться специалистом по просмотру видео и/или данных ЭЭГ. Число спонтанных припадков в час после лечения соединением можно сравнить с числом спонтанных припадков в час у животных, которым вводили несущую среду, за тот же период времени. Введение соединения может привести к уменьшению количества приступов в час по сравнению с животными, которым вводили несущую среду. Чтобы оценить воздействие соединения на выживаемость, соединения могут вводиться длительно в течение нескольких недель, например, до тех пор, пока не погибнет по крайней мере 50% животных в контрольной группе. Дозирование начнется, например, на 18-й день после рождения. Введение соединения может привести к снижению числа преждевременных смертей по сравнению с мышами, получавшими несущую среду. Подробную информацию о способах см. Anderson L. L. et al. Unexpected efficacy of a novel sodium channel modulator in Dravel syndrome. *Sci. Rep.* 10: 7(1), 1682 (2017).

Пример 106. Оценка воздействия на судороги, выживаемость и другие конечные точки у трансгенных мышей с эпилептической энцефалопатией, таких как модель мыши KCNT1, несущая мышинный эквивалент патогенной мутации человека (например, P924L).

Гомозиготные мыши, несущие мышинный эквивалент мутации P924L человека (P905L), демонстрируют спонтанные припадки, межприступные выделения, нарушение гнездового поведения и укороченную продолжительность жизни (Burbano L. et al Characterization of a Novel Knock-in Mouse Model of KCNT1 Epileptic Encephalopathy (P2.273). *Neurology* Apr 2018, 90 (15 Supplement) P2.273). Соединения, раскрытые в данной заявке (например, соединение 3, 6B, 10, 11, 53, 56, 59 или 62), можно дозировать системно (например, через желудочный зонд, подкожную или внутривенную инъекцию и др.) один или два раза ежедневно для достижения соответствующих уровней в плазме. В некоторых случаях соединение может быть введено в корм *ad libitum*. Поскольку фенотип этих моделей может быть тяжелым, лечение можно начинать с лечения детенышей до отлучения от груди или терапии самки для достижения соответствующих уровней в плазме у вскармливаемых детенышей. Для оценки воздействия соединения на спонтанные припадки могут регистрироваться, например, в течение одного или нескольких дней путем непрерывной видеозаписи и/или записи ЭЭГ и подсчитываться специалистом по просмотру видео

и/или данных ЭЭГ. Число спонтанных припадков в час после лечения соединением можно сравнить с числом спонтанных припадков в час у животных, которым вводили несущую среду, за тот же период времени. Введение соединения может привести к уменьшению количества приступов в час по сравнению с животными, которым вводили несущую среду. Для оценки воздействия соединения на межприпадные разряды межприпадные разряды могут регистрироваться ЭЭГ в течение 1 или более дней и подсчитываться экспертом. Число межприпадных разрядов в час после лечения соединением можно сравнить с числом межприпадных разрядов в час у животных, которым вводили несущую среду, за тот же период времени. Введение соединения может привести к снижению числа межприпадных разрядов по сравнению с животными, получавшими несущую среду. Для оценки воздействия соединения на поведение при строительстве гнезда мышам может быть представлен строительный материал гнезда (например, папиросная бумага) и будет оценена способность строить гнезда по сравнению с животными, которым вводили несущую среду. Введение соединения может привести к повышенной способности строить гнезда по сравнению с животными, которым вводили несущую среду. Чтобы оценить воздействие соединения на выживаемость, соединения могут вводиться длительно в течение нескольких недель, например, до тех пор, пока не погибнет по крайней мере 50% животных в контрольной группе. Дозирование начнется, например, на 18-й день после рождения. Введение соединения может привести к снижению числа преждевременных смертей по сравнению с мышами, получавшими несущую среду.

Пример 107. Послеоперационная боль.

Анальгетическая эффективность соединений, раскрытых в данной заявке, например соединения 3, 6B, 10, 11, 53, 56, 59 или 62, может быть оценена на модели после разреза на крысах. Крысы могут подвергнуть анестезии и сделать разрез на одной задней лапе. На следующий день крысам можно вводить тестируемое соединение (например, соединение 3, 6B, 10, 11, 53, 56, 59 или 62) системным путем (например, через желудочный зонд, подкожную инъекцию, внутривенно и др.) для достижения соответствующей плазменной экспозиции. Между 30 и 120 мин позже, механическая аллодиния может быть оценена с использованием метода вверх-вниз с нитями фон Фрея (Chaplan, S.R., Bach, F.W., Pogrel, J.W., Chung, J.M. & Yaksh, T.L. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Meth* 53, 55-63 (1994)). Крыс можно стимулировать нитью в середине серии (например, 2,0 г) и последующие стимулы можно предъявлять в последовательном порядке, по возрастанию или по убыванию. Реакция отдергивания лапы на нить может привести к предъявлению следующего более слабого стимула; отсутствие реакции отдергивания лапы может привести к предъявлению следующего более сильного стимула. Введение соединения может привести к увеличению порога стимуляции нитью по фон Фрею, чтобы вызвать отдергивание лапы, то есть к снижению механической аллодинии.

Пример 108. Невропатическая боль.

Анальгетическая эффективность соединений по данной заявке, например соединения 3, 6B, 10, 11, 53, 56, 59 или 62, может быть оценена с использованием доклинических моделей нейропатической боли у крыс. Нейрофизиологические измерения будут регистрироваться в спинном мозге (задний рог) и головном мозге (вентрально-заднебоковое ядро (VPL) таламуса) анестезированных крыс. Воздействия системного введения соединений (например, путем подкожной инъекции, внутривенного введения и др.), которые позволяют достичь соответствующей плазменной экспозиции, будут оцениваться у крыс с перевязкой спинномозгового нерва и крыс с ложной операцией, как недавно описано для окскарбазепина (Kim, S. & Chung, J. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 50, 355-363 (1992)). Перевязка спинномозговых нервов (SNL) левых спинномозговых нервов L5 и L6 может быть выполнена для индукции модели односторонней периферической нейропатической боли; имитационные крысы пройдут все этапы этой операции, за исключением изоляции и перевязки нервов (Patel, R., Kucharczyk, M., Montagut-Bordas, C., Lockwood, S. & Dickenson, A.H. Neuropathy following spinal nerve injury shares features with the irritable nociceptor phenotype: A back-translational study of oxcarbazepine. *Eur J Pain* 23, 183-197 (2019)). После восстановления после SNL или фиктивной хирургии таламические записи могут быть получены путем имплантации вольфрамовых электродов с париленовым покрытием в правое вентральное заднебоковое ядро (VPL) таламуса. Спонтанная нейронная активность и нейронная активность, вызванная естественными стимулами, например, динамической чисткой зубов, механическим давлением, холодом или теплом, для стимуляции рецептивного поля, могут регистрироваться у имитационных и SNL крыс на исходном уровне и в различные моменты времени (например, 10-120 мин) после введения соединений. Внеклеточные записи нейронов пластинки глубокого дорсального рога могут быть сделаны на анестезированных имитационных крысах и крысах SNL, которым была сделана ламинэктомия для доступа к L4-L6 сегментам спинного мозга. Спонтанная нейронная активность и активность, вызванная электрическими стимулами (обычно 2 мс импульса, 0,5 Гц) или естественными стимулами (как описано выше), могут регистрироваться на исходном уровне и в различные моменты времени (например, 10-120 мин) после введения соединений. Перевязка спинномозгового нерва может привести к усилению реакции таламуса и спинного рога на некоторые виды стимуляции (например, чистку зубов, механическое давление, холод и тепло). Введение соединения может привести к ослаблению этих преувеличенных ответов в таламусе и/или спинном роге после стимуляции по сравнению с крысами с перевязкой спинномозгового нерва, получавшими несущую сре-

ду. Кроме того, в отдельном исследовании можно оценить механическую аллодинию у крыс после операции по перевязке спинномозгового нерва. Через 1-2 недели после операции механическую аллодинию оценивают методом "вверх-вниз" с помощью нитей фон Фрея<sup>1</sup>. Затем крысам можно длительно вводить системное соединение, например соединение 3, 6В, 10, 11, 53, 56, 59 или 62 (например, через желудочный зонд, подкожную инъекцию и др.) для достижения соответствующей плазменной экспозиции и механическая аллодиния может быть оценена с помощью метода "вверх-вниз" после однократного введения соединения и впоследствии, по крайней мере, один раз в неделю в течение 2 недель. Введение соединения может привести к увеличению порога стимуляции нитью по фон Фрею, чтобы вызвать отдергивание лапы, то есть к снижению механической аллодинии.

Эквиваленты и объем притязаний.

В данной формуле изобретения единственное число может означать один или более, чем один, если не указано иное или иным образом не очевидно из контекста. Формула изобретения или описания, которые включают "или" между одним или несколькими членами группы, считаются удовлетворенными, если один, более чем один или все члены группы присутствуют, используются или иным образом относятся к данному продукту или процессу, если не указано иное, наоборот или иным образом очевидно из контекста. Изобретение включает варианты реализации, в которых ровно один член группы присутствует, используется или иным образом относится к данному продукту или процессу. Изобретение включает варианты реализации, в которых более одного или все члены группы присутствуют, используются или иным образом относятся к данному продукту или процессу.

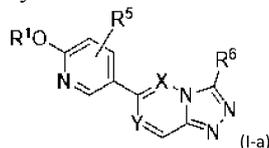
Кроме того, изобретение охватывает все варианты, комбинации и перестановки, в которых одно или несколько ограничений, элементов, пунктов и описательных терминов из одного или нескольких перечисленных пунктов формулы изобретения вводятся в другой пункт формулы. Например, любой пункт, зависящий от другого пункта, может быть изменен для включения одного или нескольких ограничений, обнаруженных в любом другом пункте, который зависит от того же базового пункта. Если элементы представлены в виде списков, например, в формате группы Маркуша, каждая подгруппа элементов также раскрывается и любой элемент(ы) может быть удален из группы. Следует понимать, что в целом, когда изобретение или аспекты изобретения упоминаются как содержащие определенные элементы и/или признаки, определенные варианты реализации изобретения или аспекты изобретения состоят или состоят в основном из таких элементов и/или признаков. Для простоты эти варианты реализации не были конкретно изложены *in haec verba* в данном документе. Также следует отметить, что термины "включающий в себя" и "содержащий" предназначены быть открытыми и позволяют включать дополнительные элементы или этапы. Там, где приведены диапазоны, конечные точки включены. Кроме того, если не указано иное или иное не очевидно из контекста и понимания для среднего специалиста в данной области техники, значения, выраженные в виде диапазонов, могут принимать любое конкретное значение или поддиапазон в указанных диапазонах в различных вариантах реализации изобретения, до десятых долей единицы нижнего предела диапазона, если контекст явно не диктует иное.

Данная заявка ссылается на различные выданные патенты, опубликованные патентные заявки, журнальные статьи и другие публикации, все из которых включены в данный документ посредством ссылки. Если есть противоречие между какой-либо из включенных ссылок и данным описанием, описание имеет преимущественную силу. Кроме того, любой конкретный вариант реализации данного изобретения, что подпадает под известный уровень техники, может быть однозначно исключен из любого одного или нескольких пунктов формулы изобретения. Поскольку такие варианты реализации считаются известными среднему специалисту в данной области техники, они могут быть исключены, даже если исключение не изложено явно в данном документе. Любой конкретный вариант реализации изобретения может быть исключен из любого пункта формулы изобретения по любой причине, независимо от того, связан ли он с существованием предшествующего уровня техники.

Специалисты в данной области поймут или смогут установить, используя не более чем рутинное экспериментирование, многие эквиваленты конкретных вариантов реализации, описанных в данном документе. Объем предложенных вариантов реализации, описанных в данном документе, не предназначен для ограничения приведенным выше описанием, а скорее изложен в данной прилагаемой формуле изобретения. Специалисты в данной области техники поймут, что в данное описание могут быть внесены различные изменения и модификации, не выходящие за рамки сущности или объема данного изобретения, как определено в следующей формуле изобретения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Соединение, представленное формулой I-a



или его фармацевтически приемлемая соль, где  
X представляет собой CR<sup>d</sup> и Y представляет собой N;

R<sup>1</sup> представляет собой , моноциклический C<sub>3-6</sub>-циклоалкил или 4-7-членный моноциклический гетероцикл, где указанные циклоалкил и гетероцикл являются незамещенными или замещены R<sup>a</sup>;

R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>-галогеналкил, фенил или моноциклический C<sub>3-6</sub>-циклоалкил, где C<sub>1-4</sub>-галогеналкил, фенил или моноциклический C<sub>3-6</sub>-циклоалкил являются незамещенными или замещены R<sup>b</sup>;

R<sup>3</sup> представляет собой водород, C<sub>1-4</sub>-алкил или C<sub>1-4</sub>-галогеналкил;

R<sup>4</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>-алкил;

R<sup>5</sup> представляет собой галоген;

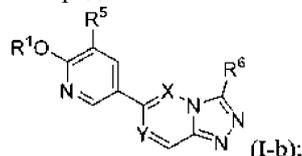
R<sup>6</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>-алкил или C<sub>1-4</sub>-галогеналкил, где указанный C<sub>1-4</sub>-алкил или C<sub>1-4</sub>-галогеналкил, каждый, замещен OR<sup>c</sup>;

R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup>, каждый независимо, выбраны из галогена, C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>1-4</sub>-галогеналкила, C<sub>1-4</sub>-алкокси и C<sub>1-4</sub>-галогеналкокси,

R<sup>c</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>-алкил, где C<sub>1-4</sub>-алкил является незамещенным или замещен C<sub>3-6</sub>-циклоалкилом или C<sub>1-4</sub>-алкокси, или C<sub>3-6</sub>-циклоалкил; и

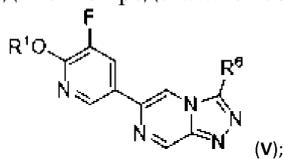
R<sup>d</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>-алкил.

2. Соединение по п.1, где соединение представляет собой соединение формулы I-b



или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные имеют значения, определенные в п.1.

3. Соединение по п.1 или 2, где соединение представляет собой соединение формулы V



или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные имеют значения, определенные в п.1.

4. Соединение по любому из пп.1-3, или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup>

представляет собой ; или R<sup>1</sup> представляет собой циклобутил, где циклобутил является незамещенным или замещен R<sup>a</sup>.

5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>-галогеналкил.

6. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> представляет собой CF<sub>3</sub>.

7. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>-алкил и R<sup>4</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>-алкил.

8. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, каждый, представляют собой водород.

9. Соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>6</sup> представляет собой -CF<sub>2</sub>-OR<sup>c</sup>.

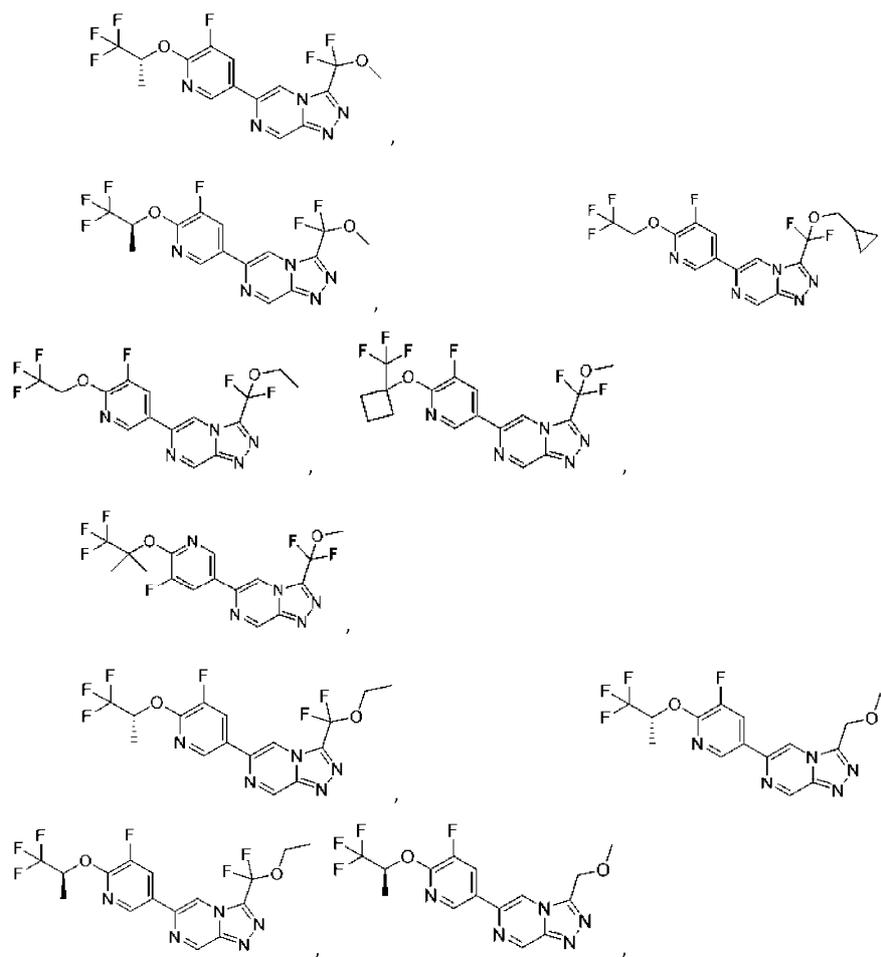
10. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>6</sup> представляет собой -C(F<sub>2</sub>)OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(F<sub>2</sub>)OCH<sub>3</sub>, -C(F<sub>2</sub>)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(F<sub>2</sub>)OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> или -C(F<sub>2</sub>)OCH<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>.

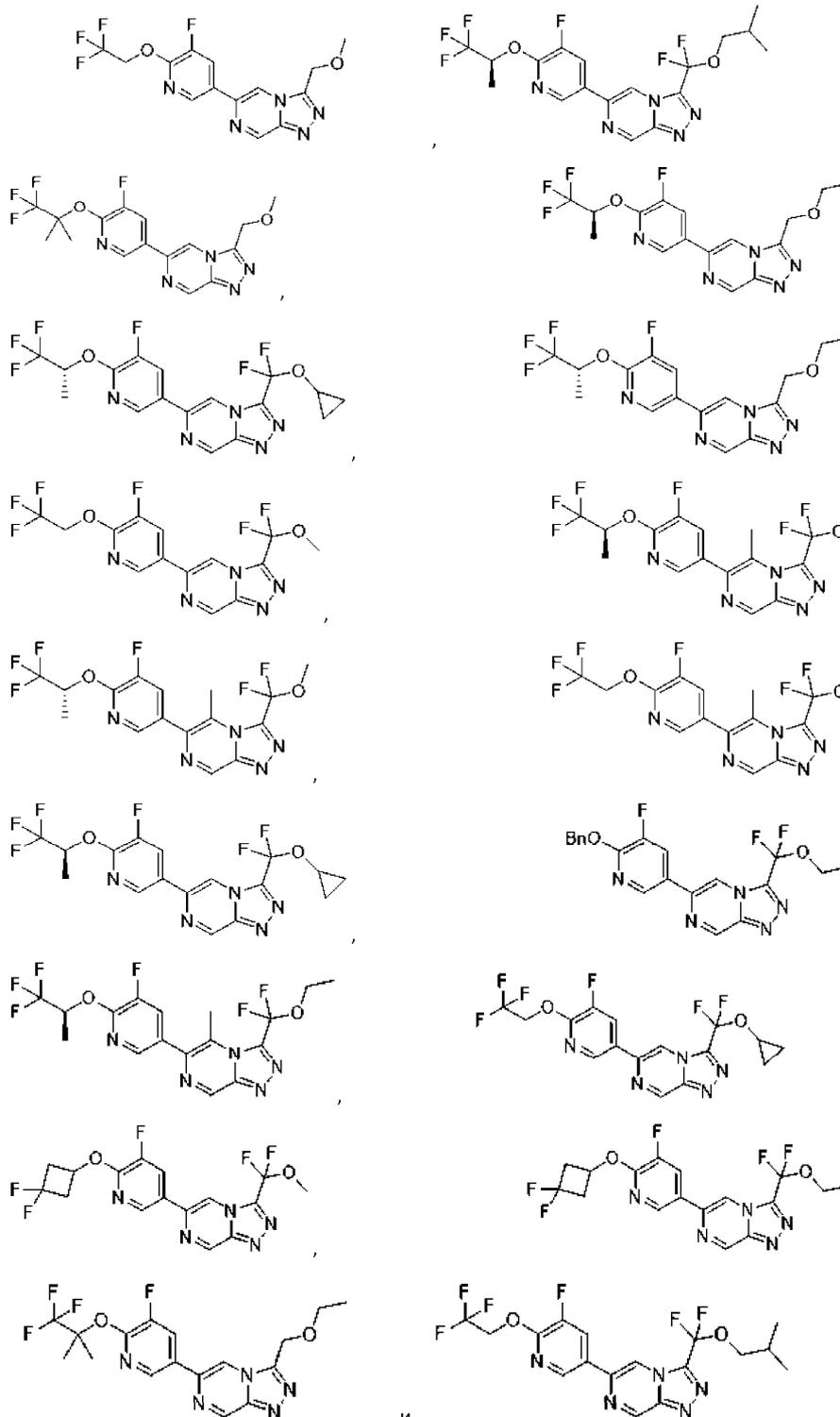
11. Соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>6</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-OR<sup>c</sup>.

12. Соединение по любому из пп.1-8 и 11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>6</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, или -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

13. Соединение по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>d</sup> представляет собой метил или водород.

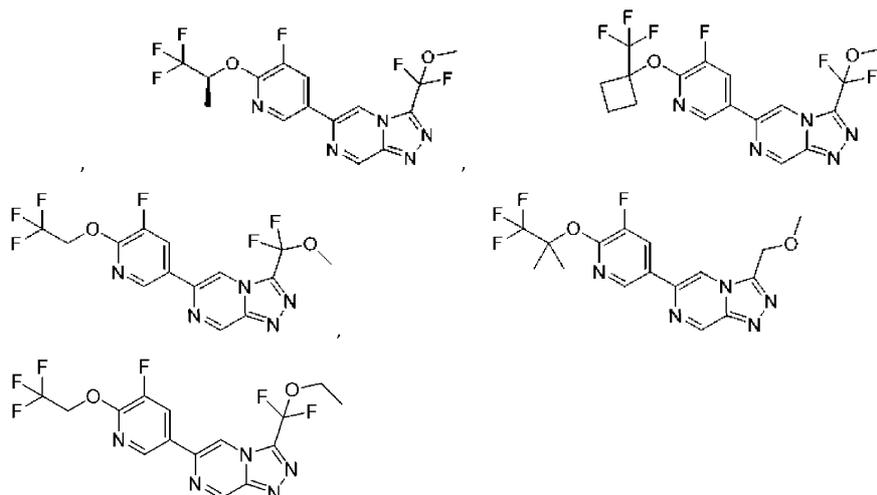
14. Соединение по п.1, где соединение выбирают из группы, состоящей из





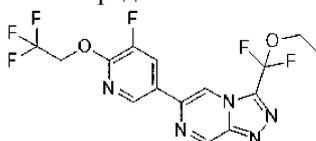
или их фармацевтически приемлемой соли.

15. Соединение по п.14, где соединение выбирают из группы, состоящей из



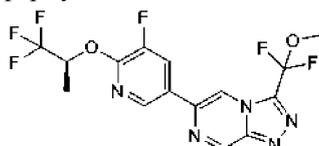
или их фармацевтически приемлемой соли.

16. Соединение по п.14, где соединение представляет собой соединение



или его фармацевтически приемлемую соль.

17. Кристаллическое соединение формулы



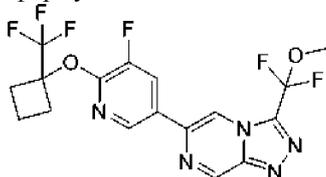
где кристаллическое соединение характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащей пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $16,7\pm 0,2$ ,  $19,0\pm 0,2$  и  $20,4\pm 0,2$ .

18. Кристаллическое соединение по п.17, где кристаллическое соединение характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащей пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $7,2\pm 0,2$ ,  $14,4\pm 0,2$ ,  $16,7\pm 0,2$ ,  $19,0\pm 0,2$ ,  $20,4\pm 0,2$  и  $25,7\pm 0,2$ .

19. Кристаллическое соединение по п.17 или 18, где кристаллическое соединение характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащей пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $7,2\pm 0,2$ ,  $14,4\pm 0,2$ ,  $16,7\pm 0,2$ ,  $17,9\pm 0,2$ ,  $19,0\pm 0,2$ ,  $20,4\pm 0,2$ ,  $20,8\pm 0,2$ ,  $23,2\pm 0,2$ ,  $25,7\pm 0,2$  и  $28,0\pm 0,2$ .

20. Кристаллическое соединение по любому из пп.17-19, где кристаллическое соединение имеет точку начала плавления, определенную методом дифференциальной сканирующей калориметрии, при  $68^\circ\text{C}$ .

21. Кристаллическое соединение формулы



где кристаллическое соединение характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащей пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $5,8\pm 0,2$ ,  $19,7\pm 0,2$  и  $21,0\pm 0,2$ .

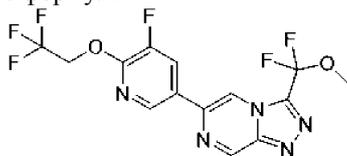
22. Кристаллическое соединение по п.21, где кристаллическое соединение характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащей пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $5,8\pm 0,2$ ,  $14,5\pm 0,2$ ,  $15,3\pm 0,2$ ,  $19,7\pm 0,2$ ,  $21,0\pm 0,2$  и  $24,2\pm 0,2$ .

23. Кристаллическое соединение по п.21 или 22, где кристаллическое соединение характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащей пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $5,8\pm 0,2$ ,  $11,6\pm 0,2$ ,  $12,0\pm 0,2$ ,  $14,5\pm 0,2$ ,  $15,3\pm 0,2$ ,  $19,1\pm 0,2$ ,  $19,7\pm 0,2$ ,  $21,0\pm 0,2$ ,  $22,4\pm 0,2$  и  $24,2\pm 0,2$ .

24. Кристаллическое соединение по любому из пп.21-23, где кристаллическое соединение имеет точку начала плавления, определенную с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, при

94°C.

25. Кристаллическое соединение формулы



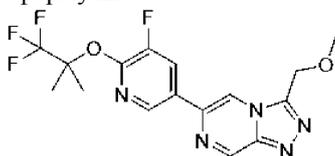
где кристаллическое соединение характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащей пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $7,3\pm 0,2$ ,  $16,6\pm 0,2$  и  $18,4\pm 0,2$ .

26. Кристаллическое соединение по п.25, где кристаллическое соединение характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащей пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $7,3\pm 0,2$ ,  $13,8\pm 0,2$ ,  $16,6\pm 0,2$ ,  $18,4\pm 0,2$ ,  $20,3\pm 0,2$  и  $24,3\pm 0,2$ .

27. Кристаллическое соединение по п.25 или 26, где кристаллическое соединение характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащей пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $7,3\pm 0,2$ ,  $10,8\pm 0,2$ ,  $13,8\pm 0,2$ ,  $16,6\pm 0,2$ ,  $17,8\pm 0,2$ ,  $18,4\pm 0,2$ ,  $19,5\pm 0,2$ ,  $20,3\pm 0,2$ ,  $21,2\pm 0,2$  и  $24,3\pm 0,2$ .

28. Кристаллическое соединение по любому из пп.25-27, где кристаллическое соединение имеет точку начала плавления, определенную с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, при  $103^\circ\text{C}$ .

29. Кристаллическое соединение формулы



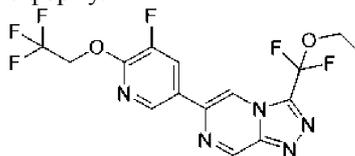
где кристаллическое соединение характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащей пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $9,9\pm 0,2$ ,  $19,8\pm 0,2$  и  $23,7\pm 0,2$ .

30. Кристаллическое соединение по п.29, где кристаллическое соединение характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащей пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $9,9\pm 0,2$ ,  $12,3\pm 0,2$ ,  $14,1\pm 0,2$ ,  $19,8\pm 0,2$ ,  $20,7\pm 0,2$  и  $23,7\pm 0,2$ .

31. Кристаллическое соединение по п.29 или 30, где кристаллическое соединение характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащей пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $7,3\pm 0,2$ ,  $9,9\pm 0,2$ ,  $12,3\pm 0,2$ ,  $14,1\pm 0,2$ ,  $16,5\pm 0,2$ ,  $17,2\pm 0,2$ ,  $19,8\pm 0,2$ ,  $20,7\pm 0,2$ ,  $23,7\pm 0,2$ ,  $24,8\pm 0,2$ ,  $27,7\pm 0,2$  и  $29,1\pm 0,2$ .

32. Кристаллическое соединение по любому из пп.29-31, где кристаллическое соединение имеет точку начала плавления, определенную с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, при  $111^\circ\text{C}$ .

33. Кристаллическое соединение формулы



где кристаллическое соединение характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащей пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $9,3\pm 0,2$ ,  $18,8\pm 0,2$  и  $21,4\pm 0,2$ .

34. Кристаллическое соединение по п.33, где кристаллическое соединение характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащей пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $9,3\pm 0,2$ ,  $16,1\pm 0,2$ ,  $18,8\pm 0,2$ ,  $21,1\pm 0,2$ ,  $21,4\pm 0,2$  и  $21,6\pm 0,2$ .

35. Кристаллическое соединение по п.33 или 34, где кристаллическое соединение характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифрактометрии, содержащей пики при следующих углах дифракции ( $2\theta$ ):  $9,3\pm 0,2$ ,  $16,1\pm 0,2$ ,  $18,8\pm 0,2$ ,  $21,1\pm 0,2$ ,  $21,4\pm 0,2$ ,  $21,6\pm 0,2$ ,  $22,6\pm 0,2$ ,  $23,9\pm 0,2$ ,  $26,0\pm 0,2$  и  $26,4\pm 0,2$ .

36. Кристаллическое соединение по любому из пп.33-35, где кристаллическое соединение имеет точку начала плавления, определенную с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, при  $122^\circ\text{C}$ .

37. Кристаллическое соединение по любому из пп.17-36, где дифрактограмма порошковой рентгеновской дифрактометрии была получена с использованием  $\text{Cu K}\alpha$  излучения.

38. Композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-37 или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый носитель.

39. Способ лечения состояния, связанного с aberrантной функцией натриевого ионного канала у

субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-37.

40. Способ по п.39, отличающийся тем, что состояние представляет собой неврологическое или психическое расстройство.

41. Способ по п.39 или 40, где состояние представляет собой эпилепсию или эпилептический синдром.

42. Способ по любому из пп.39-41 где состояние представляет собой генетическую эпилепсию или генетический эпилептический синдром.

43. Способ по любому из пп.39-42, где состояние представляет собой детскую эпилепсию или детский эпилептический синдром.

44. Способ по любому из пп.39-43, где состояние представляет собой эпилептическую энцефалопатию.

45. Способ по п.44, где эпилептическая энцефалопатия выбрана из группы, состоящей из синдрома Драве, детских спазмов или синдрома Леннокса-Гасто.

46. Способ по п.41, отличающийся тем, что состояние выбрано из группы, состоящей из эпилептической энцефалопатии, эпилептической энцефалопатии с мутациями SCN1A, SCN2A, SCN8A, ранней детской эпилептической энцефалопатии, синдрома Драве, синдрома Драве с мутацией SCN1A, генерализованной эпилепсии с фебрильными припадками, инкурабельной детской эпилепсии с генерализованными тонико-клоническими припадками, инфантильных судорог, доброкачественных семейных неонатально-инфантильных припадков, эпилептической энцефалопатии с мутацией SCN2A, фокальной эпилепсии с мутацией SCN3A, криптогенной детской парциальной эпилепсии с мутацией SCN3A, эпилептической энцефалопатии с мутацией SCN8A, внезапной неожиданной смерти при эпилепсии, энцефалита Расмуссена, злокачественных мигрирующих парциальных припадков младенчества, аутосомно-доминантной ночной лобной эпилепсии, внезапной ожидаемой смерти при эпилепсии (SUDEP), эпилептической энцефалопатии KCNQ2 и эпилептической энцефалопатии KCNT1.

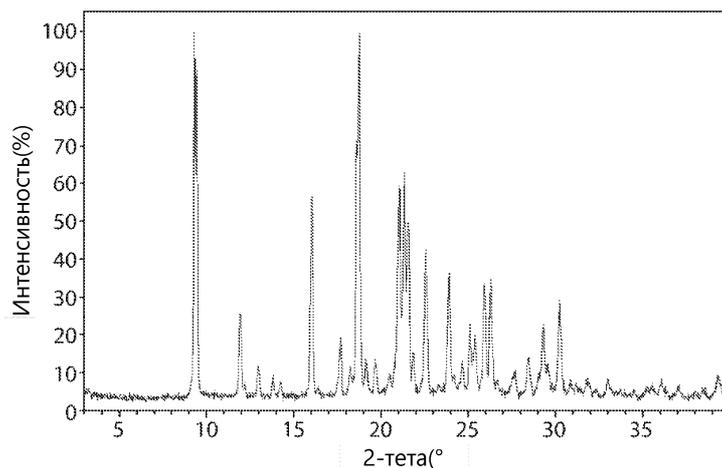
47. Способ лечения неврологического расстройства или психического расстройства, причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп.1-37.

48. Способ лечения боли, причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп.1-37.

49. Способ лечения состояния, связанного с aberrантной функцией натриевого ионного канала у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции по п.38.

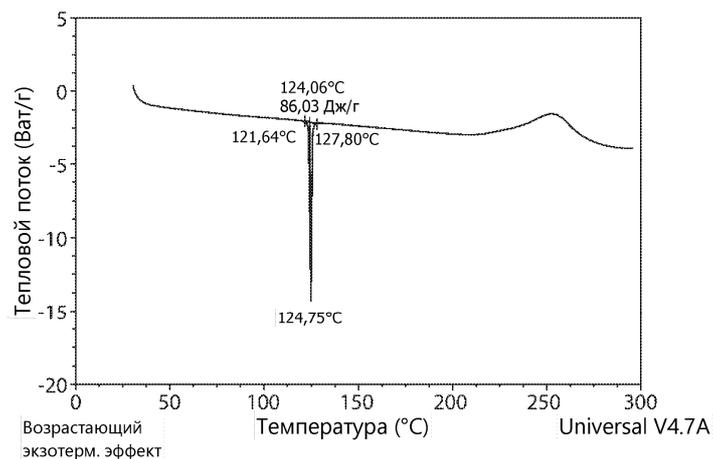
50. Способ лечения неврологического расстройства или психического расстройства, где указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции по п.38.

51. Способ лечения боли, где указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции по п.38.

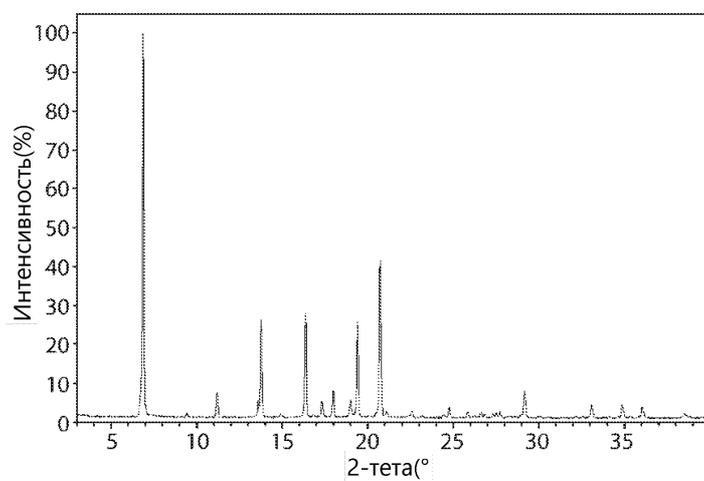


Фиг. 1А

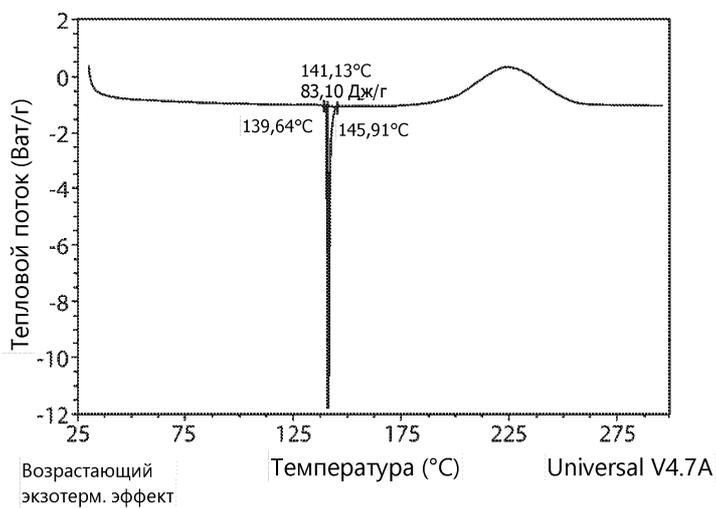
046738



Фиг. 1В

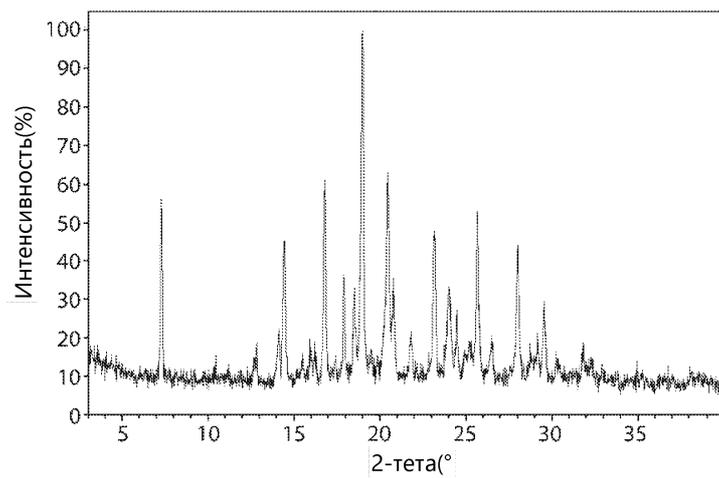


Фиг. 2А

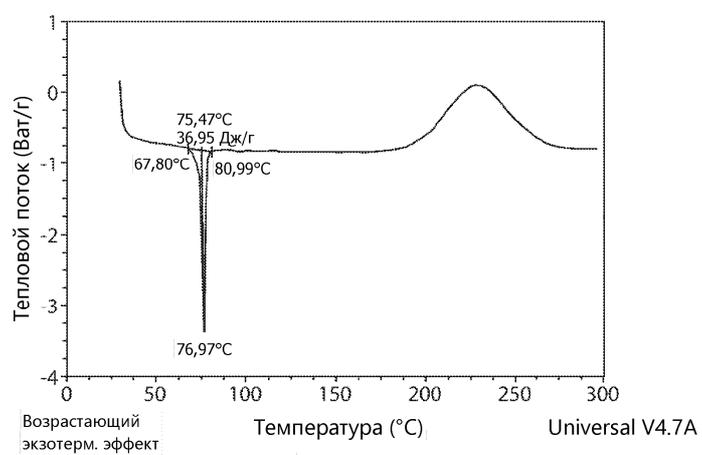


Фиг. 2В

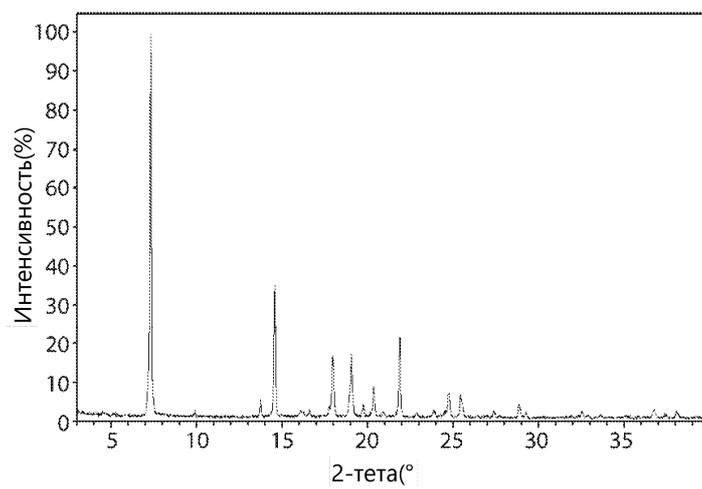
046738



Фиг. 3А

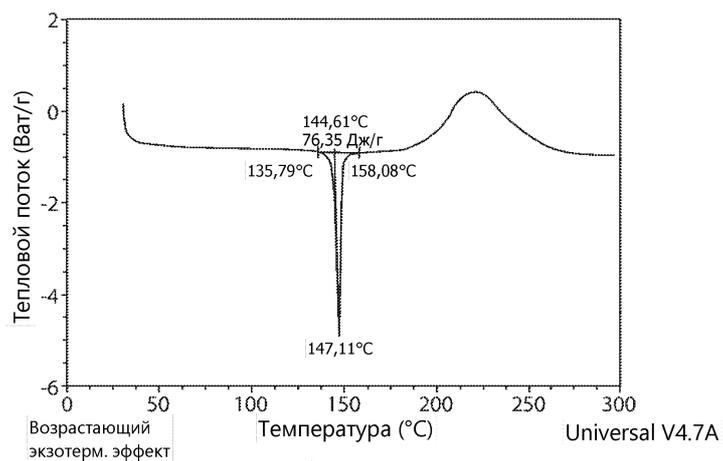


Фиг. 3В

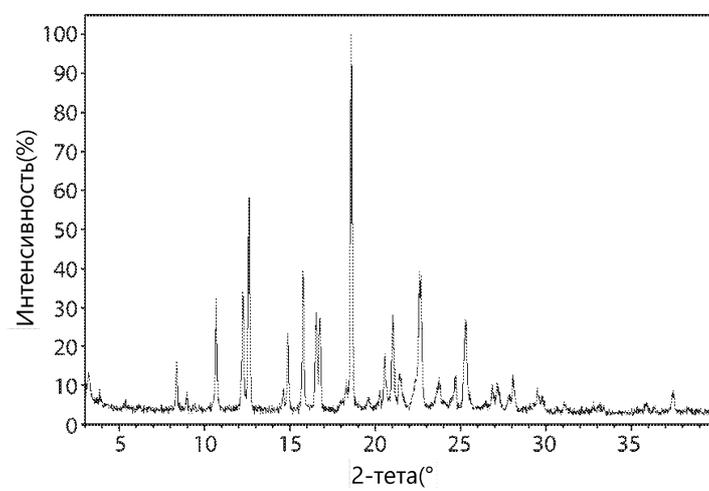


Фиг. 4А

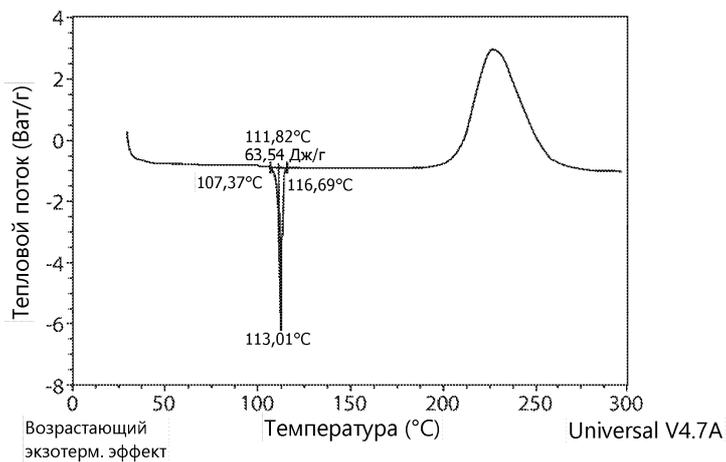
046738



Фиг. 4В

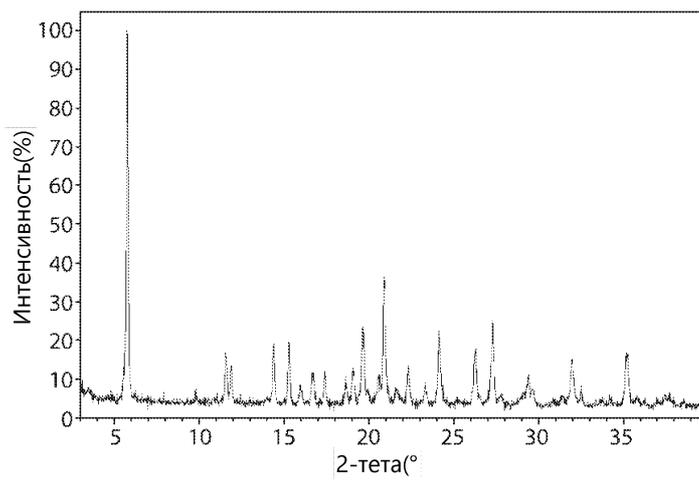


Фиг. 5А

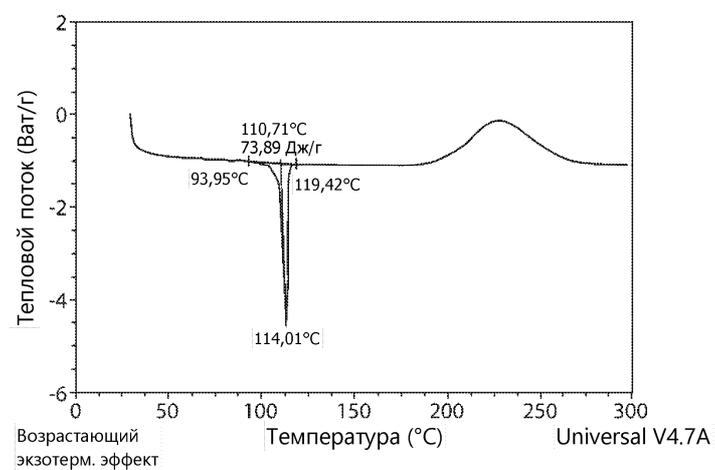


Фиг. 5В

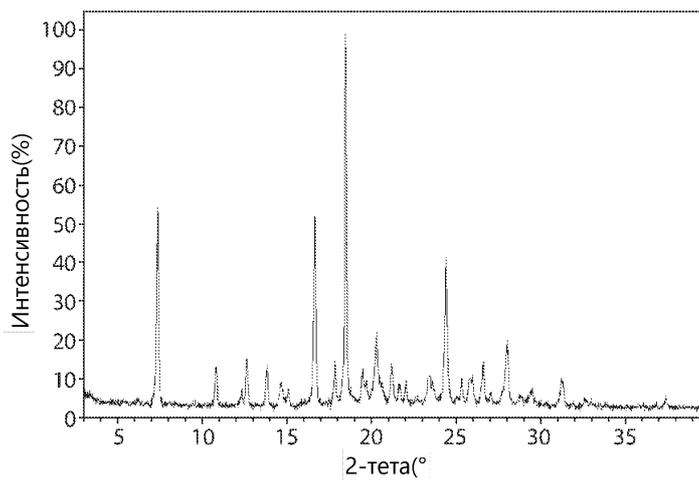
046738



Фиг. 6А

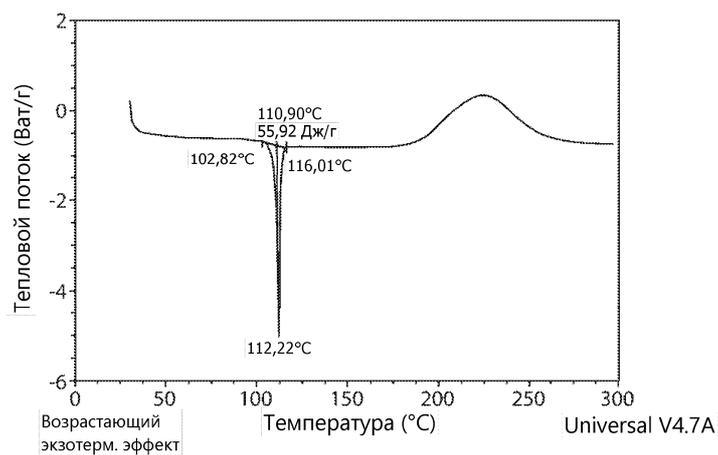


Фиг. 6В

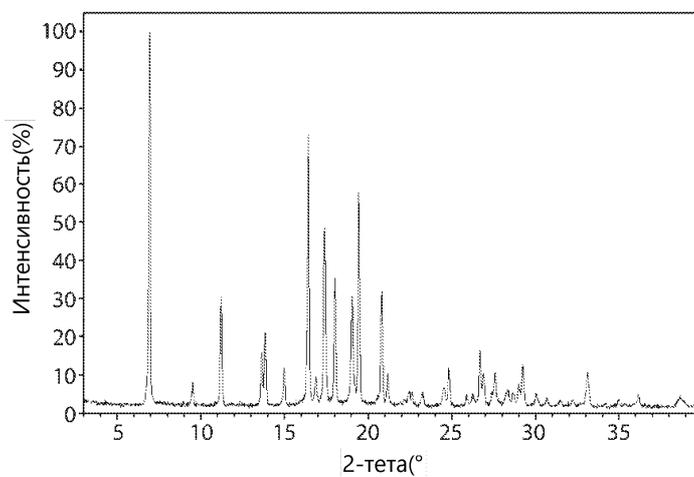


Фиг. 7А

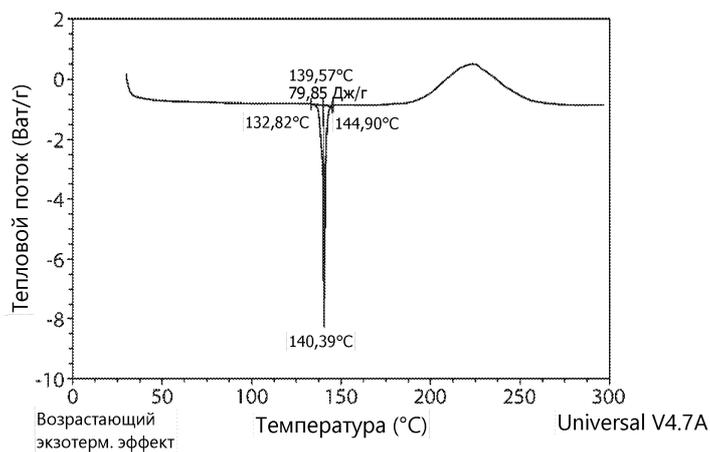
046738



Фиг. 7В



Фиг. 8А



Фиг. 8В

046738

