

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490686 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.05.13(22) Дата подачи заявки  
2022.09.09

(51) Int. Cl. C07D 401/04 (2006.01)  
A01N 43/40 (2006.01)  
A01N 43/90 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 417/04 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 491/056 (2006.01)  
C07D 498/04 (2006.01)  
C07D 513/04 (2006.01)  
C07D 213/61 (2006.01)  
C07D 213/70 (2006.01)  
C07D 213/71 (2006.01)  
C07D 213/79 (2006.01)  
C07D 237/12 (2006.01)  
C07D 239/30 (2006.01)  
C07D 253/07 (2006.01)  
C07F 5/02 (2006.01)  
C07F 7/22 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИКЛОПРОПИЛ-(ГЕТЕРО)АРИЛ-ЗАМЕЩЕННОГО  
ЭТИЛСУЛЬФОНИЛПИРИДИНА

(31) 63/243,561; 21198461.2

(32) 2021.09.13; 2021.09.23

(33) US; EP

(86) PCT/EP2022/075115

(87) WO 2023/036934 2023.03.16

(71) Заявитель:

БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ  
ВЕТМЕДИКА ГМБХ (DE); НИХОН  
НОХЯКУ КО., ЛТД. (JP)

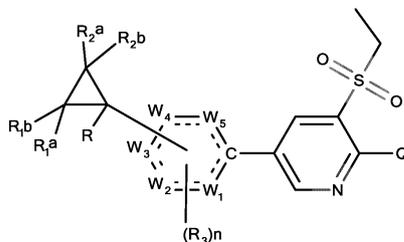
(72) Изобретатель:

Херле Барт, Кольман Ханнес Фипко  
(DE), Лонг Алан (US), Майер Робин  
(DE), Ёнемура Икки (JP), Ганьепен  
Жюльен (DE)

(74) Представитель:

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

(57) Настоящее изобретение относится к производным циклопропил-(гетеро)арил-замещенного этилсульфонилпиридина формулы (I)



где переменные являются такими, как определено в описании и формуле изобретения, которые можно применять в качестве антипаразитарных средств для лечения, предотвращения и/или борьбы с паразитарными инфекциями и/или заражениями у животных.

A1

202490686

202490686

A1

ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИКЛОПРОПИЛ-(ГЕТЕРО)АРИЛ-ЗАМЕЩЕННОГО  
ЭТИЛСУЛЬФОНИЛПИРИДИНА

5

ВКЛЮЧЕНИЕ В ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ СВЕДЕНИЙ ПУТЕМ ССЫЛКИ

**[0001]** Все ссылки, цитированные в данном описании, включены в него посредством ссылки во всей своей полноте.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

10 А. Область техники, к которой относится изобретение

**[0002]** Настоящее изобретение относится к области охраны здоровья животных, в частности, к новым производным циклопропил-(гетеро)арил-замещенного этилсульфонилпиридина в качестве антипаразитарных соединений, а также к содержащим их фармацевтическим композициям и способам их применения в качестве антипаразитарных средств для лечения, предотвращения и/или борьбы с паразитарными инфекциями и/или заражениями у животных.

15

В. Предпосылки создания изобретения и описание предшествующего уровня техники

**[0003]** Животные, такие как млекопитающие и птицы, часто восприимчивы к паразитарным заражениям/инфекциям. Такие паразиты могут быть эктопаразитами, такими как насекомые, и эндопаразитами, такими как филярии и другие гельминты. Домашние животные, такие как кошки и собаки, часто заражены одним или несколькими из следующих эктопаразитов: блохи (например, *Ctenocephalides* spp., такие как *Ctenocephalides felis* и т.п.), клещи (например, *Rhipicephalus* spp., *Ixodes* spp., *Dermacentor* spp., *Amblyoma* spp., и т.п.), микроскопические клещи (например, *Demodex* spp., *Sarcoptes* spp., *Otodectes* spp., и т.п.), вши (например, *Trichodectes* spp., *Cheyletiella* spp., *Linognathus* spp. и т.п.), москиты (*Aedes* spp., *Culex* spp., *Anopheles* spp. и т.п.) и мухи (*Hematobia* spp., *Musca* spp., *Stomoxys* spp., *Dematobia* spp., *Cocliomyia* spp. и т.п.).

20

25

**[0004]** Блохи представляют собой особую проблему, поскольку они не только отрицательно влияют на здоровье животного или человека, но и вызывают большой психологический стресс. Более того, у животных и людей блохи также

30

являются переносчиками возбудителей болезней, таких как собачий солитер (*Dipylidium caninum*).

**[0005]** Подобным образом, клещи также вредны для физического и психологического здоровья животного или человека. Однако, самая серьезная проблема, связанная с клещами, заключается в том, что они являются переносчиками возбудителей болезней, как у людей, так и у животных. Основные заболевания, вызываемые клещами, включают боррелиоз (болезнь Лайма, вызываемая *Borrelia burgdorferi*), бабезиеллез (или пироплазмоз, вызываемый *Babesia* spp.) и риккетсиоз (также известный как пятнистая лихорадка Скалистых гор). Клещи также выделяют токсины, которые вызывают воспаление или паралич у хозяина. В отдельных случаях такие токсины являются смертельными для хозяина.

**[0006]** Аналогичным образом сельскохозяйственные животные также восприимчивы к паразитарным заражениям. Например, крупный рогатый скот поражается большим числом паразитов. Очень распространенным среди сельскохозяйственных животных паразитом является клещ рода *Boophilus*, в особенности, представители видов *microplus* (клещ бычий кольчатый), *decoloratus* и *annulatus*. С клещами, такими как *Rhipicephalus microplus* (ранее *Boophilus microplus*), особенно трудно бороться, поскольку они обитают на пастбищах, где пасутся сельскохозяйственные животные.

**[0007]** Имеющиеся в настоящее время инсектицидные и акарицидные средства для животных не всегда демонстрируют хорошую активность, хорошую быстроту действия или большую длительность действия. Большинство таких средств содержат опасные химические вещества, которые могут иметь серьезные последствия, включая нейротоксичность и летальность в результате случайного проглатывания. Людям, применяющим эти средства, обычно рекомендуется ограничить их экспозицию. Ошейники и бирки для домашних животных использовались для решения некоторых проблем, но они подвержены жеванию и проглатыванию с последующим токсикологическим воздействием на животное. Таким образом, доступные в настоящее время средства для обработки и лечения позволяют достичь различной степени успеха, которая частично зависит от токсичности, способа введения и эффективности. Кроме того, некоторые доступные в настоящее время средства становятся неэффективными из-за устойчивости паразитов.

**[0008]** Дополнительные документы предшествующего уровня техники приведены ниже:

**[0009]** В WO 2016/030229 раскрыты соединения и агрохимически приемлемые соли, стереоизомеры, энантиомеры, таутомеры и N-оксиды таких соединений, которые можно применять в качестве инсектицидов и которые могут быть получены известными способами. В этом семействе патентов также раскрыто одно из наиболее близких по структуре соединений предшествующего уровня техники, обозначенное ниже как соединение (C).

**[0010]** В WO 2017/146221 и US 2020/0361940 раскрыты конденсированные гетероциклические соединения, имеющие соединенные гетероциклы, и соли указанных соединений. Кроме того, предложен сельскохозяйственный/садовый инсектицид, содержащий указанное соединение в качестве активного компонента, и способ применения сельскохозяйственного/садового инсектицида.

**[0011]** В JP 2018/076354 раскрыты композиции для борьбы с вредителями, которые содержат соединение, представленное формулой, и по меньшей мере один компонент, выбранный из группы инсектицидов, акарицидов и нематицидов, бактерицидов, регуляторов роста растений, агентов, снижающих фитотоксичность, синергистов, репеллентов, моллюскоцидов, средств на основе феромонов насекомых, гербицидов и микробных веществ. В этом семействе патентов также раскрыто одно из наиболее близких по структуре соединений предшествующего уровня техники, обозначенное ниже как соединение (D).

**[0012]** В WO 2020/178789 раскрыты конденсированные гетероциклические соединения, а также способы их получения, и применение конденсированных гетероциклических соединений в качестве средства для борьбы с вредителями. В этом семействе патентов также раскрыто одно из наиболее близких по структуре соединений предшествующего уровня техники, обозначенное ниже как соединение (B).

**[0013]** В WO 2021/033141 раскрыты конденсированные гетероциклические соединения, а также способы их получения, и применение таких соединений в качестве средства для борьбы с вредителями. В этом семействе патентов также раскрыто одно из наиболее близких по структуре соединений предшествующего уровня техники, обозначенное ниже как соединение (A).

**[0014]** В WO 2021/049595 раскрыты конденсированные гетероциклические соединения, имеющие замещенную циклопропаноксадиазольную группу, или их

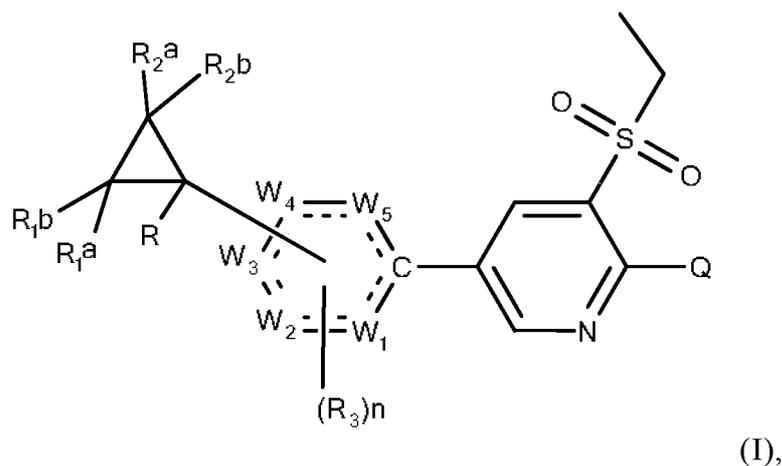
соли; сельскохозяйственный или садовый пестицид, содержащий указанное соединение или его соль в качестве активного компонента; средство для борьбы с эктопаразитами или эндопаразитами для животных; и способ применения таковых.

- 5 **[0015]** В WO 2021/049596 раскрыты соединения имидазопиридазина, имеющие замещенную циклопропаноксадиазольную группу, или их соли; сельскохозяйственный и садовый инсектицид, и средство для борьбы с эндо- и эктопаразитами животных, которые содержат указанное соединение или его соли в качестве активного компонента; и способы применения таковых.
- 10 **[0016]** Несмотря на доступность эффективных антипаразитарных средств широкого спектра действия, сохраняется потребность в более безопасных, удобных, эффективных и экологически безопасных продуктах, которые позволят устранить постоянную угрозу развития устойчивости. Существует потребность в улучшенных антипаразитарных средствах, и, в частности, существует
- 15 потребность в улучшенных инсектицидах и акарицидах, особенно для применения в области охраны здоровья животных. Более того, существует потребность в улучшенных местных и пероральных продуктах, которые удобно применять. Кроме того, существует потребность в улучшенных композициях, которые одержат одно или несколько активных антипаразитарных средств и
- 20 которые можно применять для эффективного лечения от паразитов. Такие улучшения были бы особенно полезны для лечения животных, включая животных-компаньонов (например, кошек, собак, лам и лошадей) и домашний скот (например, крупный рогатый скот, бизонов, свиней, овец, оленей, лосей и коз).
- 25 **[0017]** Исходя из структурно наиболее близких соединений предшествующего уровня техники (A), (B), (C) и (D), как описано в настоящей заявке, существует потребность в улучшенных антипаразитарных средствах, которые являются более действенными/эффективными в отношении, в частности, эктопаразитов блох и/или клещей. Следует отметить, что соединения,
- 30 которые проявляют лучшую активность в отношении клещей, более желательны в области охраны здоровья животных, поскольку с клещами труднее бороться, чем с блохами.

## КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

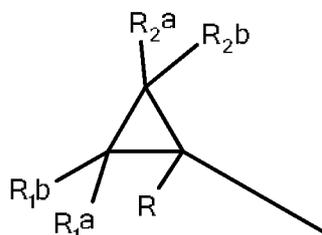
**[0018]** Настоящее изобретение решает проблемы, присущие предшествующему уровню техники, и обеспечивает явный прогресс в данной области техники.

5 **[0019]** Настоящее изобретение касается соединения формулы (I)



где:

W1, W2, W3, W4, W5 каждый независимо означает N, C или C-H, где не более трех из W1, W2, W3, W4, W5 означают N;



10 присоединен к атому C;

R, R1a, R1b, R2a, R2b, R3 каждый независимо означает водород, галоген, такой как F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, такой как CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, такой как CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, CF<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, такой как циклопропил, арил, такой как фенил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, такой как метокси, этокси, пропокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси, такой как O-CF<sub>3</sub>, OH, CN, C(O)OR<sub>v</sub>, S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил), такой как S-CH<sub>3</sub>, S(O)-CH<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, S(O)<sub>s</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил), такой как S-CF<sub>3</sub>, S(O)-CF<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, S(O)<sub>t</sub>-R<sub>w</sub>;

15 S(O)<sub>2</sub>-N(R<sub>x</sub>)(R<sub>y</sub>); S(O)-(R<sub>w</sub>)=N-R<sub>z</sub>; и где R3, если присутствует один или несколько раз, в каждом случае независимо присоединен к атому C; или где R  
20 вместе с R1a или R1b образуют незамещенный или замещенный карбоцикл или незамещенный или замещенный гетероцикл, где предпочтительно такой

- карбоцикл или гетероцикл, если он замещен, независимо замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, такого как F, Cl, Br, I, алкила, такого как CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила, такого как CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, CF<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,  
 5 CH<sub>2</sub>F, CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила, такого как циклопропил, арила, такого как фенил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, такого как метокси, этокси, пропокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси, такого как O-CF<sub>3</sub>, OH, CN, C(O)OR<sub>x</sub>, S(O)<sub>r</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила), такого как S-CH<sub>3</sub>, S(O)-CH<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, S(O)<sub>s</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила), такого как S-CF<sub>3</sub>, S(O)-CF<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>;
- 10 Q выбирают из группы, состоящей из: Q1, Q2, Q3, где:
- Q1 означает незамещенный или замещенный моноциклический, предпочтительно 5- или 6-членный, гетероарил или гетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из N, O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>; где предпочтительно Q1, если он  
 15 замещен, замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, такого как F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, такого как метил, этил, изопропил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, такого как этенил, CH<sub>2</sub>-CH=CH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила, такого как CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкенила, такого как CH=CF-CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси, такого как O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, O-CH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила, такого как циклопропил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила), такого как циклопропилметил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила, замещенного одним или несколькими галогенами, такого как циклопропил, замещенный одним или несколькими F, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила), такого как циклопропил-CF<sub>2</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
 20 алкила), такого как C(O)-метил, гетероциклила, такого как азиридирил, оксетанил, гетероарила, такого как пиридин или пиридин, замещенный одной или несколькими C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкильными или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси группами, такими как CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> или O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, =O, S(O)NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, такого как S(O)NH-CF<sub>3</sub>;
- 25 Q2 означает незамещенный или замещенный конденсированный бициклический, предпочтительно 9- или 10-членный, гетероарил или гетероциклил, содержащий один, два, три, четыре или пять гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из N, O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>; где предпочтительно Q2, если он замещен, замещен одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью

- заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, такого как F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, такого как метил, этил, изопропил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, такого как этенил, CH<sub>2</sub>-CH=CH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила, такого как CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкенила, такого как CH=CF-CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси, такого как O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, O-CH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила, такого как циклопропил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила), такого как циклопропилметил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила, замещенного одним или несколькими галогенами, такого как циклопропил, замещенный одним или несколькими F, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила), такого как циклопропил-CF<sub>2</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила), такого как C(O)-метил, гетероциклила, такого как азиридирил, оксетанил, S(O)<sub>r</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила), такого как S-метил; S(O)-метил, S(O)<sub>2</sub>-метил; S(O)<sub>s</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила), такого как S-CF<sub>3</sub>, S(O)-CF<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, =O, S(O)NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, такого как S(O)NH-CF<sub>3</sub>;
- 15 Q3 означает незамещенный или замещенный конденсированный трициклический, предпочтительно 12- или 13-членный, гетероарил или гетероциклил, содержащий один, два, три, четыре, пять, шесть или семь гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из N, O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>; где предпочтительно Q3, если он замещен, замещен одним, 20 двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью или восемью заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, такого как F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, такого как метил, этил, изопропил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, такого как этенил, CH<sub>2</sub>-CH=CH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила, такого как CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкенила, такого как 25 CH=CF-CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси, такого как O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, O-CH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила, такого как циклопропил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила), такого как циклопропилметил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила, замещенного одним или несколькими галогенами, такого как циклопропил, замещенный одним или несколькими F, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила), такого как 30 циклопропил-CF<sub>2</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила), такого как C(O)-метил, гетероциклила, такого как азиридирил, оксетанил, S(O)<sub>r</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила), такого как S-метил; S(O)-метил, S(O)<sub>2</sub>-метил; S(O)<sub>s</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила), такого как S-CF<sub>3</sub>, S(O)-CF<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, =O, S(O)NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, такого как S(O)NH-CF<sub>3</sub>;

$R_v, R_w, R_x, R_y, R_z$  в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, такого как F, Cl, Br, I,  $C_1$ - $C_6$ -алкила, такого как метил, этил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила, такого как  $CF_3$ ;

$n$  означает 0, 1, 2, 3, 4;

5  $g, s, t$  в каждом случае независимо означают 0, 1 или 2;

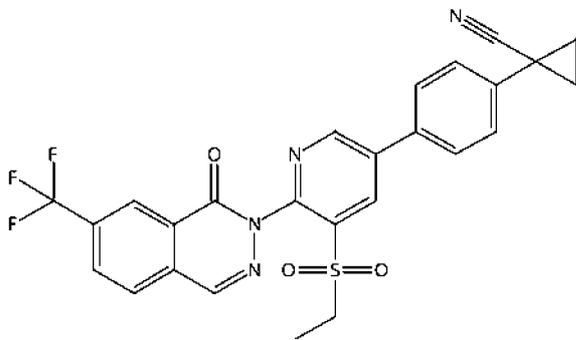
пунктирная связь (  $\cdots$  ) означает одинарную или двойную связь;

или его фармацевтически приемлемой соли;

при условии, что следующие соединения исключены из объема соединения

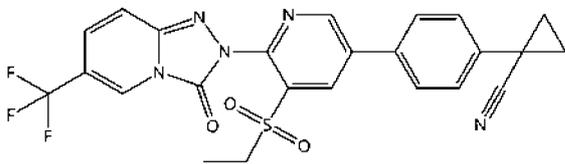
формулы (I):

10 (A):



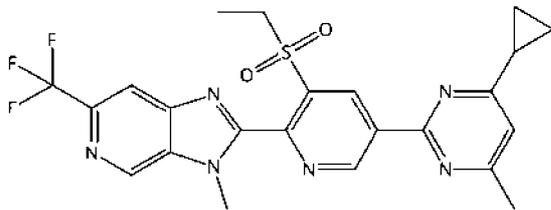
;

(B):



;

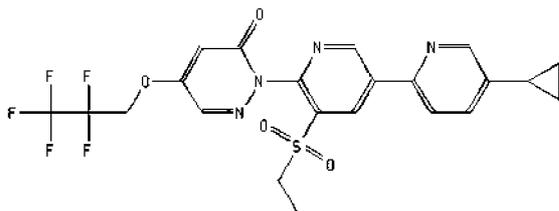
(C):



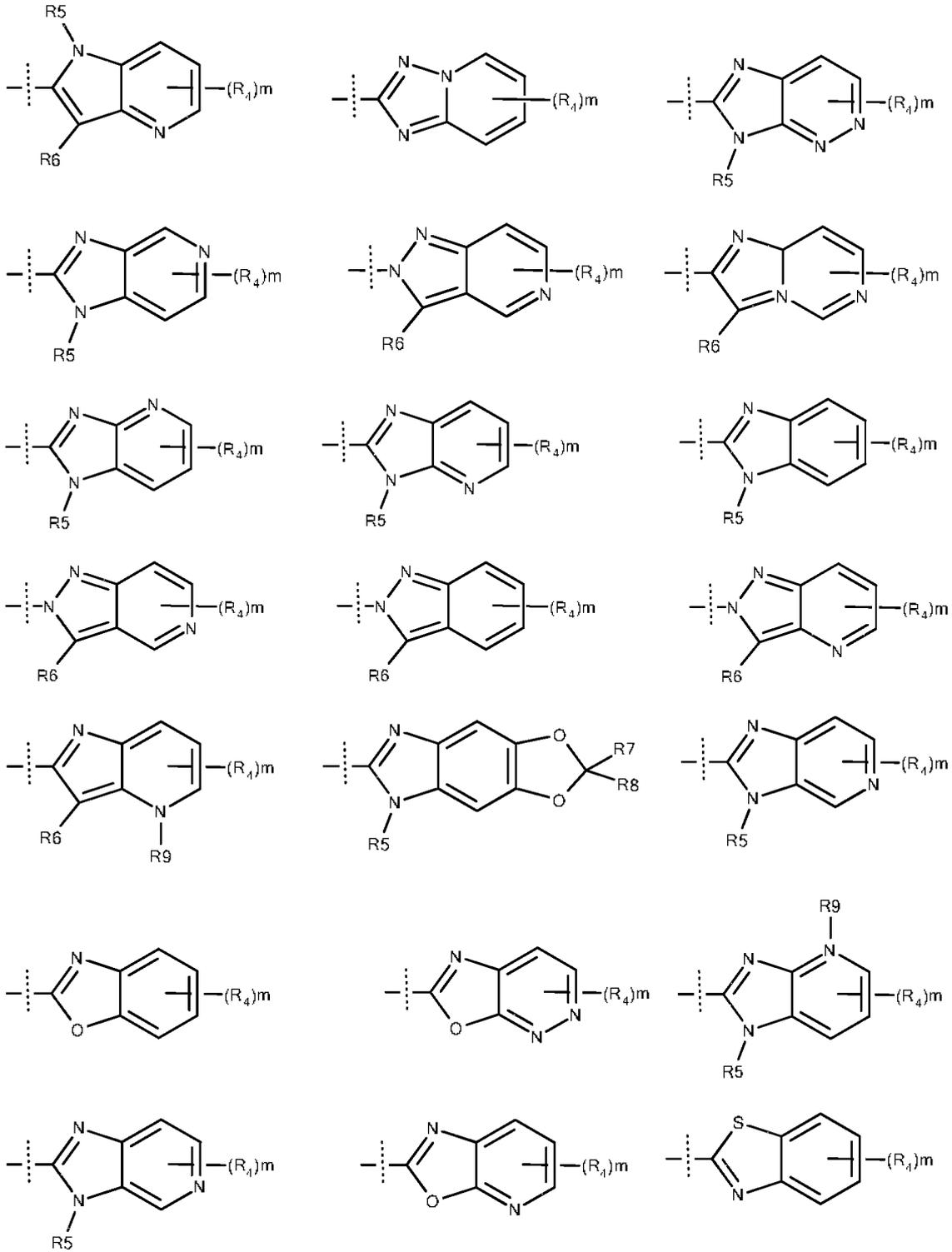
;

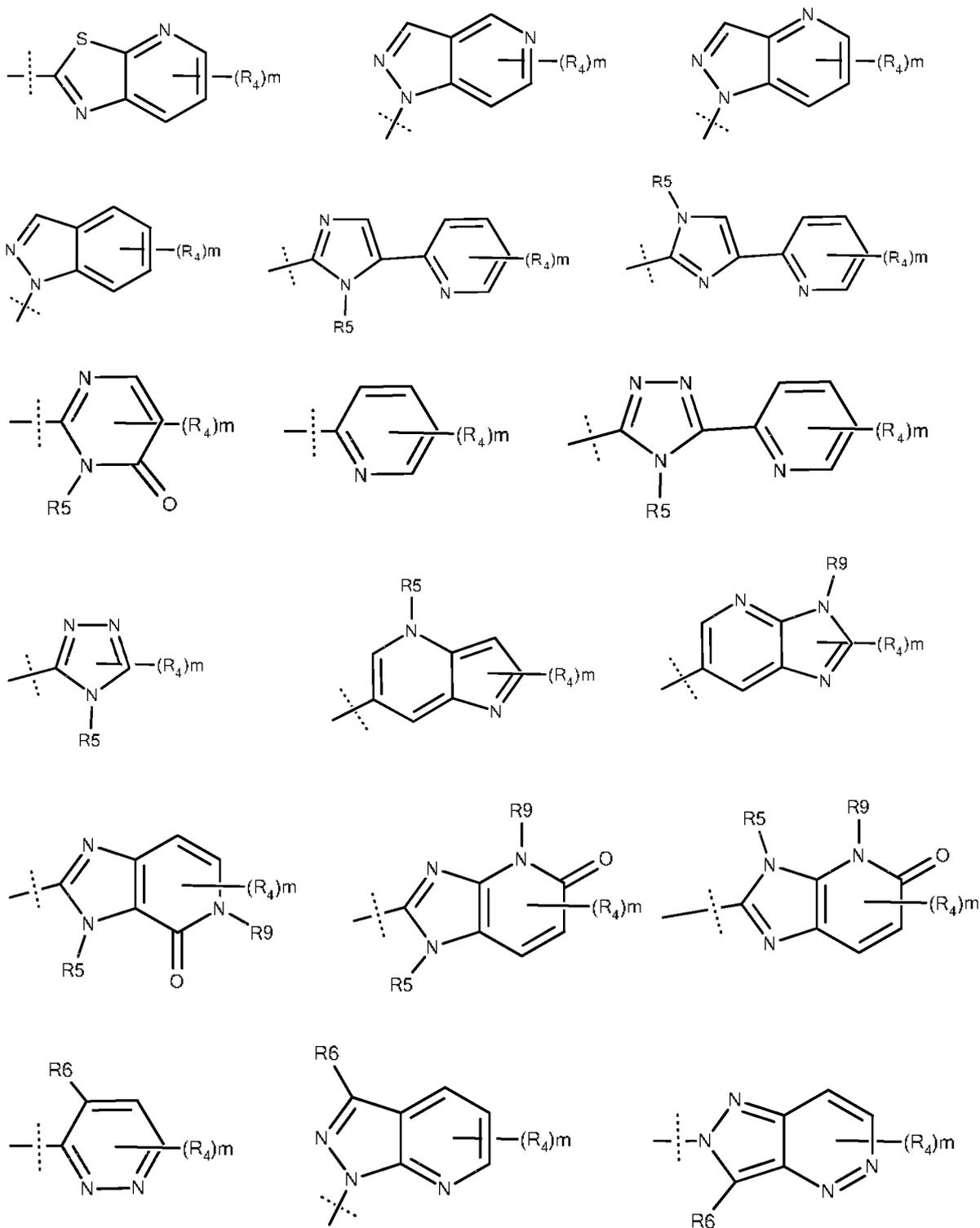
15

(D):



**[0020]** Настоящее изобретение также касается соединения формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, где Q1, Q2, Q3 независимо выбраны из группы, состоящей из:





где:

R4 означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, такой как CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкенил, такой как CH=CF-CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси, такой как O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, O-CH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, S(O)<sub>p</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил), такой как S-метил, S(O)-метил; S(O)<sub>2</sub>-метил, S(O)<sub>q</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил), такой как S-CF<sub>3</sub>, S(O)-CF<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, =O, где R4, если

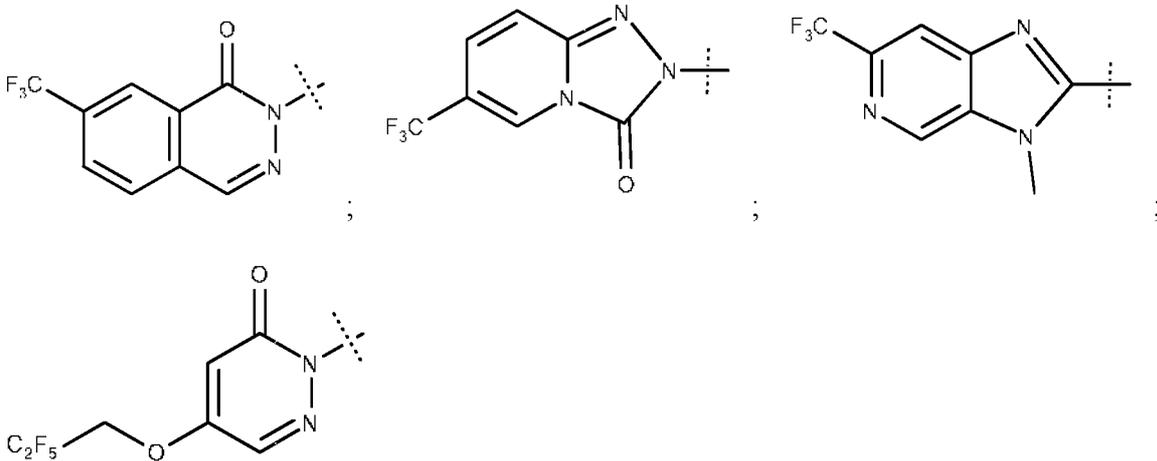
присутствует один или несколько раз, в каждом случае независимо присоединен к атому С;

R5, R9 каждый независимо означает водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, такой как метил, этил, изопропил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, такой как этенил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, такой как CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, такой как циклопропил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкилалкил, такой как циклопропилметил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, замещенный одним или несколькими галогеналкилами, такой как циклопропил, замещенный одним или несколькими CF<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, замещенный одним или несколькими галогенами, такой как циклопропил, замещенный одним или несколькими F, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил), такой как C(O)-метил, гетероциклил, такой как азиридирил, оксетанил, S(O)<sub>p</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил), такой как S-метил, S(O)-метил; S(O)<sub>2</sub>-метил; S(O)<sub>q</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил), такой как S-CF<sub>3</sub>, S(O)-CF<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>; R6, R7, R8 каждый независимо означает водород, галоген, такой как F, Cl, Br, I; m означает 0, 1 или 2;

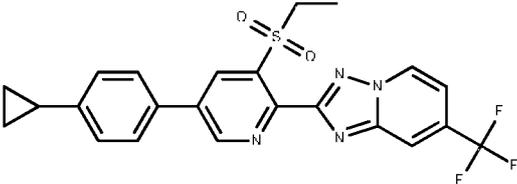
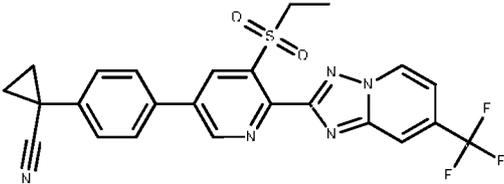
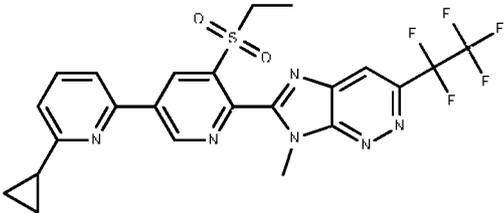
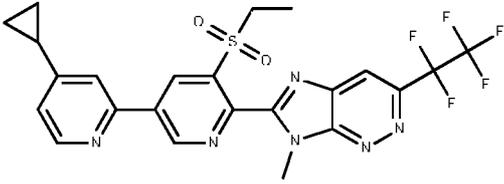
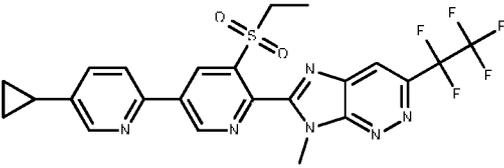
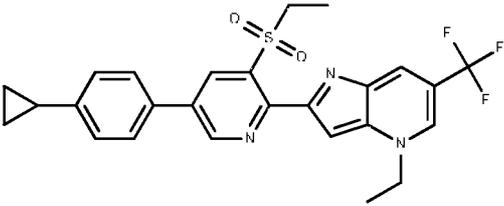
p, q в каждом случае независимо означают 0, 1 или 2;

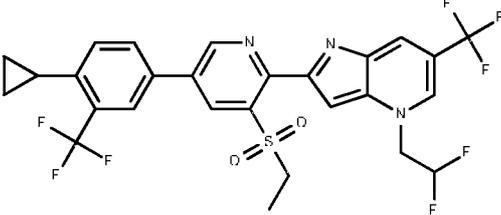
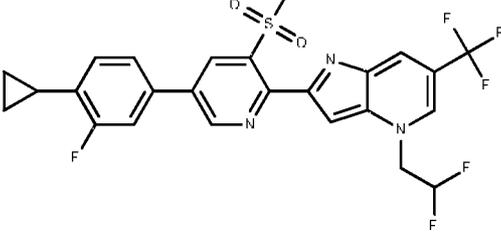
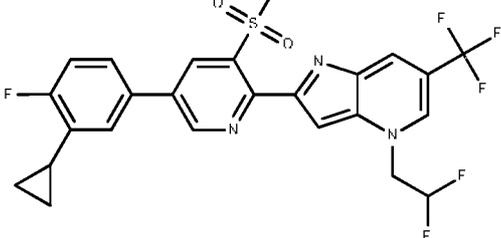
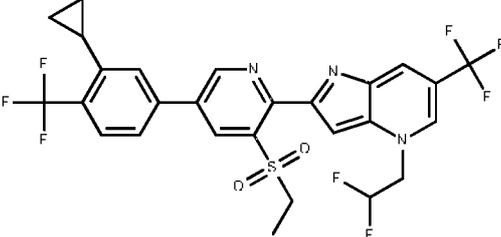
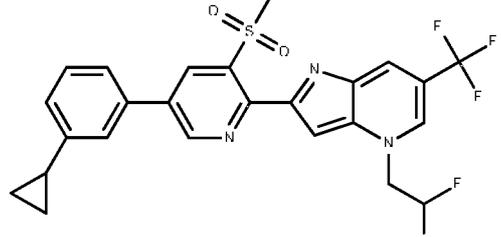
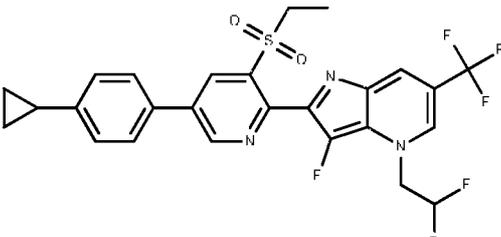
или его фармацевтически приемлемой соли.

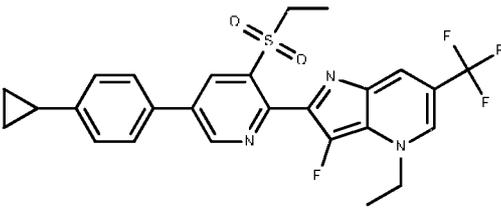
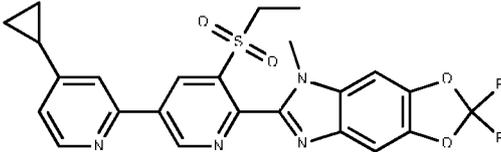
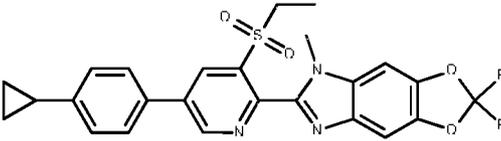
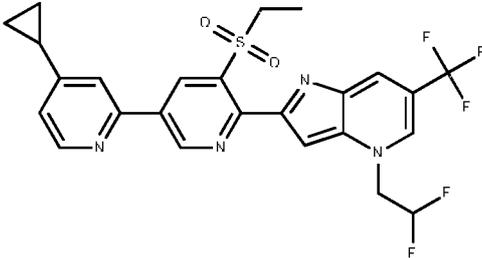
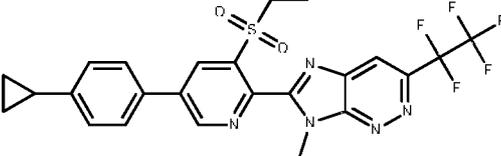
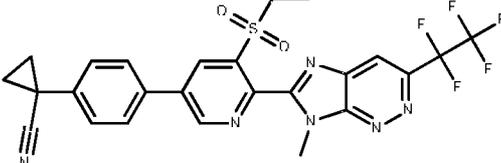
**[0021]** Настоящее изобретение касается соединения формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, где следующие радикалы Q исключены из объема соединения формулы (I):

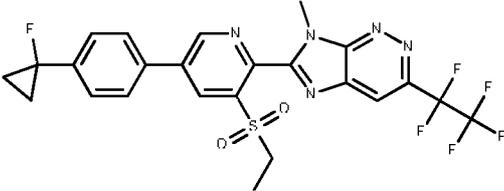
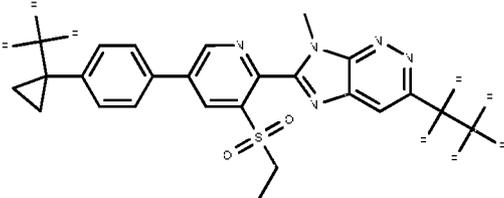
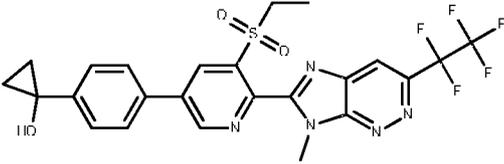
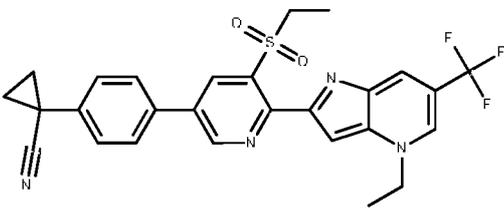
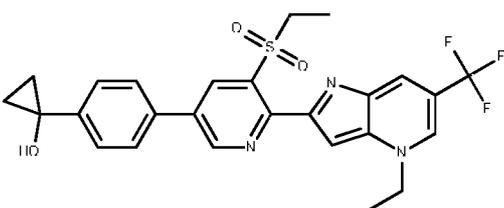
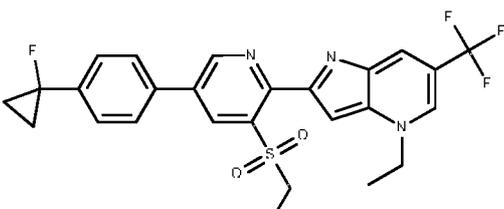


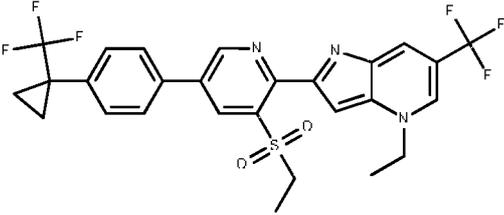
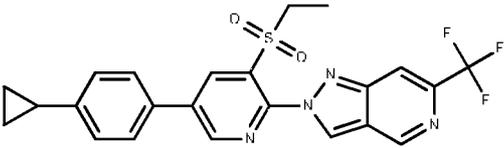
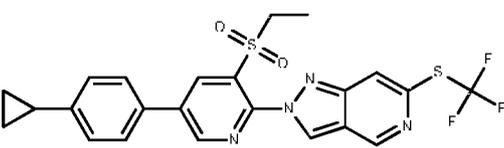
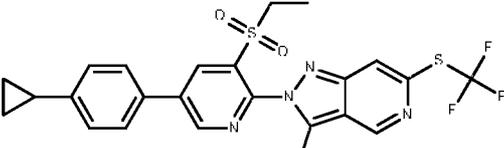
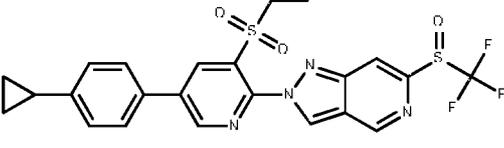
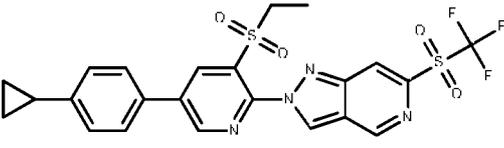
**[0022]** Настоящее изобретение дополнительно касается соединения формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, где соединение выбирают из группы, состоящей из:

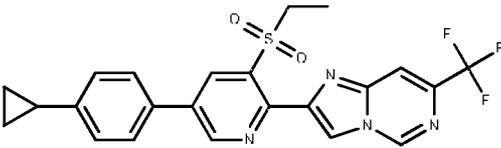
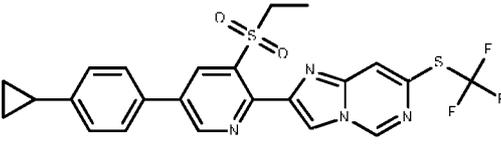
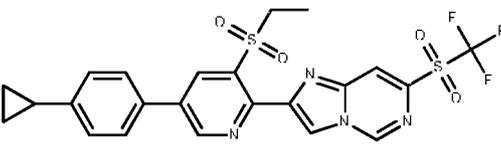
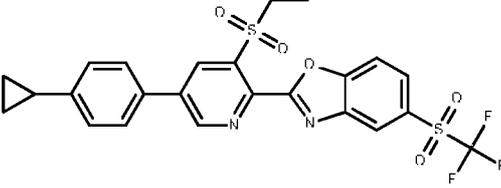
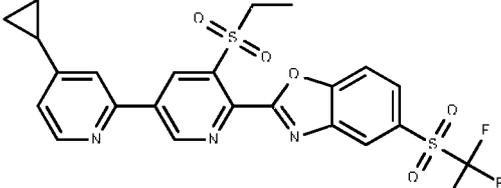
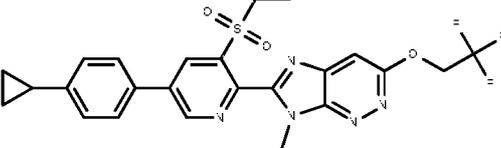
1	
2	
3	
4	
5	
6	

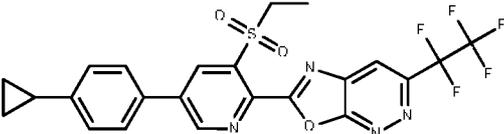
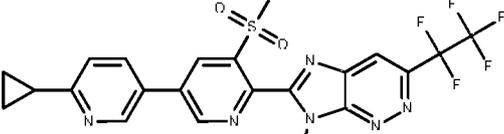
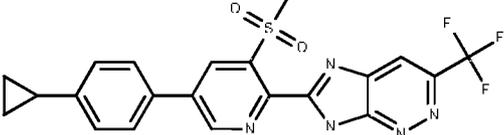
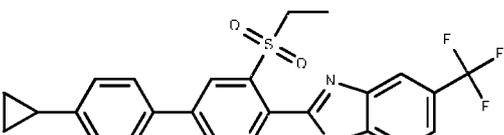
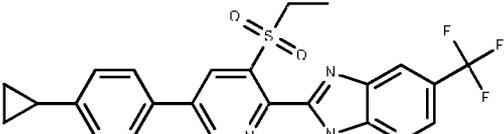
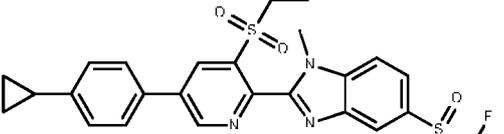
7	
8	
9	
10	
11	
12	

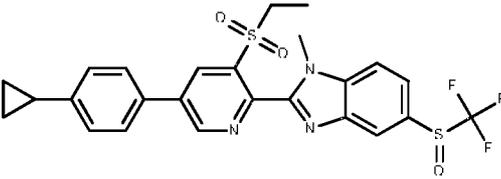
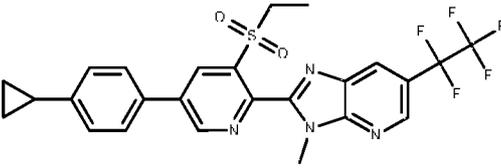
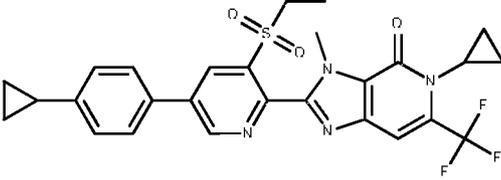
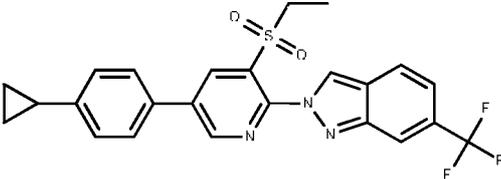
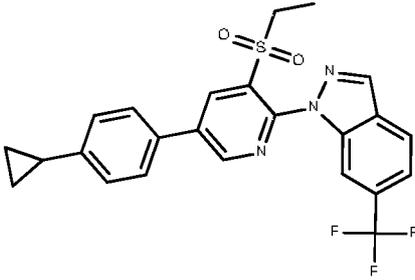
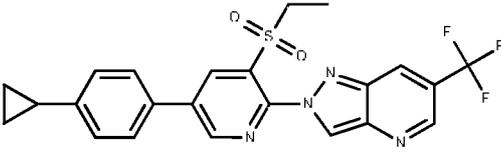
13	
14	
15	
16	
17	
18	

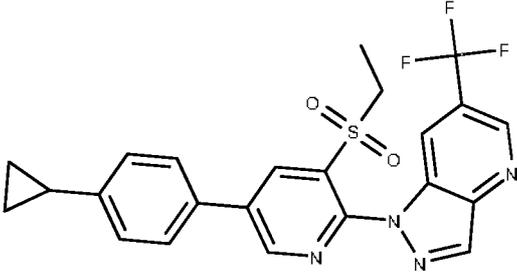
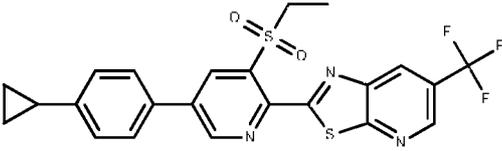
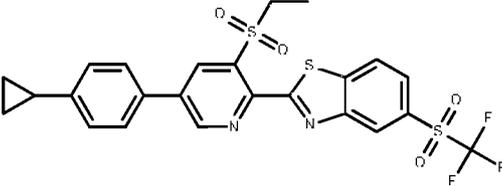
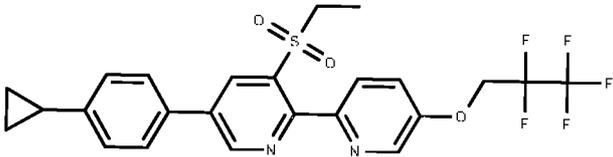
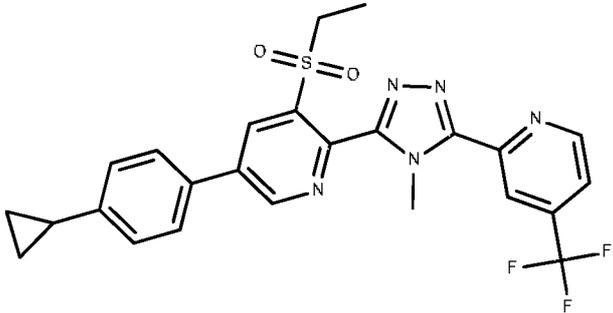
19	
20	
21	
22	
23	
24	

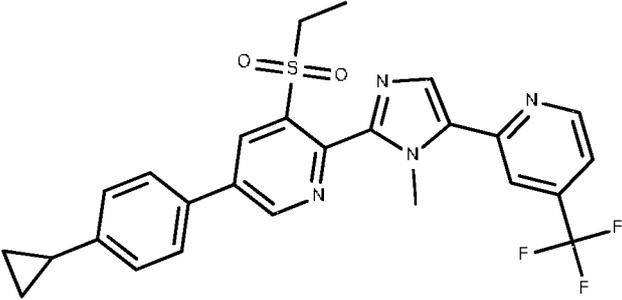
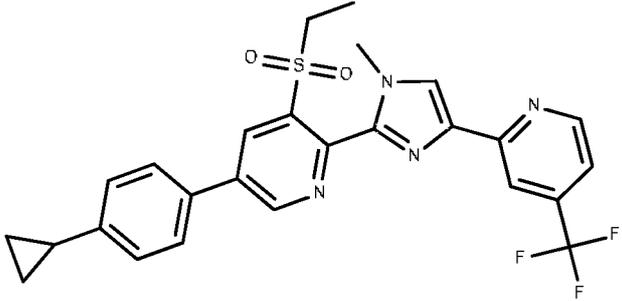
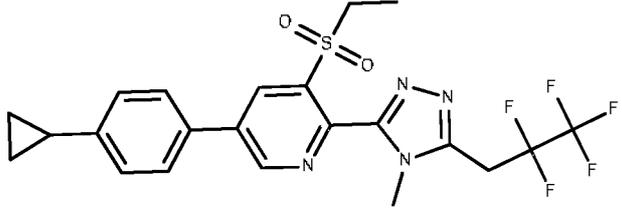
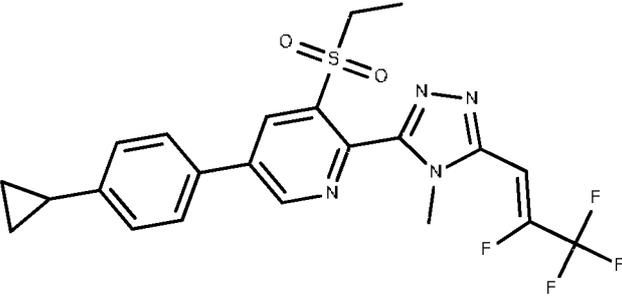
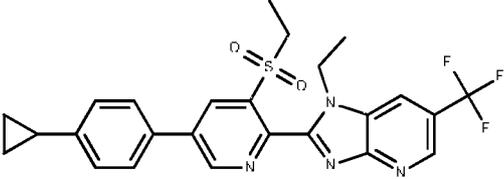
25	
26	
27	
28	
29	
30	

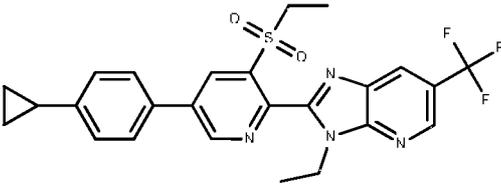
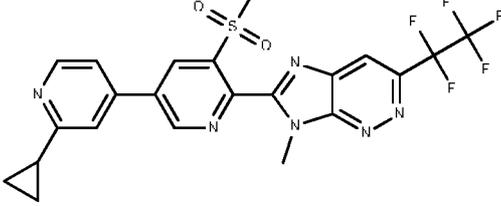
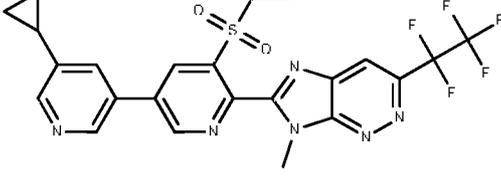
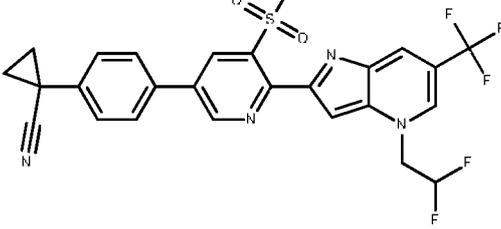
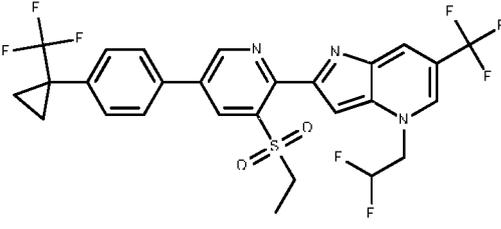
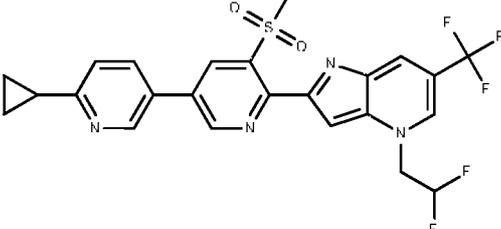
31	
32	
33	
34	
35	
36	

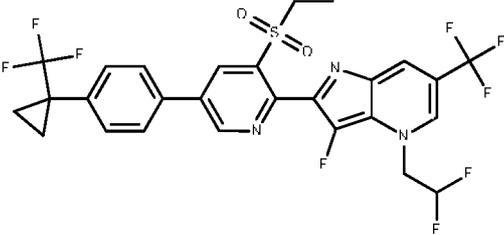
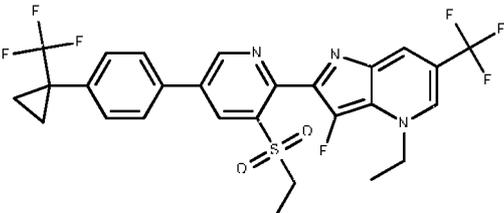
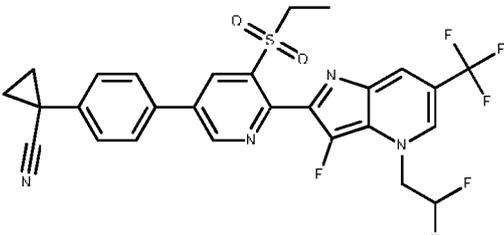
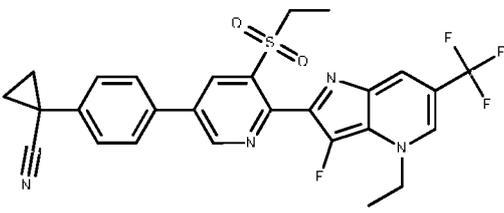
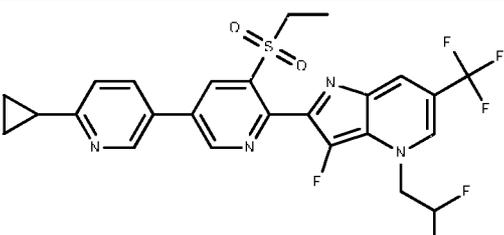
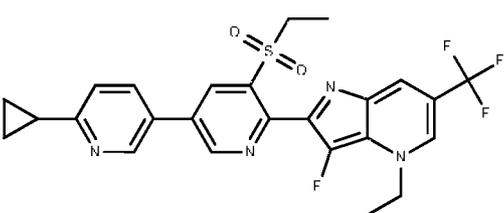
37	 <chem>CC(=O)S(=O)(=O)c1cc(C2=CN(C)C=C2C(F)(F)F)nc1-c3ccc(C4CC4)cc3</chem>
38	 <chem>CC(=O)S(=O)(=O)c1cc(C2=CN(C)C=C2C(F)(F)F)nc1-c3cc(C4CC4)nc3</chem>
39	 <chem>CC(=O)S(=O)(=O)c1cc(C2=CN(C)C=C2C(F)(F)F)nc1-c3ccc(C4CC4)cc3</chem>
40	 <chem>CC(=O)S(=O)(=O)c1cc(C2=CN(C)C=C2C(F)(F)F)nc1-c3cc(C4CC4)nc3</chem>
41	 <chem>CC(=O)S(=O)(=O)c1cc(C2=CN(C)C=C2C(F)(F)F)nc1-c3cc(C4CC4)nc3</chem>
42	 <chem>CC(=O)S(=O)(=O)c1cc(C2=CN(C)C=C2C(F)(F)F)nc1-c3cc(C4CC4)nc3S(=O)(=O)C(F)(F)F</chem>

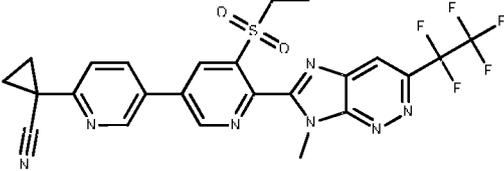
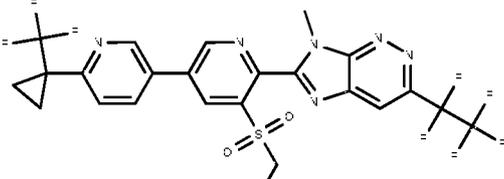
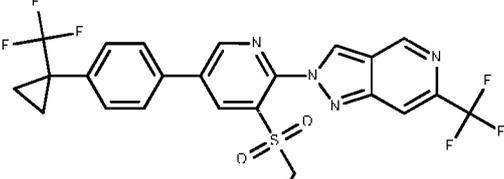
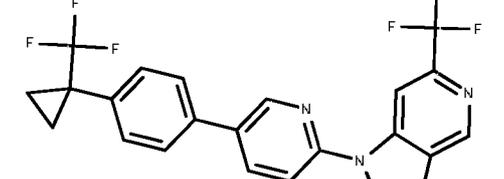
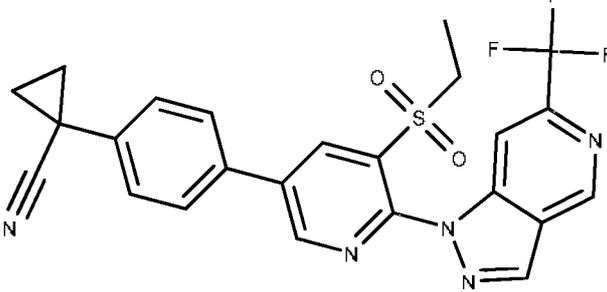
43	
44	
45	
46	
47	
48	

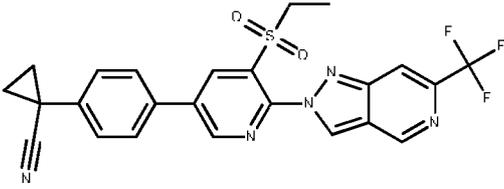
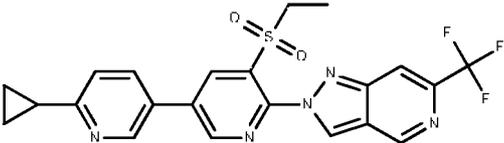
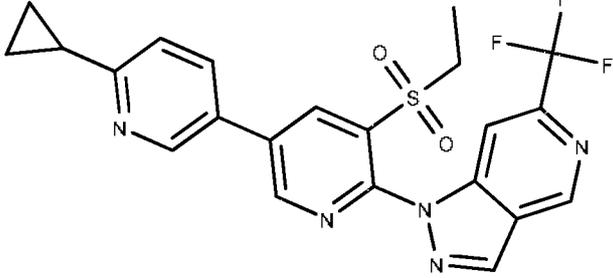
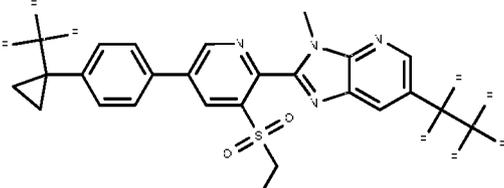
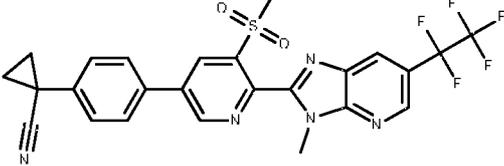
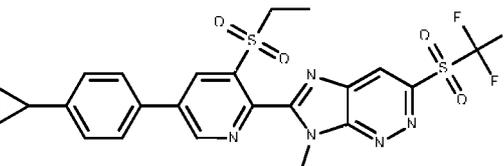
49	
50	
51	
52	
53	

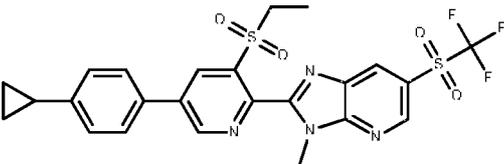
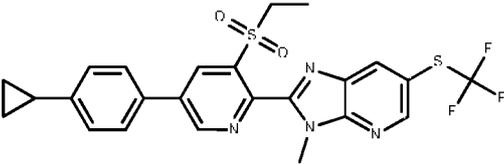
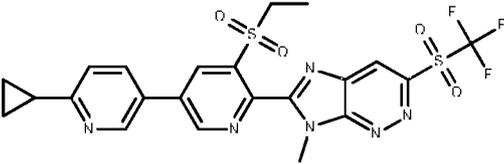
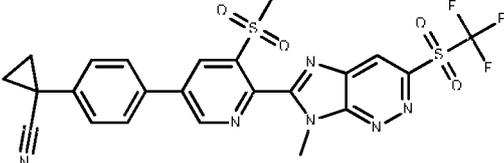
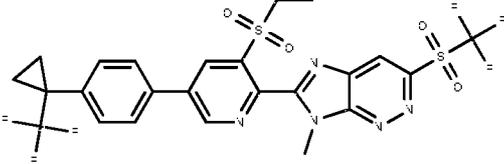
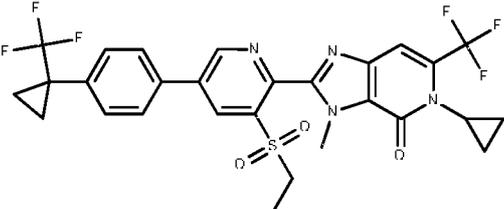
54	
55	
56	
57	
58	

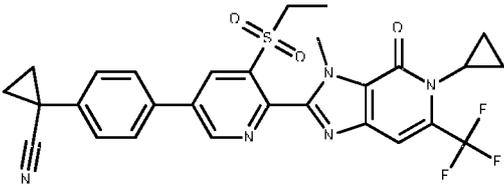
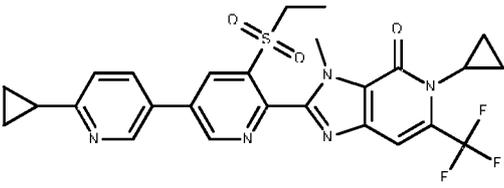
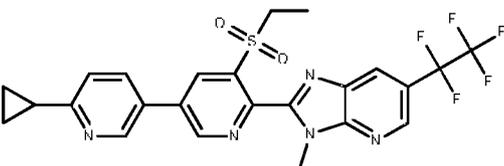
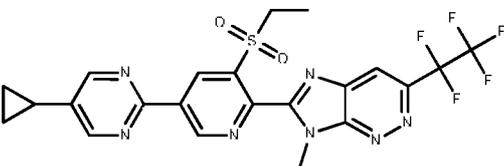
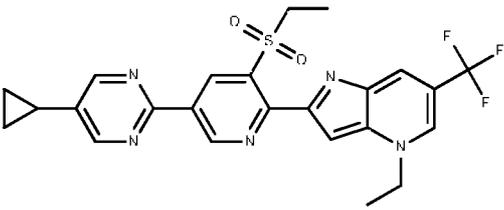
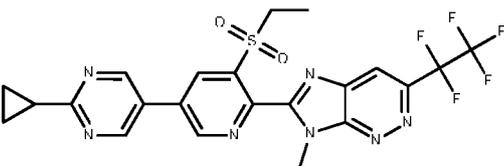
59	
60	
61	
62	
63	
64	

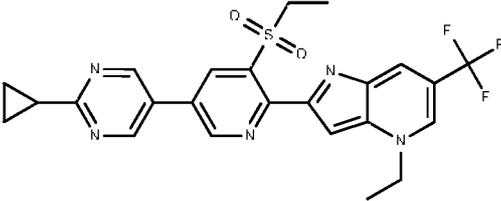
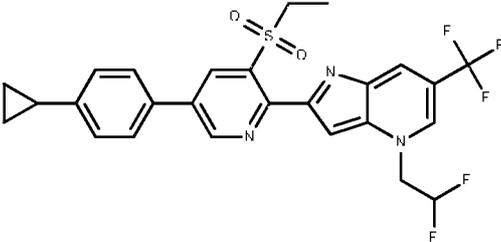
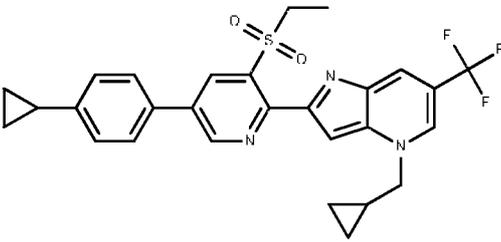
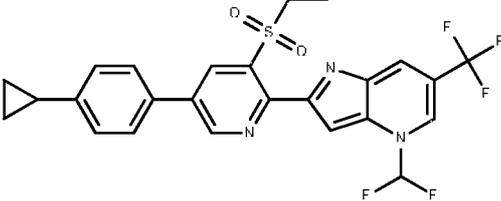
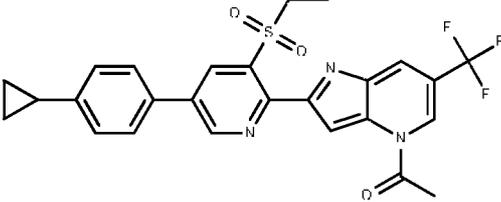
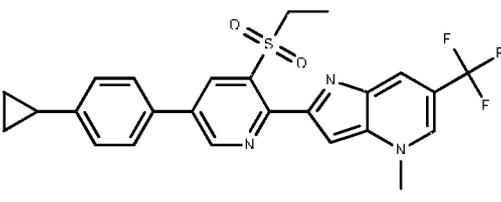
65	
66	
67	
68	
69	
70	

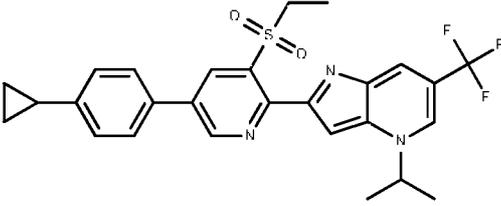
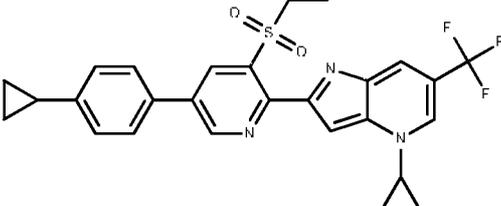
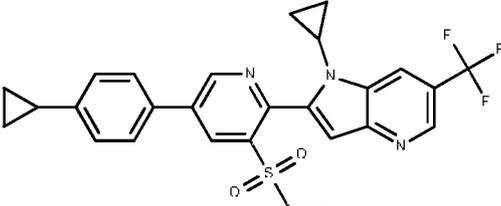
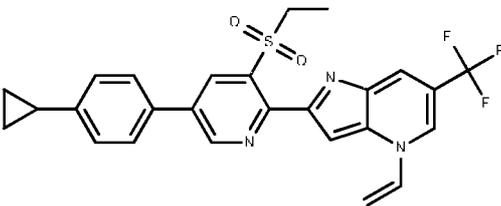
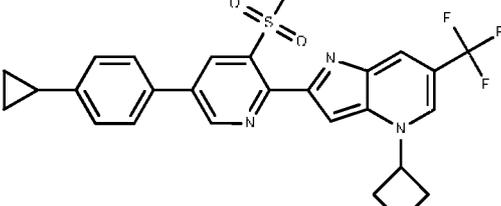
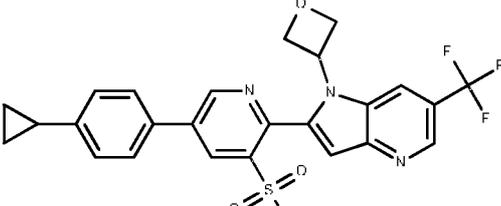
71	
72	
73	
74	
75	

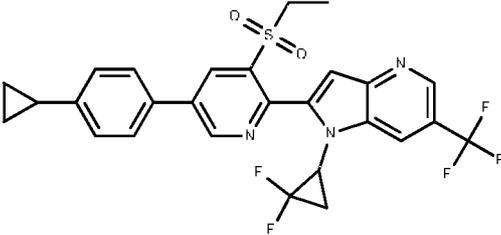
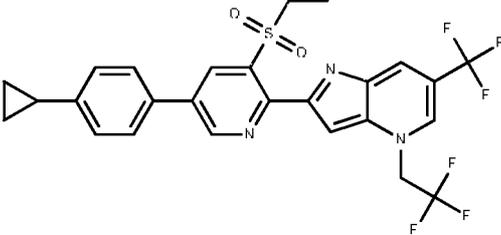
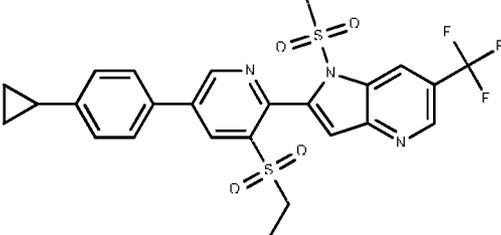
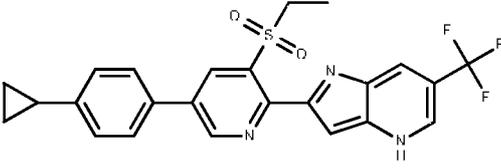
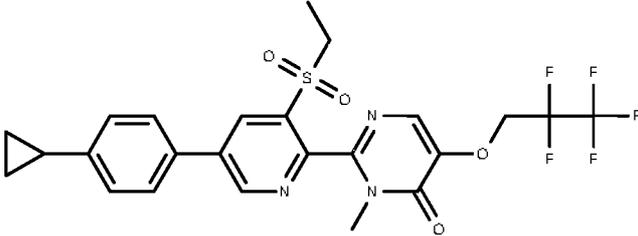
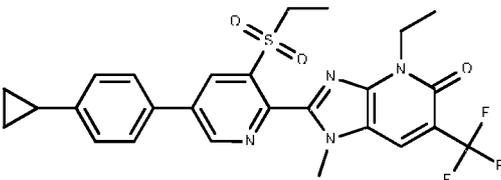
76	
77	
78	
79	
80	
81	

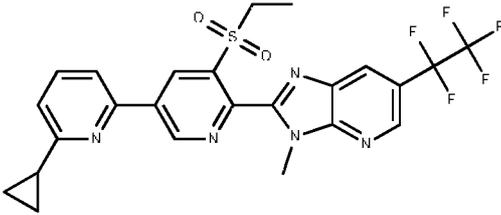
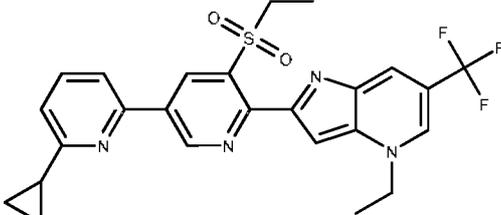
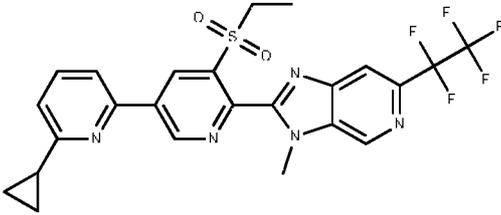
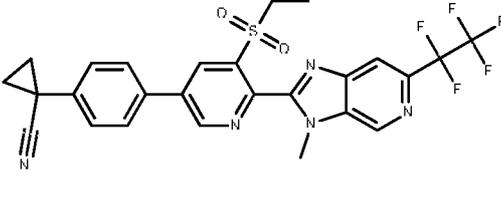
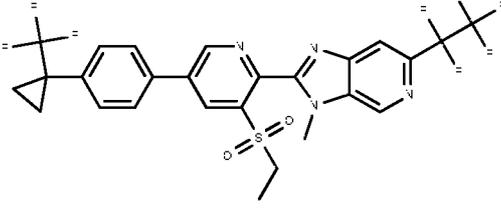
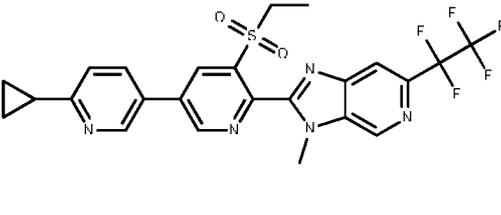
82	 <chem>CC(=O)S(=O)(=O)c1ccc(cc1)C2=CN=C(C3=NC=CC=C3C4=NC(=O)N(C)C=C4)C2=CN=C(C5=CC=C(C6(F)(F)F)S(=O)(=O)N6)C5</chem>
83	 <chem>CC(=O)S(=O)(=O)c1ccc(cc1)C2=CN=C(C3=NC=CC=C3C4=NC(=O)N(C)C=C4)C2=CN=C(C5=CC=C(C6(F)(F)F)S(=O)(=O)N6)C5</chem>
84	 <chem>CC(=O)S(=O)(=O)c1ccc(cc1)C2=CN=C(C3=NC=CC=C3C4=NC(=O)N(C)C=C4)C2=CN=C(C5=CC=C(C6(F)(F)F)S(=O)(=O)N6)C5</chem>
85	 <chem>CC(=O)S(=O)(=O)c1ccc(cc1)C2=CN=C(C3=NC=CC=C3C4=NC(=O)N(C)C=C4)C2=CN=C(C5=CC=C(C6(F)(F)F)S(=O)(=O)N6)C5</chem>
86	 <chem>CC(=O)S(=O)(=O)c1ccc(cc1)C2=CN=C(C3=NC=CC=C3C4=NC(=O)N(C)C=C4)C2=CN=C(C5=CC=C(C6(F)(F)F)S(=O)(=O)N6)C5</chem>
87	 <chem>CC(=O)S(=O)(=O)c1ccc(cc1)C2=CN=C(C3=NC=CC=C3C4=NC(=O)N(C)C=C4)C2=CN=C(C5=CC=C(C6(F)(F)F)S(=O)(=O)N6)C5</chem>

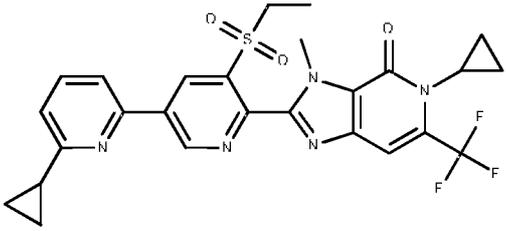
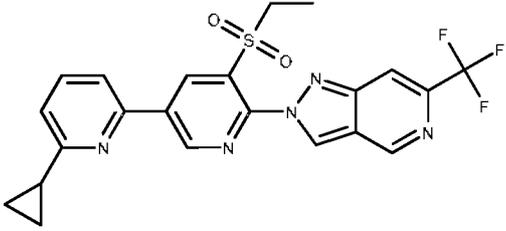
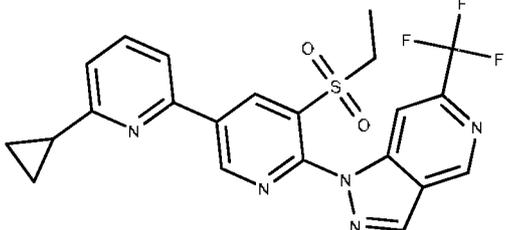
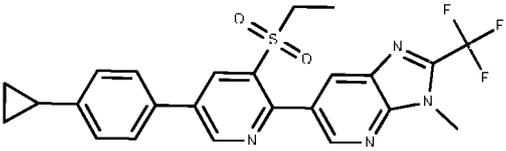
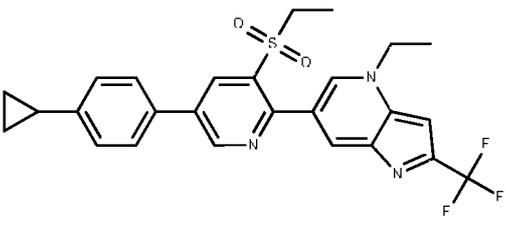
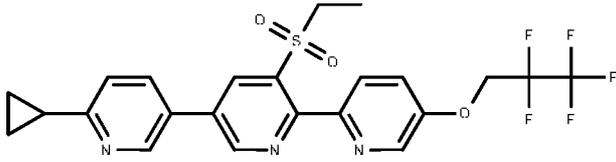
88	
89	
90	
91	
92	
93	

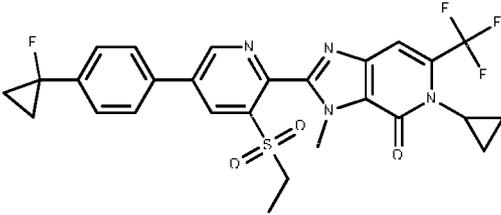
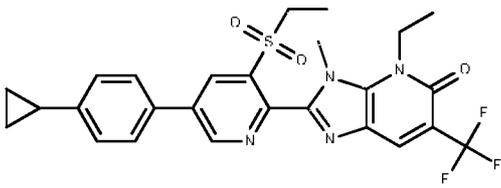
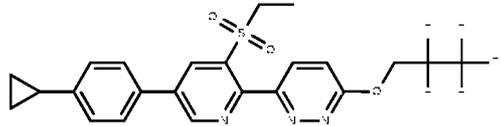
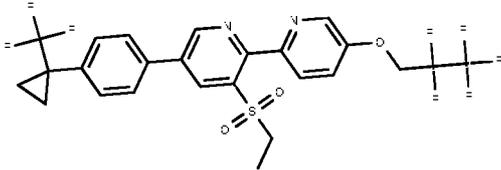
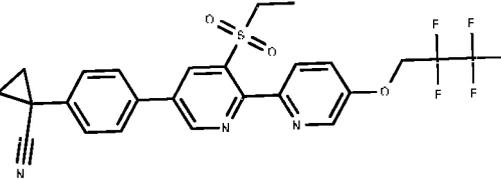
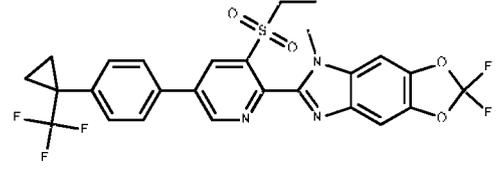
94	
95	
96	
97	
98	
99	

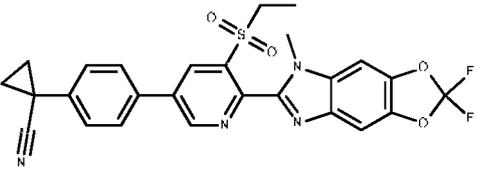
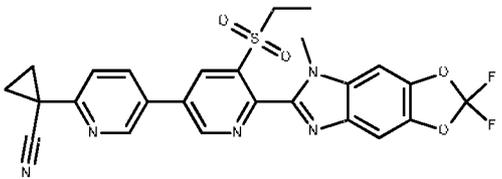
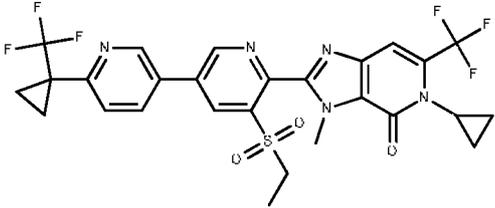
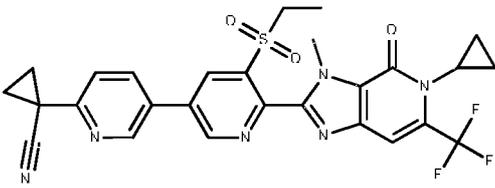
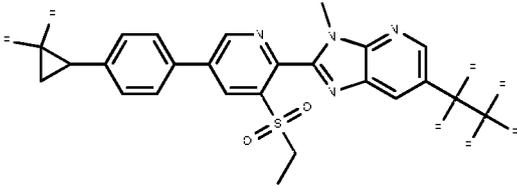
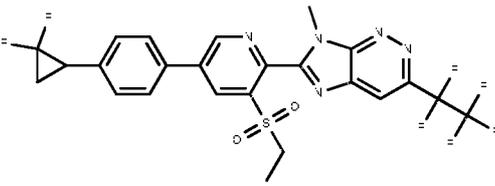
100	
101	
102	
103	
104	
105	

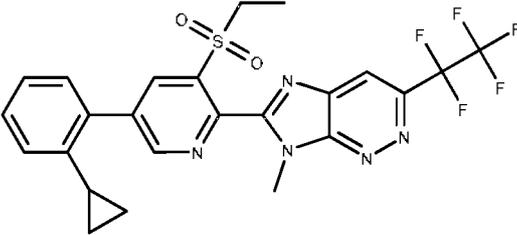
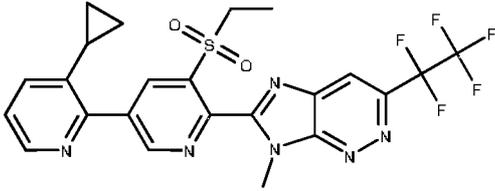
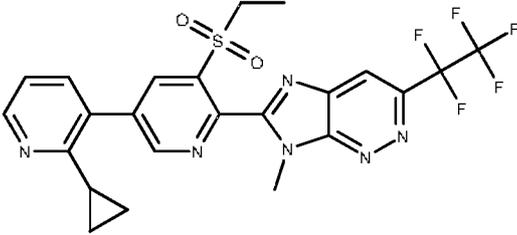
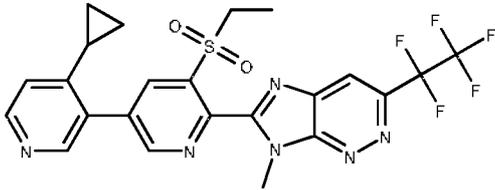
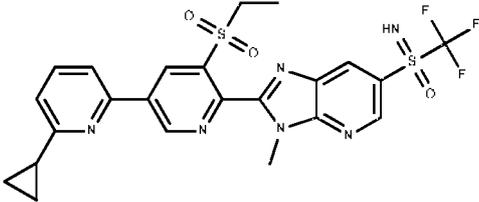
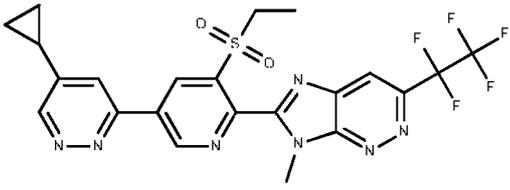
106	
107	
108	
109	
110	
111	

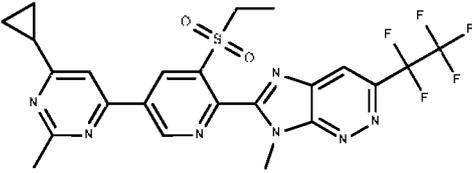
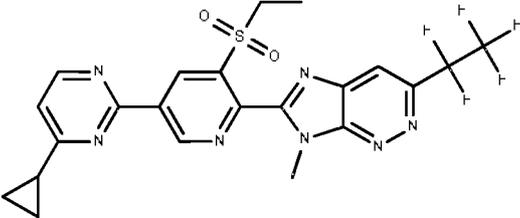
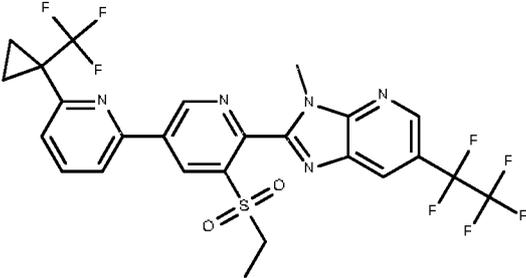
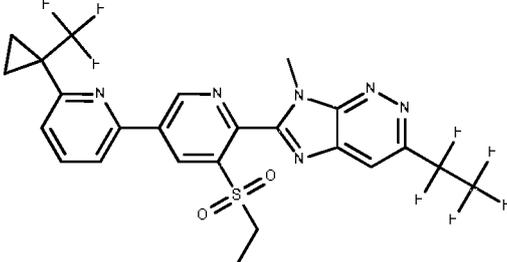
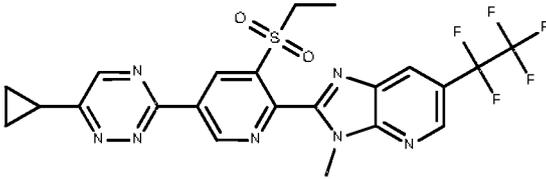
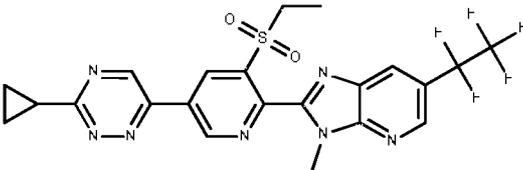
112	
113	
114	
115	
116	
117	

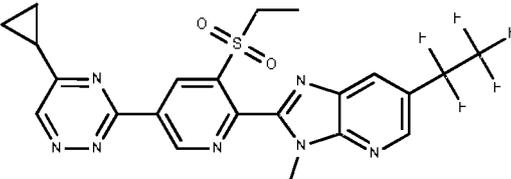
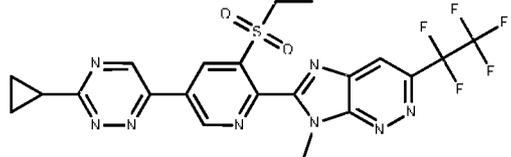
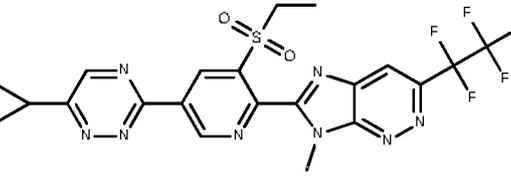
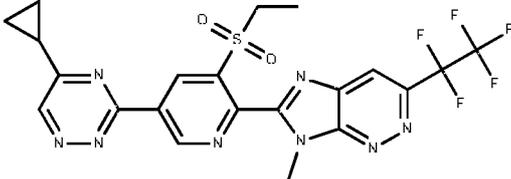
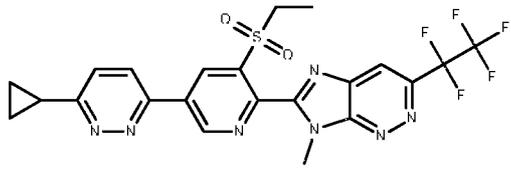
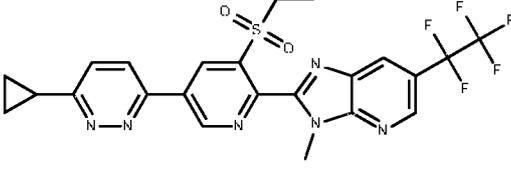
118	
119	
120	
121	
122	
123	

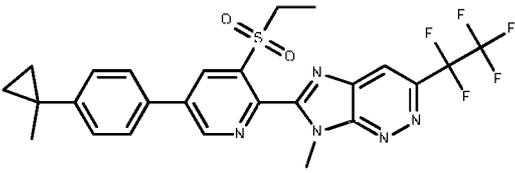
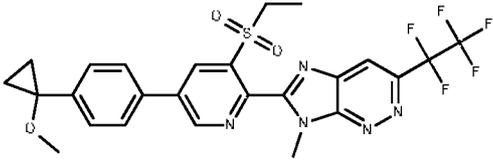
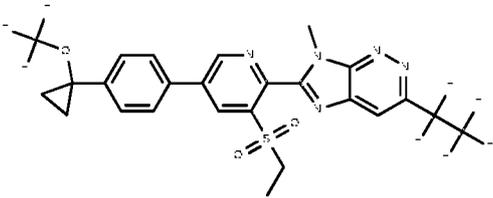
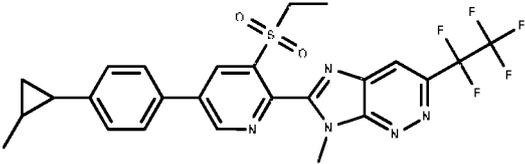
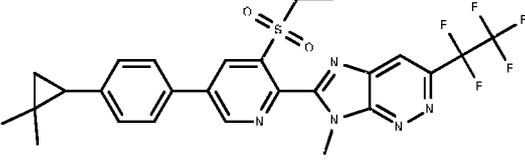
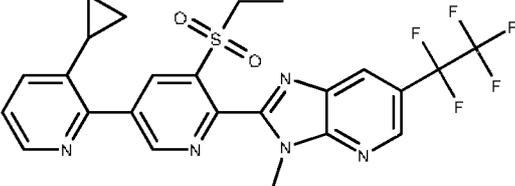
124	
125	
126	
127	
128	
129	

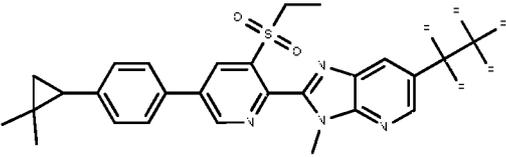
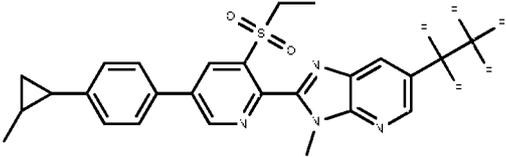
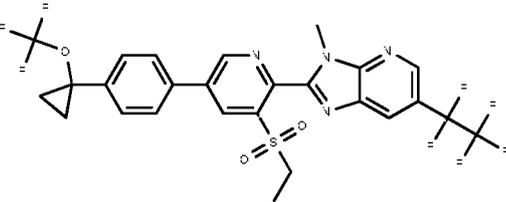
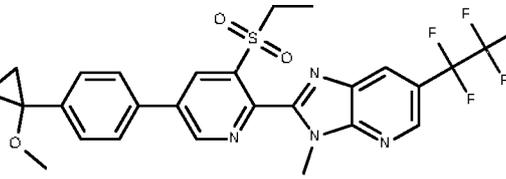
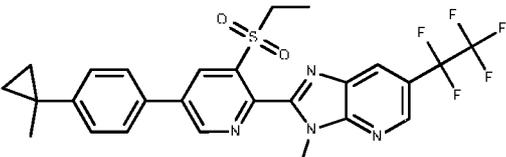
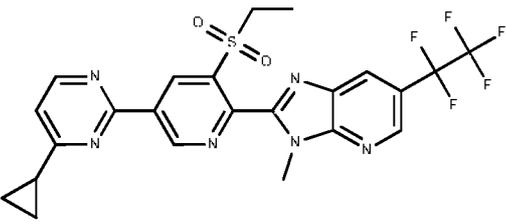
130	
131	
132	
133	
134	
135	

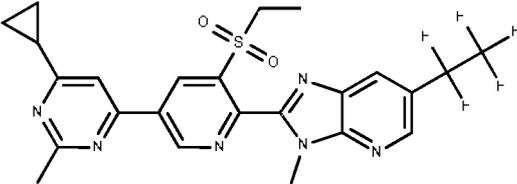
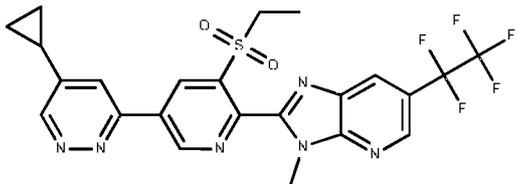
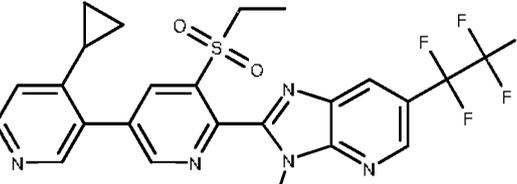
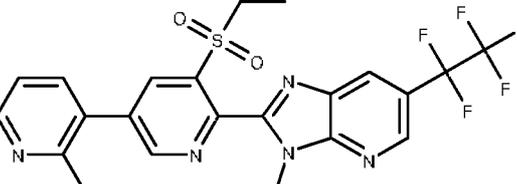
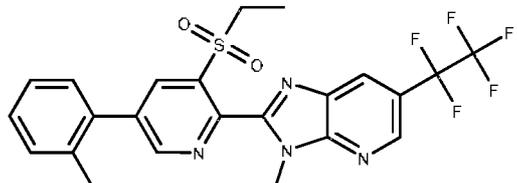
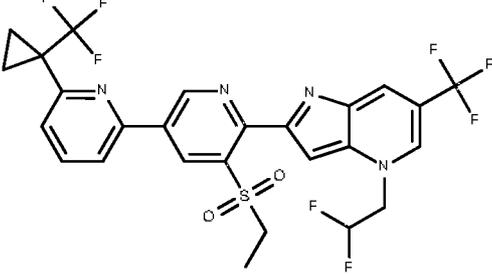
136	 <chem>CC(=O)S(=O)(=O)c1ccc2nc3c(ncn3C)c(C(F)(F)F)c2c1-c1ccc(C2CC2)n1</chem>
137	 <chem>CC(=O)S(=O)(=O)c1ccc2nc3c(ncn3C)c(C(F)(F)F)c2c1-c1ccn(C2CC2)c1</chem>
138	 <chem>CC(=O)S(=O)(=O)c1ccc2nc3c(ncn3C)c(C(F)(F)F)c2c1-c1ccn(C2CC2)c1</chem>
139	 <chem>CC(=O)S(=O)(=O)c1ccc2nc3c(ncn3C)c(C(F)(F)F)c2c1-c1cc(C2CC2)cn1</chem>
140	 <chem>CC(=O)S(=O)(=O)c1ccc2nc3c(ncn3C)c(C(F)(F)F)c2c1-c1cc(C2CC2)cn1NS(=O)(=O)C(F)(F)F</chem>
141	 <chem>CC(=O)S(=O)(=O)c1ccc2nc3c(ncn3C)c(C(F)(F)F)c2c1-c1cc(C2CC2)nn1</chem>

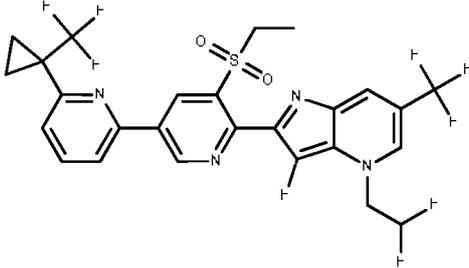
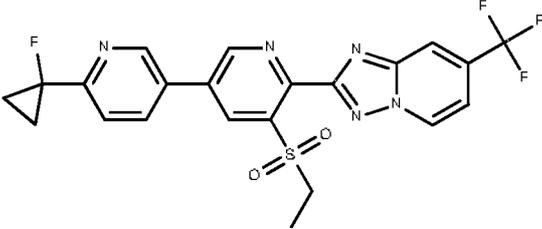
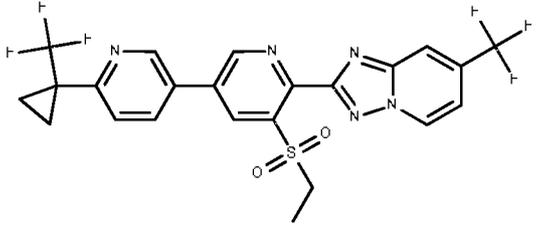
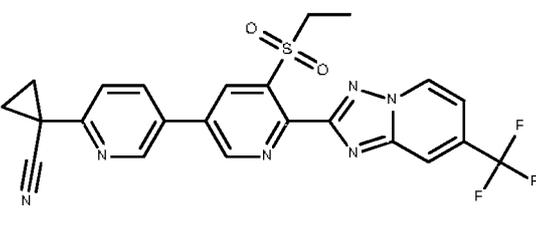
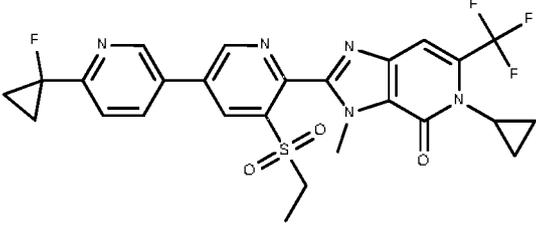
142	
143	
144	
145	
146	
147	

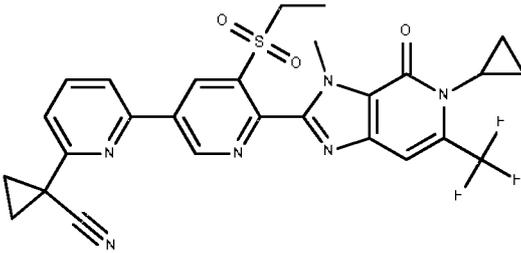
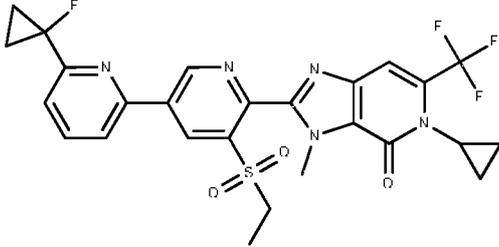
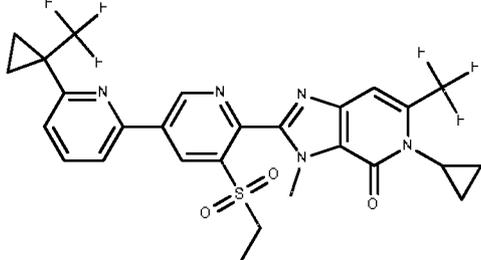
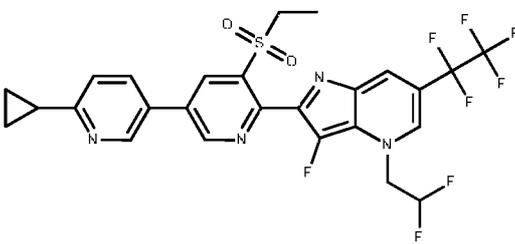
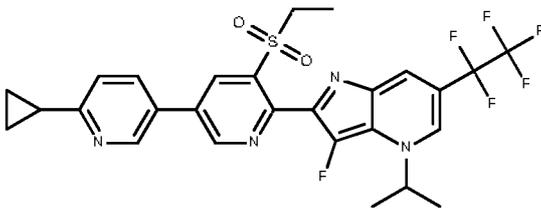
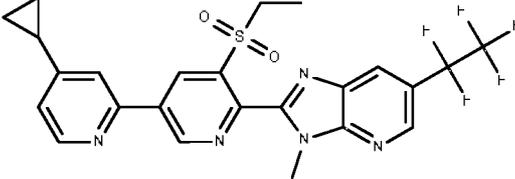
148	
149	
150	
151	
152	
153	

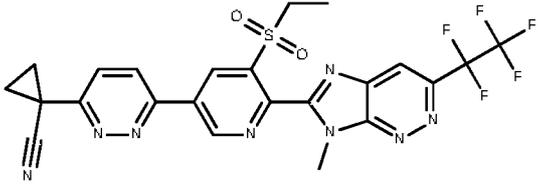
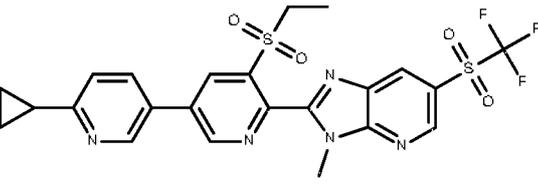
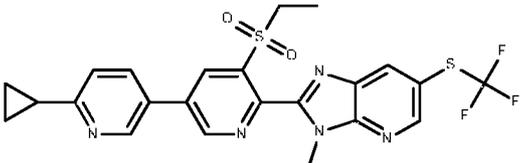
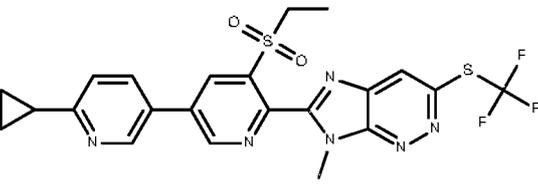
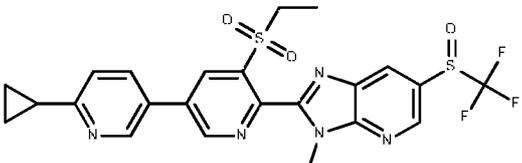
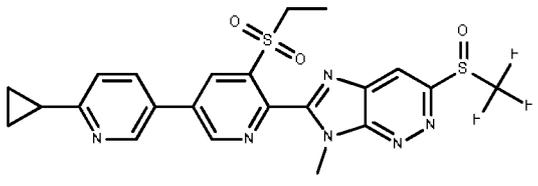
154	
155	
156	
157	
158	
159	

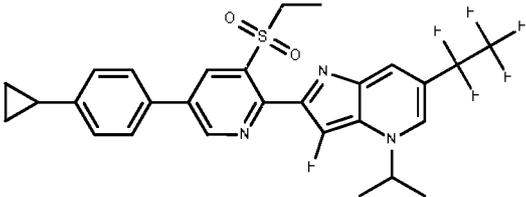
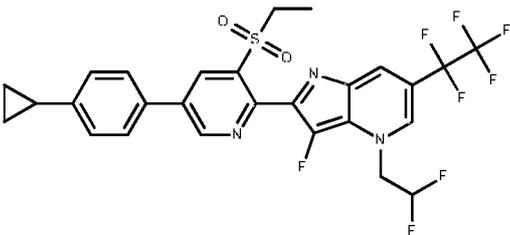
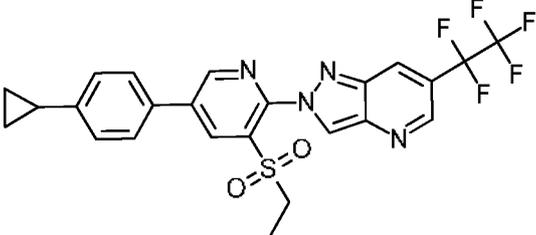
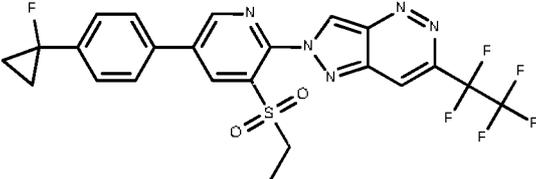
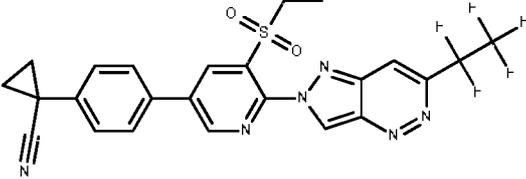
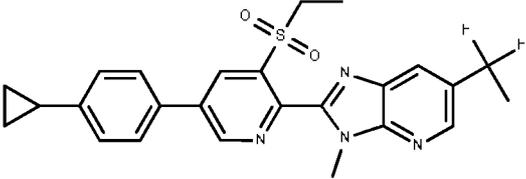
160	
161	
162	
163	
164	
165	

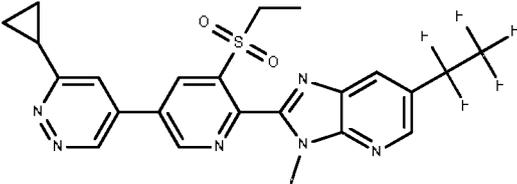
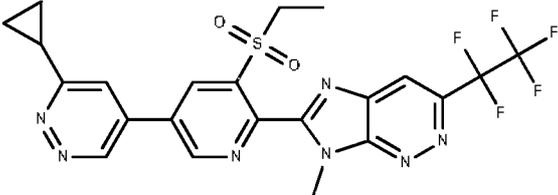
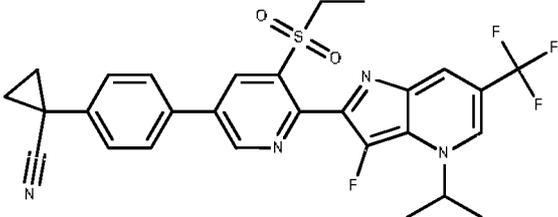
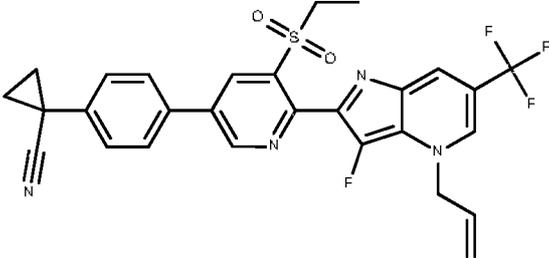
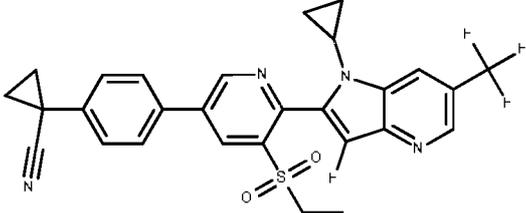
166	
167	
168	
169	
170	
171	

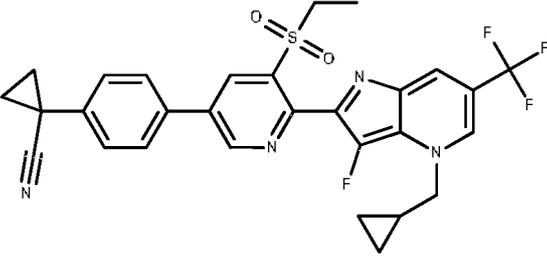
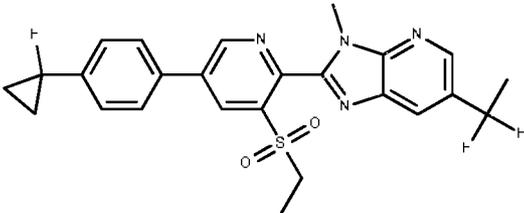
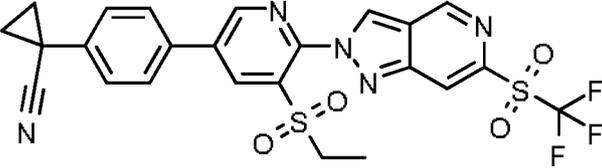
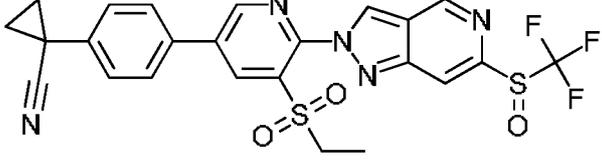
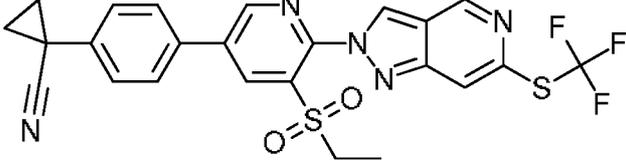
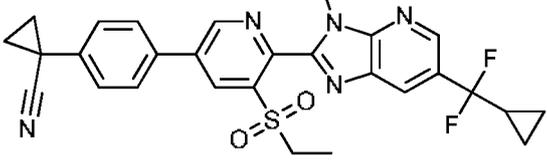
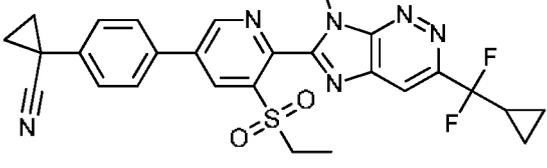
172	
173	
174	
175	
176	

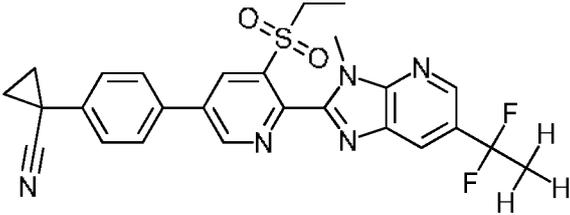
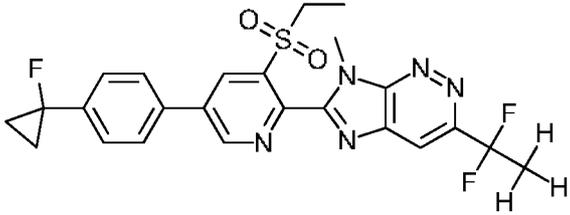
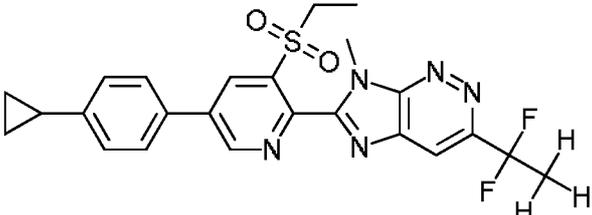
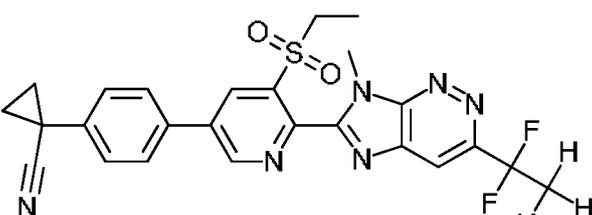
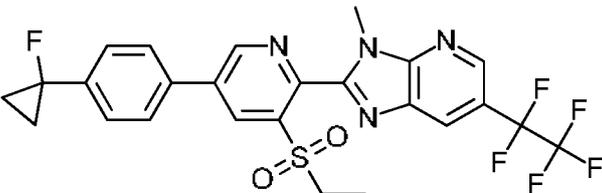
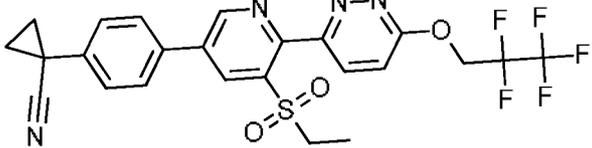
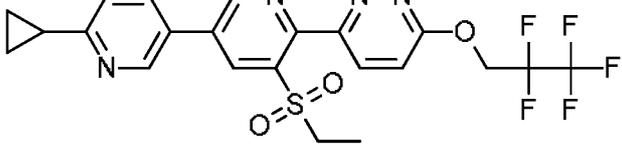
177	
178	
179	
180	
181	
182	

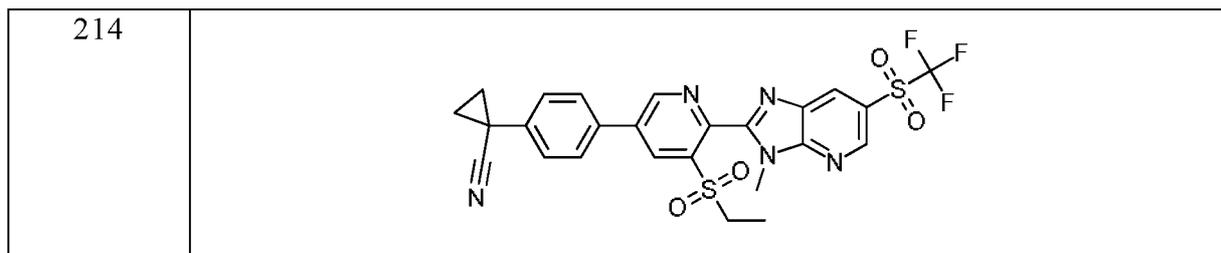
183	
184	
185	
186	
187	
188	

189	
190	
191	
192	
193	
194	

195	
196	
197	
198	
199	

200	
201	
202	
203	
204	
205	
206	

207	
208	
209	
210	
211	
212	
213	



или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0023]** Настоящее изобретение также касается соединения формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, где:

5 W1, W2, W3, W4, W5 независимо означают C или C-H;

или

W1 означает атом N, и

W2, W3, W4, W5 независимо означают C или C-H;

или

10 W2 означает атом N, и

W1, W3, W4, W5 независимо означают C или C-H;

или

W1, W2 независимо означают атомы N, и

W3, W4, W5 независимо означают C или C-H;

15 или

W1, W3 независимо означают атомы N, и

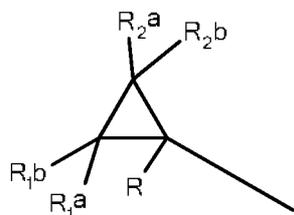
W2, W4, W5 независимо означают C или C-H;

и

R3 имеет такое определение, как раскрыто и/или заявлено в данной заявке,

20 например, R3 означает "метил";

и

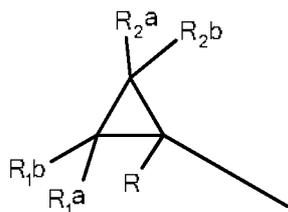


присоединен к W1, где W1 означает атом C, где R, R1a,

R1b, R2a, R2b имеют такое определение, как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, например, R означает "водород" или "F" или "CN", и R1a, R1b, R2a, R2b

25 независимо означают "водород" или "F";

или

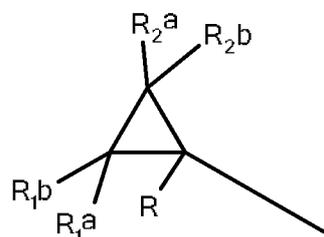


присоединен к W2, где W2 означает атом С, где R, R1a,

R1b, R2a, R2b имеют такое определение, как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, например, R означает "водород" или "F" или "CN", и R1a, R1b, R2a, R2b

5 независимо означают "водород" или "F";

или

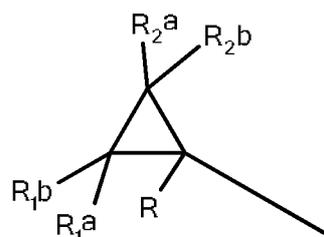


присоединен к W3, где W3 означает атом С, где R, R1a,

R1b, R2a, R2b имеют такое определение, как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, например, R означает "водород" или "F" или "CN", и R1a, R1b, R2a, R2b

10 независимо означают "водород" или "F";

или



присоединен к W4, где W4 означает атом С, где R, R1a,

R1b, R2a, R2b имеют такое определение, как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, например, R означает "водород" или "F" или "CN", и R1a, R1b, R2a, R2b

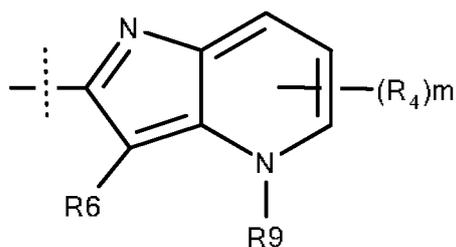
15 независимо означают "водород" или "F";

и

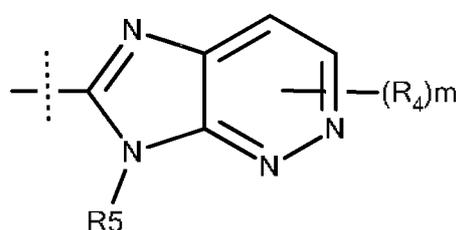
n означает 0 или 1;

и

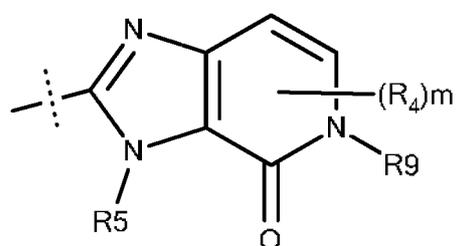
Q1, Q2, Q3 независимо выбирают из группы, состоящей из:



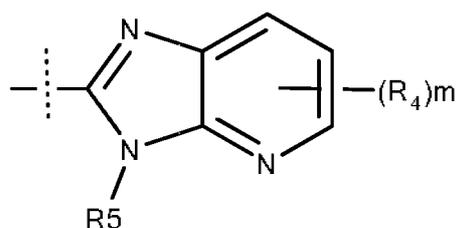
5 где R4, R6, R9, m имеют такое определение, как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, например, R6 означает "водород" или "F", R9 означает "CHF<sub>2</sub>" или "CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>" или "этил" или "CH<sub>2</sub>-циклопропил", m означает 1, и R4 означает "CF<sub>3</sub>";



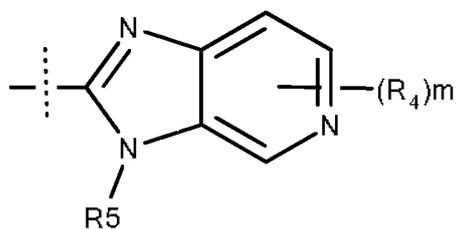
где R4, R5, m имеют такое определение, как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, например, R5 означает "метил", m означает 1, и R4 означает "CF<sub>2</sub>-циклопропил" или "CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>" или "S-CF<sub>3</sub>" или "S(O)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>";



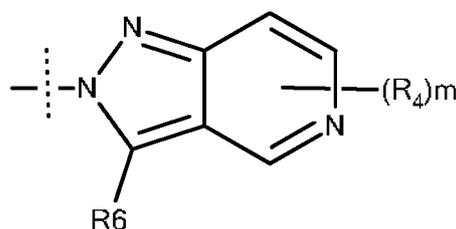
10 где R4, R5, R9, m имеют такое определение, как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, например, R5 означает "метил", R9 означает "циклопропил", m означает 1, и R4 означает "CF<sub>3</sub>";



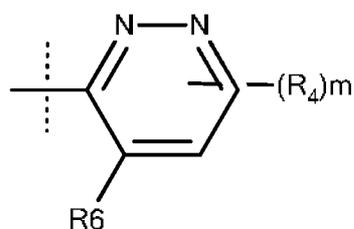
где R4, R5, m имеют такое определение, как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, например, R5 означает "метил", m означает 1, и R4 означает "CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>" или "CF<sub>2</sub>-циклопропил" или "S(O)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>";



5 где R4, R5, m имеют такое определение, как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, например, R5 означает "метил", m означает 1, и R4 означает "CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>";



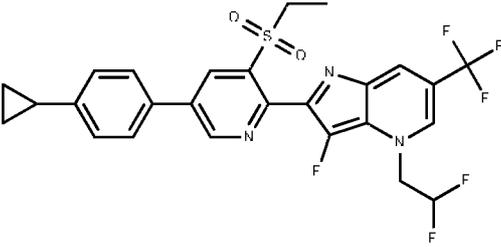
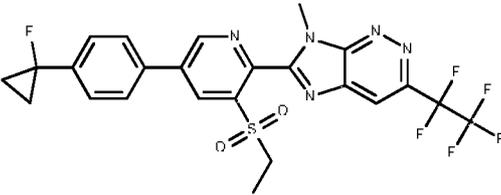
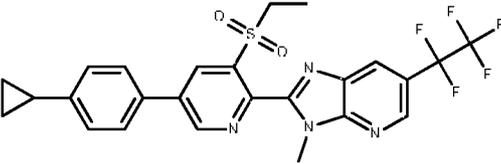
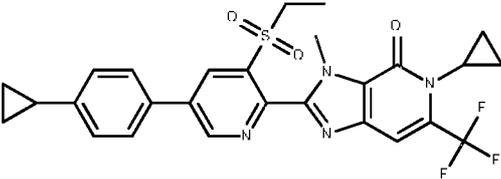
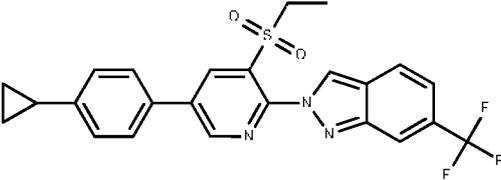
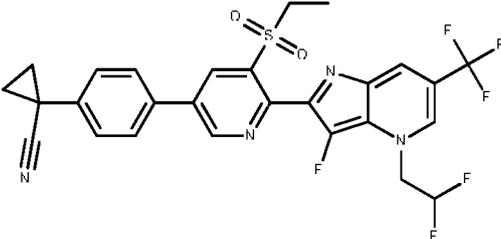
10 где R4, R6, m имеют такое определение, как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, например, R6 означает "водород" или "F", m означает 1, и R4 означает "CF<sub>3</sub>" или "CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>" или "S-CF<sub>3</sub>" или "S(O)-CF<sub>3</sub>" или "S(O)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>";

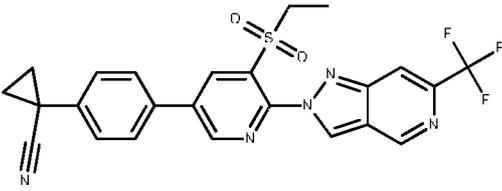
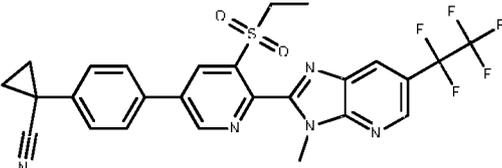
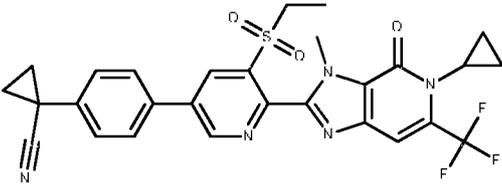
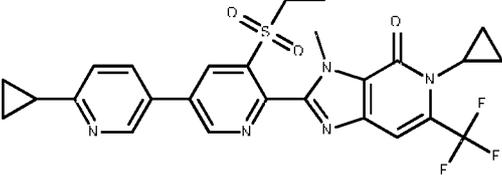
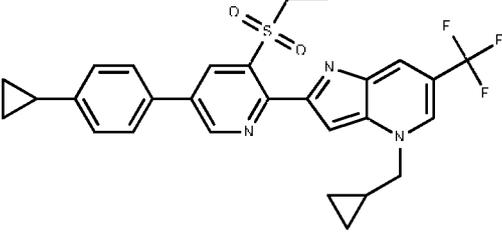
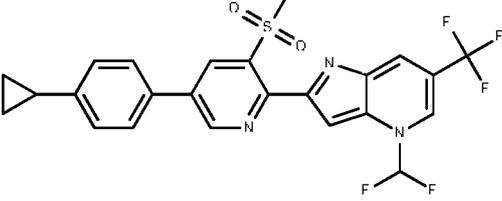


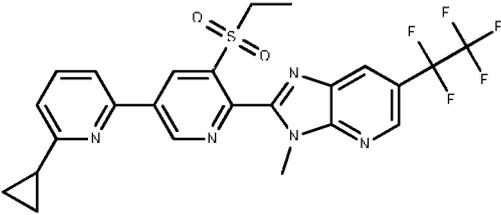
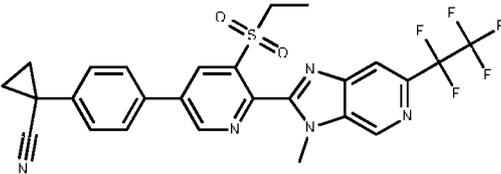
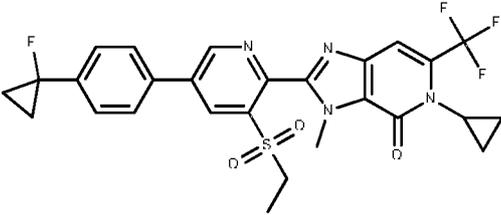
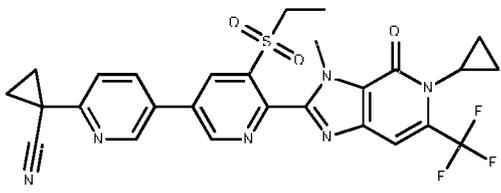
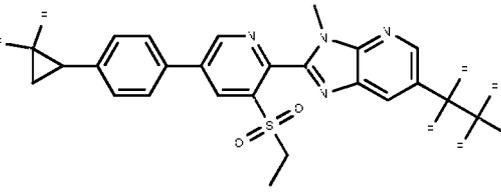
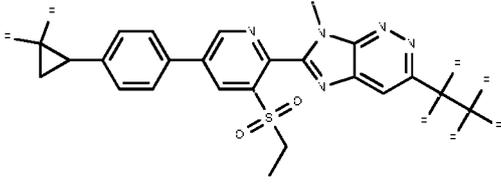
где R4, R6, m имеют такое определение, как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, например, R6 означает "водород", m означает 1, и R4 означает "-O-CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>";

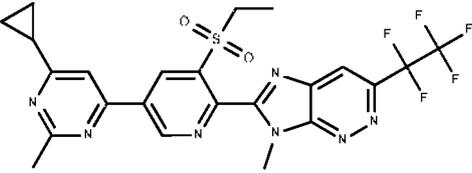
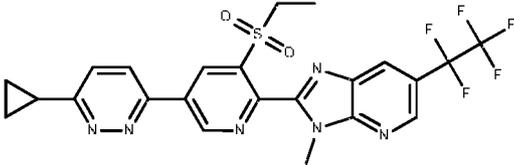
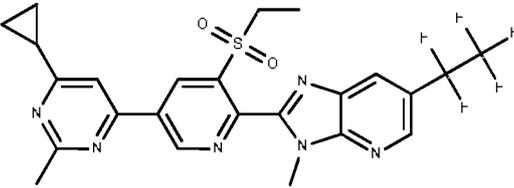
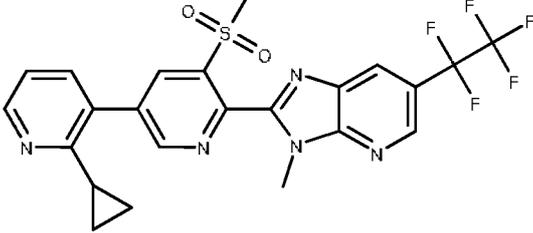
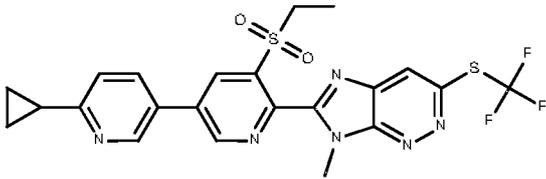
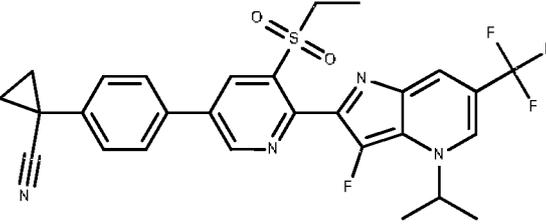
15 или его фармацевтически приемлемой соли.

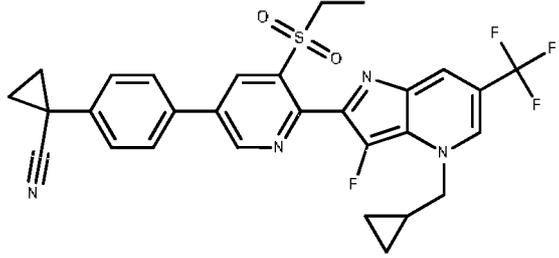
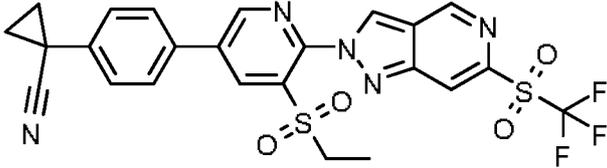
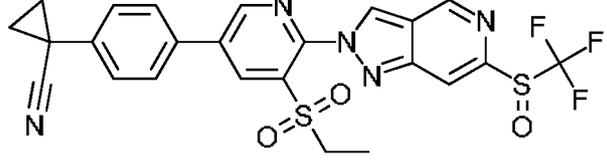
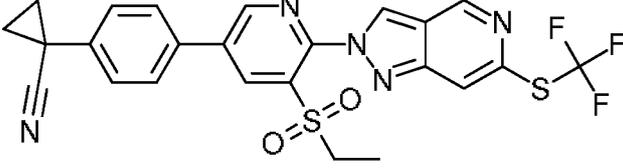
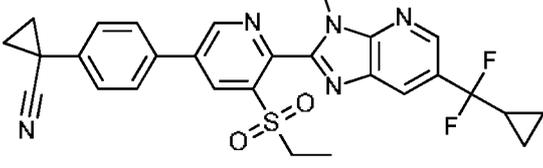
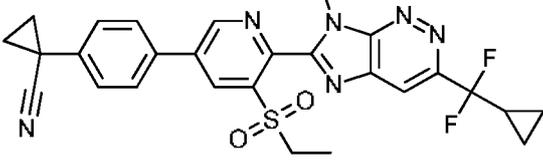
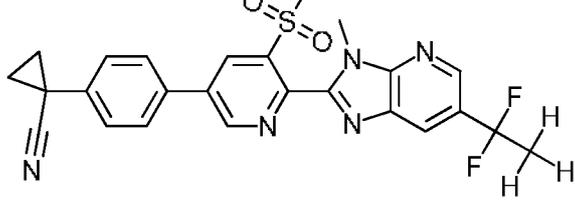
**[0024]** Настоящее изобретение дополнительно касается соединения формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, где соединение выбирают из группы, состоящей из:

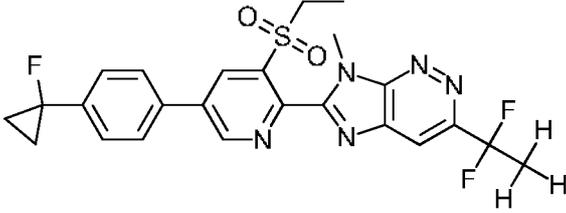
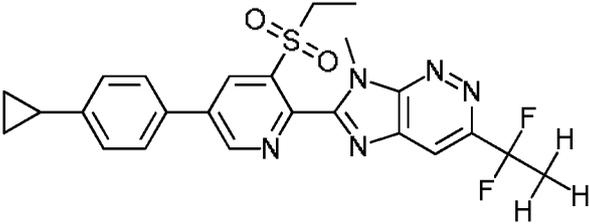
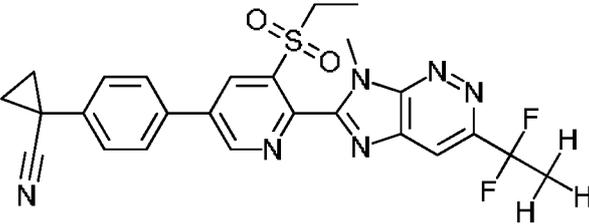
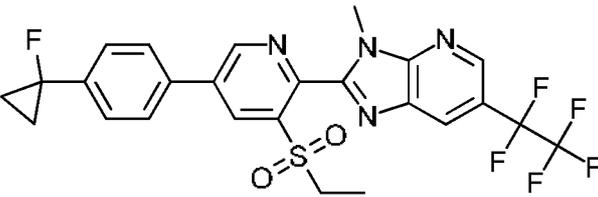
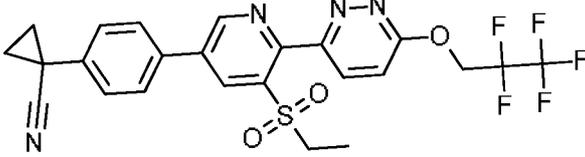
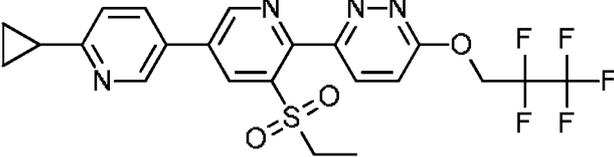
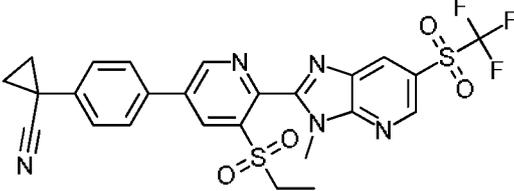
12	
19	
44	
45	
46	
67	

76	
80	
88	
89	
96	
97	

112	
115	
124	
133	
134	
135	

142	
153	
166	
169	
186	
197	

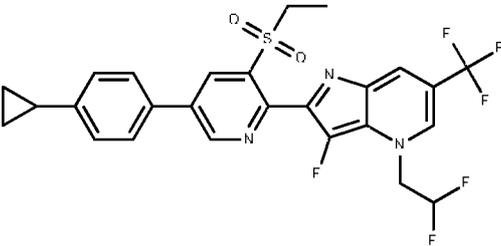
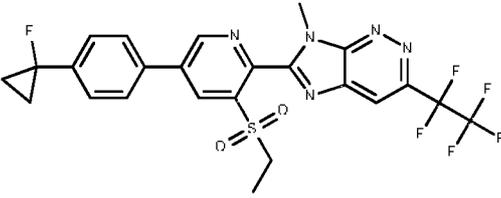
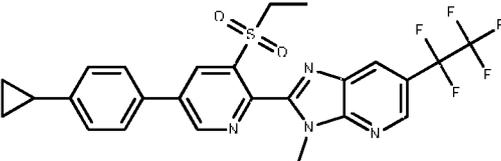
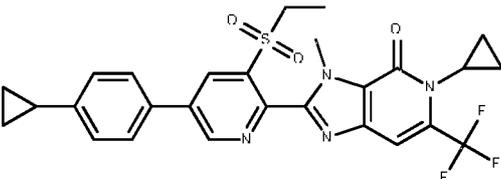
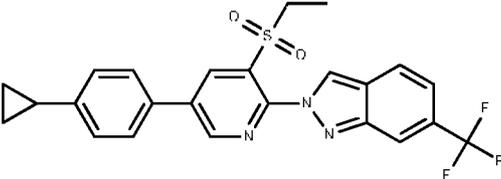
200	
202	
203	
204	
205	
206	
207	

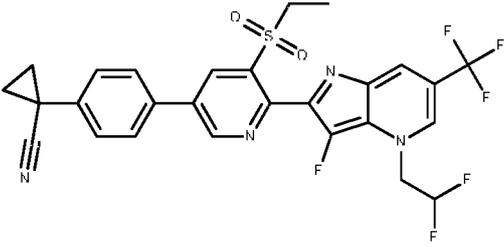
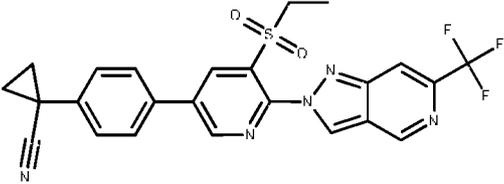
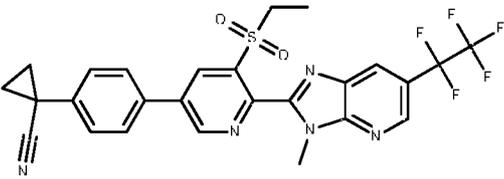
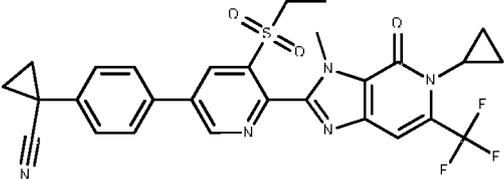
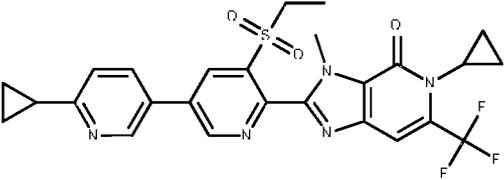
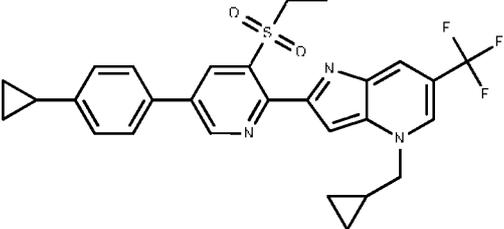
208	
209	
210	
211	
212	
213	
214	

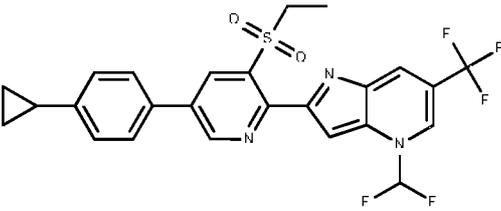
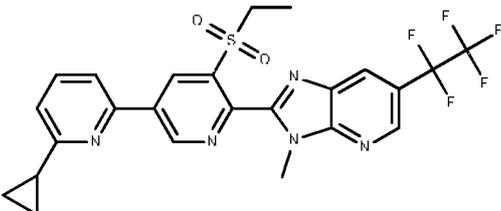
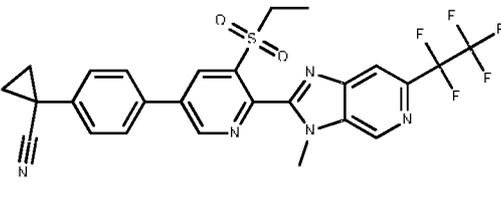
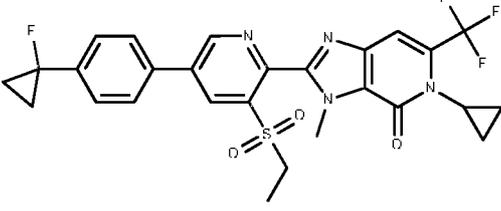
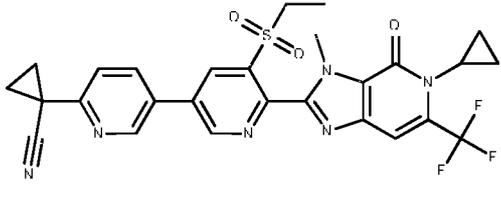
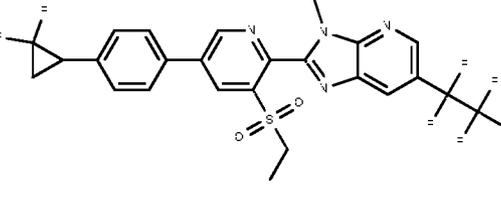
**[0025]**

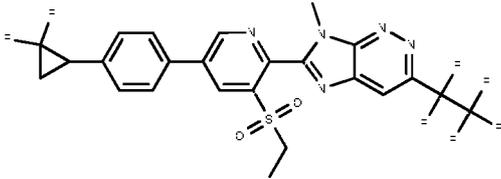
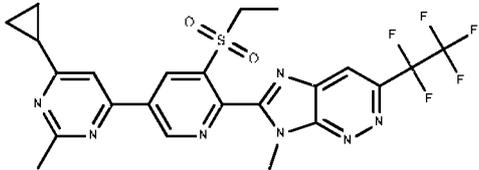
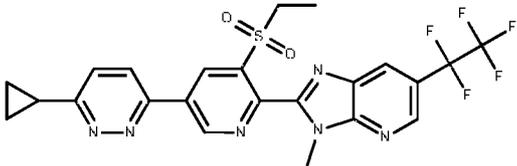
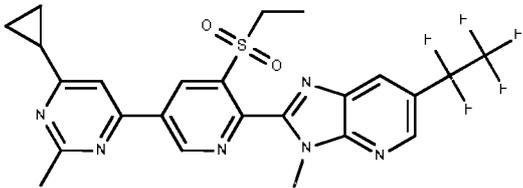
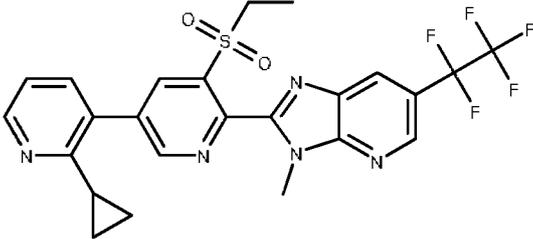
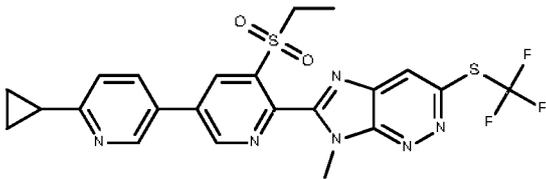
или его фармацевтически приемлемой соли.

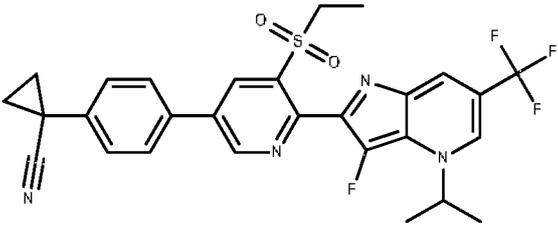
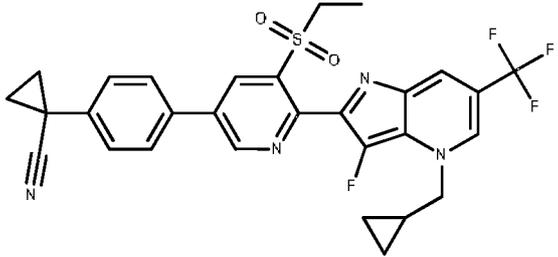
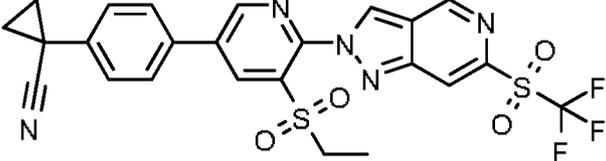
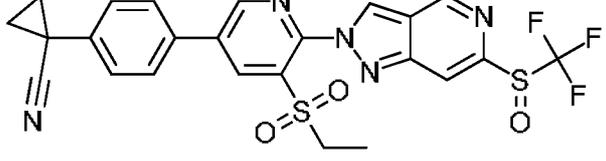
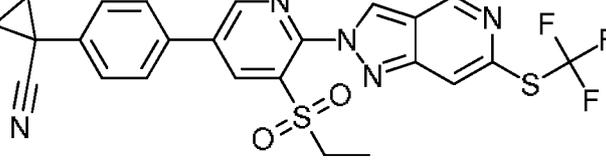
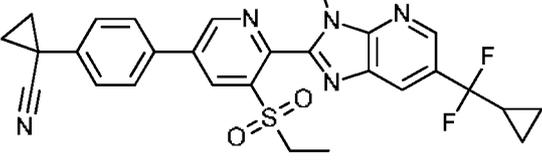
**[0026]** Настоящее изобретение дополнительно касается соединения, выбранного из группы, состоящей из:

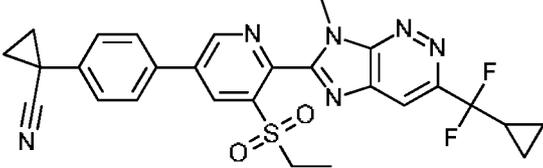
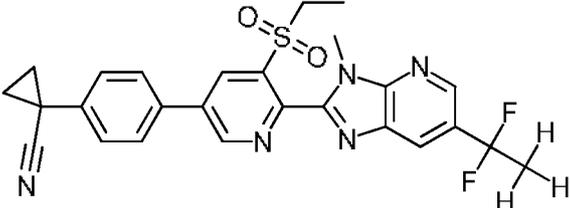
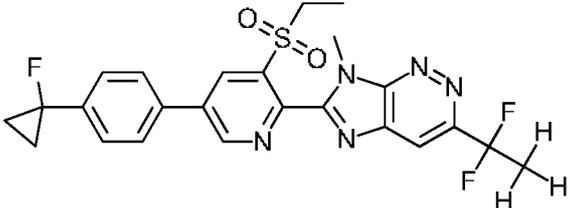
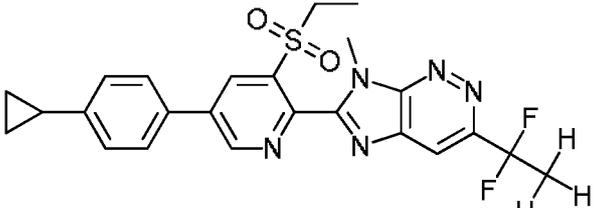
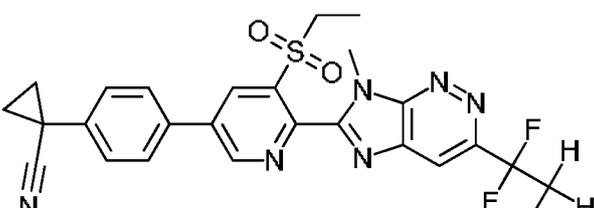
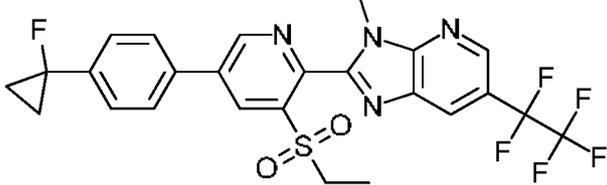
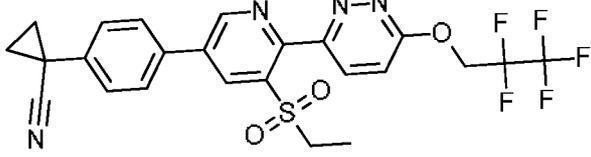
12	
19	
44	
45	
46	

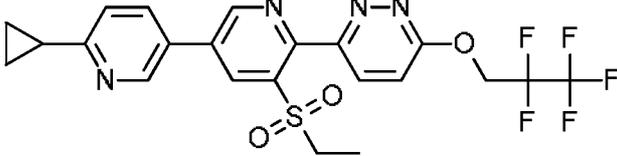
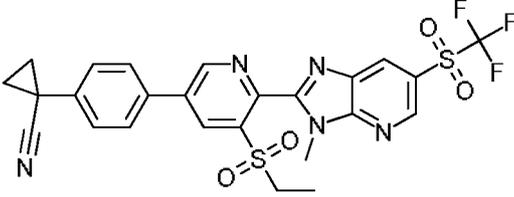
67	
76	
80	
88	
89	
96	

97	
112	
115	
124	
133	
134	

135	
142	
153	
166	
169	
186	

197	
200	
202	
203	
204	
205	

206	
207	
208	
209	
210	
211	
212	

213	
214	

или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0027]** Настоящее изобретение дополнительно касается фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, или его(их) фармацевтически приемлемую(-ых) соль(-ей) и один или несколько фармацевтически приемлемый(-х) эксципиент(-ов).

**[0028]** Настоящее изобретение дополнительно касается фармацевтической композиции, содержащей по существу одно или несколько соединений формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, или его(-их) фармацевтически приемлемую(-ых) соль(-ей) и один или несколько фармацевтически приемлемый(-х) эксципиент(-ов).

**[0029]** Настоящее изобретение дополнительно касается фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, или его(-их) фармацевтически приемлемую(-ых) соль(-ей) и один или несколько фармацевтически приемлемый(-х) эксципиент(-ов).

**[0030]** Настоящее изобретение дополнительно касается фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, или его(их) фармацевтически приемлемая(-ых) соль(-ей), один или несколько дополнительный(-х) фармацевтически активный(-х) компонент(-ов), и один или несколько фармацевтически приемлемый(-х) эксципиент(-ов).

**[0031]** Настоящее изобретение дополнительно касается фармацевтической композиции, содержащей по существу одно или несколько соединений формулы (I)

формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, или его(их) фармацевтически приемлемая(-ых) соль(-ей), один или несколько дополнительный(-х) фармацевтически активный(-х) компонент(-ов), и один или несколько фармацевтически приемлемый(-х) эксципиент(-ов).

5 **[0032]** Настоящее изобретение дополнительно касается фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединения(-й) формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, или его(их) фармацевтически приемлемую(-ых) соль(-ей), один или несколько дополнительный(-х) фармацевтически активный(-х) компонент(-ов), и один или несколько  
10 фармацевтически приемлемый(-х) эксципиент(-ов).

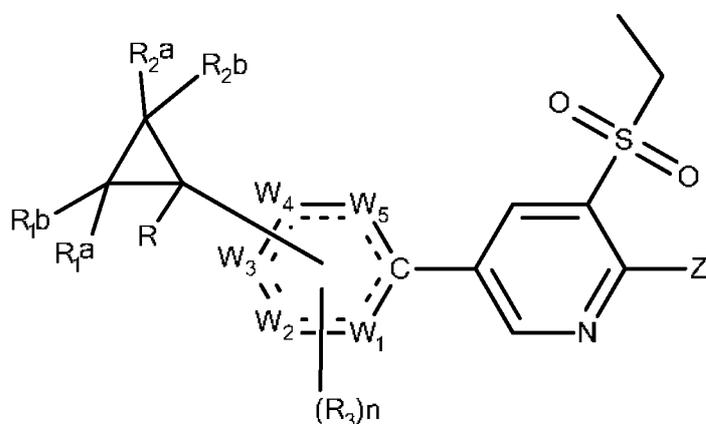
**[0033]** Настоящее изобретение дополнительно касается соединения формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, для применения в качестве лекарственного средства,  
15 предпочтительно для применения в качестве антипаразитарного лекарственного средства. Также подразумевается, что настоящее изобретение включает соответствующее применение соединения формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, как раскрыто и/или заявлено в данной заявке,  
20 для приготовления лекарственного средства, предпочтительно антипаразитарного лекарственного средства.

**[0034]** Настоящее изобретение дополнительно касается соединения формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, как раскрыто и/или  
25 заявлено в данной заявке, для применения в способе лечения, предотвращения и/или борьбы с паразитарной(-ым) инфекцией и/или заражением у животного, предпочтительно эктопаразитарной(-ым) инфекцией и/или заражением у животного, более предпочтительно инфекцией и/или заражением блохами и/или клещами у животного. Также подразумевается, что настоящее изобретение  
30 включает соответствующий способ лечения, предотвращения и/или борьбы с паразитарной(-ым) инфекцией и/или заражением у животного, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, как раскрыто и/или заявлено в данной заявке,

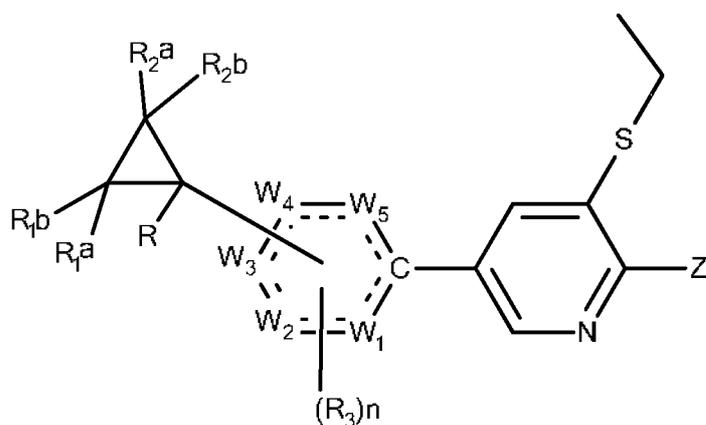
такому животному, а также соответствующее применение соединения формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, для приготовления лекарственного средства для

5 лечения, предотвращения и/или борьбы с паразитарной(-ым) инфекцией и/или заражением у животного.

**[0035]** Настоящее изобретение дополнительно касается промежуточного соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений формулы (II) или формулы (III):



(II) или

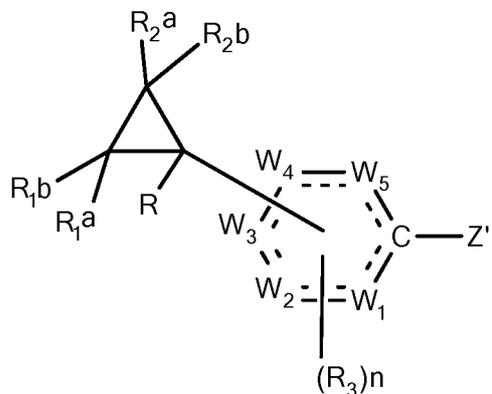


(III),

где независимо друг от друга "Z" означает галоген, такой как F, Cl, Br, I, C(O)-ОН, C(O)-галоген, такой как C(O)-Cl, или C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, такой как C(O)-O-метил и C(O)-O-этил; и где другие переменные W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, W<sub>3</sub>, W<sub>4</sub>, W<sub>5</sub>, R, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>3</sub>, n имеют такое определение, как раскрыто и/или заявлено в

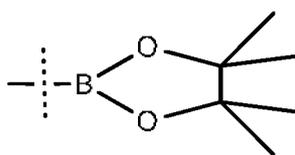
15 данной заявке.

**[0036]** Настоящее изобретение дополнительно касается промежуточного соединения в соответствии с формулой (IV):



(IV),

где независимо друг от друга " Z' " означает  $B(OH)_2$ ,  $Sn(CH_3)_3$ , галоген, такой как F, Cl, Br, I, или



; и где другие переменные  $W_1$ ,  $W_2$ ,  $W_3$ ,  $W_4$ ,  $W_5$ ,  $R$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$ ,  $R_3$ ,  $n$  имеют такое определение, как раскрыто и/или заявлено в данной заявке.

**[0037]** Соединения формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, или их фармацевтически приемлемые соли обеспечивают преимущество, заключающееся в их большей действенности/эффективности в отношении эктопаразитов - блох и/или клещей, по сравнению с четырьмя структурно наиболее близкими соединениями предшествующего уровня техники (A), (B), (C) и (D), как подтверждается сравнительными экспериментальными данными в Примере 9 в анализах *in vitro*, касающихся активности питания блох через мембрану (при заглатывании, питании кровью) с *Stenocephalides felis* и/или контактной активности с *Rhipicephalus sanguineus*: результаты этих анализов *in vitro* демонстрируют их превосходную действенность/эффективность по сравнению с таковой четырех структурно наиболее близких соединений предшествующего уровня техники.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[0038]** В общем, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как раскрыто и/или заявлено в

данной заявке, а также их соответствующие фармацевтические композиции, комбинации и применения.

5 **[0039]** В конкретном аспекте обеспечивается соединение формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, где W1, W2, W3, W4, W5 независимо означают С или С-Н; или его фармацевтически приемлемая соль.

**[0040]** В другом конкретном аспекте обеспечивается соединение формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, где W1 означает атом N, и W2, W3, W4, W5 независимо означают С или С-Н; или его фармацевтически приемлемая соль.

10 **[0041]** В еще одном конкретном аспекте обеспечивается соединение формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, где W2 означает атом N, и W1, W3, W4, W5 независимо означают С или С-Н; или его фармацевтически приемлемая соль.

15 **[0042]** В еще одном конкретном аспекте обеспечивается соединение формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, где W3 означает атом N, и W1, W2, W4, W5 независимо означают С или С-Н; или его фармацевтически приемлемая соль.

20 **[0043]** В еще одном конкретном аспекте обеспечивается соединение формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, где W1, W3 оба означают атомы N, и W2, W4, W5 независимо означают С или С-Н; или его фармацевтически приемлемая соль.

25 **[0044]** В еще одном конкретном аспекте обеспечивается соединение формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, где W1, W5 оба означают атомы N, и W2, W3, W4 независимо означают С или С-Н; или его фармацевтически приемлемая соль.

**[0045]** В еще одном конкретном аспекте обеспечивается соединение формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, где W2, W3 оба означают атомы N, и W1, W4, W5 независимо означают С или С-Н; или его фармацевтически приемлемая соль.

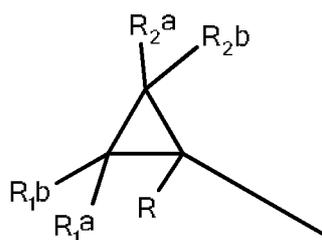
30 **[0046]** В еще одном конкретном аспекте обеспечивается соединение формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, где W2, W4 оба означают атомы N, и W1, W3, W5 независимо означают С или С-Н; или его фармацевтически приемлемая соль.

**[0047]** В еще одном конкретном аспекте обеспечивается соединение формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, где W1, W2 оба означают атомы N, и W3, W4, W5 независимо означают C или C-H; или его фармацевтически приемлемая соль.

5 **[0048]** В еще одном конкретном аспекте обеспечивается соединение формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, где W1, W2, W4 все означают атомы N, и W3, W5 независимо означают C или C-H; или его фармацевтически приемлемая соль.

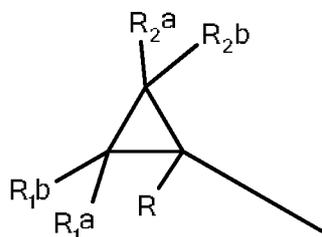
10 **[0049]** В еще одном конкретном аспекте обеспечивается соединение формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, где W1, W2, W5 все означают атомы N, и W3, W4 независимо означают C или C-H; или его фармацевтически приемлемая соль.

**[0050]** В еще одном конкретном аспекте обеспечивается соединение формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, где



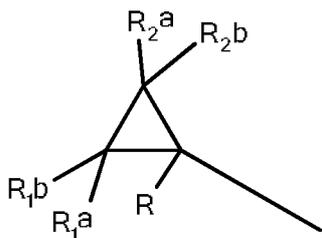
15 присоединен к W3, где W3 означает атом C, где R, R1a, R1b, R2a, R2b имеют такое определение, как раскрыто и/или заявлено в данной заявке; или его фармацевтически приемлемая соль.

**[0051]** В еще одном конкретном аспекте обеспечивается соединение формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, где



20 присоединен к W2, где W2 означает атом C, где R, R1a, R1b, R2a, R2b имеют такое определение, как раскрыто и/или заявлено в данной заявке; или его фармацевтически приемлемая соль.

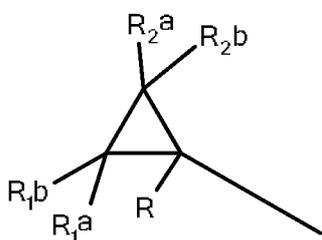
**[0052]** В еще одном конкретном аспекте обеспечивается соединение формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, где



присоединен к W4, где W4 означает атом C, где R, R1a, R1b, R2a, R2b имеют такое определение, как раскрыто и/или заявлено в данной заявке; или его фармацевтически приемлемая соль.

**[0053]** В еще одном конкретном аспекте обеспечивается соединение формулы

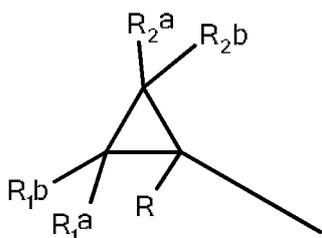
5 (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, где



присоединен к W1, где W1 означает атом C, где R, R1a, R1b, R2a, R2b имеют такое определение, как раскрыто и/или заявлено в данной заявке; или его фармацевтически приемлемая соль.

**[0054]** В еще одном конкретном аспекте обеспечивается соединение формулы

10 (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, где



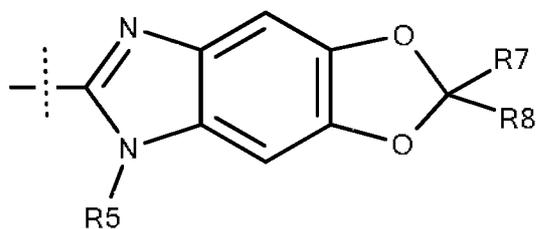
присоединен к W5, где W5 означает атом C, где R, R1a, R1b, R2a, R2b имеют такое определение, как раскрыто и/или заявлено в данной заявке; или его фармацевтически приемлемая соль.

**[0055]** В еще одном конкретном аспекте, обеспечивается соединение формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, где n означает 0 или 1; или его фармацевтически приемлемая соль.

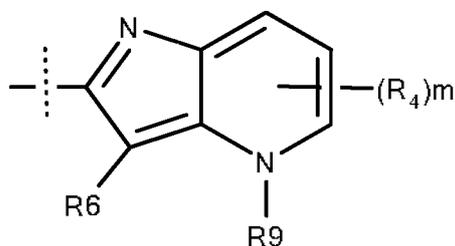
15

**[0056]** В еще одном конкретном аспекте, обеспечивается соединение формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, где m означает 1 или 2; или его фармацевтически приемлемая соль.

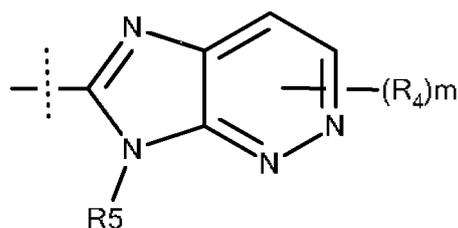
**[0057]** В еще одном конкретном аспекте, обеспечивается соединение формулы (I), как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, где Q1, Q2, Q3 независимо выбирают из группы, состоящей из:



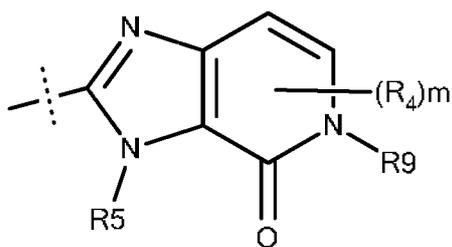
5 где R5, R7, R8 имеют такое определение, как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, например, R5 означает "метил" и R7 и R8 оба означают "F";



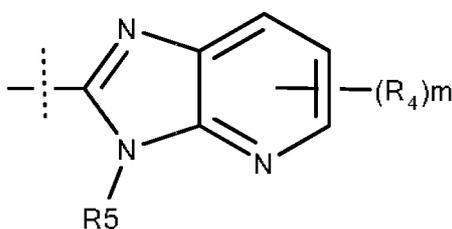
10 где R4, R6, R9, m имеют такое определение, как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, например, R6 означает "водород" или "F", R9 означает "CHF<sub>2</sub>" или "CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>" или "этил" или "CH<sub>2</sub>-циклопропил", m означает 1, и R4 означает "CF<sub>3</sub>";



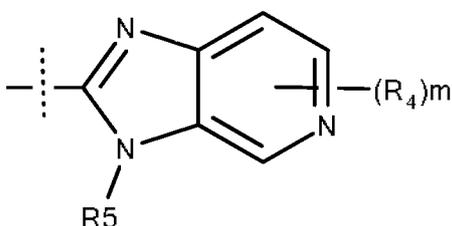
15 где R4, R5, m имеют такое определение, как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, например, R5 означает "метил", m означает 1, и R4 означает "CF<sub>2</sub>-циклопропил" или "CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>" или "S-CF<sub>3</sub>" или "S(O)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>";



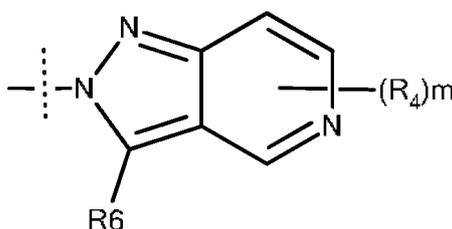
где R4, R5, R9, m имеют такое определение, как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, например, R5 означает "метил", R9 означает "циклопропил", m означает 1, и R4 означает "CF<sub>3</sub>";



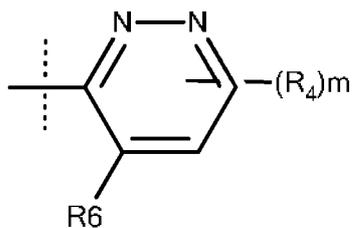
5 где R4, R5, m имеют такое определение, как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, например, R5 означает "метил", m означает 1, и R4 означает "CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>" или "CF<sub>2</sub>-циклопропил" или "S(O)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>";



10 где R4, R5, m имеют такое определение, как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, например, R5 означает "метил", m означает 1, и R4 означает "CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>";



15 где R4, R6, m имеют такое определение, как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, например, R6 означает "водород" или "F", m означает 1, и R4 означает "CF<sub>3</sub>" или "CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>" или "S-CF<sub>3</sub>" или "S(O)-CF<sub>3</sub>" или "S(O)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>";



где R4, R6, m имеют такое определение, как раскрыто и/или заявлено в данной заявке, например, R6 означает "водород", m означает 1, и R4 означает "-O-CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>";

5 или его фармацевтически приемлемая соль.

### ОПРЕДЕЛЕНИЯ

**[0058]** Если не дано иное определение, все технические и научные термины, используемые в данной заявке, имеют то же значение, что и обычно понимаемое специалистом в области техники, к которой принадлежит это изобретение на момент подачи заявки. Терминам, конкретно не определенным в данной заявке, следует придавать значения, которые придал бы им специалист в данной области техники в свете приведенного раскрытия и контекста. Значение и объем терминов должны быть ясны; однако, в случае любой скрытой двусмысленности определения, определения, представленные в настоящей заявке, имеют приоритет над любым словарным или посторонним определением. Кроме того, если иное не предусмотрено требованиями контекста, термины в единственном числе должны включать формы множественного числа, а термины во множественном числе должны включать формы единственного числа. Если не указано иное, использование в настоящей заявке "или" означает "и/или". Более того, использование термина "включая", а также других форм, таких как "включает" и "включено" не является ограничивающим. Однако, если не указано иное, следующие термины, используемые в описании, имеют указанное значение и соблюдаются следующие условные обозначения.

10  
15  
20

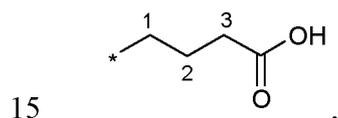
**[0059]** В группах, радикалах или фрагментах, определенных в настоящей заявке, число атомов углерода часто указывается перед группой, например, C<sub>1-6</sub>-алкил означает алкильную группу или радикал, имеющий 1 - 6 атомов углерода. Обычно в таких группах, как HO, H<sub>2</sub>N, (O)S, (O)<sub>2</sub>S, NC (циано), HOOC, F<sub>3</sub>C или т.п., специалист в данной области техники может увидеть точку(-и) присоединения радикала к молекуле по свободным валентностям самой группы.

25

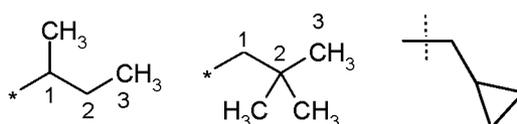
Для объединенных групп, содержащих две или большее число подгрупп, названная последней подгруппа является точкой присоединения радикала, например, заместитель "арил-С<sub>1-3</sub>-алкилен" означает арильную группу, которая присоединена к С<sub>1-3</sub>-алкильной группе, последняя из которых присоединена к ядру или к группе, к которой присоединен данный заместитель.

5 **[0060]** Если соединение настоящего изобретения представлено в форме химического названия и формулы, в случае любого несоответствия формула имеет преимущественную силу. Звездочка может быть использована в подформулах для обозначения связи, которая присоединена к ядру молекулы  
10 согласно определению.

**[0061]** Нумерация атомов заместителя начинается с атома, который находится ближе всего к ядру или к группе, к которой присоединен данный заместитель. Например, термин "3-карбоксыпропильная группа" представляет собой следующий заместитель:



где карбоксильная группа присоединена к третьему атому углерода пропильной группы. Термины "1-метилпропил-", "2,2-диметилпропил-" или "циклопропилметил-" означают следующие группы:



20 Звездочка или обозначение "20 " может быть использована(-о) в подформулах для обозначения связи, которая присоединена к ядру молекулы согласно определению.

25 **[0062]** Термин "замещенный" в контексте данного документа означает, что один или несколько атомов водорода на обозначенном атоме заменен(-ы) на группу(-ы), выбранную(-ые) из определенной группы заместителей, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома не превышаетя и что замещение приводит к стабильному соединению. Аналогичным образом, термин "замещенный" может использоваться в отношении химического

фрагмента вместо одного атома, например, "замещенный алкил", "замещенный арил" или т.п.

**[0063]** Если не указано иное, по всему описанию и прилагаемой формуле изобретения, приведенная химическая формула или название охватывает таутомеры и все стерео-, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры, E/Z изомеры и т.д.) и их рацематы, а также смеси в различных соотношениях отдельных энантиомеров, смеси диастереомеров или смеси любых предшествующих форм, в которых существуют такие изомеры и энантиомеры, а также их сольваты, такие как, например, гидраты.

**[0064]** Если не указано иное, "фармацевтически приемлемые соли", как более подробно определено ниже, также включают их сольваты, такие как, например, гидраты.

**[0065]** В общем, по существу чистые стереоизомеры можно получить в соответствии с принципами синтеза, известными специалисту в данной области техники, например, путем разделения соответствующих смесей, путем использования стереохимически чистых исходных веществ и/или с помощью стереоселективного синтеза. В данной области техники известно, как получить оптически активные формы, например, путем разделения рацемических форм или с помощью синтеза, например, исходя из оптически активных исходных веществ и/или путем использования хиральных реагентов.

**[0066]** Энантиомерно чистые соединения настоящего изобретения или промежуточные соединения можно получить с помощью асимметричного синтеза, например, путем получения и последующего разделения подходящих диастереомерных соединений или промежуточных соединений, причем разделение можно осуществить известными методами (например, путем хроматографического разделения или кристаллизации) и/или путем использования хиральных реагентов, таких как хиральные исходные вещества, хиральные катализаторы или хиральные вспомогательные вещества.

**[0067]** Кроме того, специалисту в данной области известно, как получить энантиомерно чистые соединения из соответствующих рацемических смесей, например, хроматографическим разделением соответствующих рацемических смесей на хиральных неподвижных фазах; или путем разделения рацемической смеси с использованием подходящего разделяющего агента, например, посредством образования диастереомерной соли рацемического соединения с

оптически активными кислотами или основаниями, последующего разделения солей и высвобождения целевого соединения из соли; или путем дериватизации соответствующих рацемических соединений оптически активными хиральными вспомогательными реагентами, последующего разделения диастереомеров и  
5 удаления хиральной вспомогательной группы; или путем кинетического разделения рацемата (например, посредством ферментативного разделения); путем энантиоселективной кристаллизации из конгломерата энантиоморфных кристаллов в подходящих условиях; или путем (фракционной) кристаллизации из подходящего растворителя в присутствии оптически активного хирального  
10 вспомогательного вещества.

**[0068]** Фразу "фармацевтически приемлемый" используют в настоящей заявке для обозначения тех соединений, веществ, композиций и/или дозированных форм, которые, в рамках здравого медицинского суждения, являются подходящими для применения при контакте с тканями животных без  
15 чрезмерной(-го) токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, и соизмеримы с разумным соотношением польза-риск.

**[0069]** В контексте данного документа "фармацевтически приемлемая соль" относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное  
20 соединение модифицировано путем получения его солей с кислотой или основанием. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются перечисленными, соли минеральных или органических кислот с основными остатками, как, например, в случае аминов; соли щелочей или органических оснований с кислотными остатками, как, например, в случае  
25 карбоновых кислот; и т.п.

**[0070]** Например, такие соли включают соли бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, лимонной кислоты, этансульфоновой кислоты, fumarовой кислоты, гентизиновой кислоты, бромистоводородной кислоты, хлористоводородной кислоты, малеиновой кислоты, яблочной кислоты,  
30 малоновой кислоты, миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, 4-метилбензолсульфоновой кислоты, фосфорной кислоты, салициловой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты и винной кислоты. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли можно образовать с катионами из аммиака,

L-аргинина, кальция, 2,2'-иминобисэтанола, L-лизина, магния, N-метил-D-глюкамина, калия, натрия и трис(гидроксиэтил)-аминометана.

**[0071]** Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения можно синтезировать из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, традиционными химическими методами. В общем, такие соли можно получить по реакции свободных кислотных или основных форм этих соединений с достаточным количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом разбавителе, таком как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, или их смесь.

**[0072]** Соли других кислот, отличных от упомянутых выше, которые, например, пригодны для очистки или выделения соединений настоящего изобретения (например, трифторацетаты), также составляют часть изобретения.

**[0073]** Термин "галоген" означает фтор, хлор, бром и йод.

**[0074]** Термин "C<sub>1-n</sub>-алкил", где n означает целое число, выбранное из 2, 3, 4, 5 или 6, предпочтительно 4, 5 или 6, либо отдельно, либо в комбинации с другим радикалом, означает ациклический, насыщенный, разветвленный или линейный углеводородный радикал, содержащий от 1 до n атомов C. Например, термин C<sub>1-5</sub>-алкил охватывает радикалы H<sub>3</sub>C-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)- и H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-.

**[0075]** Термин "C<sub>1-n</sub>-алкилен", где n означает целое число, выбранное из 2, 3, 4, 5 или 6, предпочтительно 4, 5 или 6, либо отдельно, либо в комбинации с другим радикалом, означает ациклический, насыщенный двухвалентный алкильный радикал с разветвленной или линейной цепью, содержащий от 1 до n атомов углерода. Например, термин C<sub>1-4</sub>-алкилен включает -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH(CH<sub>3</sub>))<sub>2</sub>- и -C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-.

**[0076]** Термин "C<sub>2-m</sub>-алкенил" используется для группы "C<sub>2-m</sub>-алкил", где m означает целое число, выбранное из 3, 4, 5 или 6, предпочтительно 4, 5 или 6,

если по меньшей мере два атома углерода указанной группы соединены друг с другом двойной связью.

5 **[0077]** Термин " $C_{2-m}$ -алкенилен" используется для группы " $C_{2-m}$ -алкилен", где  $m$  означает целое число, выбранное из 3, 4, 5 или 6, предпочтительно 4, 5 или 6, если по меньшей мере два атома углерода указанной группы соединены друг с другом двойной связью.

10 **[0078]** Термин " $C_{2-m}$ -алкинил" используется для группы " $C_{2-m}$ -алкил", где  $m$  означает целое число, выбранное из 3, 4, 5 или 6, предпочтительно 4, 5 или 6, если по меньшей мере два атома углерода указанной группы соединены друг с другом тройной связью.

**[0079]** Термин " $C_{2-m}$ -алкинилен" используется для группы " $C_{2-m}$ -алкилен", где  $m$  означает целое число, выбранное из 3, 4, 5 или 6, предпочтительно 4, 5 или 6, если по меньшей мере два из этих атомов углерода указанной группы соединены друг с другом тройной связью.

15 **[0080]** Термин " $C_{3-k}$ -циклоалкил", где  $k$  означает целое число, выбранное из 4, 5, 6, 7 или 8, предпочтительно 4, 5 или 6, либо отдельно, либо в комбинации с другим радикалом, означает циклический, насыщенный, неразветвленный углеводородный радикал, содержащий от 3 до  $k$  атомов C. Например, термин  $C_{3-7}$ -циклоалкил включает циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

20

**[0081]** Термин " $C_{3-k}$ -циклоалкенил", где  $k$  означает целое число, выбранное из 4, 5, 6, 7 или 8, предпочтительно 4, 5 или 6, либо отдельно, либо в комбинации с другим радикалом, означает циклический, ненасыщенный, но неароматический, неразветвленный углеводородный радикал, содержащий от 3 до  $k$  атомов C, по меньшей мере два из которых соединены друг с другом двойной связью. Например, термин  $C_{3-7}$ -циклоалкенил включает циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептенил, циклогептадиенил и циклогептатриенил.

25

30 **[0082]** Термин "галоген", добавленный к группе "алкил", "алкилен", "алкенил", "алкенилен", "алкинил", "алкинилен", "циклоалкил", "циклоалкенил" или "алкокси", определяет группу алкил, алкилен, алкенил, алкенилен, алкинил, алкинилен, циклоалкил, циклоалкенил или алкокси, в которой один или несколько атомов водорода заменены на атом галогена, выбранный из фтора, хлора, брома или йода, предпочтительно фтора и хлора, причем особенно

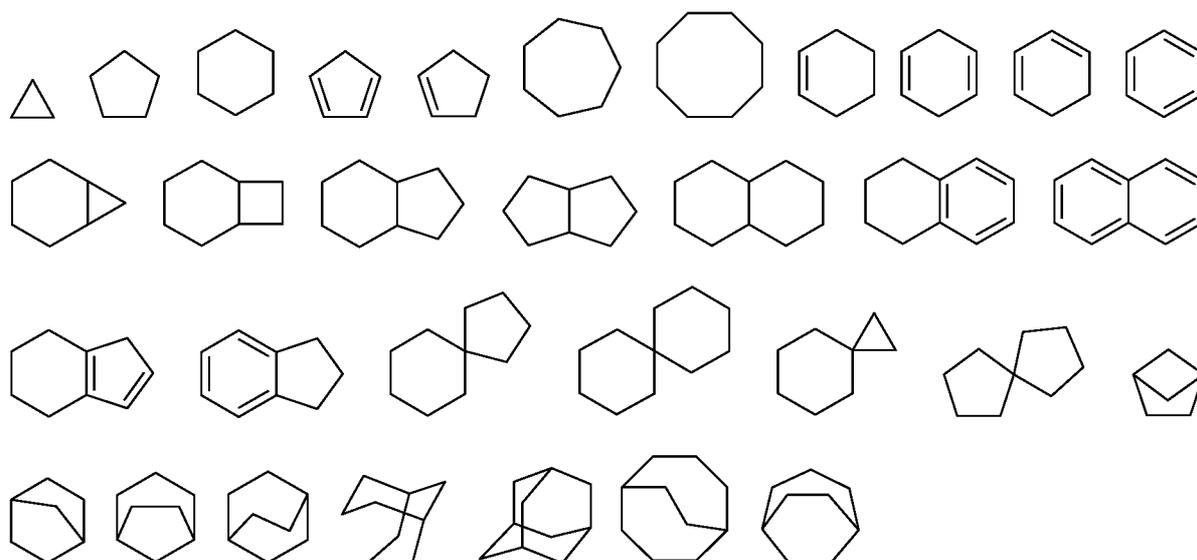
предпочтительным является фтор. Например, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкил включает, но не ограничивается перечисленным, хлорметил, бромметил, дихлорметил, трихлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорфторметил, дихлорфторметил, хлордифторметил, 1-хлорэтил, 1-бромэтил, 1-фторэтил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-хлор-2-фторэтил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2,2-дихлор-2-фторэтил, 2,2,2-трихлорэтил, пентафторэтил и т.п.

**[0083]** Термин "фторалкил" в контексте настоящей заявки относится к алкилу, в котором один или несколько атомов водорода заменены на атомы фтора, например, означает дифторметил, трифторметил, 1-фторэтил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 1,1,2,2-тетрафторэтил или пентафторэтил.

**[0084]** Термин "алкокси" относится к группе алкил-*O*-, где алкил является таким, как определено выше. Подобным образом, термины "алкенилокси", "алкинилокси", "галогеналкокси", "галогеналкенилокси", "галогеналкинилокси", "циклоалкокси", "циклоалкенилокси", "галогенциклоалкокси" и "галогенциклоалкенилокси" относятся к группам алкенил-*O*-, алкинил-*O*-, галогеналкил-*O*-, галогеналкенил-*O*-, галогеналкинил-*O*-, циклоалкил-*O*-, циклоалкенил-*O*-, галогенциклоалкил-*O*- и галогенциклоалкенил-*O*-, соответственно, где алкенил, алкинил, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, циклоалкил, циклоалкенил, галогенциклоалкил и галогенциклоалкенил являются такими, как определено в настоящей заявке. Примеры C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси включают, но не ограничиваются перечисленными, метокси, этокси, ОСН<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, ОСН(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, *n*-бутокси, ОСН(СН<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, ОСН<sub>2</sub>-СН(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ОС(СН<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, *n*-пентокси, 1-метилбутокси, 2-метилбутокси, 3-метилбутокси, 1,1-диметилпропокси, 1,2-диметилпропокси, 2,2-диметилпропокси, 1-этилпропокси, *n*-гексокси, 1-метилпентокси, 2-метилпентокси, 3-метилпентокси, 4-метилпентокси, 1,1-диметилбутокси, 1,2-диметилбутокси, 1,3-диметилбутокси, 2,2-диметилбутокси, 2,3-диметилбутокси, 3,3-диметилбутокси, 1-этилбутокси, 2-этилбутокси, 1,1,2-триметилпропокси, 1,2,2-триметилпропокси, 1-этил-1-метилпропокси, 1-этил-2-метилпропокси и т.п.

**[0085]** Термин "карбоциклил" или "карбоцикл", либо отдельно, либо в комбинации с другим радикалом, означает моно-, би- или трициклическую кольцевую структуру, состоящую из 3 - 14 атомов углерода. Термин "карбоциклил" или "карбоцикл" относится к полностью насыщенным, частично насыщенным и ароматическим кольцевым системам. Термин "карбоциклил" или

"карбоцикл" охватывает конденсированные, мостиковые и спироциклические системы. Примеры включают:



5

**[0086]** Термин "арил", либо отдельно, либо в комбинации с другим радикалом, означает карбоциклическую ароматическую моноциклическую группу, содержащую 6 атомов углерода, которая необязательно дополнительно конденсирована со второй пяти- или шестичленной, карбоциклической группой, которая является ароматической, полностью насыщенной или частично насыщенной. Термин "арил" включает, но не ограничивается перечисленным, фенил, инданил, инденил, нафтил, антраценил, фенантренил, тетрагидронафтил и дигидронафтил.

10

**[0087]** Термин "аралкил" относится к арильной группе, которая присоединена к исходному соединению через дирадикальный алкиленовый мостик,  $(-CH_2-)_n$ , где  $n$  означает 1-6 и где "арил" является таким, как определено в данной заявке.

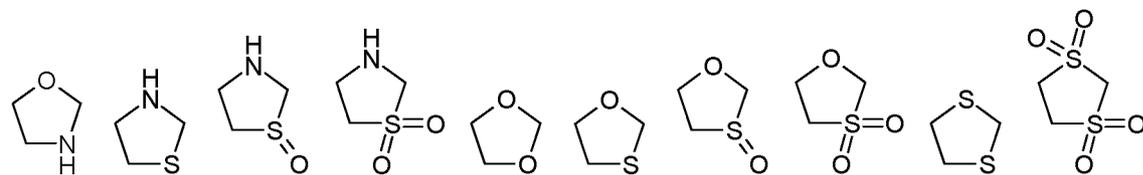
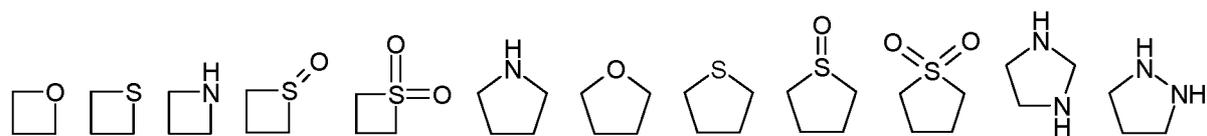
15

**[0088]** Термин "гетероциклил" или "гетероцикл" означает насыщенную или ненасыщенную моно- или полициклическую кольцевую систему, необязательно содержащую ароматические кольца, содержащую один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O, S, S(O) или S(O)<sub>2</sub>, и состоящую из 3-14 кольцевых атомов, где ни один из гетероатомов не является частью ароматического кольца. Подразумевается, что термин "гетероциклил" или "гетероцикл" включает все возможные изомерные формы. Таким образом, термин "гетероциклил" или "гетероцикл" включает следующие иллюстративные структуры (они не изображены в виде радикалов, поскольку каждая форма

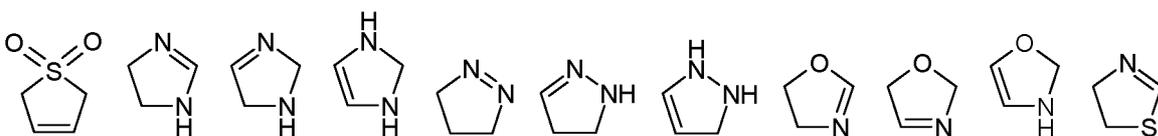
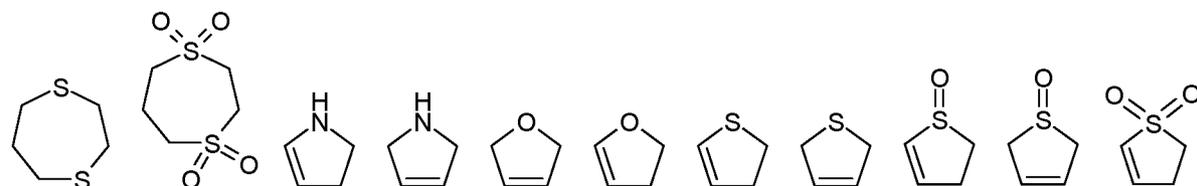
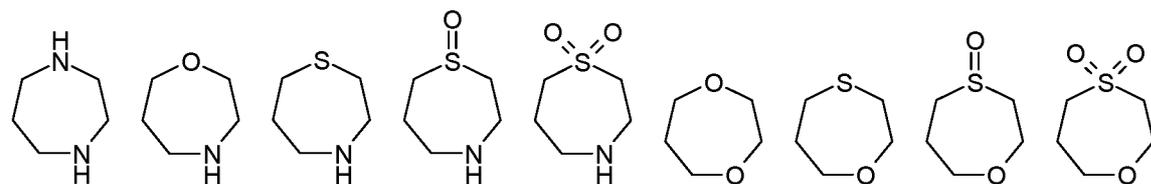
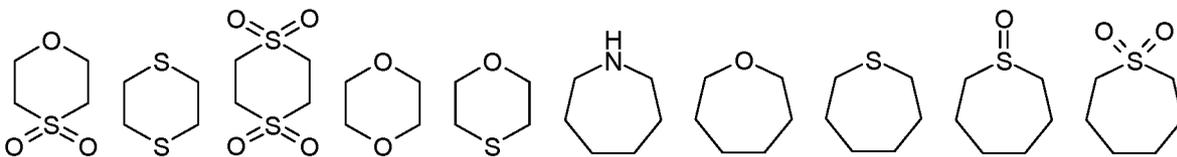
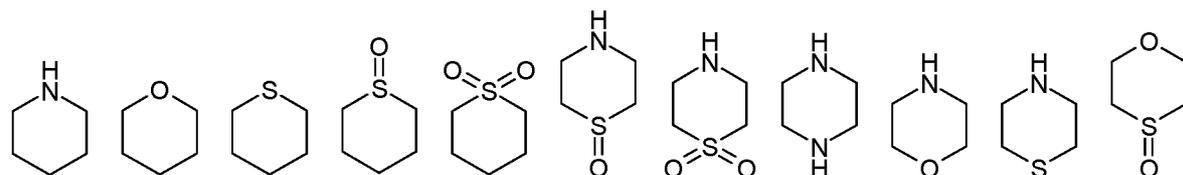
20

25

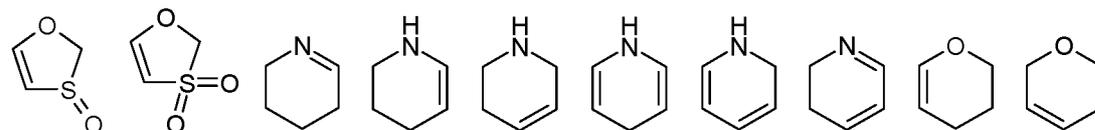
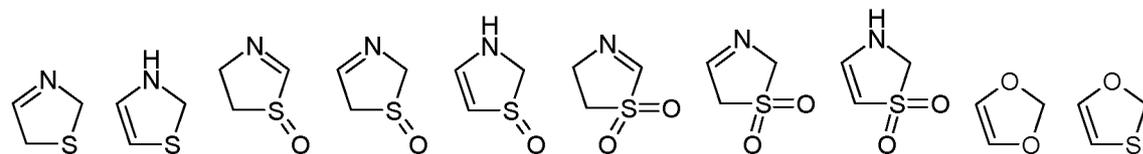
необязательно присоединена через ковалентную связь к любому атому, при условии, что сохраняются соответствующие валентности):

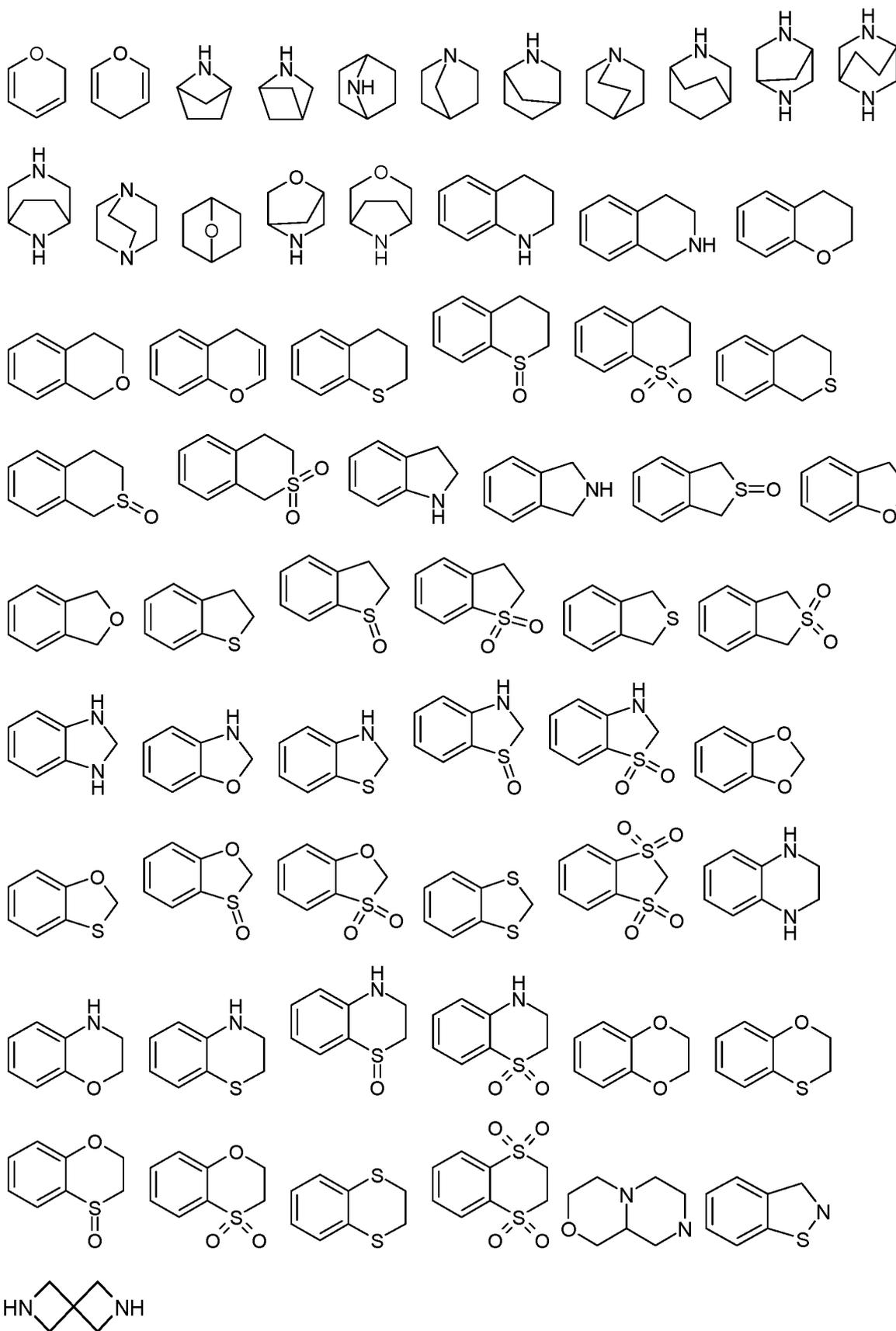


5



10

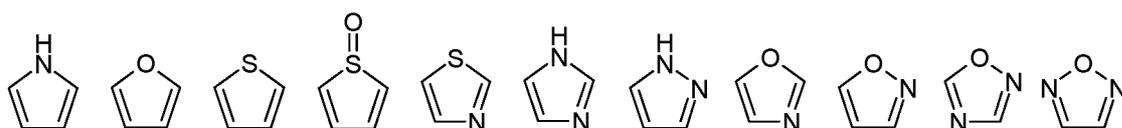




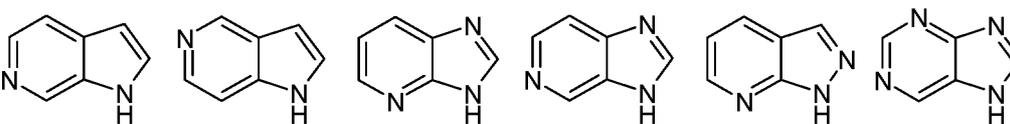
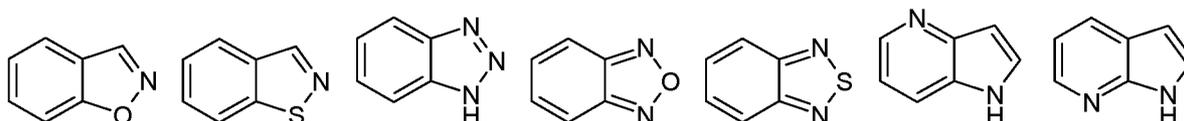
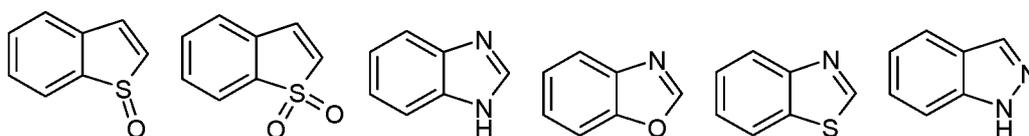
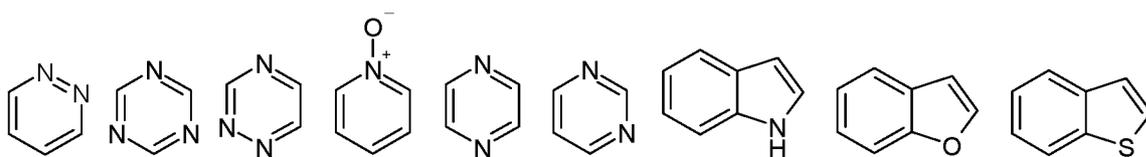
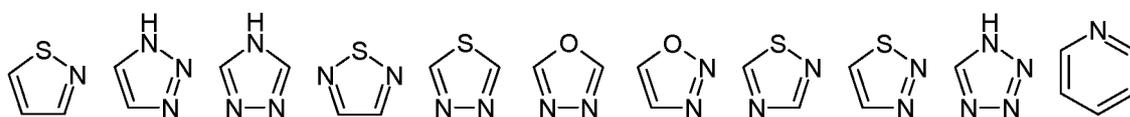
**[0089]** Термин "гетероарил" означает моно- или полициклическую кольцевую систему, содержащую по меньшей мере одно ароматическое кольцо,

содержащую один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O, S, S(O) или S(O)<sub>2</sub>, и состоящую из 5-14 кольцевых атомов, где по меньшей мере один из гетероатомов является частью ароматического кольца. Подразумевается, что термин "гетероарил" включает все возможные изомерные формы. Таким образом, термин "гетероарил" включает следующие иллюстративные структуры (они не изображены в виде радикалов, поскольку каждая форма необязательно присоединена через ковалентную связь к любому атому, при условии, что сохраняются соответствующие валентности):

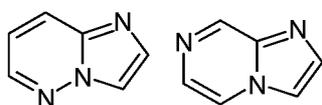
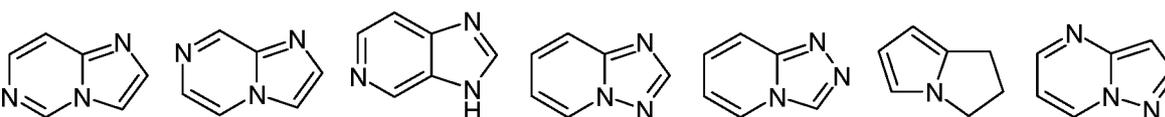
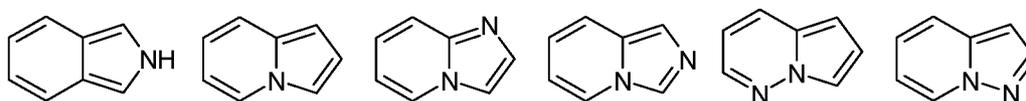
5



10



15



**[0090]** Многие из приведенных в данной заявке терминов могут использоваться в определении формулы или группы несколько раз и в каждом случае независимо друг от друга могут иметь одно из значений, приведенных в данной заявке.

5 **[0091]** Термин "бициклические кольцевые системы" означает группы, состоящие из 2 соединенных циклических подструктур, включая спироциклические, конденсированные и мостиковые кольцевые системы.

10 **[0092]** Термин "трициклические кольцевые системы" означает группы, состоящие из 3 соединенных циклических подструктур, включая спироциклические, конденсированные и мостиковые кольцевые системы.

15 **[0093]** В контексте данного документа термин "борьба" в отношении "паразитарных инфекций и/или заражений у животных" означает, что состояние паразитарной(-го) инфекции и/или заражения улучшается или облегчается, стабильно снижается заболеваемость и/или предотвращается ухудшение состояния животного.

#### СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

20 **[0094]** Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), которые являются полезными для лечения, предотвращения и/или борьбы с паразитарными инфекциями и/или заражениями у животных, предпочтительно эктопаразитарными инфекциями и/или заражениями у животных, более предпочтительно инфекциями и/или заражениями блохами и/или клещами у животных.

25 **[0095]** Соответственно, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) для применения в качестве лекарственного средства, включая, но не ограничиваясь этим, для применения в качестве антипаразитарного лекарственного средства.

30 **[0096]** Более того, настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) для лечения, предотвращения и/или борьбы с паразитарными инфекциями и/или заражениями у животных, предпочтительно эктопаразитарными инфекциями и/или заражениями у животных, более предпочтительно инфекциями и/или заражениями блохами и/или клещами у животных.

**[0097]** В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) для применения для лечения, предотвращения и/или

борьбы с паразитарными инфекциями и/или заражениями у животных, предпочтительно эктопаразитарными инфекциями и/или заражениями у животных, более предпочтительно инфекциями и/или заражениями блохами и/или клещами у животных.

5 **[0098]** В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) для приготовления лекарственного средства для лечения, предотвращения и/или борьбы с паразитарными инфекциями и/или заражениями у животных, предпочтительно эктопаразитарными инфекциями и/или заражениями у животных, более  
10 предпочтительно инфекциями и/или заражениями блохами и/или клещами у животных.

**[0099]** В дополнительном аспекте настоящего изобретения, настоящее изобретение относится к способам лечения, предотвращения и/или борьбы с паразитарными инфекциями и/или заражениями у животных, предпочтительно эктопаразитарными инфекциями и/или заражениями у животных, более  
15 предпочтительно инфекциями и/или заражениями блохами и/или клещами у животных, которые включают введение эффективного количества соединения формулы (I) животному/животному-пациенту, нуждающемуся в этом.

**[00100]** Соединения настоящего изобретения очень эффективны для лечения, предотвращения и/или борьбы с наружными и/или внутренними паразитами у  
20 животных, млекопитающих, рыб и птиц, и, в частности, у кошек, собак, лошадей, кур, свиней, овец и крупного рогатого скота, но также и у людей с целью избавления по существу этих хозяев от эктопаразитов и/или эндопаразитов. Млекопитающие, которых можно подвергнуть лечению,  
25 включают но не ограничиваются перечисленными, людей, кошек, собак, крупный рогатый скот, кур, коров, бизонов, оленей, коз, лошадей, лам, верблюдов, свиней, овец и яков. В одном варианте осуществления настоящего изобретения, млекопитающие, подвергаемые лечению, представляют собой людей, кошек или собак.

30 **[00101]** Диапазон доз соединений формулы (I), применяемый в сутки, для животных обычно составляет от 0.001 мг до 1,000 мг.

**[00102]** Фактическое фармацевтически эффективное количество или терапевтическая дозировка обычно будет зависеть от факторов, известных специалистам в данной области техники, таких как возраст и вес животного-

пациента, путь введения и тяжесть заболевания. В любом случае соединения следует вводить в дозировках и путем, которые, с учетом уникального состояния пациента-животного, позволяют доставить фармацевтически эффективное количество.

5 **[00103]** Как подробно показано в Примере 9 данного описания, четыре структурно наиболее близких соединения предшествующего уровня техники (A), (B), (C) и (D), специально исключенных из объема формулы (I), характеризовали в сравнении с выбранными соединениями формулы (I) касательно их  
10 действенности в *in vitro* скрининговых анализах в отношении блох (*Ctenocephalides felis*) и клещей (*Rhipicephalus sanguineus*).

**[00104]** Следует отметить, что соединения, которые проявляют лучшую активность в отношении клещей, более желательны в области охраны здоровья животных, поскольку с клещами труднее бороться, чем с блохами. Примечательно, что, в частности, в отношении блох проиллюстрированные  
15 сравнительные данные основаны на анализе питания блох через мембрану (при заглатывании, питании кровью). Анализы питания через мембрану отличаются от лабораторных контактных анализов первичного скрининга тем, что последние обеспечивают измерение только эффекта прямого контакта выбранных соединений с паразитом, таким как блоха или клещ. Информация, полученная в  
20 ходе лабораторных контактных анализов, строго ограничена способностью соединения поглощаться через поверхность паразита и достигать своей молекулярной мишени, и из этих контактных анализов нельзя получить никакой информации о том, будет ли соединение также активным и при пероральном введении эктопаразиту с высасываемой им кровью, например, как в анализе с  
25 кормлением через мембрану, и, тем более, при пероральном введении животному-хозяину (например, "*in vivo*") с последующим его контактом с эктопаразитом.

**[00105]** Профилирование четырех структурно наиболее близких соединений предшествующего уровня техники (A), (B), (C) и (D), специально исключенных  
30 из объема формулы (I), в анализе питания блох через мембрану (при заглатывании, питании кровью), а также контактные анализы с блохами и клещами показывают некоторую активность этих соединений в отношении блох, но не активность в отношении клещей. Однако, как пояснялось выше, спектр действия в отношении этого диапазона видов (т.е. блох и клещей) является

желательным свойством эктопаразитицидов для ветеринарного применения. В таблице 1 Примера 9 данного описания показаны сравнительные экспериментальные данные *in vitro* анализов, касающихся активности при питании блох через мембрану (при заглатывании, питании кровью) в отношении *Ctenocephalides felis*, и контактной активности в отношении *Rhipicephalus sanguineus*. Результаты этих двух *in vitro* анализов демонстрируют превосходную действенность/эффективность выбранных соединений формулы (I) по сравнению с четырьмя структурно наиболее близкими соединениями предшествующего уровня техники (A), (B), (C) и (D), специально исключенными из объема формулы (I): с одной стороны, эти результаты указывают на непригодность таких структурно наиболее близких соединений предшествующего уровня техники для способов введения, которые требуют прямого поглощения через поверхность паразита для достижения эффективности (например, местным путем). С другой стороны, выбранные соединения формулы (I) проявляют повышенную активность и действенность в отношении желательного спектра блох и клещей, проявляя при этом лучшую пригодность для способов введения, которые требуют либо заглатывания соединения в высасываемой паразитом крови, например, пероральным или другим системным путем, либо его прямого поглощения через поверхность паразита при контакте с остатками, например, местным путем.

**[00106]** Сельскохозяйственное и садовое инсектицидное и акарицидное средство, содержащее соединения формулы (I) настоящего изобретения или их соли в качестве активного компонента, обладает заметным эффектом при борьбе с вредителями, которые повреждают затопляемые сельскохозяйственные культуры, полевые культуры, фруктовые деревья, овощи, другие сельскохозяйственные культуры, декоративные цветковые растения, и т.д. Желаемый эффект можно получить при нанесении сельскохозяйственного и садового инсектицидного и акарицидного средства на ящики для рассады, рисовые поля, поля, фруктовые деревья, овощи, другие сельскохозяйственные культуры, декоративные цветковые растения, и т.д. и их семена, воду для рисовых полей, листья, среду для культивирования, такую как почва или т.п. во время ожидаемого заражения вредителями, т.е. до заражения или после подтверждения заражения. В особенно предпочтительных вариантах осуществления, при нанесении сельскохозяйственного и садового

инсектицидного и акарицидного средства используют так называемые пропитывание и перенос. То есть, почву для рассады, почву в лунках для пересадки, основание растений, поливную воду, воду для культивирования при гидропонике или т.п. обрабатывают сельскохозяйственным и садовым инсектицидным и акарицидным средством с целью позволить сельскохозяйственным культурам, декоративным цветковым растениям и т.д. впитать соединение настоящего изобретения корнями через почву или иным образом.

**[00107]** Примеры полезных растений, на которые можно наносить сельскохозяйственное и садовое инсектицидное и акарицидное средство настоящего изобретения, включают, но конкретно не ограничиваются ими, злаки (например, рис, ячмень, пшеницу, рожь, овес, кукурузу и т.д.), бобовые (например, соевые бобы, фасоль адзуки, кормовые бобы, зеленый горошек, фасоль, арахис и т.д.), фруктовые деревья и фрукты (например, яблоки, цитрусовые, груши, виноград, персики, сливы, вишни, грецкие орехи, каштаны, миндаль, бананы и т.д.), листовые и плодовые овощи (например, капусту, помидоры, шпинат, брокколи, салат-латук, лук, зеленый лук (шнитт-лук и лук-батун), зеленый перец, баклажаны, клубнику, культуры перца, окру, лук душистый, и т.д.), корнеплоды (например, морковь, картофель, сладкий картофель, таро, японский редис, репу, корень лотоса орехоносного, корень лопуха, чеснок, китайский лук и т.д.), культуры для переработки (например, хлопок, коноплю, свеклу, хмель, сахарный тростник, сахарную свеклу, оливы, каучуковое дерево, кофе, табак, чай и т.д.), бахчевые (например, японские тыквы, огурцы, арбузы, восточные сладкие дыни, дыни и т.д.), пастбищную траву (например, ежу сборную, сорго, тимофеевку, клевер, люцерну и т.д.), газонную траву (например, корейскую газонную траву, полевицу и т.д.), пряности и ароматические культуры и декоративные культуры (например, лаванду, розмарин, тимьян, петрушку, перец, имбирь и т.д.), декоративные цветковые растения (например, хризантемы, розы, гвоздики, орхидеи, тюльпаны, лилии и т.д.), садовые деревья (например, гинкговые деревья, вишневые деревья, аукубу японскую, и т.д.) и лесные деревья (например, *Abies sachalinensis*, *Picea jezoensis*, сосну, желтый кедр, *Japanese cedar*, кипарис хиноки, эвкалипт и т.д.).

**[00108]** Вышеупомянутые "растения" также включают растения, которым была придана толерантность к гербицидам с помощью методики классического

бридинга или методики рекомбинации генов. Примеры такой толерантности к гербицидам включают толерантность к ингибиторам HPPD, таким как изоксафлутол; ингибиторам ALS, таким как имазетапир и тифенсульфурон-метил; ингибиторам EPSP-синтазы, таким как глифосат; ингибиторам глутаминсинтетазы, таким как глюфосинат; ингибиторам ацетил-СоА карбоксилазы, таким как сетоксидим; или другим гербицидам, таким как бромоксинил, дикамба и 2,4-D.

**[00109]** Примеры растений, которым с помощью методики классического бридинга была придана толерантность к гербицидам, включают сорта рапса, пшеницы, подсолнечника и риса, толерантные к имидазолиноновому семейству ингибирующих ALS гербицидов, таких как имазетапир, и такие растения продают под торговым наименованием Clearfield (зарегистрированный товарный знак). Также включен сорт соевых бобов, которому с помощью методики классического бридинга была придана толерантность к сульфонилмочевинному семейству ингибирующих ALS гербицидов, таких как тифенсульфурон-метил, и их продают под торговым наименованием бобы STS. Также включены растения, которым с помощью методики классического бридинга была придана толерантность к ингибиторам ацетил-СоА карбоксилазы, таким как триноксимные гербициды и гербициды на основе арилоксифеноксипропионовой кислоты, например, кукуруза SR и т.п.

**[00110]** Растения, которым была придана толерантность к ингибиторам ацетил-СоА карбоксилазы, описаны в Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 7175-7179 (1990), и т.п. Кроме того, в Weed Science, 53, 728-746 (2005), и т.п., сообщалось о мутантах по ацетил-СоА карбоксилазе, устойчивых к ингибиторам ацетил-СоА карбоксилазы, и путем введения гена такой мутантной ацетил-СоА карбоксилазы в растения с помощью методики рекомбинации генов или путем введения мутации, придающей устойчивость, в ацетил-СоА карбоксилазу растения, могут быть сконструированы растения, толерантные к ингибиторам ацетил-СоА карбоксилазы. Альтернативно, путем введения в клетки растений нуклеиновой кислоты, вызывающей мутацию замены оснований (типичным примером этой методики является методика химерапластики (Gura T. 1999. Repairing the Genome's Spelling Mistakes. Science 285: 316-318)) для получения мутации сайт-специфической замены в аминокислотах, кодируемых геном ацетил-СоА карбоксилазы, геном ALS или т.п. растений, могут быть сконструированы

растения, толерантные к ингибиторам ацетил-СоА карбоксилазы, ингибиторам ALS или т.п. К этим растениям также можно применять сельскохозяйственное и садовое инсектицидное и акарицидное средство настоящего изобретения.

**[00111]** Кроме того, иллюстративные токсины, экспрессируемые в генетически модифицированных растениях, включают инсектицидные белки *Bacillus cereus* или *Bacillus popilliae*; *Bacillus thuringiensis*  $\delta$ -эндотоксины, такие как Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1Fa2, Cry2Ab, Cry3A, Cry3Bb1 и Cry9C, и другие инсектицидные белки, такие как VIP1, VIP2, VIP3 и VIP3A; инсектицидные белки нематод; токсины, продуцируемые животными, такие как токсины скорпионов, токсины пауков, токсины пчел и специфические для насекомых нейротоксины; токсины нитчатых грибов; растительные лектины; агглютинин; ингибиторы протеазы, такие как ингибиторы трипсина, ингибиторы сериновой протеазы, ингибиторы пататина, цистатина и папаина; инактивирующие рибосому белки (RIP), такие как ризин, RIP маиса, абрин, люффин, сапорин и бриодин; ферменты, метаболизирующие стероиды, такие как 3-гидроксистероидоксидаза, экидстероид-UDP-глюкозилтрансфераза и холестериноксидаза; ингибиторы экидизонов; HMG-СоА редуктазу; ингибиторы ионных каналов, такие как ингибиторы натриевых каналов и ингибиторы кальциевых каналов; эстеразу ювенильного гормона; рецепторы диуретического гормона; стильбенсинтазу; бибензилсинтазу; хитиназу; и глюканазу.

**[00112]** Благодаря токсинам, содержащимся в таких генетически модифицированных растениях, растения проявляют устойчивость к вредителям, в частности, жесткокрылым насекомым-вредителям, полужесткокрылым насекомым-вредителям, двукрылым насекомым-вредителям, чешуекрылым насекомым-вредителям и нематодам. Вышеописанные методики и сельскохозяйственное и садовое инсектицидное и акарицидное средство настоящего изобретения можно применять в комбинации или систематически.

**[00113]** Для борьбы с целевыми вредителями, сельскохозяйственное и садовое инсектицидное и акарицидное средство настоящего изобретения, после подходящего разведения или суспендирования в воде и т.д. или без них, наносят на растения, потенциально зараженные целевыми насекомыми-вредителями или нематодами, в количестве, эффективном для борьбы с насекомыми-вредителями или нематодами. Например, для борьбы с насекомыми-вредителями и нематодами, которые могут вызвать повреждения культурные растения, такие

как фруктовые деревья, злаки и овощи, можно осуществлять внекорневое внесение и обработку семян, такую как обмакивание, опыливание и покрытие с пероксидом кальция. Кроме того, также можно осуществлять обработку почвы или т.п., чтобы позволить растениям поглощать агрохимикаты через свои корни.

5 Примеры такой обработки включают добавление в почву в целом, обработку рядов посадок, добавление в почву грядок, обработку рассады с субстратом, обработку посадочных лунок, обработку оснований растений, подкормку, обработку ящиков с рассадой в случае риса-падди, и нанесение погружением. Кроме того, также можно осуществлять нанесение на культуральную среду в  
10 случае гидропоники, обработку дымом, инъекцию в ствол и т.п. Кроме того, сельскохозяйственное и садовое инсектицидное и акарицидное средство настоящего изобретения, после подходящего разведения или суспендирования в воде и т.д. или без них, можно наносить на участки, потенциально зараженные вредителями, в количестве, эффективном для борьбы с вредителями. Например,  
15 его можно непосредственно наносить на вредителей хранящегося зерна, домовых вредителей, санитарных вредителей, лесных вредителей и т.д., а также можно применять для покрытия материалов для жилых строений, для обработки дымом или в виде состава-приманки.

**[00114]** Иллюстративные методы обработки семян включают обмакивание  
20 семян в разведенной или неразведенной жидкости жидкого или твердого состава для проникновения агрохимикатов в семена; смешивание или опыливание семян твердым или жидким составом для прилипания состава к поверхности семян; покрытие семян смесью агрохимического и адгезивного носителя, такого как смолы и полимеры; и нанесение твердого или жидкого состава в  
25 непосредственной близости от семян во время посева.

**[00115]** Термин "семя" в вышеупомянутой обработке семян относится к растительному организму, который находится на ранних стадиях  
культивирования и используется для размножения растений. Примеры включают, помимо так называемого семени, растительный организм для  
30 вегетативного размножения, такой как луковица, клубень, семенной картофель, луковичка, побег, дисковидный стебель и стебель, используемый для размножения черенками.

**[00116]** Термин "почва" или "среда для культивирования" в способе применения сельскохозяйственного и садового инсектицида настоящего

изобретения относится к поддерживающей среде для культивирования культуры, в частности, поддерживающей среде, которая допускает распространение в ней корней культурных растений, и эти материалы конкретно не ограничены, если они позволяют расти растениям. Примеры поддерживающих сред включают так  
5 называемые почвы, маты для рассады и воду, а конкретные примеры материалов включают песок, пемзу, вермикулит, диатомит, агар, желирующие вещества, высокомолекулярные вещества, минеральную вату, стекловату, древесную стружку и кору.

**[00117]** Иллюстративные способы нанесения на листья сельскохозяйственных культур или на вредителей хранящегося зерна, домашних вредителей, санитарных вредителей, лесных вредителей и т.д. включают нанесение жидкого состава, такого как эмульгируемый концентрат и текучий или твердый состав, такой как смачиваемый порошок и диспергируемая в воде гранула, после  
10 соответствующего разведения в воде; опыливание; и обработку дымом.

**[00118]** Иллюстративные способы нанесения на почву включают нанесение разведенного или неразведенного водой жидкого состава на основания растений, рассадочные грядки или т.п.; нанесение гранул на основания растений, рассадочные грядки или т.п.; нанесение пылевидного состава, смачиваемого порошка, диспергируемых в воде гранул, гранул или т.п. на почву и  
15 последующее внесение состава в почву в целом перед высеванием или пересадкой; и нанесение пылевидного состава, смачиваемого порошка, диспергируемых в воде гранул, гранул или т.п. на посадочные лунки, ряды посадок или т.п. перед высеванием или посадкой.

**[00119]** На ящики с рассадой в случае риса-падди, например, можно наносить пылевидный состав, диспергируемые в воде гранулы, гранулы или т.п., хотя подходящий состав может варьироваться в зависимости от времени нанесения, другими словами, в зависимости от стадии культивирования, такой как время  
25 высевания, период приобретения зеленой окраски и время посадки. Состав, такой как пылевидный состав, диспергируемые в воде гранулы и гранулы, можно смешивать с почвой для рассады. Например, такой состав вносят в почву грядок, почвенный покров или почву в целом. Почву для рассады и такой состав  
30 можно просто располагать чередующимися слоями.

**[00120]** При нанесении на рисовые поля, твердый состав, такой как джамбо, пакет, гранулы и диспергируемые в воде гранулы, или жидкий состав, такой как

текучий и эмульгируемый концентрат, обычно наносят на затопленные рисовые поля. В период посадки риса, подходящий состав, как он есть или после смешивания с удобрением, можно наносить на почву или инжектировать в почву. Кроме того, эмульгируемый, текучий концентрат или т.п. можно вносить в источник подачи воды для рисовых полей, такой как впускной патрубок для подачи воды и оросительное устройство. В этом случае обработку можно проводить при подаче воды и, таким образом, обеспечить трудосберегающий способ.

5  
10  
15  
[00121] В случае полевых культур, их семена, среду для культивирования в непосредственной близости от данных растений или т.п. можно обрабатывать в период от высевания до всхода культуры. В случае растений, у которых семена непосредственно высевают в поле, в дополнение к непосредственной обработке семян, предпочтительна обработка основания растений во время культивирования. В особенности, обработку можно осуществлять, например, путем нанесения гранул на почву или пропитывания почвы составом в разведенном водой виде или в виде неразведенной жидкости. Другой предпочтительной обработкой является введение гранул в среду для культивирования перед посевом.

20  
25  
[00122] В случае культурных растений, подлежащих пересадке, предпочтительные примеры обработки в период от высевания до всхода культуры, включают, в дополнение к непосредственной обработке семян, обработку рассадочных грядок пропитыванием составом в жидкой форме; и нанесение гранул на рассадочные грядки. Также включены обработка посадочных лунок с помощью гранул; и введение гранул в среду для культивирования в непосредственной близости от точек посадки во время укрепления посадки.

30  
[00123] Количество соединения активного компонента в сельскохозяйственном и садовом инсектицидном и акарицидном средстве настоящего изобретения можно корректировать по мере необходимости, и в основном количество соединения активного компонента соответствующим образом выбирают из диапазона от 0.01 до 90 частей по массе в 100 частях по массе сельскохозяйственного и садового инсектицида. Например, в случае, когда сельскохозяйственный и садовый инсектицид представляет собой пылевидный состав, гранулы, эмульгируемый концентрат или смачиваемый порошок,

целесообразно, чтобы количество соединения активного компонента составляло 0.01 - 50 частей по массе (0.01 - 50% по массе по отношению к общей массе сельскохозяйственного и садового инсектицидного и акарицидного средства).

**[00124]** Норма нанесения сельскохозяйственного и садового инсектицидного и акарицидного средства настоящего изобретения может варьироваться в зависимости от различных факторов, например, цели, целевого вредителя, условий выращивания культур, склонности к заражению вредителями, погоды, условий окружающей среды, дозированной формы, способа нанесения, участка нанесения, времени нанесения, и т.д., но в основном, норму нанесения соединения активного компонента соответствующим образом выбирают из диапазона от 0.001 г до 10 кг, и предпочтительно от 0.01 г до 1 кг на 10 ар в зависимости от цели.

#### ВЕТЕРИНАРНЫЕ ПАРАЗИТЫ

**[00125]** В одном варианте лечения предотвращения и/или борьбы с эктопаразитами, эктопаразит представляет собой одно или несколько насекомых или паукообразных, включая представителей родов *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes*, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Sarcoptes*, *Psoroptes*, *Otodectes*, *Chorioptes*, *Hypoderma*, *Gasterophilus*, *Lucilia*, *Dermatobia*, *Cochliomyia*, *Chrysomyia*, *Damalinia*, *Linognathus*, *Haematopinus*, *Solenopotes*, *Trichodectes* и *Felicola*.

**[00126]** В другом варианте лечения, предотвращения и/или борьбы с эктопаразитами, эктопаразит принадлежит к родам *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes* и/или *Boophilus*. Обработываемые эктопаразиты включают, но не ограничиваются перечисленными, блохи, клещи, микроскопические клещи, москиты, мухи, вши, мясную муху и их комбинации. Конкретные примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, кошачьи и собачьи блохи (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides* sp. и т.п.), клещи (*Rhipicephalus* sp., *Ixodes* sp., *Dermacentor* sp., *Amblyomma* sp., *Haemaphysalis* sp., и т.п.), и микроскопические клещи (*Demodex* sp., *Sarcoptes* sp., *Otodectes* sp., *Cheyletiella* sp., и т.п.), вши (*Trichodectes* sp., *Felicola* sp., *Linognathus* sp., и т.п.), москиты (*Aedes* sp., *Culex* sp., *Anopheles* sp., и т.п.) и мухи (*Dermatobia* sp., включая *Haematobia irritans*, *Musca* sp., *Stomoxys* sp., включая *Stomoxys calcitrans*, *Dermatobia* sp., *Cochliomyia* sp., и т.п.).

**[00127]** Дополнительные примеры эктопаразитов включают, но не ограничиваются перечисленными, клещей рода *Boophilus*, в особенности, видов *microplus* (клещ бычий кольчатый), *decoloratus* и *annulatus*; паразитов, вызывающих миаз, таких как *Dermatobia hominis* (известно как Берн в Бразилии) и *Cochliomyia hominivorax* (зеленая падальница); паразитов, вызывающих миаз овец, таких как *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina*, (известно как зараженность личинками мясной мухи в Австралии, Новой Зеландии и Южной Африке) и *Gasterophilus* у лошадей. Также можно упомянуть личинки мух, а именно те, взрослая особь которых является паразитом, например, *Haematobia irritans* (жигалка коровья малая) и *Stomoxys calcitrans* (жигалка осенняя); вши, такие как *Linognathus vituli*, и т.д.; и микроскопические клещи, такие как *Sarcoptes scabiei* и *Psoroptes ovis*. Вышеприведенный перечень не является исчерпывающим, и из уровня техники хорошо известны и другие эктопаразиты, являющиеся вредными для животных и человека. Они включают, например, мигрирующих личинок двукрылых.

**[00128]** В некоторых вариантах осуществления изобретения, композицию также можно применять для лечения и/или предотвращения у животных эндопаразитарных заражений, таких как заражения, вызываемые гельминтами, выбранными, среди прочего, из группы, состоящей из *Anaplocephala*, *Ancylostoma*, *Anecator*, *Ascaris*, *Capillaria*, *Cooperia*, *Cyathostomum*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Haemonchus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Parascaris*, *Toxocara*, *Strongylus*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris* и *Trichostrongylus*.

**[00129]** В одном варианте осуществления, изобретение обеспечивает применения и способы лечения, предотвращения и/или борьбы с паразитарными инфекциями и заражениями животных (как диких, так и домашних), включая домашний скот и животных-компаньонов, таких как кошки, собаки, лошади, птицы, включая кур, овцы, козы, свиньи, индейки и крупный рогатый скот, с целью избавить этих хозяев от паразитов, с которыми обычно сталкиваются такие животные.

**[00130]** В другом варианте осуществления, изобретение обеспечивает применения и способы лечения, предотвращения и/или борьбы с паразитарными инфекциями и заражениями у животных-компаньонов, включая, но не ограничиваясь перечисленными, кошек и собак. Некоторые способы и

композиции изобретения, которые содержат активные средства изобретения, особенно эффективны для предотвращения, лечения и/или борьбы с паразитарными заражениями кошек и собак блохами и клещами или другими эктопаразитами.

5 **[00131]** В другом варианте осуществления, применения, способы и композиции изобретения применяют для лечения, предотвращения и/или борьбы с паразитарными инфекциями и заражениями у крупного рогатого скота или овец. При лечении относящихся к домашнему скоту животных, таких как крупный рогатый скот или овцы, способы и композиции изобретения особенно  
10 эффективны в отношении *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, *Haematobia irritans* (жигалка коровья малая), *Stomoxys calcitrans* (жигалка осенняя), и паразитов, вызывающих миаз овец, таких как *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (известно как зараженность яйцами мясной мухи в Австралии, Новой Зеландии и Южной Африке).

15 **[00132]** Применения и способы изобретения для лечения, предотвращения и/или борьбы с эндопаразитами эффективны в отношении паразитических нематод (включая круглого гельминта, анкилосту, власоглава и других), и/или *Dirofilaria immitis* (сердечный гельминт).

**[00133]** В некоторых вариантах осуществления, комбинация определенных  
20 дополнительных активных средств с по меньшей мере одним соединением формулы (I) позволяет расширить сферу применения способа в зависимости от биологической активности дополнительного активного средства. Например, предполагается, что комбинации по меньшей мере одного соединения формулы (I) с одним или несколькими дополнительными активными средствами, которые  
25 являются активными в отношении внутренних паразитов, таких как паразитические нематоды (включая круглый гельминт, анкилостому, власоглав и других), и/или *Dirofilaria immitis* (сердечный гельминт) обеспечит лечение, предотвращение и/или борьбу с внутренними паразитами, а также наружными паразитами (например, блохами и клещами, и т.д.).

30 **[00134]** В одном варианте осуществления, изобретение обеспечивает применения и способы лечения, предотвращения и/или борьбы с паразитарным заражением и/или инфекцией у животного, которые включают введение животному мягкой жевательной ветеринарной композиции, содержащей эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I) в

комбинации с эффективным количеством по меньшей мере второго активного средства в фармацевтически приемлемом носителе. Любое из дополнительных активных средств, описанных в настоящей заявке, можно комбинировать с по меньшей мере одним соединением в соответствии с формулой (I) в мягких жевательных ветеринарных композициях. Таким образом, изобретение обеспечивает применения и способы лечения, предотвращения и/или борьбы с эктопаразитарным заражением и эндопаразитарной инфекцией, включающие введение нуждающемуся животному мягкой жевательной ветеринарной композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение в соответствии с формулой (I) в комбинации с по меньшей мере одним соединением, которое является активным в отношении внутренних паразитов.

#### СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫЕ И САДОВЫЕ ВРЕДИТЕЛИ И НЕМАТОДЫ

**[00135]** Сельскохозяйственное и садовое инсектицидное и акарицидное средство, содержащее соединение формулы (I) настоящего изобретения или его соль в качестве активного компонента, является подходящим для борьбы с множеством вредителей, которые могут вызвать повреждения риса-падди, фруктовых деревьев, овощей, других сельскохозяйственных культур и декоративных цветковых растений. Целевыми вредителями являются, например, сельскохозяйственные и лесные вредители, садовые вредители, вредители хранящегося зерна, санитарные вредители, другие вредители, такие как нематоды, или микроскопические клещи, и т.д.

**[00136]** Примеры вышеуказанных вредителей или нематод включают следующие.

**[00137]** Примеры видов отряда Lepidoptera включают *Parasa consocia*, *Anomis mesogona*, *Papilio xuthus*, *Matsumuraeses azukivora*, *Ostrinia scapulalis*, *Spodoptera exempta*, *Hyphantria cunea*, *Ostrinia furnacalis*, *Pseudaletia separata*, *Tinea translucens*, *Bactra furfurana*, *Parnara guttata*, *Marasmia exigua*, *Parnara guttata*, *Sesamia inferens*, *Brachmia triannulella*, *Monema flavescens*, *Trichoplusia ni*, *Pleuroptya ruralis*, *Cystidia couaggaria*, *Lampides boeticus*, *Cephonodes hylas*, *Helicoverpa armigera*, *Phalerodonta manleyi*, *Eumeta japonica*, *Pieris brassicae*, *Malacosoma neustria testacea*, *Stathmopoda masinissa*, *Cuphodes diospyrosella*, *Archips xylosteanus*, *Agrotis segetum*, *Tetramoera schistaceana*, *Papilio machaon hippocrates*, *Endoclyta sinensis*, *Lyonetia prunifoliella*, *Phyllonorycter ringoneella*, *Cydia kurokoi*, *Eucoenogenes aestuosa*, *Lobesia botrana*, *Latoia sinica*, *Euzophera*

batangensis, *Phalonidia mesotypa*, *Spilosoma imparilis*, *Glyphodes pyloalis*,  
*Olethreutes mori*, *Tineola bisselliella*, *Endoclyta excrescens*, *Nemapogon granellus*,  
*Synanthedon hector*, *Cydia pomonella*, *Plutella xylostella*, *Cnaphalocrocis medinalis*,  
*Sesamia calamistis*, *Scirpophaga incertulas*, *Pediasia teterrellus*, *Phthorimaea*  
5 *operculella*, *Stauropus fagi persimilis*, *Etiella zinckenella*, *Spodoptera exigua*, *Palpifer*  
*sexnotata*, *Spodoptera mauritia*, *Scirpophaga innotata*, *Xestia c-nigrum*, *Spodoptera*  
*depravata*, *Ephestia kuehniella*, *Angerona prunaria*, *Clostera anastomosis*,  
*Pseudoplusia includens*, *Matsumuraeses falcana*, *Helicoverpa assulta*, *Autographa*  
10 *nigrisigna*, *Agrotis ipsilon*, *Euproctis pseudoconspersa*, *Adoxophyes orana*, *Caloptilia*  
*theivora*, *Homona magnanima*, *Ephestia elutella*, *Eumeta minuscula*, *Clostera*  
*anachoreta*, *Heliothis maritima*, *Sparganothis pilleriana*, *Busseola fusca*, *Euproctis*  
*subflava*, *Biston robustum*, *Heliothis zea*, *Aedia leucomelas*, *Narosoideus*  
*flavidorsalis*, *Viminia rumicis*, *Bucculatrix pyrivorella*, *Grapholita molesta*, *Spulerina*  
*astaurota*, *Ectomyelois pyrivorella*, *Chilo suppressalis*, *Acrolepiopsis sapporensis*,  
15 *Plodia interpunctella*, *Hellula undalis*, *Sitotroga cerealella*, *Spodoptera litura*, вид  
семейства Tortricidae (*Eucosma aporema*), *Acleris comariana*, *Scopelodes*  
*contractus*, *Orgyia thyellina*, *Spodoptera frugiperda*, *Ostrinia zaguliaevi*, *Naranga*  
*aenescens*, *Andraca bipunctata*, *Paranthrene regalis*, *Acosmeryx castanea*,  
*Phyllocnistis toparcha*, *Endopiza viteana*, *Eupoecillia ambiguella*, *Anticarsia*  
20 *gemmatalis*, *Cnephasia cinereipalpana*, *Lymantria dispar*, *Dendrolimus spectabilis*,  
*Leguminivora glycinivorella*, *Maruca testulalis*, *Matsumuraeses phaseoli*, *Caloptilia*  
*soyella*, *Phyllocnistis citrella*, *Omiodes indicata*, *Archips fuscocupreanus*,  
*Acanthoplusia agnata*, *Bambalina* sp., *Carposina niponensis*, *Conogethes*  
*punctiferalis*, *Synanthedon* sp., *Lyonetia clerkella*, *Papilio helenus*, *Colias erate*  
25 *poliographus*, *Phalera flavescens*, виды семейства Pieridae, такие как *Pieris rapae*  
*crucivora* и *Pieris rapae*, *Euproctis similis*, *Acrolepiopsis suzukiella*, *Ostrinia*  
*nubilalis*, *Mamestra brassicae*, *Ascotis selenaria*, *Phtheochroides clandestina*,  
*Hoshinoa adumbratana*, *Odonestis pruni japonensis*, *Triaena intermedia*, *Adoxophyes*  
*orana fasciata*, *Grapholita inopinata*, *Spilonota ocellana*, *Spilonota lechriaspis*,  
30 *Illiberis pruni*, *Argyresthia conjugella*, *Caloptilia zachrysa*, *Archips breviplicanus*,  
*Anomis flava*, *Pectinophora gossypiella*, *Notarcha derogata*, *Diaphania indica*,  
*Heliothis virescens* и *Earias cupreoviridis*.

**[00138]** Примеры видов отряда Hemiptera включают *Nezara antennata*, *Stenotus rubrovittatus*, *Graphosoma rubrolineatum*, *Trigonotylus coelestialium*, *Aeschynteles*

maculatus, *Creontiades pallidifer*, *Dysdercus cingulatus*, *Chrysomphalus ficus*,  
*Aonidiella aurantii*, *Graptopsaltria nigrofuscata*, *Blissus leucopterus*, *Icerya purchasi*,  
*Piezodorus hybneri*, *Lagynotomus elongatus*, *Thaia subrufa*, *Scotinophara lurida*,  
*Sitobion ibarae*, *Stariodes iwasakii*, *Aspidiotus destructor*, *Taylorilygus pallidulus*,  
 5 *Myzus mumecola*, *Pseudaulacaspis prunicola*, *Acyrtosiphon pisum*, *Anacanthocoris*  
*striicornis*, *Ectometopterus micantulus*, *Eysarcoris lewisi*, *Molipteryx fuliginosa*,  
*Cicadella viridis*, *Rhopalosiphum rufiabdominalis*, *Saissetia oleae*, *Trialeurodes*  
*vaporariorum*, *Aguriahana quercus*, *Lygus* spp., *Euceraphis punctipennis*, *Andaspis*  
*kashicola*, *Coccus pseudomagnoliarum*, *Cavelerius saccharivorus*, *Galeatus spinifrons*,  
 10 *Macrosiphoniella sanborni*, *Aonidiella citrina*, *Halyomorpha mista*, *Stephanitis*  
*fasciicarina*, *Trioza camphorae*, *Leptocorisa chinensis*, *Trioza quercicola*, *Uhlerites*  
*latius*, *Erythroneura comes*, *Paromius exiguus*, *Duplaspidotus claviger*, *Nephotettix*  
*nigropictus*, *Halticiellus insularis*, *Perkinsiella saccharicida*, *Psylla malivorella*,  
*Anomomeura mori*, *Pseudococcus longispinis*, *Pseudaulacaspis pentagona*, *Pulvinaria*  
 15 *kuwacola*, *Apolygus lucorum*, *Togo hemipterus*, *Toxoptera aurantii*, *Saccharicoccus*  
*sacchari*, *Geoica lucifuga*, *Numata muiri*, *Comstockaspis pernicioso*, *Unaspis citri*,  
*Aulacorthum solani*, *Eysarcoris ventralis*, *Bemisia argentifolii*, *Cicadella spectra*,  
*Aspidiotus hederiae*, *Liorhyssus hyalinus*, *Calophya nigradorsalis*, *Sogatella furcifera*,  
*Megoura crassicauda*, *Brevicoryne brassicae*, *Aphis glycines*, *Leptocorisa oratorius*,  
 20 *Nephotettix virescens*, *Uroeucon formosanum*, *Cyrtopeltis tennuis*, *Bemisia tabaci*,  
*Lecanium persicae*, *Parlatoria theae*, *Pseudaonidia paeoniae*, *Empoasca onukii*, *Plautia*  
*stali*, *Dysaphis tulipae*, *Macrosiphum euphorbiae*, *Stephanitis pyrioides*, *Ceroplastes*  
*ceriferus*, *Parlatoria camelliae*, *Apolygus spinolai*, *Nephotettix cincticeps*, *Glaucias*  
*subpunctatus*, *Orthotylus flavosparsus*, *Rhopalosiphum maidis*, *Peregrinus maidis*,  
 25 *Eysarcoris parvus*, *Cimex lectularius*, *Psylla abietis*, *Nilaparvata lugens*, *Psylla tobirae*,  
*Eurydema rugosum*, *Schizaphis piriicola*, *Psylla pyricola*, *Parlatoreopsis pyri*,  
*Stephanitis nashi*, *Dysmicoccus wistariae*, *Lepholeucaspis japonica*, *Sappaphis piri*,  
*Lipaphis erysimi*, *Neotoxoptera formosana*, *Rhopalosiphum nymphaeae*, *Edwardsiana*  
*rosae*, *Pinnaspis aspidistrae*, *Psylla alni*, *Speusotettix subfuscus*, *Alnetoidia alneti*,  
 30 *Sogatella panicola*, *Adelphocoris lineolatus*, *Dysdercus poecilus*, *Parlatoria ziziphi*,  
*Uhlerites debile*, *Laodelphax striatellus*, *Eurydema pulchrum*, *Cletus trigonus*, *Clovio*  
*punctata*, *Empoasca* sp., *Coccus hesperidum*, *Pachybrachius luridus*, *Planococcus*  
*kraunhia*, *Stenotus binotatus*, *Arboridia apicalis*, *Macrosteles fascifrons*, *Dolycoris*  
*baccarum*, *Adelphocoris triannulatus*, *Viteus vitifolii*, *Acanthocoris sordidus*,

- Leptocorisa acuta*, *Macropes obnubilus*, *Cletus punctiger*, *Riptortus clavatus*,  
*Paratrioza cockerelli*, *Aphrophora costalis*, *Lygus disponi*, *Lygus saundersi*,  
*Crisicoccus pini*, *Empoasca abietis*, *Crisicoccus matsumotoi*, *Aphis craccivora*,  
*Megacopta punctatissimum*, *Eysarcoris guttiger*, *Lepidosaphes beckii*, *Diaphorina*  
5 *citri*, *Toxoptera citricidus*, *Planococcus citri*, *Dialeurodes citri*, *Aleurocanthus*  
*spiniferus*, *Pseudococcus citriculus*, *Zyginella citri*, *Pulvinaria citricola*, *Coccus*  
*discrepans*, *Pseudaonidia duplex*, *Pulvinaria aurantii*, *Lecanium corni*, *Nezara*  
*viridula*, *Stenodema calcaratum*, *Rhopalosiphum padi*, *Sitobion akebiae*, *Schizaphis*  
*graminum*, *Sorhoanus tritici*, *Brachycaudus helichrysi*, *Carpocoris purpureipennis*,  
10 *Myzus persicae*, *Hyalopterus pruni*, *Aphis farinose yanagicola*, *Metasalis populi*,  
*Unaspis yanonensis*, *Mesohomotoma camphorae*, *Aphis spiraecola*, *Aphis pomi*,  
*Lepidosaphes ulmi*, *Psylla mali*, *Heterocordylus flavipes*, *Myzus malisuctus*,  
*Aphidonuguis mali*, *Orientus ishidai*, *Ovatus malicolens*, *Eriosoma lanigerum*,  
*Ceroplastes rubens* и *Aphis gossypii*.
- 15 **[00139]** Примеры видов отряда Coleoptera включают *Xystrocera globosa*,  
*Paederus fuscipes*, *Eucetonia roelofsi*, *Callosobruchus chinensis*, *Cylas formicarius*,  
*Hypera postica*, *Echinocnemus squameus*, *Oulema oryzae*, *Donacia provosti*,  
*Lissorhoptrus oryzophilus*, *Colasposoma dauricum*, *Euscapes postfasciatus*, *Epilachna*  
*varivestis*, *Acanthoscelides obtectus*, *Diabrotica virgifera virgifera*, *Involvulus*  
20 *cupreus*, *Aulacophora femoralis*, *Bruchus pisorum*, *Epilachna vigintioctomaculata*,  
*Carpophilus dimidiatus*, *Cassida nebulosa*, *Luperomorpha tenebrosa*, *Phyllotreta*  
*striolata*, *Psacothoea hilaris*, *Aeolesthes chrysothrix*, *Curculio sikkimensis*, *Carpophilus*  
*hemipterus*, *Oxycetonia jucunda*, *Diabrotica* spp., *Mimela splendens*, *Sitophilus*  
*zeamais*, *Tribolium castaneum*, *Sitophilus oryzae*, *Palorus subdepressus*, *Melolontha*  
25 *japonica*, *Anoplophora malasiaca*, *Neatus picipes*, *Leptinotarsa decemlineata*,  
*Diabrotica undecimpunctata howardi*, *Sphenophorus venatus*, *Crioceris*  
*quatuordecimpunctata*, *Conotrachelus nenuphar*, *Ceuthorhynchidius albosuturalis*,  
*Phaedon brassicae*, *Lasioderma serricorne*, *Sitona japonicus*, *Adoretus*  
*tenuimaculatus*, *Tenebrio molitor*, *Basilepta balyi*, *Hypera nigrirostris*, *Chaetocnema*  
30 *concinna*, *Anomala cuprea*, *Heptophylla picea*, *Epilachna vigintioctopunctata*,  
*Diabrotica longicornis*, *Eucetonia pilifera*, *Agriotes* spp., *Attagenus unicolor*  
*japonicus*, *Pagria signata*, *Anomala rufocuprea*, *Palorus ratzeburgii*, *Alphitobius*  
*laevigatus*, *Anthrenus verbasci*, *Lyctus brunneus*, *Tribolium confusum*, *Medythia*  
*nigrobilineata*, *Xylotrechus pyrrhoderus*, *Epitrix cucumeris*, *Tomicus piniperda*,

*Monochamus alternatus*, *Popillia japonica*, *Epicauta gorhami*, *Sitophilus zeamais*, *Rhynchites heros*, *Listroderes costirostris*, *Callosobruchus maculatus*, *Phyllobius armatus*, *Anthonomus pomorum*, *Linnaeidea aenea* и *Anthonomus grandis*.

**[00140]** Примеры видов отряда Diptera включают *Culex pipiens pallens*,  
 5 *Pegomya hyoscyami*, *Liriomyza huidobrensis*, *Musca domestica*, *Chlorops oryzae*,  
*Hydrellia sasakii*, *Agromyza oryzae*, *Hydrellia griseola*, *Hydrellia griseola*,  
*Ophiomyia phaseoli*, *Dacus cucurbitae*, *Drosophila suzukii*, *Rhacochlaena japonica*,  
*Muscina stabulans*, виды семейства Phoridae, такие как *Megaselia spiracularis*,  
 10 *Clogmia albipunctata*, *Tipula aino*, *Phormia regina*, *Culex tritaeniorhynchus*,  
*Anopheles sinensis*, *Hylemya brassicae*, *Asphondylia* sp., *Delia platura*, *Delia antiqua*,  
*Rhagoletis cerasi*, *Culex pipiens molestus* Forskal, *Ceratitis capitata*, *Bradysia  
 agrestis*, *Pegomya cunicularia*, *Liriomyza sativae*, *Liriomyza bryoniae*, *Chromatomyia  
 horticola*, *Liriomyza chinensis*, *Culex quinquefasciatus*, *Aedes aegypti*, *Aedes  
 albopictus*, *Liriomyza trifolii*, *Liriomyza sativae*, *Dacus dorsalis*, *Dacus tsuneonis*,  
 15 *Sitodiplosis mosellana*, *Meromuza nigriventris*, *Anastrepha ludens* и *Rhagoletis  
 pomonella*.

**[00141]** Примеры видов отряда Hymenoptera включают *Pristomyrmex pungens*,  
 виды семейства Bethyridae, *Monomorium pharaonis*, *Pheidole noda*, *Athalia rosae*,  
*Dryocosmus kuriphilus*, *Formica fusca japonica*, виды подсемейства Vespinae,  
 20 *Athalia infumata infumata*, *Arge pagana*, *Athalia japonica*, *Acromyrmex* spp.,  
*Solenopsis* spp., *Arge mali* и *Ochetellus glaber*.

**[00142]** Примеры видов отряда Orthoptera включают *Homorocoryphus lineosus*,  
*Gryllotalpa* sp., *Oxya hyla intricata*, *Oxya yezoensis*, *Locusta migratoria*, *Oxya  
 japonica*, *Homorocoryphus jezoensis* и *Teleogryllus emma*.

**[00143]** Примеры видов отряда Thysanoptera включают *Selenothrips  
 rubrocinctus*, *Stenchaetothrips biformis*, *Haplothrips aculeatus*, *Ponticulothrips  
 diospyrosi*, *Thrips flavus*, *Anaphothrips obscurus*, *Liothrips floridensis*, *Thrips  
 simplex*, *Thrips nigropilosus*, *Heliorthrips haemorrhoidalis*, *Pseudodendrothrips mori*,  
 25 *Microcephalothrips abdominalis*, *Leeuwenia pasanii*, *Litotetothrips pasaniae*,  
 30 *Scirtothrips citri*, *Haplothrips chinensis*, *Mycterothrips glycines*, *Thrips setosus*,  
*Scirtothrips dorsalis*, *Dendrothrips minowai*, *Haplothrips niger*, *Thrips tabaci*, *Thrips  
 alliorum*, *Thrips hawaiiensis*, *Haplothrips kurdjumovi*, *Chirothrips manicatus*,  
*Frankliniella intonsa*, *Thrips coloratus*, *Frankliniella occidentalis*, *Thrips palmi*,  
*Frankliniella lilivora* и *Liothrips vaneeckei*.

**[00144]** Примеры видов отряда Acari включают *Leptotrombidium akamushi*, *Tetranychus ludeni*, *Dermacentor variabilis*, *Tetranychus truncatus*, *Ornithonyssus bacoti*, *Demodex canis*, *Tetranychus viennensis*, *Tetranychus kanzawai*, виды семейства Ixodidae, такие как *Rhipicephalus sanguineus*, *Cheyletus malaccensis*,  
 5 *Tyrophagus putrescentiae*, *Dermatophagoides farinae*, *Latrodectus hasseltii*, *Dermacentor taiwanensis*, *Acaphylla theavagrans*, *Polyphagotarsonemus latus*, *Aculops lycopersici*, *Ornithonyssus sylvaivum*, *Tetranychus urticae*, *Eriophyes chibaensis*, *Sarcoptes scabiei*, *Haemaphysalis longicornis*, *Ixodes scapularis*, *Tyrophagus similis*, *Cheyletus eruditus*, *Panonychus citri*, *Cheyletus moorei*,  
 10 *Brevipalpus phoenicis*, *Octodectes cynotis*, *Dermatophagoides ptrebyssus*, *Haemaphysalis flava*, *Ixodes ovatus*, *Phyllocoptruta citri*, *Aculus schlechtendali*, *Panonychus ulmi*, *Amblyomma americanum*, *Dermanyssus gallinae*, *Rhyzoglyphus robini* и *Sancassania* sp.

**[00145]** Примеры видов отряда Isoptera включают *Reticulitermes miyatakei*,  
 15 *Incisitermes minor*, *Coptotermes formosanus*, *Hodotermopsis japonica*, *Reticulitermes* sp., *Reticulitermes flaviceps amamianus*, *Glyptotermes kushimensis*, *Coptotermes guangzhoensis*, *Neotermes koshunensis*, *Glyptotermes kodamai*, *Glyptotermes satsumensis*, *Cryptotermes domesticus*, *Odontotermes formosanus*, *Glyptotermes nakajimai*, *Pericapritermes nitobei* и *Reticulitermes speratus*.

**[00146]** Примеры видов отряда Blattodea включают *Periplaneta fuliginosa*,  
 20 *Blattella germanica*, *Blatta orientalis*, *Periplaneta brunnea*, *Blattella lituricollis*, *Periplaneta japonica* и *Periplaneta americana*.

**[00147]** Примеры видов филума Nematoda включают *Nothotylenchus acris*,  
 25 *Aphelenchoides besseyi*, *Pratylenchus penetrans*, *Meloidogyne hapla*, *Meloidogyne incognita*, *Globodera rostochiensis*, *Meloidogyne javanica*, *Heterodera glycines*, *Pratylenchus coffeae*, *Pratylenchus neglectus* и *Tylenchus semipenetrans*.

**[00148]** Примеры видов филума Mollusca включают, например, *Pomacea canaliculata*, *Achatina fulica*, *Meghimatium bilineatum*, *Lehmannina valentiana*,  
 30 *Limax flavus* и *Acusta despecta sieboldiana*.

#### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

**[00149]** Подходящие препараты для введения соединений формулы (I) будут очевидны специалистам в данной области техники и включают, например, таблетки, пилюли, капсулы, суппозитории, пастилки, троше, растворы, сиропы, эликсиры, саше, инъекционные лекарственные средства, составы для местного

применения для обливания или капельного нанесения, ингаляционные лекарственные средства и порошки, и т.д., в частности, мягкие жевательные таблетки.

5 **[00150]** Подходящие таблетки можно получить, например, путем смешивания одного или нескольких соединений формулы (I) с известными эксципиентами, например, инертными разбавителями, носителями, разрыхлителями, адьювантами, поверхностно-активными веществами, связующими и/или смазывающими веществами.

10 **[00151]** В одном варианте изобретения обеспечивается мягкая жевательная ветеринарная композиция, содержащая эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I), необязательно в комбинации с эффективным количеством по меньшей мере одного второго активного средства в фармацевтически приемлемом носителе. Любое из дополнительных активных средств, описанных в настоящей заявке, можно комбинировать с по меньшей мере одним соединением формулы (I) в мягких жевательных ветеринарных композициях.

15 **[00152]** Сельскохозяйственное и садовое инсектицидное и акарицидное средство настоящего изобретения обычно применяют в виде удобного для применения состава, который готовят с использованием обычного метода приготовления агрохимических составов.

20 **[00153]** То есть, соединение формулы (I) настоящего изобретения или его соль и подходящий неактивный носитель, и, при необходимости, адьювант, смешивают в подходящем соотношении, и осуществляя стадии растворения, разделения, суспендирования, смешивания, пропитки, адсорбции и/или адгезии, получают состав в подходящей для применения форме, такой как концентрат суспензии, эмульгируемый концентрат, растворимый концентрат, смачиваемый порошок, диспергируемые в воде гранулы, гранулы, пылевидный состав, таблетки и пакетированный продукт.

#### КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

30 **[00154]** В одном варианте осуществления изобретения, в композициях изобретения с соединениями формулы (I) можно комбинировать арилпиразольные соединения, такие как фенилпиразолы, известные в данной области техники.

**[00155]** В другом варианте осуществления изобретения, к композициям изобретения можно добавлять один или несколько макроциклических лактонов, которые действуют в качестве акарицида, антигельминтного средства и/или инсектицида.

5 **[00156]** В другом варианте осуществления изобретения, изобретение включает композицию для местного применения, содержащую соединение формулы (I) в комбинации с веществом из класса акарицидов или инсектицидов, известных как регуляторы роста насекомых (IGR). Соединения, принадлежащие к этой группе, хорошо известны специалисту-практику и представляют широкий спектр  
10 различных химических классов. Все эти соединения действуют, препятствуя развитию или росту насекомых-вредителей.

**[00157]** В одном варианте осуществления, IGR представляет собой соединение, которое имитирует ювенильный гормон.

15 **[00158]** В другом варианте осуществления, IGR соединение представляет собой ингибитор синтеза хитина.

**[00159]** В еще одном варианте осуществления изобретения, в композицию изобретения также можно добавлять инсектициды и акарициды, убивающие только взрослых насекомых. В некоторых вариантах осуществления, композиции изобретения могут включать одно или несколько антинематодных  
20 средств.

**[00160]** В других вариантах осуществления, композиции изобретения могут включать антирематодные средства.

**[00161]** В композициях изобретения также можно с успехом применять антицестодные соединения.

25 **[00162]** Еще в других вариантах осуществления, композиции изобретения могут включать другие активные средства, которые эффективны в отношении членистоногих паразитов.

**[00163]** Антипаразитарное средство, которое можно комбинировать с соединением изобретения с образованием композиции, может представлять собой биологически активный пептид или белок, включая, но не ограничиваясь  
30 перечисленными, депсипептиды, которые действуют на нервно-мышечные соединения путем стимуляции пресинаптических рецепторов, принадлежащих к семейству рецепторов секретина, что приводит к параличу и гибели паразитов.

**[00164]** В другом варианте осуществления, композиции изобретения могут содержать активное средство из пестицидов класса неоникотиноидов. Неоникотиноиды связывают и ингибируют специфичные для насекомых никотиновые ацетилхолиновые рецепторы.

5 **[00165]** В другом варианте осуществления, композиции изобретения могут преимущественно включать один или несколько изоксазолиновых активных средств, известных в данной области техники.

**[00166]** В другом варианте осуществления изобретения, к композициям изобретения могут быть добавлены нодулиспорная кислота и ее производные  
10 (класс известных акарицидных, антигельминтных, антипаразитарных и инсектицидных средств).

**[00167]** В другом варианте осуществления, к композициям изобретения могут быть добавлены антигельминтные соединения из класса аминокетонитрилов (AAD).

15 **[00168]** Композиции изобретения также можно комбинировать с парагерквиамидными соединениями и производными этих соединений. Семейство парагерквиамидных соединений представляет собой известный класс соединений, которые включают спиродиоксепиноиндольное ядро, обладающих активностью в отношении определенных паразитов. Кроме того, также известны  
20 структурно родственные соединения семейства маркфортина, которые также можно комбинировать с составами изобретения.

**[00169]** В другом варианте осуществления изобретения, композиции могут включать спинозиновое активное средство, полученное с помощью почвенных актиномицетов *Saccharopolyspora spinosa*, или полусинтетическое спинозоидное  
25 активное средство. Спинозины, как правило, относятся к факторам или компонентам A, B, C, D, E, F, G, H, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W или Y, и любые из этих компонентов или их комбинации могут применяться в композициях изобретения.

**[00170]** Более того, для расширения спектра целевых вредителей и  
30 подходящих временных рамок в случае борьбы с вредителями, или для снижения дозы, сельскохозяйственное и садовое инсектицидное и акарицидное средство настоящего изобретения можно применять после смешивания с другим сельскохозяйственным и садовым инсектицидным и акарицидным средством, акарицидами, нематоцидами, микробицидами, биопестицидами и/или т.п. Кроме

того, сельскохозяйственное и садовое инсектицидное и акарицидное средство можно применять после смешивания с гербицидами, регуляторами роста растений, удобрениями и/или т.п., в зависимости от ситуации.

**[00171]** В одном варианте осуществления изобретения, композиции изобретения также могут включать сельскохозяйственное и садовое инсектицидное и акарицидное средство настоящего изобретения в комбинации с одним или несколькими соединениями, выбранными из группы, состоящей из: ингибиторов ацетилхолинэстеразы (ACHE), бакуловирусов, модуляторов кальций-активируемых калиевых каналов (КСА2), модуляторов хордотональных органов (неопределенный размер мишени), модуляторов TRPV каналов хордотональных органов, агонистов рецепторов экдизона, аллостерических модуляторов ГАМК-регулируемых хлоридных каналов, блокаторов ГАМК-регулируемых хлоридных каналов, аллостерических модуляторов глутамат-регулируемых хлорных каналов (GLUCL), ингибиторов ацетил СоА карбоксилазы, ингибиторов биосинтеза хитина, влияющих на CHS1, ингибиторов биосинтеза хитина типа 1, ингибиторов митохондриальной АТФ-синтазы, имитаторов ювенильных гормонов, микробных разрушителей мембран средней кишки насекомых, ингибиторов роста клещей, влияющих на CHS1, ингибиторов транспорта электронов митохондриального комплекса I, ингибиторов транспорта электронов митохондриального комплекса II, ингибиторов транспорта электронов митохондриального комплекса III по QI сайту, ингибиторов транспорта электронов митохондриального комплекса III по QO сайту, ингибиторов транспорта электронов митохондриального комплекса IV, нарушителей линьки, аллостерических модуляторов никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (NACHR) по сайту I, аллостерических модуляторов никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (NACHR) по сайту II, блокаторов каналов никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (NACHR), конкурентных модуляторов никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (NACHR), агонистов октопаминовых рецепторов, модуляторов рецепторов рианодина, модуляторов натриевых каналов, разобщителей окислительного фосфорилирования вследствие нарушения протонного градиента, блокаторов потенциалзависимых натриевых каналов.

## ХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ

**[00172]** Соединения в соответствии с настоящим изобретением и промежуточные соединения для их получения можно получить с использованием способов синтеза, которые известны специалисту в данной области техники и описаны в литературе по органическому синтезу. Предпочтительно соединения получают аналогично способам получения, более подробно раскрытым ниже в данном описании, в частности, как описано в экспериментальном разделе. В некоторых случаях порядок проведения стадий реакций может быть изменен. Также можно использовать варианты способов проведения реакций, которые известны специалисту в данной области техники, но подробно не описаны в настоящей заявке.

**[00173]** Общие способы получения соединений в соответствии с изобретением будут очевидными для специалиста в данной области техники при изучении следующих схем. Исходные вещества можно получить способами, которые описаны в литературе или в данной заявке, или можно получить аналогичным или подобным образом. Любые функциональные группы в исходных веществах или промежуточных соединениях можно защитить с помощью обычных защитных групп. Эти защитные группы можно снова отщепить на подходящей стадии в рамках последовательности реакций, с использованием способов, известных специалисту в данной области техники.

**[00174]** Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения, не ограничивая его объем. Термины "температура окружающей среды" и "комнатная температура" применяются взаимозаменяемо и означают температуру приблизительно 20°C. Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли можно получить по одной из следующих схем реакций. Исходные вещества для их получения можно получить способами, хорошо известными сами по себе и описанными в литературе, или они являются промежуточными веществами из любой из других схем, подробно описанных в данной заявке. Хотя следующий объект изобретения описан более детально посредством иллюстрации и примера в целях ясности понимания, специалистам в данной области техники будет очевидно, что на практике можно применять определенные изменения и модификации в рамках объема примеров.

**[00175]** Сокращения:

ACN	ацетонитрил
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	оксид алюминия
водн.	водный
°C	градус Цельсия
C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> /CH <sub>2</sub>	циклогексан
конц.	концентрированный
DCC	<i>N,N'</i> -дициклогексилметандиимин
ДХМ	дихлорметан
1,2-DCE	1,2-дихлорэтан
DEE	диэтиловый эфир
DIPE	диизопропиловый эфир
DIPEA	<i>N,N'</i> -диизопропилэтиламин
1,2-DME	1,2-диметиловый эфир
ДМФА	<i>N,N'</i> -диметилформамид
DMCO	диметилсульфоксид
ESI-MS	электрораспылительная ионизация масс-спектрометрия
Et <sub>2</sub> O	диэтиловый эфир
EtOAc/EE/EA	этилацетат
прим.	пример
экв.	эквивалент
ч	час
НАс	уксусная кислота
НАТУ	гексафторфосфат <i>N,N,N',N'</i> -тетраметил- <i>O</i> -(7-азабензотриазол-1-ил)урония
HCl	хлористоводородная кислота
HNO <sub>3</sub>	азотная кислота
HOAc	уксусная кислота
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	трикалийфосфат
LED	светодиод
LiHMDS	<i>бис</i> (триметилсилил)амид лития
LiOH	гидроксид лития

LR	реагент Лавессона
MeOH	метанол
NaH	гидрид натрия
NaHCO <sub>3</sub>	бикарбонат натрия
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	сульфат натрия
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
NCIS	<i>N</i> -хлорсукцинимид
NH <sub>3</sub>	аммиак
NH <sub>4</sub> Cl	хлорид аммония
NIS	<i>N</i> -йодсукцинимид
NMP	<i>N</i> -метил-2-пирролидон
мин	минута
мл	миллилитр
Pd/C	палладий на активированном угле
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'- <i>бис</i> (дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
PE	петролейный эфир
PtO <sub>2</sub>	диоксид платины
к. т.	комнатной температуре (приблизительно 20°C)
R <sub>t</sub>	время удержания
насыщ.	насыщенный
TEA	триэтиламин
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография на SiO <sub>2</sub>

### ПРИМЕРЫ

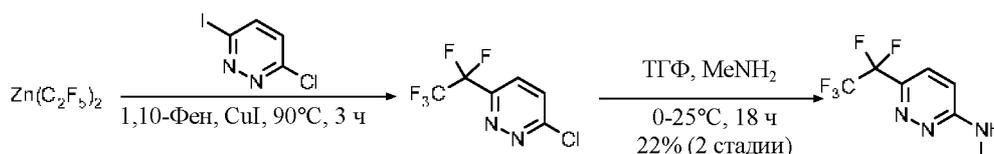
**[00176]** Следующие примеры включены для демонстрации предпочтительных вариантов осуществления изобретения. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что методики, раскрытые в последующих примерах, представляют собой методики, разработанные изобретателями и хорошо функционирующие при практическом осуществлении изобретения, и таким образом, могут рассматриваться как предпочтительные способы его практического применения. Однако, в свете настоящего раскрытия, специалисты

в данной области техники должны понимать, что в конкретные раскрытые варианты осуществления можно внести множество изменений и все же получить аналогичный или подобный результат, не отступая от сущности и объема изобретения.

5 **[00177]** ПРИМЕР 1: Химические синтезы

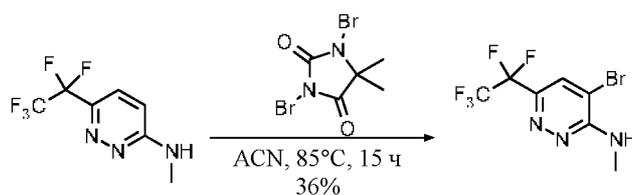
Синтез 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[7-метил-3-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]пиридина

**Синтез N-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазин-3-амин**



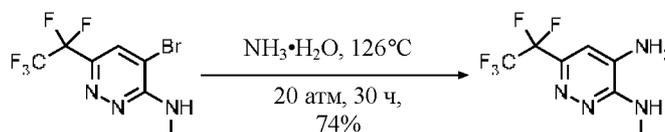
- 10 В 5 л 3-х горлую продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали раствор бис(1,1,2,2,2-пентафторэтил)цинка (60.0 г, 197.7 ммоль, 1.0 экв.) в NMP (2 мл), CuI (18.83 г, 98.9 ммоль, 0.5 экв.), 1,10-фенантролин (17.82 г, 98.9 ммоль, 0.5 экв.), 3-хлор-6-йодпиридазин (47.6 г, 197.75 ммоль, 1 экв.). Полученный в результате раствор
- 15 перемешивали в течение 3 ч при 90 градусах С. Смесь использовали на следующей стадии без какой-либо другой очистки.
- В 5 л 3-х горлую круглодонную колбу помещали раствор 3-хлор-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазина (60.0 г, 258.0 ммоль, 1.0 экв.) в NMP (2 л), ТГФ (80.0 мл). После этого добавляли MeNH<sub>2</sub> в EtOH (200 мл, 10 экв., 35%) при 0 градусах
- 20 С. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 18 ч при 25 градусах С. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x800 мл этилацетата. Органический слой промывали 5x800 мл соляного раствора. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием
- 25 смеси этилацетат/петролейный эфир (1:1). В результате это приводило к получению 13 г (22%) N-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазин-3-амин в виде желтого твердого вещества.

### Синтез 4-бром-N-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазин-3-амина



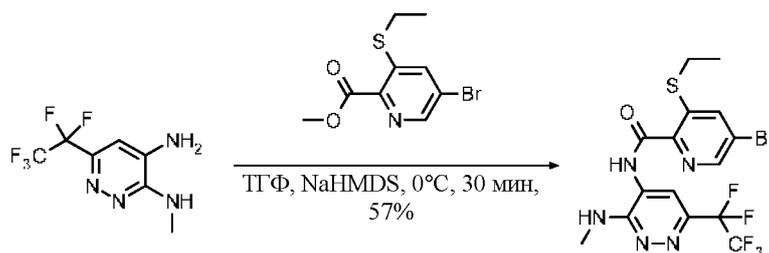
- В 1 л круглодонную колбу помещали раствор N-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазин-3-амина (29.0 г, 127.7 ммоль, 1.0 экв.) в ACN (400 мл),
- 5 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (80.31 г, 280.9 ммоль, 2.2 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 15 ч при 85 градусах С. Затем реакцию гасили путем добавления 500 мл 10% раствора NaHSO<sub>3</sub>. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 2x500 мл этилацетата. Полученную в результате смесь промывали 2x500 мл соляного раствора.
- 10 Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5-1:1). В результате это приводило к получению 14 г (36%) 4-бром-N-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазин-3-амина в виде светло-желтого твердого вещества.

### Синтез N3-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазин-3,4-диамина



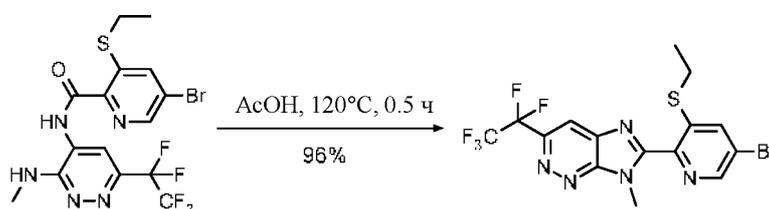
- 15 В 1 л продутый азотом реактор высокого давления бакового типа с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 4-бром-N-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазин-3-амин (17.0 г, 55.5 ммоль, 1.0 экв.), NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (300.0 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение
- 20 30 ч при 126 градусах С в атмосфере N<sub>2</sub> при давлении 20 атм. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:0). В результате это приводило к получению 10 г (74%) N3-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазин-3,4-диамина в виде желтого твердого вещества.

**Синтез 5-бром-3-(этилсульфанил)-N-[3-(метиламино)-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазин-4-ил]пиридин-2-карбоксамида**



В 250 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали раствор метил 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилата (9 г, 32.6 ммоль, 1.0 экв.) в ТГФ (150 мл), N3-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазин-3,4-диамин (8.29 г, 34.2 ммоль, 1.05 экв.). После этого по каплям добавляли NaHMDS (29.3 мл, 58.6 ммоль, 1.8 экв., 2М) при перемешивании при 0 градусах С. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 30 мин при 0 градусах С. Затем реакцию гасили путем добавления 500 мл 10% раствора NH<sub>4</sub>Cl. Полученный в результате раствор экстрагировали 2x250 мл этилацетата. Органический слой концентрировали, наносили на силикагелевую колонку с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10-1:3). В результате это приводило к получению 9 г (57%) 5-бром-3-(этилсульфанил)-N-[3-(метиламино)-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазин-4-ил]пиридин-2-карбоксамида в виде желтого твердого вещества.

**Синтез 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-[7-метил-3-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]пиридина**



В 250 мл круглодонную колбу помещали 5-бром-3-(этилсульфанил)-N-[3-(метиламино)-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазин-4-ил]пиридин-2-карбоксамид (6.5 г, 13.36 ммоль, 1.0 экв.), AcOH (100.0 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 0.5 ч при 120 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Полученный в результате раствор разбавляли 200 мл ЕА. Полученную в результате смесь промывали 2x50

мл 10% раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Полученную в результате смесь промывали 2x50 мл соляного раствора. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10-1:3). В результате это приводило к  
 5 получению 6 г (96%) 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-[7-метил-3-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]пиридина в виде светло-желтого твердого вещества.

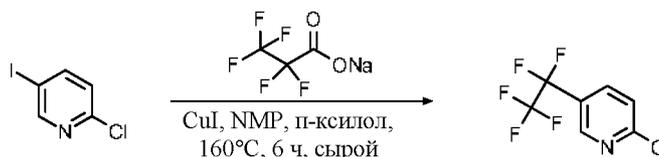
**Синтез 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[7-метил-3-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]пиридина**



10 В 250 мл круглодонную колбу помещали раствор 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-[7-метил-3-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]пиридина (8.0 г, 17.1 ммоль, 1.0 экв.) в ДХМ (180 мл). После этого добавляли mCPBA (11.8 г, 68.3 ммоль, 4.0 экв.) при 0 градусах С. Полученный в результате раствор  
 15 перемешивали в течение 10 ч при 0-25 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:4). В результате это приводило к получению 7.6 г (89%) 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[7-метил-3-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]пиридина в виде  
 20 желтого твердого вещества.

**Синтез 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[3-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-в]пиридин-2-ил]пиридина**

**Синтез 2-хлор-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридина**

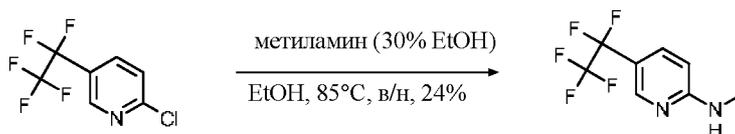


25 В 500 мл 3-х горлую продуваемую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 2-хлор-5-йодпиридин (20.0 г, 83.5 ммоль, 1.00 экв.), пентафторпропаноат натрия (77.7 г, 417.6 ммоль, 5.00 экв.), CuI (47.7 г, 250.5 ммоль, 3.00 экв.), NMP (84.00 мл), п-ксилол (84.00 мл). Полученный в

результате раствор перемешивали в течение 6 ч при 160 градусах С.

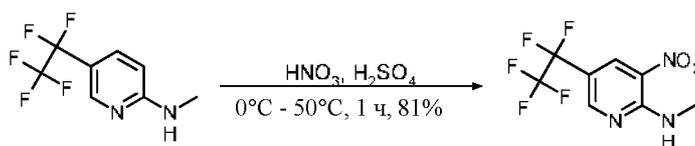
Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Затем реакцию гасили путем добавления 200 мл воды. Полученный в результате раствор экстрагировали 5x300 мл МТВЕ. Полученную в результате смесь промывали 1x500 мл соляного раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате это приводило к получению 35 г (сырого) 2-хлор-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридина в виде коричневой жидкости.

### Синтез N-метил-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридин-2-амина



В 1000 мл реактор высокого давления бакового типа помещали 2-хлор-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридин (24 г, 1.00 экв., сырой), раствор метиламина в этаноле (50 мл), EtOH (300 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 85 градусах С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10-1:4). В результате это приводило к получению 3.8 г N-метил-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридин-2-амина в виде не совсем белого твердого вещества.

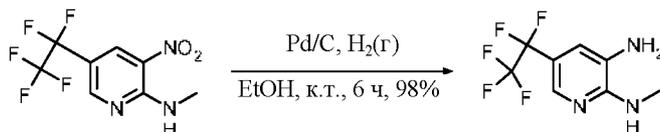
### Синтез N-метил-3-нитро-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридин-2-амина



В 250 мл 3-х горлую продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали N-метил-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридин-2-амин (3.80 г, 16.8 ммоль, 1.00 экв.), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (80 мл). После этого по каплям добавляли HNO<sub>3</sub> (2.44 г, 25.1 ммоль, 1.50 экв., 65%) при перемешивании при 0 градусах С. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 50 градусах С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Затем реакцию гасили путем добавления 300 мл смеси вода/лед. Значение рН раствора довели до 8-9 с помощью Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x100 мл

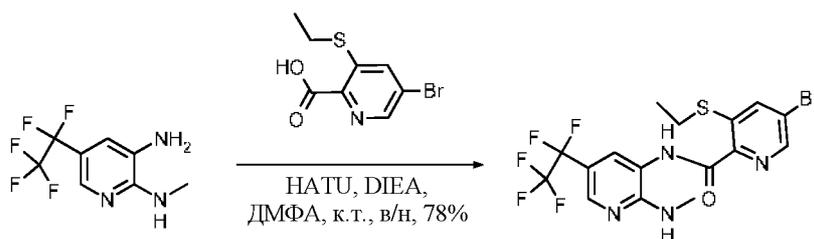
этилацетата. Полученную в результате смесь промывали 1x100 мл соляного раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10-1:5). В результате это приводило к  
5 получению 3.7 г (81%) N-метил-3-нитро-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридин-2-амин в виде желтого твердого вещества.

### Синтез N2-метил-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридин-2,3-диамина



В 250 мл круглодонную колбу помещали N-метил-3-нитро-5-(1,1,2,2,2-  
10 пентафторэтил)пиридин-2-амин (3.20 г, 11.8 ммоль, 1.00 экв.), EtOH (70 мл), Pd/C (640. мг). Колбу вакуумировали и три раза продували азотом с последующей продувкой водородом. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную в результате смесь  
15 концентрировали. В результате это приводило к получению 2.8 г (98%) N2-метил-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридин-2,3-диамина в виде не совсем белого твердого вещества.

### Синтез 5-бром-3-(этилсульфанил)-N-[2-(метиламино)-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид

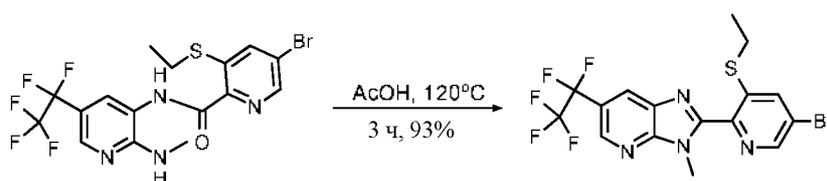


20 В 250 мл 3-х горлую продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали N2-метил-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридин-2,3-диамин (3.20 г, 13.2 ммоль, 1.0 экв.), 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоновую кислоту (3.83 г, 14.6 ммоль, 1.1 экв.),  
25 HATU (7.57 г, 19.9 ммоль, 1.5 экв.), ДМФА (70 мл), DIEA (5.1 г, 39.8 ммоль, 3.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 200 мл воды.

Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x100 мл этилацетата. Полученную в результате смесь промывали 1 x100 мл соляного раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси

5 этилацетат/петролейный эфир (1:10-1:3). В результате это приводило к получению 5 г (78%) 5-бром-3-(этилсульфанил)-N-[2-(метиламино)-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид в виде не совсем белого твердого вещества.

**Синтез 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-[3-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил]пиридина**

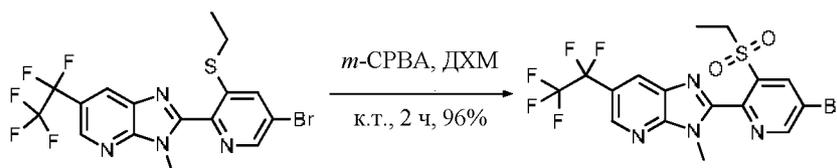


В 250 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5-бром-3-(этилсульфанил)-N-[2-(метиламино)-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид (5.0 г, 10.3

15 ммоль, 1.00 экв.), AcOH (100 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при 120 градусах С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси

20 этилацетат/петролейный эфир (1:10-1:3). В результате это приводило к получению 4.5 г (93%) 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-[3-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил]пиридина в виде не совсем белого твердого вещества.

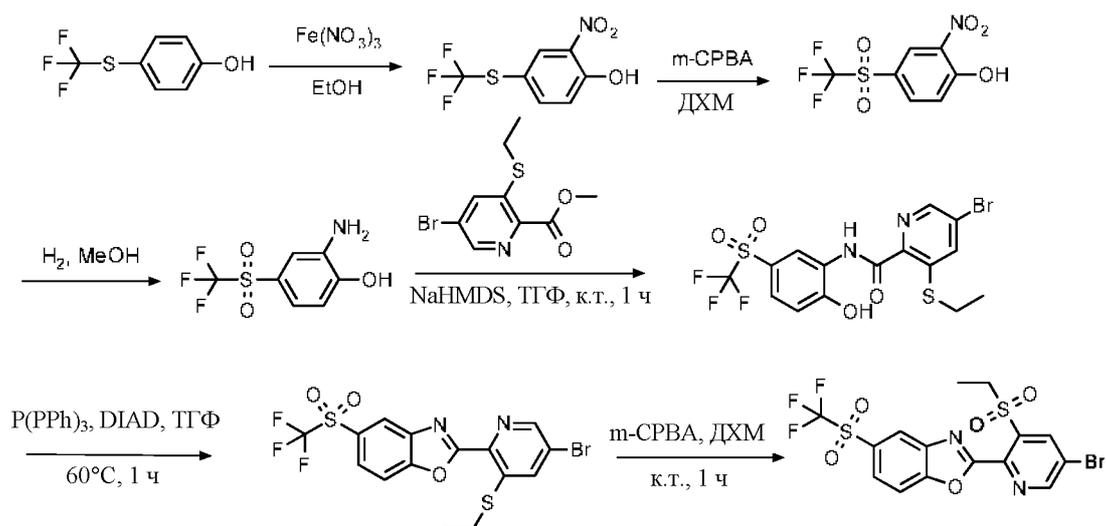
**Синтез 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[3-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил]пиридина**



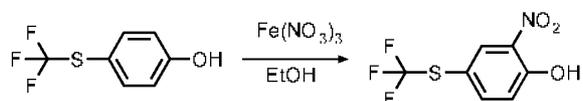
В 250 мл 3-х горлую продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-[3-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил]пиридин (4.5 г, 9.6 ммоль,

1.00 экв.), ДХМ (90 мл). После этого порциями добавляли mCPBA (4.30 г, 21.1 ммоль, 2.20 экв., 85%) при комнатной температуре. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь промывали 1x50 мл 10% раствора Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> и 1x50 мл 10% раствора NaHCO<sub>3</sub>, и затем 1x50 мл соляного раствора. Органическую фазу собирали и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10-1:3). В результате это приводило к получению 4.6 г (96%) 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[3-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил]пиридина в виде не совсем белого твердого вещества.

### Синтез 2-[5-бром-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-5-трифторметансульфонил-1,3-бензоксазольного ядра



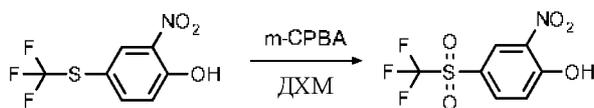
### Синтез 2-нитро-4-[(трифторметил)сульфанил]фенола



В 1000 мл круглодонную колбу помещали EtOH (500 мл, 10.9 моль, 55.7 экв.), 4-[(трифторметил)сульфанил]фенол (30 г, 154 ммоль, 1.00 экв.), Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (29.9 г, 123 ммоль, 0.8 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 80 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). В результате это приводило к получению 30

г (81%) 2-нитро-4-[(трифторметил)сульфанил]фенола в виде желтого твердого вещества.

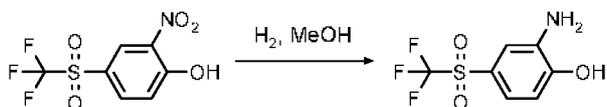
### Синтез 2-нитро-4-трифторметансульфонилфенола



5 В 1000 мл круглодонную колбу помещали ДХМ (600 мл, 9.4 моль, 75.24 экв.), 2-нитро-4-[(трифторметил)сульфанил]фенол (30 г, 125 ммоль, 1.00 экв.), m-CPBA (110 г, 637 ммоль, 5.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 50 градусах С. Твердые вещества отфильтровывали.

Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. Сырой продукт  
10 очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, H<sub>2</sub>O:ACN=70:30 с увеличением до H<sub>2</sub>O:ACN=30:70 в течение 20 мин; детектор, 254 нм. В результате это приводило к получению 30 г (88%) 2-нитро-4-трифторметансульфонилфенола в виде светло-желтого масла.

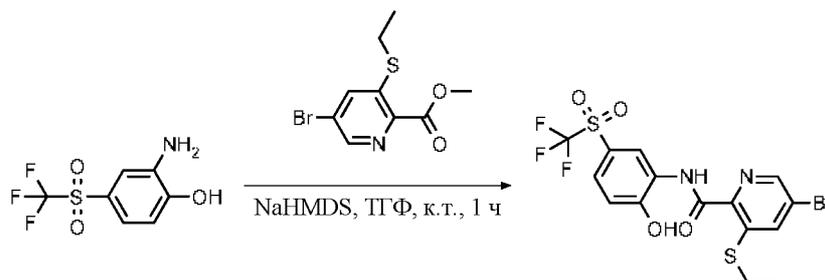
15 **Синтез 2-амино-4-трифторметансульфонилфенола**



В 500 мл круглодонную колбу помещали MeOH (200 мл, 4.9 моль, 53.6 экв.), 2-нитро-4-трифторметансульфонилфенол (25 г, 92.193 ммоль, 1.00 экв.), Pd/C (20 г, 188 ммоль, 2.0 экв.). В вышеуказанную смесь вводили H<sub>2</sub> (газообразный).

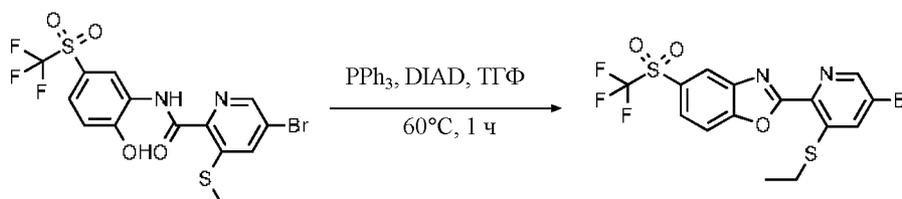
20 Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме. В результате это приводило к получению 16 г (72%) 2-амино-4-трифторметансульфонилфенола в виде желтого твердого вещества.

**Синтез 5-бром-3-(этилсульфанил)-N-(2-гидрокси-5-трифторметансульфонилфенил)пиридин-2-карбоксамида**



В 500 мл 3-х горлую продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали метил 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилат (10 г, 0.04 ммоль, 1.00 экв.), ТГФ (200.00 мл), 2-амино-4-трифторметансульфонилфенол (8.7 г, 0.0 ммоль, 1.00 экв.). После этого по каплям добавляли NaHMDS (36 мл) при перемешивании при 0 градусах С. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный в результате раствор разбавляли 40 мл 2М раствора HCl. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 2x200 мл этилацетата и органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью Преп-Флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, 0.1% FA в воде и ACN (40% ACN с увеличением до 70% в течение 14 мин). Детектор, УФ 254 нм, 220 нм. В результате это приводило к получению 5.3 г (27%) 5-бром-3-(этилсульфанил)-N-(2-гидрокси-5-трифторметансульфонилфенил)пиридин-2-карбоксамида в виде коричневого твердого вещества.

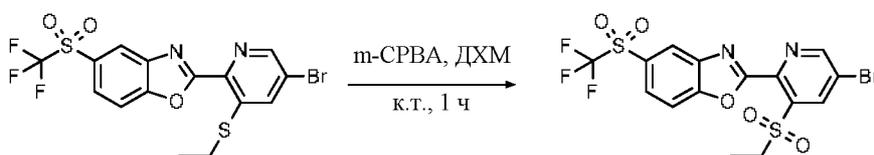
**Синтез 2-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-5-трифторметансульфонил-1,3-бензоксазол**



В 250 мл 3-х горлую продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5-бром-3-(этилсульфанил)-N-(2-гидрокси-5-трифторметансульфонилфенил)пиридин-2-карбоксамид (4.80 г, 9.8 ммоль, 1.0

экв.), ТГФ (96.00 мл), PPh<sub>3</sub> (10.4 г, 39 ммоль, 4 экв.), DIAD (8.0 г, 40 ммоль, 4.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 60 градусах С. Сырой продукт очищали с помощью Преп-Флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, 0.1% ТФУ в воде и АСН (60% АСН с увеличением до 95% в течение 15 мин). Детектор, УФ 254 нм, 220 нм. В результате это приводило к получению 4 г (74%) 2-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-5-трифторметансульфонил-1,3-бензоксазола в виде желтого твердого вещества.

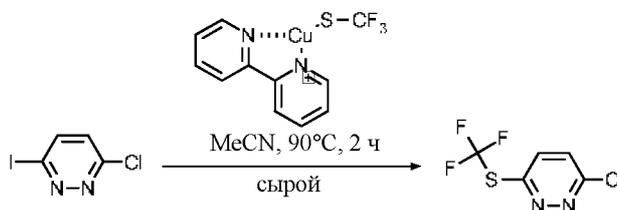
10 **Синтез 2-[5-бром-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-5-трифторметансульфонил-1,3-бензоксазола**



В 250 мл 3-х горлую круглодонную колбу помещали 2-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-5-трифторметансульфонил-1,3-бензоксазол (4.0 г, 8.6 ммоль, 1.00 экв.), ДХМ (80 мл). После этого несколькими порциями добавляли m-CPBA (5.9 г, 34 ммоль, 4 экв.) при 0 градусах С. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный в результате раствор разбавляли 100 мл воды. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 200 мл дихлорметана и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали 2x200 мл раствора NaHCO<sub>3</sub>. Смесь сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (0-20%). В результате это приводило к получению 3.7 г (85%) 2-[5-бром-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-5-трифторметансульфонил-1,3-бензоксазола в виде белого твердого вещества.

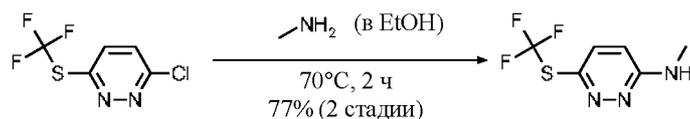
**Синтез 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[7-метил-3-трифторметансульфонилимидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]пиридина**

**Синтез 3-хлор-6-[(трифторметил)сульфанил]пиридазина**



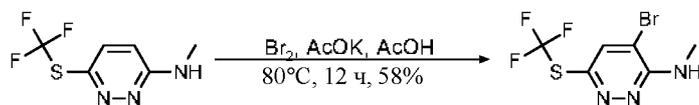
- 5 В 500 мл круглодонную колбу помещали 3-хлор-6-йодпиридазин (21 г, 87 ммоль, 1.00 экв.), 8-[(трифторметил)сульфанил]-7-лямбда5,9-лямбда4-диаза-8-купратрицикло[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]тридека-1(9),2,4,6,10,12-гексаен-7-илий (56 г, 175 ммоль, 2.0 экв.), MeCN (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90 градусах С в течение 2 ч. Смеси давали охладиться до к.т. Полученную в
- 10 результате смесь разбавляли ЕА (1.0 л). Полученную в результате смесь промывали 3x300 мл воды. Полученный в результате раствор сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Полученную в результате смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью РЕ/ЕА (4/1) с получением 3-хлор-6-
- 15 [(трифторметил)сульфанил]пиридазина (21 г, сырой) в виде желтого твердого вещества.

**Синтез N-метил-6-[(трифторметил)сульфанил]пиридазин-3-амина**



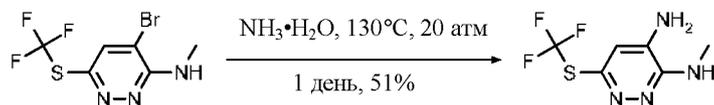
- В 500 круглодонную колбу помещали 3-хлор-6-
- 20 [(трифторметил)сульфанил]пиридазин (20 г, 93 ммоль, 1.0 экв.), ТГФ (200 мл), метиламин (29 г, 0.9 моль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 70 градусах С в течение 2 ч. Смеси давали охладиться до к.т. Полученную в результате смесь концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт перекристаллизовывали из РЕ/ЕА (5/1) с получением N-метил-6-
- 25 [(трифторметил)сульфанил]пиридазин-3-амина (15 г, 77%) в виде желтого твердого вещества.

**Синтез 4-бром-N-метил-6-[(трифторметил)сульфанил]пиридазин-3-амина**



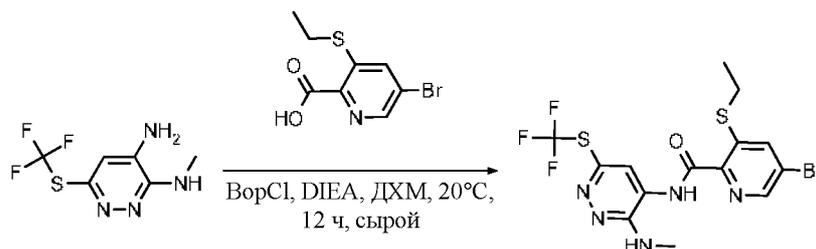
В 50 мл круглодонную колбу помещали N-метил-6-  
 5 [(трифторметил)сульфанил]пиридазин-3-амин (300 мг, 1.4 ммоль, 1.0 экв.),  
 AcOH (10.00 мл), Br<sub>2</sub> (687 мг, 4.3 ммоль, 3.0 экв.), AcOK (141 мг, 1.4 ммоль, 1.0  
 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 80  
 градусах С на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали. Полученную в  
 результате смесь концентрировали. Полученный в результате раствор  
 10 разбавляли 200 мл ЕА. Полученную в результате смесь промывали 3x 100 мл  
 раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (водн. 2M). Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и  
 концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием  
 смеси этилацетат/петролейный эфир (1/3). Собранные фракции объединяли и  
 концентрировали. В результате это приводило к получению 240 мг (58.09%) 4-  
 15 бром-N-метил-6-[(трифторметил)сульфанил]пиридазин-3-амина в виде светло-  
 желтого твердого вещества.

**Синтез N3-метил-6-[(трифторметил)сульфанил]пиридазин-3,4-диамина**



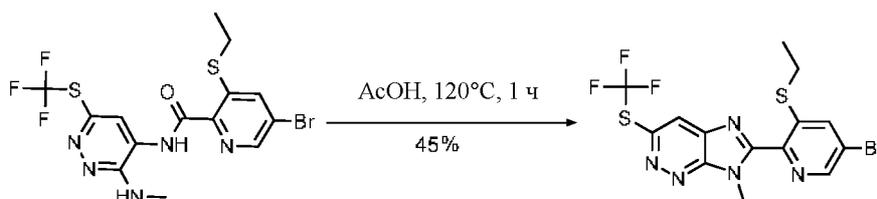
В 250 мл продутый азотом реактор высокого давления бакового типа с  
 20 поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 4-бром-N-метил-6-  
 [(трифторметил)сульфанил]пиридазин-3-амин (800 мг, 2.7 ммоль, 1.0 экв.),  
 NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (200 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1  
 дня при 130 градусах С, 20 атм. Реакционную смесь охлаждали. Полученную в  
 результате смесь концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-  
 25 Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, С18 силикагель;  
 подвижная фаза, MeCN/H<sub>2</sub>O=0/100 с увеличением до MeCN/H<sub>2</sub>O=40/60.  
 Полученный продукт концентрировали. В результате это приводило к  
 получению 320 мг (51%) N3-метил-6-[(трифторметил)сульфанил]пиридазин-3,4-  
 диамина в виде желтого твердого вещества.

**Синтез 5-бром-3-(этилсульфанил)-N-[3-(метиламино)-6-[(трифторметил)сульфанил]пиридазин-4-ил]пиридин-2-карбоксамида**



В 50 мл круглодонную колбу помещали N3-метил-6-  
 5 [(трифторметил)сульфанил]пиридазин-3,4-диамин (380 мг, 1.7 ммоль, 1.0 экв.),  
 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоновую кислоту (533 мг, 2.0 ммоль, 1.2 экв.), ДХМ (20 мл), DIEA (657 мг, 5.1 ммоль, 3.0 экв.), POCl<sub>3</sub> (646 мг, 2.5 ммоль, 1.5 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 20 градусах С. Полученный в результате раствор разбавляли 100 мл ДХМ.  
 10 Полученную в результате смесь промывали 3x50 мл Н<sub>2</sub>О. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате это приводило к получению 870 мг сырого 5-бром-3-(этилсульфанил)-N-[3-(метиламино)-6-[(трифторметил)сульфанил]пиридазин-4-ил]пиридин-2-карбоксамида в виде желтого масла.

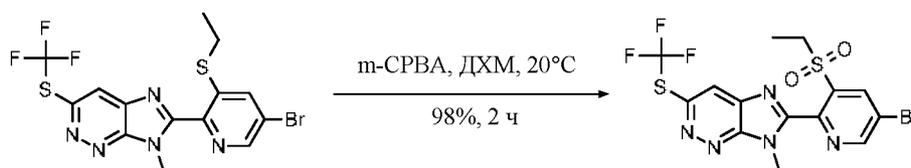
**Синтез 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-[7-метил-3-[(трифторметил)сульфанил]имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]пиридина**



В 50 мл круглодонную колбу помещали 5-бром-3-(этилсульфанил)-N-[3-(метиламино)-6-[(трифторметил)сульфанил]пиридазин-4-ил]пиридин-2-  
 20 карбоксамид (870 мг, 1.8 ммоль, 1.0 экв.), AcOH (10 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 120 градусах С на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали. Полученную в результате смесь концентрировали. Полученный в результате раствор разбавляли 200 мл EA. Полученную в результате смесь промывали 3x50 мл раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2M, водн.). Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали.  
 25 Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси

этилацетат/петролейный эфир (1/4). Собранные фракции объединяли и концентрировали. В результате это приводило к получению 380 мг (45%) 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-[7-метил-3-[(трифторметил)сульфанил]имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]пиридина в виде светло-желтого твердого вещества.

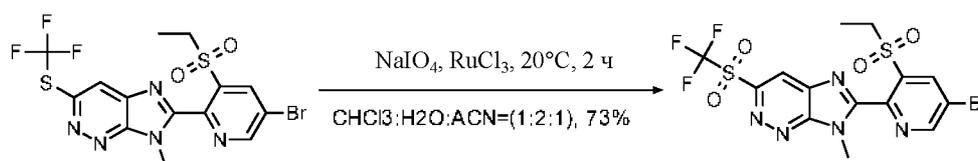
5 **Синтез 5-бром-3-(этансульфонила)-2-[7-метил-3-[(трифторметил)сульфанил]имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]пиридина**



10 В 50 мл круглодонную колбу помещали 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-[7-метил-3-[(трифторметил)сульфанил]имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]пиридин (370 мг, 0.8 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (10 мл), m-CPBA (354 мг, 2.1 ммоль, 2.5 экв.).

Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 20 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/1). Собранные фракции объединяли и концентрировали. В результате это приводило к получению 390 мг (98%) 5-бром-3-(этансульфонила)-2-[7-метил-3-[(трифторметил)сульфанил]имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]пиридина в виде светло-желтого твердого вещества.

15 **Синтез 5-бром-3-(этансульфонила)-2-[7-метил-3-трифторметансульфонилимидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]пиридина**

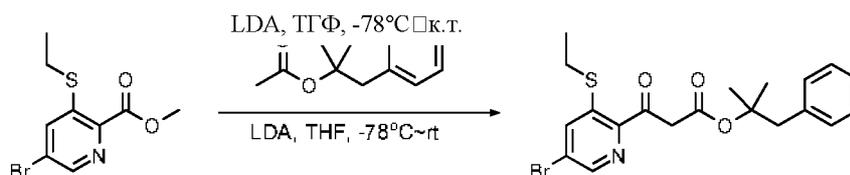


20 В 25 мл круглодонную колбу помещали 5-бром-3-(этансульфонила)-2-[7-метил-3-[(трифторметил)сульфанил]имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]пиридин (410 мг, 0.85 ммоль, 1.0 экв.), H<sub>2</sub>O (4 мл), CHCl<sub>3</sub> (2 мл), MeCN (2 мл), NaIO<sub>4</sub> (545 мг, 2.6 ммоль, 3.0 экв.), RuCl<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (38 мг, 0.17 ммоль, 0.2 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 20 градусах С. Полученный в результате раствор разбавляли 50 мл ЕА и промывали 3x50 мл воды и 1x50 мл соляного раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием

смеси этилацетат/петролейный эфир (1/1). Собранные фракции объединяли и концентрировали. В результате это приводило к получению 320 мг (73%) 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[7-метил-3-трифторметансульфонилимидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]пиридина в виде белого твердого вещества.

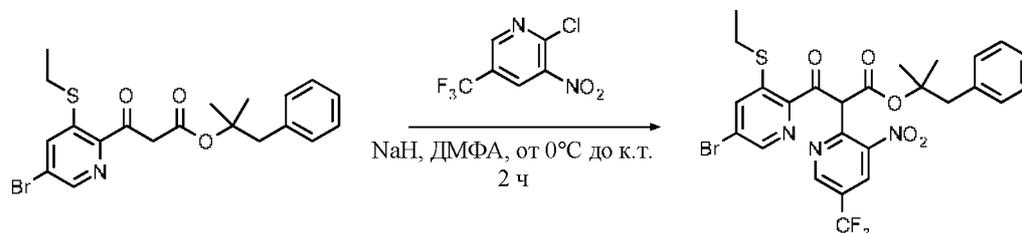
5 **Синтез 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[6-(трифтор метил)-1Н-пирроло[3,2-в]пиридин-2-ил]пиридина**

**Синтез 2-метил-1-фенилпропан-2-ил 3-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-3-оксопропаноата**



- 10 В 1 л 3-х горлую продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали диметилбензилкарбонилацетат (29 г, 152 ммоль, 1.2 экв.), ТГФ (400 мл). После этого по каплям добавляли LDA (178 мл, 2 М, 2.8 экв.) при перемешивании при -78 градусах С. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. К смеси по каплям добавляли метил 5-бром-3-
- 15 (этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилат (35 г, 127 ммоль, 1.0 экв.) при перемешивании при -78 градусах С. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления раствора HCl (2 М). Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 2x1 л этилацетата и органические слои объединяли и
- 20 сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/10). В результате это приводило к получению 30.5 г (55%) 2-метил-1-фенилпропан-2-ил 3-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-3-оксопропаноата в виде коричневого масла.

**Синтез 2-метил-1-фенилпропан-2-ил 3-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-2-[3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-3-оксопропаноата**

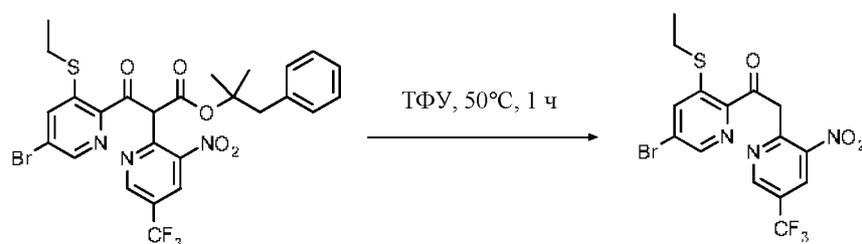


5

В 500 мл 3-х горлую продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 2-метил-1-фенилпропан-2-ил 3-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-3-оксопропаноат (14.5 г, 33 ммоль, 1.0 экв.), ДМФА (150 мл). После этого порциями добавляли NaH (2.93 г, 60 %, 2.2 экв.) при 0 градусах С. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. К смеси по каплям добавляли 2-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин (9.8 г, 43 ммоль, 1.3 экв.) при перемешивании при 0 градусах С. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления HCl (2 моль/л). Полученный в результате раствор экстрагировали 2x500 мл этилацетата. Органические слои промывали 2x300 мл H<sub>2</sub>O, объединяли и концентрировали в вакууме. В результате это приводило к получению 26.5 г (сырой) 2-метил-1-фенилпропан-2-ил 3-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-2-[3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-3-оксопропаноата в виде коричневого масла.

15

**Синтез 1-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-2-[3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]этан-1-она**

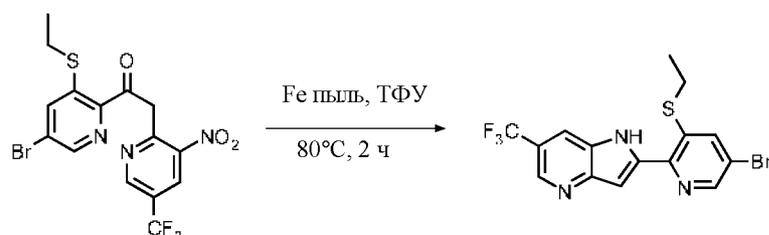


25

В 500 мл 3-х горлую продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 2-метил-1-фенилпропан-2-ил 3-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-2-[3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-3-

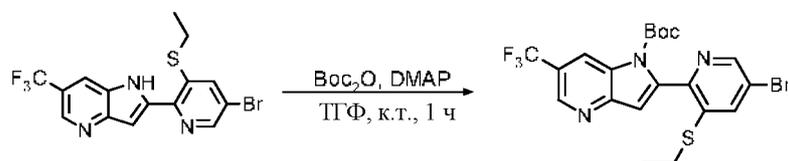
оксопропаноат (26.5 г, 42 ммоль, 1.0 экв.), ТФУ (150 мл, 1.3 ммоль, 0.03 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 50 градусах С. Реакционную смесь использовали на следующей стадии непосредственно без какой-либо дополнительной очистки.

5 **Синтез 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-[6-(трифторметил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил]пиридина**



В 500 мл 3-х горлую продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 1-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-2-[3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]этанон (26.5 г, 59 ммоль, 1.0 экв.), ТФУ (150 мл). После этого порциями добавляли Fe пыль (13 г, 233 ммоль, 4.0 экв.) при комнатной температуре. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 80 градусах С. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали. Полученную в результате смесь промывали 2x300 мл водного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 2x500 мл этилацетата. В результате это приводило к получению 8.8 г (сырого) 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-[6-(трифторметил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил]пиридина в виде черного твердого вещества.

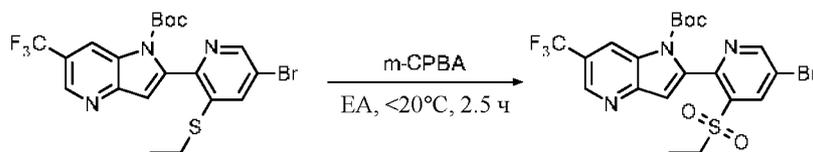
20 **Синтез *tert*-бутил 2-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-6-(трифторметил)пирроло[3,2-*b*]пиридин-1-карбоксилата**



В 250 мл круглодонную колбу помещали 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-[6-(трифторметил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил]пиридин (8.8 г, 22 ммоль, 1.0 экв.), ТГФ (100 мг), Вос<sub>2</sub>О (5.73 г, 26 ммоль, 1.2 экв.), DMAP (267 мг, 2.2 ммоль, 0.1 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Остаток наносили на колонку с силикагелем с

использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/10). В результате это приводило к получению 9 г (82%) *трет*-бутил 2-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-6-(трифторметил)пирроло[3,2-*b*]пиридин-1-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества.

5           **Синтез *трет*-бутил 2-[5-бром-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-6-(трифторметил)пирроло[3,2-*b*]пиридин-1-карбоксилата**



В 50 мл 3-х горлую круглодонную колбу помещали *трет*-бутил 2-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-6-(трифторметил)пирроло[3,2-*b*]пиридин-1-карбоксилат (1.0 г, 2.0 ммоль, 1.0 экв.), EA (20 мл, 204 ммоль, 102 экв.). После этого несколькими порциями добавляли *m*-CPBA (1.0 г, 4.9 ммоль, 2.5 экв., 85%) при 15 градусах C. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2.5 ч ниже 20 градусов C. Полученный в результате раствор разбавляли 20 мл воды. Значение pH раствора довели до 8 с помощью насыщ. раствора  $\text{NaHCO}_3$  (водн.). Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x20 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали 1x20 мл соляного раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси ТГФ/РЕ (1:3). В результате это приводило к получению 0.77 г (72%) *трет*-бутил 2-[5-бром-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-6-(трифторметил)пирроло[3,2-*b*]пиридин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

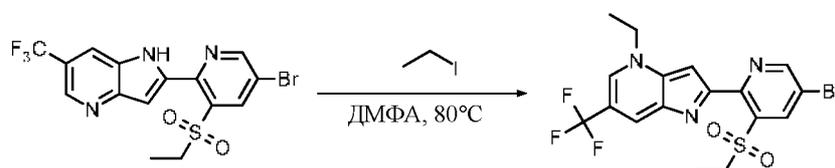
25           **Синтез 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[6-(трифторметил)-1H-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил]пиридина**



В 250 мл продуемую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали *трет*-бутил 2-[5-бром-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-6-(трифторметил)пирроло[3,2-*b*]пиридин-1-карбоксилат (5.0 г, 9.4 ммоль,

1.0 экв.), ДХМ (20 мл), ТФУ (20 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. Полученный в результате раствор разбавляли 200 мл ЕА. Значение рН раствора довели до 8 с помощью водного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 2x500 мл этилацетата и органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. В результате это приводило к получению 3.4 г (84%) 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[6-(трифторметил)-1Н-пирроло[3,2-в]пиридин-2-ил]пиридина в виде светло-желтого твердого вещества.

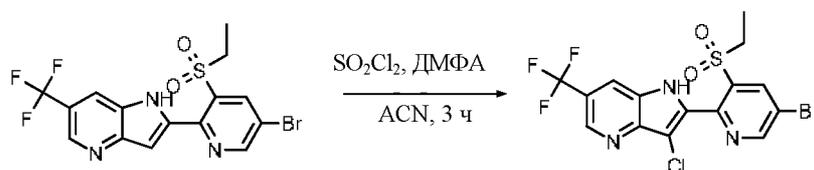
10 **Синтез 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[4-этил-6-(трифторметил)пирроло[3,2-в]пиридин-2-ил]пиридина**



В 100 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[6-(трифторметил)-1Н-пирроло[3,2-в]пиридин-2-ил]пиридин (1.0 г, 2.3 ммоль, 1.0 экв.), ДМФА (10 мл), этилийодид (11 г, 0.071 ммоль, 0.03 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 80 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Полученный в результате раствор разбавляли 200 мл ЕА. Полученную в результате смесь промывали 2x100 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Органический слой объединяли и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием ТГФ/РЕ (1/4). В результате это приводило к получению 900 мг (85%) 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[4-этил-6-(трифторметил)пирроло[3,2-в]пиридин-2-ил]пиридина в виде желтого твердого вещества.

25 **Синтез 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[3-фтор-6-(трифторметил)-1Н-пирроло[3,2-в]пиридин-2-ил]пиридина**

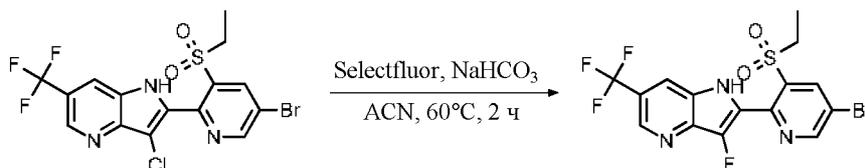
**Синтез 5-бром-2-[3-хлор-6-(трифторметил)-1Н-пирроло[3,2-в]пиридин-2-ил]-3-(этансульфонил)пиридина**



В 250 мл 3-х горлую круглодонную колбу помещали 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[6-(трифторметил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил]пиридин (2.0 г, 4.6 ммоль, 1.0 экв.), ACN (40 мл), ДМФА (0.01 мл). После этого по каплям добавляли SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 мл, 15 ммоль, 5.4 экв.) при перемешивании при 0 градусах С.

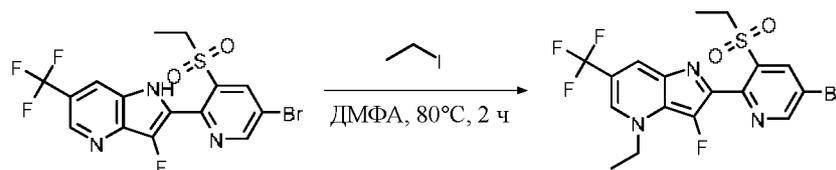
5 Полученный в результате раствор перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. Полученный в результате раствор разбавляли 200 мл ЕА. После этого добавляли 200 мл насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> и Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Данную смесь/раствор перемешивали в течение 1 ч. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 2x300 мл этилацетата. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием ТГФ/РЕ (1/4). В результате это приводило к получению 1.3 г (60%) 5-бром-2-[3-хлор-6-(трифторметил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил]-3-(этансульфонил)пиридина в виде светло-желтого твердого вещества.

15 **Синтез 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[3-фтор-6-(трифторметил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил]пиридина**



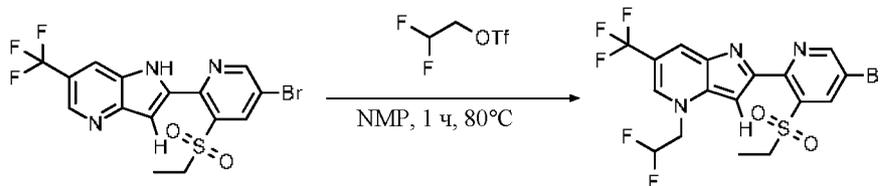
В 250 мл 3-х горлую круглодонную колбу помещали 5-бром-2-[3-хлор-6-(трифторметил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил]-3-(этансульфонил)пиридин (1.0 г, 2.1 ммоль, 1.0 экв.), ACN (20 мл), NaHCO<sub>3</sub> (573 мг, 6.8 ммоль, 3.2 экв.), Selectfluor<sup>®</sup> (2.26 г, 6.4 ммоль, 3.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 60 градусах С. После этого добавляли насыщенный раствор Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 мл). Данную смесь/раствор перемешивали в течение 1 ч при 60 градусах С. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 2x100 мл этилацетата и органические слои объединяли и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием ТГФ/РЕ (1/4). В результате это приводило к получению 800 мг (83%) 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[3-фтор-6-(трифторметил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил]пиридина в виде розового твердого вещества.

**Синтез 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[4-этил-3-фтор-6-(трифторметил)-4Н-пирроло[3,2-в]пиридин-2-ил]пиридина**



В 100 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[6-(трифторметил)-1Н-пирроло[3,2-в]пиридин-2-ил]пиридин (1.0 г, 2.3 ммоль, 1.0 экв.), ДМФА (10 мл), этилийодид (11 г, 0.07 ммоль, 0.03 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 80 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Полученный в результате раствор разбавляли 200 мл ЕА. Полученную в результате смесь промывали 2x100 мл Н<sub>2</sub>О. Органический слой объединяли и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием ТГФ/РЕ (1/4). В результате это приводило к получению 900 мг (85%) 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[4-этил-3-фтор-6-(трифторметил)-4Н-пирроло[3,2-в]пиридин-2-ил]пиридина в виде желтого твердого вещества.

**Синтез 5-бром-2-[4-(2,2-дифторэтил)-6-(трифторметил)пирроло[3,2-в]пиридин-2-ил]-3-(этансульфонил)пиридина**

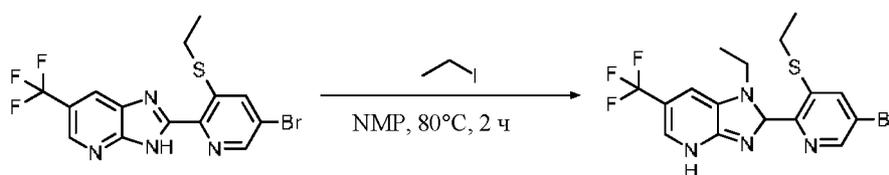


В 8 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[6-(трифторметил)-1Н-пирроло[3,2-в]пиридин-2-ил]пиридин (100 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.), NMP (1 мл), 2,2-дифторэтилтрифторметансульфонат (0.5 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 80 градусах С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, СН<sub>3</sub>CN:Н<sub>2</sub>О=0% с увеличением до СН<sub>3</sub>CN:Н<sub>2</sub>О=40% в течение 20 мин. В результате это приводило к получению

100 мг (87%) 5-бром-2-[4-(2,2-дифторэтил)-6-(трифторметил)пирроло[3,2-*b*] пиридин-2-ил]-3-(этансульфонил)пиридина в виде желтого твердого вещества.

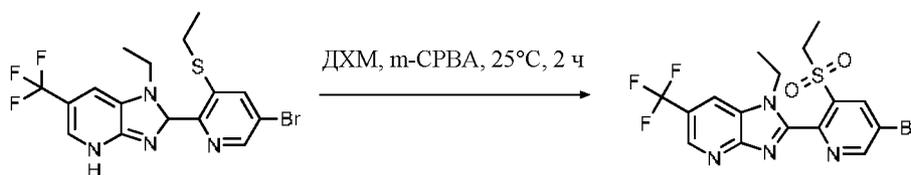
**Синтез 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[1-этил-6-(трифторметил)имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил]пиридина**

5 **Синтез 5-бром-3-(этансульфинил)-2-[1-этил-6-(трифторметил)имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил]пиридина**



К перемешиваемому раствору/смеси 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-[6-(трифторметил)-3Н-имидазо[4,5-*b*] пиридин-2-ил]пиридина (400 мг, 1.0 ммоль, 1.00 экв.) в NMP добавляли этилийодид (773 мг, 5.0 ммоль, 5 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 градусах С. Полученную в результате смесь разбавляли водой (20 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3x50 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (3x20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (Преп-ВЭЖХ-003): Sunfire Prep C18 OBD Column, 50\*250 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза, вода (0.05% ТФУ) и АСН (от 20% вплоть до 70% фазы В в течение 7 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате это приводило к получению 100 мг (23%) 5-бром-3-(этансульфинил)-2-[1-этил-6-(трифторметил)имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил]пиридина в виде желтого масла.

**Синтез 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[1-этил-6-(трифторметил)имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил]пиридина**



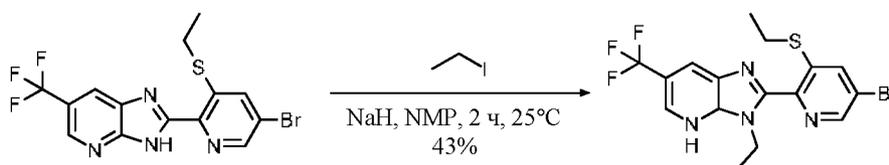
25 В 50 мл круглодонную колбу добавляли 5-бром-2-[1-этил-6-(трифторметил)имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил]-3-(этилсульфанил)пиридин (90 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.) в ДХМ (5 мл) и *m*-СРВА (90 мг, 0.5 ммоль, 2.5 экв.) при 25 градусах С. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 ч при 25

градусах С. Полученную в результате смесь разбавляли водой (5 мл).  
 Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3x20 мл).  
 Объединенные органические слои промывали соляным раствором (3x10 мл),  
 сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат концентрировали  
 5 при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на  
 колонке с силикагелем, элюируя смесью РЕ/ЕА (4:1) с получением 5-бром-3-  
 (этансульфонил)-2-[1-этил-6-(трифторметил)имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-  
 ил]пиридина (50 мг, 52 %) в виде белого твердого вещества.

**Синтез 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[3-этил-6-**

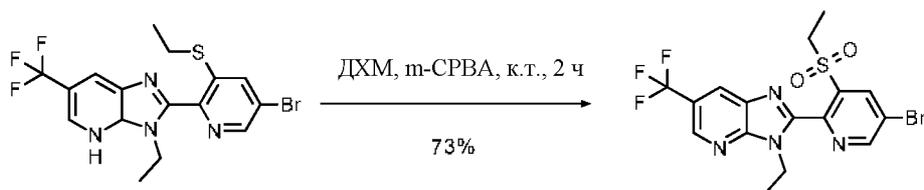
10 **(трифторметил)имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил]пиридина**

**Синтез 5-бром-3-(этансульфинил)-2-[1-этил-6-(трифторметил)имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил]пиридина**



В 50 мл круглодонную колбу помещали 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-[6-  
 15 (трифторметил)-3H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил]пиридин (50 мг, 0.1 ммоль, 1.0  
 экв.), NMP (2 мл), NaH (8.9 мг, 0.4 ммоль, 3.0 экв.). Полученный в результате  
 раствор перемешивали в течение 30 мин при 25 градусах С. Затем добавляли  
 этилийодид (0.3 мл, 0.002 ммоль, 0.02 экв.). Полученный в результате раствор  
 дополнительно перемешивали в течение 2 ч при 25 градусах С. Затем реакцию  
 20 гасили путем добавления 1 мл воды. Полученную в результате смесь  
 концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью Преп-ВЭЖХ при  
 следующих условиях (Преп-ВЭЖХ-003): Sunfire Prep C18 OBD Column, 50\*250  
 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза, вода (0.05% ТФУ) и АСН (от 20% вплоть до  
 70% фазы В в течение 7 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате это приводило  
 25 к получению 50 мг (45%) 5-бром-3-(этансульфинил)-2-[1-этил-6-  
 (трифторметил)имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил]пиридина в виде желтого масла.

**Синтез 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[3-этил-6-(трифторметил)имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил]пиридина**

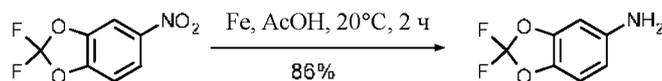


В 50 мл круглодонную колбу помещали 5-бром-2-[3-этил-6-(трифторметил)имидазо [4,5-b]пиридин-2-ил]-3-(этилсульфанил)пиридин (23 мг, 0.05 ммоль, 1.00 экв.), ДХМ (2 мл), m-CPBA (26 мг, 0.15 ммоль, 2.8 экв.).

Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 25 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). В результате это приводило к получению 18 мг (73%) 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[3-этил-6-(трифторметил)имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил]пиридина в виде белого твердого вещества.

**Синтез 11-[5-бром-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-5,5-дифтор-12-метил-4,6-диокса-10,12-дiazатрицикло[7.3.0.0<sup>^</sup>[3,7]]додека-1,3(7),8,10-тетраена**

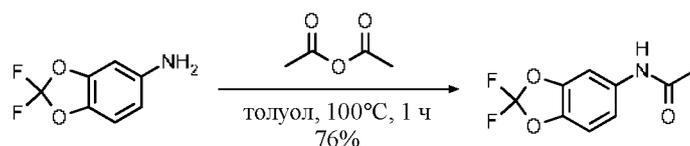
**Синтез 2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-амина**



В 250 мл круглодонную колбу помещали 2,2-дифтор-5-нитро-1,3-бензодиоксол (10.0 г, 49 ммоль, 1.0 экв.), AcOH (100 мл), Fe (8.3 г, 148 ммоль, 3.0 экв.).

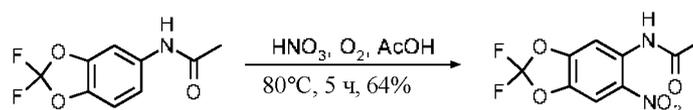
Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 20 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Полученный в результате раствор разбавляли 200 мл H<sub>2</sub>O. Значение pH раствора довели до 9 с помощью раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (насыщ.). Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x100 мл этилацетата. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/1). Собранные фракции объединяли и концентрировали. В результате это приводило к получению 8.1 г (86%) 2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-амина в виде желтого масла.

### Синтез N-(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)ацетамида



В 250 мл круглодонную колбу помещали 2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-амин (7.6 г, 44 ммоль, 1.0 экв.), толуол (80 мл), уксусный ангидрид (6.7 г, 66 ммоль, 1.5 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 100 градусах С на масляной бане. Полученную в результате смесь концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью перекристаллизации из РЕ. В результате это приводило к получению 8.23 г (76%) N-(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)ацетамида в виде белого твердого вещества.

### Синтез N-(2,2-дифтор-6-нитро-1,3-бензодиоксол-5-ил)ацетамида

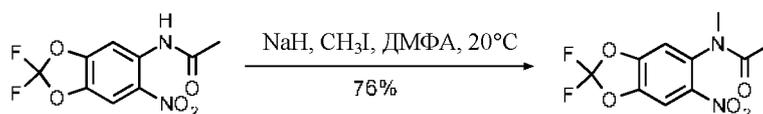


В 50 мл продуемую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой атмосферой кислорода помещали N-(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)ацетамид (7.0 г, 33 ммоль, 1.0 экв.), AcOH (70 мл), HNO<sub>3</sub> (7.2 г, 114 ммоль, 3.5 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 5 ч при 80 градусах С на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали. Полученную в результате смесь концентрировали. Полученный в результате раствор разбавляли 500 мл ЕА.

Полученную в результате смесь промывали 3x250 мл раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (водн., 2М). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и

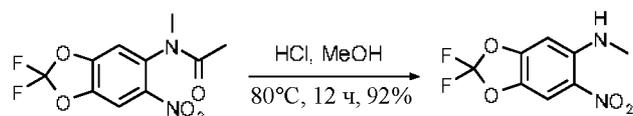
концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/5). Собранные фракции объединяли и концентрировали. В результате это приводило к получению 5.4 г (64%) N-(2,2-дифтор-6-нитро-1,3-бензодиоксол-5-ил)ацетамида в виде желтого твердого вещества.

### Синтез N-(2,2-дифтор-6-нитро-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-метилацетамида



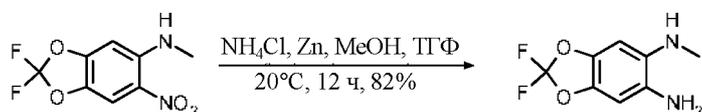
В 50 мл 3-х горлую круглодонную колбу помещали N-(2,2-дифтор-6-нитро-1,3-бензодиоксол-5-ил)ацетамид (5.00 г, 19.219 ммоль, 1.00 экв.), ДМФА (20.00 мл), при 0 градусах С добавляли NaH (1.15 г, 29 ммоль, 1.5 экв., 60%). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 10 мин при 20 градусах С. Затем добавляли метилйодид (4.1 г, 29 ммоль, 1.5 экв.) при 0 градусах С. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 20 градусах С. Затем реакцию гасили путем добавления 30 мл воды и разбавляли с помощью 600 мл ЕА. Полученную в результате смесь промывали 3x300 мл воды. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/2). Собранные фракции объединяли и концентрировали. В результате это приводило к получению 4.0 г (76%) N-(2,2-дифтор-6-нитро-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-метилацетамида в виде желтого твердого вещества.

#### 15 Синтез 2,2-дифтор-N-метил-6-нитро-1,3-бензодиоксол-5-амина



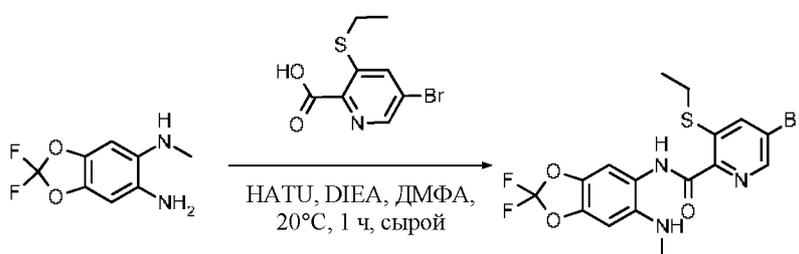
В 50 мл круглодонную колбу помещали N-(2,2-дифтор-6-нитро-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-метилацетамид (3.6 г, 13 ммоль, 1.0 экв.), MeOH (30 мл), HCl (10 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 80 градусах С на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали. Полученную в результате смесь концентрировали. Полученный в результате раствор разбавляли 500 мл ЕА. Полученную в результате смесь промывали 3x250 мл раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (водн., 2M). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/4). Собранные фракции объединяли и концентрировали. В результате это приводило к получению 2.8 г (92%) 2,2-дифтор-N-метил-6-нитро-1,3-бензодиоксол-5-амина в виде желтого твердого вещества.

#### 30 Синтез 2,2-дифтор-N5-метил-1,3-бензодиоксол-5,6-диамина



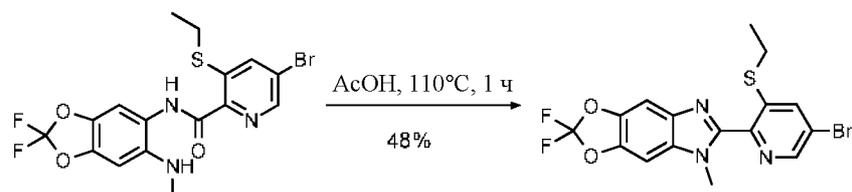
В 250 мл круглодонную колбу помещали 2,2-дифтор-N-метил-6-нитро-1,3-бензодиоксол-5-амин (2.8 г, 12 ммоль, 1.0 экв.), ТГФ (60 мл), MeOH (60 мл), Zn (5.5 г, 84 ммоль, 7.0 экв.), NH<sub>4</sub>Cl (6.5 г, 120 ммоль, 10 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 20 градусах С. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/2). Собранные фракции объединяли и концентрировали. В результате это приводило к получению 2.0 г (82%) 2,2-дифтор-N5-метил-1,3-бензодиоксол-5,6-диамина в виде коричневого твердого вещества.

10 **Синтез 5-бром-N-[2,2-дифтор-6-(метиламино)-1,3-бензодиоксол-5-ил]-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксамида**



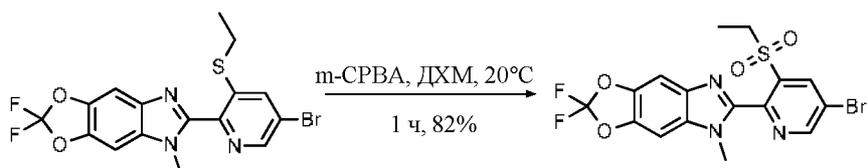
В 50 мл круглодонную колбу помещали 2,2-дифтор-N5-метил-1,3-бензодиоксол-5,6-диамин (350 мг, 1.7 ммоль, 1.0 экв.), 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоновую кислоту (454 мг, 1.7 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (10 мл), DIEA (448 мг, 3.5 ммоль, 2.0 экв.), NHTU (790 мг, 2.1 ммоль, 1.2 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 20 градусах С. Полученный в результате раствор разбавляли 50 мл ЕА. Полученную в результате смесь промывали 3x20 мл H<sub>2</sub>O и 1x20 мл соляного раствора. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате это приводило к получению 1.75 г 5-бром-N-[2,2-дифтор-6-(метиламино)-1,3-бензодиоксол-5-ил]-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксамида в виде черного масла.

**Синтез 11-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-5,5-дифтор-12-метил-4,6-диокса-10,12-диазатрицикло[7.3.0.0<sup>^</sup>[3,7]]додека-1,3(7),8,10-тетраена**



- 5 В 50 мл круглодонную колбу помещали 5-бром-N-[2,2-дифтор-6-(метиламино)-1,3-бензодиоксол-5-ил]-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксамид (1.75 г, 3.9 ммоль, 1.00 экв.), AcOH (20 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 110 градусах С. Смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси
- 10 этилацетат/петролейный эфир (1/4). Собранные фракции объединяли и концентрировали. В результате это приводило к получению 810 мг (48%) 11-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-5,5-дифтор-12-метил-4,6-диокса-10,12-диазатрицикло[7.3.0.0<sup>^</sup>[3,7]]додека-1,3(7),8,10-тетраена в виде светло-желтого масла.

- 15 **Синтез 11-[5-бром-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-5,5-дифтор-12-метил-4,6-диокса-10,12-диазатрицикло[7.3.0.0<sup>^</sup>[3,7]]додека-1,3(7),8,10-тетраена**

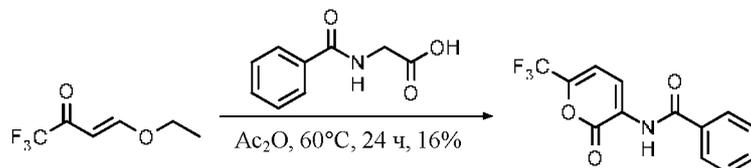


- 20 В 50 мл круглодонную колбу помещали 11-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-5,5-дифтор-12-метил-4,6-диокса-10,12-диазатрицикло[7.3.0.0<sup>^</sup>[3,7]]додека-1,3(7),8,10-тетраен (700 мг, 1.6 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (14 мл), m-CPBA (564 мг, 3.3 ммоль, 2.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 20 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси
- 25 этилацетат/петролейный эфир (1/3). Собранные фракции объединяли и концентрировали. В результате это приводило к получению 705 мг (82%) 11-[5-бром-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-5,5-дифтор-12-метил-4,6-диокса-10,12-

диазатрицикло[7.3.0.0<sup>^</sup>[3,7]]додека-1,3(7),8,10-тетраена в виде белого твердого вещества.

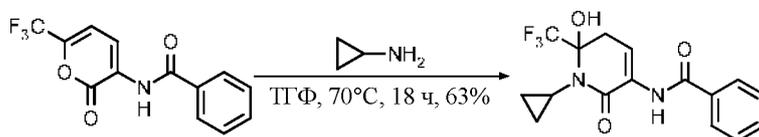
**Синтез 2-[5-бром-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-5-циклопропил-3-метил-6-(трифторметил)имидазо[4,5-с]пиридин-4-она**

5 **Синтез N-[2-оксо-6-(трифторметил)пиран-3-ил]бензамида**



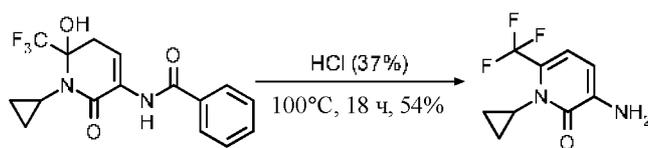
В 1000 мл круглодонную колбу помещали (3E)-4-этокси-1,1,1-трифторбут-3-ен-2-он (94 г, 559.1 ммоль, 1.0 экв.), гиппуровую кислоту (100 г, 559 ммоль, 1.0 экв.), Ac<sub>2</sub>O (50 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 24 ч при 60 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Сырой продукт перекристаллизовывали из РЕ:EA в соотношении 3:1. В результате это приводило к получению 25 г (16%) N-[2-оксо-6-(трифторметил)пиран-3-ил]бензамида в виде красного твердого вещества.

15 **Синтез N-[1-циклопропил-6-гидрокси-2-оксо-6-(трифторметил)-5H-пиридин-3-ил]бензамида**



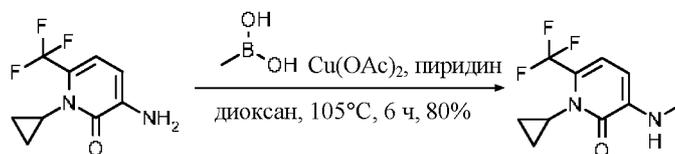
В 250 мл реактор высокого давления бакового типа помещали N-[2-оксо-6-(трифторметил)пиран-3-ил]бензамид (21 г, 74 ммоль, 1.0 экв.), аминциклопропан (5.08 г, 89 ммоль, 1.2 экв.), ТГФ (200 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 18 ч при 70 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). В результате это приводило к получению 16 г (63%) N-[1-циклопропил-6-гидрокси-2-оксо-6-(трифторметил)-5H-пиридин-3-ил]бензамида в виде желтого твердого вещества.

### Синтез 3-амино-1-циклопропил-6-(трифторметил)пиридин-2-она



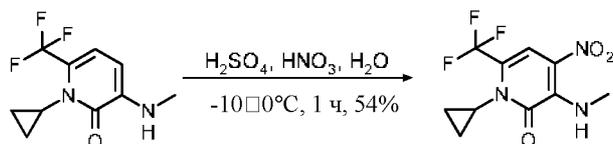
В 250 мл круглодонную колбу помещали N-[1-циклопропил-6-гидрокси-2-оксо-6-(трифторметил)-5H-пиридин-3-ил]бензамид (14 г, 41 ммоль, 1.0 экв.), HCl (140 мл, 37%). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 18 ч при 100 градусах С. Полученный в результате раствор разбавляли 150 мл H<sub>2</sub>O. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x200 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали 2x200 мл соляного раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате это приводило к получению 4.8 г (53%) 3-амино-1-циклопропил-6-(трифторметил)пиридин-2-она в виде серого твердого вещества.

### Синтез 1-циклопропил-N-метил-2-метилен-6-(трифторметил)пиридин-3-амина



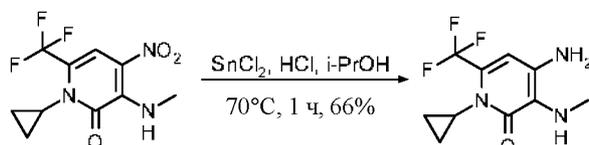
В 250 мл 3-х горлую круглодонную колбу помещали 1-циклопропил-2-метилен-6-(трифторметил)пиридин-3-амин (3.5 г, 16 ммоль, 1.0 экв.), Cu(OAc)<sub>2</sub> (7.3 г, 40 ммоль, 2.5 экв.), пиридин (4.4 г, 56 ммоль, 3.5 экв.), диоксан (200 мл), метилбороновую кислоту (2.4 г, 40 ммоль, 2.5 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре. Полученному в результате раствору давали возможность прореагировать при перемешивании в течение дополнительных 6 ч при 105 градусах С. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). В результате это приводило к получению 3.0 г (80%) 1-циклопропил-N-метил-2-метилен-6-(трифторметил)пиридин-3-амина в виде желтого твердого вещества.

**Синтез 1-циклопропил-3-(метиламино)-4-нитро-6-(трифторметил)пиридин-2-она**



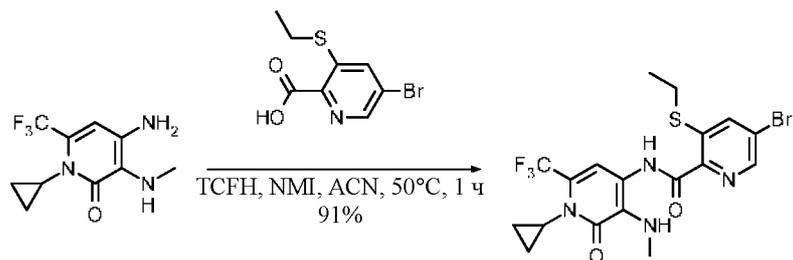
В 100 мл 3-х горлую круглодонную колбу помещали 1-циклопропил-3-  
 5 (метиламино)-6-(трифторметил)пиридин-2-он (1.85 г, 8.0 ммоль, 1.0 экв.), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>  
 (15.4 мл). После этого по каплям добавляли H<sub>2</sub>O (6.0 мл) при перемешивании  
 при 0 градусах С. К смеси по каплям добавляли HNO<sub>3</sub> (0.4 мл) при  
 перемешивании при -10 градусах С. Полученный в результате раствор  
 перемешивали в течение 1 ч при -10~0 градусах С. Затем реакцию гасили путем  
 10 добавления 150 мл смеси вода/лед. Твердые вещества собирали путем  
 фильтрования. Твердое вещество сушили в сушильном шкафу при пониженном  
 давлении. В результате это приводило к получению 1.2 г (54%) 1-циклопропил-  
 3-(метиламино)-4-нитро-6-(трифторметил)пиридин-2-она в виде желтого  
 твердого вещества.

**Синтез 4-амино-1-циклопропил-3-(метиламино)-6-(трифторметил)пиридин-2-она**



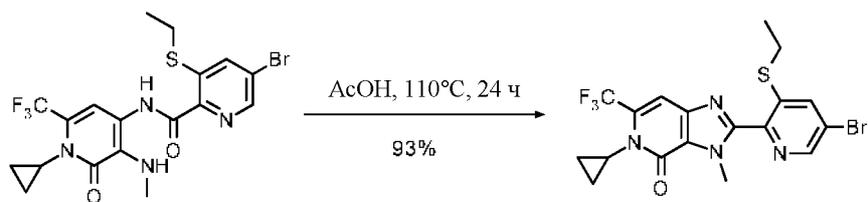
В 250 мл круглодонную колбу помещали 1-циклопропил-3-(метиламино)-4-  
 нитро-6-(трифторметил)пиридин-2-он (1.7 г, 6.1 ммоль, 1.0 экв.), изопропиловый  
 20 спирт (50 мл), SnCl<sub>2</sub> (4.2 г, 22.2 ммоль, 3.6 экв.), HCl (5 мл, 37%). Полученный в  
 результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 70 градусах С. Затем  
 реакцию гасили путем добавления 200 мл смеси вода/лед. Значение рН раствора  
 доводили до 12 с помощью раствора NaOH (6 моль/л). Полученный в результате  
 раствор экстрагировали с помощью 3x100 мл этилацетата и органические слои  
 25 объединяли. Полученную в результате смесь промывали 2x100 мл соляного  
 раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия. В результате это  
 приводило к получению 1 г (66%) 4-амино-1-циклопропил-3-(метиламино)-6-  
 (трифторметил)пиридин-2-она в виде желтого твердого вещества.

**Синтез 5-бром-N-[1-циклопропил-3-(метиламино)-2-оксо-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксамида**



В 250 мл круглодонную колбу помещали 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоновую кислоту (424 мг, 1.6 ммоль, 1.0 экв.), ACN (40 мл), TCFH (500 мг, 1.8 ммоль, 1.1 экв.), NMI (465 мг, 5.7 ммоль, 3.5 экв.), 4-амино-1-циклопропил-3-(метиламино)-6-(трифторметил)пиридин-2-он (400 мг, 1.6 ммоль, 1.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 50 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток растворяли в 50 мл EA. Органическую фазу промывали 3x20 мл воды и 1x20 мл соляного раствора. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате это приводило к получению 0.72 г (91%) 5-бром-N-[1-циклопропил-3-(метиламино)-2-оксо-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксамида в виде желтого твердого вещества.

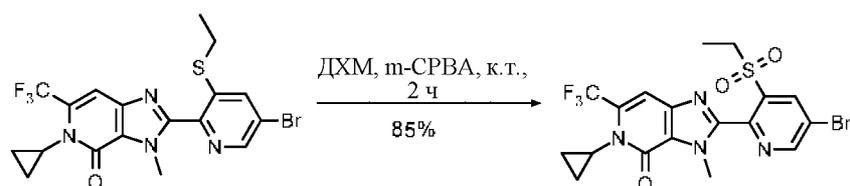
**Синтез 2-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-5-циклопропил-3-метил-6-(трифторметил)имидазо[4,5-с]пиридин-4-она**



В 250 мл круглодонную колбу помещали 5-бром-N-[1-циклопропил-3-(метиламино)-2-оксо-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксамид (0.67 г, 1.4 ммоль, 1.0 экв.), AcOH (35.00 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 24 ч при 110 градусах С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры на водяной/ледяной бане. Реакционную смесь выливали на 200 мл насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x50 мл этилацетата и органические слои объединяли. Органический слой промывали 1x50 мл соляного раствора. Органическую фазу сушили над

безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:4). В результате это приводило к получению 0.60 г (93%) 2-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-5-циклопропил-3-метил-6-(трифторметил)имидазо[4,5-с]пиридин-4-она в виде светло-желтого твердого вещества.

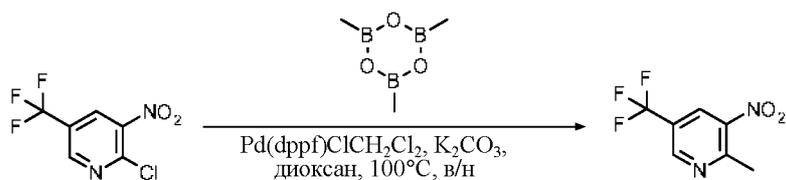
### Синтез 2-[5-бром-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-5-циклопропил-3-метил-6-(трифторметил)имидазо[4,5-с]пиридин-4-она



В 50 мл круглодонную колбу помещали 2-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-5-циклопропил-3-метил-6-(трифторметил)имидазо[4,5-с]пиридин-4-он (0.55 г, 1.2 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (11.00 мл), m-CPBA (0.4 г, 2.3 ммоль, 2.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь промывали 1x20 мл раствора NaHCO<sub>3</sub> (насыщ.) и 1x20 мл соляного раствора. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:1). В результате это приводило к получению 0.5 г (85%) 2-[5-бром-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-5-циклопропил-3-метил-6-(трифторметил)имидазо[4,5-с]пиридин-4-она в виде белого твердого вещества.

### Синтез 6-(трифторметил)-2H-пирозоло[4,3-b]пиридина

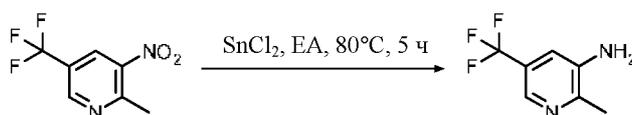
#### Синтез 2-метил-3-нитро-5-(трифторметил)пиридина



К перемешиваемому раствору/смеси 2-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)пиридина (5 г, 22 ммоль, 1.0 экв.) и триметил-1,3,5,2,4,6-

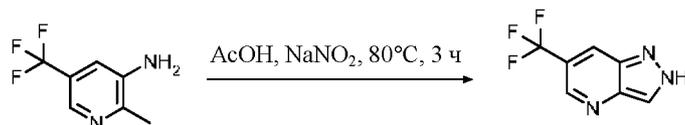
триоксатриборинана (8.3 г, 66 ммоль, 3 экв.) в диоксане добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.8 г, 2.2 ммоль, 0.1 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.1 г, 44 ммоль, 2 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали в течение ночи при 100 градусах С в атмосфере азота. Полученную в результате смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали этилацетатом (2x50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью РЕ/ЕА (10:1) с получением 2-метил-3-нитро-5-(трифторметил)пиридина (2.3 г, 51%) в виде красного масла.

### Синтез 2-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-амина



К перемешиваемому раствору/смеси 2-метил-3-нитро-5-(трифторметил)пиридина (2 г, 9.7 ммоль, 1.0 экв.) в EtOAc добавляли SnCl<sub>2</sub> (18.4 г, 97 ммоль, 10 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 5 ч при 80 градусах С. Реакцию гасили путем добавления насыщ. раствора NaHCO<sub>3</sub> (водн.) (50 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3x100 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2x100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью РЕ/ЕА (1:1). Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, градиент от 40% до 50% в течение 10 мин; детектор, УФ 254 нм, с получением 2-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-амина (960 мг, 56%) в виде желтого твердого вещества.

### Синтез 6-(трифторметил)-2H-пиразоло[4,3-b]пиридина



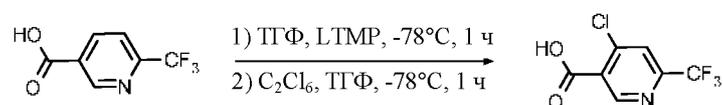
К перемешиваемому раствору/смеси 2-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-амина (910 мг, 5.2 ммоль, 1.0 экв.) в AcOH по каплям добавляли NaNO<sub>2</sub> (428 мг, 6.2 ммоль, 1.2 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 градусах С. Полученную в результате смесь разбавляли ДХМ (50 мл).

Полученную в результате смесь промывали 2x20 мл водн. раствора NaHCO<sub>3</sub>. Органическую фазу собирали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих

- 5 АСН/Н<sub>2</sub>О=20%~70%; детектор 254 нм. В результате это приводило к получению 450 мг (47 %) 6-(трифторметил)-2H-пиразоло[4,3-b]пиридина в виде коричневого твердого вещества.

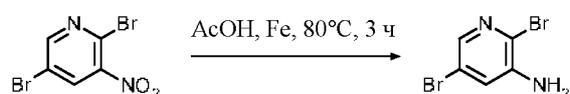
**Синтез 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[6-(трифторметил)пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил]пиридина**

- 10 **Синтез 4-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоновой кислоты**



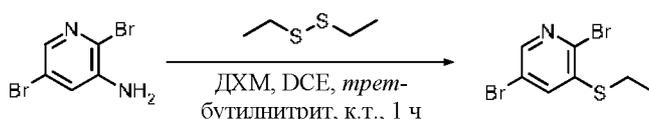
- В 1000 мл 3-х горлую круглодонную колбу помещали тетраметилпиперидид лития (58 г, 392 ммоль, 2.5 экв.), охлажденный до -78 градусов С. К раствору по каплям добавляли 6-(трифторметил)пиридин-3-карбоновую кислоту (30 г, 157
- 15 ммоль, 1.0 экв.) в ТГФ (150 мл) при -78 градусах С. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при -78 градусах С. К раствору по каплям добавляли C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub> (56 г, 235 ммоль, 1.5 экв.) в ТГФ (150 мл) при -78 градусах С. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при -78 градусах С. Смесь нагревали до комнатной температуры. Значение pH раствора довели
- 20 до 3 с помощью HCl (1 моль/л). Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 2x200 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали 1x300 мл соляного раствора. Полученную в результате ЕА смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси
- 25 этилацетат/петролейный эфир (1;1). В результате это приводило к получению 17.8 г (37 %) 4-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоновой кислоты в виде светло-коричневого твердого вещества.

**Синтез 2,5-дибромпиридин-3-амин**



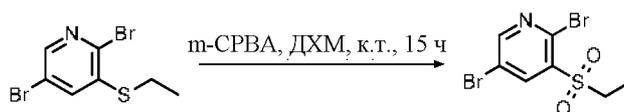
В 1000 мл 3-х горлую круглодонную колбу помещали 2,5-дибром-3-нитропиридин (100.00 г, 354.747 ммоль, 1.00 экв.), АсОН (500 мл), Fe (99 г, 1.7 моль, 5.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 80 градусах С. Твердые вещества отфильтровывали. Осадок на фильтре промывали 100 мл EtOH. Полученную в результате смесь концентрировали. В результате это приводило к получению 75 г (84 %) 2,5-дибромпиридин-3-амина в виде темно-коричневого твердого вещества.

### Синтез 2,5-дибром-3-(этилсульфанил)пиридина



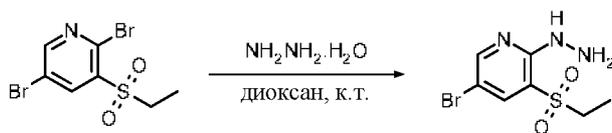
В 2000 мл 3-х горлую круглодонную колбу помещали 2,5-дибромпиридин-3-амин (45 г, 179 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (225 мл), DCE (450 мл), диэтилдисульфид (43.7 г, 357 ммоль, 2.0 экв.), t-BuONO (36.8 г, 357 ммоль, 2.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь промывали 1x500 мл H<sub>2</sub>O и 1x500 мл соляного раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:15). В результате это приводило к получению 38 г (72 %) 2,5-дибром-3-(этилсульфанил)пиридина в виде желтого масла.

### Синтез 2,5-дибром-3-(этансульфонил)пиридина



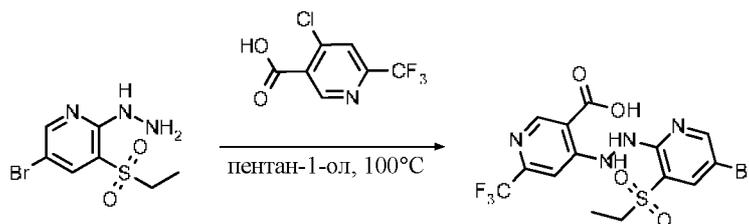
В 1000 мл 3-х горлую круглодонную колбу помещали 2,5-дибром-3-(этилсульфанил)пиридин (38 г, 128 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (760 мл), m-CPBA (55 г, 320 ммоль, 2.5 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь промывали 3x500 мл раствора NaHCO<sub>3</sub> и 1x500 мл соляного раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный в результате раствор разбавляли 500 мл PE. Твердые вещества собирали путем фильтрования. В результате это приводило к получению 33 г (78%) 2,5-дибром-3-(этансульфонил)пиридина в виде светло-желтого твердого вещества.

### Синтез 5-бром-3-(этансульфонил)-2-гидразинилпиридина



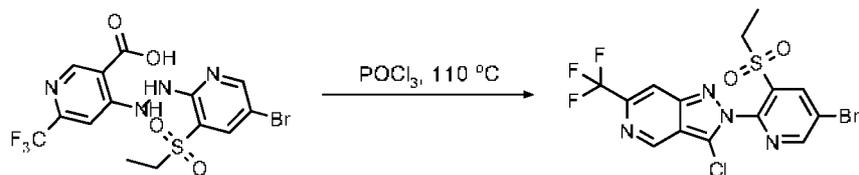
В 1000 мл 3-х горлую круглодонную колбу помещали 2,5-дибром-3-(этансульфонил)пиридин (49 г, 149 ммоль, 1.0 экв.), диоксан (490 мл),  $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$  (42 г, 833 ммоль, 5.6 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали. Полученный в результате раствор разбавляли 300 мл PE. Твердые вещества собирали путем фильтрования. В результате это приводило к получению 36 г (86 %) 5-бром-3-(этансульфонил)-2-гидразинилпиридина в виде светло-желтого твердого вещества.

### Синтез 4-[2-[5-бром-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]гидразин-1-ил]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоновой кислоты



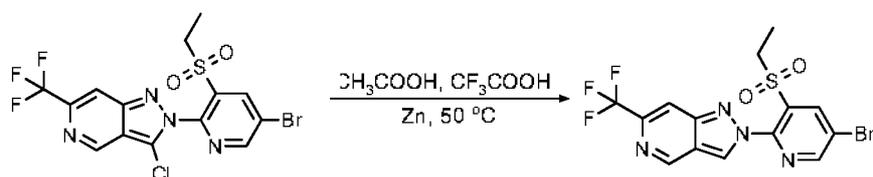
В 20 мл флакон помещали 5-бром-3-(этансульфонил)-2-гидразинилпиридин (807 мг, 2.9 ммоль, 1.3 экв.), 4-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоновую кислоту (500 мг, 2.2 ммоль, 1.0 экв.), пентан-1-ол (5 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 100 градусах C. Реакционную смесь охлаждали. Затем реакцию гасили путем добавления 30 мл PE. Твердые вещества собирали путем фильтрования. Полученный в результате раствор разбавляли MeOH. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ, 0.1% HCOOH:MeCN=30% с увеличением до 0.1% HCOOH:MeCN=70% в течение 9 минут. В результате это приводило к получению 100 мг (9.6%) 4-[2-[5-бром-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]гидразин-1-ил]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоновой кислоты в виде коричневого твердого вещества.

**Синтез 5-бром-2-[3-хлор-6-(трифторметил) пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил]-3-(этансульфонил)пиридина**



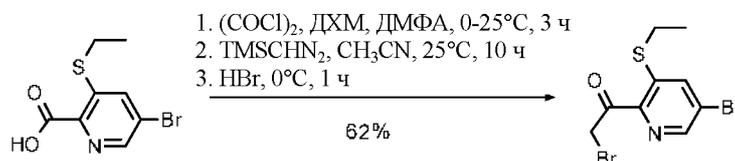
В 8 мл флакон помещали 4-[2-[5-бром-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]гидразин-1-ил]-6-(трифторметил) пиридин-3-карбоновую кислоту (160 мг, 0.34 ммоль, 1.0 экв.),  $\text{POCl}_3$  (3.0 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 110 градусах С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:3). В результате это приводило к получению 110 мг (69%) 5-бром-2-[3-хлор-6-(трифторметил)пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил]-3-(этансульфонил)пиридина в виде белого твердого вещества.

**Синтез 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[6-(трифторметил)пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил]пиридина**



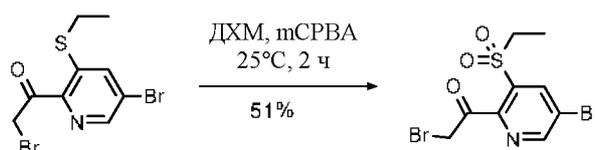
В 20 мл флакон помещали 5-бром-2-[3-хлор-6-(трифторметил)пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил]-3-(этансульфонил)пиридин (100 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.),  $\text{AcOH}$  (5 мл),  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (0.5 мл),  $\text{Zn}$  (70 мг, 1.1 ммоль, 5 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1.5 ч при 50 градусах С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:3). В результате это приводило к получению 60 мг (65%) 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[6-(трифторметил)пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил]пиридина в виде белого твердого вещества.

**Синтез 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[7-  
 [(трифторметил)сульфанил]имидазо[1,2-с]пиримидин-2-ил]пиридина  
 Синтез 2-бром-1-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]этанона**



- 5 В 250 мл круглодонную колбу помещали раствор 5-бром-3-  
 (этилсульфанил)пиридин-2-карбоновой кислоты (10 г, 38 ммоль, 1.0 экв.) в ДХМ  
 (120 мл), добавляли (COCl)<sub>2</sub> (7.75 г, 61 ммоль, 1.6 экв.) и ДМФА (140 мг, 1.9  
 ммоль, 0.05 экв.) при 0 градусах С. Полученный в результате раствор  
 перемешивали в течение 3 ч при 0-25 градусах С. Смесь концентрировали в  
 10 вакууме с последующим добавлением АСН (130.0 мл). Затем по каплям  
 добавляли TMSCHN<sub>2</sub> (76 мл) при 0 градусах С. Полученному в результате  
 раствору давали возможность прореагировать при перемешивании в течение  
 дополнительных 10 ч при 25 градусах С. Затем добавляли НВг (20.0 мл) при 0  
 градусах С. Полученному в результате раствору давали возможность  
 15 прореагировать при перемешивании в течение дополнительного 1 ч при 0  
 градусах С. Реакционную смесь выливали в 300 мл смеси вода/лед. Значение рН  
 раствора доводили до 6 с помощью 500 мл раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 %). Полученный  
 в результате раствор экстрагировали с помощью 2x 200 мл этилацетата.  
 Органический слой промывали 2x200 мл соляного раствора. Полученную в  
 20 результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем  
 с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:12-1:6). В результате  
 это приводило к получению 8 г (62%) 2-бром-1-[5-бром-3-  
 (этилсульфанил)пиридин-2-ил]этанона в виде светло-желтого твердого вещества.

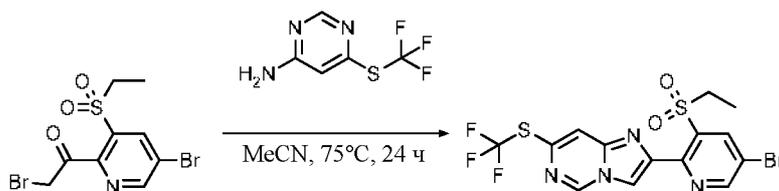
**Синтез 5-бром-3-(этансульфонил)пиридин-2-карбоновой кислоты**



- 25 В 250 мл круглодонную колбу помещали раствор 5-бром-3-  
 (этилсульфанил)пиридин-2-карбоновой кислоты (7.0 г, 27 ммоль, 1.0 экв.) в  
 ДХМ (100 мл), mCPBA (14 г, 80 ммоль, 3 экв.). Полученный в результате

раствор перемешивали в течение 2 ч при 25 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (20:1-8:1). В результате это приводило к получению 4 г (51%) 5-бром-3-(этансульфонил)пиридин-2-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества.

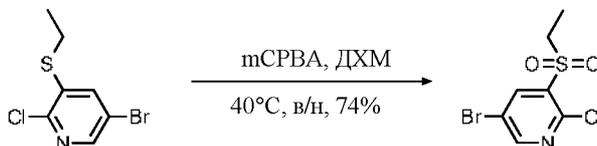
**Синтез 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[7-[(трифторметил)сульфанил]имидазо[1,2-с]пиримидин-2-ил]пиридина**



В 500 мл круглодонную колбу помещали 6-[[7-(трифторметил)сульфанил]имидазо[1,2-с]пиримидин-2-ил]пиридина (1.0 г, 5.1 ммоль, 1.0 экв.), 2-бром-1-[5-бром-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]этанон (1.9 г, 5.1 ммоль, 1.0 экв.), MeCN (100 мл, 2.4 ммоль, 0.5 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 24 ч при 75 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). В результате это приводило к получению 500 мг (21%) 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[7-[[7-(трифторметил)сульфанил]имидазо[1,2-с]пиримидин-2-ил]пиридина в виде желтого твердого вещества.

**Синтез 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[6-(трифторметил)пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил]пиридина**

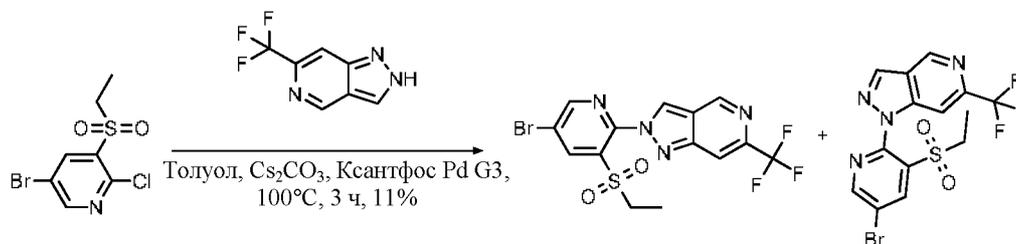
**Синтез 5-бром-2-хлор-3-(этансульфонил)пиридина**



В 100 мл круглодонную колбу помещали 5-бром-2-хлор-3-(этилсульфанил)пиридин (600 мг, 2.4 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (30 мл), m-CPBA (2050 мг, 11.9 ммоль, 5.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 40 градусах С. Полученный в результате раствор разбавляли 20 мл воды и экстрагировали 3x50 мл дихлорметана. Затем раствор концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием

смеси этилацетат/петролейный эфир (1:1). В результате это приводило к получению 500 мг (74%) 5-бром-2-хлор-3-(этансульфонил)пиридина в виде белого твердого вещества.

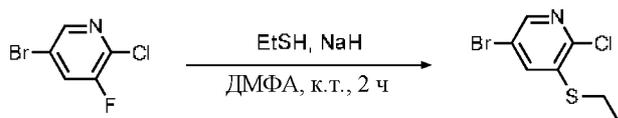
**Синтез 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[6-(трифторметил)пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил]пиридина**



В 40 мл продутый азотом флакон с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5-бром-2-хлор-3-(этансульфонил)пиридин (300 мг, 1.1 ммоль, 1.0 экв.), толуол (30 мл), 6-(трифторметил)-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин (217 мг, 1.2 ммоль, 1.1 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (690 мг, 2.1 ммоль, 2 экв.), КСАНТФОС Pd G3 (100 мг, 0.1 ммоль, 0.1 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при 100 градусах С. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). Сырой продукт дополнительно очищали с помощью Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, XBridge Shield RP18 OBD Column, 5 мкм, 19\*150 мм; подвижная фаза, вода (0.05%ТФУ) и АСН (от 60% вплоть до 75% фазы В в течение 7 мин); детектор, УФ. В результате это приводило к получению 64 мг (14%) 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[6-(трифторметил)пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил]пиридина в виде белого твердого вещества и 50 мг (11%) 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[6-(трифторметил)пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил]пиридина в виде белого твердого вещества.

**Синтез 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридазин-2-ил]пиридина**

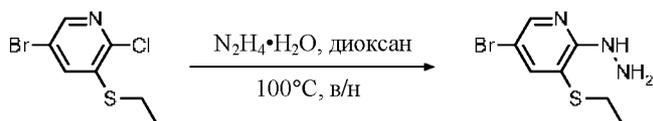
**Синтез 5-бром-2-хлор-3-(этилсульфонил)пиридина**



В 250 мл 3-х горлую круглодонную колбу добавляли 5-бром-2-хлор-3-фторпиридин (10 г, 48 ммоль, 1 экв.) и ДМФА (100 мл), этантиол (3.5 г, 57

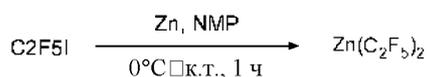
ммоль, 1.2 экв.) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси порциями добавляли NaH (2.9 г, 71 ммоль, 1.5 экв., 60%) при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщ. раствором NH<sub>4</sub>Cl (водн.) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2x200 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2x200 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/EA (10:1) с получением 5-бром-2-хлор-3-(этилсульфанил)пиридина (12 г, 88%) в виде желтого масла.

### Синтез 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-гидразинилпиридина



В 250 мл 3-х горлую круглодонную колбу добавляли 5-бром-2-хлор-3-(этилсульфанил)пиридин (7 г, 27 ммоль, 1 экв.), EtOH (70 мл) и гидроксид гидразиния (28 г, 554 ммоль, 20 экв., 98%) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Полученную в результате смесь разбавляли водой (100 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2x200 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. В результате это приводило к получению 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-гидразинилпиридина (7.8 г, 88%) в виде коричневого твердого вещества.

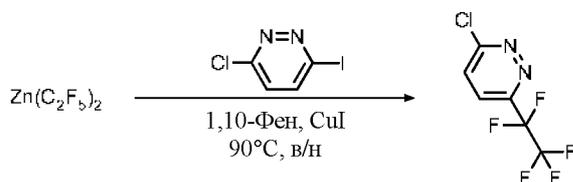
### Синтез бис(1,1,2,2,2-пентафторэтил)цинка



В 500 мл 3-х горлую круглодонную колбу добавляли Zn (2.0 г, 30 ммоль, 0.5 экв.) и NMP (250 мл) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси по каплям добавляли 1,1,1,1,1-пентафтор-2-йодэтин (15 г, 61 ммоль, 1 экв.) и NMP (50 мл) при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч при комнатной температуре. Полученную в результате

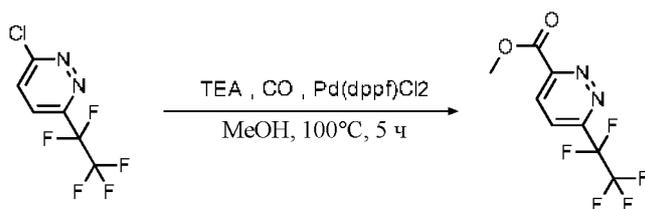
смесь непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

### Синтез 3-хлор-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазина



- 5 В 500 мл 3-х горлую круглодонную колбу добавляли 3-хлор-6-йодпиридазин (7.0 г, 29 ммоль, 1 экв.) и бис(1,1,2,2,2-пентафторэтил)цинк (8.8 г, 29 ммоль, 1 экв.) в NMP (300 мл), 1,10-Фен (2.6 г, 15 ммоль, 0.5 экв.), CuI (2.8 г, 15 ммоль, 0.5 экв.) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере азота. Смеси давали охладиться до
- 10 комнатной температуры. Полученную в результате смесь разбавляли водой (500 мл). Полученную в результате смесь фильтровали. Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2x500 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с
- 15 силикагелем, элюируя смесью PE/EA (10:1) с получением 3-хлор-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазина (7.9 г) в виде желтого твердого вещества.

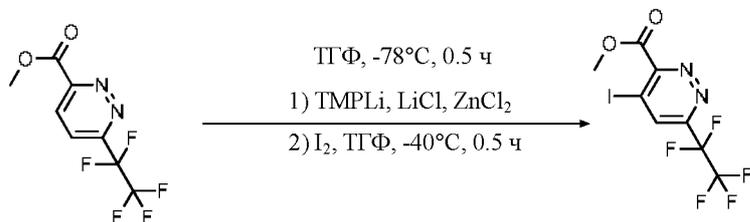
### Синтез метил 6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазин-3-карбоксилата



- В 1 л реактор высокого давления бакового типа добавляли 3-хлор-6-
- 20 (1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазин (7 г, 30 ммоль, 1 экв.) и MeOH (600 мл), TEA (9.1 г, 90 ммоль, 3.00 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (490 мг, 0.6 ммоль, 0.02 экв.) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 5 ч при 100°C в атмосфере CO (20 атм). Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Полученную в результате смесь концентрировали в
- 25 вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/EA (6:1) с получением метил 6-(1,1,2,2,2-

пентафторэтил)пиридазин-3-карбоксилата (8.1 г, 93%) в виде белого твердого вещества.

**Синтез метил 4-йод-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазин-3-карбоксилата**



5

TMPLi/ТГФ (0.63 M): В 250 мл 3-х горлую круглодонную колбу добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (10 г) и ТГФ (100 мл) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси по каплям добавляли n-BuLi (43 мл) при -40°C.

Полученную в результате смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч при -40°C. В другую 1 л 4-х горлую круглодонную колбу добавляли метил 6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазин-3-карбоксилат (6.9 г, 27 ммоль, 1 экв.) и ТГФ (150 мл), LiCl в ТГФ (85 мл, 60 ммоль, 2.2 экв.), ZnCl<sub>2</sub> в ТГФ (42 мл, 30 ммоль, 1.1 экв.) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси по каплям добавляли TMPLi/ТГФ (94 мл, 60 ммоль, 2.2 экв.) при -40°C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч при -40°C. К вышеуказанной смеси по каплям добавляли I<sub>2</sub> (8.2 г, 32 ммоль, 1.2 экв.) и ТГФ (50 мл) при -40°C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч при -40°C. Реакцию гасили с помощью 200 мл насыщ.

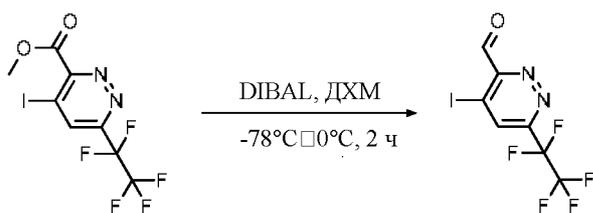
20 экстрагировали с помощью EtOAc (2x200 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении.

Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/EA (10:1) с получением метил 4-йод-6-(1,1,2,2,2-

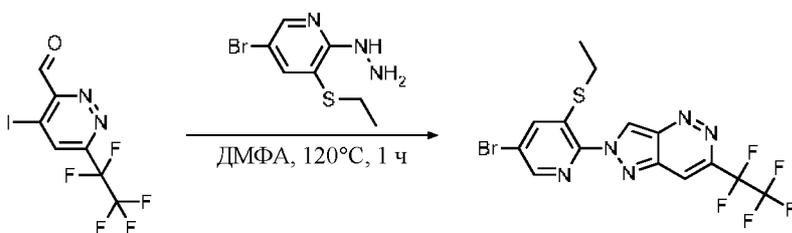
25 пентафторэтил)пиридазин-3-карбоксилата (3.8 г, 36%) в виде желтого твердого вещества.

### Синтез 4-йод-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазин-3-карбальдегида



В 100 мл 3-х горлую круглодонную колбу добавляли метил 4-йод-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-пиридазин-3-карбоксилат (3.2 г, 8.4 ммоль, 1 экв.) и ДХМ (65 мл) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси по каплям добавляли DIBALH (13 мл, 13 ммоль, 1.5 экв.) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Полученную в результате смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч при  $-78^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ . Реакцию гасили насыщ. раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.) (50 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Остаток подкисляли до pH 4 с помощью  $\text{HCl}$  (водн.). Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x100 мл), сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ . После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/EA (4:1) с получением 4-йод-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазин-3-карбальдегида (1.8 г, 50%) в виде коричневого твердого вещества.

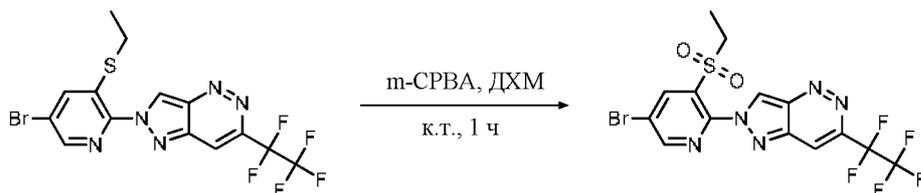
### Синтез 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-[6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-2H-пиразоло[4,3-с]пиридазин-2-ил]пиридина



В 100 мл 3-х горлую круглодонную колбу добавляли 4-йод-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазин-3-карбальдегид (1.8 г, 5.1 ммоль, 1 экв.) и 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-гидразинилпиридин (2.5 г, 10 ммоль, 2 экв.), ДМФА (18 мл) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 3 ч при  $120^{\circ}\text{C}$ . Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде (0.1% FA), градиент от 20% до 95% в течение 20 мин; детектор, УФ 254 нм. В результате это приводило к получению 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-[6-(1,1,2,2,2-

пентафторэтил)пиразоло[4,3-с]пиридазин-2-ил]пиридина (1.8 г, 66%) в виде коричневого твердого вещества.

**Синтез 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-2H-пиразоло[4,3-с]пиридазин-2-ил]пиридина**



5

В 50 мл 3-х горлую круглодонную колбу добавляли 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-[6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиразоло[4,3-с]пиридазин-2-ил]пиридин (1.7 г, 3.7 ммоль, 1 экв.) и ДХМ (17 мл) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси порциями добавляли m-CPBA (1.9 г, 11 ммоль, 3.0 экв.) при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде (0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), градиент от 30% до 95% в течение 15 мин; детектор, УФ 254 нм. В результате это приводило к получению 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиразоло[4,3-с]пиридазин-2-ил]пиридина (1.6 г, 57%) в виде желтого твердого вещества.

10

15

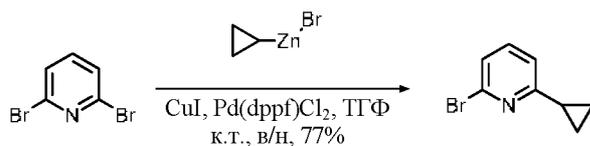
**Синтез 2-циклопропил-6-(триметилстаннил)пиридина**

20

В особенности, следующие соединения - примеры могут быть синтезированы с применением специалистом в данной области техники следующей далее схемы получения 2-циклопропил-6-(триметилстаннил)пиридина: 4-бром-2-циклопропилпиридин, 3-бром-5-циклопропилпиридин, 5-бром-2-циклопропилпиридин.

25

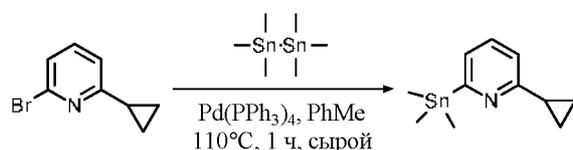
**Синтез 2-бром-6-циклопропилпиридина**



В 250 мл 3-х горлую круглодонную колбу помещали пиридин, 2,6-дибромпиридин (2.5 г, 11 ммоль, 1.0 экв.), CuI (0.5 г, 2.6 ммоль, 0.25 экв.),

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.77 г, 1.0 ммоль, 0.1 экв.), ТГФ (25 мл), бром(циклопропил)цинк (25 мл, 13 ммоль, 1.2 экв., 0.5 М). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 200 мл H<sub>2</sub>O. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x200 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали 3x200 мл соляного раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). В результате это приводило к получению 1.6 г (77%) 2-бром-6-циклопропилпиридина в виде желтого твердого вещества.

### Синтез 2-циклопропил-6-(триметилстаннил)пиридина

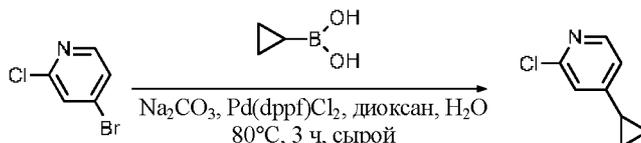


В 40 мл продутый азотом флакон с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 2-бром-6-циклопропилпиридин (800 мг, 4.0 ммоль, 1.0 экв.), гексаметилдистаннан (1.32 г, 4.0 ммоль, 1.0 экв.), толуол (10 мл), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (467 мг, 0.4 ммоль, 0.1 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 110 градусах С. Реакционную смесь охлаждали до 25 градусов С. Полученную в результате смесь концентрировали. В результате это приводило к получению 1.2 г (сырого) 2-циклопропил-6-(триметилстаннил)пиридина в виде желтого масла.

### Синтез 4-циклопропил-2-(триметилстаннил)пиридина

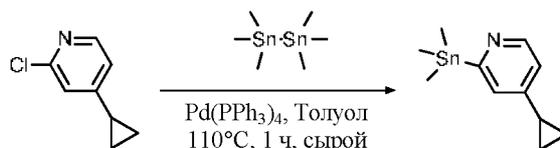
В особенности, следующие соединения - примеры могут быть синтезированы с применением специалистом в данной области техники следующей далее схемы получения 4-циклопропил-2-(триметилстаннил)пиридина: 5-циклопропил-2-(триметилстаннил)пиридин.

### Синтез 2-хлор-4-циклопропилпиридина



В 250 мл 3-х горлую продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 4-бром-2-хлорпиридин (1.0 г, 0.005 моль, 1.0 экв.), циклопропилбороновую кислоту (0.54 г, 0.006 моль, 1.2 экв.), диоксан (30 мл), H<sub>2</sub>O (13 мл), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.27 г, 0.012 моль, 2.3 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.08 г, 0.02 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ночи при 80 градусах С. Реакционную смесь охлаждали до 25 градусов С. Затем реакцию гасили путем добавления 200 мл смеси вода/лед. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x200 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали 3x200 мл соляного раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:3). В результате это приводило к получению 650 мг (сырого) 2-хлор-4-циклопропилпиридина в виде желтого масла.

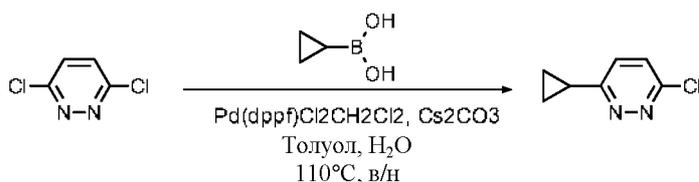
#### 15 Синтез 4-циклопропил-2-(триметилстаннил)пиридина



В 40 мл продутый азотом флакон с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 2-хлор-4-циклопропилпиридин (200 мг, 1.3 ммоль, 1.0 экв.), толуол (5 мл), гексаметилдиستانнан (427 мг, 1.3 ммоль, 1.0 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (150 мг, 0.13 ммоль, 0.1 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 110 градусах С. Смесь использовали непосредственно на следующей стадии.

#### Синтез 3-циклопропил-6-(триметилстаннил)пиридазина

#### Синтез 3-хлор-6-циклопропилпиридазина

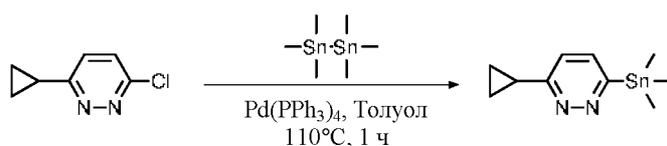


В 40 мл продутый азотом флакон с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 3,6-дихлорпиридазин (1.0 г, 6.7 ммоль, 1 экв.), циклопропилбороновую кислоту (0.7 г, 8.0 ммоль, 1.2 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.4 г, 13

ммоль, 2 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.55 г, 0.7 ммоль, 0.1 экв.), толуол (15 мл) и H<sub>2</sub>O (3 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 110 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток

5 этилацетат/петролейный эфир (1:3). В результате это приводило к получению 3-хлор-6-циклопропилпиридазина (530 мг, 51%) в виде светло-желтого твердого вещества.

### Синтез 3-циклопропил-6-(триметилстаннил)пиридазина

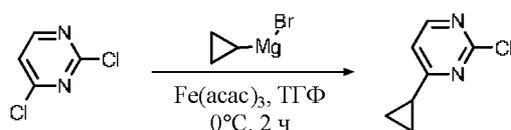


10 В 40 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 3-хлор-6-циклопропилпиридазин (200 мг, 1.3 ммоль, 1 экв.), 1,1,1,2,2,2-гексаметилдиэтанн (506 мг, 1.4 ммоль, 1.1 экв.), толуол (4 мл) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (149 мг, 0.13 ммоль, 0.1 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 110 градусах С. Полученную в результате смесь

15 концентрировали. В результате это приводило к получению 3-циклопропил-6-(триметилстаннил)пиридазина (сырой) в виде черного твердого вещества. Его непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

### Синтез 4-циклопропил-2-(триметилстаннил)пиримидина

20 **Синтез 2-хлор-4-циклопропилпиримидина**

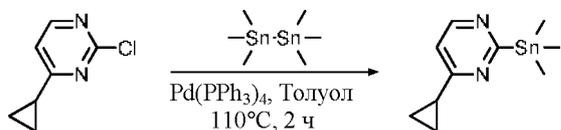


К перемешиваемой смеси 2,4-дихлорпиримидина (10 г, 67.128 ммоль, 1 экв.) и Fe(acac)<sub>3</sub> (2.4 г, 6.7 ммоль, 0.1 экв.) в ТГФ (100 мл) по каплям добавляли 1М бром(циклопропил)магний (135 мл, 2.0 экв.) при 0°C в атмосфере азота.

25 Смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Реакцию гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (водн.) при 0°C. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (1x500 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органический слой концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная

фаза, MeCN в воде (ФА 0.1%), градиент от 0% до 60% в течение 10 мин; детектор, УФ 254 нм. В результате это приводило к получению 2-хлор-4-циклопропилпиримидина (5.0 г, 48 %) в виде светло-желтого масла.

#### Синтез 4-циклопропил-2-(триметилстаннил)пиримидина



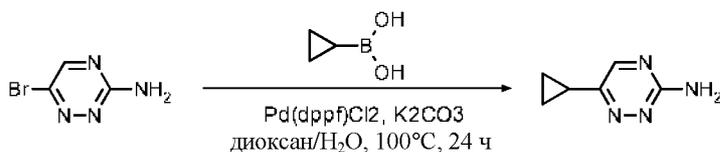
5

В 8 мл круглодонную колбу добавляли 2-хлор-4-циклопропилпиримидин (350 мг, 2.3 ммоль, 1 экв.), толуол (3.5 мл), гексаметилдистаннан (890 мг, 2.7 ммоль, 1.2 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (262 мг, 0.2 ммоль, 0.10 экв.) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 ч при 110°C в атмосфере азота. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. В результате это приводило к получению 4-циклопропил-2-(триметилстаннил)пиримидина (400 мг, сырой) в виде коричневого масла.

10

#### Синтез 6-циклопропил-3-(триметилстаннил)-1,2,4-триазина

#### Синтез 6-циклопропил-1,2,4-триазин-3-амина



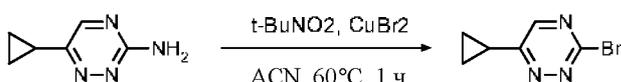
15

В 250 мл круглодонную колбу помещали 6-бром-1,2,4-триазин-3-амин (4.0 г, 23 ммоль, 1 экв.), циклопропилбороновую кислоту (7.8 г, 91 ммоль, 4 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9.5 г, 69 ммоль, 3 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.7 г, 4.6 ммоль, 0.2 экв.) и диоксан (80 мл), H<sub>2</sub>O (8 мл) при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали в течение 24 ч при 100°C. Смеси давали охладиться до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/EA (7/3) с получением 6-циклопропил-1,2,4-триазин-3-амина (1.0 г, 29%) в виде желтого масла.

20

25

#### Синтез 3-бром-6-циклопропил-1,2,4-триазина

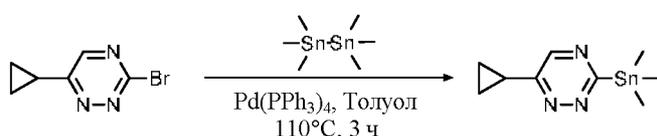


В 100 мл круглодонную колбу помещали 6-циклопропил-1,2,4-триазин-3-амин (500 мг, 3.7 ммоль, 1 экв.),  $t\text{BuNO}_2$  (454 мг, 4.4 ммоль, 1.2 экв.),  $\text{CuBr}_2$  (984 мг, 4.4 ммоль, 1.2 экв.) и  $\text{ACN}$  (25 мл) при комнатной температуре в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали в течение 1 ч при  $60^\circ\text{C}$ . Смеси давали охладиться до

5 комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в  $\text{EA}$  (20 мл), промывали  $2 \times 15$  мл воды. Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью  $\text{PE/EA}$  (85/15) с получением 3-бром-6-циклопропил-1,2,4-триазина (210 мг, 27%)

10 в виде желтого масла.

### Синтез 6-циклопропил-3-(триметилстаннил)-1,2,4-триазина



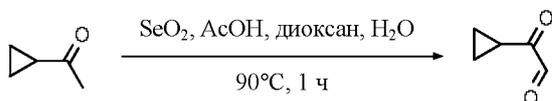
В 40 мл флакон помещали 3-бром-6-циклопропил-1,2,4-триазин (200 мг, 1.0 ммоль, 1 экв.), гексаметилдистаннан (491 мг, 1.5 ммоль, 1.5 экв.),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (116 мг, 0.1 ммоль, 0.1 экв.) и толуол (10 мл) при комнатной температуре в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали в течение 3 ч при  $110^\circ\text{C}$ . Смесь концентрировали при

15 пониженном давлении. Сырой продукт 6-циклопропил-3-(триметилстаннил)-1,2,4-триазин (400 мг, сырой) непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

20

### Синтез 5-циклопропил-3-(триметилстаннил)-1,2,4-триазина

#### Синтез 2-циклопропил-2-оксоацетальдегида



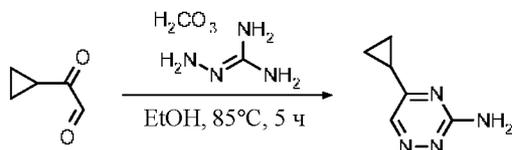
В 250 мл круглодонную колбу добавляли  $\text{SeO}_2$  (9.2 г, 83 ммоль, 1.4 экв.) и  $\text{AcOH}$  (2.5 г, 42 ммоль, 0.7 экв.),  $\text{H}_2\text{O}$  (1.7 г), диоксан (90 мл). Полученную в результате

25 смесь перемешивали в течение 1 ч при  $90^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. К вышеуказанной смеси по каплям добавляли циклопропилметилкетон (5 г, 60 ммоль, 1 экв.). Полученную в результате смесь дополнительно перемешивали в течение ночи при  $90^\circ\text{C}$ . Смеси давали охладиться до комнатной температуры.

30 Полученную в результате смесь концентрировали при пониженном давлении.

Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью РЕ/ТГФ (3:1) с получением 2-циклопропил-2-оксоацетальдегида (7 г, сырой) в виде желтого масла.

### Синтез 5-циклопропил-1,2,4-триазин-3-амина

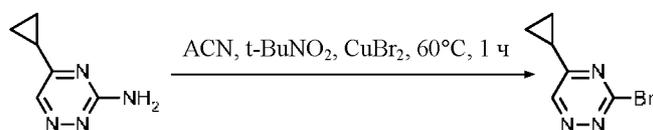


5

В 250 мл круглодонную колбу добавляли 2-циклопропил-2-оксоацетальдегид (7 г, 71 ммоль, 1 экв.) и амингуанидин; угольную кислоту (11.7 г, 86 ммоль, 1.2 экв.) и EtOH (70 мл). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 5 ч при 85 °С. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Полученную в результате смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью РЕ/ТГФ (1:1) с получением 5-циклопропил-1,2,4-триазин-3-амина (1.2 г, 12%) в виде желтого твердого вещества.

10

### Синтез 3-бром-5-циклопропил-1,2,4-триазина

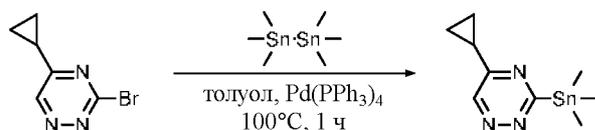


15

В 250 мл круглодонную колбу добавляли 5-циклопропил-1,2,4-триазин-3-амин (1.2 г, 8.8 ммоль, 1 экв.), ACN (50 мл) и t-BuNO<sub>2</sub> (1.1 г, 11 ммоль, 1.2 экв.), CuBr<sub>2</sub> (2.4 г, 11 ммоль, 1.2 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч при 60°C в атмосфере азота. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Полученную в результате смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью РЕ/ТГФ (1:1) с получением 3-бром-5-циклопропил-1,2,4-триазина (600 мг, 34%) в виде желтого твердого вещества.

20

### Синтез 5-циклопропил-3-(триметилстаннил)-1,2,4-триазина



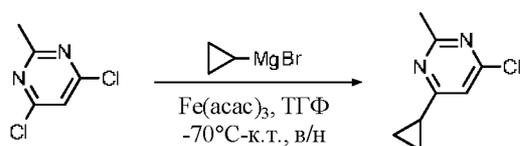
25

В 40 мл флакон добавляли 3-бром-5-циклопропил-1,2,4-триазин (600 мг, 3.0 ммоль, 1 экв.) и гексаметилдистаннан (1.5 г, 4.5 ммоль, 1.5 экв.), толуол (10 мл),

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (350 мг, 0.3 ммоль, 0.1 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч при 100°C в атмосфере азота. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Полученную в результате смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/EA (2:1) с получением 5-циклопропил-3-(триметилстаннил)-1,2,4-триазина (500 мг, 59%) в виде белого твердого вещества.

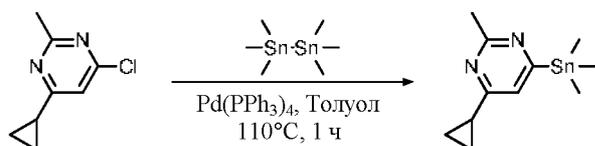
### Синтез 4-циклопропил-2-метил-6-(триметилстаннил)пиримидина

#### 10 Синтез 4-хлор-6-циклопропил-2-метилпиримидина



В 100 мл 3-х горлую круглодонную колбу добавляли 4,6-дихлор-2-метилпиримидин (500 мг, 3.0 ммоль, 1 экв.), ТГФ (20 мл) и Fe(acac)<sub>3</sub> (54 мг, 0.2 ммоль, 0.1 экв.) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси по каплям добавляли бром(циклопропил)магний (6.1 мл, 42 ммоль, 14 экв.) при -70°C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (водн.) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3x100 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя с помощью 100% PE с получением продукта. Продукт дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, 0.05% HCOOH в воде, 100% градиент в течение 10 мин; детектор, УФ 254 нм. В результате это приводило к получению 4-хлор-6-циклопропил-2-метилпиримидина (300 мг, 58%) в виде желтого масла.

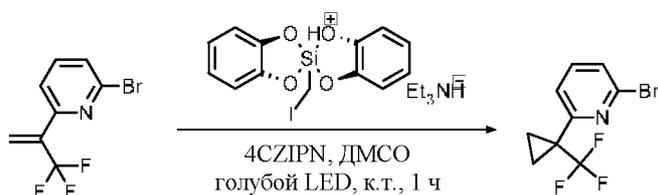
#### 25 Синтез 4-циклопропил-2-метил-6-(триметилстаннил)пиримидина



В 8 мл флакон добавляли 4-хлор-6-циклопропил-2-метилпиримидин (100 мг, 0.6 ммоль, 1 экв.), толуол (1 мл),  $\text{Sn}_2\text{Me}_6$  (194 мг, 0.6 ммоль, 1 экв.) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (68 мг, 0.06 ммоль, 0.10 экв.) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч при  $110^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. Сырой продукт непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

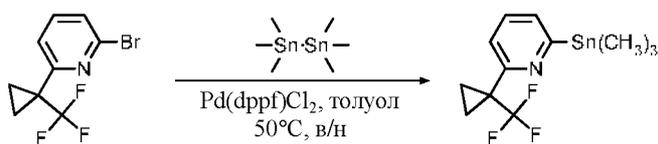
### Синтез 2-[1-(трифторметил)циклопропил]-6-(триметилстаннил)пиридина

#### 10 Синтез 2-бром-6-[1-(трифторметил)циклопропил]пиридина



К раствору 2-бром-6-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)пиридин (300 мг, 1.2 ммоль, 1 экв.) и 2-(йодметил)-1H-2лямбда5-2,2'-спироби[[1,3,2]бензодиоксасилол]-1-ий; бутан; этанаминида (696 мг, 1.4 ммоль, 1.2 экв.) в ДМСО (18 мл) добавляли 4CZIPN (8 мг, 0.01 ммоль, 0.05 экв.). Затем смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре при освещении голубыми LED в атмосфере азота. Водный слой экстрагировали с помощью PE (4x15 мл). Полученную в результате смесь промывали 3x15 мл воды. Объединенные органические слои сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. В результате это приводило к получению 2-бром-6-[1-(трифторметил)циклопропил]пиридина (160 мг, 512%) в виде желтого масла.

#### Синтез 2-[1-(трифторметил)циклопропил]-6-(триметилстаннил)пиридина

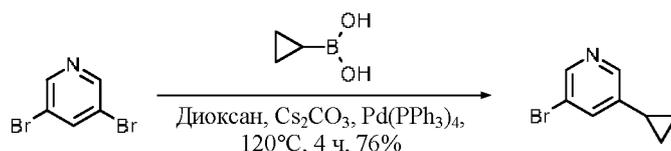


В 20 мл флакон добавляли 2-бром-6-[1-(трифторметил)циклопропил]пиридин (160 мг, 0.6 ммоль, 1 экв.) и гексаметилдистаннан (296 мг, 0.9 ммоль, 1.5 экв.). К вышеуказанной смеси добавляли толуол (4.8 мл) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мг, 0.03 ммоль, 0.05 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали в течение

ночи при 50°C в атмосфере азота. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Полученную в результате смесь концентрировали при пониженном давлении. В результате это приводило к получению 2-[1-(трифторметил)циклопропил]-6-(триметилстаннил)пиридина (310 мг, сырой) в виде желтого масла.

### Синтез 3-циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина

#### Синтез 3-бром-5-циклопропилпиридина

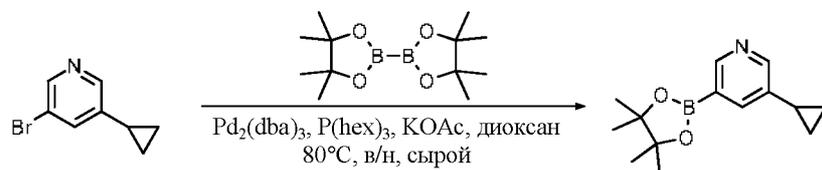


10

В 40 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 3,5-дибромпиридин (235 мг, 1.0 ммоль, 1.0 экв.), циклопропилбороновую кислоту (128 мг, 1.5 ммоль, 1.5 экв.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (646 мг, 2.0 ммоль, 2.0 экв.), диоксан (10 мл),  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (115 мг, 0.1 ммоль, 0.1 экв.).

15 Полученный в результате раствор перемешивали в течение 4 ч при 120 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). В результате это приводило к получению 150 мг (76%) 3-бром-5-циклопропилпиридина в виде не совсем белого твердого вещества.

#### 20 Синтез 3-циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина



25 В 40 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 3-бром-5-циклопропилпиридин (150 мг, 0.8 ммоль, 1.0 экв.), бис(пинаколато)дибор (231 мг, 0.9 ммоль, 1.2 экв.), KOAc (149 мг, 1.5 ммоль, 2.0 экв.), диоксан (15 мл),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (44 мг, 0.08 ммоль, 0.1 экв.),  $\text{P}(\text{hex})_3$  (32 мг, 0.1 ммоль, 0.15 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в

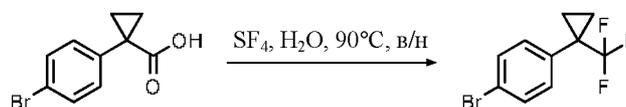
течение 1 ночи при 80 градусах С. Продукт можно использовать непосредственно в виде сырого соединения в последующей реакции, см. ниже.

### 5 Синтез 4,4,5,5-тетраметил-2-[4-[1-(трифторметил)циклопропил]фенил]-1,3,2-диоксаборолана

В особенности, следующие соединения - примеры могут быть синтезированы с применением специалистом в данной области техники следующей далее схемы получения 4,4,5,5-тетраметил-2-[4-[1-(трифторметил)циклопропил]фенил]-1,3,2-диоксаборолана: 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[1-

10 (трифторметил)циклопропил]пиридин

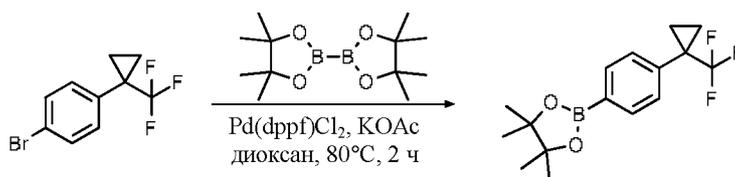
### Синтез 1-бром-4-[1-(трифторметил)циклопропил]бензола



В 50 мл реактор высокого давления бакового типа помещали SF<sub>4</sub> (20 г). После этого порциями добавляли 1-(4-бромфенил)циклопропан-1-карбоновую кислоту (5.0 г, 20.740 ммоль, 1.00 экв.) при -78 градусах С. К смеси по каплям добавляли H<sub>2</sub>O (400 мкл) при перемешивании при -78 градусах С. Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 90 градусах С. Полученный в результате раствор разбавляли 50 мл ЕА. Полученную в результате смесь промывали 2 x 50 мл насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием этилпетролейного эфира. В результате это приводило к получению 4.5 г (75%) 1-бром-4-[1-

15 (трифторметил)циклопропил]бензола в виде бесцветного масла.

### 25 Синтез 4,4,5,5-тетраметил-2-[4-[1-(трифторметил)циклопропил]фенил]-1,3,2-диоксаборолана



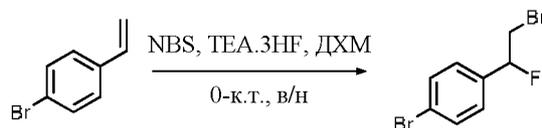
В 25 мл 3-х горлую продуваемую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 1-бром-4-[1-

(трифторметил)циклопропил]бензол (500 мг, 1.9 ммоль, 1.0 экв.), диоксан (10

мл), бис(пинаколато)дибор (1.2 г, 4.7 ммоль, 2.5 экв.), КОАс (370 мг, 3.8 ммоль, 2.0 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (138 мг, 0.19 ммоль, 0.1 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 80 градусах С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием петролейного эфира. В результате это приводило к получению 500 мг (81%) 4,4,5,5-тетраметил-2-[4-[1-(трифторметил)циклопропил]фенил]-1,3,2-диоксаборолана в виде белого твердого вещества.

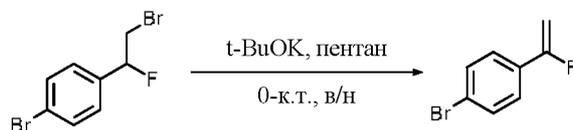
## 10 Синтез 2-[4-(1-фторциклопропил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана

### Синтез 1-бром-4-(2-бром-1-фторэтил)бензола



В 250 мл круглодонную колбу помещали 4-бромстирол (10 г, 55 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (100 мл), TEA·3HF (26 г, 0.16 моль, 3 экв.), добавляли NBS (24 г, 0.14 моль, 2.50 экв.) при 0 градусах С. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ночи при комнатной температуре. Полученную в результате смесь промывали 2 x 50 мл водн. раствора NaHCO<sub>3</sub> и 2 x 50 мл водн. раствора HCl. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (0:100). В результате это приводило к получению 8 г (52%) 1-бром-4-(2-бром-1-фторэтил)бензола в виде желтого масла.

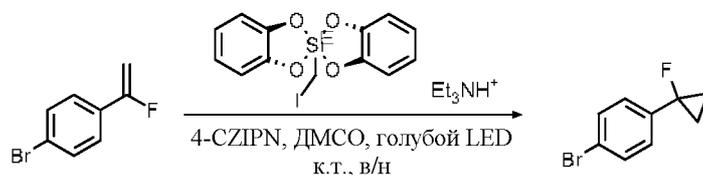
### Синтез 1-бром-4-(1-фторэтинил)бензола



В 250 мл круглодонную колбу помещали 1-бром-4-(2-бром-1-фторэтил)бензол (8.00 г, 28 ммоль, 1.0 экв.), пентан (80 мл), t-BuOK (19 г, 0.17 моль, 6 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 25 градусах С. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси

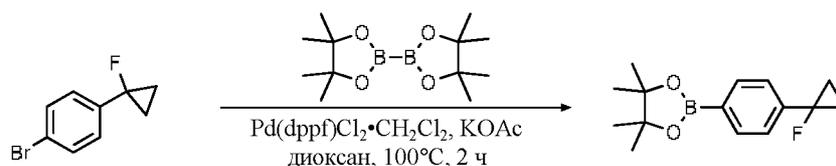
этилацетат/петролейный эфир (0:100). В результате это приводило к получению 3 г (53%) 1-бром-4-(1-фторэтинил)бензола в виде желтого масла.

### Синтез 1-бром-4-(1-фторциклопропил)бензола



5 В 40 мл флакон добавляли 1-бром-4-(1-фторэтинил)бензол (500 мг, 2.5 ммоль, 1.0 экв.), ДМСО (12 мл), 2-(йодметил)-1Н-2лямбда5-2,2'-спироби[[1,3,2]бензодиоксасилол]-1-ий (1.45 г, 3.8 ммоль, 1.5 экв.) и 4CZIPN (98 мг, 0.12 ммоль, 0.05 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота и при освещении голубыми LED. Полученную в результате смесь разбавляли этилацетатом (200 мл). Полученную в результате смесь фильтровали через набивку целита. Фильтрат разбавляли соляным раствором (200 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3x200 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (3x500 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя с помощью 100% PE с получением 1-бром-4-(1-фторциклопропил)бензола (460 мг, 43 %) в виде светло-желтого масла.

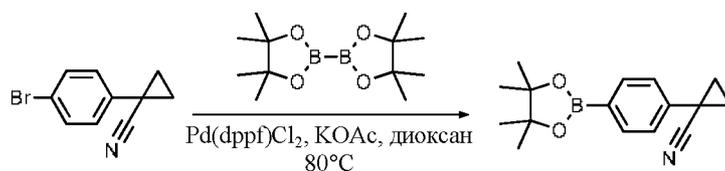
### Синтез 2-[4-(1-фторциклопропил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана



20 В 40 мл флакон добавляли 1-бром-4-(1-фторциклопропил)бензол (460 мг, 2.1 ммоль, 1.0 экв.), диоксан (5 мл), бис(пинаколато)дибор (708 мг, 2.8 ммоль, 2.0 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (114 мг, 0.14 ммоль, 0.1 экв.) и KOAc (420 мг, 4.3 ммоль, 2.0 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 ч при 100 °С в атмосфере азота. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Полученную в результате смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с

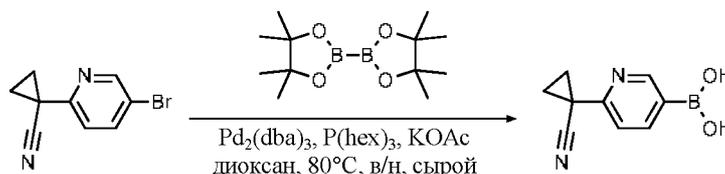
силикагелем, элюируя с помощью 100 % РЕ с получением 2-[4-(1-фторциклопропил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (300 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

5 **Синтез 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циклопропан-1-карбонитрила**



В 50 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 1-(4-бромфенил)циклопропан-1-карбонитрил (1.0 г, 4.5 ммоль, 1.0 экв.), диоксан (10 мл), бис(пинаколато)дибор (2.3 г, 9.1 ммоль, 2.0 экв.), KOAc (890 мг, 9.0 ммоль, 2.0 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (165 мг, 0.23 ммоль, 0.05 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 80 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/4). В результате это приводило к получению 1.2 г (79%) 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циклопропан-1-карбонитрила в виде белого твердого вещества.

20 **Синтез 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циклопропан-1-карбонитрила**

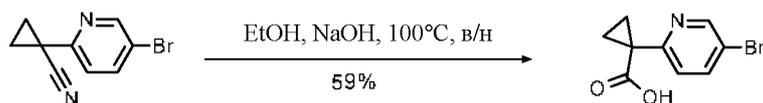


В 40 мл продутый азотом флакон с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 1-(5-бромпиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонитрил (500 мг, 2.2 ммоль, 1.0 экв.), бис(пинаколато)дибор (683 мг, 2.7 ммоль, 1.2 экв.), KOAc (550 мг, 5.6 ммоль, 2.5 экв.), диоксан (10 мл), P(hex)<sub>3</sub> (94 мг, 0.3 ммоль, 0.15 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (205 мг, 0.2 ммоль, 0.1 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 80 градусах С на масляной бане. Продукт

непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

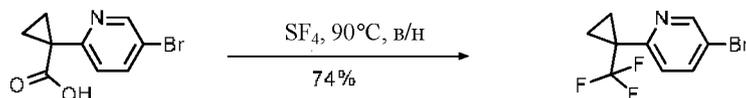
### Синтез 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[1-(трифторметил)циклопропил]пиридина

#### Синтез 1-(5-бромпиридин-2-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты



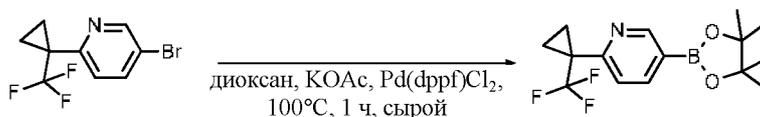
В 40 мл круглодонную колбу помещали 1-(5-бромпиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонитрил (500 мг, 2.2 ммоль, 1.0 экв.), EtOH (20 мл), раствор NaOH (6 мл, 25%) в H<sub>2</sub>O. Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 100 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Значение pH раствора доводили до 3~4 с помощью HCl (1 моль/л). Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x50 мл этилацетата и органические слои объединяли и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. В результате это приводило к получению 320 мг (59%) 1-(5-бромпиридин-2-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты в виде светло-желтого твердого вещества.

#### Синтез 5-бром-2-[1-(трифторметил)циклопропил]пиридина



В 30 мл реактор высокого давления бакового типа помещали 1-(5-бромпиридин-2-ил)циклопропан-1-карбоновую кислоту (320 мг, 1.3 ммоль, 1.0 экв.). После этого добавляли тетрафтор-лямбда4-сульфан (5 мл) при -180 градусах С. К смеси добавляли H<sub>2</sub>O (47 мг, 2.6 ммоль, 2 экв.) при -180 градусах С. Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 90 градусах С на масляной бане. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:8). В результате это приводило к получению 260 мг (74%) 5-бром-2-[1-(трифторметил)циклопропил]пиридина в виде светло-желтого масла.

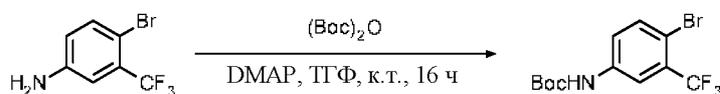
**Синтез 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[1-(трифторметил)циклопропил]пиридина**



В 40 мл продутовую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5-бром-2-[1-(трифторметил)циклопропил]пиридин (260 мг, 1.0 ммоль, 1.0 экв.), бис(пинаколато)дибор (372 мг, 1.5 ммоль, 1.5 экв.), диоксан (20 мл), KOAc (240 мг, 2.4 ммоль, 2.5 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (72 мг, 0.1 ммоль, 0.1 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 100 градусах С. Продукт можно использовать непосредственно в виде сырого соединения в последующей реакции, см. ниже.

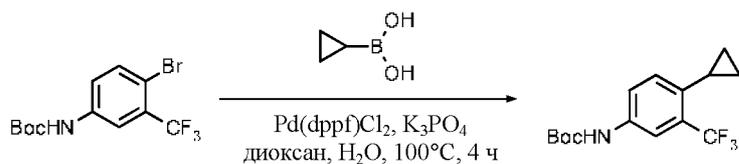
**Синтез 2-[4-циклопропил-3-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана**

**Синтез *tert*-бутил N-[4-бром-3-(трифторметил)фенил]карбамата**



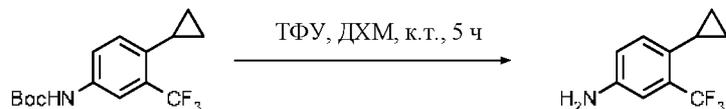
В 500 мл круглодонную колбу помещали 4-бром-3-(трифторметил)анилин (2.7 г, 11 ммоль, 1.0 экв.), ТГФ (45 мл), ди-*tert*-бутил дикарбонат (3.7 г, 17 ммоль, 1.5 экв.), DMAP (1.37 г, 11 ммоль, 1.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 2x200 мл этилацетата, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:20). В результате это приводило к получению 2.9 г (80 %) *tert*-бутил N-[4-бром-3-(трифторметил)фенил]карбамата в виде желтого масла.

### Синтез *трет*-бутил N-[4-циклопропил-3-(трифторметил)фенил]карбамата



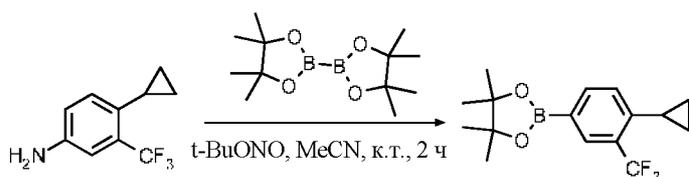
В 500 мл продутовую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали *трет*-бутил N-[4-бром-3-(трифторметил)фенил]карбамат (2.9 г, 8.5 ммоль, 1.0 экв.), циклопропилбороновую кислоту (1.5 г, 17 ммоль, 2.0 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.6 г, 0.9 ммоль, 0.10 экв.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3.6 г, 17 ммоль, 2.0 экв.), диоксан (29 мл), H<sub>2</sub>O (2.9 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 4 ч при 100 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). В результате это приводило к получению 2.3 г (90%) *трет*-бутил N-[4-циклопропил-3-(трифторметил)фенил]карбамата в виде желтого масла.

### Синтез 4-циклопропил-3-(трифторметил)анилина



В 500 мл круглодонную колбу помещали *трет*-бутил N-[4-циклопропил-3-(трифторметил)фенил]карбамат (2.1 г, 7.0 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (100 мл), ТФУ (20 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Значение pH раствора довели до 8 с помощью NaHCO<sub>3</sub> (1 моль/л). Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 4x200 мл дихлорметана и концентрировали. В результате это приводило к получению 0.95 г (68%) 4-циклопропил-3-(трифторметил)анилина в виде желтого масла.

### Синтез 2-[4-циклопропил-3-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана

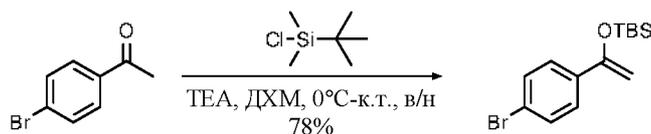


В 250 мл круглодонную колбу помещали 4-циклопропил-3-(трифторметил)анилин (1.0 г, 5.0 ммоль, 1.0 экв.), MeCN (50 мл), бис(пинаколато)дибор (1.9 г, 7.5 ммоль, 1.5 экв.), 2-метил-2-пропилнитрит (1.0 г, 9.9 ммоль, 2.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:100). В результате это приводило к получению 400 мг (26%) 2-[4-циклопропил-3-(трифторметил) фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана в виде желтого масла.

10

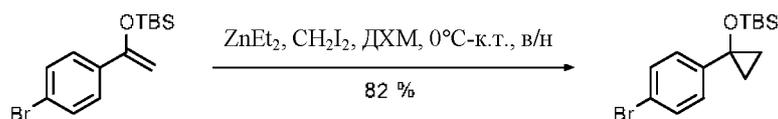
### Синтез *трет*-бутилдиметил[1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циклопропокси]силана

#### Синтез [[1-(4-бромфенил)этинил]окси](*трет*-бутил)диметилсилана



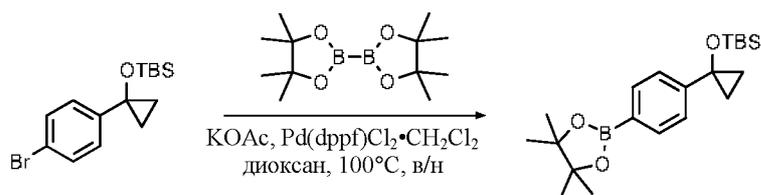
В 250 мл 3-х горлую круглодонную колбу помещали *n*-бромацетофенон (5.0 г, 25 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (50 мл). После этого по каплям добавляли ТЕА (3.8 г, 38 ммоль, 1.5 экв.) при перемешивании при 0°C. К смеси по каплям добавляли раствор *трет*-бутилдиметилсилил трифторметансульфоната (8.6 г, 33 ммоль, 1.3 экв.) в ДХМ (5 мл) при перемешивании при 0°C. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 0°C на ледяной/соляной бане. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 200 мл насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x150 мл дихлорметана и органические слои объединяли и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием PE (100%). В результате это приводило к получению 6.1 г (78%) [[1-(4-бромфенил)этинил]окси](*трет*-бутил)диметилсилана в виде светло-желтого масла.

### Синтез [1-(4-бромфенил)циклопропокси](*трет*-бутил)диметилсилана



В 250 мл 3-х горлую продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали [[1-(4-бромфенил)этинил]окси](*трет*-бутил)диметилсилан (1 г, 3.2 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (50 мл). После этого по каплям добавляли  $\text{CH}_2\text{I}_2$  (4.3 г, 16 ммоль, 5.0 экв.) при перемешивании при  $0^\circ\text{C}$ . К смеси по каплям добавляли  $\text{ZnEt}_2$  в гексанах (8.0 мл, 8.0 ммоль, 2.5 экв.) при перемешивании при  $0^\circ\text{C}$ . Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при  $0^\circ\text{C}$  на ледяной/соляной бане. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. Полученный в результате раствор разбавляли 100 мл насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Твердые вещества отфильтровывали. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x150 мл дихлорметана и органические слои объединяли и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (100% PE). В результате это приводило к получению 860 мг (82%) [1-(4-бромфенил)циклопропокси](*трет*-бутил)диметилсилана в виде светло-желтого масла.

### Синтез *трет*-бутилдиметил[1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циклопропокси]силана



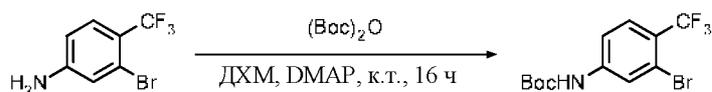
В 100 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали [1-(4-бромфенил)циклопропокси](*трет*-бутил)диметилсилан (800 мг, 2.4 ммоль, 1.0 экв.), диоксан (25 мл), бис(пинаколато)дибор (750 мг, 2.9 ммоль, 1.2 экв.),  $\text{KOAc}$  (481 мг, 4.9 ммоль, 2.0 экв.),  $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мг, 0.12 ммоль, 0.05 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 15 ч при  $100^\circ\text{C}$  на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную в

результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (100% PE). В результате это приводило к получению 900 мг (сырого) *трет*-бутилдиметил[1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циклопропокси]силана в виде

5 светло-желтого масла.

### Синтез 2-[3-циклопропил-4-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана

#### Синтез *трет*-бутил N-[3-бром-4-(трифторметил)фенил]карбамата

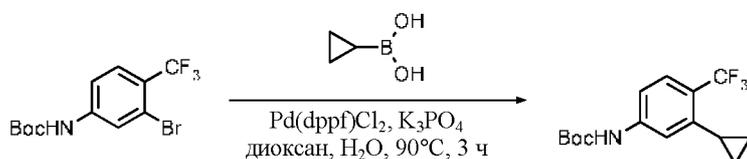


В 500 мл круглодонную колбу помещали 3-бром-4-(трифторметил)анилин (10 г, 42 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (100 мл), DMAP (2.5 г, 21 ммоль, 0.5 экв.), ди-*трет*-бутил дикарбонат (11 г, 50 ммоль, 1.2 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили

15 путем добавления воды. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 2x300 мл дихлорметана, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:20). В результате это приводило к

20 получению 8 г (56%) *трет*-бутил N-[3-бром-4-(трифторметил)фенил]карбамата в виде желтого твердого вещества.

#### Синтез *трет*-бутил N-[3-циклопропил-4-(трифторметил)фенил]карбамата

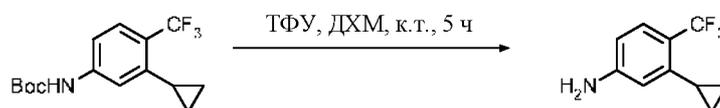


В 500 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной

25 атмосферой азота помещали *трет*-бутил N-[3-бром-4-(трифторметил)фенил]карбамат (6.0 г, 17 ммоль, 1.0 экв.), циклопропилбороновую кислоту (3.0 г, 35 ммоль, 2.0 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1.3 г, 1.8 ммоль, 0.1 экв.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (9.4 г, 44 ммоль, 2.5 экв.), диоксан (60 мл), H<sub>2</sub>O (6 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при 90 градусах

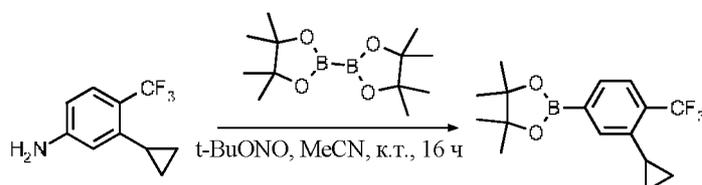
С. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:20). В результате это приводило к получению 5 г (94%) *трет*-бутил N-[3-циклопропил-4-(трифторметил)фенил]карбамата в виде желтого масла.

5 **Синтез 3-циклопропил-4-(трифторметил)анилина**



В 1000 мл круглодонную колбу помещали *трет*-бутил N-[3-циклопропил-4-(трифторметил)фенил]карбамат (5.0 г, 16 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (500 мл), ТФУ (50 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Значение pH раствора довели до 8 с помощью NaHCO<sub>3</sub> (1 моль/л). Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 2x300 мл дихлорметана и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате это приводило к получению 2.8 г (84%) 3-циклопропил-4-(трифторметил)анилина в виде желтого масла.

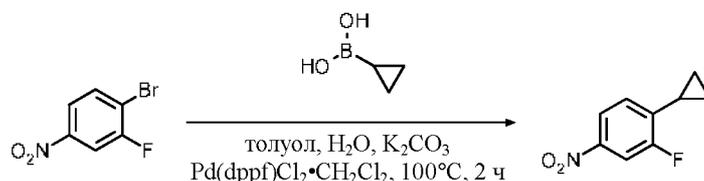
15 **Синтез 2-[3-циклопропил-4-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана**



В 250 мл круглодонную колбу помещали 3-циклопропил-4-(трифторметил)анилин (500 мг, 2.5 ммоль, 1.0 экв.), MeCN (25 мл), бис(пинаколато)дибор (950 мг, 3.7 ммоль, 1.5 экв.), 2-метил-2-пропилнитрит (513 мг, 5.0 ммоль, 2.00 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:100). В результате это приводило к получению 160 мг (21%) 2-[3-циклопропил-4-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана в виде желтого масла.

## Синтез 2-(4-циклопропил-3-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана

### Синтез 1-циклопропил-2-фтор-4-нитробензола

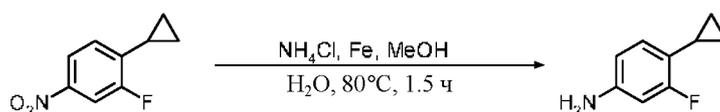


5 В 250 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 1-бром-2-фтор-4-нитробензол (5.0 г, 23 ммоль, 1.0 экв.), циклопропилбороновую кислоту (3.0 г, 35 ммоль, 1.5 экв.), толуол (50 мл), H<sub>2</sub>O (10 мл), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.3 г, 46 ммоль, 2.0 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.8 г, 2.2 ммоль, 0.1 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч

10 при 100 градусах С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Затем реакцию гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x100 мл этилацетата и органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси

15 этилацетат/петролейный эфир (1:5). В результате это приводило к получению 3.4 г (83%) 1-циклопропил-2-фтор-4-нитробензола в виде желтого масла.

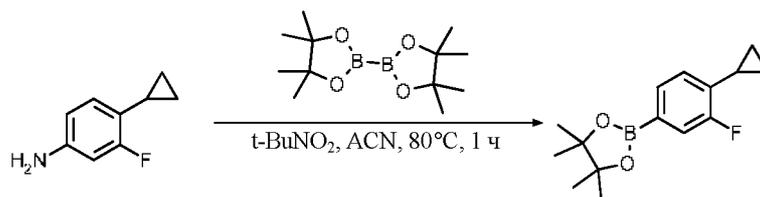
### Синтез 4-циклопропил-3-фторанилина



20 В 250 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 1-циклопропил-2-фтор-4-нитробензол (3.0 г, 17 ммоль, 1.0 экв.), MeOH (45.00 мл), NH<sub>4</sub>Cl (8.8 г, 164 ммоль, 9.9 экв.), H<sub>2</sub>O (45 мл), Fe (4.6 г, 82 ммоль, 5.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1.5 ч при 80 градусах С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Твердые вещества отфильтровывали. Затем реакцию

25 гасили путем добавления 100 мл раствора NaCl (100.00 мл). Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 2x100 мл этилацетата и органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. В результате это приводило к получению 2.4 г (96%) 4-циклопропил-3-фторанилина в виде желтого масла.

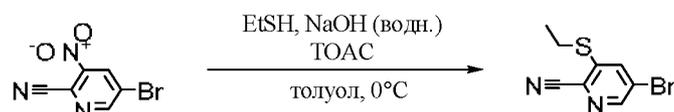
### Синтез 2-(4-циклопропил-3-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана



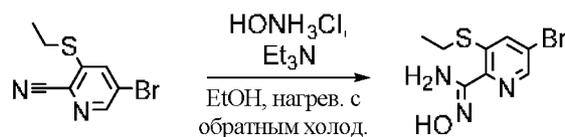
В 500 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 4-циклопропил-3-фторанилин (2.4 г, 16 ммоль, 1.0 экв.), ACN (30 мл), бис(пинаколато)дибор (6 г, 24 ммоль, 1.5 экв.), t-BuONO<sub>2</sub> (3.7 г, 31 ммоль, 2.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 80 градусах С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме.

Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:4). В результате это приводило к получению 2 г (48%) 2-(4-циклопропил-3-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана в виде желтого масла.

### Синтез 5-бром-3-этилсульфонил-2-[6-трифторметилтриазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]пиридина

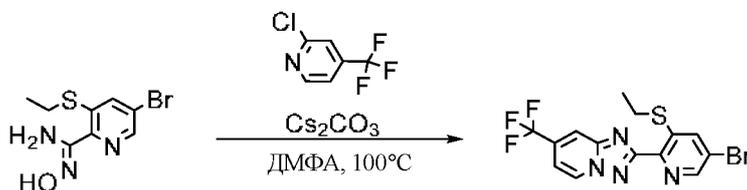


5-Бром-2-циано-3-нитропиридин (5 г, 21.9 ммоль, 1.0 экв.) и бромид тетраоктиламмония (360 мг, 0.658 ммоль, 3 мол.%) в толуоле (40 мл) охлаждали до 0 градусов С и добавляли раствор гидроксида натрия (1.08 г, 27 ммоль, 1.23 экв.) и этантиол (1.95 мл, 27 ммоль, 1.23 экв.) в ледяной воде (20 мл). Затем смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 градусах С. Затем реакцию гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 2x200 мл этилацетата, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/гексан (1:5). В результате это приводило к получению 3.6 г (67.72%) 5-бром-2-циано-3-этилсульфанилпиридина в виде желтого твердого вещества.

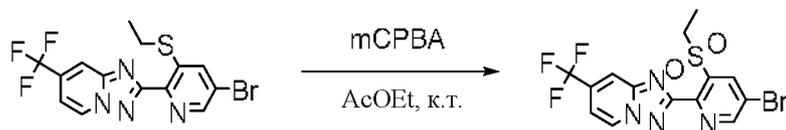


К 5-бром-2-циано-3-этилсульфанилпиридину (3.6 г, 14.8 ммоль, 1.0 экв.) и гидрохлориду гидроксилamina (3.1 г, 44.6 ммоль, 3.0 экв.) в этаноле (20 мл) добавляли триэтиламин (5 мл), и смесь нагревали с обратным холодильником.

- 5 Смесь перемешивали в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры, к смеси добавляли воду (20 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Осадок отфильтровывали и промывали этанолом и водой. Остаток сушили в вакууме. В результате это приводило к получению 3.2 г (78.33%) 5-бром-3-этилсульфанил-2-пиридинкарбоксимидамида в виде белого твердого вещества.



- 10 К 5-бром-3-этилсульфанил-2-пиридинкарбоксимидамиду (276 мг, 1 ммоль, 1.0 экв.) и бикарбонату цезия (1.3 г, 4.0 ммоль, 4.0 экв.) в диметилформамиде (2 мл) добавляли 2-хлор-4-трифторметилпиридин (567 мг, 3.0 ммоль, 3 экв.), и смесь нагревали до 120 градусов С. Смесь перемешивали в течение 1 ч. После
- 15 охлаждения до комнатной температуры, к смеси добавляли воду (5 мл) и этилацетат (5 мл). Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 2x5 мл этилацетата сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/гексан (1:2). В результате это приводило к получению 195 мг (48.39%)
- 20 5-бром-3-этилсульфанил-2-[6-трифторметилтриазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]пиридина в виде желтого твердого вещества.

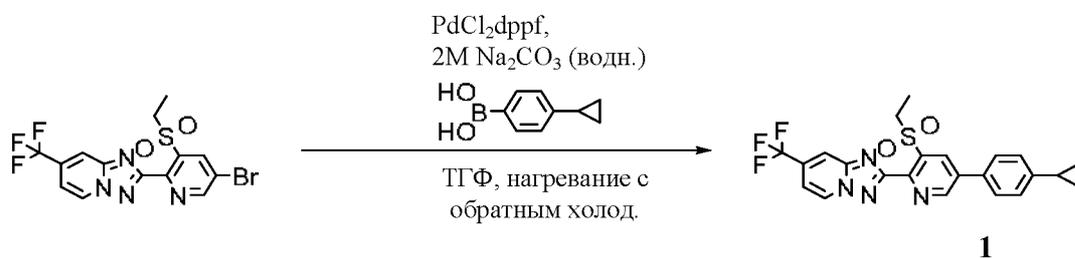


- 25 К раствору 5-бром-3-этилсульфанил-2-[6-трифторметилтриазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]пиридина (195 мг, 0.49 ммоль, 1.0 экв.) в этилацетате добавляли 65% *m*-хлорпербензойную кислоту (287 мг, 1.07 ммоль, 2.2 экв.), и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. К смеси добавляли воду (5 мл) и этилацетат (5 мл). Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью

2x5 мл этилацетата, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/гексан (1:2). В результате это приводило к получению 178 мг (83.51%) 5-бром-3-этилсульфонил-2-[6-трифторметилтриазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]пиридина в виде белого твердого вещества.

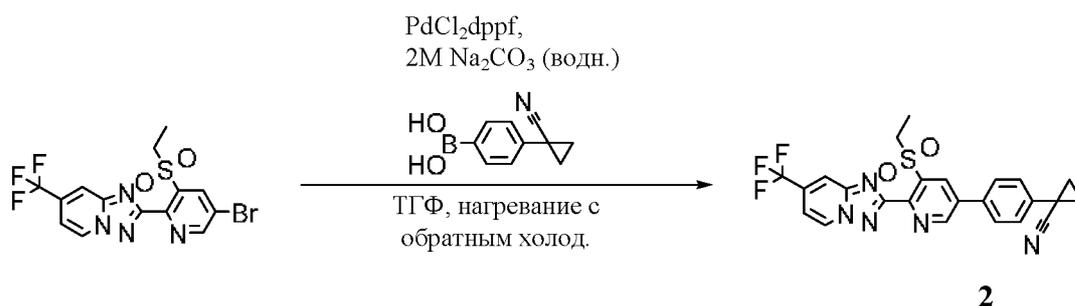
### Синтез Соединения 1

В особенности, следующие соединения формулы (I) могут быть синтезированы с применением специалистом в данной области техники следующей далее схемы получения Соединения 1, используя исходное вещество, описанное выше: см. 173, 174, 175.



Смешивали 5-бром-3-этилсульфонил-2-[6-трифторметилтриазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]пиридин (40.00 мг, 0.092 ммоль, 1.00 экв.), тетрагидрофуран (2.00 мл), 4-циклопропилфенилбороновую кислоту (30.00 мг, 0.184 ммоль, 2.00 экв.), 2М водн. раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.2 мл, 0.4 ммоль, 4.35 экв.), PdCl<sub>2</sub>dppf (7.00 мг, 0.009 ммоль, 0.1 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 80 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали и наносили на силикагелевую колонку с использованием смеси этилацетат/гексан (1:2). В результате это приводило к получению 41 мг (93.75%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-этилсульфонил-2-[6-трифторметилтриазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]пиридина в виде белого твердого вещества.

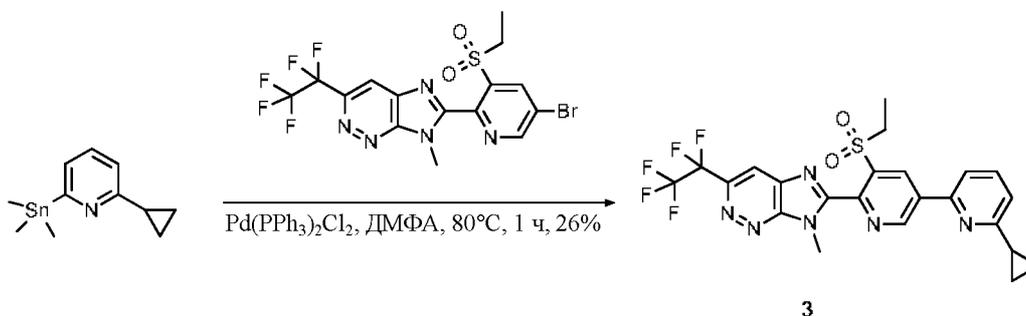
### Синтез Соединения 2



Смешивали 5-бром-3-этилсульфонил-2-[6-трифторметилтриазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]пиридин (78.00 мг, 0.179 ммоль, 1.00 экв.), тетрагидрофуран (2.00 мл), 4-циклопропилфенилбороновую кислоту (67.00 мг, 0.184 ммоль, 2.00 экв.), 2М водн. раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.5 мл, 1.0 ммоль, 5.6 экв.),  $\text{PdCl}_2\text{dppf}$  (14.00 мг, 0.018 ммоль, 0.1 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 80 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали и наносили на силикагелевую колонку с использованием смеси этилацетат/гексан (1:2). В результате это приводило к получению 41 мг (93.75%) 1-[4-[5-(этилсульфонил)-6-[[6-трифторметилтриазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]пиридин]пиридин-3-ил]фенил]циклопропан-1-карбонитрила в виде белого твердого вещества.

### Синтез Соединения 3

В особенности, следующие соединения формулы (I) могут быть синтезированы с применением специалистом в данной области техники следующей далее схемы получения Соединения 3, используя исходное вещество, описанное выше: см. 4, 5, 16, 35, 112, 113, 118, 119, 120, 142, 143, 144, 145, 146, 148, 150, 151, 152, 153, 177, 180, 183:



В 40 мл продутый азотом флакон с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[7-метил-3-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]пиридин (100 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.), 2-циклопропил-6-(триметилстаннил)пиридин (684 мг, 0.2 ммоль, 1.2 экв.), ДМФА (3 мл),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (14 мг, 0.02 ммоль, 0.1 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 80 градусах С. Реакционную смесь охлаждали до 25 градусов С. Затем реакцию гасили путем добавления 50 мл смеси вода/лед. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x50 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали 3x50 мл соляного раствора. Смесь сушили над безводным

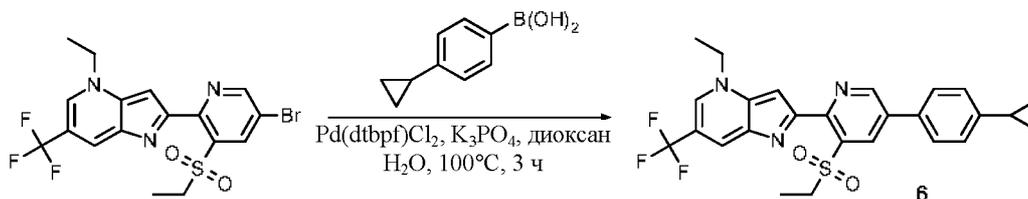
сульфатом натрия и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (CombiFlash-1): колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O=32:68 с увеличением до CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O=84:16 в течение 8 мин; детектор, 220 нм. В результате это

5 приводит к получению 27.5 мг (26%) 6-циклопропил-5'-(этансульфонил)-6'-[7-метил-3-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]-2,3'-бипиридина в виде белого твердого вещества

### Синтез Соединения 6

10 В особенности, следующие соединения формулы (I) могут быть синтезированы с применением специалистом в данной области техники следующей далее схемы получения Соединения 6, используя исходное вещество, описанное выше: см. 13, 15, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 25, 26, 32, 34, 44, 58, 59, 66, 68, 70, 71, 73, 74, 77, 78, 79, 80, 81, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 94, 109, 124, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135,

15 136, 137, 138, 139, 140, 141, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 184, 185, 186, 187, 188, 192, 193, 201, 211, 213:



В 8 мл продукту азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[4-этил-6-

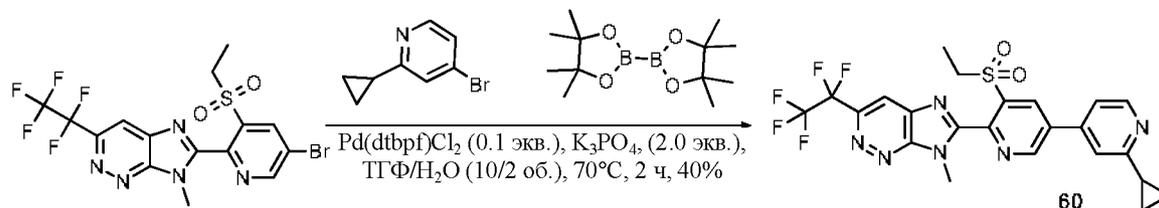
20 (трифторметил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил]пиридин (50 мг, 0.1 ммоль, 1.0 экв.), диоксан/H<sub>2</sub>O=10/1 (2.00 мл), 4-циклопропилфенилбороновую кислоту (35 мг, 0.22 ммоль, 2.0 экв.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (58 мг, 0.22 ммоль, 2.0 экв.), Pd(DtBPF)Cl<sub>2</sub> (7.0 мг, 0.01 ммоль, 0.1 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при 100 градусах С. Полученную в результате смесь

25 концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ. В результате это приводило к получению 30 мг (56%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[4-этил-6-(трифторметил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил]пиридина в виде желтого твердого вещества.

### Синтез Соединения 60

В особенности, следующие соединения формулы (I) могут быть синтезированы с применением специалистом в данной области техники следующей далее схемы получения Соединения 60, используя исходное вещество, описанное выше: см.

5 91

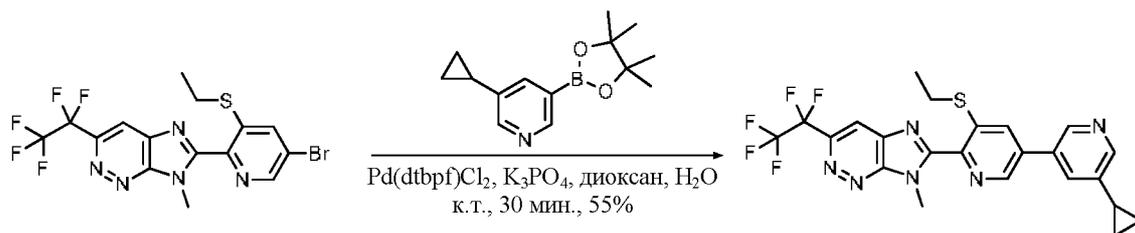


В 8 мл продутый азотом флакон с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[7-метил-3-(1,1,2,2,2-  
 10 пентафторэтил)имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]пиридин (55 мг, 0.11 ммоль, 1.0 экв.), 4-бром-2-циклопропилпиридин (26 мг, 0.13 ммоль, 1.2 экв.), бис(пинаколато)дибор (84 мг, 0.33 ммоль, 3.0 экв.),  $K_3PO_4$  (70 мг, 0.33 ммоль, 3.0 экв.), ТГФ (2 мл),  $H_2O$  (0.5 мл),  $Pd(DtBPF)Cl_2$  (7.2 мг, 0.011 ммоль, 0.1 экв.).  
 15 Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 70 градусах С на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали. Полученный в результате раствор разбавляли 100 мл ЕА. Полученную в результате смесь промывали 3x50 мл  $H_2O$ . Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка, XBridge Shield RP18 OBD Column, 5  
 20 мкм, 19\*150 мм; подвижная фаза, вода (0.05%  $NH_3H_2O$ ) и АСN (от 44% вплоть до 65% фазы В в течение 7 мин). Был получен продукт. В результате это приводило к получению 24 мг (40%) 2'-циклопропил-5-(этансульфонил)-6-[7-метил-3-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]-3,4'-бипиридина в виде белого твердого вещества.

### 25 Синтез Соединения 61

В особенности, следующие соединения формулы (I) могут быть синтезированы с применением специалистом в данной области техники следующей далее схемы получения Соединения 61: 72

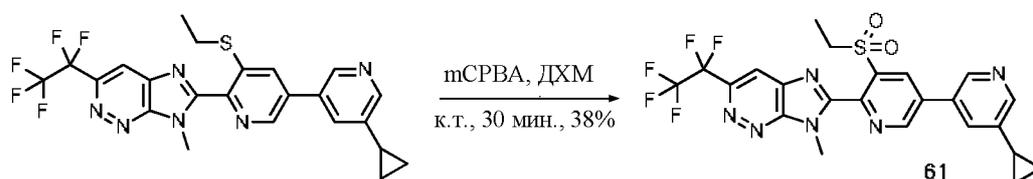
**Синтез 5'-циклопропил-5-(этилсульфанил)-6-[7-метил-3-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]-3,3'-бипиридина**



В 40 мл продутовую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-[7-метил-3-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]пиридин (100 мг, 0.2 ммоль, 1 экв.), 3-циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (79 мг, 0.3 ммоль, 1.5 экв.), Pd(dtbbpf)Cl<sub>2</sub> (8.4 мг, 0.01 ммоль, 0.06 экв.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (91 мг, 0.4 ммоль, 2 экв.), диоксан (10 мл), H<sub>2</sub>O (2 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре.

Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x50 мл этилацетата и органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). В результате это приводило к получению 60 мг (55%) 5'-циклопропил-5-(этилсульфанил)-6-[7-метил-3-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]-3,3'-бипиридина в виде коричневого твердого вещества.

**Синтез 5'-циклопропил-5-(этансульфонил)-6-[7-метил-3-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]-3,3'-бипиридина**

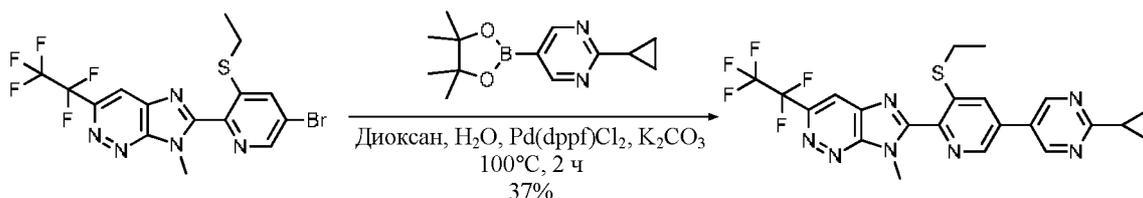


В 8 мл продутовую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5 (60 мг, 0.12 ммоль, 1 экв.), ДХМ (5 мл), mCPBA (61 мг, 0.4 ммоль, 3 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Сырой продукт очищали с помощью Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка, XBridge Shield RP18 OBD Column, 5 мкм, 19\*150 мм; подвижная фаза, вода (0.05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) и ACN (от 35% вплоть до 58% фазы В в течение 7 мин); в

результате это приводило к получению 24.3 мг (38%) 5'-циклопропил-5-(этансульфонил)-6-[7-метил-3-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]-3,3'-бипиридина в виде не совсем белого твердого вещества.

## 5 Синтез Соединения 93

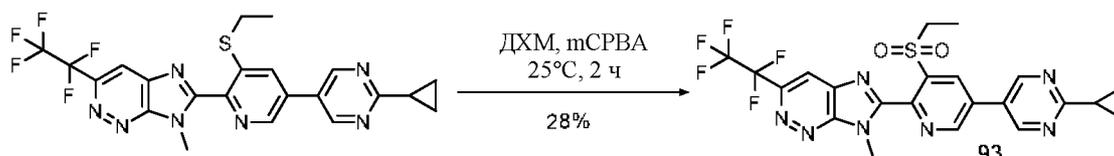
### Синтез 2-циклопропил-5-[5-(этилсульфонил)-6-[7-метил-3-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]пиридин-3-ил]пиримидина



В 25 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали раствор 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-[7-метил-3-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]пиридина (100 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.) в диоксане (16 мл), раствор  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (89 мг, 0.6 ммоль, 3 экв.) в  $\text{H}_2\text{O}$  (2 мл),  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (7.8 мг, 0.01 ммоль, 0.05 экв.), 2-циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (105 мг, 0.4 ммоль, 2 экв.).

Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 100 градусах С. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:3). В результате это приводило к получению 40 мг (37%) 2-циклопропил-5-[5-(этилсульфанил)-6-[7-метил-3-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]пиридин-3-ил]пиримидина в виде желтого масла.

### Синтез 2-циклопропил-5-[5-(этансульфонил)-6-[7-метил-3-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]пиридин-3-ил]пиримидина



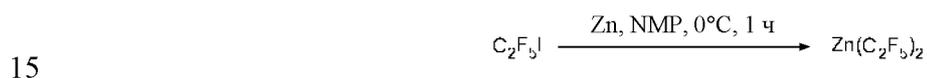
В 25 мл круглодонную колбу помещали раствор 2-циклопропил-5-[5-(этилсульфанил)-6-[7-метил-3-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]пиридин-3-ил]пиримидина (30 мг, 0.06 ммоль, 1.0 экв.) в ДХМ

(10 мл), mCPBA (31 мг, 0.18 ммоль, 3 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при 25 градусах С. Смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, X-Bridge Column C18, 19\*150 мкм, 20 мл/мин; подвижная фаза, А: H<sub>2</sub>O (0.05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O),  
 5 В: ACN, 50-80% В, 9 мин; детектор, 254 нм. В результате это приводило к получению 9 мг (28%) 2-циклопропил-5-[5-(этансульфонил)-6-[7-метил-3-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-с]пиридазин -6-ил]пиридин-3-ил]пиримидина в виде светло-желтого твердого вещества.

## 10 Синтез Соединения 115

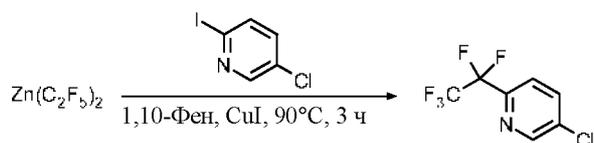
В особенности, следующие соединения формулы (I) могут быть синтезированы, применяя следующую далее схему получения Соединения 115 специалистом в данной области техники: 114, 116, 117

### Синтез бис(пентафторэтил)цинк



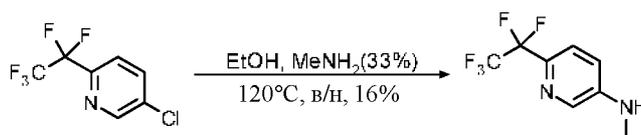
В 1 л 3-х горлую продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали Zn (3.43 г, 52.457 ммоль, 0.5 экв.), NMP (350.00 мл). После этого по каплям добавляли 1,1,1,1-пентафтор-2-йодэтин (25.80 г, 104.913 ммоль, 1.00 экв.) при перемешивании при 0 градусах С в  
 20 течение 1 мин. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

### Синтез 5-хлор-2-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридина



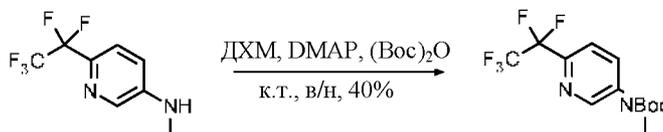
В 1000 мл 3-х горлую продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5-хлор-2-йодпиридин (10 г, 41 ммоль, 1 экв.), бис(1,1,2,2,2-пентафторэтил)цинк (16 г, 52 ммоль, 1.25 экв.), CuI (4.0 г, 21 ммоль, 0.5 экв.), 1,10-фенантролин (3.8 г, 21 ммоль, 0.5 экв.), NMP (350 мл).  
 30 Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при 90 градусах С и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

### Синтез N-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридин-3-амина



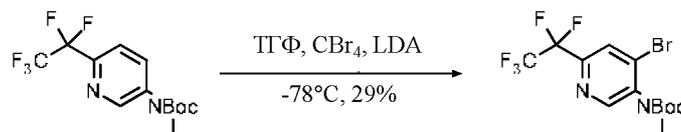
В продутый азотом 1 л реактор высокого давления бакового типа с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5-хлор-2-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридин (10 г, 437 ммоль, 1.0 экв.), EtOH (100 мл, 1.7 моль, 40 экв.), CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> (13 г, 0.4 моль, 10 экв.), NMP (300 мл), CuI (4.1 г, 22 моль, 0.5 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 120 градусах С. Затем реакцию гасили путем добавления 500 мл воды. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x500 мл этилацетата и органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:1). В результате это приводило к получению 1.6 г (16%) N-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридин-3-амина в виде светло-желтого твердого вещества.

### Синтез *трет*-бутил N-метил-N-[6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридин-3-ил]карбамата



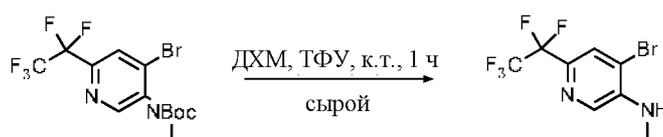
В 40 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали N-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридин-3-амин (226 мг, 1.0 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (10 мл), DMAP (244 мг, 2.0 ммоль, 2 экв.), Вос<sub>2</sub>О (327 мг, 1.5 ммоль, 1.5 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:6). В результате это приводило к получению 130 мг (40%) *трет*-бутил N-метил-N-[6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридин-3-ил]карбамата в виде бесцветного масла.

**Синтез *трет*-бутил N-[4-бром-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридин-3-ил]-N-метилкарбамата**



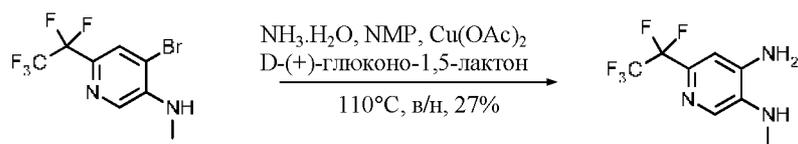
В 25 мл 3-х горлую продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали *трет*-бутил N-метил-N-[6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридин-3-ил]карбамат (100 мг, 0.3 ммоль, 1.0 экв.), ТГФ (5 мл). После этого по каплям добавляли LDA (0.2 мл, 1.5 ммоль, 5.0 экв.) при перемешивании при -78 градусах С в течение 1 ч. К смеси по каплям добавляли раствор CBr<sub>4</sub> (508 мг, 1.5 ммоль, 5 экв.) в ТГФ (2 мл) при перемешивании при -78 градусах С в течение 5 мин. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 30 мин при -78 градусах С на бане с жидким азотом. Затем реакцию гасили путем добавления 20 мл смеси вода/лед. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x20 мл этилацетата и органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). В результате это приводило к получению 36 мг (29%) *трет*-бутил N-[4-бром-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридин-3-ил]-N-метилкарбамата в виде светло-желтого масла.

**Синтез 4-бром-N-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридин-3-амина**



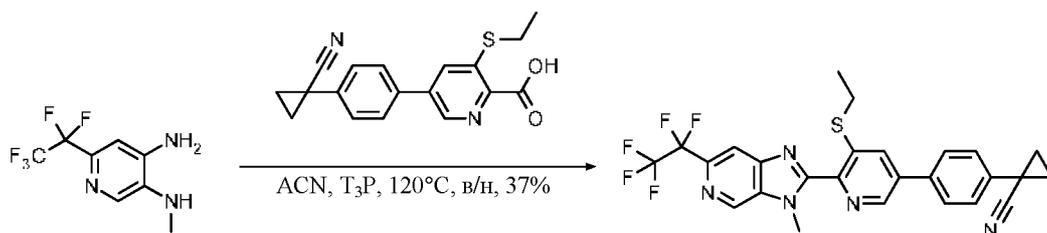
В 20 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали *трет*-бутил N-[4-бром-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридин-3-ил]-N-метилкарбамат (36 мг, 0.9 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (5 мл), ТФУ (1.0 мл, 13 ммоль, 150 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали. В результате это приводило к получению 28 мг (сырого) 4-бром-N-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридин-3-амина в виде светло-желтого твердого вещества.

### Синтез N3-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридин-3,4-диамина



В 50 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 4-бром-N-метил-6-(1,1,2,2,2-  
 5 пентафторэтил)пиридин-3-амин (100 мг, 0.3 ммоль, 1.0 экв.), NMP (5 мл), Cu(OAc)<sub>2</sub> (178 мг, 0.98 ммоль, 3 экв.), d-глюкуронолактон (173 мг, 0.9 ммоль, 3 экв.), NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (15 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 110 градусах С на масляной бане. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x100 мл этилацетата и органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, АСN:H<sub>2</sub>O=30% с увеличением до АСN:H<sub>2</sub>O=35% в течение 7 мин; детектор, 220 нм. В результате это приводило к получению 21 мг (27%) N3-метил-6-(1,1,2,2,2-  
 10 пентафторэтил)пиридин-3,4-диамина в виде коричневого твердого вещества.

### Синтез 1-[4-[5-(этилсульфанил)-6-[3-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил]фенил]циклопропан-1-карбонитрила

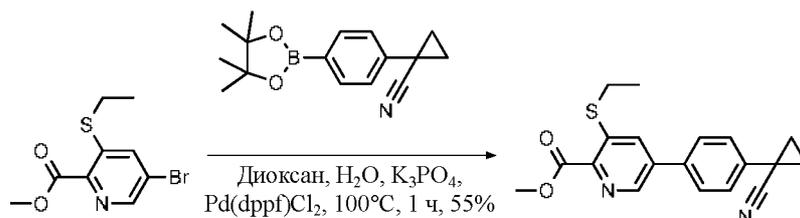


20 В 40 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5-[4-(1-цианоциклопропил)фенил]-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоновую кислоту (50 мг, 0.15 ммоль, 1.0 экв.), N3-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридин-3,4-диамина (37 мг, 0.15 ммоль, 1 экв.), АСN (5 мл), Т<sub>3</sub>Р (980 мг, 1.5 ммоль, 10 экв., 50%). Полученный в  
 25 результате раствор перемешивали в течение ночи при 120 градусах С. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, АСN:H<sub>2</sub>O=55 с

увеличением до  $\text{ACN:H}_2\text{O}=80$  в течение 9 минут; детектор, 254 нм. В результате это приводило к получению 30 мг (37%) 1-[4-[5-(этилсульфанил)-6-[3-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил]фенил]циклопропан-1-карбонитрила в виде не совсем белого твердого

5

**Синтез метил 5-[4-(1-цианоциклопропил)фенил]-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилата**



10

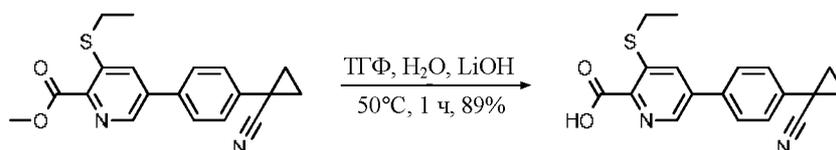
В 40 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклопропан-1-карбонитрил (144 мг, 0.5 ммоль, 1.0 экв.), метил 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилат (148 мг, 0.5 ммоль, 1.0 экв.), диоксан (10.00 мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (2.00 мл),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (340 мг, 1.6 ммоль, 3.0 экв.),

15

$\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (39 мг, 0.05 ммоль, 0.1 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 100 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:1). В результате это приводило к получению 100 мг (55%) метил 5-[4-(1-цианоциклопропил)фенил]-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилата в виде светло-желтого твердого

20

**Синтез 5-[4-(1-цианоциклопропил)фенил]-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоновой кислоты**



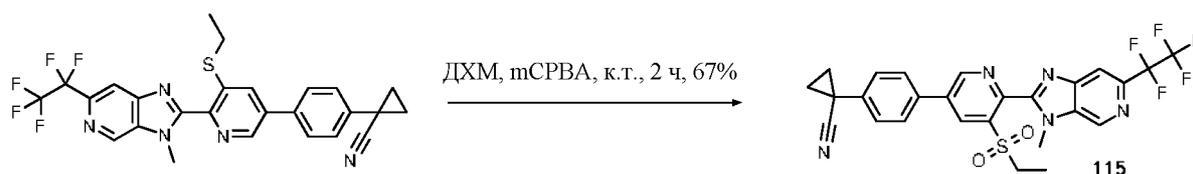
25

В 40 мл круглодонную колбу помещали метил 5-[4-(1-цианоциклопропил)фенил]-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилат (100 мг, 0.3 ммоль, 1.0 экв.), ТГФ (15 мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл),  $\text{LiOH}$  (35 мг, 1.5 ммоль, 5 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 50 градусах

С. Значение pH раствора довели до 3~4 с помощью HCl (2 моль/л).

Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x20 мл этилацетата и органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. В результате это приводило к получению 85 мг (89%) 5-[4-(1-цианоциклопропил)фенил]-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоновой кислоты в виде не совсем белого твердого вещества.

**Синтез 1-[4-[5-(этансульфонил)-6-[3-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил]фенил]циклопропан-1-карбонитрила**



10

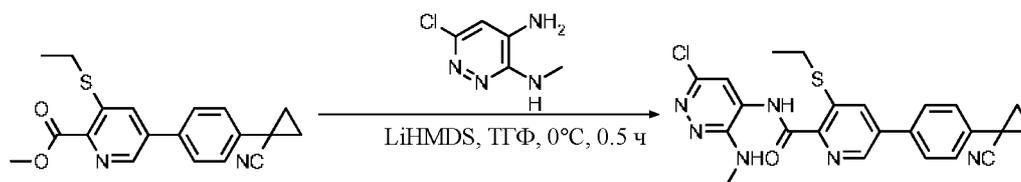
В 8 мл продукту азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 1-[4-[5-(этилсульфанил)-6-[3-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил]фенил]циклопропан-1-карбонитрил (30 мг, 0.06 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (5 мл), mCPBA (29 мг, 0.2 ммоль, 3 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка, XBridge Shield RP18 OBD Column, 5 мкм, 19\*150 мм; подвижная фаза, вода (0.05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) и ACN (от 40% вплоть до 75% ACN в течение 7 мин); детектор, 254 нм. В результате это приводило к получению 21 мг (67%) 1-[4-[5-(этансульфонил)-6-[3-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил]фенил]циклопропан-1-карбонитрила в виде не совсем белого твердого вещества.

20

**25 Синтез Соединения 210**

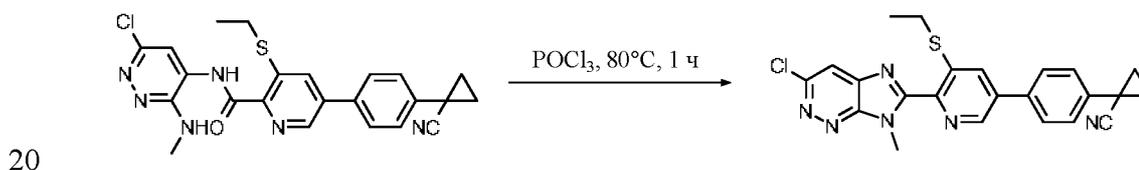
В особенности, следующие соединения формулы (I) могут быть синтезированы с применением специалистом в данной области техники следующей далее схемы получения Соединения 210: 208, 209

**Синтез N-[6-хлор-3-(метиламино)пиридазин-4-ил]-5-[4-(1-цианоциклопропил)фенил]-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксамида**



В 100 мл 3-х горлую круглодонную колбу добавляли метил 5-[4-(1-  
 5 цианоциклопропил)фенил]-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилат (2 г, 5.9  
 ммоль, 1 экв.), ТГФ (50 мл) и 6-хлор-N3-метилпиридазин-3,4-диамин (1.22 г, 7.7  
 ммоль, 1.3 экв.) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси по каплям  
 добавляли LiHMDS (3.0 мл, 6.0 ммоль, 1.0 экв.) при 0°C. Полученную в  
 результате смесь перемешивали в течение дополнительных 0.5 ч при 0°C.  
 10 Полученную в результате смесь разбавляли водой (200 мл). Полученную в  
 результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3x150 мл). Объединенные  
 органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования,  
 фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с  
 помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью ТГФ/РЕ  
 15 (1:1) с получением N-[6-хлор-3-(метиламино)пиридазин-4-ил]-5-[4-(1-  
 цианоциклопропил)фенил]-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксамида (900 мг,  
 33%) в виде желтого твердого вещества.

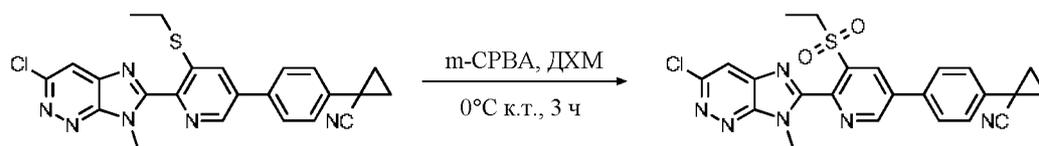
**Синтез 1-[4-(6-{3-хлор-7-метил-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил}-5-(этилсульфанил)пиридин-3-ил)фенил]циклопропан-1-карбонитрила**



20 В 50 мл круглодонную колбу добавляли N-[6-хлор-3-(метиламино)пиридазин-4-  
 ил]-5-[4-(1-цианоциклопропил)фенил]-3-(этилсульфанил)пиридин-2-  
 карбоксамид (900 мг, 1.9 ммоль, 1 экв.) и POCl<sub>3</sub> (10 мл) при комнатной  
 температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч при  
 25 80°C. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Полученную в  
 результате смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали  
 с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии при следующих условиях:  
 колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде (0.1% FA), 85%

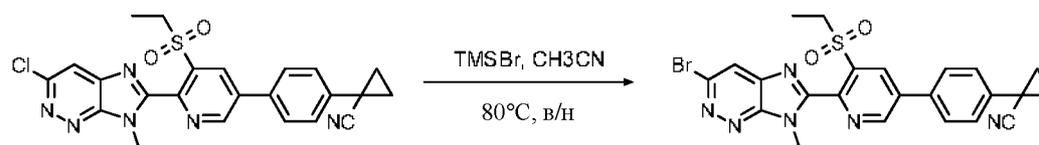
градиент в течение 10 мин; детектор, УФ 254 нм. В результате это приводило к получению 1-[4-(6-{3-хлор-7-метилимидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил}-5-(этилсульфанил)пиридин-3-ил)фенил]циклопропан-1-карбонитрила (540 мг, 62%) в виде желтого твердого вещества.

5 **Синтез 1-[4-(6-{3-хлор-7-метил-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил}-5-(этансульфонил)пиридин-3-ил)фенил]циклопропан-1-карбонитрила**



В 250 мл круглодонную колбу добавляли 1-[4-(6-{3-хлор-7-метилимидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил}-5-(этилсульфанил)пиридин-3-ил)фенил]циклопропан-1-карбонитрил (630 мг, 1.4 ммоль, 1 экв.) и ДХМ (100 мл) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси порциями добавляли m-CPBA (715 мг, 3.5 ммоль, 2.5 экв., 85%) при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение дополнительных 3 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь разбавляли насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (водн.) (150 мл).  
 10  
 15  
 20  
 25  
 Полученную в результате смесь перемешивали в течение дополнительных 15 мин при комнатной температуре. Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x100 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью ТГФ/РЕ (1:1) с получением 1-[4-(6-{3-хлор-7-метилимидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил}-5-(этансульфонил)пиридин-3-ил)фенил]циклопропан-1-карбонитрила (600 мг, 89%) в виде желтого твердого вещества.

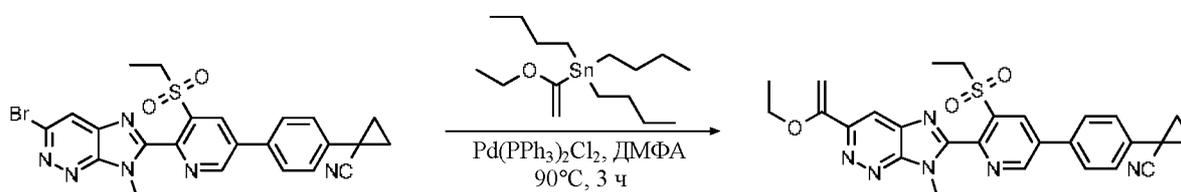
**Синтез 1-[4-(6-{3-бром-7-метил-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил}-5-(этансульфонил)пиридин-3-ил)фенил]циклопропан-1-карбонитрила**



В 40 мл флакон добавляли 1-[4-(6-{3-хлор-7-метилимидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил}-5-(этансульфонил)пиридин-3-ил)фенил]циклопропан-1-карбонитрил (300 мг, 0.6 ммоль, 1 экв.), CH<sub>3</sub>CN (6 мл) и бромтриметилсилан (6 мл) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение ночи при

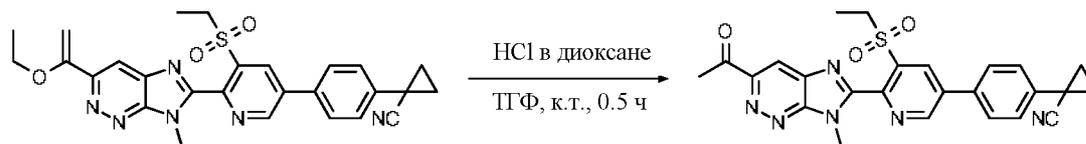
80°C. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Реакцию гасили насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (водн.) (250 мл) при 0°C. Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x100 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью ТГФ/РЕ (1:1) с получением 1-[4-(6-{3-бром-7-метилимидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил}-5-(этансульфонил)пиридин-3-ил)фенил]циклопропан-1-карбонитрила (500 мг, 76%) в виде желтого твердого вещества.

10 **Синтез 1-{4-[5-(этансульфонил)-6-[3-(1-этоксиэтиленил)-7-метил-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]пиридин-3-ил]фенил}циклопропан-1-карбонитрила**



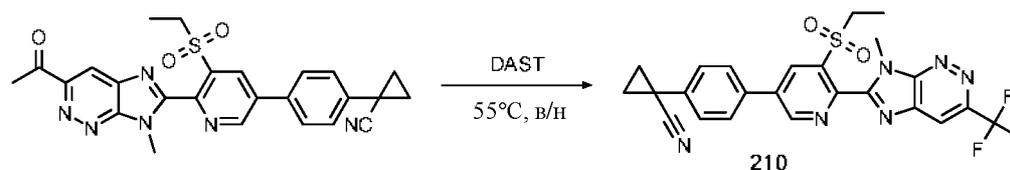
В 50 мл круглодонную колбу добавляли 1-[4-(6-{3-бром-7-метилимидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил}-5-(этансульфонил)пиридин-3-ил)фенил]циклопропан-1-карбонитрил (500 мг, 1.0 ммоль, 1 экв.), ДМФА (10 мл), трибутил(1-этоксиэтиленил)станнан (1.0 г, 2.9 ммоль, 3 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (67 мг, 0.1 ммоль, 0.1 экв.) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 3 ч при 90°C в атмосфере азота. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Полученную в результате смесь разбавляли водой (100 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3x100 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (3x250 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью ТГФ/РЕ (1:1) с получением 1-{4-[5-(этансульфонил)-6-[3-(1-этоксиэтиленил)-7-метилимидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]пиридин-3-ил]фенил}циклопропан-1-карбонитрила (300 мг, 61%) в виде желтого твердого вещества.

**Синтез 1-[4-(6-{3-ацетил-7-метил-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил}-5-(этансульфонил)пиридин-3-ил)фенил]циклопропан-1-карбонитрила**



В 50 мл круглодонную колбу добавляли 1-{4-[5-(этансульфонил)-6-[3-(1-этоксиэтилен)-7-метилимидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]пиридин-3-ил]фенил}циклопропан-1-карбонитрил (300 мг, 0.6 ммоль, 1 экв.), ТГФ (3 мл) и HCl(газообразный) в 1,4-диоксане (3 мл) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 0.5 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде (0.1% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O), 80% градиент в течение 10 мин; детектор, УФ 254 нм. В результате это приводило к получению 1-[4-(6-{3-ацетил-7-метилимидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил}-5-(этансульфонил)пиридин-3-ил)фенил]циклопропан-1-карбонитрила (270 мг, 95%) в виде желтого твердого вещества.

**Синтез 1-(4-{6-[3-(1,1-дифторэтил)-7-метил-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(этансульфонил)пиридин-3-ил}фенил)циклопропан-1-карбонитрила**

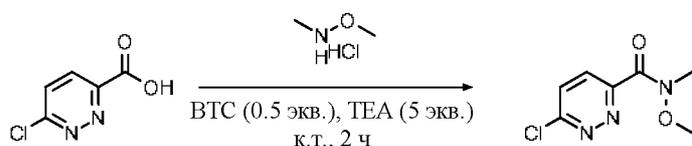


В 50 мл круглодонную колбу добавляли 1-[4-(6-{3-ацетил-7-метилимидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил}-5-(этансульфонил)пиридин-3-ил)фенил]циклопропан-1-карбонитрил (270 мг, 0.6 ммоль, 1 экв.) и DAST (6 мл) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение ночи при 55°C. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Реакцию гасили путем добавления насыщ. раствора NaHCO<sub>3</sub> (водн.) (150 мл) при 0°C. Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3x100 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении.

Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде (0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), 60% градиент в течение 10 мин; детектор, УФ 254 нм. В результате это приводило к получению 1-(4-{6-[3-(1,1-дифторэтил)-7-метилимидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(этансульфонил)пиридин-3-ил}фенил)циклопропан-1-карбонитрила (25 мг, 9%) в виде светло-желтого твердого вещества.

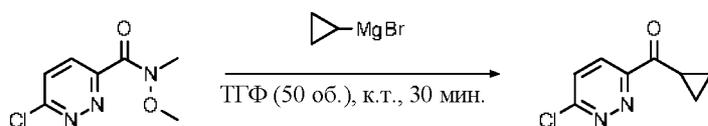
### Синтез Соединения 206

#### 10 Синтез 6-хлор-N-метокси-N-метилпиридазин-3-карбоксамида



К перемешиваемому раствору 6-хлорпиридазин-3-карбоновой кислоты (100 г, 630 ммоль) в ДХМ (640 мл) при 0°С добавляли трифосген (93 г, 315 ммоль), Et<sub>3</sub>N (440 мл, 3150 ммоль) и гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (60.8 г, 630 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После удаления растворителя в вакууме отфильтровывали соль. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/ТГФ (1:1) с получением 6-хлор-N-метокси-N-метилпиридазин-3-карбоксамида (80 г, 63%) в виде желтого масла.

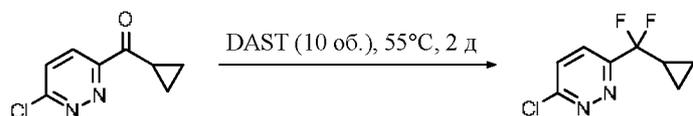
#### 20 Синтез 3-хлор-6-циклопропанкарбонилпиридазина



К перемешиваемому раствору 6-хлор-N-метокси-N-метилпиридазин-3-карбоксамида (70 г, 350 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (3.5 л) по каплям добавляли бром(циклопропил)магний (695 мл, 695 ммоль, 2.00 экв.) при -30°С в атмосфере азота. Полученную в результате смесь перемешивали в течение дополнительных 30 минут при -30°С. Реакцию гасили путем добавления насыщ. раствора NH<sub>4</sub>Cl (водн.) (500 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (3x500 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования,

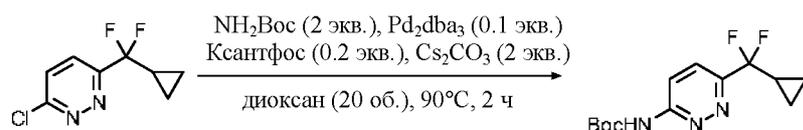
фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/EA (65:35) с получением 3-хлор-6-циклопропанкарбонилпиридазина (29 г, 46%) в виде желтого твердого вещества.

### 5 Синтез 3-хлор-6-(циклопропилдифторметил)пиридазина



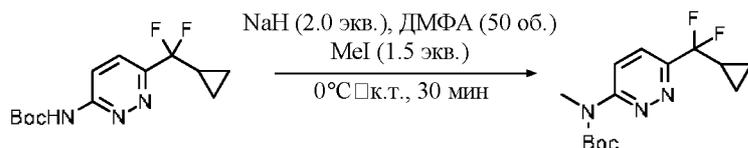
В 50 мл круглодонную колбу добавляли 3-хлор-6-циклопропанкарбонилпиридазин (29 г, 160 ммоль, 1 экв.) и DAST (290 мл), перемешивали в течение 2 д при 55°C. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Реакцию гасили путем добавления насыщ. раствора NaHCO<sub>3</sub> (водн.) (1 л) при 0°C. Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (3x500 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/EA (65:35) с получением 3-хлор-6-(циклопропилдифторметил)пиридазина (7.1 г, 22%) в виде желтого твердого вещества.

### Синтез *трет*-бутил N-[6-(циклопропилдифторметил)пиридазин-3-ил]карбамата



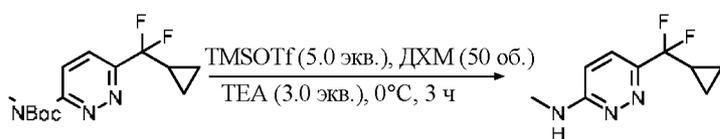
К раствору 3-хлор-6-(циклопропилдифторметил)пиридазина (7.1 г, 35 ммоль, 1 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (23 г, 704 ммоль, 2 экв.) и BocNH<sub>2</sub> (8.1 г, 70 ммоль, 2 экв.) в диоксане (150 мл) добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3.2 г, 3.5 ммоль, 0.1 экв.) и Kсантфос (4.0 г, 7.0 ммоль, 0.2 экв.). После перемешивания в течение 2 ч при 90°C в атмосфере азота, полученную в результате смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/EA (75:25) с получением *трет*-бутил N-[6-(циклопропилдифторметил)пиридазин-3-ил]карбамата (6.5 г, 66%) в виде белого твердого вещества.

### Синтез N-[6-(циклопропилдифторметил)пиридазин-3-ил]-N-метилкарбамата



К раствору *tert*-бутил N-[6-(циклопропилдифторметил)пиридазин-3-ил]карбамата (6.5 г, 21 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (300 мл) добавляли NaH (1.0 г, 42 ммоль, 2 экв., 60%) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Затем добавляли метилйодид (4.5 г, 32 ммоль, 1.5 экв.), и смеси давали нагреться до К.Т. и перемешивали в течение 30 мин. Реакцию гасили путем добавления насыщ. раствора NH<sub>4</sub>Cl (водн.) (300 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3x500 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (3x500 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/EA (70:30) с получением *tert*-бутил N-[6-(циклопропилдифторметил)пиридазин-3-ил]-N-метилкарбамата (6 г, 88%) в виде желтого твердого вещества.

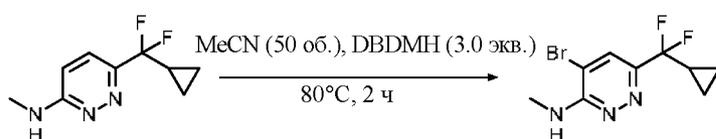
### Синтез 6-(циклопропилдифторметил)-N-метилпиридазин-3-амина



В 500 мл круглодонную колбу добавляли *tert*-бутил N-[6-(циклопропилдифторметил)пиридазин-3-ил]-N-метилкарбамат (6 г, 20 ммоль, 1 экв.), TEA (6 г, 60 ммоль, 3 экв.) и ДХМ (300 мл) при 0°C. К вышеуказанной смеси по каплям добавляли TMSOTf (22 г, 100 ммоль, 5 экв.) при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение еще 3 ч при 0°C. Реакцию гасили путем добавления насыщ. раствора NaHCO<sub>3</sub> (водн.) (500 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3x500 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2x500 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная

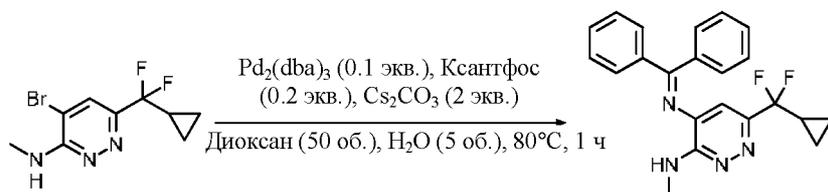
фаза, MeCN в воде (0.1% ТФУ), градиент от 15% до 70% в течение 9 мин; детектор, УФ 254 нм. В результате это приводило к получению 6-(циклопропилдифторметил)-N-метилпиридазин-3-амина (3.5 г, 88%) в виде желтого масла.

#### 5 Синтез 4-бром-6-(циклопропилдифторметил)-N-метилпиридазин-3-амина



В 100 мл круглодонную колбу добавляли 6-(циклопропилдифторметил)-N-метилпиридазин-3-амин (3.5 г, 18 ммоль, 1 экв.), 1,3-дибром-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (10 г, 35 ммоль, 3 экв.) и MeCN (175 мл), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Полученную в результате смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/ТГФ (80:20). Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде (0.1% ТФУ), градиент от 15% до 75% в течение 9 мин; детектор, УФ 254 нм. В результате это приводило к получению 4-бром-6-(циклопропилдифторметил)-N-метилпиридазин-3-амина (1 г, 22%) в виде желтого твердого вещества.

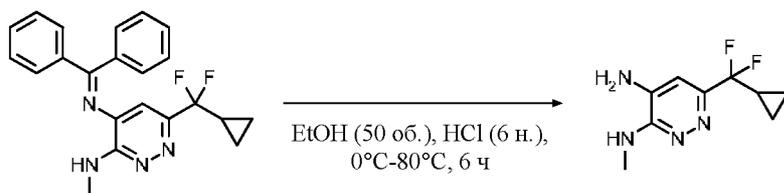
#### 20 Синтез 6-(циклопропилдифторметил)-N4-(дифенилметилен)-N3-метилпиридазин-3,4-диамина



К раствору 4-бром-6-(циклопропилдифторметил)-N-метилпиридазин-3-амина (1 г, 3.6 ммоль, 1 экв.), дифенилметанимина (1.3 г, 7.2 ммоль, 2.00 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.3 г, 7.2 ммоль, 2.00 экв.) в диоксане (3 мл) добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.3 г, 0.4 ммоль, 0.1 экв.) и Ксантфос (0.4 г, 0.7 ммоль, 0.2 экв.). Затем смесь перемешивали в течение 1 ч при 80°C в атмосфере азота. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Полученную в результате смесь

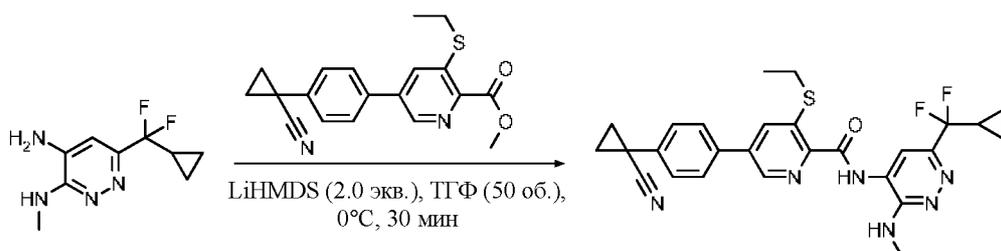
концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью РЕ/ТГФ (80:20). Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде (0.1% ТФУ), градиент от 20% до 80% в течение 9 мин; детектор, УФ 254 нм. В результате это приводило к получению 6-(циклопропилдифторметил)-N4-(дифенилметилен)-N3-метилпиридазин-3,4-диамина (1 г, 73%) в виде белого твердого вещества.

### Синтез 6-(циклопропилдифторметил)-N3-метилпиридазин-3,4-диамина



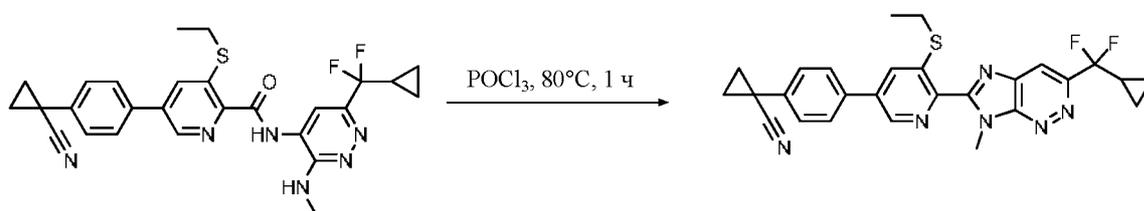
В 250 мл круглодонную колбу добавляли 6-(циклопропилдифторметил)-N4-(дифенилметилен)-N3-метилпиридазин-3,4-диамин (1 г, 2.6 ммоль, 1 экв.), EtOH (50 мл) и HCl (10 мл). Смесь перемешивали в течение 6 ч при 80°C. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Реакцию гасили путем добавления ледяной воды (300 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2x500 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2x400 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью РЕ/ТГФ (80:20) с получением 6-(циклопропилдифторметил)-N3-метилпиридазин-3,4-диамина (300 мг, 53%) в виде светло-желтого твердого вещества.

### Синтез 5-[4-(1-цианоциклопропил)фенил]-N-[6-(циклопропилдифторметил)-3-(метиламино)пиридазин-4-ил]-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксамида



К перемешиваемому раствору 6-(циклопропилдифторметил)-N3-метилпиридазин-3,4-диамина (90 мг, 0.4 ммоль, 1 экв.) и метил 5-[4-(1-цианоциклопропил)фенил]-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилата (142 мг, 0.4 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (3.5 мл) по каплям добавляли LiHMDS (0.4 мл, 0.8 ммоль, 2.00 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Полученную в результате смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин при 0°C. Реакцию гасили путем добавления ледяной воды (50 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2x50 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2x40 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/ТГФ (1:1) с получением 5-[4-(1-цианоциклопропил)фенил]-N-[6-(циклопропилдифторметил)-3-(метиламино)пиридазин-4-ил]-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксамида (50 мг, 23%) в виде желтого твердого вещества.

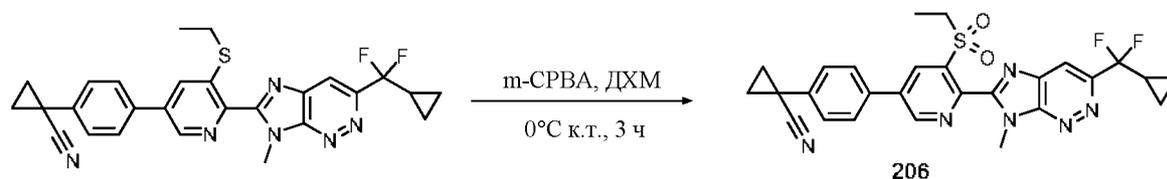
**Синтез 1-(4-{6-[3-(циклопропилдифторметил)-7-метил-7H-имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(этилсульфанил)пиридин-3-ил}фенил)циклопропан-1-карбонитрила**



В 50 мл круглодонную колбу добавляли 5-[4-(1-цианоциклопропил)фенил]-N-[6-(циклопропилдифторметил)-3-(метиламино)пиридазин-4-ил]-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксамида (40 мг, 0.08 ммоль, 1 экв.) и POCl<sub>3</sub> (1 мл) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч при 80°C. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Полученную в результате смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде (0.1% FA), 85% градиент в течение 10 мин; детектор, УФ 254 нм. В результате это приводило к получению 1-[4-(6-{3-хлор-7-метилимидазо[4,5-с]пиридазин-6-

ил}-5-(этилсульфанил)пиридин-3-ил}фенил]циклопропан-1-карбонитрила (30 мг, 75%) в виде желтого твердого вещества.

**Синтез 1-(4-{6-[3-(циклопропилдифторметил)-7-метил-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(этансульфонил)пиридин-3-ил}фенил)циклопропан-1-карбонитрила**

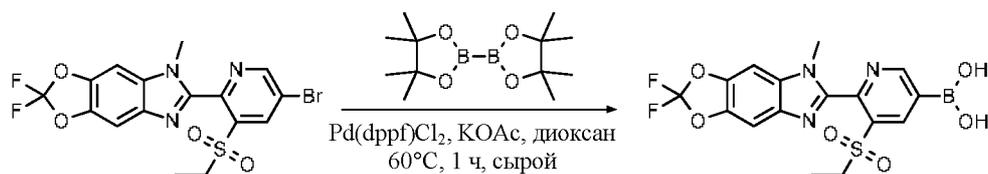


В 250 мл круглодонную колбу добавляли 1-(4-{6-[3-(циклопропилдифторметил)-7-метил-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(этилсульфанил)пиридин-3-ил}фенил)циклопропан-1-карбонитрил (22 мг, 0.04 ммоль, 1 экв.) и ДХМ (5 мл) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси порциями добавляли m-CPBA (22 мг, 0.1 ммоль, 2.5 экв., 85%) при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение дополнительных 3 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь разбавляли насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (водн.) (10 мл). Полученную в результате смесь перемешивали в течение дополнительных 15 мин при комнатной температуре. Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x5 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью ТГФ/РЕ (1:1) с получением 1-(4-{6-[3-(циклопропилдифторметил)-7-метил-7Н-имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(этансульфонил)пиридин-3-ил}фенил)циклопропан-1-карбонитрила (19 мг, 82%) в виде желтого твердого вещества.

**Синтез Соединения 14**

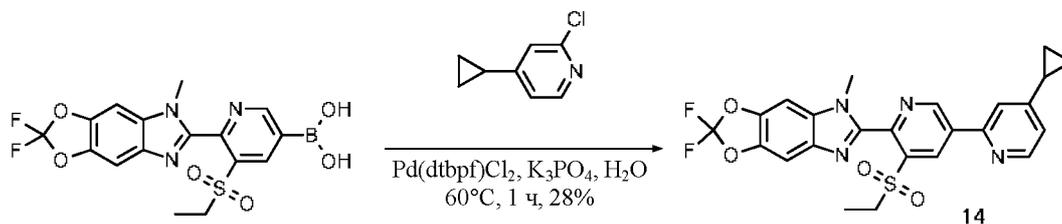
В особенности, следующие соединения формулы (I) могут быть синтезированы с применением специалистом в данной области техники следующей далее схемы получения Соединения 14: 38

**Синтез 6-(5,5-дифтор-12-метил-4,6-диокса-10,12-  
 диазатрицикло[7.3.0.0<sup>3,7</sup>]додека-1(9),2,7,10-тетраен-11-ил)-5-  
 (этансульфонил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты**



- 5 В 20 мл продутый азотом флакон с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 6-(5-бром-3-(этилсульфонил)пиридин-2-ил)-2,2-дифтор-5-метил-5Н-[1,3]диоксол[4',5':4,5]бензо[1,2-d]имидазол (60 мг, 0.13 ммоль, 1.0 экв.), диоксан (5 мл), бис(пинаколато)дибор (83 мг, 0.3 ммоль, 2.5 экв.), KOAc (25 мг, 0.26 ммоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (9.5 мг, 0.01 ммоль, 0.1 экв.). Полученный в  
 10 результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 60 градусах С. Реакционную смесь использовали непосредственно на следующей стадии.

**Синтез 6-(4-циклопропил-5'-(этилсульфонил)-[2,3'-бипиридин]-6'-ил)-  
 2,2-дифтор-5-метил-5Н-[1,3]диоксол[4',5':4,5]бензо[1,2-d]имидазола**

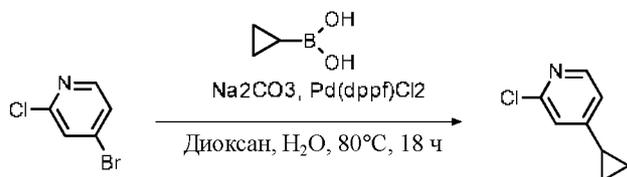


- 15 В 20 мл продутый азотом флакон с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали смесь из предыдущей стадии, H<sub>2</sub>O (0.50 мл), 2-хлор-4-  
 циклопропилпиридин (27 мг, 0.18 ммоль, 1.5 экв.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (50 мг, 0.2 ммоль, 2 экв.) и Pd(dtbbpf)Cl<sub>2</sub> (7.7 мг, 0.01 ммоль, 0.1 экв.). Полученный в результате  
 20 раствор перемешивали в течение 1 ч при 60 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:1). Сырой продукт дополнительно очищали с помощью Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка, XBridge Prep C18 OBD Column, 5 мкм, 19\*150 мм; подвижная фаза, вода (0.05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) и ACN (от 50% вплоть до 70%  
 25 фазы В в течение 7 мин); детектор, УФ. Был получен продукт. В результате это приводило к получению 16 мг (28%) 6-(4-циклопропил-5'-(этилсульфонил)-[2,3'-

бипиридин]-6'-ил)-2,2-дифтор-5-метил-5Н-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]бензо[1,2-d]имидазола в виде белого твердого вещества.

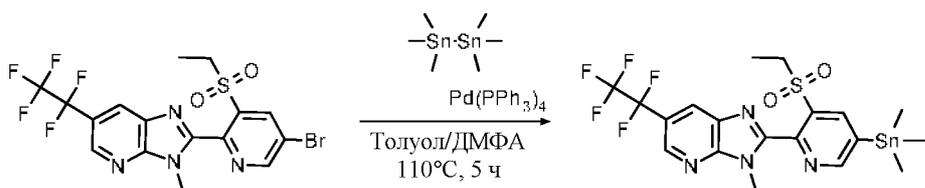
### Синтез Соединения 182

#### 5 Синтез 2-хлор-4-циклопропилпиридина



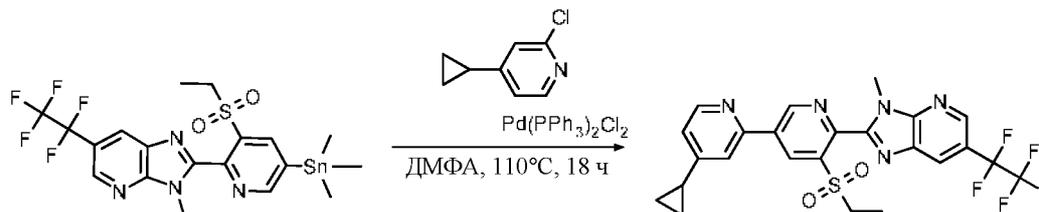
В 100 мл круглодонную колбу добавляли 4-бром-2-хлорпиридин (1 г, 5.2 ммоль, 1 экв.) в диоксане (50 мл, 590 ммоль, 114 экв.) и циклопропилбороновую кислоту (536 мг, 6.2 ммоль, 1.2 экв.). К вышеуказанной смеси добавляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.1 г, 10 ммоль, 2 экв.) в воде (5 мл) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (190 мг, 0.26 ммоль, 0.05 экв.) при 25°C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 18 ч при 80°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную в результате смесь сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Полученную в результате смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали ЕА (1x50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью РЕ/ЕА (8:1) с получением 2-хлор-4-циклопропилпиридина (300 мг, 38%) в виде светло-желтого масла.

#### Синтез 3-(этансульфонил)-2-[3-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-3Н-имидазо[4,5-в]пиридин-2-ил]-5-(триметилстаннил)пиридина



В 8 мл флакон добавляли 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[3-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-в]пиридин-2-ил]пиридин (80 мг, 0.16 ммоль, 1 экв.) в толуоле (2 мл) и гексаметилдистаннан (58 мг, 0.18 ммоль, 1.1 экв.) в ДМФА (1.5 мл). К вышеуказанной смеси добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (9.3 мг, 0.01 ммоль, 0.05 экв.) при 25°C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 5 ч при 110°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**Синтез 4-циклопропил-5'-(этансульфонил)-6'-[3-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил]-2,3'-бипиридина**

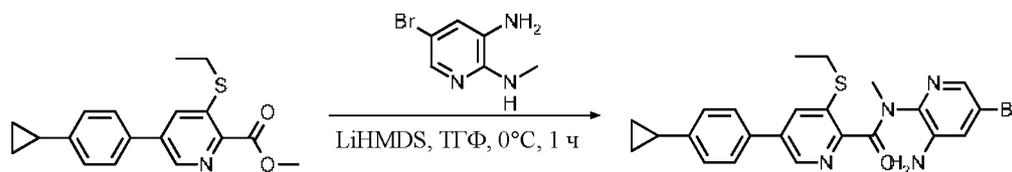


В вышеуказанный раствор 3-(этансульфонил)-2-[3-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил]-5-(триметилстаннил)пиридина добавляли 2-хлор-4-циклопропилпиридин (25 мг, 0.16 ммоль, 1 экв.). К вышеуказанной смеси добавляли хлорид палладия; бис(трифенилфосфин) (4.8 мг, 0.01 ммоль, 0.05 экв.) при 25°C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 18 ч при 110°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь очищали с помощью Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (Колонка: XBridge, 19\*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза, А: вода/0.05%NH<sub>3</sub>\*H<sub>2</sub>O+10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>; В: ACN; 30-75% В в течение 10 мин, Скорость потока: 20 мл/мин; Детектирование: 220/254 нм) с получением 4-циклопропил-5'-(этансульфонил)-6'-[3-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил]-2,3'-бипиридина (13 мг, 18%) в виде белого твердого вещества.

**Синтез Соединения 194**

В особенности, следующие соединения формулы (I) могут быть синтезированы с применением специалистом в данной области техники следующей далее схемы получения Соединения 194: 201

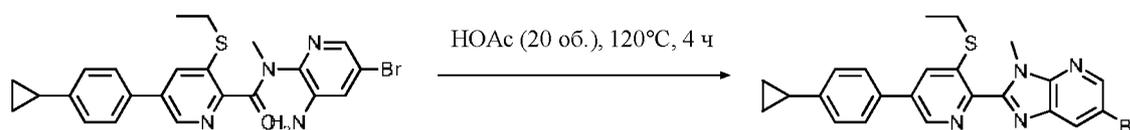
**Синтез N-(3-амино-5-бромпиридин-2-ил)-5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-N-метилпиридин-2-карбоксиамида**



В 50 мл 3-х горлую круглодонную колбу добавляли метил 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилат (1.15 г, 3.7 ммоль, 1 экв.), 5-бром-N2-метилпиридин-2,3-диамин (734 мг, 3.7 ммоль, 1 экв.) и ТГФ (23 мл) при комнатной температуре. По каплям добавляли раствор LiHMDS

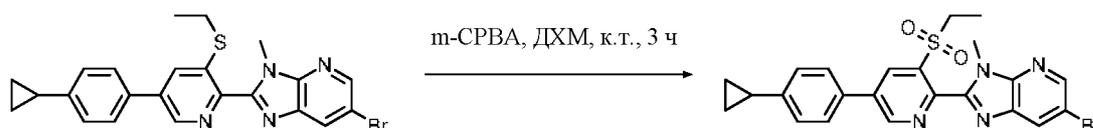
(7.34 мл, 7.3 ммоль, 2 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C в атмосфере азота. Реакцию гасили путем добавления воды (30 мл) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (3x30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/EA (1:1) с получением N-(3-амино-5-бромпиридин-2-ил)-5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-N-метилпиридин-2-карбоксамид (1.3 г, 51) в виде желтого твердого вещества.

**Синтез 2-{6-бром-3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}-5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)пиридина**



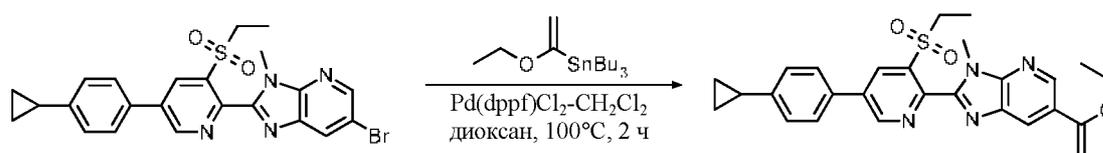
В 40 мл флакон добавляли N-(3-амино-5-бромпиридин-2-ил)-5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-N-метилпиридин-2-карбоксамид (1.3 г, 2.7 ммоль, 1 экв.) и HOAc (26 мл) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 ч при 120°C. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Полученную в результате смесь разбавляли водой (30 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (3x30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. В результате это приводило к получению 2-{6-бром-3-метилимидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}-5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)пиридина (1.25 г, 65%) в виде фиолетового твердого вещества.

**Синтез 2-{6-бром-3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}-5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридина**



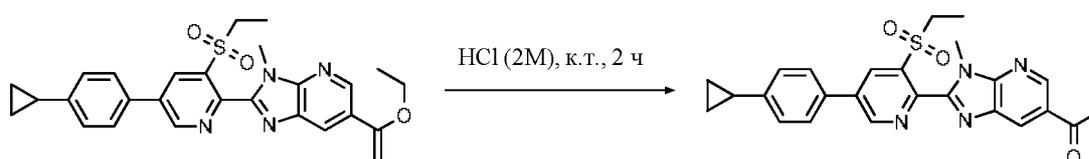
В 100 мл круглодонную колбу добавляли 2-{6-бром-3-метилимидазо[4,5-  
b]пиридин-2-ил}-5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)пиридин (1.24 г, 2.7  
ммоль, 1 экв.), ДХМ (37 мл) и *m*-СРВА (1.38 г, 8.0 ммоль, 3 экв.) при комнатной  
температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч при  
комнатной температуре. Полученную в результате смесь разбавляли ДХМ (30  
мл). Реакцию гасили путем добавления насыщ. раствора  $K_2CO_3$  (водн.) (30 мл)  
при комнатной температуре. Полученную в результате смесь экстрагировали с  
помощью  $CH_2Cl_2$  (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали  
соляным раствором (3x30 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ . После  
фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток  
очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью  
PE/EA (3:1) с получением 2-{6-бром-3-метилимидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}-5-(4-  
циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридина (1.08 г, 65%) в виде желтого  
твердого вещества.

15 **Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[6-(1-  
этоксиэтенил)-3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил]пиридина**



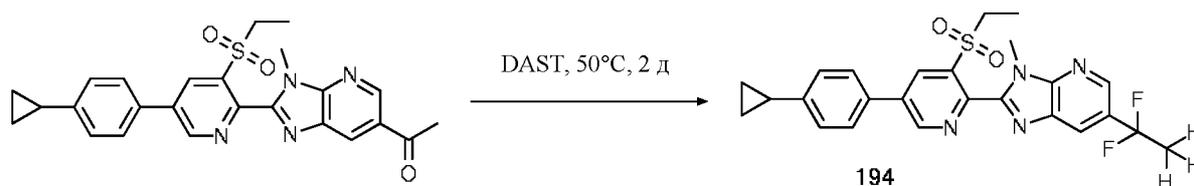
В 40 мл флакон добавляли 2-{6-бром-3-метилимидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}-5-(4-  
циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин (870 мг, 1.75 ммоль, 1 экв.),  
диоксан (26 мл), трибутил(1-этоксиэтенил)станнан (3.1 г, 8.75 ммоль, 5.0 экв.) и  
Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (285 мг, 0.35 ммоль, 0.2 экв.) при комнатной температуре.  
Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч при 100°C в  
атмосфере азота. Смеси давали охладиться до комнатной температуры.  
Реакционный раствор непосредственно использовали на следующей стадии без  
дополнительной очистки.

25 **Синтез 1-{2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-  
3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил}этан-1-она**



К вышеуказанному реакционному раствору добавляли HCl (2M, 26 мл) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную в результате смесь разбавляли водой (30 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (3x30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/EA (1:2) с получением 1-{2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-3-метилимидазо[4,5-b]пиридин-6-ил}этанона (583 мг, 66%) в виде желтого твердого вещества.

**Синтез 1-{2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил}этан-1-она**

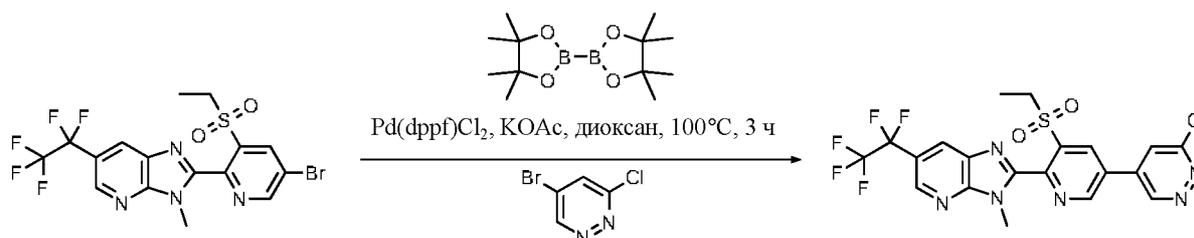


В 40 мл флакон добавляли 1-{2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-3-метилимидазо[4,5-b]пиридин-6-ил}этанон (400 мг, 0.87 ммоль, 1 экв.) и DAST (20 мл) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 дней при 50°C. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Полученную в результате смесь медленно по каплям добавляли к смеси лед/насыщ. раствор NaHCO<sub>3</sub> (водн.). Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (3x50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде (0.05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), градиент от 30% до 100% в течение 10 мин; детектор, УФ 254 нм. В результате это приводило к получению 5-(4-циклопропилфенил)-2-[6-(1,1-дифторэтил)-3-метилимидазо[4,5-b]пиридин-2-ил]-3-(этансульфонил)пиридина (157 мг, 37%) в виде желтого твердого вещества.

## Синтез Соединения 195

В особенности, следующие соединения формулы (I) могут быть синтезированы с применением специалистом в данной области техники следующей далее схемы получения Соединения 194: 196

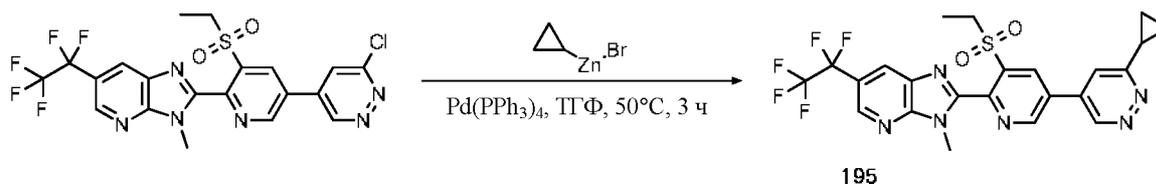
### 1. Синтез 3-хлор-5-[5-(этансульфонил)-6-[3-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил]пиридазина



К перемешиваемой смеси 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[3-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил]пиридина (300 мг, 0.6 ммоль, 1 экв.) и бис(пинаколато)дибора (229 мг, 0.9 ммоль, 1.5 экв.) в диоксане (8 мл) добавляли KOAc (177 мг, 1.8 ммоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (98 мг, 0.1 ммоль, 0.2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч при 100°C в атмосфере азота. К

вышеуказанной смеси добавляли 5-бром-3-хлорпиридазин (232 мг, 1.2 ммоль, 2 экв.) при 100°C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч при 100°C. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме.

### 2. Синтез 3-циклопропил-5-[5-(этансульфонил)-6-[3-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил]пиридазина



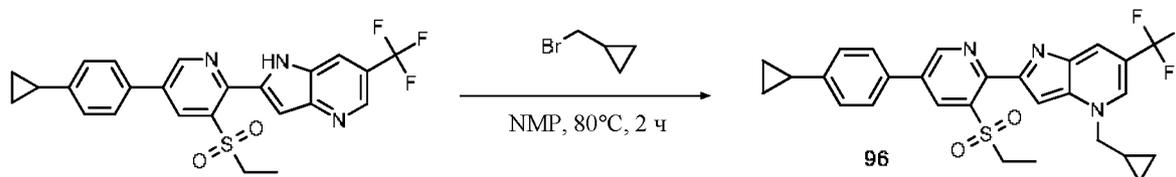
К перемешиваемой смеси 3-хлор-5-[5-(этансульфонил)-6-[3-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил]пиридазина (130 мг,

0.24 ммоль, 1 экв.) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (28 мг, 0.02 ммоль, 0.1 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли бром(циклопропил)цинк (0.73 мл, 0.73 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 3 ч при 50°C в атмосфере азота. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Реакцию гасили водой при комнатной температуре. Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2x20 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2x5 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде (0.1%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ), градиент от 30% до 90% в течение 15 мин; детектор, УФ 254 нм, с получением 3-циклопропил-5-[5-(этансульфонил)-6-[3-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил]пиридазина (30 мг, 23%) в виде не совсем белого твердого вещества.

15

### Синтез Соединения 96

В особенности, следующие соединения формулы (I) могут быть синтезированы с применением специалистом в данной области техники следующей далее схемы получения Соединения 96: 99, 200



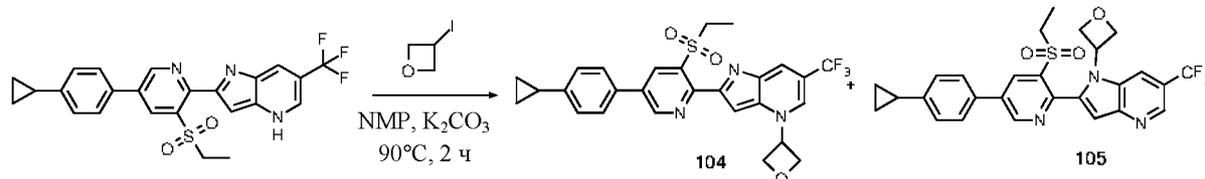
20

В 8 мл круглодонную колбу помещали 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[6-(трифторметил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил]пиридин (50 мг, 0.1 ммоль, 1.0 экв.), NMP (2 мл), (бромметил)циклопропан (71 мг, 0.5 ммоль, 5.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 80 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ. В результате это приводило к получению 32 мг (57%) 2-[4-(циклопропилметил)-6-(трифторметил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил]-5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридина в виде желтого твердого вещества.

30

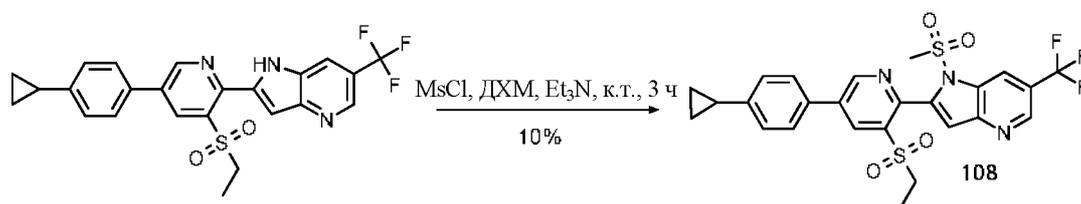
### Синтез Соединения 104 и Соединения 105

В особенности, следующие соединения формулы (I) могут быть синтезированы с применением специалистом в данной области техники следующей далее схемы получения Соединения 104: 101, и с применением специалистом в данной области техники следующей далее схемы получения Соединения 105: 102



В 8 мл флакон помещали 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[6-(трифторметил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил]пиридин (100 мг, 1.0 экв.), 3-йодооксетан (0.1 мл), NMP (1 мл), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (88 мг, 3.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 90 градусах С. Полученный в результате раствор разбавляли 4 мл АСN. Твердые вещества отфильтровывали. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, АСN=30% с увеличением до АСN=80% в течение 8 мин; детектор, 254 нм. В результате это приводило к получению 14 мг 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[1-(оксетан-3-ил)-6-(трифторметил)-3аН,4Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил]пиридина в виде желтого твердого вещества и 6.5 мг 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[1-(оксетан-3-ил)-6-(трифторметил)-3аН,4Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил]пиридина в виде белого твердого вещества.

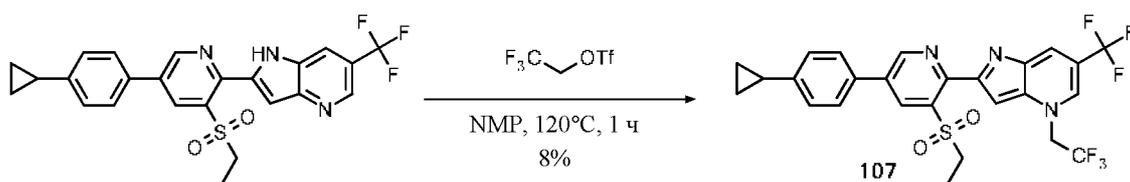
### Синтез Соединения 108



В 40 мл флакон помещали 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[6-(трифторметил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил]пиридин (150 мг, 0.3 ммоль, 1.0 экв.), Et<sub>3</sub>N (161 мг, 1.6 ммоль, 5.0 экв.), ДХМ (10 мл), метансульфонилхлорид (110 мг, 1.0 ммоль, 3.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученный в результате раствор

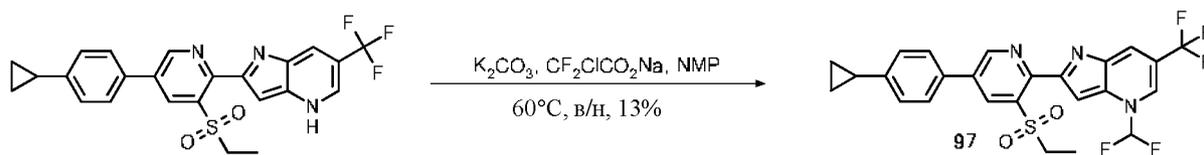
разбавляли 30 мл ДХМ. Полученную в результате смесь промывали 3x30 мл H<sub>2</sub>O и 1x30 мл соляного раствора. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:3). В результате это приводило к получению 17 мг (10%) 2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-6-(трифторметил)пирроло[3,2-b]пиридин-4-сульфонилхлорида в виде светло-желтого твердого вещества.

### Синтез Соединения 107



В 40 мл круглодонную колбу помещали 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[6-(трифторметил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил]пиридин (50 мг, 0.1 ммоль, 1.0 экв.), NMP (5 мл), 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонат (0.98 г, 4.2 ммоль, 40 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 120 градусах С. Реакционную смесь очищали с помощью Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, X-Bridge Column C18, 19\*150 мкм, 20 мл/мин; подвижная фаза, А: H<sub>2</sub>O (0.05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O), В: ACN, 50-80% В, 9 мин; детектор, 254 нм. В результате это приводило к получению 4.4 мг (8%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[4-(2,2,2-трифторэтил)-6-(трифторметил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил]пиридина в виде желтого твердого вещества.

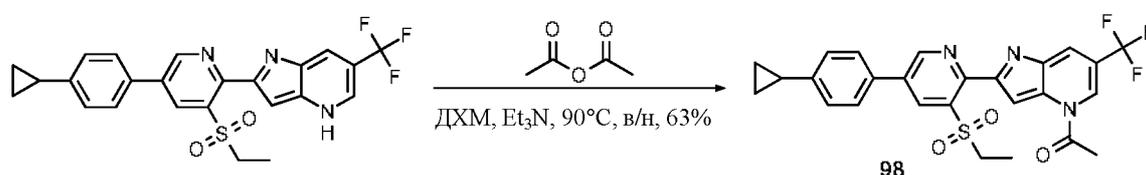
### Синтез Соединения 97



В 40 мл продутовую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[6-(трифторметил)-4H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил]пиридин (100 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.), ACN (10 мл), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (88 мг, 0.6 ммоль, 3 экв.), CF<sub>2</sub>ClCO<sub>2</sub>Na (96 мг, 0.6

ммоль, 3 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 60 градусах С на масляной бане. Сырой продукт очищали с помощью Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (Преп-ВЭЖХ-003): колонка, XBridge Prep C18 OBD Column, 19\*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0.05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) и ACN (от 45% вплоть до 85% ACN в течение 7 мин); детектор, 254 нм. В результате это приводило к получению 18 мг (13%) 2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-4-(дифторметил)-1-метил-6-(трифторметил)пирроло[3,2-б]пиридин-1-ия в виде желтого твердого вещества.

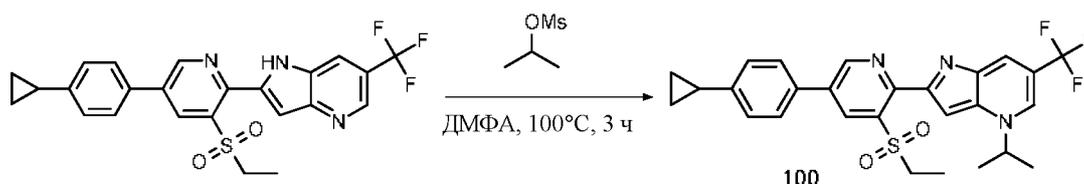
### 10 Синтез Соединения 98



В 8 мл продутовую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[6-(трифторметил)-4Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил]пиридин (50 мг, 0.1 ммоль, 1.0 экв.), NMP (3 мл), уксусный ангидрид (32 мг, 0.3 ммоль, 3 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 90 градусах С. Сырой продукт очищали с помощью Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (Преп-ВЭЖХ-003): колонка, XBridge Prep C18 OBD Column, 19\*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0.05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) и ACN (от 45% вплоть до 85% ACN в течение 7 мин); детектор, 254 нм. В результате это приводило к получению 35 мг (62%) 1-[2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-6-(трифторметил)пирроло[3,2-б]пиридин-4-ил]этанона в виде не совсем белого твердого вещества.

### 25 Синтез Соединения 100

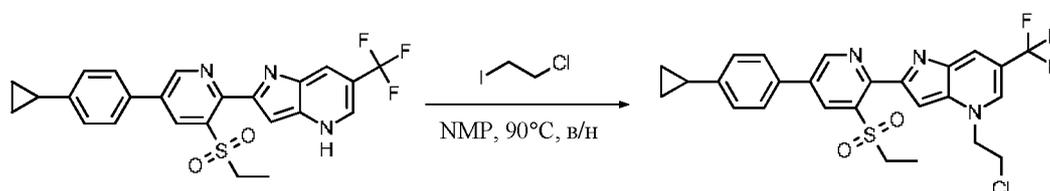
В особенности, следующие соединения формулы (I) могут быть синтезированы с применением специалистом в данной области техники следующей далее схемы получения Соединения 100: 189, 197



В 8 мл продутый азотом флакон с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[6-(трифторметил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил]пиридин (100 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.), ДМФА (2 мл), изопропилметансульфонат (1 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при 100 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ. В результате это приводило к получению 11 мг (10%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[4-изопропил-6-(трифторметил)пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил]пиридина в виде желтого твердого вещества.

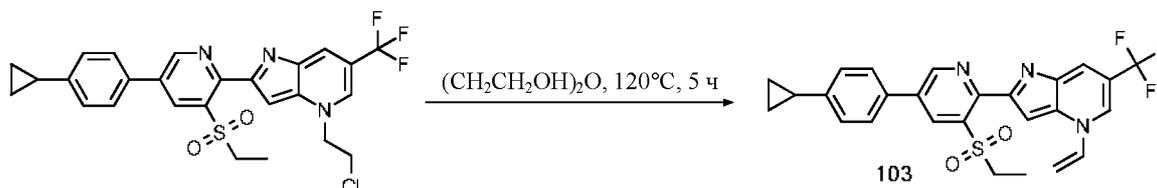
### Синтез Соединения 103

Синтез 2-[4-(2-хлорэтил)-6-(трифторметил)пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил]-5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридина



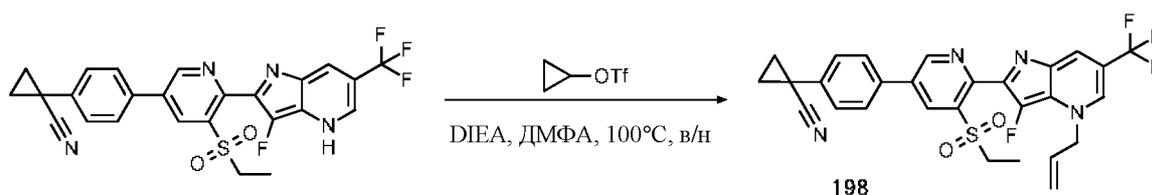
В 8 мл продутый азотом герметический сосуд с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[6-(трифторметил)-4Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил]пиридин (100 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.), NMP (2 мл), 1-хлор-2-йодэтан (1 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 90 градусах С. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, АСН:Н<sub>2</sub>О (ТФУ 0.05%)=45% с увеличением до АСН:Н<sub>2</sub>О (ТФУ 0.05%)=60% в течение 12 мин; детектор, 254 нм. В результате это приводило к получению 105 мг (93%) 2-[4-(2-хлорэтил)-6-(трифторметил)пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил]-5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридина в виде коричневого твердого вещества.

**Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[4-этенил-6-(трифторметил)пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил]пиридина**



В 20 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 2-[4-(2-хлорэтил)-6-(трифторметил)пирроло[3,2-  
 5 б]пиридин-2-ил]-5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин (50 мг, 0.09 ммоль, 1.00 экв.), диэтиленгликоль (5 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 5 ч при 120 градусах С на масляной бане. Сырой продукт очищали с помощью Преп-ВЭЖХ при следующих условиях  
 10 (Преп-ВЭЖХ-003): колонка, SunFire Prep C18 OBD Column, 19\*150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза, вода (0.1% FA) и ACN (от 35% вплоть до 68% ACN в течение 7 мин); детектор, 254 нм. В результате это приводило к получению 6.1 мг (13%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[4-этенил-6-(трифторметил)пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил]пиридина в виде желтого твердого  
 15 вещества.

**Синтез Соединения 198**

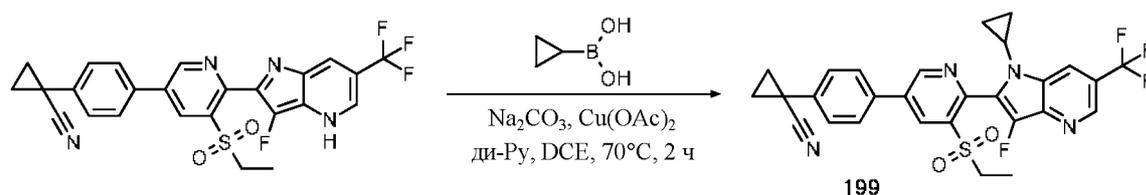


К перемешиваемому раствору 1-{4-[5-(этансульфонил)-6-[3-фтор-6-(трифторметил)-4Н-пирроло[3,2-б] пиридин-2-ил]пиридин-3-ил]фенил}циклопропан-1-карбонитрила (250 мг, 0.5 ммоль, 1 экв.) и  
 20 циклопропилтрифторметансульфоната (1848 мг, 9.7 ммоль, 20 экв.) в ДМФА (2.5 мл) добавляли DIEA (628 мг, 4.9 ммоль, 10.00 экв.) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Смесь  
 25 очищали с помощью Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде (0.1% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O), градиент от 60% до

80% в течение 10 мин; детектор, УФ 254 нм, с получением 1-{4-[5-(этансульфонил)-6-[3-фтор-4-(проп-2-ен-1-ил)-6-(трифторметил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил]фенил}циклопропан-1-карбонитрила (24 мг, 9%) в виде белого твердого вещества.

5

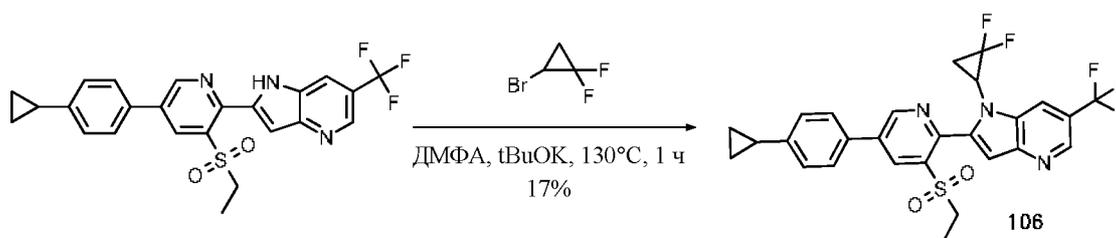
### Синтез Соединения 199



К перемешиваемому раствору 1-{4-[5-(этансульфонил)-6-[3-фтор-6-(трифторметил)-4Н-пирроло[3,2-b] пиридин-2-ил]пиридин-3-ил]фенил}циклопропан-1-карбонитрила (50 мг, 0.1 ммоль, 1 экв.) и циклопропилбороновой кислоты (25 мг, 0.3 ммоль, 3 экв.) в DCE (1 мл) добавляли Cu(OAc)<sub>2</sub> (19 мг, 0.3 ммоль, 3 экв.), 2,2'-бипиридин (18 мг, 0.1 ммоль, 1.2 экв.) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (31 мг, 0.3 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 ч при 70°C в атмосфере кислорода. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде (0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), градиент от 50% до 80% в течение 10 мин; детектор, УФ 254 нм, с получением 1-(4-{6-[1-циклопропил-3-фтор-6-(трифторметил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил]-5-(этансульфонил)пиридин-3-ил}фенил)циклопропан-1-карбонитрила (19 мг, 36%) в виде не совсем белого твердого вещества.

20

### Синтез Соединения 106



В 40 мл круглодонную колбу помещали раствор 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[6-(трифторметил)-1Н-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил]пиридина

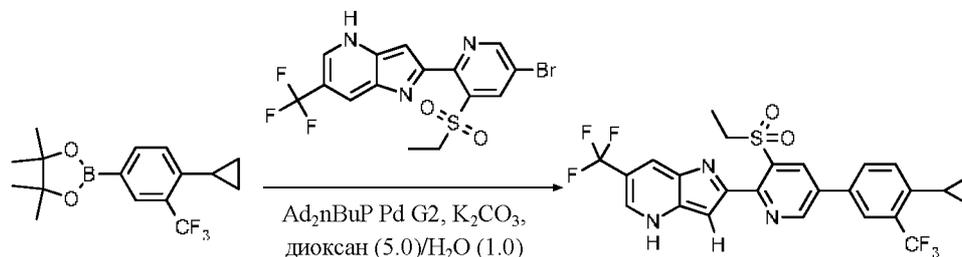
25

(85 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.) в ДМФА (20 мл), и tBuOK (85 мг, 0.8 ммоль, 4.2 экв.). После этого по каплям добавляли раствор 2-бром-1,1-дифторциклопропана (141 мг, 0.9 ммоль, 5.0 экв.) в ДМФА (10 мл) при перемешивании при 130 градусах С. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 130 градусах С. Смесь очищали с помощью Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, X-Bridge Column 19\*150 мкм, 20 мл/мин; подвижная фаза, А: H<sub>2</sub>O (0.05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O), В: ACN, 50-80% В, 9 мин; детектор, 254 нм. В результате это приводило к получению 17 мг (17%) 5-(4-циклопропилфенил)-2-[1-(2,2-дифторциклопропил)-6-(трифторметил)пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил]-3-(этансульфонил)пиридина в виде желтого твердого вещества.

### Синтез Соединения 7

В особенности, следующие соединения формулы (I) могут быть синтезированы с применением специалистом в данной области техники следующей далее схемы получения Соединения 7: 8, 9, 10, 11, 12, 62, 63, 64, 65, 67, 69, 95, 180, 190

#### Синтез 5-[4-циклопропил-3-(трифторметил)фенил]-3-(этансульфонил)-2-[6-(трифторметил)-1H-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил]пиридина

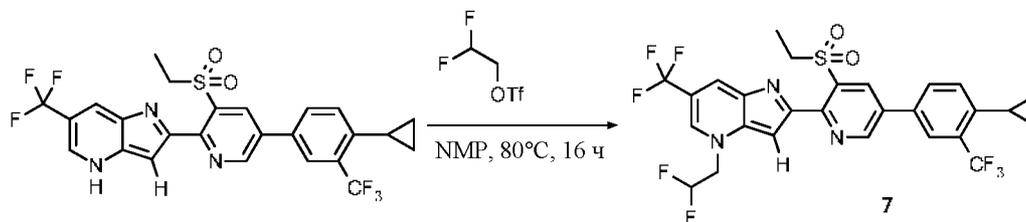


В 50 мл продувную азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[6-(трифторметил)-1H-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил]пиридин (150 мг, 0.3 ммоль, 1.0 экв.), 2-[4-циклопропил-3-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (216 мг, 0.7 ммоль, 2.0 экв.), Ad<sub>2</sub>(*n*-BuP)Pd-G<sub>2</sub> (69 мг, 0.1 ммоль, 0.3 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (119 мг, 0.9 ммоль, 2.5 экв.), диоксан (15 мл), H<sub>2</sub>O (3 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 16 ч при 80 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:50). В результате это приводило к получению 132 мг (71%) 5-[4-циклопропил-3-

(трифторметил)фенил]-3-(этансульфонил)-2-[6-(трифторметил)-1Н-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил]пиридина в виде желтого масла.

**Синтез 5-[4-циклопропил-3-(трифторметил)фенил]-2-[4-(2,2-дифторэтил)-6-(трифторметил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил]-3-**

**5 (этансульфонил)пиридина**

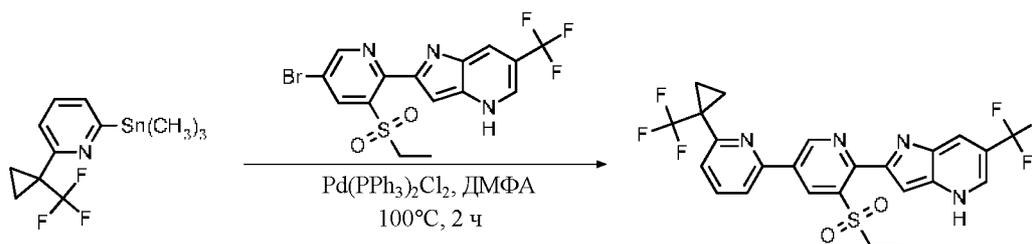


В 50 мл круглодонную колбу помещали 5-[4-циклопропил-3-(трифторметил)фенил]-3-(этансульфонил)-2-[6-(трифторметил)-1Н-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил]пиридин (130 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.), NMP (13 мл), 2,2-дифторэтил трифторметансульфонат (1.3 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 16 ч при 80 градусах С. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, CH<sub>3</sub>CN/0.05% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O=60 с увеличением до CH<sub>3</sub>CN/ 0.05%NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O=95 в течение 12 мин; детектор, 254 нм, с получением продукта. В результате это приводило к получению 22 мг (15%) 5-[4-циклопропил-3-(трифторметил)фенил]-2-[4-(2,2-дифторэтил)-6-(трифторметил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил]-3-(этансульфонил)пиридина в виде желтого твердого вещества.

## 20 Синтез Соединения 171

В особенности, следующие соединения формулы (I) могут быть синтезированы с применением специалистом в данной области техники следующей далее схемы получения Соединения 171: 172

**Синтез 5'-(этансульфонил)-6'-[6-(трифторметил)-4Н-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил]-6-[1-(трифторметил)циклопропил]-2,3'-бипиридина**

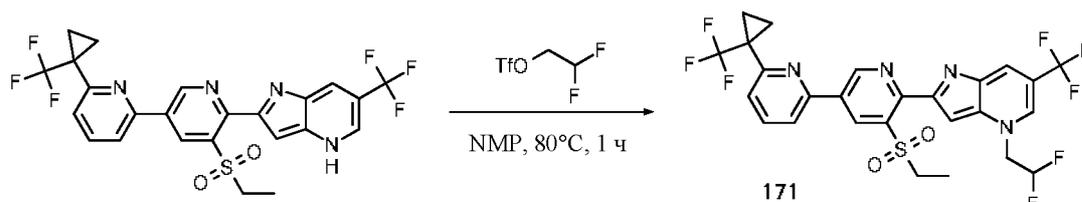


В 8 мл флакон добавляли 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[6-(трифторметил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил]пиридин (147 мг, 0.34 ммоль, 1 экв.) и 2-[1-(трифторметил)циклопропил]-6-(триметилстаннил)пиридин (178 мг, сырой), ДМФА (3 мл), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (24 мг, 0.03 ммоль, 0.1 экв.). Полученную в

5 результате смесь перемешивали в течение 2 ч при 100°C в атмосфере азота. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, градиент от 0% до 80% в течение 20 мин; детектор, УФ 254 нм, с получением 5'-(этансульфонил)-6'-[6-

10 (трифторметил)-4Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил]-6-[1-(трифторметил)циклопропил]-2,3'-бипиридина (70 мг, 38%) в виде белого твердого вещества.

**Синтез 5'-(этансульфонил)-6'-[6-(трифторметил)-4Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил]-6-[1-(трифторметил)циклопропил]-2,3'-бипиридина**



15 Раствор 5'-(этансульфонил)-6'-[6-(трифторметил)-4Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил]-6-[1-(трифторметил)циклопропил]-2,3'-бипиридина (50 мг, 0.09 ммоль, 1 экв.) и 2,2-дифторэтил трифторметансульфоната (0.5 мл) в NMP (1 мл) перемешивали в течение 1 ч при 80°C в атмосфере азота. Смеси давали

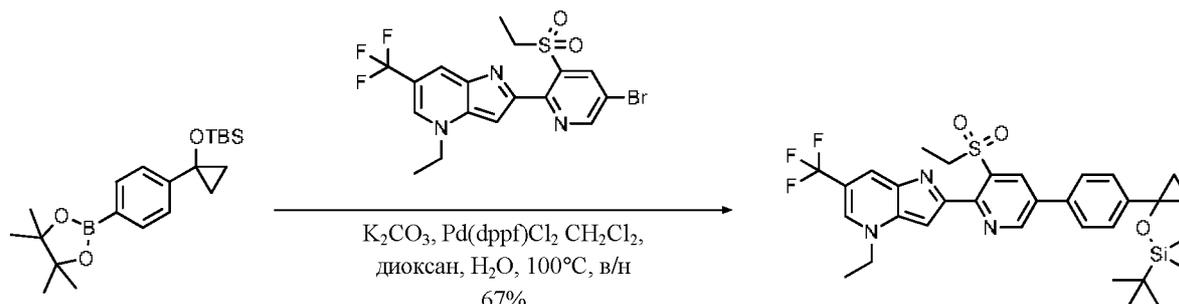
20 охладиться до комнатной температуры. Смесь очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, градиент от 40% до 80% в течение 10 мин; детектор, УФ 254 нм, с получением 6'-[4-(2,2-дифторэтил)-6-

25 (трифторметил)пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил]-5'-(этансульфонил)-6-[1-(трифторметил)циклопропил]-2,3'-бипиридина (27 мг, 49%) в виде желтого твердого вещества.

### Синтез Соединения 23

В особенности, следующие соединения формулы (I) могут быть синтезированы с применением специалистом в данной области техники следующей далее схемы получения Соединения 23: 21, 181

#### 5 Синтез 5-(4-[1-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]циклопропил]фенил)-3-(этансульфонил)-2-[4-этил-6-(трифторметил)пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил]пиридина



- В 40 мл продутый азотом флакон с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[4-этил-6-(трифторметил)пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил]пиридин (60 мг, 0.1 ммоль, 1.0 экв.), диоксан (5 мл), *трет*-бутилдиметил[1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циклопропоксид]силан (97 мг, 0.26 ммоль, 2.0 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (36 мг, 0.26 ммоль, 2.0 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11 мг, 0.01 ммоль, 0.1 экв.), H<sub>2</sub>O (1 мл).
- 15 Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 100°C на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, CH<sub>3</sub>CN/0.05%NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O=100%; детектор, 254&220 нм. В результате это
- 20 приводило к получению 55 мг (67%) 5-(4-[1-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]циклопропил]фенил)-3-(этансульфонил)-2-[4-этил-6-(трифторметил)пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил]пиридина в виде желтого твердого вещества.

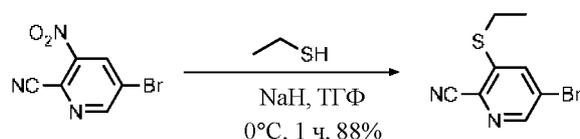
**Синтез 1-[4-[5-(этансульфонил)-6-[4-этил-6-(трифторметил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил]фенил]циклопропан-1-ола**



В 8 мл флакон помещали 5-(4-[1-[(*tert*-  
 5 бутилдиметилсилил)окси]циклопропил]фенил)-3-(этансульфонил)-2-[4-этил-6-(  
 (трифторметил)пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил]пиридин (50 мг, 0.08 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (6 мл), ТВАФ в ТГФ (0.24 мл, 0.24 ммоль, 3.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Значение рН раствора доводили до 7-8 с помощью HCl (0.25M). Полученный в  
 10 результате раствор экстрагировали с помощью 3x15 мл дихлорметана и органические слои объединяли и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, CH<sub>3</sub>CN/0.05% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O=65% с увеличением до CH<sub>3</sub>CN/0.05% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O=70%; детектор, 254&220 нм. В результате это приводило  
 15 к получению 9.3 мг (23%) 1-[4-[5-(этансульфонил)-6-[4-этил-6-(трифторметил)пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил]фенил]циклопропан-1-ола в виде желтого твердого вещества.

**Синтез Соединения 45**

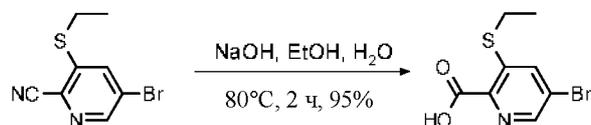
20 **Синтез 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбонитрила**



В 3.0 л 3-х горлую круглодонную колбу помещали 5-бром-3-нитропиридин-2-карбонитрил (150 г, 0.6 моль, 1.0 экв.), ТГФ (1.5 L), этантиол (38 г, 0.6 моль, 0.95 экв.), при 0 градусах С добавляли NaH (32 г, 0.8 моль, 1.2 экв., 60%).  
 25 Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 0 градусах С. Затем реакцию гасили путем добавления 2.0 л воды. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x1.0 л этилацетата, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате это приводило к получению

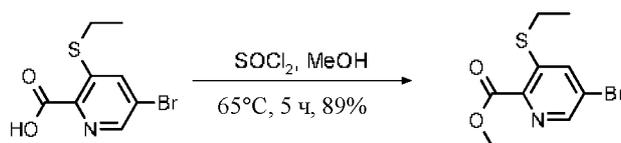
141 г (88%) 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбонитрила в виде черного твердого вещества.

### Синтез 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоновой кислоты



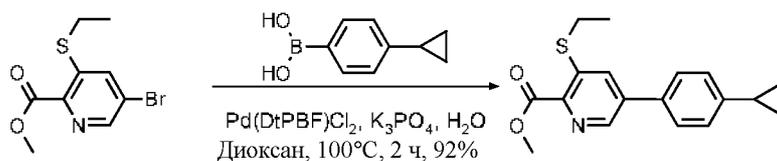
- 5 В 3000 мл круглодонную колбу помещали 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбонитрил (160 г, 660 ммоль, 1.0 экв.), EtOH (1.6 л), H<sub>2</sub>O (0.8 л), NaOH (131 г, 3.2 моль, 5.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 80 градусах С на масляной бане. Значение рН раствора доводили до 2 с помощью HCl (3 моль/л). Твердые вещества собирали путем фильтрования.
- 10 Твердое вещество сушили с помощью инфракрасной лампы. В результате это приводило к получению 163 г (94%) 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоновой кислоты в виде светло-желтого твердого вещества.

### Синтез метил 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилата



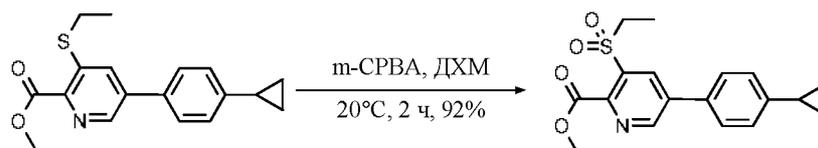
- 15 В 2000 мл круглодонную колбу помещали 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоновую кислоту (100 г, 420 ммоль, 1.0 экв.), MeOH (1.1 л), SOCl<sub>2</sub> (150 г, 1.3 моль, 3.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 5 ч при 65 градусах С на масляной бане. Затем реакцию гасили путем добавления 8.0 л воды. Твердые вещества собирали путем фильтрования. Твердые вещества
- 20 три раза промывали 500 мл воды. Затем продукт сушили с помощью инфракрасной лампы. В результате это приводило к получению 94 г (89%) метил 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

### Синтез метил 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилата



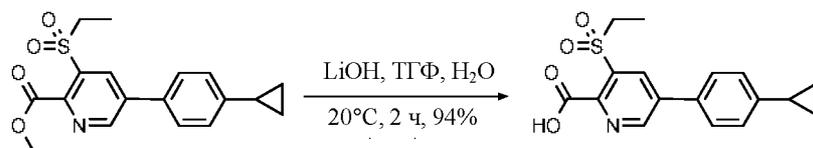
В 50 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали метил 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилат (500 мг, 1.8 ммоль, 1.0 экв.), 4-циклопропилфенилбороновую кислоту (440 мг, 2.7 ммоль, 1.5 экв.),  $K_3PO_4$  (769 мг, 3.6 ммоль, 2.0 экв.), диоксан (10 мл),  $H_2O$  (2 мл),  $Pd(Dtbpf)Cl_2$  (118 мг, 0.18 ммоль, 0.1 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 100 градусах С на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/4). Собранные фракции объединяли и концентрировали. В результате это приводило к получению 520 мг (92%) метил 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

**Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-карбоновой кислоты**



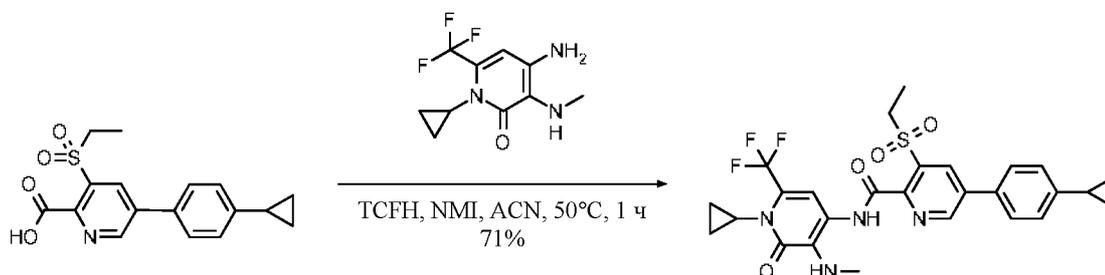
В 50 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали метил 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилат (500 мг, 1.5 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (25 мл), mCPBA (780 мг, 4.5 ммоль, 3 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка, XBridge Shield RP18 OBD Column, 5 мкм, 19\*150 мм; подвижная фаза, вода (0.05%  $NH_3H_2O$ ) и ACN (от 40% вплоть до 75% ACN в течение 7 мин); детектор, 254 нм. В результате это приводило к получению 500 мг (92%) метил 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

**Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-карбоновой кислоты**



В 50 мл круглодонную колбу помещали метил 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-карбоксилат (500 мг, 1.5 ммоль, 1.0 экв.), ТГФ (10 мл), H<sub>2</sub>O (2 мл), LiOH (139 мг, 5.8 ммоль, 4.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 20 градусах С. Значение рН раствора доводили до 3 с помощью HCl (2 н.). Твердые вещества собирали путем фильтрования. Твердое вещество сушили с помощью инфракрасной лампы. В результате это приводило к получению 450 мг (94%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества.

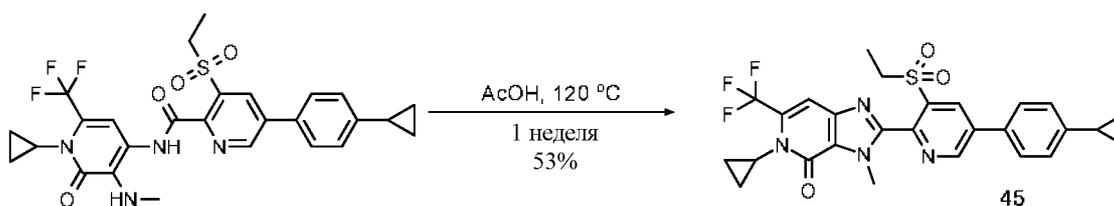
**Синтез N-[1-циклопропил-3-(метиламино)-2-оксо-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-карбоксамид**



В 8 мл флакон помещали 4-амино-1-циклопропил-3-(метиламино)-6-(трифторметил)пиридин-2-он (50 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.), 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-карбоновую кислоту (67 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.), ACN (2 мл), NMI (58 мг, 0.7 ммоль, 3.5 экв.), TCFH (62 мг, 0.2 ммоль, 1.1 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 50 градусах С. Реакционную смесь охлаждали до 25 градусов С. Затем реакцию гасили путем добавления 30 мл смеси вода/лед. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x50 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали 3x50 мл соляного раствора и сушили над безводным сульфатом натрия и

концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1.5:1). В результате это приводило к получению 80 мг (71%) N-[1-циклопропил-3-(метиламино)-2-оксо-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества.

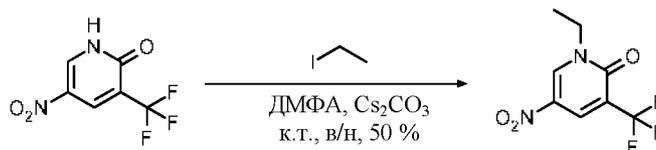
**Синтез 5-циклопропил-2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-3-метил-6-(трифторметил)имидазо[4,5-с]пиридин-4-она**



В 8 мл флакон помещали N-[1-циклопропил-3-(метиламино)-2-оксо-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-карбоксамид; этан (40 мг, 0.07 ммоль, 1.0 экв.), AcOH (2 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 7 дней при 120 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка, XBridge Prep C18 OBD Column, 5 мкм, 19\*150 мм; подвижная фаза, вода (0.05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) и ACN (от 50% вплоть до 81% фазы В в течение 7 мин); детектор, 220 нм. В результате это приводило к получению 19.4 мг (53%) 5-циклопропил-2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-3-метил-6-(трифторметил)имидазо[4,5-с]пиридин-4-она в виде белого твердого вещества.

**Синтез Соединения 111**

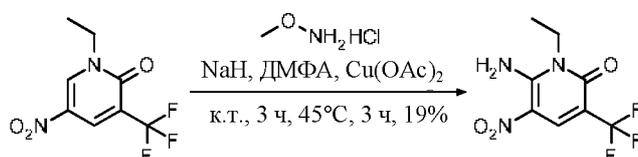
**Синтез 1-этил-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-она**



В 2000 мл 4-х горлую круглодонную колбу добавляли 5-нитро-3-(трифторметил)-1Н-пиридин-2-он (20.8 г, 100 ммоль, 1 экв.), ДМФА (1000 мл), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (98 г, 300 ммоль, 3 экв.) и этилийодид (23.4 г, 150 ммоль, 1.5 экв.).

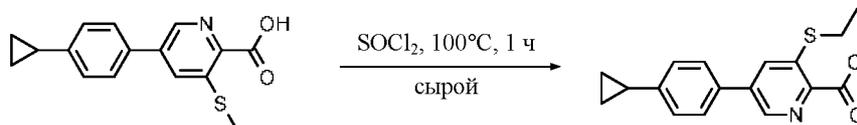
Полученную в результате смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную в результате смесь разбавляли водой (2000 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью ЕА (3x1000 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3x1000 мл) и соляным раствором (1x1000 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, 5 фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью РЕ:ЕА (3:1) с получением 1-этил-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-она (12 г, 50%) в виде желтого твердого вещества.

### 10 Синтез РН-6-амино-1-этил-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-она



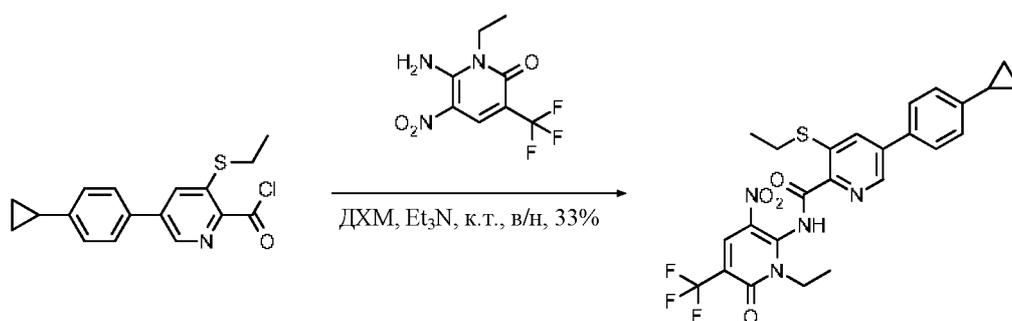
В 50 мл круглодонную колбу добавляли 1-этил-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-он (2 г, 8.5 ммоль, 1 экв.),  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (0.15 г, 0.85 ммоль, 0.1 экв.) и ДМФА (40 мл) при комнатной температуре. К вышеуказанной 15 смеси порциями добавляли  $\text{NaH}$  (2.24 г, 56 ммоль, 6.6 экв., 60%) при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение еще 30 мин при комнатной температуре. К смеси по каплям добавляли раствор  $\text{CH}_3\text{ONH}_2\text{HCl}$  (1.41 г, 16.938 ммоль, 2.0 экв.) в ДМФА (10 мл) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной 20 температуре и в течение 3 ч при 45 °С. Реакционную смесь выливали в 100 мл раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (насыщ.), затем экстрагировали с помощью ЕА (3x100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3x100 мл) и соляным раствором (1x 100 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, 25 фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью РЕ:ЕА (3:1) с получением 6-амино-1-этил-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-она (400 мг, 19%) в виде желтого твердого вещества.

### Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилтио)пиколиноилхлорида



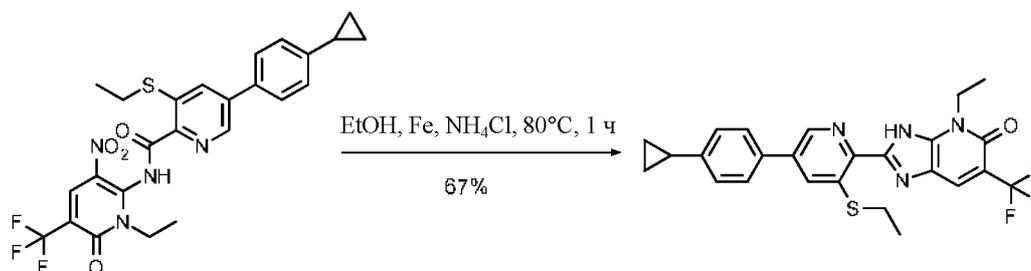
В 40 мл колбу добавляли 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилтио)пиколиновую кислоту (110 мг, 0.4 ммоль, 1.0 экв.) и тионилхлорид (5 мл) при 100 градусах С, и выдерживали в течение 1 ч. Полученную в результате смесь концентрировали при пониженном давлении.

5 **Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-N-(1-этил-3-нитро-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-2-ил)-3-(этилтио)пиколинамида**



В 40 мл продувную азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота добавляли 6-амино-1-этил-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-он (60 мг, 0.24 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (20 мл), триэтиламин (242 мг, 2.4 ммоль, 10 экв.) и 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилтио)пиколиноилхлорид (106 мг, 0.4 ммоль, 1.5 экв.), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). Получали 5-(4-циклопропилфенил)-N-(1-этил-3-нитро-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-2-ил)-3-(этилтио)пиколинамид (38 мг, 33%) в виде светло-желтого твердого вещества.

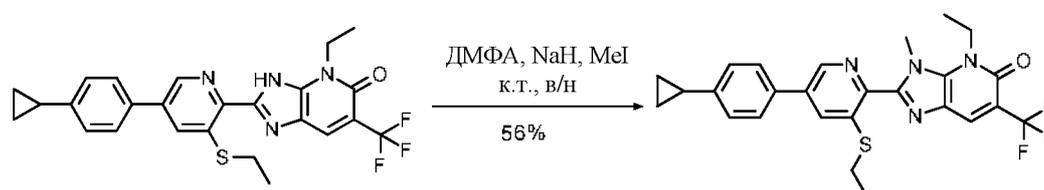
20 **Синтез 2-(5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилтио)пиридин-2-ил)-4-этил-6-(трифторметил)-3,4-дигидро-5H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-она**



В 40 мл герметический сосуд помещали 5-(4-циклопропилфенил)-N-(1-этил-3-нитро-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-2-ил)-3-

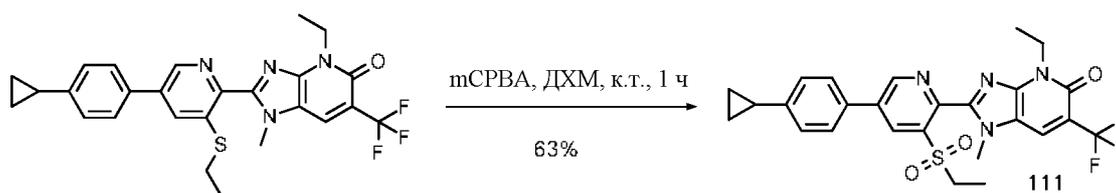
(этилтио)пиколинамид (65 мг, 0.13 ммоль, 1.0 экв.) этиловый спирт (20 мл), железную пыль (36 мг, 0.6 ммоль, 5 экв.),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (68 мг, 1.3 ммоль, 10 экв.), и полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч при 80 градусах С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную в результате смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). Получали 2-(5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилтио)пиридин-2-ил)-4-этил-6-(трифторметил)-3,4-дигидро-5Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-он (27 мг, 67%) в виде светло-желтого твердого вещества.

10 **Синтез 2-(5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилтио)пиридин-2-ил)-4-этил-1-метил-6-(трифторметил)-1,4-дигидро-5Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-она**



В 8 мл герметической сосуд помещали 2-(5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилтио)пиридин-2-ил)-4-этил-6-(трифторметил)-3,4-дигидро-5Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-он (40 мг, 0.09 ммоль, 1.0 экв.), диметилформамид (5 мл), гидрид натрия (39 мг, 0.26 ммоль, 3 экв.), реакционную смесь перемешивали в течение 0.5 ч при комнатной температуре, к смеси добавляли метилиодид (25 мг, 0.17 ммоль, 2 экв.), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию гасили путем добавления  $\text{H}_2\text{O}$  (25 мл). Водный слой экстрагировали с помощью ЕА (3x50 мл). Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате это приводило к получению 16 мг (56%) 2-(5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилтио)пиридин-2-ил)-4-этил-1-метил-6-(трифторметил)-1,4-дигидро-5Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-она в виде светло-желтого твердого вещества.

25 **Синтез 2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-4-этил-1-метил-6-(трифторметил)имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-она**

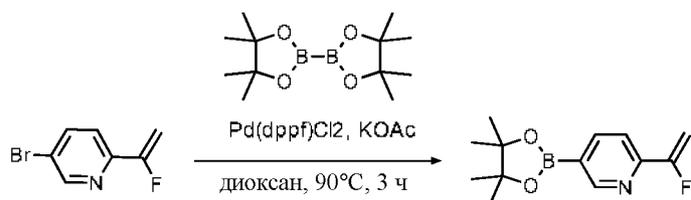


В 40 мл колбу добавляли 2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-4-этил-1-метил-6-(трифторметил)имидазо[4,5-b]пиридин-5-он (16 мг, 0.03 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (5 мл) и m-CPBA (17 мг, 0.1 ммоль, 3 экв.), Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную в результате смесь концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, H<sub>2</sub>O (0.05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) и CH<sub>3</sub>CN: (55% CH<sub>3</sub>CN с увеличением до 85% в течение 9 минут); детектор, УФ 254 нм/220 нм, с получением 2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-4-этил-1-метил-6-(трифторметил)имидазо[4,5-b]пиридин-5-она (11 мг, 63%) в виде светло-желтого твердого вещества.

### Синтез Соединения 176

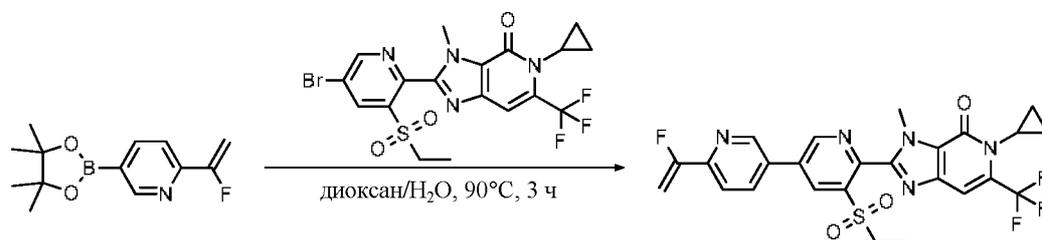
В особенности, следующие соединения формулы (I) могут быть синтезированы с применением специалистом в данной области техники следующей далее схемы получения Соединения 176: 178

#### Синтез 2-(1-фторэтенил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина



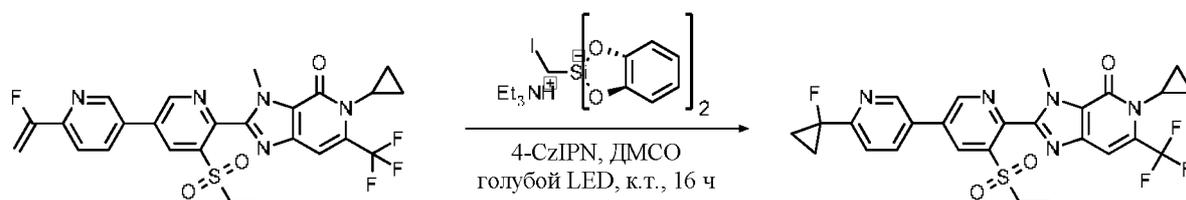
В 40 мл флакон помещали 5-бром-2-(1-фторэтенил)пиридин (20 мг, 0.1 ммоль, 1 экв.), бис(пинаколато)дибор (38 мг, 0.15 ммоль, 1.5 экв.), KOAc (19 мг, 0.2 ммоль, 2 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 мг, 0.01 ммоль, 0.1 экв.) и диоксан (2 мл) при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/EA (4/1) с получением 2-(1-фторэтенил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (105 мг, 85%) в виде не совсем белого твердого вещества.

**Синтез 5-циклопропил-2-[5-(этансульфонил)-6'-(1-фторэтенил)-[3,3'-бипиридин]-6-ил]-3-метил-6-(трифторметил)-3Н,4Н,5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-она**



- 5 В 8 мл флакон помещали 2-(1-фторэтенил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (105 мг, 0.38 ммоль, 1 экв., 90%), 2-[5-бром-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-5-циклопропил-3-метил-6-(трифторметил)имидазо[4,5-с]пиридин-4-он (134 мг, 0.27 ммоль, 0.7 экв.),  $K_2CO_3$  (105 мг, 0.76 ммоль, 2 экв.),  $Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$  (31 мг, 0.04 ммоль, 0.1 экв.), диоксан (9 мл) и  $H_2O$  (1 мл) при комнатной температуре в атмосфере  $N_2$ . Смесь перемешивали в течение 1 ч при  $90^\circ C$ . Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/EA (1/1) с получением 5-циклопропил-2-[5-(этансульфонил)-6'-(1-фторэтенил)-[3,3'-бипиридин]-6-ил]-3-метил-6-(трифторметил)имидазо[4,5-с]пиридин-4-она (90 мг, 39%) в виде не совсем белого твердого вещества.

**Синтез 5-циклопропил-2-[5-(этансульфонил)-6'-(1-фторциклопропил)-[3,3'-бипиридин]-6-ил]-3-метил-6-(трифторметил)-3Н,4Н,5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-она**

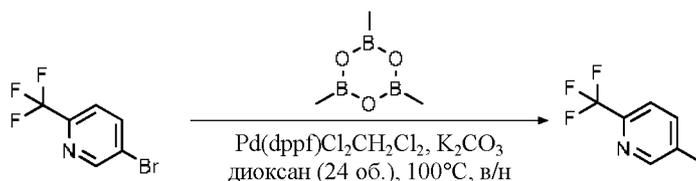


- 20 В 40 мл флакон помещали 2-(йодметил)-2Н-1,3,2-бензодиоксасилол-2-ид; TEAH (88 мг, 0.23 ммоль, 1.5 экв.) и 4-CZIPN (12 мг, 0.02 ммоль, 0.1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере  $N_2$ . К смеси по каплям добавляли раствор 5-циклопропил-2-[5-(этансульфонил)-6'-(1-фторэтенил)-[3,3'-бипиридин]-6-ил]-3-метил-6-(трифторметил)имидазо[4,5-с]пиридин-4-она (85 мг, 0.16 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (8 мл) при комнатной температуре в атмосфере  $N_2$ . Смесь

перемешивали в течение 3 ч при освещении голубым LED и комнатной температуре. Смесь разбавляли EA (50 мл) и промывали водой (2x25 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O в ACN, градиент от 60% до 90% в течение 10 мин; детектор, УФ 254 нм, с получением 5-циклопропил-2-[5-(этансульфонил)-6'-(1-фторциклопропил)-[3,3'-бипиридин]-6-ил]-3-метил-6-(трифторметил)имидазо[4,5-с]пиридин-4-она (9.6 мг, 11%) в виде белого твердого вещества.

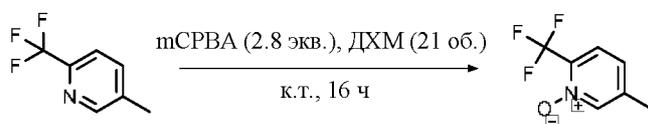
## Синтез Соединения 75 и Соединения 76

### Синтез 2-метил-5-(трифторметил)пиридина



В 1 л продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 2-бром-5-(трифторметил)пиридин (34 г, 150 ммоль, 1.0 экв.). После этого добавляли диоксан (800.00 мл), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.1 г, 7.5 ммоль, 0.05 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (62 г, 450 ммоль, 3.0 экв.), триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (225 г, 1800 ммоль, 12 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 100 градусах С. Полученный в результате раствор разбавляли 1000 мл EA. Полученную в результате смесь промывали 800 мл соляного раствора. Полученную в результате смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/10). В результате это приводило к получению 7.0 г (29 %) 2-метил-5-(трифторметил)пиридина в виде твердого вещества.

### Синтез 5-метил-2-(трифторметил)пиридин-1-ий-1-олата

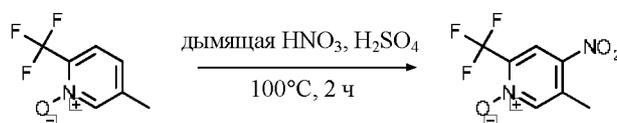


В 250 мл круглодонную колбу помещали 5-метил-2-(трифторметил)пиридин (7.0 г, 44 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (150 мл), m-CPBA (21 г, 122 ммоль, 2.8 экв.).

Полученный в результате раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь промывали 1 x 200 мл водн.

5 раствора  $\text{NaHCO}_3$ . ДХМ смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). В результате это приводило к получению 3.7 г (47 %) 5-метил-2-(трифторметил)пиридин-1-ий-1-олата в виде желтого масла.

#### 10 Синтез 5-метил-4-нитро-2-(трифторметил)пиридин-1-ий-1-олата

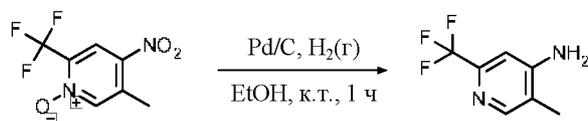


В 250 мл круглодонную колбу помещали 5-метил-2-(трифторметил)пиридин-1-ий-1-олат (3.67 г, 20.7 ммоль, 1.0 экв.),  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (90 мл), дымящую  $\text{HNO}_3$  (30 мл).

15 Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 100 градусах С. Затем реакцию гасили путем добавления 400 мл воды. Значение pH раствора довели до 9 с помощью  $\text{NaOH}$  (4 моль/л). Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 2x500 мл этилацетата, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:1). В

20 результате это приводило к получению 2.3 г (50 %) 5-метил-4-нитро-2-(трифторметил)пиридин-1-ий-1-олата в виде желтого масла.

#### Синтез 5-метил-2-(трифторметил)пиридин-4-амина

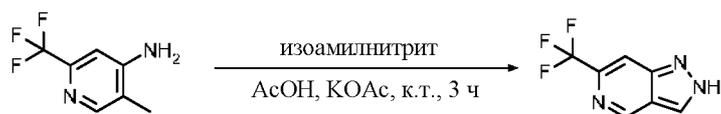


В 250 мл круглодонную колбу помещали 5-метил-4-нитро-2-

25 (трифторметил)пиридин-1-ий-1-олат (2.1 г, 9.5 ммоль, 1.0 экв.),  $\text{EtOH}$  (60 мл),  $\text{Pd/C}$  (2.0 г). Вводили достаточное количество  $\text{H}_2(\text{г})$ . Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Твердые вещества собирали путем фильтрования. Фильтрат концентрировали в вакууме. В результате это приводило к получению 1.6 г (97%) 5-метил-2-

30 (трифторметил)пиридин-4-амина в виде желтого твердого вещества.

### Синтез 6-(трифторметил)-2H-пиразоло[4,3-с]пиридина



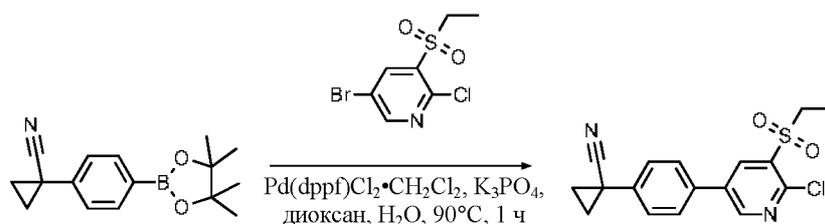
В 250 мл круглодонную колбу помещали 5-метил-2-(трифторметил)пиридин-4-амин (1.6 г, 9.1 ммоль, 1.0 экв.), AcOH (50 мл), KOAc (1.8 г, 2.0 экв.),

5 изоамилнитрит (1.9 мл, 25 ммоль, 2.7 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Остаток растворяли в 50 ЕА. Значение pH раствора доводили до 7 с помощью NaOH (3 моль/л). Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 2x500 мл этилацетата. Полученную в результате смесь промывали 1 x100 мл водн.

10 раствора NaHCO<sub>3</sub>. ЕА смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, 0.05 % NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O в H<sub>2</sub>O и MeCN (20% MeCN с увеличением до 60% в течение 10 мин); детектор, 254 нм. В результате это приводило к

15 получению 0.8 г (48%) 6-(трифторметил)-2H-пиразоло[4,3-с]пиридина в виде желтого твердого вещества.

### Синтез 1-{4-[6-хлор-5-(этансульфонил)пиридин-3-ил]фенил}циклопропан-1-карбонитрила

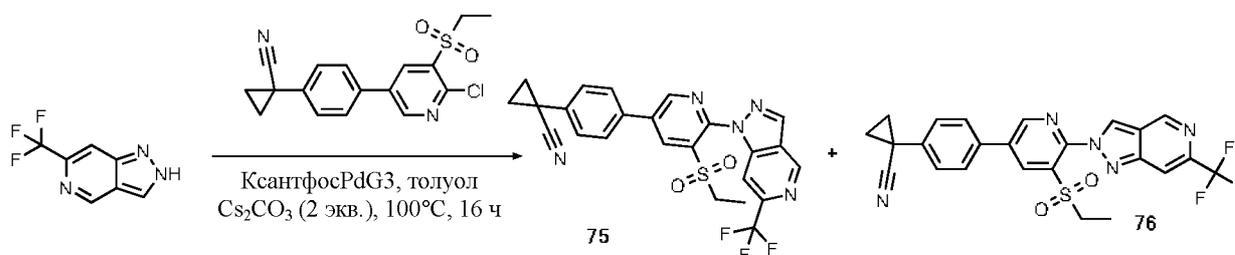


20 К перемешиваемой смеси 5-бром-2-хлор-3-(этансульфонил)пиридина (100 мг, 0.3 ммоль, 1.0 экв.) и 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циклопропан-1-карбонитрила (114 мг, 0.4 ммоль, 1.2 экв.) в диоксане (5 мл, 59 ммоль, 168 экв.) и H<sub>2</sub>O (1 мл, 55 ммоль, 160 экв.) добавляли K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (150 мг, 0.7 ммоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (29 мг, 0.04 ммоль, 0.1 экв.) при

25 комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч при 90 градусах C в атмосфере азота. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (PE/EA 3:1) с получением 1-

{4-[6-хлор-5-(этансульфонил)пиридин-3-ил]фенил}циклопропан-1-карбонитрила (140 мг, 115%) в виде не совсем белого твердого вещества.

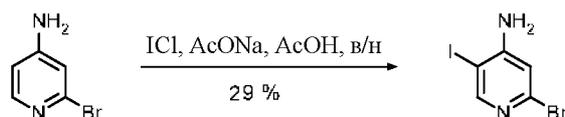
**Синтез 1-[4-[5-(этансульфонил)-6-[6-(трифторметил)пирозоло[4,3-с]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил]фенил]циклопропан-1-карбонитрила и 1-[4-[5-(этансульфонил)-6-[6-(трифторметил)пирозоло[4,3-с]пиридин-1-ил]пиридин-3-ил]фенил]циклопропан-1-карбонитрила**



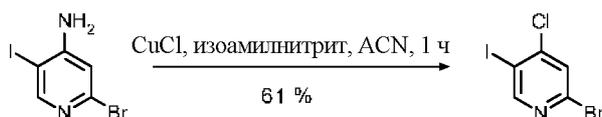
В 8 мл флакон помещали 6-(трифторметил)-2H-пирозоло[4,3-с]пиридин (65 мг, 0.35 ммоль, 3.0 экв.), 1-[4-[6-хлор-5-(этансульфонил)пиридин-3-ил]фенил]циклопропан-1-карбонитрил (40 мг, 0.12 ммоль, 1.0 экв.), ксантфос Pd G3 (11 мг, 0.01 ммоль, 0.1 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (75 мг, 0.2 ммоль, 2.0 экв.), толуол (1.6 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 16 ч при 100 градусах С. Реакционную смесь охлаждали. Полученный в результате раствор разбавляли 5 мл ЕА. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/2). В результате это приводило к получению 7.9 мг (14%) 1-[4-[5-(этансульфонил)-6-[6-(трифторметил)пирозоло[4,3-с]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил]фенил]циклопропан-1-карбонитрила в виде твердого вещества и 1-[4-[5-(этансульфонил)-6-[6-(трифторметил)пирозоло[4,3-с]пиридин-1-ил]пиридин-3-ил]фенил]циклопропан-1-карбонитрила в виде белого твердого вещества.

**Синтез Соединения 27, Соединения 28 и Соединения 29**

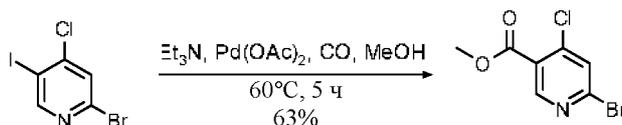
В особенности, следующие соединения формулы (I) могут быть синтезированы с применением специалистом в данной области техники следующей далее схемы получения Соединений 27, 28 и 29: 202, 203, 204

**Синтез 2-бром-5-йодпиридин-4-амина**

В 1 л 3-х горлую продуемую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 2-бромпиридин-4-амин (100 г, 580 ммоль, 1.0 экв.), AcOH (500 мл), AcONa (95 г, 1.2 моль, 2.0 экв.), ICl (94 г, 580 ммоль, 1.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 70 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Полученный в результате раствор разбавляли 500 мл H<sub>2</sub>O. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 2x1 л этилацетата. Органический раствор концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием ЕА/ДХМ/РЕ (1/8/10). В результате это приводило к получению 50 г (29 %) 2-бром-5-йодпиридин-4-амина в виде белого твердого вещества.

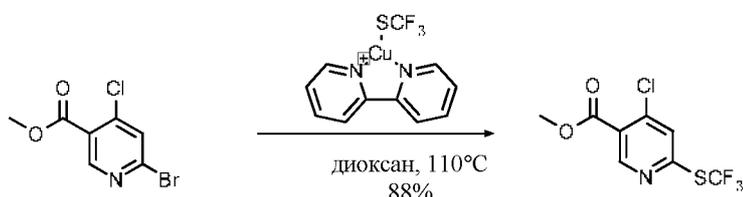
**Синтез 2-бром-4-хлор-5-йодпиридина**

В 1 л продуемую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 2-бром-5-йодпиридин-4-амин (20 г, 67 ммоль, 1.0 экв.), ACN (200 мл), CuCl (10 г, 101 ммоль, 1.51 экв.). После этого по каплям добавляли изоамилнитрит (16 г, 130 ммоль, 2.0 экв.) при перемешивании при 50 градусах С. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 50 градусах С. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/10). В результате это приводило к получению 13 г (61%) 2-бром-4-хлор-5-йодпиридина в виде желтого масла.

**Синтез метил 6-бром-4-хлорпиридин-3-карбоксилата**

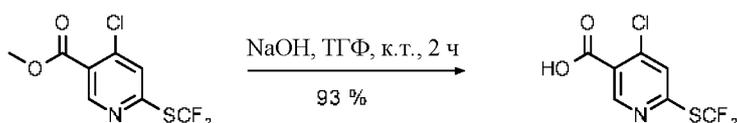
В 250 мл реактор высокого давления бакового типа помещали 2-бром-4-хлор-5-йодпиридин (12.5 г, 39 ммоль, 1.0 экв.), MeOH (200 мл), Et<sub>3</sub>N (11.9 г, 0.12 ммоль, 3.0 экв.), Pd(АсО)<sub>2</sub> (880 мг, 3.9 ммоль, 0.1 экв.). Затем осуществляли продувку с помощью СО при атмосферном давлении. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 5 ч при 60 градусах С. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/20). В результате это приводило к получению 6.9 г (63%) метил 6-бром-4-хлорпиридин-3-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

### 10 Синтез метил 4-хлор-6-[(трифторметил)сульфанил]пиридин-3-карбоксилата



В 500 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали метил 6-бром-4-хлорпиридин-3-карбоксилат (6.9 г, 27.5 ммоль, 1.0 экв.), 7лямбда4,9лямбда4-диаза-8-купратрицикло[7.4.0.0<sup>0</sup>[2,7]]тридека-1(13),2,4,6,9,11-гексаен-8-илий-8-ил(трифторметил)-лямбда3-сульфанид (11.5 г, 50 ммоль, 1.8 экв.), диоксан (200 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 5 ч при 110 градусах С. Твердые вещества отфильтровывали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/10). В результате это приводило к получению 6.6 г (88 %) метил 4-хлор-6-[(трифторметил)сульфанил]пиридин-3-карбоксилата в виде желтого масла.

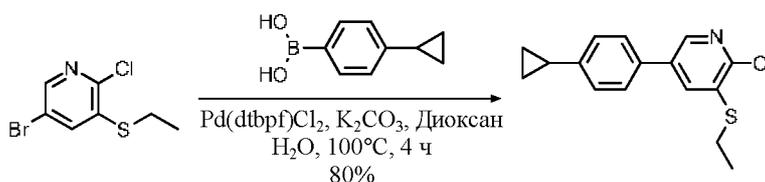
### 25 Синтез 4-хлор-6-[(трифторметил)сульфанил]пиридин-3-карбоновой кислоты



В 250 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали метил 4-хлор-6-[(трифторметил)сульфанил]пиридин-3-карбоксилат (6.9 г, 25.4 ммоль, 1.0 экв.),

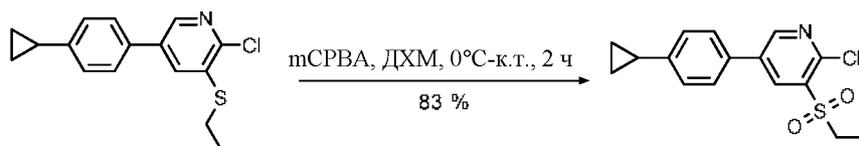
NaOH (2.0 г, 51 ммоль, 2.0 экв.), ТГФ (30 мл), H<sub>2</sub>O (5 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали. Полученный в результате раствор разбавляли 20 мл H<sub>2</sub>O. Значение pH раствора довели до 4 водным раствором HCl (1 моль/л). Твердые вещества собирали путем фильтрования. В результате это приводило к получению 6.1 г (93 %) 4-хлор-6-[(трифторметил)сульфанил]пиридин-3-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества.

### Синтез 2-хлор-5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)пиридина



В 100 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5-бром-2-хлор-3-(этилсульфанил)пиридин (690 мг, 2.7 ммоль, 1.0 экв.), диоксан (25 мл), 4-циклопропилфенилбороновую кислоту (490 мг, 3.0 ммоль, 1.1 экв.), Pd(dtbpf)Cl<sub>2</sub> (224 мг, 0.34 ммоль, 0.13 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (948 мг, 6.9 ммоль, 2.5 экв.), H<sub>2</sub>O (5 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 4 ч при 100 °С на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученный в результате раствор разбавляли 150 мл H<sub>2</sub>O. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x100 мл этилацетата и органические слои объединяли и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/10). В результате это приводило к получению 630 мг (80%) 2-хлор-5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)пиридина в виде желтого масла.

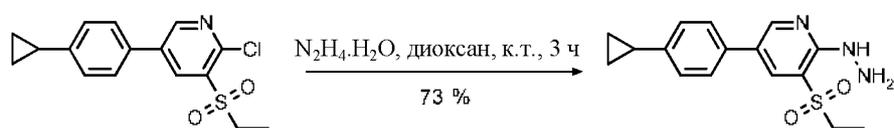
### Синтез 2-хлор-5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридина



В 100 мл круглодонную колбу помещали 2-хлор-5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)пиридин (630 мг, 2.2 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (50 мл). После этого добавляли m-CPBA (1.2 г, 5.9 ммоль, 2.7 экв., 85%) при 0 °С. Полученный в

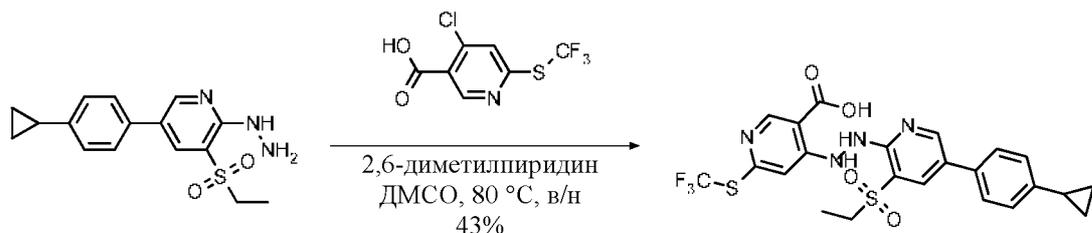
результате раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный в результате раствор разбавляли 150 мл насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Полученный в результате раствор перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x100 мл дихлорметана и органические слои объединяли и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/3). В результате это приводило к получению 580 мг (83%) 2-хлор-5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридина в виде желтого твердого вещества.

10 **Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-гидразинилпиридина**



В 100 мл круглодонную колбу помещали 2-хлор-5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин (580 мг, 1.8 ммоль, 1.0 экв.), диоксан (25 мл),  $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$  (1.4 г, 27 ммоль, 15 экв., 98%). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали. Полученный в результате раствор разбавляли 80 мл насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 6x50 мл дихлорметана и органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате это приводило к получению 420 мг (73%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-гидразинилпиридина в виде желтого твердого вещества.

25 **Синтез 4-[2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]гидразин-1-ил]-6-[(трифторметил)сульфанил]пиридин-3-карбоновой кислоты**



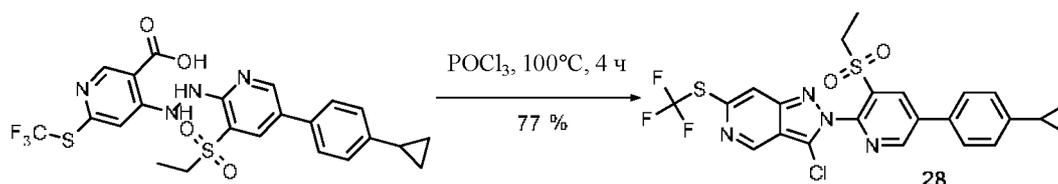
В 40 мл флакон помещали 4-хлор-6-[(трифторметил)сульфанил]пиридин-3-карбовую кислоту (289 мг, 1.1 ммоль, 0.99 экв.), ДМСО (5.00 мл), 2,6-диметилпиридин (180.00 мг, 1.7 ммоль, 1.5 экв.), 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-гидразинилпиридин (360 мг, 1.1 ммоль, 1.00 экв.).

Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 80°C на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры.

Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, С18 силикагель; подвижная фаза,

СН<sub>3</sub>CN/0.05%НСООН=85%; детектор, 254 & 220 нм. В результате это приводило к получению 260 мг (43%) 4-[2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]гидразин-1-ил]-6-[(трифторметил)сульфанил]пиридин-3-карбовой кислоты в виде желтого твердого вещества.

15 **Синтез 2-[3-хлор-6-[(трифторметил)сульфанил]пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил]-5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридина**

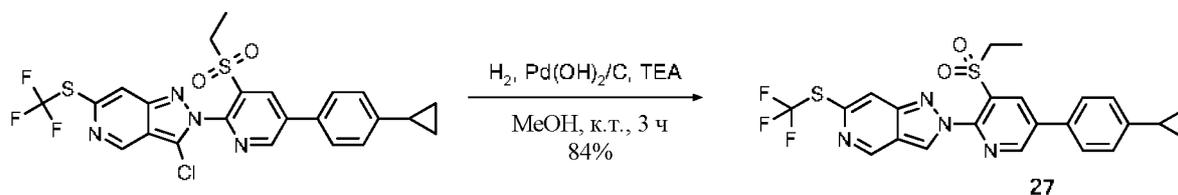


В 50 мл круглодонную колбу помещали 4-[2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]гидразин-1-ил]-6-

20 [(трифторметил)сульфанил]пиридин-3-карбовую кислоту (260 мг, 0.5 ммоль, 1.0 экв.), POCl<sub>3</sub> (4.0 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 4 ч при 100 °С на масляной бане. Полученный в результате раствор разбавляли 50 мл ЕА. Значение рН раствора довели до 8 насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x40 мл этилацетата и органические слои объединяли и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/4). В результате это приводило к получению 200 мг (77%) 2-[3-хлор-6-[(трифторметил)сульфанил]пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил]-5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридина в виде

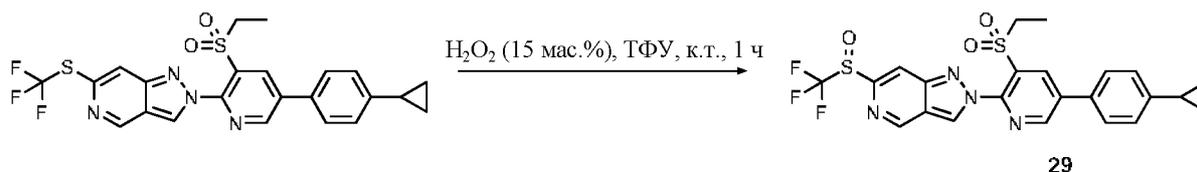
30 желтого твердого вещества.

**Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[6-  
[(трифторметил)сульфанил]пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил]пиридина**



В 250 мл круглодонную колбу помещали 2-[3-хлор-6-  
5 [(трифторметил)сульфанил]пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил]-5-(4-  
циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин (190 мг, 0.35 ммоль, 1.0 экв.),  
MeOH (150 мл), TEA (36 мг, 0.35 ммоль, 1.0 экв.), Pd(OH)<sub>2</sub>/C (190 мг, 1.35  
ммоль, 3.8 экв.). Колбу вакуумировали и три раза продували азотом с  
10 последующей продувкой водородом. Смесь перемешивали в течение 3 ч при  
комнатной температуре в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества  
отфильтровывали. Фильтрат концентрировали. Остаток наносили на колонку с  
силикагелем с использованием ТГФ/РЕ (1/4). В результате это приводило к  
15 получению 150 мг (84%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[6-  
[(трифторметил)сульфанил]пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил]пиридина в виде  
желтого твердого вещества.

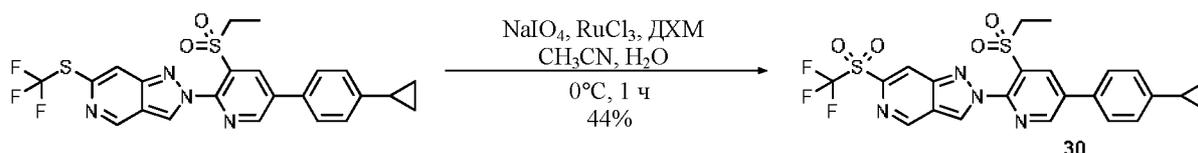
**Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[6-  
трифторметансульфинилпиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил]пиридина**



В 8 мл флакон помещали 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[6-  
20 [(трифторметил)сульфанил]пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил]пиридин (70 мг, 0.14  
ммоль, 1.0 экв.), ТФУ (2 мл). После этого по каплям добавляли H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.4 мл,  
33%) при перемешивании при комнатной температуре. Полученный в результате  
раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакцию  
гасили путем добавления 50 мл насыщенного водного раствора Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>.  
25 Полученный в результате раствор перемешивали в течение 15 мин при  
комнатной температуре. Значение рН раствора довели до 8 с помощью  
NaHCO<sub>3</sub>. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x30 мл

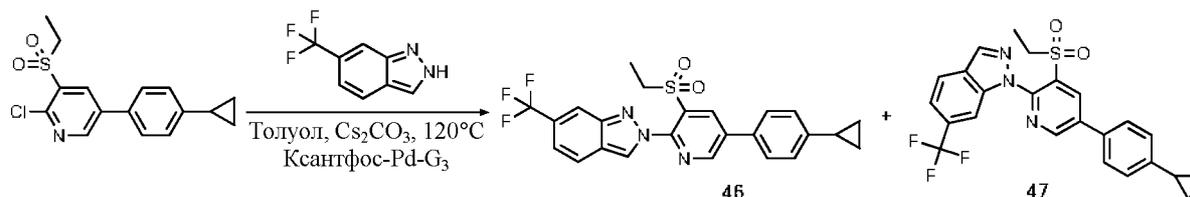
этилацетата и органические слои объединяли и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, CH<sub>3</sub>CN/0.05%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> =65%; детектор, 254&220 нм. В результате это приводило к получению 7.6 мг (11%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[6-трифторметансульфинилпиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил]пиридина в виде светло-желтого твердого вещества.

### Синтез Соединения 30



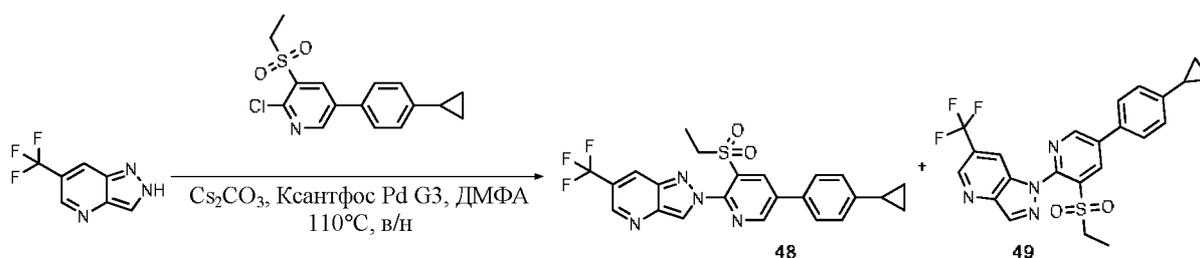
В 50 мл круглодонную колбу помещали 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[6-[(трифторметил)сульфинил]пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил]пиридин (50 мг, 0.1 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (0.5 мл), CH<sub>3</sub>CN (0.5 мл), H<sub>2</sub>O (1.0 мл), RuCl<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (2.2 мг, 0.01 ммоль, 0.1 экв.). После этого добавляли NaIO<sub>4</sub> (106 мг, 0.5 ммоль, 5.0 экв.) при 0 °С. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 0 °С на ледяной/соляной бане. Полученный в результате раствор разбавляли 30 мл H<sub>2</sub>O. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 4x20 мл дихлорметана и органические слои объединяли и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, CH<sub>3</sub>CN/0.05%NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O=70%; детектор, 254&220 нм. В результате это приводило к получению 24 мг (44%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[6-трифторметансульфонилпиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил]пиридина в виде светло-желтого твердого вещества.

### Синтез Соединения 46 и Соединения 47

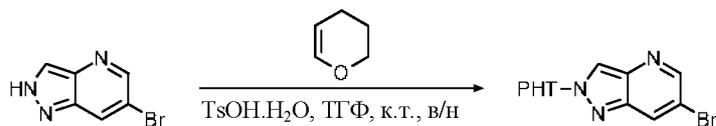


В 8 мл продутый азотом флакон с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 2-хлор-5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин (100 мг, 0.3 ммоль, 1.0 экв.), 6-(трифторметил)-2Н-индазол (174 мг, 0.9 ммоль, 3.0 экв.), толуол (2 мл), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (202 мг, 0.6 ммоль, 2.0 экв.), Ксантфос-Pd-G<sub>3</sub> (30 мг, 0.03 ммоль, 0.1 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 120 градусах С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). В результате это приводило к получению 14 мг 2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-6-(трифторметил)индазола в виде не совсем белого твердого вещества.

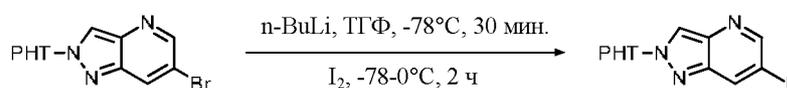
### Синтез Соединения 48 и Соединения 49



К перемешиваемому раствору/смеси 6-(трифторметил)-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (72 мг, 0.4 ммоль, 1.0 экв.) и 2-хлор-5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридина (124 мг, 0.4 ммоль, 1 экв.) в толуоле добавляли ксантфос Pd G<sub>3</sub> (36 мг, 0.04 ммоль, 0.1 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (250 мг, 0.8 ммоль, 2 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 3 ч при 100 градусах С в атмосфере азота. Полученную в результате смесь концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Column, 5 мкм, 19\*150 мм; подвижная фаза, вода (0.05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) и ACN (от 40% вплоть до 90% фазы В в течение 7 мин) с получением 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[6-(трифторметил)пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил]пиридина (13 мг, 7%) в виде белого твердого вещества.

**Синтез Соединения 191****Синтез 6-бром-2-(оксан-2-ил)-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридина**

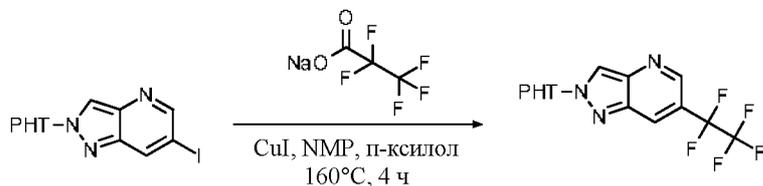
К перемешиваемой смеси 6-бром-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (5 г, 25 ммоль, 1 экв.) и дигидропирана (4.3 г, 50 ммоль, 2 экв.) в ТГФ (50 мл) добавляли TsOH·H<sub>2</sub>O (0.96 г, 5 ммоль, 0.2 экв.) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную в результате смесь гасили водой (100 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2x100 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2x10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/EA (2:1) с получением 6-бром-2-(оксан-2-ил)пиразоло[4,3-*b*]пиридина (5.8 г, 81%) в виде не совсем белого твердого вещества.

**Синтез 6-йод-2-(оксан-2-ил)-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридина**

К перемешиваемой смеси 6-бром-2-(оксан-2-ил)пиразоло[4,3-*b*]пиридина (2 г, 7.1 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (30 мл, 370 ммоль, 52 экв.) по каплям добавляли *n*-BuLi (3.7 мл, 9.2 ммоль, 1.3 экв.) при -78°C в атмосфере азота. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C в атмосфере азота. К вышеуказанной смеси добавляли I<sub>2</sub> (2.3 г, 9.2 ммоль, 1.3 экв.) в ТГФ (10 мл) в течение 5 мин при -78°C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч при 0°C. Реакцию гасили насыщ. раствором NH<sub>4</sub>Cl (водн.) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2x100 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2x10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью

РЕ/ЕА (2:1) с получением 6-йод-2-(оксан-2-ил)пиразоло[4,3-*b*]пиридина (700 мг, 30%) в виде желтого масла.

**Синтез 2-(оксан-2-ил)-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридина**

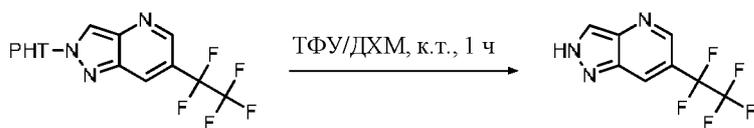


5

К перемешиваемой смеси 6-йод-2-(оксан-2-ил)пиразоло[4,3-*b*]пиридина (500 мг, 1.5 ммоль, 1 экв.) и 2,2,3,3,3-пентафторпропаноата натрия (1.4 г, 7.6 ммоль, 5 экв.) в NMP (5 мл) и ксилоле (5 мл) добавляли CuI (434 мг, 2.3 ммоль, 1.5 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 4 ч при 160°C в атмосфере азота. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Полученную в результате смесь разбавляли водой (50 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2x50 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2x10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью РЕ/ЕА (3:1) с получением 2-(оксан-2-ил)-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиразоло[4,3-*b*]пиридина (290 мг, 59%) в виде не совсем белого твердого вещества.

20

**Синтез 6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридина**

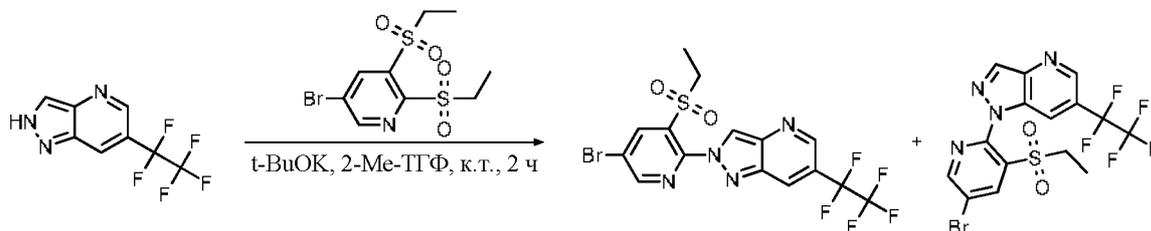


25

Смесь 2-(оксан-2-ил)-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиразоло[4,3-*b*]пиридина (240 мг, 0.75 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (6 мл) и ТФУ (2 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде (0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), градиент от 20% до 80% в течение 15 мин; детектор, УФ 254 нм. В результате это приводило к получению 6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-

2H-пиразоло[4,3-b]пиридина (110 мг, 62%) в виде не совсем белого твердого вещества.

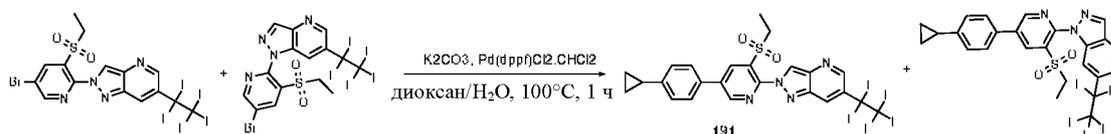
**Синтез 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]пиридина**



5

К перемешиваемой смеси 6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-2H-пиразоло[4,3-b]пиридина (100 мг, 0.4 ммоль, 1 экв.) и 5-бром-2,3-бис(этансульфонил)пиридина (159 мг, 0.5 ммоль, 1.1 экв.) в 2-метилтетрагидрофуране (5 мл) добавляли t-BuOK (62 мг, 0.5 ммоль, 1.3 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасили водой при комнатной температуре. Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2x20 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2x5 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (PE/EA 1:1) с получением смеси 2-(5-бром-3-(этилсульфонил)пиридин-2-ил)-6-(перфторэтил)-2H-пиразоло[4,3-b]пиридина и 1-(5-бром-3-(этилсульфонил)пиридин-2-ил)-6-(перфторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (120 мг) в виде светло-желтого масла.

**Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]пиридина**



К перемешиваемой смеси 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиразоло[4,3-b]пиридин-2-ил]пиридина (120 мг, 0.25 ммоль, 1 экв.) и 4-циклопропилфенилбороновой кислоты (60 мг, 0.37 ммоль, 1.5 экв.) в диоксане (2 мл) и H<sub>2</sub>O (0.5 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (102 мг, 0.74 ммоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мг, 0.03 ммоль, 0.1 экв.) при комнатной температуре в

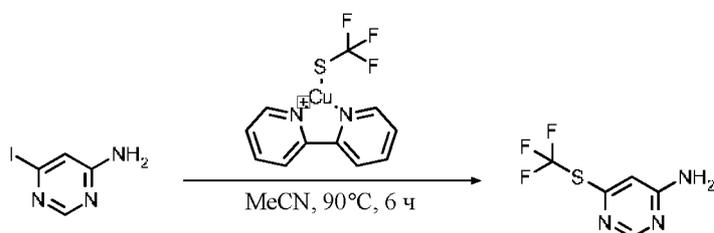
25

атмосфере азота. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч при 100°C в атмосфере азота. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии при  
 5 следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде (0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), градиент от 20% до 90% в течение 10 мин; детектор, УФ 254 нм. В результате это приводило к получению 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиразоло[4,3-b]пиридин-2-ил]пиридина [0] (39 мг, 30%) в виде не совсем белого твердого вещества и 5-(4-  
 10 циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]пиридина [0A] (47 мг, 36%) в виде не совсем белого твердого вещества.

### Синтез Соединения 33

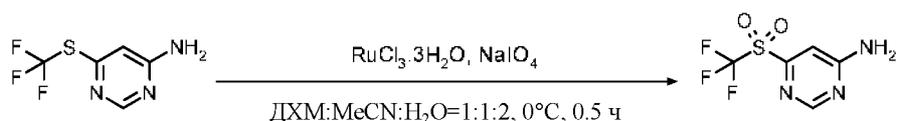
15 В особенности, следующие соединения формулы (I) могут быть синтезированы с применением специалистом в данной области техники следующей далее схемы получения Соединения 33: 31

#### Синтез 6-[(трифторметил)сульфанил]пиримидин-4-амина



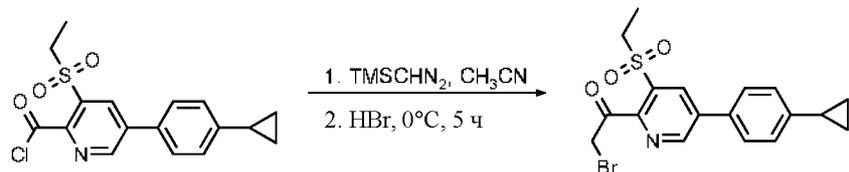
20 В 250 мл круглодонную колбу добавляли 6-йодпиримидин-4-амин (5 г, 23 ммоль, 1.0 экв.), 8-[(трифторметил)сульфанил]-7лямбда4,9лямбда4-диаза-8-купратрицикло[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]тридека-1(13),2,4,6,9,11-гексаен-8-илид (22 г, 68 ммоль, 3 экв.) и MeCN (100 мл). Конечную реакционную смесь облучали микроволновым излучением в течение 6 ч при 90 градусах С. Полученную в  
 25 результате смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/EA (1:1) с получением 6-[(трифторметил)сульфанил]пиримидин-4-амина (1.7 г, 39 %) в виде не совсем белого твердого вещества.

### Синтез 6-трифторметансульфонилпиримидин-4-амина



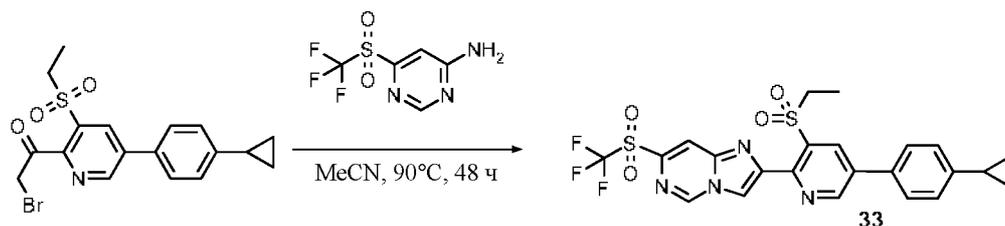
В 250 мл круглодонную колбу к перемешиваемому раствору/смеси 6-  
 [(трифторметил)сульфанил]пиримидин-4-амина (500 мг, 2.6 ммоль, 1.0 экв.) и  
 5 MeCN (40 мл) в ДХМ (40 мл) и H<sub>2</sub>O (80 мл) по каплям/порциями добавляли  
 RuCl<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (115 мг, 0.5 ммоль, 0.2 экв.) и NaIO<sub>4</sub> (2.7 г, 13 ммоль, 5 экв.) при 0  
 градусах С в течение 0.5 ч. Полученную в результате смесь экстрагировали с  
 помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x100 мл). Объединенные органические слои промывали и  
 сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат концентрировали  
 10 при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на  
 колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/EA (1:1) с получением 6-  
 трифторметансульфонилпиримидин-4-амина (300 мг, 52 %) в виде белого  
 твердого вещества.

### Синтез 2-бром-1-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин- 15 2-ил]этанона



В 250 мл 3-х горлую круглодонную колбу помещали 5-(4-циклопропилфенил)-3-  
 (этансульфонил)пиридин-2-карбонилхлорид (1.3 г, 3.7 ммоль, 1.0 экв.), CH<sub>3</sub>CN  
 (52 мл), TMSCHN<sub>2</sub> (7.8 мл, 4 экв.), HBr (1.8 г, 22 ммоль, 6.0 экв.). Полученный в  
 20 результате раствор перемешивали в течение 5 ч при 0 градусах С. Значение pH  
 раствора довели до 8 с помощью NaHCO<sub>3</sub> (1 моль/л). Полученный в  
 результате раствор экстрагировали с помощью 2x200 мл этилацетата и  
 концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием  
 смеси этилацетат/петролейный эфир (1:4). В результате это приводило к  
 25 получению 780 мг (51 %) 2-бром-1-[5-(4-циклопропилфенил)-3-  
 (этансульфонил)пиридин-2-ил]этанона в виде желтого твердого вещества.

**Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-{7-трифторметансульфонилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-ил}пиридина**



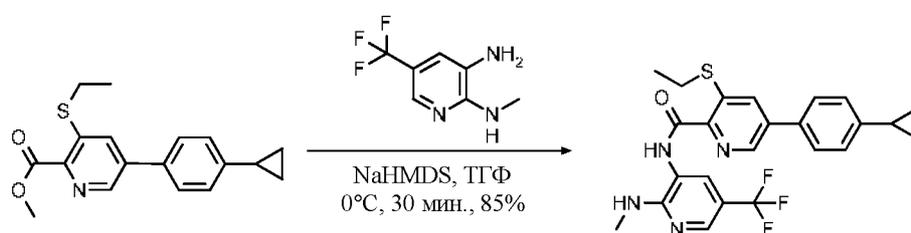
В 8 мл флакон добавляли 2-бром-1-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]этанон (50 мг, 0.1 ммоль, 1.0 экв.), 6-трифторметансульфонилпиримидин-4-амин (28 мг, 0.1 ммоль, 1 экв.) и MeCN (2 мл) и выдерживали при 90 градусах С в течение 48 ч. Полученную в результате смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в 0.05 % FA в воде, градиент от 25 % до 65 % в течение 24 мин; детектор, УФ 254 нм. Остаток очищали с получением 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-{7-трифторметансульфонилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-ил}пиридина (22 мг, 33 %) в виде светло-желтого твердого вещества.

15

**Синтез Соединения 41**

В особенности, следующие соединения формулы (I) могут быть синтезированы с применением специалистом в данной области техники следующей далее схемы получения Соединения 41: 39

**Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-N-[2-(метиламино)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]пиридин-2-карбоксамида**

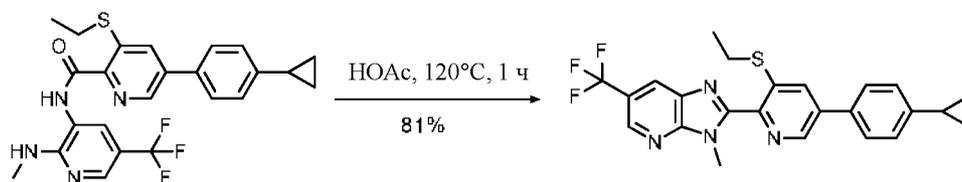


В 40 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали метил 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилат (100 мг, 0.32 ммоль, 1.0 экв.), N2-метил-5-(трифторметил)пиридин-2,3-диамин (67 мг, 0.35 ммоль, 1.1 экв.), ТГФ (10 мл).

25

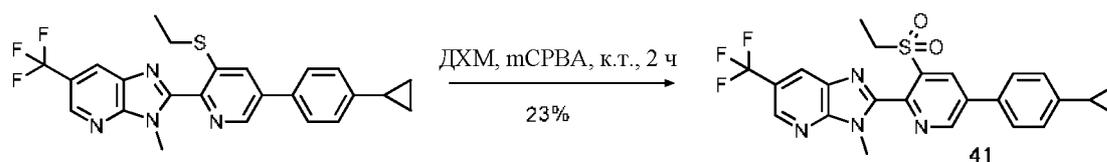
После этого по каплям добавляли NaHMDS (0.32 мл, 0.64 ммоль, 2.0 экв.) при перемешивании при 0 градусах С в течение 5 мин. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 30 мин при 0 градусах С. Затем реакцию гасили путем добавления 10 мл смеси вода/лед. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x20 мл этилацетата и органические слои объединяли. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате это приводило к получению 128 мг (85%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-N-[2-(метиламино)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]пиридин-2-карбоксамида в виде коричневого твердого вещества.

**Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-2-[3-метил-6-(трифторметил)имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил]пиридина**



В 40 мл продуемую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-N-[2-(метиламино)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]пиридин-2-карбоксамида (128 мг, 0.271 ммоль, 1.0 экв.), уксусную кислоту (10 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 120 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). В результате это приводило к получению 100 мг (81%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-2-[3-метил-6-(трифторметил)имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил]пиридина в виде коричневого твердого вещества.

**Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[3-метил-6-(трифторметил)имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил]пиридина**



В 40 мл продуемую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-2-[3-

метил-6-(трифторметил)имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил]пиридин (100 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (10 мл), m-CPBA (95 мг, 0.55 ммоль, 2.5 экв.).

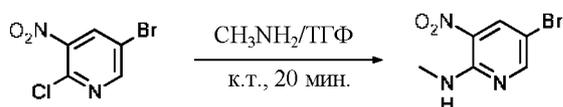
Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток

5 наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). В результате это приводило к получению 25 мг (24%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[3-метил-6-(трифторметил)имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил]пиридина в виде не совсем белого твердого вещества.

10

## Синтез Соединения 205

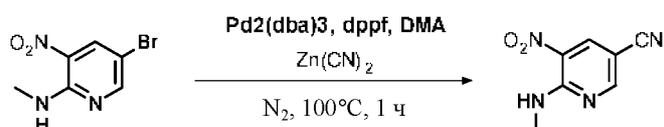
### Синтез 5-бром-N-метил-3-нитропиридин-2-амина



15 В 1 л 4-х горлую круглодонную колбу добавляли 5-бром-2-хлор-3-нитропиридин (30 г, 126 ммоль, 1 экв.), ТГФ (150 мл) и метанамин (177 мл, 354 ммоль, 2.8 экв.) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали при пониженном давлении. В результате это приводило к получению 5-бром-N-метил-3-нитропиридин-2-амина (31 г, 99%) в виде желтого

20 твердого вещества.

### Синтез 6-(метиламино)-5-нитропиридин-3-карбонитрила

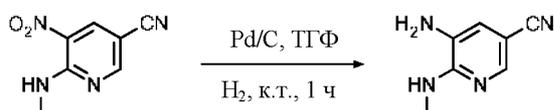


25 В 250 мл 3-х горлую круглодонную колбу добавляли 5-бром-N-метил-3-нитропиридин-2-амин (5 г, 22 ммоль, 1 экв.), DMA (100 мл), Zn(CN)<sub>2</sub> (5.1 г, 43 ммоль, 2 экв.), Dppf (3.6 г, 6.5 ммоль, 0.3 экв.) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2.9 г, 3.2 ммоль, 0.15 экв.) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч при 100°C в атмосфере азота. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Полученную в результате смесь разбавляли водой (100 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 100

30 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (3x100

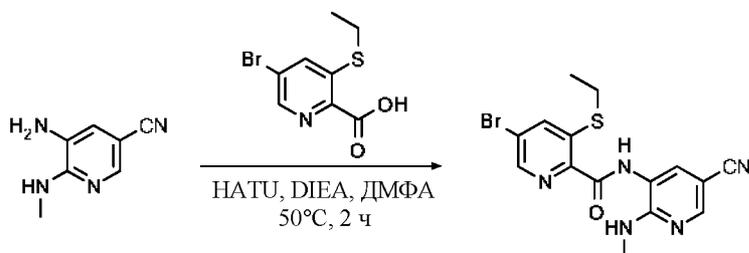
мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/EA (3:1) с получением 6-(метиламино)-5-нитропиридин-3-карбонитрила (2.6 г, 66%) в виде желтого твердого вещества.

### Синтез 5-амино-6-(метиламино)пиридин-3-карбонитрила



В 100 мл круглодонную колбу добавляли 6-(метиламино)-5-нитропиридин-3-карбонитрил (2.6 г, 15 ммоль, 1 экв.), ТГФ (53 мл) и палладий (2.6 г, 9.8 ммоль, 0.7 экв., 40%) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Полученную в результате смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали ТГФ (3x50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. В результате это приводило к получению 5-амино-6-(метиламино)пиридин-3-карбонитрила (2.4 г, 74%) в виде черного твердого вещества.

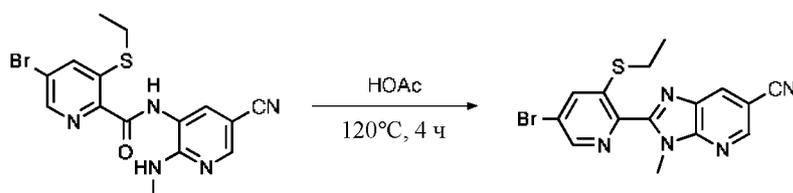
### Синтез 5-бром-N-[5-циано-2-(метиламино)пиридин-3-ил]-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксамида



В 100 мл 3-х горлую круглодонную колбу добавляли 5-амино-6-(метиламино)пиридин-3-карбонитрил (2.4 г, 16 ммоль, 1 экв.), ДМФА (72 мл), 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоновую кислоту (6.4 г, 24 ммоль, 1.5 экв.), DIEA (6.3 г, 49 ммоль, 3 экв.) и HATU (12 г, 32 ммоль, 2 экв.) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 ч при 50°C. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Полученную в результате смесь разбавляли водой (100 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (3x100 мл), сушили над

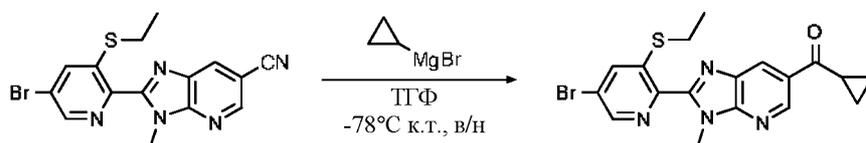
безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. В результате это приводило к получению 5-бром-N-[5-циано-2-(метиламино)пиридин-3-ил]-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксамид (5 г, 69%) в виде черного твердого вещества.

5 **Синтез 2-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-3-метилимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбонитрила**



В 250 мл 3-х горлую круглодонную колбу добавляли 5-бром-N-[5-циано-2-(метиламино)пиридин-3-ил]-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксамид (5 г, 12 ммоль, 1 экв.) и HOAc (100 мл) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 4 ч при 120°C. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Полученную в результате смесь разбавляли водой (100 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (3x100 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/EA (3:1) с получением 2-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-3-метилимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбонитрила (1.9 г, 39%) в виде желтого твердого вещества.

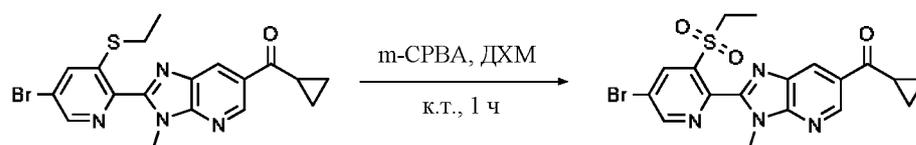
15 **Синтез 5-бром-2-{6-циклопропанкарбонил-3-метилимидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}-3-(этилсульфанил)пиридина**



В 100 мл круглодонную колбу добавляли 2-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-3-метилимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбонитрил (1 г, 2.7 ммоль, 1 экв.), ТГФ (20 мл) и бром(циклопропил)магний (11 мл, 11 ммоль, 4 экв.) при -78°C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 5 ч при -78°C~к.т. Реакцию гасили путем добавления насыщ. раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.) (30 мл) при

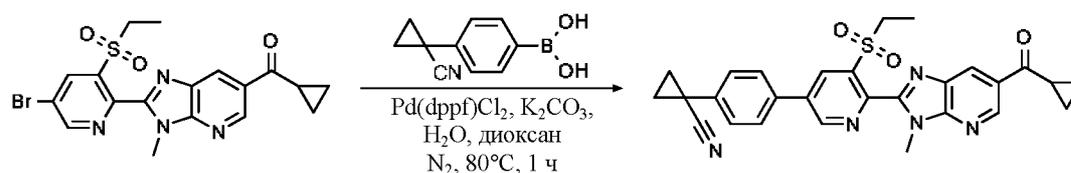
комнатной температуре. Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x30 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (3x30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/EA (5:1) с получением 5-бром-2-{6-циклопропанкарбонил-3-метилимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил}-3-(этилсульфанил)пиридина (314 мг, 27%) в виде желтого твердого вещества.

10 **Синтез 5-бром-2-{6-циклопропанкарбонил-3-метилимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил}-3-(этансульфонил)пиридина**



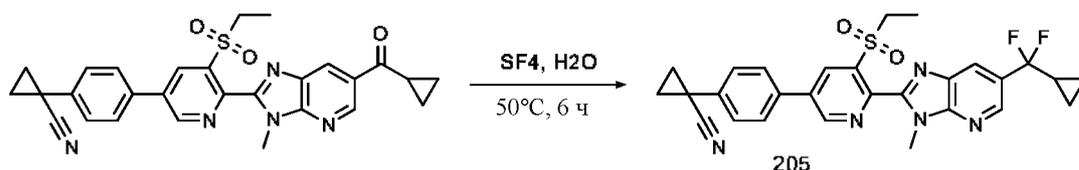
В 100 мл круглодонную колбу добавляли 5-бром-2-{6-циклопропанкарбонил-3-метилимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил}-3-(этилсульфанил)пиридин (263 мг, 0.630 ммоль, 1 экв.), ДХМ (8 мл) и *m*-CPBA (217 мг, 1.3 ммоль, 2 экв.) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь разбавляли ДХМ (20 мл). Полученную в результате смесь промывали насыщ. раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (водн.) (2x20 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (3x20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/EA (1:1) с получением 5-бром-2-{6-циклопропанкарбонил-3-метилимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил}-3-(этансульфонил)пиридина (230 мг, 77%) в виде желтого твердого вещества.

25 **Синтез 1-[4-(6-{6-циклопропанкарбонил-3-метилимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил}-5-(этансульфонил)пиридин-3-ил)фенил]циклопропан-1-карбонитрила**



В 40 мл флакон добавляли 5-бром-2-{6-циклопропанкарбонил-3-метилимидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}-3-(этансульфонил)пиридин (120 мг, 0.3 ммоль, 1 экв.), H<sub>2</sub>O (1.2 мл), диоксан (6 мл), 4-(1-цианоциклопропил)фенилбороновую кислоту (75 мг, 0.4 ммоль, 1.5 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (22 мг, 0.03 ммоль, 0.1 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (111 мг, 0.8 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч при 80°C в атмосфере азота. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Полученную в результате смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде (0.05% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O), градиент от 40% до 100% в течение 10 мин; детектор, УФ 254 нм. В результате это приводило к получению 1-[4-(6-{6-циклопропанкарбонил-3-метилимидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}-5-(этансульфонил)пиридин-3-ил)фенил]циклопропан-1-карбонитрила (114 мг, 83%) в виде белого твердого вещества.

**Синтез 1-(4-{6-[6-(циклопропилдифторметил)-3-метилимидазо[4,5-b]пиридин-2-ил]-5-(этансульфонил)пиридин-3-ил}фенил)циклопропан-1-карбонитрила**

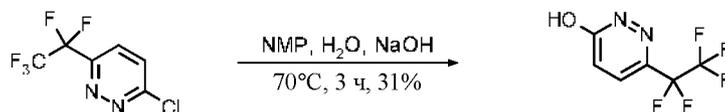


В 50 мл реактор высокого давления бакового типа добавляли 1-[4-(6-{6-циклопропанкарбонил-3-метилимидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}-5-(этансульфонил)пиридин-3-ил)фенил]циклопропан-1-карбонитрил (100 мг, 0.2 ммоль, 1 экв.), тетрафтор-лямбда4-сульфан (40 г, 370 ммоль, 1894 экв.) и H<sub>2</sub>O (0.3 мл) при -78°C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 6 ч при 50°C. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Полученную в результате смесь охлаждали до к.т. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде (0.05% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O), градиент от 30% до 100% в течение 10 мин; детектор, УФ 254 нм. В результате это приводило к получению 1-(4-{6-[6-(циклопропилдифторметил)-3-метилимидазо[4,5-

b]пиридин-2-ил]-5-(этансульфонил)пиридин-3-ил}фенил)циклопропан-1-карбонитрила (17 мг, 16%) в виде желтого твердого вещества.

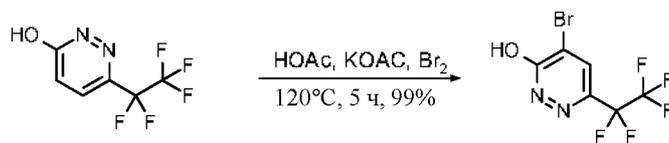
### Синтез Соединения 37

#### 5 Синтез 6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазин-3-ола



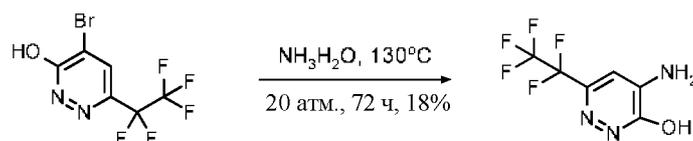
В 1 л продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 3-хлор-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазин (10 г, 43 ммоль, 1.0 экв.), NMP (200 мл), H<sub>2</sub>O (100 мл), NaOH (17 г, 430 ммоль, 10 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при 70 градусах С. Затем реакцию гасили путем добавления 26 мл HOAc. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x500 мл этилацетата и органические слои объединяли. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:8). В результате это приводило к получению 2.9 г (31%) 6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазин-3-ола в виде не совсем белого твердого вещества.

#### Синтез 4-бром-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазин-3-ола



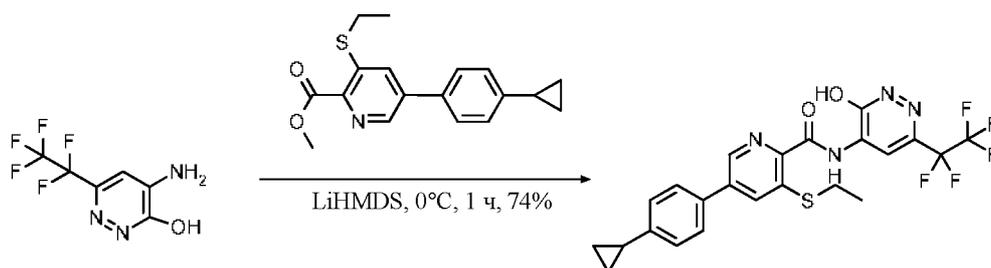
20 В 250 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазин-3-ол (2.85 г, 13 ммоль, 1.0 экв.), HOAc (60 мл), KOAc (13 г, 133 ммоль, 10 экв.), Br<sub>2</sub> (21 г, 133 ммоль, 10 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 5 ч при 120 градусах С на масляной бане. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). В результате это приводило к получению 3.85 г (99%) 4-бром-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазин-3-ола в виде белого твердого вещества.

### Синтез 4-амино-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазин-3-ола



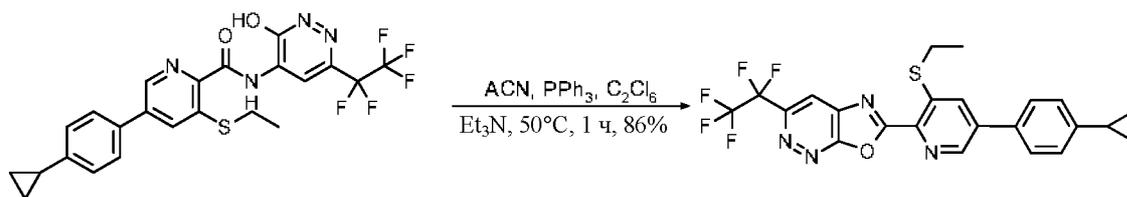
В 500 мл продутый азотом герметический сосуд с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 4-бром-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазин-3-ол (2.5 г, 8.5 ммоль, 1.0 экв.),  $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$  (300 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 72 ч при 130 градусах С на масляной бане. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x100 мл этилацетата и органические слои объединяли. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате это приводило к получению 350 мг (18%) 4-амино-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазин-3-ола в виде светло-желтого твердого вещества.

### Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-N-[3-гидрокси-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазин-4-ил]пиридин-2-карбоксамид



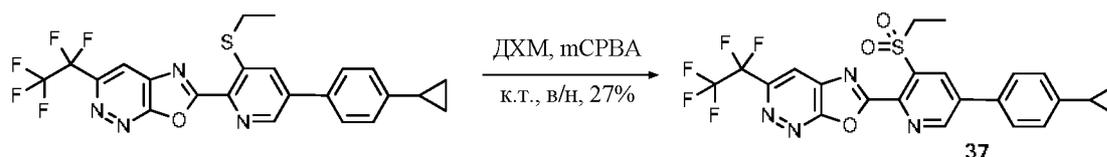
В 20 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали метил 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилат (100 мг, 0.32 ммоль, 1.0 экв.), 4-амино-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазин-3-ол (80 мг, 0.35 ммоль, 1.10 экв.),  $\text{LiHMDS}$  (10 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 0 градусах С. Затем реакцию гасили путем добавления 20 мл смеси вода/лед. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x20 мл этилацетата и органические слои объединяли. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате это приводило к получению 120 мг (74%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-N-[3-гидрокси-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазин-4-ил]пиридин-2-карбоксамид в виде серого твердого вещества.

**Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-2-[3-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-[1,3]оксазоло[5,4-с]пиридазин-6-ил]пиридина**



В 40 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали ACN (20 мл), PPh<sub>3</sub> (616 мг, 2.4 ммоль, 10 экв.). После этого добавляли (CCl<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (550 мг, 2.4 ммоль, 10 экв.) при к.т. в течение 15 мин. К смеси добавляли Et<sub>3</sub>N (357 мг, 3.5 ммоль, 15 экв.) при к.т. в течение 15 мин. К смеси добавляли 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-N-[3-гидрокси-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридазин-4-ил]пиридин-2-карбоксамид (120.00 мг, 0.235 ммоль, 1.00 экв.) при к.т. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 50 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. В результате это приводило к получению 100 мг (86%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-2-[3-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-[1,3]оксазоло[5,4-с]пиридазин-6-ил]пиридина в виде коричневого твердого вещества.

**Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[3-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-[1,3]оксазоло[5,4-с]пиридазин-6-ил]пиридина**

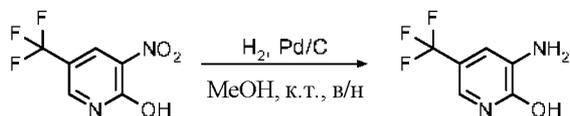


В 10 мл продутый азотом флакон с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-2-[3-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-[1,3]оксазоло[5,4-с]пиридазин-6-ил]пиридин (30 мг, 0.06 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (5.00 мл), мСРВА (26 мг, 0.15 ммоль, 2.5 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (CombiFlash-2): колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, ACN:H<sub>2</sub>O=45% с увеличением до ACN:H<sub>2</sub>O=55% в течение 10 мин; детектор, 254 нм. В результате это приводило к получению 9 мг (27%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[3-

(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-[1,3]оксазоло[5,4-с]пиридазин-6-ил]пиридина в виде светло-желтого твердого вещества.

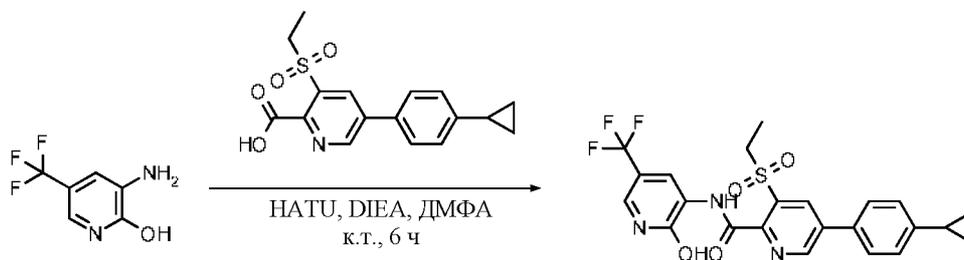
### Синтез Соединения 40

#### 5 Синтез 3-амино-5-(трифторметил)пиридин-2-ола



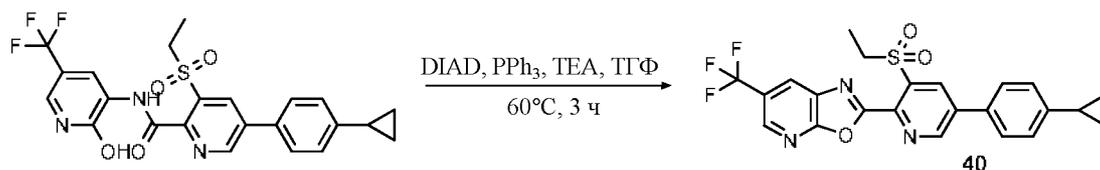
В 250 мл 3-х горлую круглодонную колбу помещали 3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-ол (5.0 г, 24 ммоль, 1.0 экв.), MeOH (50 мл), Pd/C (1.5 г, 14 ммоль, 0.6 экв.). В вышеуказанную смесь при комнатной температуре вводили H<sub>2</sub> (г). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 10 ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали. В результате это приводило к получению 4.2 г (98%) 3-амино-5-(трифторметил)пиридин-2-ола в виде желтого твердого вещества.

#### 15 Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-N-[2-гидрокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид



В 8 мл флакон помещали 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-карбоновую кислоту (100 мг, 0.3 ммоль, 1.0 экв.), DMF (1 мл), 3-амино-5-(трифторметил)пиридин-2-ол (65 мг, 0.4 ммоль, 1.2 экв.), DIEA (117 мг, 0.9 ммоль, 3.0 экв.), HATU (172 мг, 0.5 ммоль, 1.5 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Остаток наносили на колонку C18 с использованием H<sub>2</sub>O (0.1%ТФУ) и ACN: от 75% 20 вплоть до 85% ACN в течение 6 мин. В результате это приводило к получению 40 мг (26%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-N-[2-гидрокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид в виде не совсем белого 25 твердого вещества.

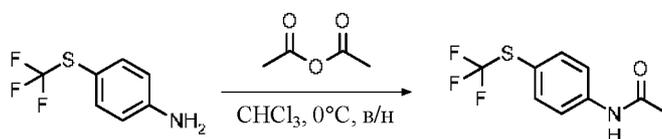
### 3. Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[6-(трифторметил)-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил]пиридина



В 8 мл флакон помещали 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-N-[2-  
 5 гидроксипиридин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид (34 мг, 0.07  
 ммоль, 1.0 экв.), TGF (1 мл), TEA (28 мг, 0.28 ммоль, 4 экв.), Ph<sub>3</sub>P (73 мг, 0.28  
 ммоль, 4 экв.), DIAD (56 мг, 0.28 ммоль, 4 экв.). Полученный в результате  
 раствор перемешивали в течение 3 ч при 60 °С. Остаток наносили на колонку  
 C18 с использованием H<sub>2</sub>O (0.05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) и ACN: от 75% вплоть до 85% ACN  
 10 в течение 8 мин. В результате это приводило к получению 22 мг (67%) 5-(4-  
 циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[6-(трифторметил)-[1,3]оксазоло[5,4-  
 b]пиридин-2-ил]пиридина в виде не совсем белого твердого вещества.

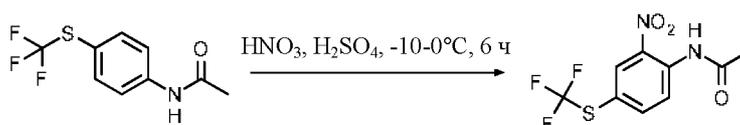
### Синтез Соединения 42 и Соединения 43

#### 15 Синтез N-[4-[(трифторметил)сульфанил]фенил]ацетамида



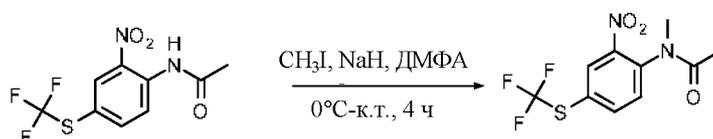
В 250 мл 3-х горлую продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой  
 инертной атмосферой азота помещали 4-[(трифторметил)сульфанил]анилин (20  
 г, 104 ммоль, 1.0 экв.), CHCl<sub>3</sub> (40 мл). После этого по каплям добавляли  
 20 уксусный ангидрид (20 мл) при перемешивании при 0 °С. Полученный в  
 результате раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре.  
 Полученный в результате раствор разбавляли 50 мл PE. Твердые вещества  
 собирали путем фильтрования. В результате это приводило к получению 23 г  
 (92%) N-[4-[(трифторметил)сульфанил]фенил]ацетамида в виде белого твердого  
 25 вещества.

### Синтез N-[2-нитро-4-[(трифторметил)сульфанил]фенил]ацетамида



В 500 мл 3-х горлую круглодонную колбу помещали N-[4-  
 [(трифторметил)сульфанил]фенил]ацетамид (22 г, 94 ммоль, 1.0 экв.), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (96  
 5 мл). После этого по каплям добавляли раствор дымящей HNO<sub>3</sub> (7.2 мл) в H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>  
 (24 мл) при перемешивании при -10 °С. Полученный в результате раствор  
 перемешивали в течение 6 ч при 0 °С на ледяной/водяной бане. Затем реакцию  
 гасили путем добавления 500 мл смеси вода/лед. Полученный в результате  
 10 раствор экстрагировали с помощью 3x100 мл этилацетата, сушили над  
 безводным сульфатом натрия и органический слой концентрировали. Остаток  
 наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси  
 этилацетат/петролейный эфир (1:3). В результате это приводило к получению 5 г  
 (19%) N-[2-нитро-4-[(трифторметил)сульфанил]фенил]ацетамида в виде желтого  
 твердого вещества.

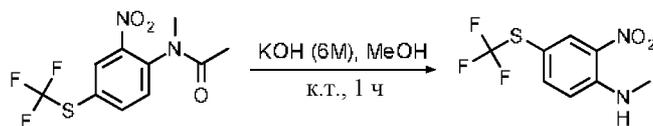
### 15 Синтез N-метил-N-[2-нитро-4- [(трифторметил)сульфанил]фенил]ацетамида



В 100 мл 3-х горлую продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой  
 инертной атмосферой азота помещали N-[2-нитро-4-  
 20 [(трифторметил)сульфанил]фенил]ацетамид (5 г, 18 ммоль, 1.0 экв.), ДМФА (20  
 мл). После этого несколькими порциями добавляли NaH (0.8 г, 33 ммоль, 60%,  
 1.8 экв.) при 0 градусах С. Полученный в результате раствор перемешивали в  
 течение 10 мин. К смеси по каплям добавляли раствор CH<sub>3</sub>I (3.0 г, 21 ммоль, 1.2  
 экв.) в ДМФА (2 мл) при перемешивании при 0 градусах С. Полученный в  
 25 результате раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре.  
 Затем реакцию гасили путем добавления 50 мл NH<sub>4</sub>Cl (водн.). Полученный в  
 результате раствор экстрагировали с помощью 3x50 мл этилацетата, и  
 органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и  
 концентрировали. В результате это приводило к получению 5 г (95%) N-метил-

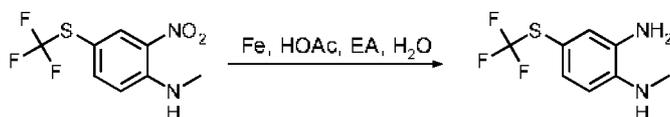
N-[2-нитро-4-[(трифторметил)сульфанил]фенил]ацетамида в виде желтого твердого вещества.

### Синтез N-метил-2-нитро-4-[(трифторметил)сульфанил]анилина



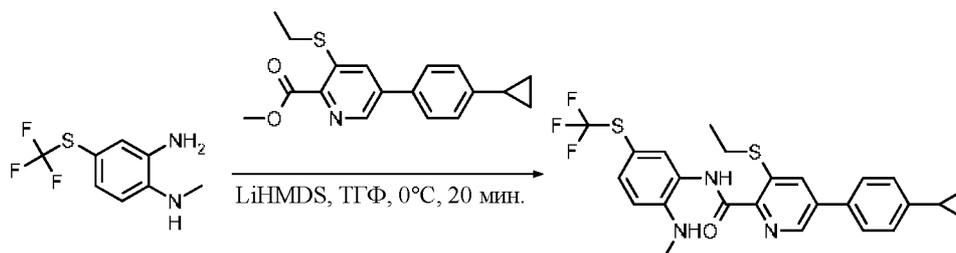
5 В 100 мл круглодонную колбу помещали N-метил-N-[2-нитро-4-  
 [(трифторметил)сульфанил]фенил]ацетамид (5.3 г, 0.02 ммоль, 1.0 экв.), (10 мл),  
 КОН (5 мл, 6М), MeOH (10 мл). Полученный в результате раствор перемешивали  
 в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный в результате раствор  
 разбавляли 30 мл воды. Полученный в результате раствор экстрагировали с  
 10 помощью 3x100 мл этилацетата, и органический слой сушили над безводным  
 сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с  
 силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). В  
 результате это приводило к получению 3.7 г (81%) N-метил-2-нитро-4-  
 [(трифторметил)сульфанил]анилина в виде желтого твердого вещества.

### 15 Синтез N1-метил-4-[(трифторметил)сульфанил]бензол-1,2-диамина



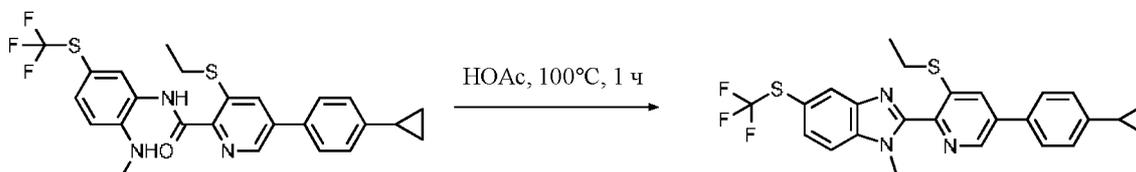
В 50 мл круглодонную колбу помещали N-метил-2-нитро-4-  
 [(трифторметил)сульфанил]анилин (3.6 г, 14.3 ммоль, 1.0 экв.), EA (10 мл), Fe  
 (3.6 г, 65 ммоль, 4.5 экв.), H<sub>2</sub>O (5 мл), HOAc (5 мл). Полученный в результате  
 20 раствор перемешивали в течение 1 ч при 80 градусах С на масляной бане.  
 Полученный в результате раствор разбавляли 20 мл воды. Полученный в  
 результате раствор экстрагировали с помощью 3x20 мл этилацетата,  
 органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и  
 концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием  
 25 смеси этилацетат/петролейный эфир (1:3). В результате это приводило к  
 получению 2.5 г (79%) N1-метил-4-[(трифторметил)сульфанил]бензол-1,2-  
 диамина в виде темно-синего твердого вещества.

**Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-N-[2-(метиламино)-5-[(трифторметил)сульфанил]фенил]пиридин-2-карбоксамида**



В 40 мл продутой азотом флякон с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали метил 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилат (150 мг, 0.48 ммоль, 1.0 экв.), N1-метил-4-[(трифторметил)сульфанил]бензол-1,2-диамин (213 мг, 1.0 ммоль, 2.0 экв.), ТГФ (2 мл). После этого по каплям добавляли LiHMDS (0.95 мл, 0.950 ммоль, 1.98 экв.) при перемешивании при 0 градусах С. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 10 мл воды. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x10 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали 10x10 мл солевого раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. В результате это приводило к получению 314 мг (сырого) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-N-[2-(метиламино)-5-[(трифторметил)сульфанил]фенил]пиридин-2-карбоксамида в виде светло-коричневого масла.

**Синтез 2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-1-метил-5-[(трифторметил)сульфанил]-1,3-бензодиазола**

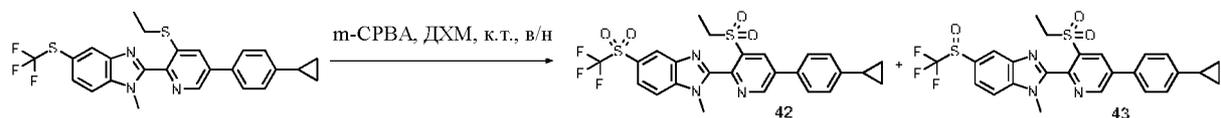


В 40 мл флякон помещали 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-N-[2-(метиламино)-5-[(трифторметил)сульфанил]фенил]пиридин-2-карбоксамид (142 мг, 0.28 ммоль, 1 экв.), уксусную кислоту (3 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 100 градусах С на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Затем реакцию

гасили путем добавления 10 мл воды. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x10 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали 3 x10 мл соляного раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали.

- 5 Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/EtOAc (3:1) с получением 89 мг (65%) 2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-1-метил-5-[(трифторметил)сульфанил]-1,3-бензодиазола в виде твердого вещества.

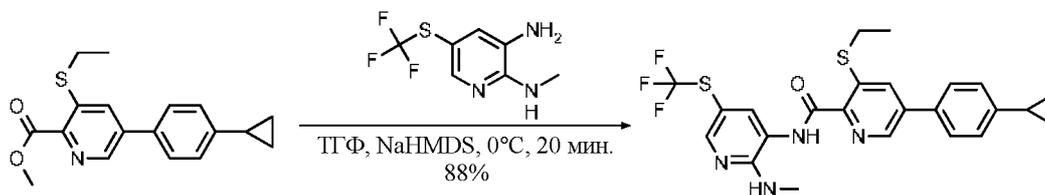
10 **Синтез 2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-1-метил-5-трифторметансульфонил-1,3-бензодиазола и 2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-1-метил-5-трифторметансульфинил-1,3-бензодиазола**



- 15 В 40 мл флакон помещали 2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-1-метил-5-[(трифторметил)сульфанил]-1,3-бензодиазол (84 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (5 мл). После этого добавляли m-CPBA (180 мг, 1.0 ммоль, 6.0 экв.) при комнатной температуре. Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 10 мл раствора K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (водн.).
- 20 Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x10 мл дихлорметана и органические слои объединяли и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD Column, 5 мкм, 19\*150 мм; подвижная фаза А: вода (0.05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O), Подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 20 мл/мин;
- 25 градиент: от 55 В до 80 В в течение 8 мин; 220 нм. В результате это приводило к получению 18.2 мг 2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-1-метил-5-трифторметансульфонил-1,3-бензодиазола в виде белого твердого вещества и 5.7 мг 2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-1-метил-5-трифторметансульфинил-1,3-бензодиазола в виде белого твердого
- 30 вещества.

## Синтез Соединения 82

### Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-N-[2-(метиламино)-5-[(трифторметил)сульфанил]пиридин-3-ил]пиридин-2-карбоксамида

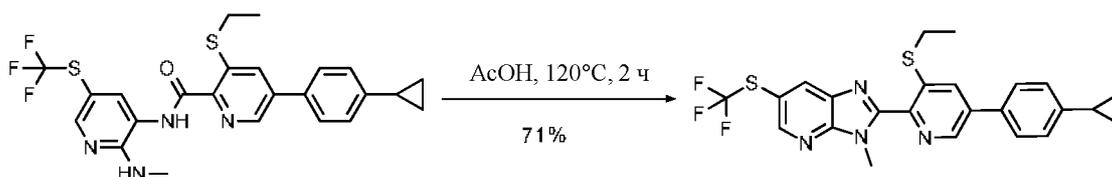


5 В 100 мл продутовую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали раствор метил 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилата (120 мг, 0.4 ммоль, 1.0 экв.) в ТГФ (10 мл) и N2-метил-5-[(трифторметил)сульфанил]пиридин-2,3-диамин (85 мг, 0.4 ммоль, 1 экв.). После этого добавляли NaHMDS (0.48 мл, 0.96 ммоль, 2.5 экв.,

10 2M) при 0 градусах С. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 20 мин при 0 градусах С. К смеси добавляли 100 мл ЕА. Органическую фазу промывали 1x100 мл 1% раствора HCl и 2x50 мл соляного раствора. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и

15 концентрировали. В результате это приводило к получению 170 мг (88%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-N-[2-(метиламино)-5-[(трифторметил)сульфанил]пиридин-3-ил]пиридин-2-карбоксамида в виде желтого твердого вещества.

### Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-2-[3-метил-6-[(трифторметил)сульфанил]имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил]пиридина

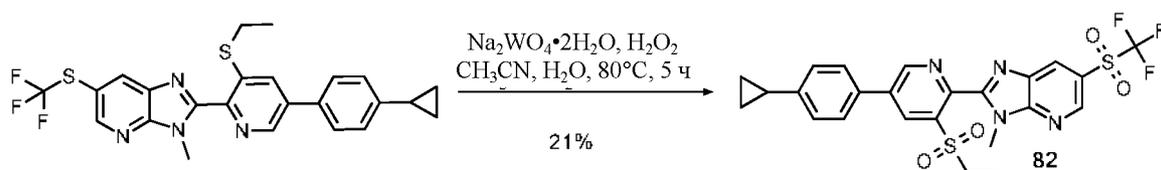


20 В 50 мл круглодонную колбу помещали 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-N-[2-(метиламино)-5-[(трифторметил)сульфанил]пиридин-3-ил]пиридин-2-карбоксамида (160 мг, 0.32 ммоль, 1.0 экв.), AcOH (10 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 120 градусах

25 С. Полученную в результате смесь концентрировали. К остатку добавляли 50 мл ЕА. Полученную в результате смесь промывали 1x50 мл 10% раствора NaHCO<sub>3</sub>. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и

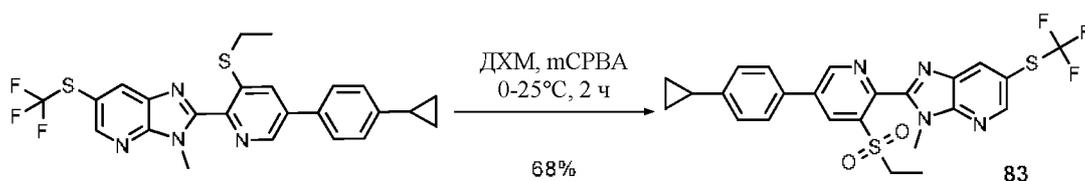
концентрировали. В результате это приводило к получению 110 мг (71%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-2-[3-метил-6-[(трифторметил)сульфанил]имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил]пиридина в виде желтого твердого вещества.

5 **Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[3-метил-6-трифторметансульфонилимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил]пиридина**



В 25 мл круглодонную колбу помещали 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-2-[3-метил-6-[(трифторметил)сульфанил]имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил]пиридин (80 мг, 0.16 ммоль, 1.0 экв.), ACN (3.0 мл) и H<sub>2</sub>O (3.0 мл), добавляли H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%) (0.5 мл) и Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub> 2H<sub>2</sub>O (0.62 мг, 0.002 ммоль, 0.01 экв.) при 0 градусах С. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 5 ч при 80 градусах С. Затем реакцию гасили путем добавления 10 мл 10% раствора Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 2x40 мл этилацетата. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, X-Bridge Column C18, 19\*150 мкм, 20 мл/мин; подвижная фаза, А: H<sub>2</sub>O (0.05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O), В: ACN, 40-75% В, 8 мин; детектор, 254 нм. В результате это приводило к получению 19 мг (21%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[3-метил-6-трифторметансульфонилимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил]пиридина в виде белого твердого вещества.

**Синтез Соединения 83**



В 25 мл круглодонную колбу помещали раствор 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-2-[3-метил-6-[(трифторметил)сульфанил]имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил]пиридина (30 мг, 0.06 ммоль, 1.0 экв.) в ДХМ (10 мл), mCPBA

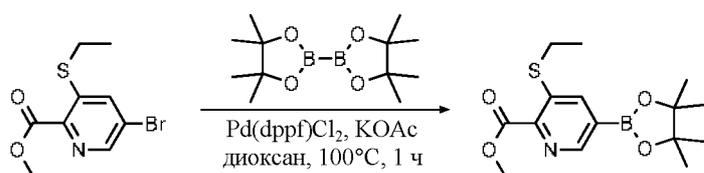
(53 мг, 0.3 ммоль, 5 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 5 ч при 25 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью Преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, X-Bridge Column C18, 19\*150 мкм, 20 мл/мин; подвижная фаза, А: H<sub>2</sub>O (0.05% NH<sub>3</sub> H<sub>2</sub>O), В: ACN, от 40% вплоть до 75% ACN в течение 8 мин; детектор, 254 нм. В результате это приводило к получению 22 мг (68%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[3-метил-6-[[трифторметил]сульфанил]имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил]пиридина в виде светло-желтого твердого вещества.

10

### Синтез Соединения 147

В особенности, следующие соединения формулы (I) могут быть синтезированы с применением специалистом в данной области техники следующей далее схемы получения Соединения 147: 149

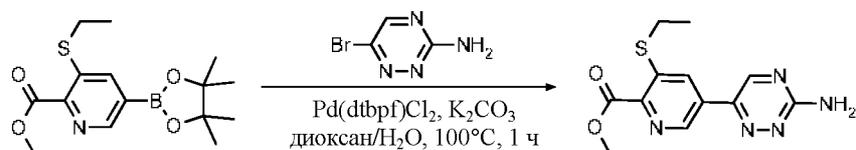
15 **Синтез метил 3-(этилсульфанил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбоксилата**



В 100 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали метил 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилат (2 г, 7.2 ммоль, 1 экв.), бис(пинаколато)дибор (2.76 г, 11 ммоль, 1.5 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.6 г, 0.7 ммоль, 0.1 экв.), KOAc (2.1 г, 22 ммоль, 3 экв.) и диоксан (40 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 100 градусах С. Целевой продукт обнаруживали с помощью ЖХМС. Эту реакционную смесь метил 3-(этилсульфанил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбоксилата непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

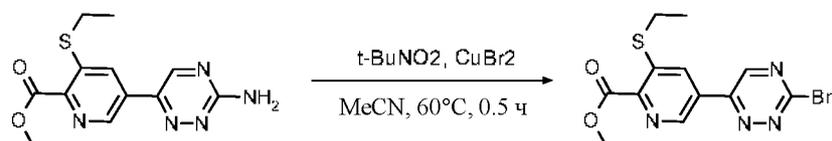
25

**Синтез метил 5-(3-амино-1,2,4-триазин-6-ил)-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилата**



К вышеуказанной смеси метил 3-(этилсульфанил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-  
 5 диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбоксилата добавляли 6-бром-1,2,4-триазин-3-  
 амин (1.4 г, 8.2 ммоль, 1 экв.), Pd(dtbpf)Cl<sub>2</sub> (0.5 г, 0.8 ммоль, 0.1 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.8  
 г, 20 ммоль, 2.5 экв.) и H<sub>2</sub>O (5 мл). Полученный в результате раствор  
 перемешивали в течение 1 ч при 100 градусах С. Смесь очищали с помощью  
 Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, С18  
 10 силикагель; подвижная фаза, А: 0.05% ТФУ В: CH<sub>3</sub>CN=25% с увеличением до А  
 0.05% ТФУ В: CH<sub>3</sub>CN=55% в течение 10 мин; детектор, УФ 254 нм/220 нм. В  
 результате это приводило к получению метил 5-(3-амино-1,2,4-триазин-6-ил)-3-  
 (этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилата (1.3 г, 66%) в виде светло-желтого  
 твердого вещества.

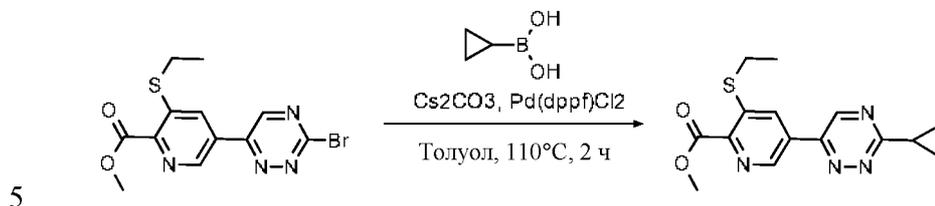
**Синтез метил 5-(3-бром-1,2,4-триазин-6-ил)-3-(этилсульфанил)пиридин-  
 2-карбоксилата**



В 250 мл продуемую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной  
 атмосферой азота помещали метил 5-(3-амино-1,2,4-триазин-6-ил)-3-  
 20 (этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилат (1.3 г, 4.5 ммоль, 1 экв.), 2-метил-2-  
 нитропропан (0.55 г, 5.4 ммоль, 1.2 экв.), CuBr<sub>2</sub> (1.5 г, 6.7 ммоль, 1.5 экв.) и  
 MeCN (75 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 0.5 ч  
 при 60 градусах С. Затем реакцию гасили путем добавления 100 мл H<sub>2</sub>O.  
 Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x50 мл  
 25 этилацетата и объединенные органические слои сушили над безводным  
 сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с  
 силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). В  
 результате это приводило к получению метил 5-(3-бром-1,2,4-триазин-6-ил)-3-

(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилата (100 мг, 6%) в виде светло-желтого твердого вещества.

**Синтез метил 5-(3-циклопропил-1,2,4-триазин-6-ил)-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилата**

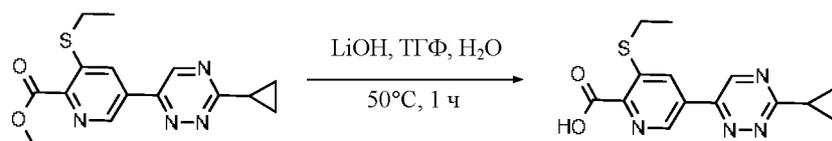


В 40 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали метил 5-(3-бром-1,2,4-триазин-6-ил)-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилат (100 мг, 0.28 ммоль, 1 экв.), циклопропилбороновую кислоту (36 мг, 0.42 ммоль, 1.5 экв.), толуол (15 мл), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (275 мг, 0.85 ммоль, 3 экв.), H<sub>2</sub>O (1 мл) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (23 мг, 0.03 ммоль, 0.1 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 110 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:2). В результате это приводило к получению метил 5-(3-циклопропил-1,2,4-триазин-6-ил)-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилата (52 мг, 58) в виде светло-желтого твердого вещества.

10

15

**Синтез 5-(3-циклопропил-1,2,4-триазин-6-ил)-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоновой кислоты**



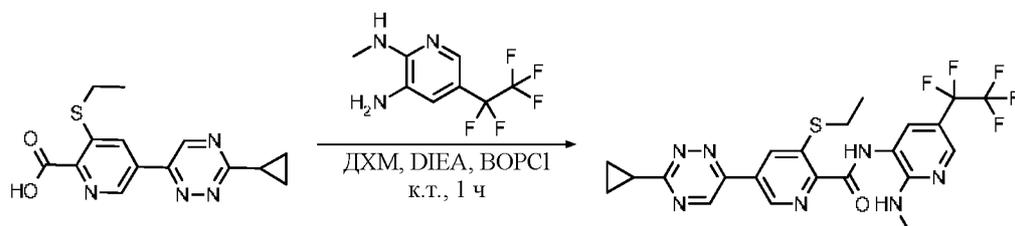
В 8 мл продутый азотом флакон с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали метил 5-(3-циклопропил-1,2,4-триазин-6-ил)-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилат (45 мг, 0.14 ммоль, 1 экв.), ТГФ (3 мл), H<sub>2</sub>O (2 мл) и LiOH (10 мг, 0.43 ммоль, 3 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 50 градусах С. Значение pH раствора довели до 5~6 с помощью HCl (1 М) при 0 градусах С. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x50 мл этилацетата и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате это приводило к получению 5-(3-циклопропил-1,2,4-триазин-6-ил)-3-

20

25

(этилсульфанил)пиридин-2-карбоновой кислоты (22 мг, 51%) в виде светло-желтого твердого вещества.

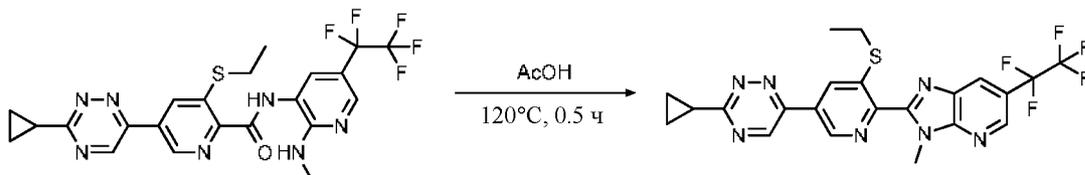
**Синтез 5-(3-циклопропил-1,2,4-триазин-6-ил)-3-(этилсульфанил)-N-[2-(метиламино)-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридин-3-ил]пиридин-2-карбоксамида**



В 8 мл продутый азотом флакон с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5-(3-циклопропил-1,2,4-триазин-6-ил)-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоновую кислоту (22 мг, 0.07 ммоль, 1 экв.), N2-метил-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридин-2,3-диамин (19 мг, 0.08 ммоль, 1.1 экв.), ДХМ (5 мл), DIEA (28 мг, 0.22 ммоль, 3 экв.) и BOPCl (22 мг, 0.09 ммоль, 1.2 экв.).

Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 20 мл H<sub>2</sub>O. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x20 мл ДХМ и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате это приводило к получению 5-(3-циклопропил-1,2,4-триазин-6-ил)-3-(этилсульфанил)-N-[2-(метиламино)-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридин-3-ил]пиридин-2-карбоксамида (32 мг, 84%) в виде светло-желтого твердого вещества.

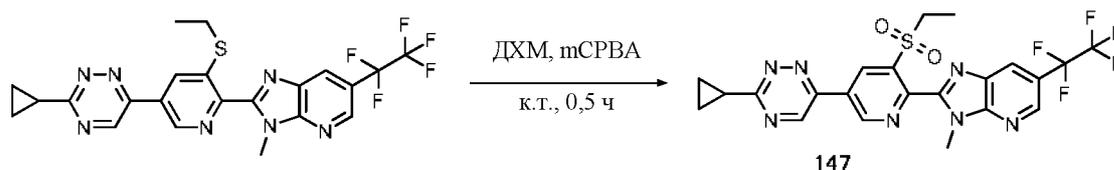
**Синтез 3-циклопропил-6-[5-(этилсульфанил)-6-[3-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-3Н-имидазо[4,5-в]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил]-1,2,4-триазина**



В 8 мл продутый азотом флакон с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5-(3-циклопропил-1,2,4-триазин-6-ил)-3-(этилсульфанил)-N-[2-(метиламино)-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)пиридин-3-ил]пиридин-2-карбоксамида (32 мг, 0.01 ммоль, 1 экв.) и AcOH (10 мл). Полученный в результате раствор

перемешивали в течение 0.5 ч при 120 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. В результате это приводило к получению 3-циклопропил-6-[5-(этилсульфанил)-6-[3-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил]-1,2,4-триазина (30 мг, 97%) в виде коричневого твердого вещества.

**Синтез 3-циклопропил-6-[5-(этансульфонил)-6-[3-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил]-1,2,4-триазина**

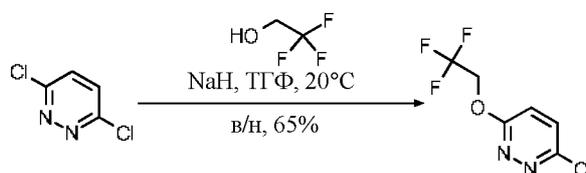


В 8 мл продутый азотом флакон с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 3-циклопропил-6-[5-(этилсульфанил)-6-[3-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил]-1,2,4-триазин (30 мг, 0.01 ммоль, 1 экв.), ДХМ (5 мл) и *m*CPBA (7 мг, 0.04 ммоль, 3 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 10 мл насыщенного раствора  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x20 мл ДХМ и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, вода (0.05%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) и АСН (от 35% вплоть до 70% АСН в течение 7 мин); детектор, УФ 254 нм. В результате это приводило к получению 3-циклопропил-6-[5-(этансульфонил)-6-[3-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил]-1,2,4-триазина (4.1 мг, 58%) в виде не совсем белого твердого вещества.

25

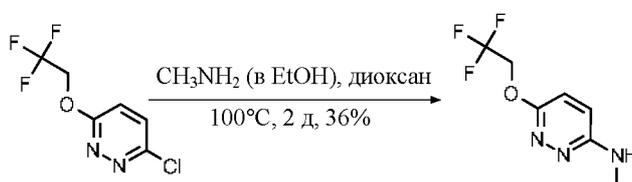
**Синтез Соединения 36**

**Синтез 3-хлор-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридазин**



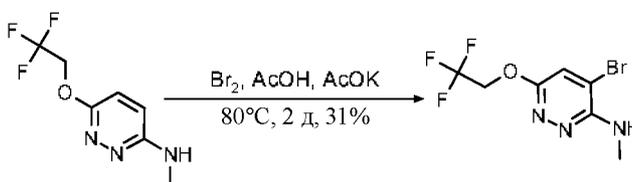
В 5.0 л 3-х горлую круглодонную колбу помещали 3,6-дихлорпиридазин (4000 г, 2700 ммоль, 1.0 экв.), ТГФ (4.0 л), трифторэтанол (295 г, 3000 ммоль, 1.1 экв.), и при 0 градусах С добавляли NaH (215 г, 5400 ммоль, 2.0 экв., 60%). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 20 градусах С. Затем  
 5 реакцию гасили путем добавления 2.0 мл воды. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x10 мл этилацетата. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате это приводило к получению 370 г (65%) 3-хлор-6-(2,2,2-трифторэтоксипиридазина в виде белого твердого вещества.

### 10 Синтез N-метил-6-(2,2,2-трифторэтоксипиридазин-3-амин



В 1000 мл круглодонную колбу помещали 3-хлор-6-(2,2,2-трифторэтоксипиридазин (60 г, 280 ммоль, 1.0 экв.), диоксан (600 мл), метиламин (221 мл, 1411 ммоль, 5.0 экв., 30-33 мас.% в EtOH). Полученный в  
 15 результате раствор перемешивали в течение 2 дней при 100 градусах С на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/1). Собранные фракции объединяли и концентрировали. В результате это приводило к получению 21 г (35.91%) N-метил-6-(2,2,2-трифторэтоксипиридазин-3-амин  
 20 в виде не совсем белого твердого вещества.

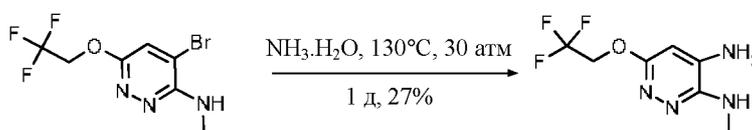
### Синтез 4-бром-N-метил-6-(2,2,2-трифторэтоксипиридазин-3-амин



В 1000 мл круглодонную колбу помещали N-метил-6-(2,2,2-трифторэтоксипиридазин-3-амин (20 г, 97 ммоль, 1.0 экв.), AcOH (400 мл), AcOK (28 г, 290 ммоль, 3.0 экв.), Br<sub>2</sub> (154.29 г, 965.456 ммоль, 10.00 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 дней при 80

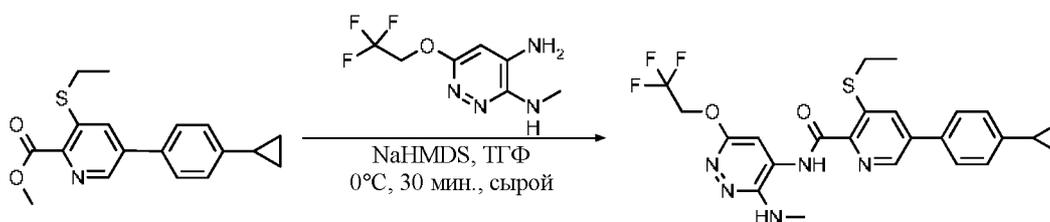
градусах С на масляной бане. Полученную в результате смесь концентрировали. Полученный в результате раствор разбавляли 800 мл ЕА. Полученную в результате смесь промывали 3x300 мл раствора NaHCO<sub>3</sub> (водн). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/4). Собранные фракции объединяли и концентрировали. В результате это приводило к получению 8.2 г (31%) 4-бром-N-метил-6-(2,2,2-трифторэтоксипиридазин-3-амин в виде желтого твердого вещества.

### 10 Синтез N3-метил-6-(2,2,2-трифторэтоксипиридазин-3,4-диамина



В 1000 мл реактор высокого давления бакового типа помещали 4-бром-N-метил-6-(2,2,2-трифторэтоксипиридазин-3-амин (5.00 г, 17.479 ммоль, 1.00 экв.), NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (800.00 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 15 1 дня при 130 градусах С, 30 атм. Реакционную смесь охлаждали и обрабатывали. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeCN/H<sub>2</sub>O=0/100 с увеличением до MeCN/H<sub>2</sub>O=33/67. Полученный продукт концентрировали. В результате это 20 приводило к получению 1.05 г (27.04%) N3-метил-6-(2,2,2-трифторэтоксипиридазин-3,4-диамина в виде светло-оранжевого твердого вещества.

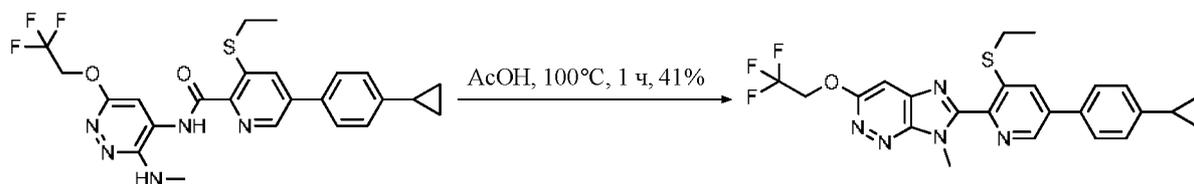
### 25 Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-N-[3-(метиламино)-6-(2,2,2-трифторэтоксипиридазин-4-ил)]пиридин-2-карбоксиамида



В 50 мл 3-х горлую продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали N3-метил-6-(2,2,2-трифторэтоксипиридазин-3,4-diamин (100.00 мг, 0.450 ммоль, 1.00 экв.), ТГФ

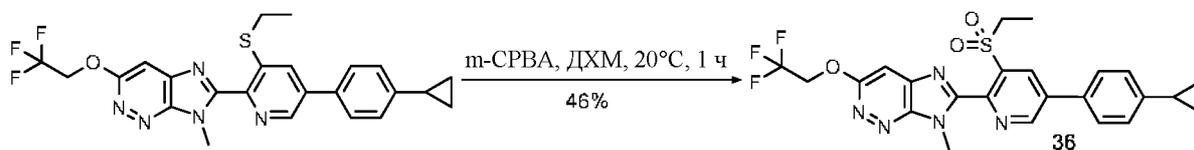
(10.00 мл), метил 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилат (155.18 мг, 0.495 ммоль, 1.10 экв.), и добавляли NaHMDS (123.81 мг, 0.675 ммоль, 1.50 экв.) при 0 градусах С. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 30 мин при 0 градусах С. Полученный в результате раствор разбавляли 50 мл ЕА. Полученную в результате смесь промывали 3x50 мл H<sub>2</sub>O и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате это приводило к получению 200 мг (сырого) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-N-[3-(метиламино)-6-(2,2,2-трифторэтоксипиридазин-4-ил)]пиридин-2-карбоксамида в виде темно-желтого твердого вещества.

**Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-2-[7-метил-3-(2,2,2-трифторэтоксипиридазин-4-ил)]имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]пиридина**



В 8 мл флакон помещали 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-N-[3-(метиламино)-6-(2,2,2-трифторэтоксипиридазин-4-ил)]пиридин-2-карбоксамида (150.00 мг, 0.298 ммоль, 1.00 экв.), AcOH (3.00 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 100 градусах С на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали. Полученный в результате раствор разбавляли 100 мл ЕА. Полученную в результате смесь промывали 3x50 мл раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (водн., 2 М). Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью перекристаллизации из ЕА. В результате это приводило к получению 60 мг (41%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-2-[7-метил-3-(2,2,2-трифторэтоксипиридазин-4-ил)]имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]пиридина в виде желтого твердого вещества.

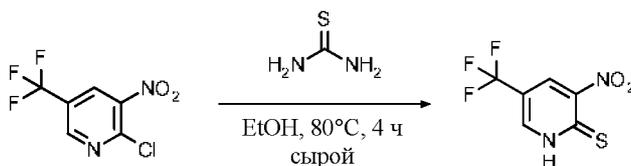
**Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[7-метил-3-(2,2,2-трифторэтоксипиридазин-4-ил)]имидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]пиридина**



В 50 мл круглодонную колбу помещали 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-2-[7-метил-3-(2,2,2-трифторэтоксимидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]пиридин (50 мг, 0.1 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (10 мл), m-CPBA (53 мг, 0.3 ммоль, 3.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 20 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка, XBridge Prep C18 OBD Column, 5 мкм, 19\*150 мм; подвижная фаза, вода (0.05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) и ACN (от 52% вплоть до 74% ACN в течение 7 мин); детектор, УФ. Полученный продукт концентрировали. В результате это приводило к получению 30 мг (46%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[7-метил-3-(2,2,2-трифторэтоксимидазо[4,5-с]пиридазин-6-ил]пиридина в виде белого твердого вещества.

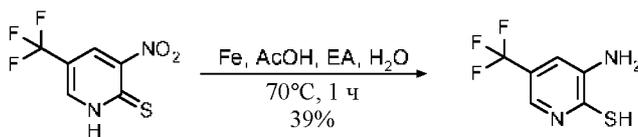
### Синтез Соединения 50

#### 15 Синтез 3-нитро-5-(трифторметил)-1H-пиридин-2-тиона



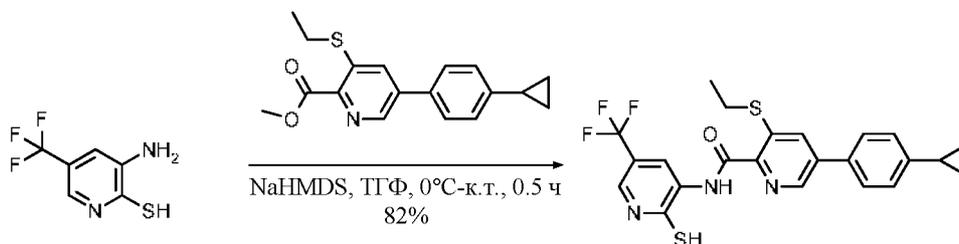
В 250 мл круглодонную колбу помещали 2-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин (2.0 г, 8.8 ммоль, 1.0 экв.), EtOH (20 мл), тиомочевину (806 мг, 0.01 ммоль, 1.2 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 4 ч при 80 градусах С. Реакционную смесь охлаждали до 25 градусов С. Затем реакцию гасили путем добавления 200 мл смеси вода/лед. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x200 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали 3x200 мл соляного раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:1). В результате это приводило к получению 2.5 г (сырого) 3-нитро-5-(трифторметил)-1H-пиридин-2-тиона в виде желтого масла.

### Синтез 3-амино-5-трет-бутилпиридин-2-тиола



В 250 мл круглодонную колбу помещали 3-нитро-5-(трифторметил)-1Н-пиридин-2-тион (2.5 г, 11 ммоль, 1.0 экв.), EA (10 мл), H<sub>2</sub>O (10 мл), AcOH (10 мл, 175 ммоль, 16 экв.), Fe (1.50 г, 27 ммоль, 2.4 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 70 градусах С. Реакционную смесь охлаждали до 25 градусов С. Затем реакцию гасили путем добавления 200 мл смеси вода/лед. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x200 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали 3x200 мл соляного раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:4). В результате это приводило к получению 800 мг (39%) 3-амино-5-трет-бутилпиридин-2-тиола в виде желтого твердого вещества.

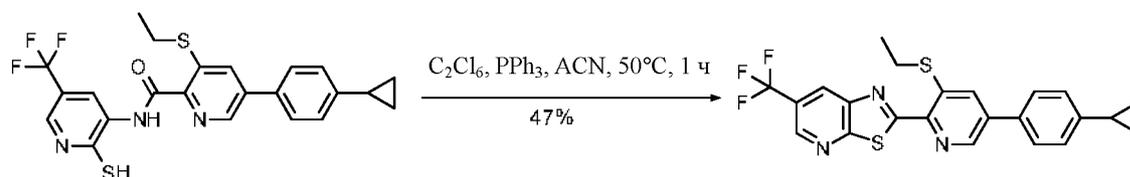
### Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-N-[2-сульфанил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид



В 8 мл продутый азотом флакон помещали 3-амино-5-(трифторметил)пиридин-2-тиол (100 мг, 0.5 ммоль, 1.0 экв.), метил 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилат (161 мг, 0.5 ммоль, 1.0 экв.), TGF (2 мл), NaHMDS (189 мг, 1.0 ммоль, 2.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 0.5 ч при 25 градусах С. Затем реакцию гасили путем добавления 50 мл смеси вода/лед. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x50 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали 3x50 мл соляного раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Сырой продукт перекристаллизовывали из PE:EA в соотношении 4:1. В

результате это приводило к получению 200 мг (82%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-N-[2-сульфанил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид в виде желтого твердого вещества.

5 **Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-2-[6-(трифторметил)-[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-ил]пиридина**



В 40 мл продутовый азотом флакон с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали  $C_2Cl_6$  (498 мг, 2.1 ммоль, 10 экв.),  $PPh_3$  (551 мг, 2.1 ммоль, 10 экв.),  $ACN$  (5 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при 25 градусах С. Затем к смеси добавляли TEA (319 мг, 3.2 ммоль, 15 экв.), и перемешивали в течение 5 мин при 25 градусах С. Затем к смеси добавляли 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-N-[2-сульфанил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]пиридин-2-карбоксамид (100 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 50 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:4). В результате это приводило к получению 45 мг (47%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-2-[6-(трифторметил)-[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-ил]пиридина в виде желтого твердого вещества.

20 **Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[6-(трифторметил)-[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-ил]пиридина**



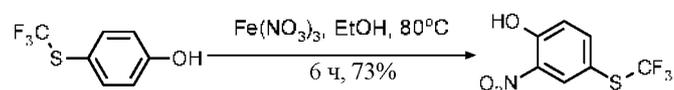
В 8 мл флакон помещали 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-2-[6-(трифторметил)-[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-ил]пиридин (39 мг, 0.9 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (2 мл), m-CPBA (29 мг, 0.2 ммоль, 2.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 25 градусах С. Затем реакцию гасили путем добавления 50 мл смеси вода/лед. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x50 мл этилацетата и

органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали 3x50 мл соляного раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка, XBridge Prep C18 OBD Column, 5 мкм, 19\*150 мм; подвижная фаза, вода (0.05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) и ACN (от 66% вплоть до 85% фазы В в течение 7 мин); детектор, 220 нм. В результате это приводило к получению 6 мг (14%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[6-(трифторметил)-[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-ил]пиридина в виде белого твердого вещества.

10

### Синтез Соединения 51

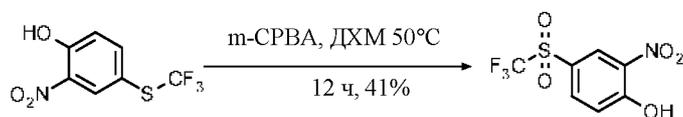
#### Синтез 2-нитро-4-[(трифторметил)сульфанил]фенола



В 100 мл круглодонную колбу помещали 4-[(трифторметил)сульфанил]фенол (2.0 г, 10 ммоль, 1.0 экв.), EtOH (40 мл), Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (1.99 г, 8.2 ммоль, 0.8 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 6 ч при 80 градусах С на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/4). Собранные фракции объединяли и концентрировали. В результате это приводило к получению 1.8 г (73%) 2-нитро-4-[(трифторметил)сульфанил]фенола в виде желтого масла.

20

#### Синтез 1-метокси-2-нитро-4-трифторметансульфонилбензола

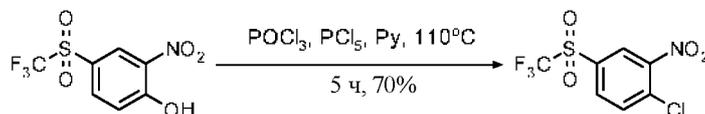


В 100 мл круглодонную колбу помещали 2-нитро-4-[(трифторметил)сульфанил]фенол (1.6 г, 6.7 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (50 мл), m-CPBA (4.6 г, 26.8 ммоль, 4.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 50 градусах С на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали. Полученную в результате смесь концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, MeCN/H<sub>2</sub>O=0/100 с

30

увеличением до MeCN/H<sub>2</sub>O=30/70. Полученный продукт концентрировали. В результате это приводило к получению 780 мг (41%) 1-метокси-2-нитро-4-трифторметансульфонилбензола в виде желтого твердого вещества.

### Синтез 1-хлор-2-нитро-4-трифторметансульфонилбензола



5

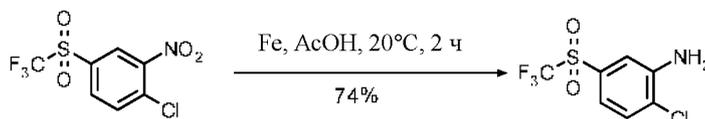
В 50 мл круглодонную колбу помещали 2-нитро-4-трифторметансульфонилфенол (700 мг, 2.6 ммоль, 1.0 экв.), POCl<sub>3</sub> (7.0 мл), пиридин (408 мг, 5.2 ммоль, 2.0 экв.), PCl<sub>5</sub> (2.69 г, 12.9 ммоль, 5.0 экв.).

Полученный в результате раствор перемешивали в течение 5 ч при 110 градусах

10 С на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали. Полученную в результате смесь концентрировали. Полученный в результате раствор разбавляли 100 мл ЕА. Полученную в результате смесь промывали 3x100 мл раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (водн. 2М). Смесь сушили над безводным сульфатом натрия. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир

15 (1/5). В результате это приводило к получению 520 мг (70%) 1-хлор-2-нитро-4-трифторметансульфонилбензола в виде светло-желтого масла.

### Синтез 2-хлор-5-трифторметансульфониланилина

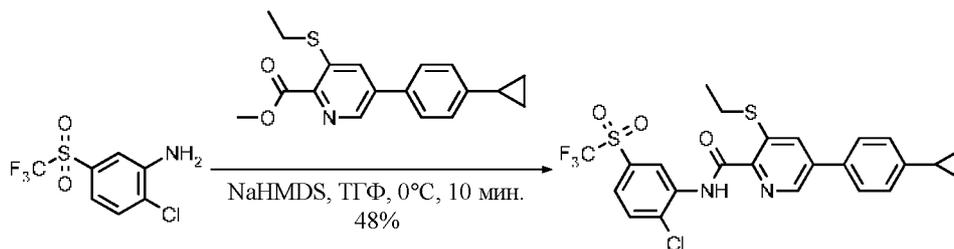


В 25 мл круглодонную колбу помещали 1-хлор-2-нитро-4-

20 трифторметансульфонилбензол (200 мг, 0.69 ммоль, 1.0 экв.), AcOH (5 мл), Fe пыль (116 мг, 2.1 ммоль, 3.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 20 градусах С. Полученный в результате раствор разбавляли 200 мл ЕА. Полученную в результате смесь промывали 3x100 мл раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (водн. 2М). Смесь сушили над безводным сульфатом

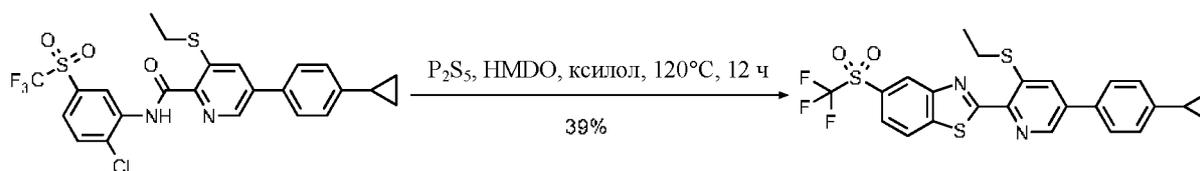
25 натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/4). Собранные фракции объединяли и концентрировали. В результате это приводило к получению 160 мг (74%) 2-хлор-5-трифторметансульфониланилина в виде белого твердого вещества.

**Синтез N-(2-хлор-5-трифторметансульфонилфенил)-5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксамида**



В 25 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 2-хлор-5-трифторметансульфониланилин (100 мг, 0.4 ммоль, 1.0 экв.), метил 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилат (121 мг, 0.4 ммоль, 1.0 экв.), ТГФ (5.0 мл), при 0 градусах С добавляли NaHMDS (212 мг, 1.2 ммоль, 3.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 10 мин при 0 градусах С. Полученный в результате раствор разбавляли 100 мл ЕА. Полученную в результате смесь промывали 3x50 мл H<sub>2</sub>O. Твердое вещество сушили в сушильном шкафу при пониженном давлении. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/4). Собранные фракции объединяли и концентрировали. В результате это приводило к получению 100 мг (48%) N-(2-хлор-5-трифторметансульфонилфенил)-5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксамида в виде белого твердого вещества.

**Синтез 2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-5-трифторметансульфонил-1,3-бензотиазола**

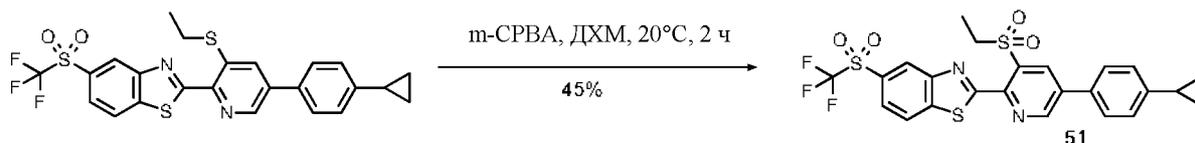


В 25 мл круглодонную колбу помещали N-(2-хлор-5-трифторметансульфонилфенил)-5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксамид (80 мг, 0.15 ммоль, 1.0 экв.), ксилол (8.00 мл), P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> (164 мг, 0.74 ммоль, 5.0 экв.), HMDO (120 мг, 0.74 ммоль, 5.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 120 градусах С на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали. Полученный в результате раствор разбавляли 50 мл ЕА. Полученную в результате смесь промывали 3x20 мл H<sub>2</sub>O. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и

концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/4). Собранные фракции объединяли и концентрировали. В результате это приводило к получению 30 мг (39%) 2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфонил)пиридин-2-ил]-5-

5 трифторметансульфонил-1,3-бензотиазола в виде желтого масла.

**Синтез 2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-5-трифторметансульфонил-1,3-бензотиазола**



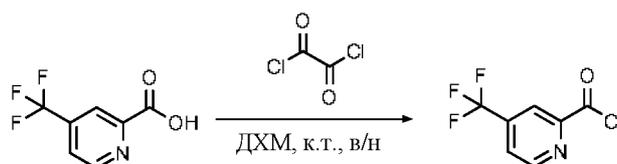
10 В 8 мл флакон помещали 2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфонил)пиридин-2-ил]-5-трифторметансульфонил-1,3-бензотиазол (25 мг, 0.05 ммоль, 1.00 экв.), ДХМ (2.5 мл), m-CPBA (17 мг, 0.1 ммоль, 2.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 20 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Полученный в результате

15 раствор разбавляли 3 мл ДМФА. Сырой продукт очищали с помощью Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка, XBridge Prep C18 OBD Column, 5 мкм, 19\*150 мм; подвижная фаза, вода (0.05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) и ACN (от 68% вплоть до 83% фазы В в течение 7 мин); детектор, УФ 254 нм. Полученный продукт концентрировали. В результате это приводило к

20 получению 12 мг (45%) 2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-5-трифторметансульфонил-1,3-бензотиазола в виде белого твердого вещества.

**Синтез Соединения 53**

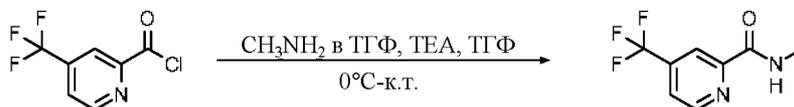
25 **Синтез 4-(трифторметил)пиридин-2-карбонилхлорида**



В 100 мл круглодонную колбу помещали 4-(трифторметил)пиридин-2-карбоновую кислоту (1.0 г, 5.2 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (30 мл), каплю ДМФА, оксалилхлорид (0.86 г, 6.8 ммоль, 13 экв.). Полученный в результате раствор

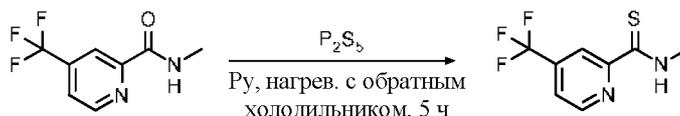
перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали. В результате это приводило к получению 1.1 г (сырого) 4-(трифторметил)пиридин-2-карбонилхлорида в виде желтого твердого вещества.

#### 5 Синтез N-метил-4-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид



В 50 мл круглодонную колбу помещали  $\text{CH}_3\text{NH}_2$  в ТГФ (6.5 мл, 13 ммоль, 2.5 экв.), ТГФ (10 мл). После этого по каплям добавляли ТЕА (0.79 г, 7.8 ммоль, 1.5 экв.) при перемешивании при 0 °С. К смеси по каплям добавляли раствор 4-(трифторметил)пиридин-2-карбонилхлорида (1.1 г, 5.25 ммоль, 1.0 экв.) в ТГФ (10 мл) при перемешивании при 0 °С. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный в результате раствор разбавляли 300 мл насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 5x100 мл этилацетата и органические слои объединяли и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/1). В результате это приводило к получению 800 мг (75%) N-метил-4-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид в виде желтого масла.

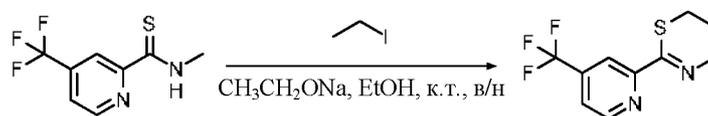
#### 20 Синтез N-метил-4-(трифторметил)пиридин-2-карботиоамида



В 50 мл круглодонную колбу помещали N-метил-4-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (400 мг, 2.0 ммоль, 1.0 экв.), пиридин (10 мл),  $\text{P}_2\text{S}_5$  (260 мг, 1.2 ммоль, 0.6 экв.). Полученный в результате раствор нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученный в результате раствор разбавляли 200 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x150 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали 3x500 мл соляного раствора. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием

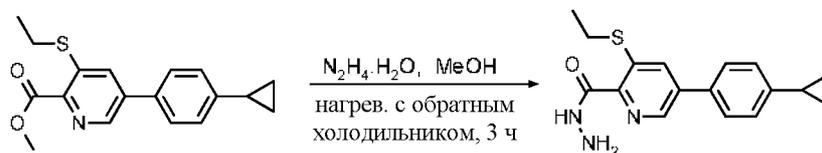
смеси этилацетат/петролейный эфир (1/1). В результате это приводило к получению 200 мг (46%) N-метил-4-(трифторметил)пиридин-2-карботиоамида в виде желтого твердого вещества.

**Синтез (Z)-[(этилсульфанил)[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метилен](метил)амин**



В 50 мл круглодонную колбу помещали N-метил-4-(трифторметил)пиридин-2-карботиоамид (190 мг, 0.9 ммоль, 1.0 экв.), EtOH (5 мл), EtONa в EtOH (294 мг, 0.9 ммоль, 1.0 экв., 20%). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 0.5 ч при комнатной температуре. После этого по каплям добавляли этилйодид (269 мг, 1.7 ммоль, 2.0 экв.) при перемешивании при комнатной температуре. Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали. Полученный в результате раствор разбавляли 30 мл насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x25 мл этилацетата и органические слои объединяли и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/10). В результате это приводило к получению 110 мг (51%) (Z)-[(этилсульфанил)[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метилен](метил)амин в виде желтого масла.

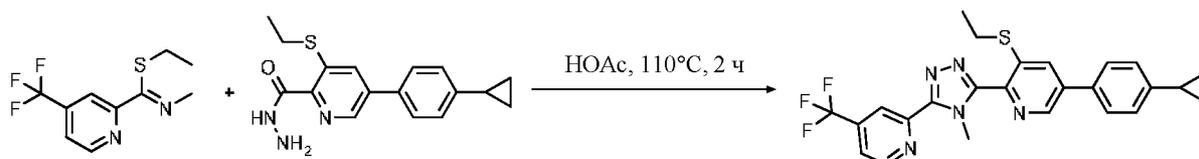
**Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбогидразида**



В 50 мл круглодонную колбу помещали метил 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилат (100 мг, 0.32 ммоль, 1.0 экв.), MeOH (5.0 мг), гидразин (164 мг, 3.2 ммоль, 10 экв., 98%). Полученный в результате раствор нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную в результате смесь концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-

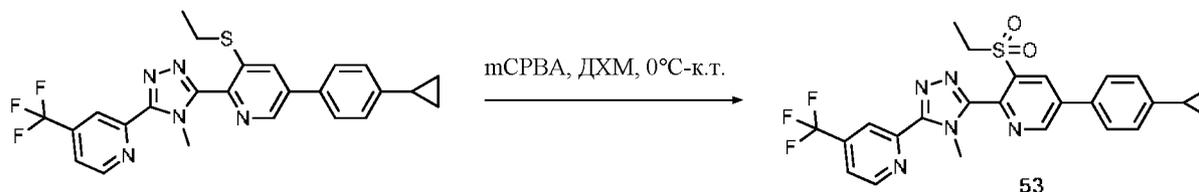
Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O=85%; детектор, 254&220 нм. В результате это приводило к получению 75 мг (75%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбогидрида в виде светло-коричневого твердого вещества.

**Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-2-[4-метил-5-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1,2,4-триазол-3-ил]пиридина**



В 50 мл круглодонную колбу помещали 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбогидрид (60 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.), (Z)-[(этилсульфанил)[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метилен](метил)амин (71 мг, 0.29 ммоль, 1.5 экв.), HOAc (2.0 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 110 °С на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Значение pH раствора доводили до 8 насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x50 мл этилацетата и органические слои объединяли и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/1). В результате это приводило к получению 50 мг (54%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-2-[4-метил-5-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1,2,4-триазол-3-ил]пиридина в виде желтого твердого вещества.

**Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[4-метил-5-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1,2,4-триазол-3-ил]пиридина**

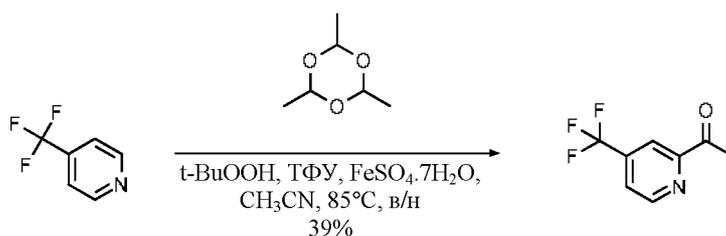


В 50 мл круглодонную колбу помещали 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-2-[4-метил-5-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин (74 мг, 0.15 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (15 мл). После этого добавляли m-CPBA (95 мг, 0.47 ммоль, 3.0 экв., 85%) при 0 °С. Полученный в результате

раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 100 мл насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x50 мл дихлорметана и органические слои объединяли и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, C18 силикагель; подвижная фаза,  $\text{CH}_3\text{CN}/0.05\%\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}=65\%$  с увеличением до  $\text{CH}_3\text{CN}/0.05\%\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}=70\%$ ; детектор, 254&220 нм. В результате это приводило к получению 31 мг (39%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[4-метил-5-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1,2,4-триазол-3-ил]пиридина в виде не совсем белого твердого вещества.

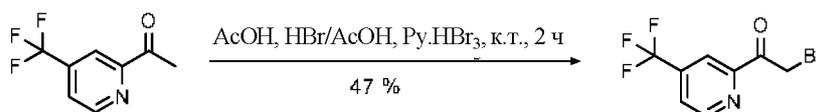
### Синтез Соединения 54

#### Синтез 1-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]этанона



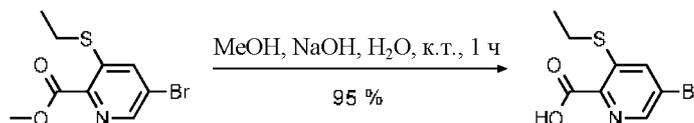
В 1 л продуктую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 4-(трифторметил)пиридин (10 г, 68 ммоль, 1.0 экв.),  $\text{CH}_3\text{CN}$  (500 мл), паральдегид (40 г, 306 ммоль, 4.5 экв.), ТФУ (7.8 г, 68 ммоль, 1.0 экв.), ТВНР (26 г, 291 ммоль, 4.3 экв.),  $\text{FeSO}_4\cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (0.19 г, 0.68 ммоль, 0.01 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при  $85^\circ\text{C}$  на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Затем реакцию гасили путем добавления 20 г  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ . Полученный в результате раствор перемешивали в течение 0.5 ч при комнатной температуре. Полученный в результате раствор разбавляли 1.5 л  $\text{H}_2\text{O}$ . Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x600 мл этилацетата и органические слои объединяли и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/3). В результате это приводило к получению 5.0 г (39%) 1-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]этанона в виде желтого масла.

### Синтез 2-бром-1-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]этанона



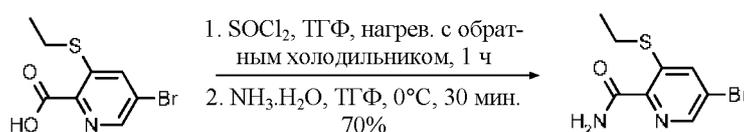
В 50 мл круглодонную колбу помещали 1-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]этанон (500 мг, 2.6 ммоль, 1.0 экв.), HOAc (1.5 мл), HBr в AcOH (40%) (1.5 мл), гидробромид пиридина (931 мг, 2.9 ммоль, 1.1 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Значение pH раствора довели до 8 насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x60 мл этилацетата и органические слои объединяли и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/петролейный эфир (1/5-1/3). В результате это приводило к получению 330 мг (47%) 2-бром-1-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]этанона в виде желтого масла.

### Синтез 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоновой кислоты



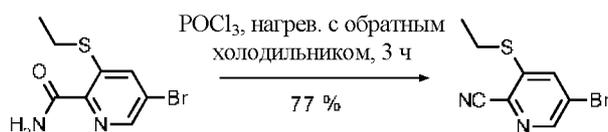
В 500 мл круглодонную колбу помещали метил 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксилат (10 г, 36 ммоль, 1.0 экв.), MeOH (150 мл), NaOH (5.8 г, 146 ммоль, 4.0 экв.), H<sub>2</sub>O (75 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали. Полученный в результате раствор разбавляли 50 мл H<sub>2</sub>O. Значение pH раствора довели до 4-5 с помощью 6M HCl. Твердые вещества собирали путем фильтрования. Твердое вещество сушили под инфракрасным излучением. В результате это приводило к получению 9.0 г (95%) 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоновой кислоты в виде светло-желтого твердого вещества.

### Синтез 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксиамида



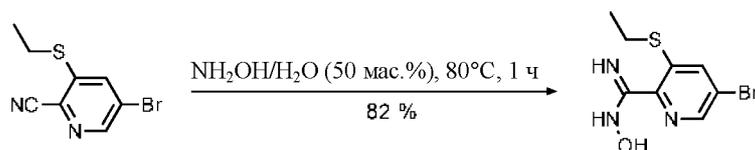
В 1 л круглодонную колбу помещали 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбовоную кислоту (10 г, 38 ммоль, 1.0 экв.), ТГФ (300 мл), ДМФА (0.2 мл),  $\text{SOCl}_2$  (45 г, 382 ммоль, 10 экв.). Полученный в результате раствор нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч на масляной бане. Реакционную смесь охладжали. Полученную в результате смесь А концентрировали. В 1 л круглодонную колбу помещали  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (220 г, 1883 ммоль, 49 экв., 30%). После этого по каплям добавляли А и ТГФ (300 мл) при перемешивании при 0 °С. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 0.5 ч при комнатной температуре. Полученный в результате раствор разбавляли 1 л  $\text{H}_2\text{O}$ . Твердые вещества собирали путем фильтрования. Смесь сушили под инфракрасным излучением. В результате это приводило к получению 7.0 г (70%) 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксамид в виде желтого масла.

#### Синтез 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбонитрила



В 500 мл круглодонную колбу помещали 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксамид (7.0 г, 26.8 ммоль, 1.0 экв.),  $\text{POCl}_3$  (140 мл). Полученный в результате раствор нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч на масляной бане. Реакционную смесь охладжали до комнатной температуры. Полученную в результате смесь концентрировали. Значение рН раствора доводили до 8 насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x600 мл этилацетата и органические слои объединяли и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/4). В результате это приводило к получению 5.0 г (77%) 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбонитрила в виде коричневого твердого вещества.

#### Синтез 5-бром-3-(этилсульфанил)-N-гидроксипиридин-2-карбоксимидамида

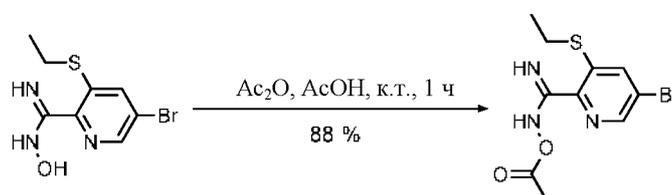


В 100 мл круглодонную колбу помещали 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбонитрил (3.0 г, 12.3 ммоль, 1.0 экв.),  $\text{NH}_2\text{OH}$  (50% в воде) (40 мл).

Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 80 °С на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры.

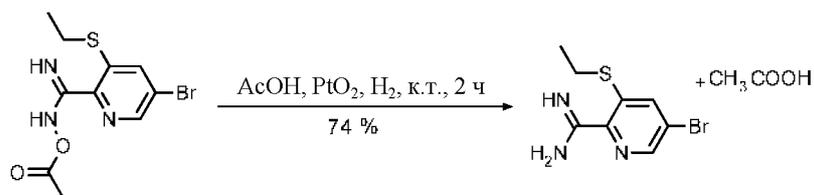
- 5 Полученную в результате смесь концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, С18 силикагель; подвижная фаза,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}=80\%$ ; детектор, 254&220 нм. В результате это приводило к получению 2.8 г (82%) 5-бром-3-(этилсульфанил)-N-гидроксипиридин-2-карбоксимидамида в виде белого твердого вещества.

10 **Синтез [5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]метанимидаминоацетата**



- 15 В 50 мл круглодонную колбу помещали 5-бром-3-(этилсульфанил)-N-гидроксипиридин-2-карбоксимид (2.75 г, 9.96 ммоль, 1.0 экв.),  $\text{AcOH}$  (27 мл),  $\text{Ac}_2\text{O}$  (5.1 г, 50 ммоль, 5.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Значение pH раствора доводили до 8 насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x150 мл этилацетата и органические слои объединяли и концентрировали. Остаток наносили на
- 20 колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/1). В результате это приводило к получению 2.8 г (88%) [5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]метанимидаминоацетата в виде белого твердого вещества.

**Синтез 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксимидамида**



- 25 В 250 мл круглодонную колбу помещали [5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]метанимидаминоацетат (2.70 г, 8.5 ммоль, 1.0 экв.),  $\text{AcOH}$  (100 мл),  $\text{PtO}_2$  (270

5 мг). Колбу вакуумировали и три раза продували азотом с последующей продувкой водородом. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровывали. Полученную в результате смесь концентрировали. Сырой продукт перекристаллизовывали из смеси ЕА/РЕ в соотношении 1/10 (50 мл). В результате это приводило к получению 2.0 г (74%) 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксимидамида; уксусной кислоте в виде желтого твердого вещества.

10 **Синтез 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-[4-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]-3Н-имидазол-2-ил]пиридина**

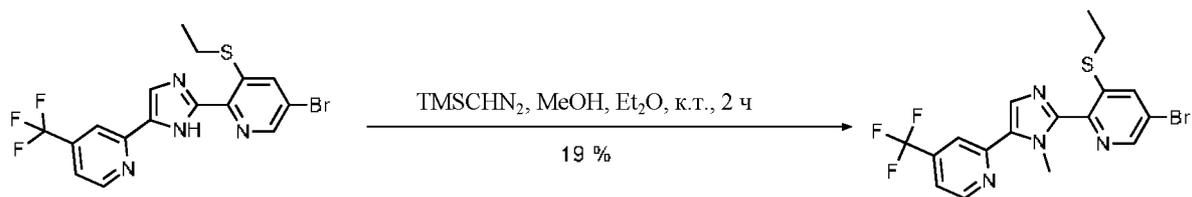


15 В 50 мл круглодонную колбу помещали 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксимидамид; уксусную кислоту (400 мг, 1.25 ммоль, 1.0 экв.), EtOH (20 мл, 344 ммоль, 275 экв.), 2-бром-1-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]этанон (368 мг, 1.4 ммоль, 1.1 экв.),  $K_2CO_3$  (173 мг, 1.25 ммоль, 1.0 экв.). Полученный в результате раствор нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч на масляной бане. Затем добавляли дополнительное количество 2-бром-1-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]этанона (200 мг, 0.75 ммоль, 0.6 экв.). Полученный в результате раствор нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч на

20 масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную в результате смесь концентрировали. Полученный в результате раствор разбавляли 100 мл  $H_2O$ . Полученный в результате раствор экстрагировали 3x80 мл этилацетата и органические слои объединяли и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием

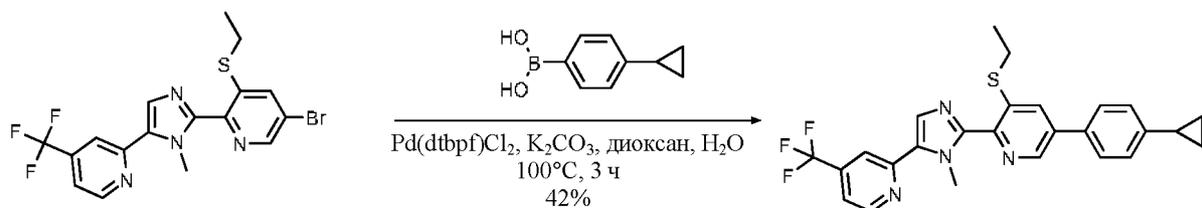
25 смеси этилацетат/петролейный эфир (1/4-1/2). В результате это приводило к получению 95 мг (37%) 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-[4-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]-3Н-имидазол-2-ил]пиридина в виде коричневого твердого вещества.

**Синтез 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-[1-метил-5-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]имидазол-2-ил]пиридина**



В 100 мл круглодонную колбу помещали 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-[4-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]-3H-имидазол-2-ил]пиридин (650 мг, 1.5 ммоль, 1.0 экв.), MeOH (16 мл), Et<sub>2</sub>O (6 мл). После этого по каплям добавляли TMSCHN<sub>2</sub> (11.4 мл, 22.8 ммоль, 15 экв.) при перемешивании при 0 °С. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, CH<sub>3</sub>CN/0.05%ТФУ=65%; детектор, 254&220 нм. В результате это приводило к получению 130 мг (19%) 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-[1-метил-5-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]имидазол-2-ил]пиридина в виде коричневого масла.

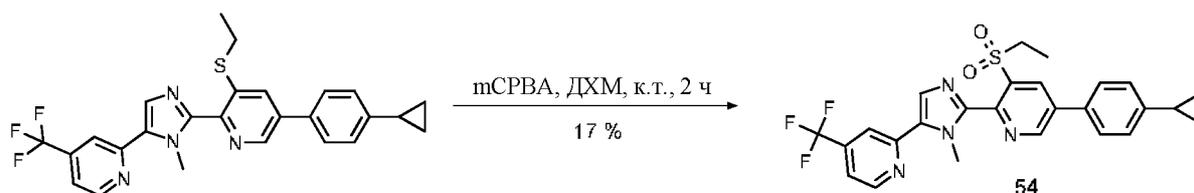
**Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-2-[1-метил-5-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]имидазол-2-ил]пиридина**



В 40 мл продутый азотом флакон с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-[1-метил-5-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]имидазол-2-ил]пиридин (60 мг, 0.14 ммоль, 1.0 экв.), диоксан (3 мл), 4-циклопропилфенилбороновую кислоту (33 мг, 0.2 ммоль, 1.5 экв.), Pd(dtbpf)Cl<sub>2</sub> (9.0 мг, 0.01 ммоль, 0.1 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (37 мг, 0.27 ммоль, 2.0 экв.), H<sub>2</sub>O (0.6 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при 100 °С на масляной бане. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/3). Собранные фракции объединяли и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при

следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, С18 силикагель; подвижная фаза,  $\text{CH}_3\text{CN}/0.05\%\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}=95\%$ ; детектор, 254&220 нм. В результате это приводило к получению 27 мг (42%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-2-[1-метил-5-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]имидазол-2-ил]пиридина в виде коричневого масла.

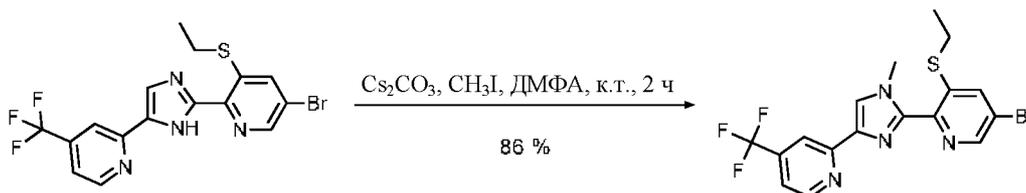
**Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[1-метил-5-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]имидазол-2-ил]пиридина**



В 8 мл флакон помещали 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-2-[1-метил-5-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]имидазол-2-ил]пиридин (22 мг, 0.05 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (1.5 мл). После этого порциями добавляли mCPBA (23 мг, 0.11 ммоль, 2.5 экв., 85%) при 0 °С. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Значение pH раствора довели до 8 насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x10 мл дихлорметана и органические слои объединяли и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, С18 силикагель; подвижная фаза,  $\text{CH}_3\text{CN}/0.05\%\text{TФУ}=65\%$ ; детектор, 254&220 нм. Полученный продукт концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, С18 силикагель; подвижная фаза,  $\text{CH}_3\text{CN}/0.05\%\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}=100\%$ ; детектор, 254&220 нм. В результате это приводило к получению 3.9 мг (17%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[1-метил-5-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]имидазол-2-ил]пиридина в виде белого твердого вещества.

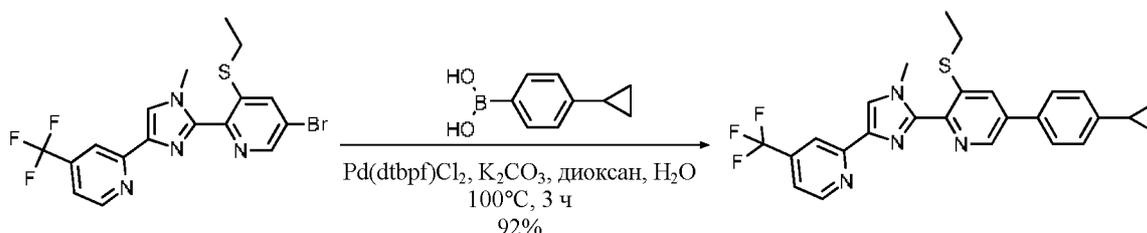
## Синтез Соединения 55

### Синтез 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-[1-метил-4-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]имидазол-2-ил]пиридина



- 5 В 8 мл флакон помещали 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-[4-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]-3Н-имидазол-2-ил]пиридин (90 мг, 0.21 ммоль, 1.0 экв.), ДМФА (1.0 мл),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (137 мг, 0.25 ммоль, 1.2 экв., 60%),  $\text{CH}_3\text{I}$  (89 мг, 0.6 ммоль, 3.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Сырой продукт очищали с помощью
- 10 Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, С18 силикагель; подвижная фаза,  $\text{CH}_3\text{CN}/0.05\%\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}=100\%$ ; детектор, 254&220 нм. В результате это приводило к получению 80 мг (86%) 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-[1-метил-4-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]имидазол-2-ил]пиридина в виде коричневого твердого вещества.

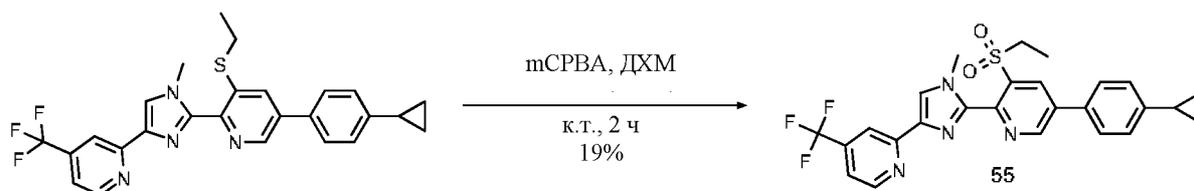
- 15 **Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-2-[1-метил-4-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]имидазол-2-ил]пиридина**



- В 8 мл продуктый азотом флакон с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-[1-метил-4-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]имидазол-2-ил]пиридин (80 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.), диоксан (2.0 мл), 4-циклопропилфенилбороновую кислоту (44 мг, 0.3 ммоль, 1.5 экв.),  $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$  (12 мг, 0.02 ммоль, 0.1 экв.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (50 мг, 0.4 ммоль, 2.0 экв.),  $\text{H}_2\text{O}$  (0.4 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при  $100^\circ\text{C}$  на масляной бане. Полученный в результате раствор разбавляли 10 мл  $\text{H}_2\text{O}$ .
- 25 Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3х6 мл этилацетата и органические слои объединяли и концентрировали. Остаток

наносили на колонку с силикагелем с использованием ТГФ/РЕ (1/4-1/3). В результате это приводило к получению 80 мг (92%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-2-[1-метил-4-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]имидазол-2-ил]пиридина в виде коричневого твердого вещества.

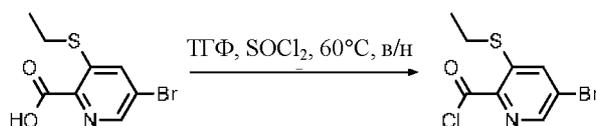
5 **Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[1-метил-4-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]имидазол-2-ил]пиридина**



В 8 мл герметической сосуд помещали 5-(4-циклопропилфенил)-3-  
 10 (этилсульфанил)-2-[1-метил-4-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]имидазол-2-ил]пиридин (75 мг, 0.16 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (2.0 мл), mCPBA (79 мг, 0.4 ммоль, 2.5 экв., 85%). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный в результате раствор разбавляли 10 мл насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Полученный в результате раствор  
 15 перемешивали в течение 0.5 ч при комнатной температуре. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 2x10 мл дихлорметана и органические слои объединяли и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, CH<sub>3</sub>CN/0.05%NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O=80% с увеличением до  
 20 CH<sub>3</sub>CN/0.05%NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O=85%; детектор, 254&220 нм. В результате это приводило к получению 16 мг (19%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[1-метил-4-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]имидазол-2-ил]пиридина в виде светло-желтого твердого вещества.

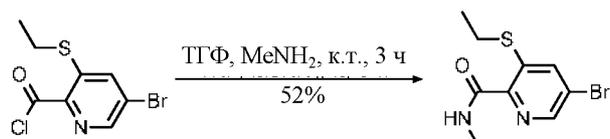
25 **Синтез Соединения 56**

**Синтез 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбонилхлорида**



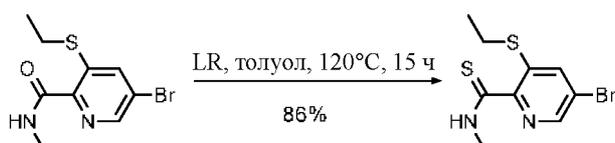
В 500 мл круглодонную колбу помещали 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбовоную кислоту (10 г, 38 ммоль, 1.0 экв.), ТГФ (200 мл),  $\text{SOCl}_2$  (5.5 г, 46 ммоль, 1.2 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 60 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Продукт непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

### Синтез 5-бром-3-(этилсульфанил)-N-метилпиридин-2-карбоксамид



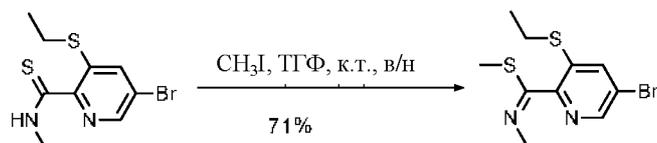
В 500 мл круглодонную колбу помещали 5-бром-3-(этилтио)пиколиноилхлорид (10 г, 38 ммоль, 1.0 экв.), ТГФ (200 мл), DIEA (7.4 г, 57 ммоль, 1.5 экв.), диметиламин (2 М в ТГФ) (23 мл, 46 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь промывали 200 мл  $\text{NaHCO}_3$  и 200 мл соляного раствора. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:4). В результате это приводило к получению 5.5 г (52%) 5-бром-3-(этилсульфанил)-N-метилпиридин-2-карбоксамид в виде желтого твердого вещества.

### Синтез 5-бром-3-(этилсульфанил)-N-метилпиридин-2-карботиоамида



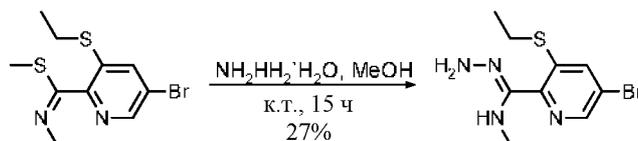
В 500 мл круглодонную колбу помещали 5-бром-3-(этилсульфанил)-N-метилпиридин-2-карбоксамид (5.5 г, 20 ммоль, 1.0 экв.), толуол (55 мл), реагент Лавессона (4.9 г, 12 ммоль, 0.6 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 15 ч при 120 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:4). В результате это приводило к получению 5.0 г (86%) 5-бром-3-(этилсульфанил)-N-метилпиридин-2-карботиоамида в виде желтого масла.

**Синтез (E)-[[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил](метилсульфанил)метилен](метил)амин**



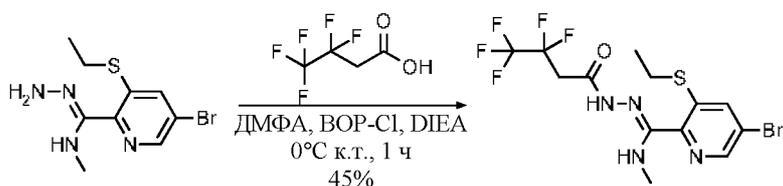
В 20 мл флакон помещали 5-бром-3-(этилсульфанил)-N-метилпиридин-2-карботиоамид (5.0 г, 17 ммоль, 1.0 экв.), ТГФ (20 мл),  $\text{CH}_3\text{I}$  (24 г, 172 ммоль, 10 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:1). В результате это приводило к получению 3.7 г (71%) (E)-[[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил](метилсульфанил)метилен](метил)амин в виде желтого масла.

**Синтез (Z)-N'-амино-5-бром-3-(этилсульфанил)-N-метилпиридин-2-карбоксимидамида**



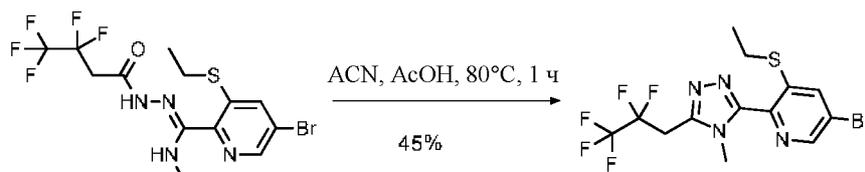
В 100 мл круглодонную колбу помещали (E)-[[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил](метилсульфанил)метилен](метил)амин (3.5 г, 11.5 ммоль, 1.0 экв.), MeOH (15 мл),  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0.6 г, 11.5 ммоль, 1.0 экв., 98%). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка C18, силикагель; подвижная фаза,  $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}=5\% \sim 50\%$ . В результате это приводило к получению 0.90 г (27%) (Z)-N'-амино-5-бром-3-(этилсульфанил)-N-метилпиридин-2-карбоксимидамида в виде желтого твердого вещества.

**Синтез N'-[(1Z)-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил](метиламино)метилен]-3,3,4,4,4-пентафторбутангидрида**



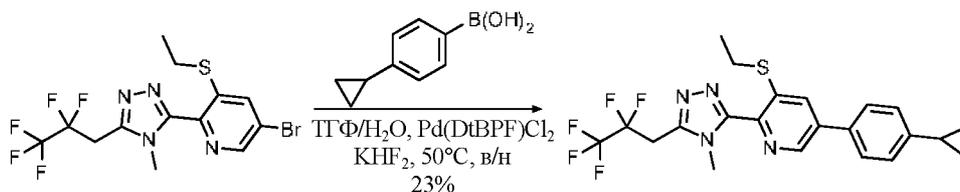
В 8 мл флакон помещали (Z)-N'-амино-5-бром-3-(этилсульфанил)-N-метилпиридин-2-карбоксимидамид (200 мг, 0.7 ммоль, 1.0 экв.), 3,3,4,4,4-пентафторбутановую кислоту (410 мг, 1.4 ммоль, 2.0 экв., 60%), ДМФА (2.0 мл). Полученный в результате раствор охлаждали до 0 градусов С. К вышеуказанной смеси добавляли VOR-Cl (353 мг, 1.4 ммоль, 2.0 экв.) и DIEA (179 мг, 1.4 ммоль, 2.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный в результате раствор разбавляли 10 мл EA. Полученную в результате смесь промывали 2 x 10 мл соляного раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате это приводило к получению 140 мг (45%) N'-[(1Z)-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил](метиламино)метилен]-3,3,4,4,4-пентафторбутангидразида в виде желтого масла.

**Синтез 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-[4-метил-5-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1,2,4-триазол-3-ил]пиридина**



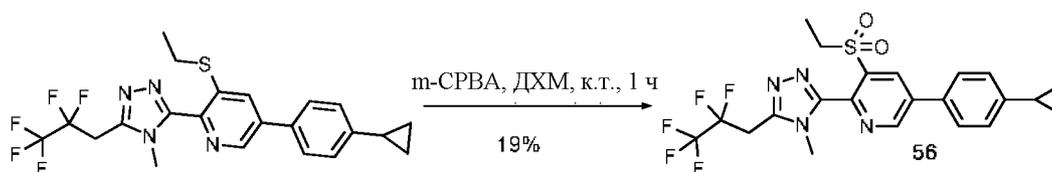
В 8 мл флакон помещали N'-[(1Z)-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил](метиламино)метилен]-3,3,4,4,4-пентафторбутангидразид (140 мг, 0.3 ммоль, 1.0 экв.), ACN (2.0 мл), AcOH (1.9 мг, 0.03 ммоль, 0.1 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 80 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:1). В результате это приводило к получению 60 мг (45%) 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-[4-метил-5-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1,2,4-триазол-3-ил]пиридина в виде желтого твердого вещества.

**Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-2-[4-метил-5-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1,2,4-триазол-3-ил]пиридина**



В 8 мл флакон помещали 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-[4-метил-5-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин (60 мг, 0.14 ммоль, 1.0 экв.), ТГФ (2.0 мл), H<sub>2</sub>O (0.20 мл), 4-циклопропилфенилбороновую кислоту (68 мг, 0.4 ммоль, 3.0 экв.), KNF<sub>2</sub> (22 мг, 0.27 ммоль, 2.0 экв.), Pd(DtBPF)Cl<sub>2</sub> (9 мг, 0.01 ммоль, 0.1 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 50 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:1). В результате это приводило к получению 15 мг (23%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-2-[4-метил-5-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1,2,4-триазол-3-ил]пиридина в виде желтого твердого вещества.

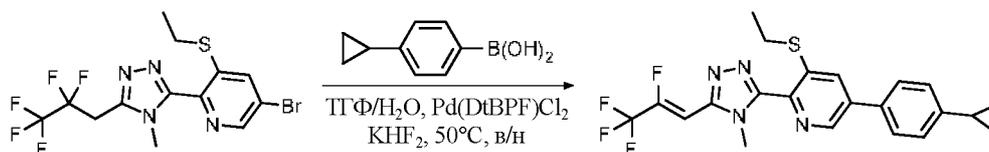
**Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[4-метил-5-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1,2,4-триазол-3-ил]пиридина**



В 8 мл флакон помещали 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-2-[4-метил-5-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин (15 мг, 0.03 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (2.0 мл), m-CPBA (11 мг, 0.06 ммоль, 2.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка C18, силикагель; подвижная фаза, ACN/H<sub>2</sub>O=30%~100%; детектор 254 нм. В результате это приводило к получению 3.1 мг (19%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[4-метил-5-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1,2,4-триазол-3-ил]пиридина в виде не совсем белого твердого вещества.

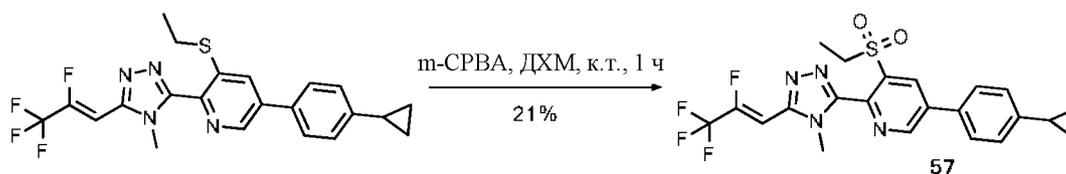
## Синтез Соединения 57

## Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-2-[4-метил-5-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1,2,4-триазол-3-ил]пиридина



- 5 В 8 мл флакон помещали 5-бром-3-(этилсульфанил)-2-[4-метил-5-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин (60 мг, 0.14 ммоль, 1.0 экв.), ТГФ (2.0 мл), H<sub>2</sub>O (0.2 мл), 4-циклопропилфенилбороновую кислоту (68 мг, 0.4 ммоль, 3.0 экв.), KHF<sub>2</sub> (22 мг, 0.28 ммоль, 2.0 экв.), Pd(DtBPF)Cl<sub>2</sub> (9.0 мг, 0.014 ммоль, 0.1 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 50 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:1). В результате это приводило к получению 5 мг (Z)-5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилтио)-2-(4-метил-5-(2,3,3,3-тетрафторпроп-1-ен-1-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридина в виде желтого
- 10 твердого вещества.

## Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[4-метил-5-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1,2,4-триазол-3-ил]пиридина



- В 8 мл флакон помещали 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-2-[4-метил-5-[(1Z)-2,3,3,3-тетрафторпроп-1-ен-1-ил]-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин (5.0 мг, 0.01 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (1.0 мл), m-CPBA (3.9 мг, 0.02 ммоль, 2.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1):
- 25 колонка C18, силикагель; подвижная фаза, ACN/H<sub>2</sub>O=30%~100%; детектор 254 нм. В результате это приводило к получению 1.1 мг (21%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[4-метил-5-(2,2,3,3,3-

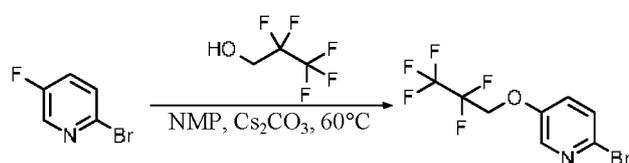
пентафторпропил)-1,2,4-триазол-3-ил]пиридина в виде не совсем белого твердого вещества.

### Синтез Соединения 52

5 В особенности, следующие соединения формулы (I) могут быть синтезированы с применением специалистом в данной области техники следующей далее схемы получения Соединения 52, используя исходное вещество, описанное выше: см. 127, 128

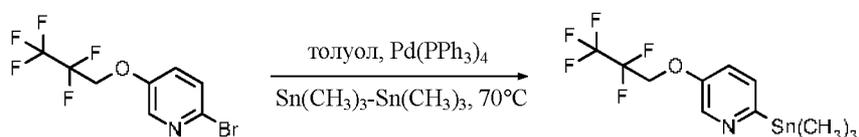
#### Синтез 2-бром-5-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пиридина

10



15 В 250 мл продутовую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 2-бром-5-фторпиридин (3.0 г, 17 ммоль, 1.0 экв.), пентафтор-1-пропанол (5.1 г, 34 ммоль, 2.0 экв.), NMP (30 мл), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16 г, 49 ммоль, 2.9 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 60 градусах С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученный в результате раствор разбавляли 150 мл Et<sub>2</sub>O. Реакционную смесь выливали в 300 мл воды. Органическую смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. В результате это приводило к получению 20 1.7 г (33%) 2-бром-5-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пиридина в виде бесцветного твердого вещества.

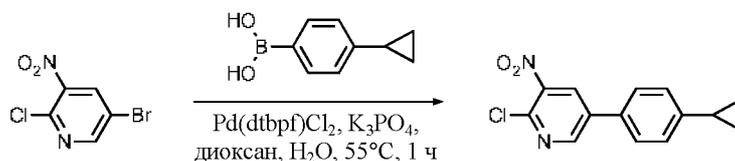
#### Синтез 5-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)-2-(триметилстанил)пиридин



25 В 20 мл продутый азотом флакон с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 2-бром-5-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пиридин (500 мг, 1.6 ммоль, 1.0 экв.), гексаметилдистаннан (1.6 г, 4.9 ммоль, 3.0 экв.), толуол (5.0 мл), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (189 мг, 0.16 ммоль, 0.1 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 70 градусах С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. В результате это приводило к получению 500 мг

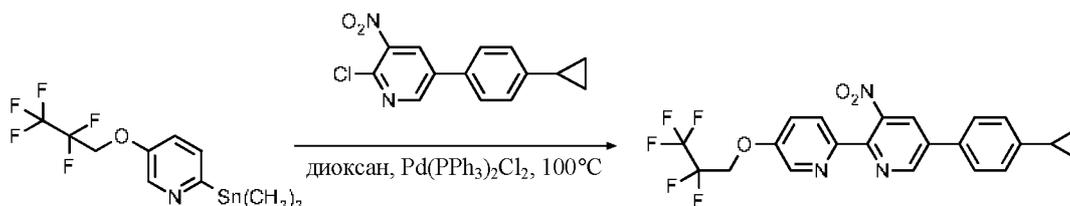
(сырого) 5-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)-2-(триметилстаннил)пиридина в виде черного твердого вещества.

### Синтез 2-хлор-5-(4-циклопропилфенил)-3-нитропиридина



5 В 250 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5-бром-2-хлор-3-нитропиридин (2.0 г, 8.4 ммоль, 1.0 экв.), 4-циклопропилфенилбороновую кислоту (1.5 г, 9.3 ммоль, 1.1 экв.), Pd(DtBPF)Cl<sub>2</sub> (0.55 г, 0.84 ммоль, 0.1 экв.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3.6 г, 17 ммоль, 2.0 экв.), диоксан (40 мл), H<sub>2</sub>O (4.0 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 55 градусах С. Реакционную смесь охлаждали. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ 0.1%NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O:MeCN=55% с увеличением до 0.1%NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O:MeCN=100% в течение 9 минут. В результате это приводило к получению 1.6 г (69%) 2-хлор-5-(4-циклопропилфенил)-3-нитропиридина в виде желтого твердого вещества.

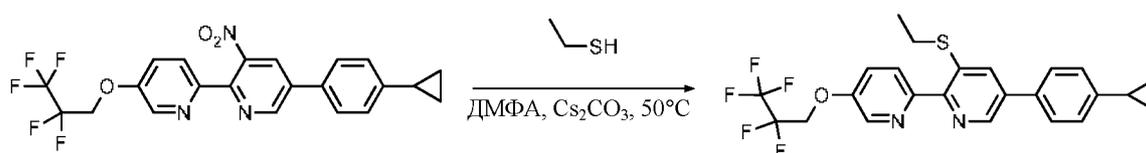
### Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-нитро-5'-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)-2,2'-бипиридина



20 В 100 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)-2-(триметилстаннил)пиридин (500 мг, 1.3 ммоль, 1.0 экв.), 2-хлор-5-(4-циклопропилфенил)-3-нитропиридин (1.1 г, 4.0 ммоль, 3.1 экв.), диоксан (10 мл), CuI (24 мг, 0.13 ммоль, 0.1 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 мг, 0.13 ммоль, 0.1 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 100 градусах С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка,

$C_{18}$  силикагель; подвижная фаза,  $CH_3CN:H_2O=0\%$  с увеличением до  $CH_3CN:H_2O=80\%$  в течение 30 мин. В результате это приводило к получению 80 мг (13%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-нитро-5'-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)-2,2'-бипиридина в виде белого твердого вещества.

5 **Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-5'-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)-2,2'-бипиридина**



В 20 мл флакон помещали 5-(4-циклопропилфенил)-3-нитро-5'-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)-2,2'-бипиридин (100 мг, 0.22 ммоль, 1.0 экв.), этантиол (27 мг, 0.43 ммоль, 2.0 экв.), ДМФА (5.0 мл),  $Cs_2CO_3$  (210 мг, 0.65 ммоль, 3.0 экв.).  
 10 Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1.5 ч при 50 градусах С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при  
 15 следующих условиях (IntelFlash-1): колонка,  $C_{18}$  силикагель; подвижная фаза,  $CH_3CN:H_2O=0\%$  с увеличением до  $CH_3CN:H_2O=60\%$  в течение 20 мин. В результате это приводило к получению 25 мг (24%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-5'-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)-2,2'-бипиридина в виде белого твердого вещества.

20 **Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-5'-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)-2,2'-бипиридина**



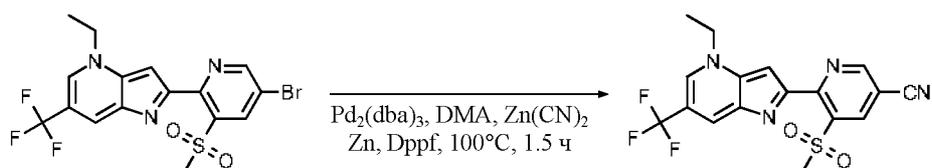
В 50 мл круглодонную колбу помещали 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)-5'-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)-2,2'-бипиридин (25.00 мг, 0.052 ммоль, 1.00 экв.), ДХМ (10.00 мл). После этого добавляли mCPBA (31.00 мг, 0.153 ммоль, 2.93 экв., 85%) при 0 градусах С. Полученный в результате  
 25 раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка,

С18 силикагель; подвижная фаза, CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O=0% с увеличением до CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O=70% в течение 20 мин. В результате это приводило к получению 7.4 мг (27.75%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-5'-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)-2,2'-бипиридина в виде белого твердого вещества.

5

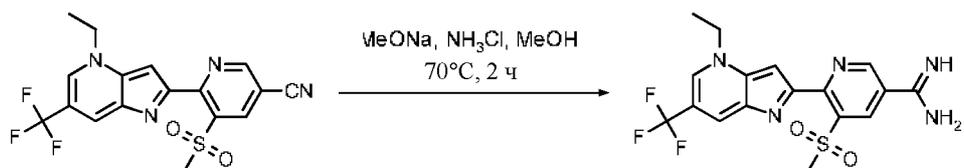
### Синтез Соединения 92

#### Синтез 5-(этансульфонил)-6-[4-этил-6-(трифторметил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил]пиридин-3-карбонитрила



В 40 мл продутый азотом флакон с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5-бром-3-(этансульфонил)-2-[4-этил-6-(трифторметил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил]пиридин (2.0 г, 4.3 ммоль, 1.0 экв.), Zn(CN)<sub>2</sub> (40 мг, 0.3 ммоль, 0.1 экв.), Zn (120 мг, 1.8 ммоль, 0.4 экв.), Dppf (240 мг, 0.4 ммоль, 0.1 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (200 мг, 0.2 ммоль, 0.05 экв.), DMA (20 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1.5 ч при 100 градусах С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Затем реакцию гасили путем добавления 1000 мл NaHCO<sub>3</sub>. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x100 мл этилацетата и органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси дихлорметан/метанол (20:1). В результате это приводило к получению 580 мг (33 %) 5-(этансульфонил)-6-[4-этил-6-(трифторметил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил]пиридин-3-карбонитрила в виде желтого твердого вещества.

#### Синтез 5-(этансульфонил)-6-[4-этил-6-(трифторметил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил]пиридин-3-карбоксимидамида



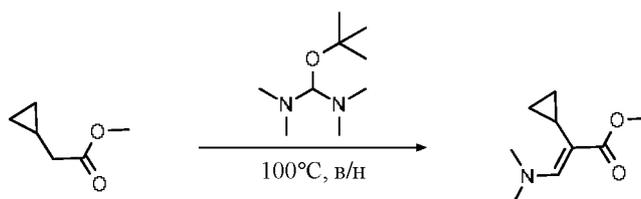
Путем перемешивания приготавливали раствор/смесь 5-(этансульфонил)-6-[4-этил-6-(трифторметил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил]пиридин-3-карбонитрила (2

г, 4.9 ммоль, 1.0 экв.) и MeONa (20 г, 111 ммоль, 23 экв.) в MeOH (200 мл).

Полученную в результате смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К конечной реакционной смеси добавляли NH<sub>4</sub>Cl (14 г, 262 ммоль,

53 экв.) при 70 градусах С. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 ч при 70 градусах С в атмосфере азота. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Полученную в результате смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, градиент от 0% до 80% в течение 40 мин; детектор, УФ 254 нм, с получением 5-(этансульфонил)-6-[4-этил-6-(трифторметил)пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил]пиридин-3-карбоксимидамида (580 мг, 28 %) в виде желтого твердого вещества.

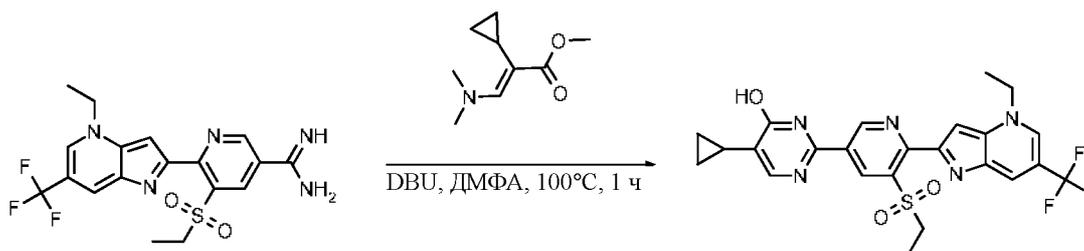
#### Синтез метил (2E)-2-циклопропил-3-(диметиламино)проп-2-еноата



15 В 8 мл продутый азотом герметический сосуд с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали метил 2-циклопропилацетат (2.0 г, 18 ммоль, 1.0 экв.), [*tert*-бутоксидиметиламино)метил]диметиламин (3.8 г, 22 ммоль, 1.25 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 100 градусах С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры.

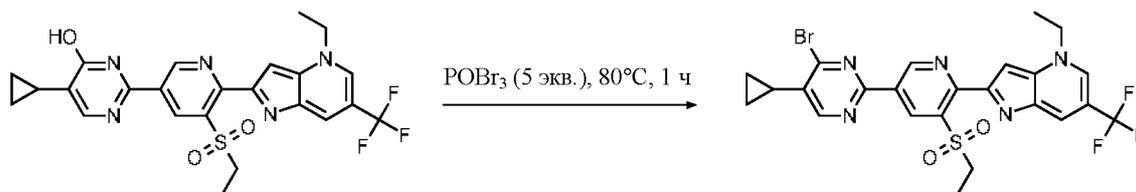
20 Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. В результате это приводило к получению 2 г (67.45 %) метил (2E)-2-циклопропил-3-(диметиламино)проп-2-еноата в виде желтого масла.

#### Синтез 5-циклопропил-2-[5-(этансульфонил)-6-[4-этил-6-(трифторметил)пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил]пиримидин-4-ола



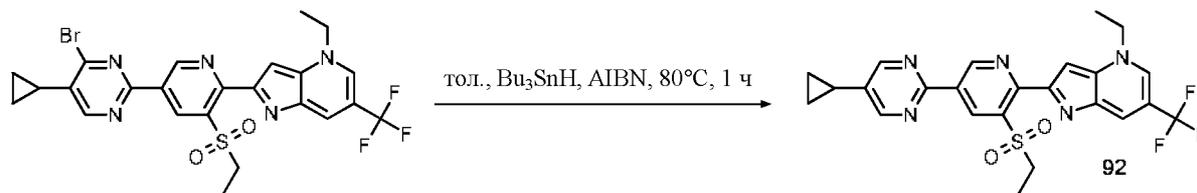
В 40 мл флакон добавляли 5-(этансульфонил)-6-[4-этил-6-(трифторметил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил]пиридин-3-карбоксимидамид (100 мг, 0.24 ммоль, 1.0 экв.) и метил (2E)-2-циклопропил-3-(диметиламино)проп-2-еноат (199 мг, 1.18 ммоль, 10 экв.), ДМФА (5.0 мл) и DBU (108 мг, 0.7 ммоль, 3.0 экв.) при 100 градусах С в течение 1 ч в атмосфере азота. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, градиент от 0% до 100% в течение 30 мин, с получением 5-циклопропил-2-[5-(этансульфонил)-6-[4-этил-6-(трифторметил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил]пиримидин-4-ола (50 мг, 41 %) в виде желтого твердого вещества.

**Синтез 4-бром-5-циклопропил-2-[5-(этансульфонил)-6-[4-этил-6-(трифторметил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил]пиримидина**



В 8 мл флакон добавляли 5-циклопропил-2-[5-(этансульфонил)-6-[4-этил-6-(трифторметил)пирроло [3,2-b]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил]пиримидин-4-ол (50 мг, 0.1 ммоль, 1.0 экв.) и POBr<sub>3</sub> (125 мг, 0.4 ммоль, 4.5 экв.) при 80 градусах С в течение 1 ч в атмосфере азота. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Полученную в результате смесь разбавляли ЕА (2 мл). Смесь подщелачивали до рН 9 насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (водн.). Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3x2 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-бром-5-циклопропил-2-[5-(этансульфонил)-6-[4-этил-6-(трифторметил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил]пиримидина (23 мг, 41 %) в виде желтого твердого вещества.

**Синтез 5-циклопропил-2-[5-(этансульфонил)-6-[4-этил-6-(трифторметил)пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил]пиримидина**

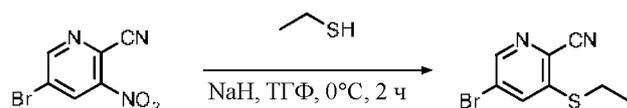


В 8 мл флакон добавляли 4-бром-5-циклопропил-2-[5-(этансульфонил)-6-[4-этил-6-(трифторметил)пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил]пиримидин (20 мг, 0.03 ммоль, 1.0 экв.), трибутилолово (26 мг, 0.09 ммоль, 2.6 экв.) и AIBN (1 мг, 0.006 ммоль, 0.18 экв.) в толуоле (2 мл, 18.798 ммоль, 545.53 экв.), и смесь перемешивали в течение 1 ч при 80 градусах С в атмосфере азота. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Полученную в результате смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью РЕ/ЕА (5:1) с получением 5-циклопропил-2-[5-(этансульфонил)-6-[4-этил-6-(трифторметил)пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил]пиримидина (5.4 мг, 31%) в виде желтого твердого вещества.

15

**Синтез Соединения 110**

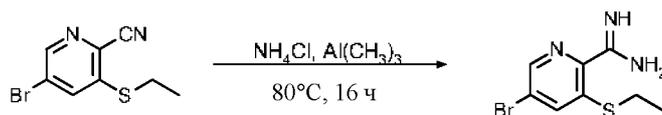
**Синтез 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбонитрила**



В 1000 мл 3-х горлую круглодонную колбу помещали 5-бром-3-нитропиридин-2-карбонитрил (15 г, 66 ммоль, 1.0 экв.), ТГФ (300 мл), этантиол (3.9 г, 63 ммоль, 1.0 экв.), NaH (1.7 г, 73 ммоль, 1.1 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 0 градусах С. Затем реакцию гасили путем добавления воды. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 2x500 мл этилацетата, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). В результате это приводило к получению 12 г (75%) 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбонитрила в виде желтого твердого вещества.

25

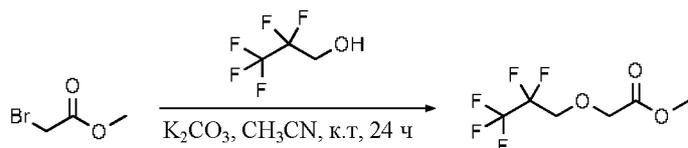
### Синтез 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксимидамида



В 500 мл 3-х горлую круглодонную колбу помещали  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2.9 г, 54 ммоль, 1.2 экв.), толуол (220 мл, 2070 ммоль, 46 экв.),  $\text{AlMe}_3$  (27 мл, 258 ммоль, 5.7 экв.), 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбонитрил (11 г, 45 ммоль, 1.0 экв.).

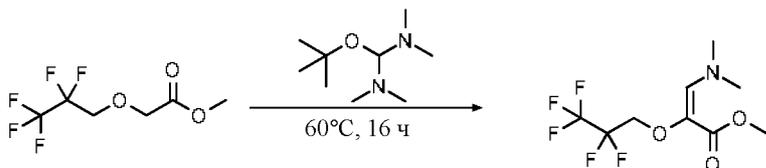
Полученный в результате раствор перемешивали в течение 16 ч при 80 градусах С. Затем реакцию гасили путем добавления 100 мл раствора  $\text{MeOH}$ . Твердые вещества отфильтровывали. Полученную в результате смесь концентрировали. В результате это приводило к получению 7 г (59%) 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксимидамида в виде не совсем белого твердого вещества.

### Синтез метил 2-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)ацетата



В 1000 мл круглодонную колбу помещали метил 2-бромацетат (10 г, 65 ммоль, 1.0 экв.),  $\text{CH}_3\text{CN}$  (100 мл),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (11 г, 78 ммоль, 1.2 экв.), пентафтор-1-пропанол (12 г, 78 ммоль, 1.2 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1 : 10). В результате это приводило к получению 5 г (34.44%) метил 2-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)ацетата в виде желтого масла.

### Синтез метил (2E)-3-(диметиламино)-2-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)проп-2-еноата



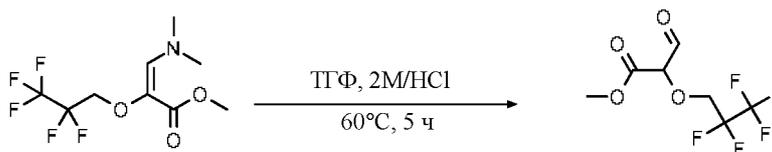
В 1000 мл круглодонную колбу помещали метил 2-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)ацетат (10 г, 45 ммоль, 1.0 экв.), [трет-

бутокси(диметиламино)метил]диметиламин (9.4 г, 54 ммоль, 1.2 экв.).

Полученный в результате раствор перемешивали в течение 16 ч при 60 градусах С. Затем реакцию гасили путем добавления 50 мл раствора  $\text{NaHCO}_3$  в смеси вода/лед. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 2x200 мл этилацетата, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В

5 результате это приводило к получению 6 г (48%) метил (2E)-3-(диметиламино)-2-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)проп-2-еноата в виде желтого масла.

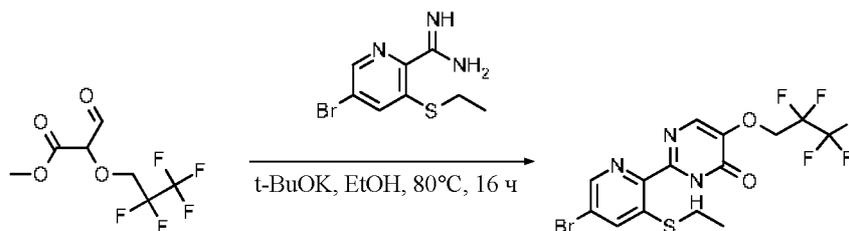
#### Синтез метил 3-оксо-2-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пропаноата



10 В 1000 мл круглодонную колбу помещали метил (2E)-3-(диметиламино)-2-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)проп-2-еноат (12 г, 43 ммоль, 1.0 экв.), ТГФ (240 мл), 2М/НСl (240 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 5 ч при 60 градусах С. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x500 мл этилацетата, сушили над безводным сульфатом натрия и

15 концентрировали. В результате это приводило к получению 7 г (65%) метил 3-оксо-2-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пропаноата в виде желтого масла.

#### Синтез 2-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-5-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)-3Н-пиримидин-4-она

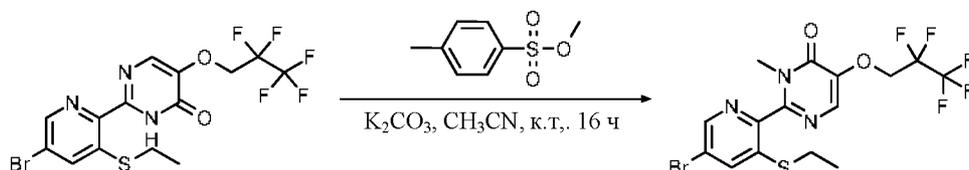


20 В 250 мл круглодонную колбу помещали 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксимидамид (4.5 г, 17 ммоль, 1.0 экв.), EtOH (90 мл), t-BuOK (3.9 г, 35 ммоль, 2.0 экв.), метил 3-оксо-2-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пропаноат (8.7 г, 35 ммоль, 2.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 16 ч при 80 градусах С. Затем реакцию гасили путем добавления 500 мл воды.

25 Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3x500 мл этилацетата, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси

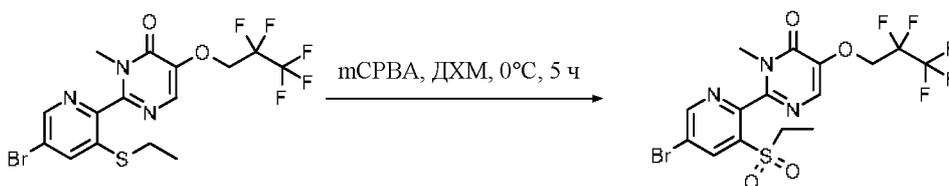
этилацетат/петролейный эфир (1:3). В результате это приводило к получению 2.8 г (35%) 2-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-5-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)-3Н-пиримидин-4-она в виде белого твердого вещества.

5 **Синтез 2-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-3-метил-5-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пиримидин-4-она**



В 250 мл круглодонную колбу помещали 2-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-5-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)-3Н-пиримидин-4-он (2.5 г, 5.4 ммоль, 1.0 экв.), CH<sub>3</sub>CN (50 мл), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.50 г, 11 ммоль, 2.0 экв.), метил 4-метилбензолсульфонат (1.1 г, 6.05, 1.1 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 200 мл воды. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 2x500 мл этилацетата, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:1). В результате это приводило к получению 2 г (39%) 2-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-3-метил-5-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пиримидин-4-она в виде белого твердого вещества.

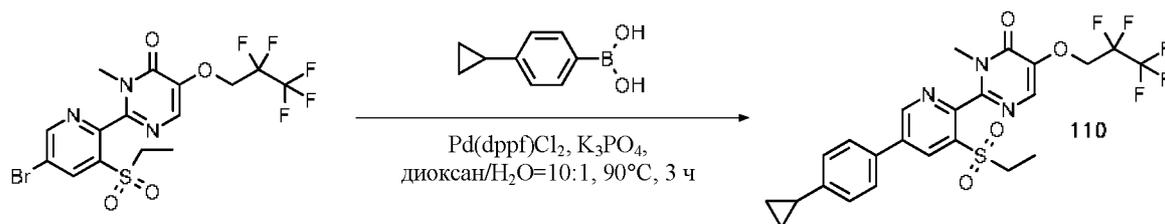
20 **Синтез 2-[5-бром-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-3-метил-5-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пиримидин-4-она**



В 100 мл круглодонную колбу помещали 2-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-3-метил-5-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пиримидин-4-он (2.0 г, 4.2 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (40 мл), mCPBA (1.8 г, 11 ммоль, 2.5 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 5 ч при 0 градусах С. Затем реакцию гасили путем добавления воды. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 2x300 мл этилацетата, сушили над безводным

сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:4). В результате это приводило к получению 1.6 г (75%) 2-[5-бром-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-3-метил-5-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пиримидин-4-она в виде желтого твердого вещества.

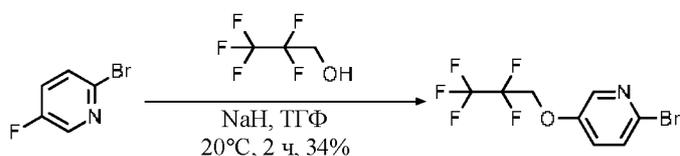
### Синтез 2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-3-метил-5-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пиримидин-4-она



В 50 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 2-[5-бром-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-3-метил-5-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пиримидин-4-он (110.00 мг, 0.217 ммоль, 1.00 экв.), 4-циклопропилфенилбороновую кислоту (70 мг, 0.4 ммоль, 2.0 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (16 мг, 0.02 ммоль, 0.1 экв.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (115 мг, 0.5 ммоль, 2.5 экв.), диоксан (2.2 мл), H<sub>2</sub>O (0.2 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при 90 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:5). Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, CH<sub>3</sub>CN/0.05 %NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O=60 с увеличением до CH<sub>3</sub>CN/0.05 %NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O=95 в течение 12 мин; детектор, 254 нм. В результате это приводило к получению 50 мг (43%) 2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-3-метил-5-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пиримидин-4-она в виде белого твердого вещества.

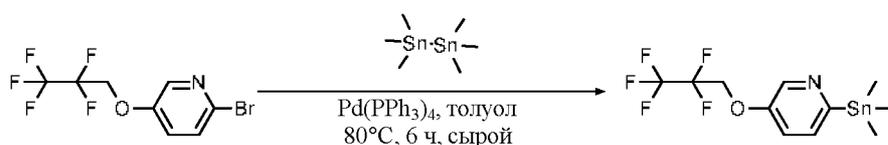
### 25 Синтез Соединения 123

#### Синтез 2-бром-5-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пиридина



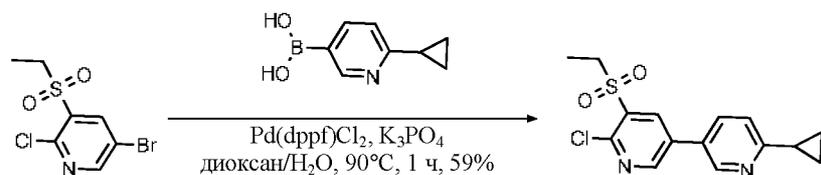
К раствору пентафтор-1-пропанола (4.3 г, 29 ммоль, 1.2 экв.) в ТГФ (50 мл) добавляли NaN (1.4 г, 36 ммоль, 1.5 экв.) при 0 градусах С. Смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли 2-бром-5-фторпиридин (4.2 г, 24 ммоль, 1.00 экв.), и смеси давали нагреться до К.Т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью ЕА (3\*100 мл). Полученный в результате раствор сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью РЕ/ЕА (2/1) с получением 2-бром-5-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пиридина (2.5 г, 34%) в виде белого твердого вещества.

### 10 Синтез 5-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)-2-(триметилстаннил)пиридина



К раствору 2-бром-5-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пиридина (100 мг, 0.3 ммоль, 1.0 экв.) и гексаметилдистаннана (535 мг, 1.6 ммоль, 5.0 экв.) в толуоле (5 мл, 47 ммоль, 144 экв.) добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (38 мг, 0.03 ммоль, 0.1 экв.). После перемешивания в течение 6 ч при 80 градусах С в атмосфере азота, полученную в результате смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 5-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)-2-(триметилстаннил)пиридина (210 мг, сырой) в виде черного твердого вещества. Продукт непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

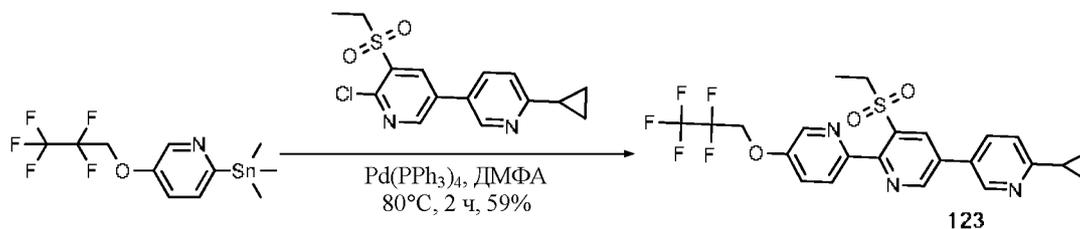
### 20 Синтез 6-хлор-6'-циклопропил-5-(этансульфонил)-3,3'-бипиридина



К раствору 5-бром-2-хлор-3-(этансульфонил)пиридина (220 мг, 0.8 ммоль, 1.0 экв.) и 6-циклопропилпиридин-3-илбороновой кислоты (126 мг, 0.8 ммоль, 1.0 экв.) в диоксане (4 мл, 47 ммоль, 617 экв.) и H<sub>2</sub>O (1 мл, 56 ммоль, 72 экв.) добавляли K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (328 мг, 1.5 ммоль, 2.0 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (57 мг, 0.08 ммоль, 0.1 экв.). После перемешивания в течение 1 ч при 90 градусах С в атмосфере азота, полученную в результате смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с

силикагелем, элюируя смесью РЕ/ЕА (2/1) с получением 6-хлор-6'-циклопропил-5-(этансульфонил)-3,3'-бипиридина (148 мг, 59%) в виде белого твердого вещества.

5 **Синтез 6'-циклопропил-5-(этансульфонил)-6-[5-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пиридин-2-ил]-3,3'-бипиридина**

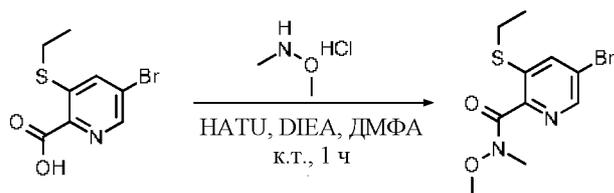


В 25 мл круглодонную колбу помещали 5-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)-2-(триметилстаннил)пиридин (210 мг, 0.539 ммоль, 1.00 экв.), 6-хлор-6'-циклопропил-5-(этансульфонил)-3,3'-бипиридин (86.92 мг, 0.270 ммоль, 0.5 экв.), ДМФА (5 мл, 64.609 ммоль, 119.97 экв.), затем добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (62.23 мг, 0.054 ммоль, 0.1 экв.) в защитной атмосфере N<sub>2</sub>. Затем реакционная смесь перемешивали при 80 градусах С в течение 2 ч. Смеси давали охладиться до к.т. Полученную в результате смесь разбавляли ЕА (100 мл). Полученную в результате смесь промывали 3x50 мл воды. Полученный в результате раствор сушили и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, градиент от 40% до 80% в течение 10 мин; детектор, УФ 254 нм. Продукт собирали и концентрировали при пониженном давлении. В результате это приводило к получению 6'-циклопропил-5-(этансульфонил)-6-[5-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пиридин-2-ил]-3,3'-бипиридина (17.5 мг, 6.33%) в виде белого твердого вещества.

**Синтез Соединения 126**

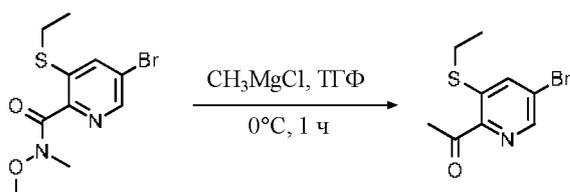
В особенности, следующие соединения формулы (I) могут быть синтезированы с применением специалистом в данной области техники следующей далее схемы получения Соединения 126, используя исходное вещество, описанное выше: см. 212, 214

**Синтез 5-бром-3-(этилсульфанил)-N-метокси-N-метилпиридин-2-карбоксамида**



В 100 мл круглодонную колбу добавляли 5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоновую кислоту (2 г, 7.6 ммоль, 1 экв.), гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (0.74 г, 7.6 ммоль, 1 экв.) и ДМФА (40 мл, 520 ммоль, 68 экв.), DIEA (2.9 г, 23 ммоль, 3.0 экв.) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси по каплям добавляли HATU (4.35 г, 11 ммоль, 1.5 экв.) при 0 градусах С. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 градусах С. Полученную в результате смесь разбавляли водой (50 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3x40 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (3x30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/EA (9:1) с получением 5-бром-3-(этилсульфанил)-N-метокси-N-метилпиридин-2-карбоксамида (2.1 г, 90%) в виде желтого твердого вещества.

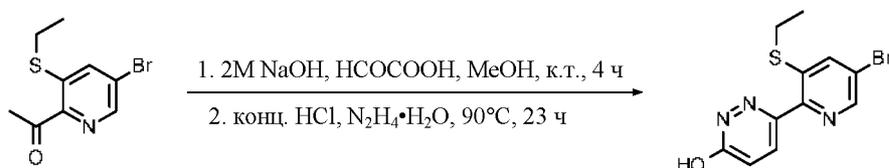
**Синтез 1-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]этан-1-она**



В 100 мл 3-х горлую круглодонную колбу добавляли 5-бром-3-(этилсульфанил)-N-метокси-N-метилпиридин-2-карбоксамида (2 г, 6.6 ммоль, 1 экв.) и ТГФ (40 мл, 490 ммоль, 75 экв.) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси по каплям добавляли CH<sub>3</sub>MgCl (2.8 мл, 8.4 ммоль, 1.3 экв.) при 0 градусах С. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 градусах С. Реакцию гасили путем добавления насыщ. раствора NH<sub>4</sub>Cl (водн.) (50 мл) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3x40 мл). Объединенные органические слои промывали

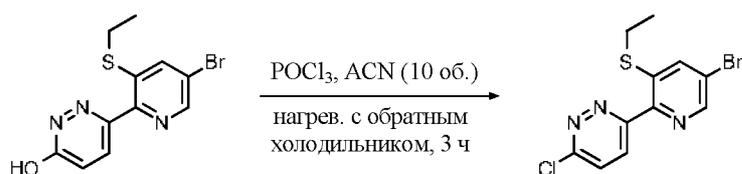
соляным раствором (3x40 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После  
 фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток  
 очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью  
 PE/EA (4:1) с получением 1-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]этанона  
 5 (0.99 г, 57%) в виде белого твердого вещества.

### Синтез 6-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]пиридазин-3-ола



В 40 мл круглодонную колбу добавляли 1-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-  
 ил]этанон (890 мг, 3.4 ммоль, 1 экв.), глиоксалат, глиоксилат гидрат (630 мг, 6.8  
 10 ммоль, 2 экв.) и MeOH (7.1 мл) при комнатной температуре. К вышеуказанной  
 смеси по каплям добавляли NaOH (55 мг, 1.4 ммоль, 0.4 экв.) в  $\text{H}_2\text{O}$  (6.9 мл, 380  
 ммоль, 112 экв.) при 0 градусах С. Полученную в результате смесь  
 перемешивали в течение дополнительных 4 ч при комнатной температуре. Смеси  
 давали охладиться до 0 градусов С. К вышеуказанной смеси по каплям  
 15 добавляли конц. HCl (1.8 мл) и гидразингидрат (0.74 мл, 15 ммоль, 4.3 экв.) при  
 0 градусах С. Полученную в результате смесь перемешивали в течение  
 дополнительных 23 ч при 90 градусах С. Смеси давали охладиться до комнатной  
 температуры. Реакцию гасили путем добавления насыщ. раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.)  
 (50 мл) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь  
 20 экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x50 мл). Объединенные органические слои  
 промывали соляным раствором (2x50 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После  
 фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. В  
 результате это приводило к получению 6-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-  
 ил]пиридазин-3-ола (697 мг, 65%) в виде темно-красного твердого вещества.

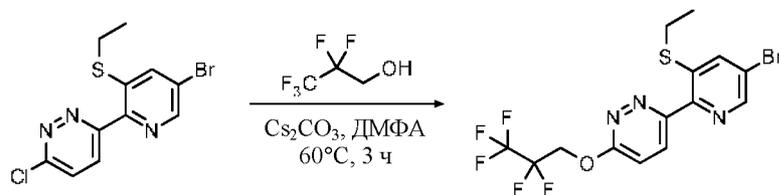
### Синтез 3-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-6-хлорпиридазина



В 8 мл круглодонную колбу добавляли 6-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-  
 ил]пиридазин-3-ол (380 мг, 1.2 ммоль, 1 экв.) и ACN (3.7 мл) при комнатной

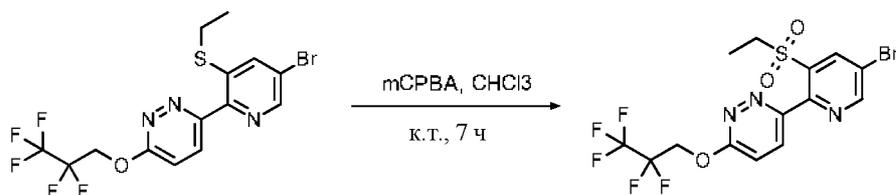
температуре. К вышеуказанной смеси по каплям добавляли  $\text{POCl}_3$  (370 мг, 2.4 ммоль, 2 экв.) при 0 градусах С. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 3 ч при 80 градусах С. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Реакцию гасили путем добавления насыщ. раствора гипосульфита натрия (водн.) (10 мл) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (3x10 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (3x5 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-6-хлорпиридазина (247 мг, 62%) в виде темно-красного твердого вещества.

**Синтез 3-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-6-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пиридазина**



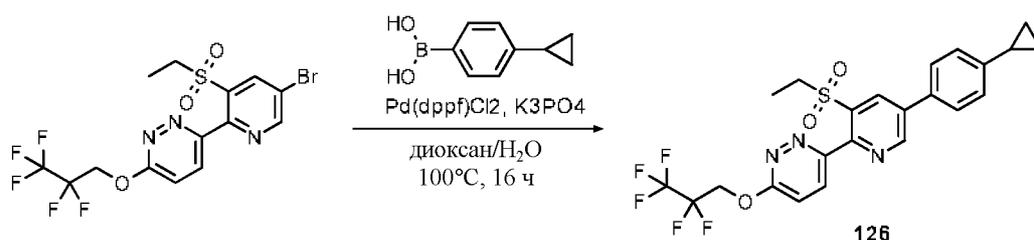
В 40 мл круглодонную колбу добавляли 3-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-6-хлорпиридазин (240 мг, 0.7 ммоль, 1 экв.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (345 мг, 1.0 ммоль, 1.5 экв.) и ДМФА (10 мл) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 3 ч при 60 градусах С. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Реакцию гасили путем добавления воды (10 мл) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (3x10 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2x5 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью  $\text{PE/EtAc}$  (97:3) с получением 3-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-6-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пиридазина (219 мг, 68%) в виде желтого твердого вещества.

**Синтез 3-[5-бром-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-6-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пиридазина**



В 40 мл круглодонную колбу добавляли 3-[5-бром-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-6-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пиридазин (150 мг, 0.3 ммоль, 1 экв.) и  $\text{CHCl}_3$  (6 мл) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси по каплям добавляли *m*-CPBA (160 мг, 0.8 ммоль, 2.3 экв.) при 0 градусах С. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 7 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили путем добавления насыщ. раствора гипосульфита натрия (водн.) (20 мл) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (3x15 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3x10 мл) и соляным раствором (10 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-[5-бром-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-6-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пиридазина (140 мг, 87%) в виде красного твердого вещества.

**Синтез 3-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-6-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пиридазина**

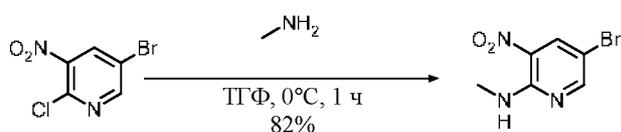


В 40 мл круглодонную колбу добавляли 3-[5-бром-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-6-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пиридазин (118 мг, 0.25 ммоль, 1 экв.), (4-циклопропилфенил)бороновую кислоту (60 мг, 0.4 ммоль, 1.5 экв.),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (105 мг, 0.5 ммоль, 2.0 экв.),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мг, 0.03 ммоль, 0.1 экв.), диоксан (2.4 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (0.4 мл) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 16 ч при 100 градусах С в атмосфере азота. Смеси давали охладиться до комнатной температуры. Полученную в результате

смесь разбавляли водой (10 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3x10 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (3x5 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После  
 5 фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью Преп-ТСХ (PE/EA 5:1) с получением 3-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-6-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пиридазина (47 мг, 37%) в виде белого твердого вещества.

### Синтез соединения 121

#### 10 Синтез 5-бром-N-метил-3-нитропиридин-2-амина

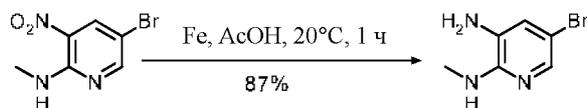


В 250 мл круглодонную колбу помещали 5-бром-2-хлор-3-нитропиридин (6.0 г, 25 ммоль, 1.0 экв.), ТГФ (120 мл), метиламин (2.4 г, 76 ммоль, 3.0 экв.).

Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 0 градусах С.

15 Полученный в результате раствор разбавляли 500 мл H<sub>2</sub>O. Твердое вещество собирали путем фильтрования. Твердое вещество три раза промывали водой (50 мл). Твердое вещество сушили с помощью лампы для сушки. В результате это приводило к получению 4.8 г (82%) 5-бром-N-метил-3-нитропиридин-2-амина в виде желтого твердого вещества.

#### 20 Синтез 5-бром-N2-метилпиридин-2,3-диамина



В 250 мл круглодонную колбу помещали 5-бром-N-метил-3-нитропиридин-2-амин (4.6 г, 20 ммоль, 1.0 экв.), AcOH (50 мл), Fe (5.5 г, 99 ммоль, 5.0 экв.).

Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 20 градусах

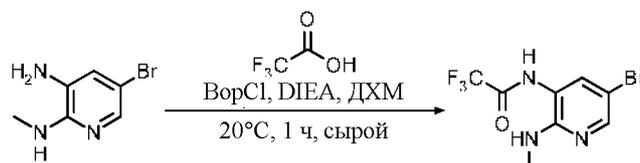
25 С. Полученную в результате смесь концентрировали. Полученный в результате раствор разбавляли 500 мл EA. Полученную в результате смесь промывали 3x200 мл раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (водн., 2M). Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/1). Собранные фракции

объединяли и концентрировали. В результате это приводило к получению 3.5 г (87%) 5-бром-N2-метилпиридин-2,3-диамина в виде коричневого твердого вещества.

### Синтез

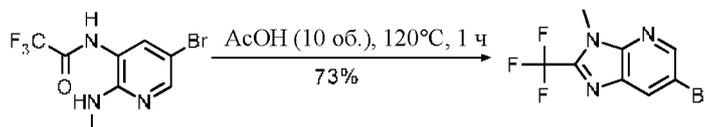
### N-[5-бром-2-(метиламино)пиридин-3-ил]-2,2,2-

### 5 трифторацетамида



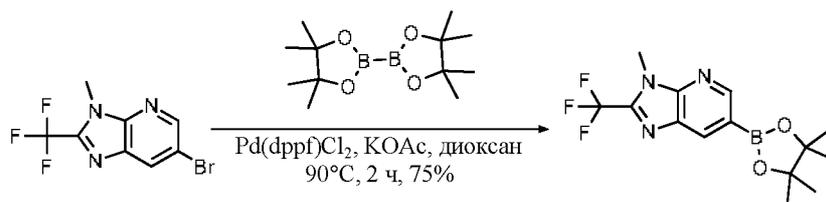
В 250 мл круглодонную колбу помещали 5-бром-N2-метилпиридин-2,3-диамин (3.1 г, 15 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (60 мл), DIEA (5.95 г, 46 ммоль, 3.0 экв.), трифторуксусную кислоту (2.1 г, 18.4 ммоль, 1.2 экв.), ВОР-Сl (5.85 г, 23.0 ммоль, 1.5 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 20 градусах С. Полученный в результате раствор разбавляли 300 мл ДХМ. Полученную в результате смесь промывали 3x100 мл H<sub>2</sub>O. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате это приводило к получению 5.2 г сырого N-[5-бром-2-(метиламино)пиридин-3-ил]-2,2,2-трифторацетамида в виде черного твердого вещества.

### Синтез 6-бром-3-метил-2-(трифторметил)имидазо[4,5-b]пиридина



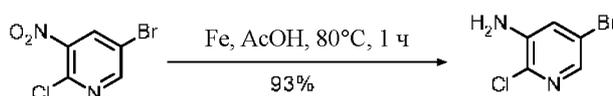
В 250 мл круглодонную колбу помещали N-[5-бром-2-(метиламино)пиридин-3-ил]-2,2,2-трифторацетамид (5.2 г, 17 ммоль, 1.0 экв.), АсОН (50 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 120 градусах С на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали. Полученную в результате смесь концентрировали. Полученный в результате раствор разбавляли 500 мл ЕА. Полученную в результате смесь промывали 3x200 мл раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (водн., 2М). Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/8). Собранные фракции объединяли и концентрировали. В результате это приводило к получению 3.6 г (73%) 6-бром-3-метил-2-(трифторметил)имидазо[4,5-b]пиридина в виде светло-желтого твердого вещества.

**Синтез 3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)имидазо[4,5-b]пиридина**



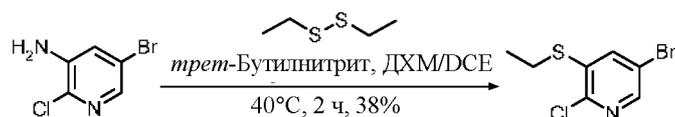
- В 100 мл продутую азотом круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 6-бром-3-метил-2-(трифторметил)имидазо[4,5-b]пиридин (1.0 г, 3.6 ммоль, 1.0 экв.), бис(пинаколато)дибор (1.1 г, 4.3 ммоль, 1.2 экв.), AcOK (0.7 г, 7.1 ммоль, 2.0 экв.), диоксан (50 мл), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (261 мг, 0.4 ммоль, 0.1 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 90 градусах С на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали.
- Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/4). Собранные фракции объединяли и концентрировали. В результате это приводило к получению 880 мг (75%) 3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)имидазо[4,5-b]пиридина в виде не совсем белого твердого вещества.

**Синтез 5-бром-2-хлорпиридин-3-амин**



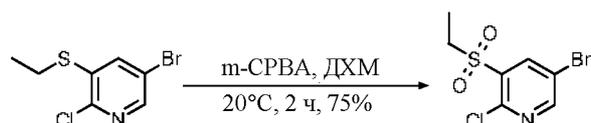
- В 500 мл круглодонную колбу помещали 5-бром-2-хлор-3-нитропиридин (10 г, 42 ммоль, 1.0 экв.), AcOH (100.00 мл), Fe пыль (12 г, 210 ммоль, 5.0 экв.).
- Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 80 градусах С на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали. Полученный в результате раствор разбавляли 500 мл EA. Полученную в результате смесь промывали 3x200 мл раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (водн., 2M). Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате это приводило к получению 8.1 г (93%) 5-бром-2-хлорпиридин-3-амин в виде белого твердого вещества.

### Синтез 5-бром-2-хлор-3-(этилсульфанил)пиридина



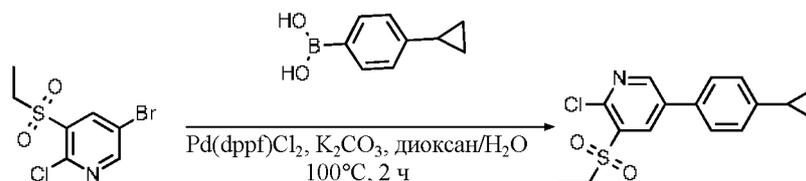
В 500 мл круглодонную колбу помещали 5-бром-2-хлорпиридин-3-амин (6.0 г, 29 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (100 мл), DCE (150 мл), диэтилдисульфид (3.5 г, 29 ммоль, 1.0 экв.), *tert*-бутилнитрит (3.6 г, 35 ммоль, 1.2 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 40 градусах С на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/4). Собранные фракции объединяли и концентрировали. В результате это приводило к получению 2.8 г (38%) 5-бром-2-хлор-3-(этилсульфанил)пиридина в виде желтого масла.

### Синтез 5-бром-2-хлор-3-(этансульфонил)пиридина



В 100 мл круглодонную колбу помещали 5-бром-2-хлор-3-(этилсульфанил)пиридин (2.5 г, 9.9 ммоль, 1.0 экв.), ДХМ (50 мл), *m*-CPBA (5.1 г, 30 ммоль, 3.00 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 20 градусах С. Полученную в результате смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/5). Собранные фракции объединяли и концентрировали. В результате это приводило к получению 2.1 г (75%) 5-бром-2-хлор-3-(этансульфонил)пиридина в виде белого твердого вещества.

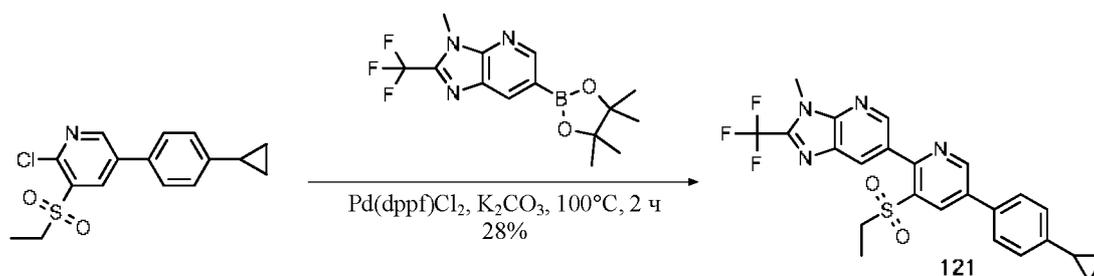
### Синтез 2-хлор-5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридина



В 8 мл продутый азотом флакон с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 5-бром-2-хлор-3-(этансульфонил)пиридин (120 мг, 0.4 ммоль, 1.0 экв.), 4-циклопропилфенилбороновую кислоту (82 мг, 0.5 ммоль, 1.2 экв.),

$K_2CO_3$  (117 мг, 0.8 ммоль, 2.0 экв.), диоксан (2.0 мл),  $H_2O$  (0.4 мл),  $Pd(dppf)Cl_2$  (31 мг, 0.04 ммоль, 0.10 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 100 градусах С на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали и непосредственно использовали на следующей стадии.

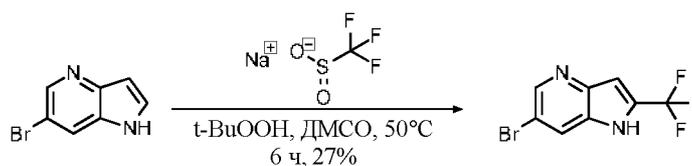
5 **Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[3-метил-2-(трифторметил)имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил]пиридина**



В флакон с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали реакционную смесь - 3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)имидазо[4,5-b]пиридин (122 мг, 0.4 ммоль, 1.2 экв.) и  $Pd(dppf)Cl_2$  (23 мг, 0.03 ммоль, 0.1 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 100 градусах С на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали. Полученный в результате раствор разбавляли 50 мл ЕА. Полученную в результате смесь промывали 3x20 мл  $H_2O$ . Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью Флэш-Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, АСN/ $H_2O$ =0/100 с увеличением до АСN/ $H_2O$ =55/45 в течение 7 мин. Полученный продукт концентрировали. В результате это приводило к получению 42 мг (25%) 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[3-метил-2-(трифторметил)имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил]пиридина в виде белого твердого вещества.

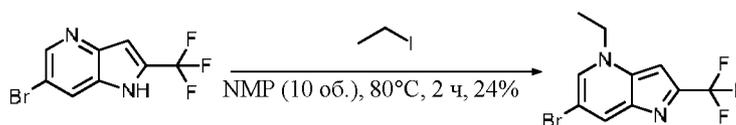
**Синтез Соединения 122**

**Синтез 6-бром-2-(трифторметил)-1Н-пирроло[3,2-b]пиридина**



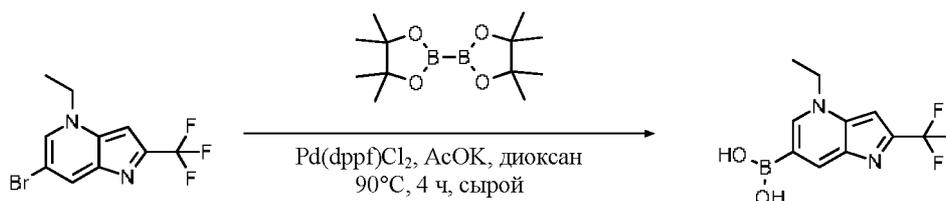
В 50 мл круглодонную колбу помещали 6-бром-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин (700 мг, 3.5 ммоль, 1.0 экв.), ДМСО (10 мл), *t*-BuOOH (640 мг, 7.1 ммоль, 2.0 экв.), трифторметансульфинат натрия (831 мг, 5.3 ммоль, 1.5 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 6 ч при 50 градусах С на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали. Полученный в результате раствор разбавляли 200 мл ЕА. Полученную в результате смесь промывали 3x100 мл H<sub>2</sub>O. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/2). Собранные фракции объединяли и концентрировали. В результате это приводило к получению 255 мг (27%) 6-бром-2-(трифторметил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридина в виде белого твердого вещества.

#### Синтез 6-бром-4-этил-2-(трифторметил)пирроло[3,2-*b*]пиридина



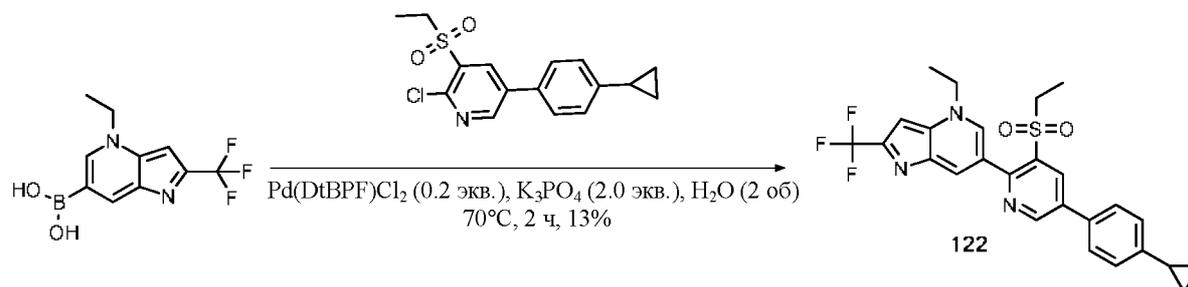
В 25 мл круглодонную колбу помещали 6-бром-2-(трифторметил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин (250 мг, 0.9 ммоль, 1.0 экв.), NMP (5.0 мл), этилийодид (1.5 г, 9.4 ммоль, 10 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 80 градусах С на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали. Полученный в результате раствор разбавляли 100 мл ЕА. Полученную в результате смесь промывали 3x50 мл H<sub>2</sub>O. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1/1). Собранные фракции объединяли и концентрировали. В результате это приводило к получению 65 мг (24%) 6-бром-4-этил-2-(трифторметил)пирроло[3,2-*b*]пиридина в виде желтого твердого вещества.

#### Синтез [4-этил-2-(трифторметил)-4Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-6-ил]бороновой кислоты



В 8 мл продутовый азотом флакон с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали 6-бром-4-этил-2-(трифторметил)пирроло[3,2-b]пиридин (60 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.), бис(пинаколато)дибор (130 мг, 0.0 ммоль, 2.5 экв.), АсОК (80 мг, 0.8 ммоль, 4.0 экв.), диоксан (2.0 мл), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (30 мг, 0.04 ммоль, 0.2 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 4 ч при 90 градусах С на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали. Реакционную смесь применяли на следующей стадии.

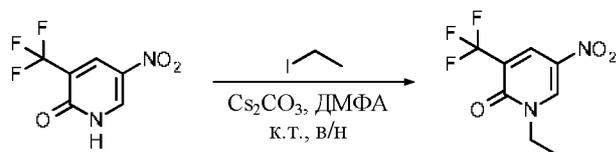
**Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[4-этил-2-(трифторметил)пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил]пиридина**



К реакционной смеси добавляли 2-хлор-5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин (66.23 мг, 0.206 ммоль, 1.00 экв.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (174 мг, 0.8 ммоль, 4.0 экв.), H<sub>2</sub>O (0.5 мл), Pd(DtBPF)Cl<sub>2</sub> (13 мг, 0.02 ммоль, 0.1 экв.) в защитной атмосфере азота N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 70 градусах. Смеси давали охладиться до к.т. Полученную в результате смесь разбавляли 50 мл ЕА. Полученную в результате смесь промывали 30 мл воды. Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью Преп-ВЭЖХ при следующих условиях (MeCN/H<sub>2</sub>O=90/10). Полученную в результате смесь концентрировали с получением 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)-2-[4-этил-2-(трифторметил)пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил]пиридина 14 мг (13%) в виде желтого твердого вещества.

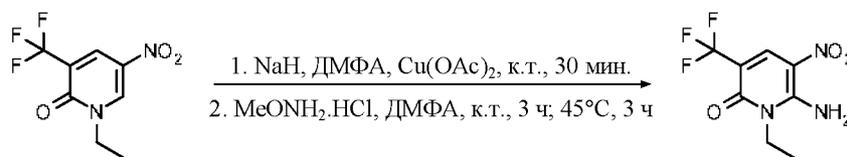
**Синтез Соединения 125**

**Синтез 1-этил-5-нитро-3-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-2-она**



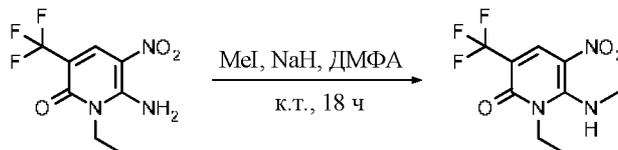
В 2 л 4-х горлую круглодонную колбу добавляли 5-нитро-3-(трифторметил)-1Н-пиридин-2-он (21.8 г, 100 ммоль, 1 экв.), ДМФА (1 л), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (97.7 г, 300 ммоль, 3 экв.) и этилийодид (23.4 г, 150 ммоль, 1.5 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь разбавляли водой (2 л). Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью ЕА (3x1 л). Объединенные органические слои промывали водой (3x1 л) и соляным раствором (1x1 л), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью РЕ: ЕА (3:1) с получением 1-этил-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-она (12.0 г, 50%) в виде желтого твердого вещества.

### Синтез 6-амино-1-этил-5-нитро-3-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-2-она



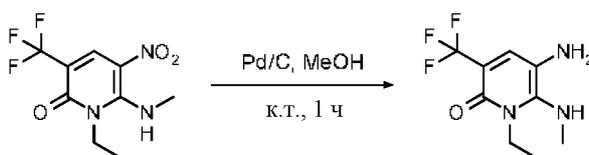
В 50 мл круглодонную колбу добавляли 1-этил-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-он (2.0 г, 8.5 ммоль, 1 экв.), Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.15 г, 0.85 ммоль, 0.1 экв.) и ДМФА (40 мл) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси порциями добавляли NaH (2.24 г, 56 ммоль, 6.6 экв., 60%) при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение еще 30 мин при комнатной температуре. К смеси по каплям добавляли раствор MeONH<sub>2</sub>.HCl (1.4 г, 17 ммоль, 2.0 экв.) в ДМФА (10 мл) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и в течение еще 3 ч при 45 °С. Реакционную смесь выливали в 100 мл NH<sub>4</sub>Cl (насыщ.), затем экстрагировали с помощью ЕА (3x100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3x100 мл) и соляным раствором (1x 100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью РЕ:ЕА (3:1) с получением 6-амино-1-этил-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-она (400 мг, 19%) в виде желтого твердого вещества.

**Синтез 1-этил-6-(метиламино)-5-нитро-3-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-2-она**



В 50 мл круглодонную колбу добавляли 6-амино-1-этил-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-он (400 мг, 1.6 ммоль, 1 экв.), ДМФА (20 мл) и NaH (320 мг, 8 ммоль, 5 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси по каплям добавляли  $\text{CH}_3\text{I}$  (1.1 г, 8 ммоль, 5 экв.) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение дополнительных 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в 100 мл раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (насыщ.), затем экстрагировали с помощью EA (3x100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3x100 мл) и соляным раствором (1x 100 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE:EA (4:1) с получением 1-этил-6-(метиламино)-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-она (80 мг, 19%) в виде желтого твердого вещества.

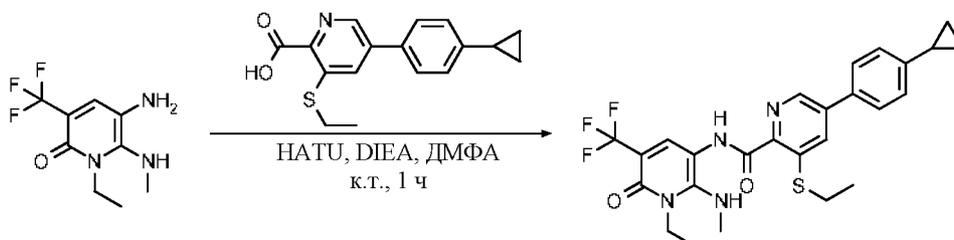
**Синтез 5-амино-1-этил-6-(метиламино)-3-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-2-она**



В 50 мл круглодонную колбу помещали раствор 1-этил-6-(метиламино)-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-она (60 мг, 0.2 ммоль, 1 экв.), метанола (6 мл) и Pd/C (7.2 мг, 0.1 ммоль, 0.3 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере  $\text{H}_2$ . Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. В результате это приводило к получению 5-амино-1-этил-6-(метиламино)-3-(трифторметил)пиридин-2-она (50 мг, сырой) в виде

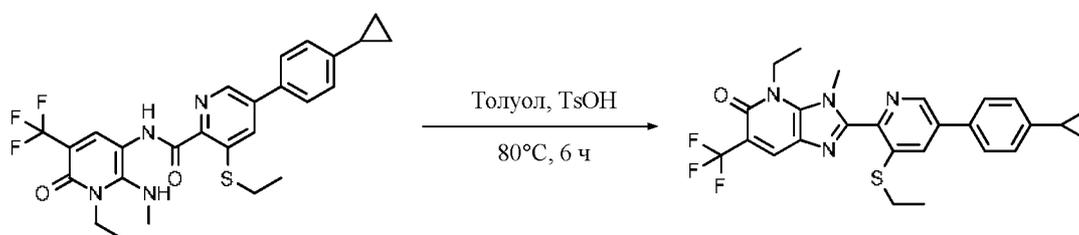
желтого твердого вещества. Сырой продукт непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**Синтез 5-(4-циклопропилфенил)-N-[1-этил-2-(метиламино)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-3-ил]-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксамида**



В 50 мл круглодонную колбу добавляли 5-амино-1-этил-6-(метиламино)-3-(трифторметил)пиридин-2-он (50 мг, 0.2 ммоль, 1 экв.), 5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоновую кислоту (64 мг, 0.2 ммоль, 1 экв.), ДМФА (5 мл), HATU (162 мг, 0.4 ммоль, 2 экв.) и DIEA (82 мг, 0.6 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь разбавляли EA (30 мл). Полученную в результате смесь промывали водой (3x30 мл) и соляным раствором (1x30 мл). Полученный в результате экстракт сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE:EA (1:1) с получением 5-(4-циклопропилфенил)-N-[1-этил-2-(метиламино)-6-оксо-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксамида (30 мг, 27%) в виде желтого твердого вещества.

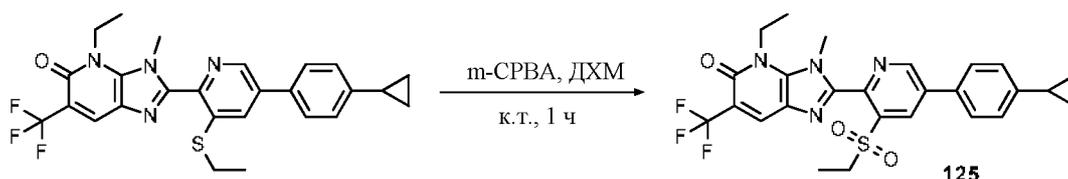
**Синтез 6-амино-1-этил-5-нитро-3-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-2-она**



В 8 мл флакон добавляли 5-(4-циклопропилфенил)-N-[1-этил-2-(метиламино)-6-оксо-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-3-(этилсульфанил)пиридин-2-карбоксамида (30 мг, 0.06 ммоль, 1 экв.), толуол (3 мл) и TsOH (2 мг, 0.01 ммоль, 0.2 экв.) при

комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 6 ч при 80°C. Полученную в результате смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью РЕ: ЕА (1:1) с получением 2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-4-этил-3-метил-6-(трифторметил)имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-она (10 мг, 34%) в виде желтого твердого вещества.

**Синтез 2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-4-этил-3-метил-6-(трифторметил)-3Н,4Н,5Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-она**



В 50 мл круглодонную колбу добавляли 2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этилсульфанил)пиридин-2-ил]-4-этил-3-метил-6-(трифторметил)имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-он (20 мг, 0.04 ммоль, 1 экв.), ДХМ (2 мл) и *m*-CPBA (17 мг, 0.10 ммоль, 2.5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью РЕ: ЕА (1:1) с получением 2-[5-(4-циклопропилфенил)-3-(этансульфонил)пиридин-2-ил]-4-этил-3-метил-6-(трифторметил)имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-она (8.3 мг, 39%) в виде белого твердого вещества.

**[00178]** ПРИМЕР 2: Физико-химические характеристики Соединений 1 - 214

Соединение	(ES, m/z)	Спектр <sup>1</sup> H ЯМР
1		(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.19 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.80 (d, J=7.3 Гц, 1H), 8.69 (d, J=2.3 Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.06 (q, J=7.8 Гц, 2H), 2.01 - 1.97 (m, 1H), 1.44 (t, J=7.4 Гц, 3H), 1.10 - 1.04 (m, 2H), 0.81 - 0.77 (m, 2H)

Соединение	(ES, m/z)	Спектр <sup>1</sup> H ЯМР
2		(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.20 - 9.19 (m, 1H), 8.83 - 8.79 (m, 1H), 8.70 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.74 - 7.71 (m, 2H), 7.50 - 7.47 (m, 2H), 7.33 (d, J=7.1 Гц, 1H), 4.08 (q, J=7.3 Гц, 2H), 1.85 - 1.83 (m, 2H), 1.52 - 1.49 (m, 2H), 1.45 (t, J=7.5 Гц, 3H)
3	539 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): δ 9.77 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 7.91 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.48 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.82 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.29-2.21 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.13-1.02 (m, 4H).
4	539 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): δ 9.85 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.29 (brs, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.82 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 2.18-2.02 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.25-1.11 (m, 2H), 1.09-0.96 (m, 2H).
5	539 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.63 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.87-3.79 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.42 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.18-1.11 (m, 2H), 0.88-0.83 (m, 2H)
6	500 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CD <sub>3</sub> OD, м.д.): δ 9.20 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Гц, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.73-7.30 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 4.87-4.74 (m, 2H), 3.70-3.63 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.72 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.28 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.11-1.05 (m, 2H), 0.83-0.78 (m, 2H).
7	604 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): δ 9.33 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 6.82 (t, J = 57.0 Гц, 1H), 5.31-5.22 (m, 2H), 4.49-4.42 (m, 2H), 2.22 (s, 1H), 1.35-1.31 (m, 3H), 1.17-1.10 (m, 2H), 0.94-0.87 (m, 2H).
8	554 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.) δ 9.10 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.48-7.35 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 6.38-6.17 (m, 1H), 4.86-4.76 (m, 2H), 4.26-4.21 (m, 2H), 2.24-2.14 (m, 1H), 1.46-1.41 (m, 3H), 1.13-1.07 (m, 2H), 0.86-0.81 (m, 2H).

Соединение	(ES, m/z)	Спектр <sup>1</sup> H ЯМР
9	554 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): δ 9.26 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.72-7.28 (m, 4H), 6.92-6.48 (m, 1H), 5.35-5.18 (m, 2H), 4.58-4.30 (m, 2H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.31 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.05-1.02 (m, 2H), 0.95-0.92 (m, 2H).
10	604 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): δ 9.33 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.81 (t, J = 57.3 Гц, 1H), 5.31-5.22 (m, 2H), 4.49-4.42 (m, 2H), 2.28 (s, 1H), 1.39-1.31 (m, 3H), 1.15-1.09 (m, 4H)
11	536 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО, м.д.) δ 9.27 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 6.90-6.51 (m, 1H), 5.30-5.20 (m, 2H), 4.49-4.42 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.06-0.97 (m, 2H), 0.86-0.78 (m, 2H).
12	554 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): δ 9.31 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 6.73 (t, J = 54 Гц, 1H), 5.21 (t, J = 14.4 Гц, 2H), 4.19 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.07-1.01 (m, 2H), 0.83-0.72 (m, 2H).
13	518 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.18 (s, 1H), 8.68 (d, J = 10.5 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Гц, 2H), 7.25 (d, J = 10.2 Гц, 2H), 4.70 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 4.13 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.77 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.43 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.21-1.10 (m, 2H), 0.86-0.72 (m, 2H).
14	499 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.) δ 9.61 (s, 1H), 9.05 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.63 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 5.1, 1.5 Гц, 1H), 3.91 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.41 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.31-1.15 (m, 2H), 0.97-0.87 (m, 2H).
15	498 [M+H] <sup>+</sup> ;	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.16 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 3.87 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.12-1.07 (m, 2H), 0.85-0.82 (m, 2H).

Соединение	(ES, m/z)	Спектр <sup>1</sup> H ЯМР
16	537 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.) δ 9.62 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 9.12 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.4 Гц, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 6.90-6.54 (m, 1H), 5.30-5.20 (m, 2H), 4.49-4.41 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.33-1.28 (m, 3H), 1.16-1.13 (m, 2H), 0.99-0.97 (m, 2H)
17	538 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО- d <sub>6</sub> , м.д.): δ 9.48 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.1 Гц, 2H), 7.32 (d, J = 9.1 Гц, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.82 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.09-1.92 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.12-0.99 (m, 2H), 0.85-0.72 (m, 2H).
18	563.20 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.22 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.85 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.42 (t, J = 7.5 Гц, 3H).
19	556 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.23 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.71 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 7.46 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.84 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 1.68-1.57 (m, 2H), 1.42 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.22-1.14 (m, 2H).
20	606 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.): δ 9.24 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.79-7.68 (m, 4H), 4.15 (s, 3H), 3.90-3.82 (m, 2H), 1.51-1.39 (m, 5H), 1.14 (s, 2H)
21	554 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.) δ 9.25 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.80-7.69 (m, 2H), 7.57-7.49 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.86 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 1.49-1.38 (m, 5H), 1.31-1.14 (m, 2H)
22	525 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): δ 9.29 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.62 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.25 (s, 1H), 4.77-4.70 (m, 2H), 4.48-4.40 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 5H), 1.31 (t, J = 7.2 Гц, 3H)

Соединение	(ES, m/z)	Спектр <sup>1</sup> H ЯМР
23	516 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.11 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 7.46 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.19 (s, 1H), 4.67-4.59 (m, 2H), 4.18-4.14 (m, 2H), 1.77 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.45-1.35 (m, 5H), 1.16-1.12 (m, 2H)
24	518 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.) δ 9.17 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.64 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 4.17 (s, 2H), 1.79 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.69-1.52 (m, 2H), 1.43 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.25-1.11 (m, 2H).
25	568 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.): δ 9.14 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.76-7.59 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 4.66-4.58 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 1.76 (t, J = 7.3 Гц, 3H), 1.45-1.35 (m, 5H), 1.10 (s, 2H).
26	473 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.44 (s, 1H), 9.02 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 3.99-3.92 (m, 2H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.50-1.45 (m, 3H), 1.18-1.05 (m, 2H), 0.85-0.79 (m, 2H).
27	505 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): δ 9.43 (dd, J = 6.3, 1.2 Гц, 2H), 9.30 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 3.93 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.08-1.02 (m, 2H), 0.82-0.76 (m, 2H).
28	539 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): δ 9.41-9.39 (m, 2H), 8.77 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.27 (d, J=0.9 Гц, 1H), 7.90 (d, J=8.4 Гц, 2H), 8.32 (d, J=8.4 Гц, 2H), 3.67 (q, J=7.2 Гц, 2H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.21 (t, J=7.5 Гц, 3H), 1.07-1.04 (m, 2H), 0.82-0.78 (m, 2H).
29	521 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.38 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 9.01 (d, J = 2.4 Гц, 2H), 8.79 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.31-7.30 (m, 2H), 3.99 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.49 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.15-1.08 (m, 2H), 0.85-0.80 (m, 2H).

Соединение	(ES, m/z)	Спектр <sup>1</sup> H ЯМР
30	537 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): δ 9.66 (d, J = 6.6 Гц, 2H), 9.34 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.86 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 3.95 (q, J = 6.9 Гц, 2H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.31 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.09-1.03 (m, 2H), 0.82-0.79 (m, 2H).
31	473 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.18 (s, 1H), 9.12 (brs, 1H), 8.73 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 7.25 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 3.94 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.10-1.02 (m, 2H), 0.81-0.76 (m, 2H)
32	505 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.09 (s, 2H), 8.69 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.61 (d, J = 3.9 Гц, 2H), 6.91 (s, 2H), 3.92-3.85 (m, 2H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.39-1.34 (m, 3H), 1.09-1.03 (m, 2H), 0.79-0.88 (m, 2H).
33	537 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.25 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.70 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 2H), 4.02-3.96 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.42 (t, J = 7.6 Гц, 3H), 1.13-1.06 (m, 2H), 0.76-0.73 (m, 2H)
34	537 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.): δ 9.21 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.17 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.96 (dd, J = 8.7, 0.6 Гц, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.28 (d, J = 2.0 Гц, 2H), 4.08-4.00 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.47 (d, J = 14.9 Гц, 3H), 1.14-1.04 (m, 2H), 0.83-0.77 (m, 2H)
35	538 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.) δ 9.65 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 9.14 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.68-8.58 (m, 2H), 8.24-8.15 (m, 1H), 7.99 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.05 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.06 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.30-1.17 (m, 2H), 0.97-0.94 (m, 2H).
36	518 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.21 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.29 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 5.06 (q, J = 8.4 Гц, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.82 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.40 (q, J = 7.5 Гц, 3H), 1.15-1.08 (m, 2H), 0.85-0.83 (m, 2H)

Соединение	(ES, m/z)	Спектр <sup>1</sup> H ЯМР
37	525 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.29 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.74 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.55-7.29 (m, 2H), 3.96-3.88 (m, 2H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.60-1.32 (m, 3H), 1.16-1.04 (m, 2H), 0.90-0.81 (m, 2H).
38	539 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.) δ 9.23 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.91 - 8.68 (m, 1H), 8.70 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.4, 2.2 Гц, 1H), 7.39 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.87 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.18 - 2.16 (m, 1H) 1.43 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.23 - 1.02 (m, 4H).
39	488 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.23 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.86 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.43 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.16-1.09 (m, 2H), 0.86-8.22 (m, 2H).
40	474 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): δ 9.47 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 9.02 (d, J = 4.4 Гц, 2H), 8.71 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.88 (d, J = 8.2 Гц, 2H), 7.33 (d, J = 8.2 Гц, 2H), 3.93 (q, J = 7.4 Гц, 2H), 2.12-1.98 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.4 Гц, 3H), 1.13-1.02 (m, 2H), 0.85-0.73 (m, 2H).
41	487 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.20 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 3.99-3.86 (m, 5H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.50-1.39 (m, 3H), 1.15-1.10 (m, 2H), 0.89-0.82 (m, 2H).
42	550 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.) δ 8.69 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Гц, 2H), 7.48 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 8.2 Гц, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.02 (q, J = 7.3 Гц, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.37 (t, J = 7.4 Гц, 3H), 1.10 - 1.01 (m, 2H), 0.78 (dt, J = 6.6, 4.7 Гц, 2H)
43	534 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.) δ 9.71 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.80 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.75 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 7.46 (dd, J = 8.6, 2.2 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 8.2 Гц, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.75 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 3.00 (q, J = 7.4 Гц, 2H), 1.98 (ddd, J = 13.4, 8.8, 5.0 Гц, 1H), 1.45 (t, J = 7.4 Гц, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.10 - 1.02 (m, 2H), 0.81 - 0.74 (m, 2H)

Соединение	(ES, m/z)	Спектр <sup>1</sup> H ЯМР
44	537.2 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.) δ: 9.23 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 7.31 (s, 2H), 3.93 (d, J = 17.1 Гц, 5H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.42 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.18-1.05 (m, 2H), 0.88- 0.77 (m, 2H).
45	543 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.14 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.61 (d, J = 4.2 Гц, 2H), 7.25-7.17 (m, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.80 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 3.19-3.01 (brs, 1H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.36 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.39-1.21 (m, 2H), 1.15-1.02 (m, 4H), 0.85-0.72 (m, 2 H).
46	472 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.) δ 9.27 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 9.16 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.32-8.25 (m, 1H), 8.12 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.87-7.78 (m, 2H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.36-7.27 (m, 2H), 4.04-4.00 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.35-1.30 (m, 3H), 1.11-0.99 (m, 2H), 0.89-0.73 (m, 2H).
47	472 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.) δ 9.28 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.69-8.67 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.86-7.76 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.34-7.22 (m, 2H), 4.01-3.94 (m, 2H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.37-1.32 (m, 3H), 1.13-0.93 (m, 2H), 0.83-0.66 (m, 2H)
48	473 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.) δ 9.10 (s, 1H), 9.00 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.30 (s, 1H), 4.01 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.47 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.17-1.05 (m, 2H), 0.82-0.79 (m, 2H)
49	473 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.) δ 8.99 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.95 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.77 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.57 (d, J = 0.9 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 4.04 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.49 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.18-0.93 (m, 2H), 0.80-0.75 (m, 2H).
50	490 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): δ 9.47 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.00-7.70 (m, 2H), 7.45-7.10 (m, 2H), 4.30-4.05 (m, 2H), 2.15-1.91 (m, 1H), 1.46-1.25 (m, 3H), 1.30-1.20 (m, 1H, Nonvolatile solvent). 1.15-0.99 (m, 2H), 0.91-0.71 (m, 2H).

Соединение	(ES, m/z)	Спектр $^1\text{H}$ ЯМР
51	553 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): $\delta$ 9.12 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.81 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.07 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.26 (s, 2H), 4.20 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.64-1.46 (m, 3H), 1.12-1.05 (m, 2H), 0.82-0.73 (m, 2H).
52	513 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.) $\delta$ 9.24 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.54 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.50 (d, J = 3.0 Гц, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.77-7.73 (m, 3H), 7.29 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 5.12-5.03 (m, 2H), 4.01-3.93 (m, 2H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 3H), 1.06-1.00 (m, 2H), 0.82-0.72 (m, 2H).
53	514 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): $\delta$ 9.21 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.90 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.66-7.62 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.86 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.41 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.14-1.08 (m, 2H), 0.85-0.83 (m, 2H).
54	513[M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): $\delta$ 9.35 (s, 1H), 8.93 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Гц, 2H), 7.70 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.30 (d, J = 7.8 Гц, 2H), 3.91-3.87 (m, 5H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.06-1.03 (m, 2H), 0.79-0.77 (m, 2H).
55	513 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): $\delta$ 9.33 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.84 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 8.59 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.62 (d, J = 4.2 Гц, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 4.04 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.08-1.01 (m, 2H), 0.80-0.78 (m, 2H).
56	501 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.) $\delta$ : 9.16 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 7.27(d, J = 7.2 Гц, 1H), 3.86-3.69 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.38 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.17-1.06 (m, 2H), 0.87-0.77 (m, 2H).
57	481 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.) $\delta$ : 9.16 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.1 Гц, 2H), 7.27 (d, J = 2.1 Гц, 2H), 6.51 (d, J = 30.9 Гц, 1H), 3.84 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.40 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.11 (m, 2H), 0.83(m, 2H).

Соединение	(ES, m/z)	Спектр <sup>1</sup> H ЯМР
58	501 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.) δ 9.24 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Гц, 2H), 7.25-7.23 (m, 2H), 4.92 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 4.22 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.00-1.98 m, 1H), 1.78 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.46 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.15-1.02 (m, 2H), 0.81-0.79 (m, 2H).
59	501 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.): δ 9.20 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.82-8.76 (m, 1H), 8.69 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.35 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.66 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 7.30-7.28 (m, 2H), 4.47 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 3.94 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.02-2.00 (m, 1H), 1.45-1.40 (m, 6H), 1.18-1.05 (m, 2H), 0.83-0.80 (m, 2H).
60	539 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.29 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.70 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.63-7.47 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.89 (q, J = 4.5 Гц, 1H), 2.29 (s, 1H), 1.45 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.24-1.19 (m, 4H).
61	539 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.26 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.91-3.82 (m, 2H), 2.33-2.14 (m, 1H), 1.44-1.37 (m, 3H), 1.34-1.26 (m, 2H), 1.02-0.91 (m, 2H)
62	561 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.) δ 9.30 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.66-8.56 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.72 (t, J = 54.0 Гц, 1H), 5.26 (t, J = 12.0 Гц, 2H), 4.44 (d, J = 7.5 Гц, 2H), 1.85 (q, J = 4.8 Гц, 2H), 1.62 (q, J = 5.1 Гц, 2H), 1.32 (t, J = 7.5 Гц, 3H).
63	604 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): δ 9.30 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.63-8.59 (m, 2H), 7.92 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.68 (d, J = 7.5 Гц, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.72 (t, J = 54.3 Гц, 2H), 5.26 (t, J = 15.3 Гц, 2H), 4.49-4.42 (m, 2H), 1.44-1.40 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.21 (m, 2H).
64	537 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.) δ 9.32 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.92 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.66-8.55 (m, 2H), 8.17-8.15 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.72 (t, J = 54.0 Гц, 1H), 5.26 (t, J = 14.4 Гц, 2H), 4.45 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.22-2.20 (m, 1H), 1.33 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.03-1.00 (m, 4H).

Соединение	(ES, m/z)	Спектр $^1\text{H}$ ЯМР
65	622 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.) $\delta$ 9.35 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.68-8.59 (m, 2H), 7.98- 7.90 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 6.92-6.58 (m, 1H), 5.22 (t, J = 15.0 Гц, 2H), 4.20 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 1.47 -1.37 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.22 (s, 2H).
66	586 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): $\delta$ 9.34 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.68 (d, J = 7.8 Гц, 2H), 4.79-4.74 (m, 2H), 4.24-4.16 (m, 2H), 1.61 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.44-1.40 (m, 2H), 1.35-1.22 (m, 5H).
67	579 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.) $\delta$ 9.35 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 7.95 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 7.55 (d, J = 7.5 Гц, 2H), 6.74 (t, J = 54.0 Гц, 1H), 6.54 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 5.22 (t, J = 15.0 Гц, 2H), 4.20 (d, J = 7.5 Гц, 2H), 1.85 (d, J = 2.4 Гц, 2H), 1.62 (d, J = 3.0 Гц, 2H), 1.28 (t, J = 7.5 Гц, 2H).
68	543 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): $\delta$ 9.34 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.61-8.54 (m, 2H), 7.94 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.94 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 4.79-4.72 (m, 2H), 4.24-4.16 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.64-1.59 (m, 5H), 1.28 (t, J = 7.5 Гц, 3H).
69	555 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): $\delta$ 9.36 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.19 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.91-6.56 (m, 1H), 5.27-5.16 (m, 2H), 4.21-4.14 (m, 2H), 2.27-2.18 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 5H), 1.05-1.03 (m, 2H).
70	519 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): $\delta$ 9.35 (s, 1H), 8.91 (d, J = 9.9 Гц, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 4.76-4.72 (m, 2H), 4.22-4.15 (m, 2H), 2.24-2.22 (m, 1H), 1.61 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.28 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.05-1.03 (m, 4H)
71	564 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): $\delta$ 9.25 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.99 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.93-3.85 (m, 2H), 1.99-1.88 (m, 4H), 1.45 (t, J = 7.5 Гц, 3H).

Соединение	(ES, m/z)	Спектр <sup>1</sup> H ЯМР
72	607 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.28 (s, 1H), 9.16 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.30 (d, J = 3.9 Гц, 1H), 8.26-8.13 (m, 1H), 7.94 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.02-3.82 (m, 2H), 2.61-2.15 (m, 4H), 1.45 (t, J = 6.6 Гц, 3H).
73	541 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.): δ 9.28 (s, 1H), 9.03 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.77 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.47 (d, J = 0.9 Гц, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.71-7.60 (m, 4H), 4.02 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 1.54-1.43 (m, 5H), 1.19-1.09 (m, 2H).
74	541 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.) δ 9.40 (s, 1H), 9.01 (d, J = 2.1 Гц, 2H), 8.95 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.78 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.71-7.65 (m, 4H), 4.32 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 1.49-1.43 m, 5H), 1.11-0.93 (m, 2H).
75	498 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): δ 9.43 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 4.03-3.96 (m, 2H), 1.88 (t, J = 3.9 Гц, 2H), 1.62-1.47 (m, 5H)
76	498 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): δ 9.30 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 7.51 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 4.06-3.98 (m, 2H), 1.87 (t, J = 3.75 Гц, 2H), 1.55-1.46 (m, 5H)
77	474[M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 МГц, Хлороформ-d, м.д.) δ 9.31 (s, 1H), 9.04 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.82 (d, J = 2.4 Гц, 2H), 8.78 (d, J = 0.9 Гц, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 4.03 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.51 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.22-1.08 (m, 4H)
78	474 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.) δ 9.47 (s, 1H), 9.02-8.98 (m, 2H), 8.82-8.78 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.39 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 4.01 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.23-2.19 (m, 1H), 1.49 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.22-1.11 (m, 4H).

Соединение	(ES, m/z)	Спектр $^1\text{H}$ ЯМР
79	605 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): $\delta$ 9.21 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.75-8.66 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.82-7.34 (m, 4H), 3.97-3.89 (m, 5H), 1.48-1.43 (m, 5H), 1.14 (s, 2H).
80	562 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): $\delta$ 9.21 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Гц, 2H), 7.53 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 4.00-3.90 (m, 5H), 2.04-1.89 (m, 2H), 1.55 (t, J = 5.7 Гц, 2H), 1.46-1.35 (m, 3H).
81	552 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): $\delta$ 9.24 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.75 (d, J = 3.0 Гц, 2H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.80 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.69-1.58 (m, 3H), 1.16-1.09 (m, 2H), 0.86-0.74 (m, 2H).
82	551.25 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): $\delta$ 9.22 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.74-8.68 (m, 2H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.88 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.44 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.15-1.08 (m, 2H), 0.88-0.80 (m, 2H).
83	519.25 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): $\delta$ 9.20 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 2H), 3.97-3.85 (m, 5H), 2.21-1.95 (m, 1H), 1.42 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.17-1.07 (m, 2H), 0.86-0.78 (m, 2H).
84	553 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): $\delta$ 9.24 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.85 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.71 (t, J = 2.1 Гц, 2H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.85 (q, J = 8.1 Гц, 2H), 2.22-2.03 (m, 1H), 1.65-1.42 (m, 3H), 1.29-1.16 (m, 4H).
85	577 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): $\delta$ 9.25 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.77 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.85 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.45-1.43 (m, 3H).

Соединение	(ES, m/z)	Спектр <sup>1</sup> H ЯМР
86	620 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.25 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.73-7.72 (m, 2H), 7.77-7.71 (m, 4H), 4.20 (s, 3H), 3.85 (q, J = 7.5 Гц 2H), 1.58-1.42 (m, 5H), 1.28-1.14 (m, 2H).
87	611 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.) δ: 9.18 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.71 (d, J = 2.1 Гц, 4H), 7.22 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.83 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 3.14 (m, 1H), 1.52-1.44 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.32 (m, 2H), 1.12 (m, 4H)
88	568 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.) δ: 9.17 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.52(d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.84 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 3.13 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.36-1.28 (m, 2H), 1.10 (m, 2H).
89	544 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.) δ: 9.16 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.82 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.91 (dd, J = 8.4, 2.4 Гц, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.84 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.40 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.32 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 1.21 -1.07 (m, 6H).
90	538.25 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.20 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.97-7.91 (m, 1H), 7.45-7.28 (m, 1H), 4.05-3.89 (m, 5H), 2.28-2.12 (m, 1H), 1.43 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.23-1.11 (m, 4H).
91	540 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.98 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.82 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.43 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.26-1.18 (m, 2H), 0.94-0.89 (m, 2H).
92	502 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.) δ 9.89 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 9.52 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.64-4.56 (m, 2H), 4.23-4.16 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 3H), 1.47-1.40 (m, 3H), 1.28-1.15 (m, 2H), 1.00-0.85 (m, 2H).

Соединение	(ES, m/z)	Спектр <sup>1</sup> H ЯМР
93	540.25 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.23 (s, 1H), 8.96 (s, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.90 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.47-2.34 (m, 1H), 1.45 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.36-1.23 (m, 4H)
94	502 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.) δ 9.32 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.77-4.70 (m, 2H), 4.47-4.40 (m, 2H), 2.33-2.27 (m, 1H), 1.61-1.56 (m, 3H), 1.34-1.29 (m, 3H), 1.15-1.09 (m, 4H).
95	536 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): δ 9.27 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.59-8.57 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 7.33-7.28 (m, 3H), 6.90-6.54 (m, 1H), 5.30-5.21 (m, 2H), 4.49-4.42 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.05-1.01 (m, 2H), 0.78-0.74 (m, 2H).
96	526 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): δ 9.25 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 7.31-7.28 (m, 3H), 4.59-4.56 (m, 2H), 4.49-4.42 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.07-1.02 (m, 2H), 0.83-0.77 (m, 2H), 0.62-0.56 (m, 4H).
97	522 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.41 (d, J = 4.2 Гц, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.88-8.60 (m, 2H), 8.46-8.09 (m, 1H), 8.07-7.90 (m, 2H), 7.49-7.03 (m, 3H), 4.55-4.39 (m, 2H), 2.14-1.87 (m, 1H), 1.33 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 1.10-1.02 (m, 2H), 0.76-0.48 (m, 2H).
98	514 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.20 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Гц, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Гц, 2H), 7.17 (s, 1H), 3.22-3.06 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.33-1.20 (m, 3H), 1.15-1.08 (m, 2H), 0.85-0.80 (m, 2H).
99	486 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): δ 9.25 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.29 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.16 (s, 1H), 4.49-4.42 (m, 2H), 4.34 (s, 3H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.31 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.05-1.01 (m, 2H), 0.78-0.76 (m, 2H)

Соединение	(ES, m/z)	Спектр <sup>1</sup> H ЯМР
100	514 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.) δ 9.26 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 7.31-7.28 (m, 3H), 5.27-5.22 (m, 1H), 4.45-4.41 (m, 2H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.72 (d, J = 6.6 Гц, 6H), 1.31 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.07-1.01 (m, 2H), 0.79-0.74 (m, 2H).
101	512 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.) δ: 9.12 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.23-6.08 (m, 1H), 5.60-5.47 (m, 2H), 5.11 (d, J = 6.0 Гц, 2H), 4.20 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.42 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.14-1.02 (m, 2H), 0.80 (m, 2H).
102	512 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.) δ: 9.17 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 5.95 (m, 1H), 5.22-5.10 (m, 2H), 4.90-4.70 (m, 2H), 3.20 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.11 (m, 2H), 0.83 (m, 2H)
103	498 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.16 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Гц, 2H), 7.55-7.47 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Гц, 2H), 6.03 (d, J = 15.9 Гц, 1H), 5.78 (d, J = 9.3 Гц, 1H), 4.03-3.98 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.41 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.12-1.06 (m, 2H), 0.84-0.79 (m, 2H).
104	528 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.12 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.64 (d, J = 9.0 Гц, 2H), 7.26 (d, J = 9.0 Гц, 2H), 7.17 (s, 1H), 5.89-5.80 (m, 1H), 5.40-5.30 (m, 2H), 5.30-5.20 (m, 2H), 4.29 (q, J = 9.0 Гц, 2H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.45 (t, J = 9.0 Гц, 3H), 1.11-1.05 (m, 2H), 0.83-0.78 (m, 2H)
105	528 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.17 (s, 1H), 8.88-8.84 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 7.65 (d, J = 9.0 Гц, 2H), 7.30 (d, J = 9.0 Гц, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.22-5.14 (m, 4H), 5.11-5.01 (m, 1H), 3.13 (q, J = 9.0 Гц, 2H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.24 (t, J = 9.0 Гц, 3H), 1.14-1.08 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 2H).
106	548.15 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.20 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 4.33-4.21 (m, 1H), 3.18 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 2.10-1.85 (m, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.18-1.06 (m, 2H), 0.88-0.76 (m, 2H).

Соединение	(ES, m/z)	Спектр <sup>1</sup> H ЯМР
107	554.15 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.14 (brs, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.28-7.16 (m, 3H), 5.02 (q, J = 7.8 Гц, 2H), 4.22 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.08-1.94 (m, 1H), 1.43 (t, J = 7.8 Гц, 3H), 1.15-1.04 (m, 2H), 0.86-0.78 (m, 2H).
108	548.15 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.08 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.08 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.10-1.00 (m, 2H), 0.85-0.75 (m, 2H).
109	472 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.) δ 12.46 (s, 1H), 9.36 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.75 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 3.49-3.42 (m, 2H), 2.52-2.50 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.13 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.07-1.04 (m, 2H), 0.80-0.75 (m, 2H).
110	544 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): δ 9.33 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.58 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 4.95 (t, J = 13.2 Гц, 2H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.07-1.01 (m, 2H), 0.85-0.75 (m, 2H).
111	531 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.14 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 2H), 4.42-4.35 (m, 2H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.44-1.26 (m, 6H), 1.12-1.08 (m, 2H), 0.82-0.78 (m, 2H).
112	538 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.59 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.86 (t, J = 5.4 Гц, 1H), 7.71 (d, J = 5.4 Гц, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.94 (t, J = 8.7 Гц, 5H), 2.61-2.40 (m, 1H), 1.44 (t, J = 6.6 Гц, 3H), 1.22-1.18 (m, 4H).
113	501 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): δ 9.56 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 9.05 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 7.86 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.40 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.77-4.70 (m, 2H), 4.50-4.42 (m, 2H), 2.28-2.22 (m, 1H), 1.59 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.31 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.07-1.05 (m, 4H).

Соединение	(ES, m/z)	Спектр <sup>1</sup> H ЯМР
114	538 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.61 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.82 (q, J = 5.4 Гц, 2H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.40 (t, J = 5.4 Гц, 3H), 1.18-1.13 (m, 2H), 1.10-1.08 (m, 2H).
115	562 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.19 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.73 (d, J = 6.0 Гц, 2H), 7.51 (d, J = 5.7 Гц, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.95-3.77 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.58-1.51 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 3H).
116	605 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.24 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.69 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.73 (s, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.91-3.83 (m, 2H), 1.51-1.42 (m, 5H), 1.15 (s, 2H).
117	538 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.17 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.81 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88-3.72 (m, 2H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.6 Гц, 3H), 1.17-1.06 (m, 4H).
118	509 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.) δ: 9.58 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.82 (q, J = 5.4 Гц, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.38 (t, J = 5.4 Гц, 3H), 1.30-1.25 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 2H), 1.15-1.00 (m, 4H)
119	474 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.) δ 9.50 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.14 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.49 (d, J = 0.9 Гц, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 4.03 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.19-2.17 (m, 1H), 1.58-1.52 (m, 3H), 1.35-1.27 (m, 2H), 1.21-1.16 (m, 2H)
120	474[M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.) δ 9.46-9.43 (m, 2H), 9.14 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.31 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 4.00 (q, J = 7.4 Гц, 2H), 2.14-2.13 (m, 1H), 1.47-1.45 (m, 3H), 1.27-1.20 (m, 4H).

Соединение	(ES, m/z)	Спектр <sup>1</sup> H ЯМР
121	487 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.13 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Гц, 2H), 7.25 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 4.12 (s, 3H), 2.81-2.76 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.13-1.06 (m, 5H), 0.85-0.78 (m, 2H).
122	500 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.15 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 7.25 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.63-4.58 (m, 2H), 2.79-2.73 (m, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.76-1.72 (m, 3H), 1.09-0.88 (m, 5H), 0.88-0.79 (m, 2H).
123	514 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.04 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.45-4.42 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 4.55 (t, J = 12.0 Гц, 2H), 3.98-3.92 (m, 2H), 2.14 (s, 1H), 1.41 (t, J = 7.6 Гц, 3H), 1.13-1.08 (m, 4H)
124	561 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.17 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.23 (d, J = 19.2 Гц, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.85-3.77 (m, 2H), 3.12-3.10 (m, 1H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.40-1.33 (m, 3H), 1.31-1.26 (m, 2H), 1.24-1.15 (m, 2H), 1.10-1.06 (m, 2H)
125	531.2 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.14 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.27-7.26 (m, 2H), 4.51-4.31 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.74-3.72 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.59-1.52 (m, 3H), 1.43-1.33 (m, 3H), 1.10-1.06 (m, 2H), 0.80-0.77 (m, 2H)
126	514.2 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, Хлороформ-d) δ: 9.11 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.01 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.31 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 7.27 (d, J = 7.7 Гц, 2H), 5.17-5.05 (m, 2H), 3.94 (q, J = 7.4 Гц, 2H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.45 (t, J = 7.4 Гц, 3H), 1.14-1.03 (m, 2H), 0.81 (dt, J = 6.7, 4.8 Гц, 2H).
127	581 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.10 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.74-7.62 (m, 4H), 7.51-7.48 (m, 1H), 4.61-4.55 (m, 2H), 3.98-3.92 (m, 2H), 1.59-1.41 (m, 5H), 1.17-1.04 (m, 2H).

Соединение	(ES, m/z)	Спектр <sup>1</sup> H ЯМР
128	538.1[M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, Хлороформ-d, м.д.) δ: 9.08 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.42 (d, J = 2.9 Гц, 1H), 7.96 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.52-7.44 (m, 3H), 4.63-4.53 (m, 2H), 3.97 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 2H), 1.44 (t, J = 7.4 Гц, 3H).
129	566 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.15 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.71-7.65 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.46-1.43 (m, 3H), 1.11 (s, 2H).
130	523 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.17 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.53-7.50 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.83-3.78 (s, 3H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.44-1.37 (m, 3H).
131	524[M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.14 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.82 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.94-3.89 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.95-1.92 (m, 2H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.5 Гц, 3H).
132	612 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.16 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.87 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.64 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.83 (q, J = 5.4 Гц, 2H), 3.15-3.05 (m, 1H), 1.56-1.43 (m, 4 H), 1.54 (t, J = 10.0 Гц, 3H), 1.32-1.31 (m, 2H), 1.23-1.08 (m, 2H).
133	569 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.15 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.81 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.64 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.92-7.92 (m 1H), 7.20 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.84 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 3.12-3.10 (m, 1H), 1.95-1.93 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.40-1.36 (m, 3H), 1.32-1.27 (m, 2H), 1.07-1.00 (m, 2H).
134	573 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.): δ 9.22 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.70 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 7.47 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 4.00-3.86 (m, 5H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.43 (t, J = 7.5 Гц, 3H).

Соединение	(ES, m/z)	Спектр $^1\text{H}$ ЯМР
135	574 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.): $\delta$ 9.24 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.71 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.48 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.90-3.82 (m, 2H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.43 (t, J = 7.5 Гц, 3H).
136	538 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.) $\delta$ : 9.13 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.60 - 7.46 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.17-7.14 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.86-3.78 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.42-1.37 (m, 3H), 1.01-0.94 (m, 2H), 0.82-0.76 (m, 2H).
137	539.2 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d) $\delta$ 9.42 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 9.01 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.00-3.85 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.47-1.40 (m, 3H), 1.26 - 1.20 (m, 2H), 0.95-0.85 (m, 2H).
138	539 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): $\delta$ 9.30 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.59 (dd, J = 4.8, 1.7 Гц, 1H), 7.92 (dd, J = 7.7, 1.7 Гц, 1H), 7.38 (dd, J = 7.7, 4.7 Гц, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.83 (q, J = 7.4 Гц, 2H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.4 Гц, 3H), 1.17-1.15 (m, 2H), 0.98-0.94 (m, 2H).
139	539 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d6, м.д.) $\delta$ 9.31 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.68 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.4 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.84 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.06-1.04 (m, 2H), 0.99-0.96 (m, 2H).
140	551 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): $\delta$ 9.62 (s, 1H), 9.18 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.80 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.90-3.88 (m, 2H), 3.82-3.75 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.50-1.38 (m, 3H), 1.19-1.054 (m, 4H).
141	540 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): $\delta$ 9.88 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 9.28 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 9.25 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.22 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.85-3.83 (m, 2H), 2.19-2.09 (m, 1H), 1.28-1.25 (m, 5H), 1.16-1.15 (m, 2H).

Соединение	(ES, m/z)	Спектр <sup>1</sup> H ЯМР
142	554 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.68 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 9.14 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.85 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.43 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.30-1.26 (m, 2H), 1.25-1.22 (m, 2H).
143	540[M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.) δ 9.97 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 9.46 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.83-3.78 (m, 2H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.43 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.40-1.39 (m, 2H), 1.32-1.31 (m, 2H), 1.24-1.22 (m, 1H).
144	606 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): δ 9.97 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 9.10 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.84 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.30 (d, J = 2.7 Гц, 1H), 8.10 (t, J = 6.0 Гц, 1H), 7.69 (d, J = 6.0 Гц, 1H), 3.92-3.86 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.58-1.55 (m, 4H), 1.25 (t, J = 6.0 Гц, 1H).
145	607 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): δ 9.81 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 9.12 (d, J = 6.3 Гц, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 8.11 (t, J = 8.1 Гц, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.84-3.82 (m, 2H), 1.59-1.56 (m, 4H), 1.25 (t, J = 7.5 Гц, 3H).
146	540 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.) δ 10.06 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 9.56 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.93 (t, J = 7.4 Гц, 2H), 2.31- 2.23 (m, 1H), 1.47-1.35 (m, 7H).
147	540[M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.): δ 9.71 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 9.18 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.76 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.33 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 4.02-3.95 (m, 5H), 2.71-2.62 (m, 1H), 1.48-1.34 (m, 7H).
148	540 [M+H] <sup>+</sup>	NMR (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.) δ 10.02 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 9.51 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 3.95-3.89 (m, 5H), 2.19-2.13 (m, 1H), 1.46-1.41 (m, 7H).

Соединение	(ES, m/z)	Спектр $^1\text{H}$ ЯМР
149	541[M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.): $\delta$ 9.72 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 9.18 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.92-3.83 (m, 2H), 2.70-2.61 (m, 1H), 1.46-1.30 (m, 7H).
150	541.2 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, Хлороформ-d, м.д.) $\delta$ 10.09 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 9.58 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.87 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.29-2.22 (m, 1H), 1.50-1.37 (m, 7H).
151	541 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.) $\delta$ 10.04 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 9.53 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.88-3.81 (m, 2H), 2.23-2.14 (m, 1H), 1.46-1.38 (m, 7H).
152	540 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.): $\delta$ 9.73 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 9.11 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.54 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.89-3.79 (m, 2H), 2.49-2.41 (m, 1H), 1.45-1.30 (m, 7H).
153	539[M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.): $\delta$ 9.71 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86-3.68 (m, 2H), 2.42-2.36 (m, 1H), 1.43-1.26 (m, 7H).
154	552 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.) $\delta$ : 9.21 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 7.46 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.86-3.78 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.37-1.33 (m, 3H), 0.98-0.93 (m, 2H), 0.90-0.84 (m, 2H).
155	568 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): $\delta$ 9.23 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.84 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.8 Гц, 3H), 1.35-1.32 (m, 2H), 1.10-1.08 (m, 2H).

Соединение	(ES, m/z)	Спектр <sup>1</sup> H ЯМР
156	622 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.) δ 9.23 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.61-7.57 (m, 2H), 5.36-5.33 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.88-3.80 (m, 2H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.57 (s, 3H).
157	552 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.23-9.20 (m, 1H), 8.70-8.66 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.42-7.22 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.86-3.79 (m, 2H), 2.22-1.65 (m, 1H), 1.55 (d, J = 3.0 Гц, 3H), 1.43-0.69 (m, 6H).
158	566.3 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.25 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.73 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.85 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.04-1.97 m, 1H), 1.44 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 1.31 (s, 3H), 0.95-0.90 (m, 2H), 0.89 (s, 3H).
159	538.1 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d) δ 9.42 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 9.01 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.02 (d, J = 8.9 Гц, 5H), 2.04 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 1.47 (d, J = 14.9 Гц, 3H), 1.26-1.20 (m, 2H), 0.93 (d, J = 5.4 Гц, 2H).
160	565 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.): δ 9.23 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.66 (t, J = 8.4 Гц, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 3.96-3.90 (m, 5H), 1.99 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 1.44 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.31 (s, 3H), 0.95-0.92 (m, 5H).
161	551 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.21-9.18 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.68-8.64 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.41-7.24 (m, 2H), 3.94-3.87 (m, 5H), 2.18-1.65 (m, 1H), 1.41 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 1.39-0.69 (m, 6H).
162	621 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.) δ 9.20 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.74 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.33 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.74 (t, J = 6.6 Гц, 2H), 7.60 (t, J = 2.4 Гц, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.92-3.87 (m, 2H), 1.69-1.65 (m, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.28-1.24 (m, 2H).

Соединение	(ES, m/z)	Спектр $^1\text{H}$ ЯМР
163	567 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): $\delta$ 9.20 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 3.93-3.87 (m, 5H), 3.32 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.6 Гц, 3H), 1.33-1.30 (m, 2H), 1.26 (s, 2H), 1.09-1.05 (m, 2H).
164	551[M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д., м.д.) $\delta$ : 9.18 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.46 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92-3.87 (m, 2H), 1.48 (s, 2H), 1.43-1.38 (m, 3H), 0.98-0.95 (m, 2H), 0.90-0.87(m, 2H).
165	539[M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.) $\delta$ 9.95 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 9.45 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.93-3.80 (m, 2H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.43 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.36-1.31 (m, 2H), 1.28-1.21 (m, 2H).
166	553 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): $\delta$ 9.66 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 9.13 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.73 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.31 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.99-3.92 (m, 5H), 2.86 (s, 3H), 2.40-2.34 (m, 1H), 1.43 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.32-1.23 (m, 4H).
167	539 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): $\delta$ 9.84 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 9.25 (t, J = 2.4 Гц, 2H), 8.85 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 3.94-3.87 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.20-2.09 (m, 1H), 1.29-1.22 (m, 5H), 1.18-1.14 (m, 2H).
168	538 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.) $\delta$ 9.28 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.86 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.63-8.62 (m, 1H), 8.57 (d, J = 5.4 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 3.97-3.84 (q, 2H), 3.86(s, 1H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.06-1.04 (m, 2H), 0.97-0.96 (m, 2H).
169	538 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): $\delta$ 9.26 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.85 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.61-8.57 (m, 2H), 7.91 (dd, J = 7.7, 1.7 Гц, 1H), 7.37 (dd, J = 7.7, 4.8 Гц, 1H), 3.93-3.88 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.4 Гц, 3H), 1.15-1.13 (m, 2H), 0.98-0.94 (m, 2H).

Соединение	(ES, m/z)	Спектр $^1\text{H}$ ЯМР
170	537.1 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.) $\delta$ : 9.10 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.67(s, 1H), 8.66 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.38-7.26 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.92-3.85 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 1H), 1.43-1.40 (m, 3H), 0.93-0.81 (m, 2H), 0.79-0.75 (m, 2H).
171	605 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.) $\delta$ 9.58 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 9.04 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.76-8.70 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.88-7.79 (m, 2H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 6.60-6.24 (m, 1H), 5.16-4.97 (m, 2H), 4.03-3.89 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 4 H), 1.40-1.35 (m, 3H).
172	623 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.) $\delta$ 9.59 (s, 1H), 9.00 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.47-8.43 (m, 1H), 8.12-8.07 (m, 1H), 7.88-7.78 (m, 2H), 7.69-7.60 (m, 1H), 6.58-6.22 (m, 1H), 4.97-4.93 (m, 2H), 4.16-3.98 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.45-1.40 (m, 3H).
173	492[M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, Хлороформ-d, м.д.) $\delta$ 9.21 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.84-8.82 (m, 2H), 8.73 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (d, J=6.0, 2.4 Гц, 1H), 7.83 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.34 (dd, J= 7.2, 1.9 Гц, 1H), 4.11 (q, J = 6.4 Гц, 2H), 1.66-1.58 (m, 4H), 1.48 (t, J = 6.4 Гц, 3H).
174	542[M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CD <sub>3</sub> Cl, м.д.): $\delta$ 9.22 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.83 (t, J = 11.4 Гц, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.34 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 4.13-4.07 (m, 2H), 1.56 (s, 4H), 1.46 (t, J = 6.3 Гц, 3H).
175	499[M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d, м.д.): $\delta$ 9.44 (s, 1H), 9.36 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.44-8.40 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 2H), 1.91 (t, J = 3.3 Гц, 2H), 1.80 (t, J = 3.3 Гц, 2H), 1.29 (t, J = 7.5 Гц, 3H).
176	562[M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.) $\delta$ 9.19 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.89 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 3.13 (s, 1H), 1.68 (s, 2H), 1.63 (s, 2H), 1.43 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.33 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 1.09 (s, 2H).

Соединение	(ES, m/z)	Спектр <sup>1</sup> H ЯМР
177	569.3 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.53 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.97-7.78 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.85 (q, J = 7.4 Гц, 2H), 3.21-3.05 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.4 Гц, 3H), 1.35-1.25 (m, 2H), 1.09 (s, 2H).
178	562 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.54 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.93 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.10-7.90 (m, 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Гц, 2H), 7.26 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.14-3.10 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 4H), 1.39 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.26 (t, J = 6.9 Гц, 2H), 1.09-1.07 (m, 2H).
179	612.3 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.60 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.96-7.79 (m, 2H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.85 (q, J = 7.4 Гц, 2H), 3.18-3.03 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 4H), 1.41 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 1.10 (brs, 2H).
180	605 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): δ 9.36 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.94 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 8.1, 2.4 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.25 (t, J = 13.5 Гц, 2H), 4.23-4.16 (m, 2H), 2.23-2.21 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.06-1.02 (m, 4H).
181	583 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): δ 9.36 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.94 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 8.1, 2.4 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 5.47-5.23 (m, 1H), 4.19-4.17 (m, 2H), 2.13-2.26 (m, 1H), 1.74 (d, J = 6.6 Гц, 6H), 1.28 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.13-0.95 (m, 4H).
182	538.25 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.67 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.75-8.66 (m, 2H), 8.31 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.08-3.92 (m, 5H), 2.23-2.10 (m, 1H), 1.52-1.38 (m, 5H), 1.13-1.03 (m, 2H).
183	565 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, Хлороформ-d) δ 9.73 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 9.19 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17-8.11 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.90 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 2.27-2.24 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.49 (t, J = 7.2 Гц, 3H).

Соединение	(ES, m/z)	Спектр $^1\text{H}$ ЯМР
184	552 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): $\delta$ 9.50 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 9.18 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 9.06 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 9.00 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.75 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.27 (dd, J = 8.1, 2.4 Гц, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 3.89-3.82 (m, 5H), 2.28-2.20(m, 1H), 1.26 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.24-1.04 (m, 4H).
185	521 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): $\delta$ 9.48 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.98 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.78 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.25 (dd, J = 8.1, 2.4 Гц, 1H), 7.54 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.28 - 2.21(m, 1H), 1.25 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.06-1.02 (m, 4H).
186	521 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): $\delta$ 9.20 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.83 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 2.4, 5.7 Гц, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.84 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.22-2.13 (m, 1H), 1.41 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.20-1.10 (m, 4H).
187	537 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): $\delta$ 9.50 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 9.00-8.98 (m, 2H), 8.76-8.73 (m, 2H), 8.26 (dd, J = 8.4, 2.4 Гц, 1H), 7.54 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 3.91-3.82 (m, 5H), 2.28-2.22 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.09-1.07 (m, 4H).
188	537 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): $\delta$ 9.21 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.93 (brs, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.85 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 2.19 (brs, 1H), 1.42 (t, J = 7.6 Гц, 3H), 1.17 (brs, 4H).
189	582 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): $\delta$ 9.30 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.29 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 8.35-5.28 (m, 1H), 4.17 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.73 (t, J = 6.4 Гц, 6H), 1.28-1.24 (m, 3H), 1.05-1.01 (m, 2H), 0.81-0.76 (m, 2H).
190	604 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): $\delta$ 9.32 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.2 Гц, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.26 (t, J = 13.8 Гц, 2H), 4.22-4.15 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.07-1.01 (m, 2H), 0.80-0.75 (m, 2H).

Соединение	(ES, m/z)	Спектр $^1\text{H}$ ЯМР
191	523[M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, Хлороформ-d, м.д.) $\delta$ : 9.09 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.90 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.83 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.73(s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.48-1.44 (m, 3H), 1.11-1.021 (m, 2H), 0.89-0.88 (m, 2H).
192	542 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d) $\delta$ 9.56 (s, 1H), 9.07 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.81 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 7.46 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 4.00-3.93 (m, 2H), 1.69-1.56 (m, 2H), 1.48 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.23-1.13 (m, 2H).
193	549 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d) $\delta$ 9.56 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 9.05 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.80 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.27 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.78-7.68 (m, 2H), 7.57-7.46 (m, 2H), 4.01-3.94 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.48 (t, J = 7.4 Гц, 3H).
194	483[M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): $\delta$ 9.17-9.16 (m, 1H), 8.67-8.66 (m, 2H), 8.21-8.20 (m, 1H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 3.93-3.87 (m, 5H), 2.11-2.02 (m, 3H), 2.01-1.96 (m, 1H), 1.41-1.37 (m, 3H), 1.11-1.07 (m, 2H), 0.82-0.81 (m, 2H).
195	539 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 9.64 (s, 2H), 8.97 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.12 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 3.89-3.84 (m, 5H), 2.4(m, 1H), 1.30-1.18 (m, 7H).
196	540 [M+H] <sup>+</sup>	300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.68 (dd, J = 4.5, 2.1 Гц, 2H), 9.03 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.82 (q, J = 7.4 Гц, 2H), 2.46-2.37 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.4 Гц, 3H), 1.24-1.17 (m, 4H).
197	557 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.) $\delta$ 9.18 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.54-7.45 (m, 2H), 5.42 (p, J = 6.9 Гц, 1H), 4.15 (s, 2H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.85-1.83 (dd, J = 16.5, 4.7 Гц, 6H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.43 (t, J = 7.4 Гц, 3H).

Соединение	(ES, m/z)	Спектр <sup>1</sup> H ЯМР
198	555 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Ацетонитрил-d <sub>3</sub> , м.д.) δ 9.22 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Гц, 2H), 7.90-7.82 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 6.23-6.21 (m, 1H), 5.42 (dd, J = 10.4, 1.2 Гц, 2H), 5.38-5.25 (m, 2H), 4.09 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.5 Гц, 3H).
199	555 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.) δ 9.23 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.78 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.20 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.8-7.71 (m, 2H), 7.56-7.46 (m, 2H), 3.53-3.40 (m, 1H), 3.29 (dd, J = 7.5, 5.7 Гц, 1H), 3.25 (dd, J = 7.5, 5.6 Гц, 1H), 1.91-1.76 (m, 2H), 1.63-1.47 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.05-1.03 (m, 1H), 0.99-0.73 (m, 3H).
200	569 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.) δ 9.34 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.64-8.55 (m, 2H), 8.00-7.90 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 2H), 4.60 (d, J = 7.5 Гц, 2H), 4.21 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 3H), 1.28 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 0.62 (dd, J = 7.8, 5.7 Гц, 4H).
201	501 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.21-9.20 (m, 1H), 8.733 (s, 1H), 8.68-8.67 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 2H), 3.93-3.89 (m, 5H), 2.13-1.92 (m, 3H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 2H).
202	562 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.) δ: 9.50 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.03 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.81 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 4.03(m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.61-1.48 (m, 5H).
203	546 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.) δ: 9.37 (s, 1H), 9.08-9.01 (m, 2H), 8.80 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 4.03-3.99 (m, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.55-1.47 (m, 5H).
204	530 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.) δ: 9.36 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.77 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Гц, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 4.00-3.93 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.53-1.44 (m, 5H).

Соединение	(ES, m/z)	Спектр <sup>1</sup> H ЯМР
205	534 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.) δ 9.20 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.51 (d, J=8.4 Гц, 2H), 3.94-3.89 (m, 5H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.42 (d, J=7.5 Гц, 3H), 1.25 (s, 1H) 0.92-0.84 (m, 2H), 0.82-0.75 (m, 2H).
206	535 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9.49 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.86-3.78 (m, 2H), 2.18-2.01 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.66-1.61 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 0.81-0.77 (m, 4H).
207	508 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.) δ: 9.17 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 3.96-3.89 (m, 5H), 2.07 (t, J = 18.3 Гц, 3H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.54-1.49 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.5 Гц, 3H).
208	502 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.): δ 9.22 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 7.46 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 4.39 (s, 3H), 3.85 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.31 (t, J = 18.9 Гц, 3H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.43 (d, J = 7.5 Гц, 3H), 1.25-1.16 (m, 2H).
209	484 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9.46 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.86-3.79 (m, 2H), 2.26 (t, J = 19.2 Гц, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.09-1.04 (m, 2H), 0.85-0.74 (m, 2H).
210	509 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.): δ 9.49 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.83 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 2.32-2.19 (m, 3H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Гц, 3H).
211	555.2 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.) δ 9.49 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.85 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.69 (dd, J = 13.2, 2.1 Гц, 2H), 8.01 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 3.89 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.67 – 1.50 (m, 2H), 1.28 (dt, J = 9.5, 7.2 Гц, 5H).
212	539 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.) δ: 9.11 (s, 1H), 8.70 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 8.02 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 7.50 (d, J = 8.2 Гц, 2H), 7.32 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 5.11 (t, J = 12.8 Гц, 2H), 3.95 (q, J =

Соединение	(ES, m/z)	Спектр <sup>1</sup> H ЯМР
		7.4 Гц, 2H), 1.86 (q, J = 5.1 Гц, 2H), 1.58-1.40 (m, 5H).
213	515 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, Хлороформ-d, м.д.) δ: 9.11 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 2H), 5.19-5.04 (m, 2H), 3.99-3.92 (m, 2H), 2.24-2.12 (m, 1H), 1.46 (t, J = 7.4 Гц, 3H), 1.27-1.17 (m, 4H).
214	576.2 [M+H] <sup>+</sup>	(300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , м.д.) δ 9.49 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 9.19 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 9.07 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.03-8.00 (m, 2H), 7.58-7.55 (m, 2H), 3.91-3.83 (m, 5H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.5 Гц, 3H).

**[00179]** ПРИМЕР 3: Метод скрининга для тестирования активности соединений формулы (I) в отношении личинок *Aedes aegypti*

Восемь личинок *A. aegypti* L1 в общем объеме воды 64 мкл добавляли в 384-луночные микропланшеты, содержащие соединения, введенные в состав в 100% ДМСО. Планшеты инкубировали в течение 48 ч при 27°C. Изображения отдельных лунок были получены и проанализированы с использованием трубки для количественной оценки количества биомассы личинок, накапливающейся на дне лунки. Эффективность соединения при данной дозе выражали в виде "процента смертности" и определяли путем сравнения со средними показателями биомассы лунок положительного и отрицательного контроля, содержащих только 1.0 мкМ фипронила или ДМСО, соответственно. Для определения значения EC<sub>50</sub> выполняли анализ зависимости доза-эффект. Соединения 10, 61, 70, 81, 84, 89, 120, 201 демонстрировали значения EC<sub>50</sub> в диапазоне между 50 нМ и 40 нМ. Соединения 1, 2, 3, 12, 13, 17, 18, 19, 20, 22, 25, 26, 27, 29, 30, 32, 34, 38, 41, 42, 43, 44, 45, 52, 60, 65, 66, 67, 68, 71, 72, 79, 80, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 90, 91, 112, 114, 115, 116, 117, 202, 203, 204, 207, 212 демонстрировали значения EC<sub>50</sub> менее 40 нМ.

**[00180]** ПРИМЕР 4: Метод скрининга для тестирования контактной активности соединений формулы (I) в отношении взрослых *Stenocephalides felis*

Соединения формулы (I), растворенные в 100% ДМСО, разбавляли ацетоном до желаемой концентрации. Полученный в результате состав использовали для покрытия волокон куска ершика для чистки трубок длиной 0.5 дюйма, помещенного в стеклянный сцинтилляционный флакон. Флакон закрывали резиновым уплотнителем и вкладышем из фильтровальной бумаги. После испарения ацетона, в каждый флакон добавляли по десять взрослых блох *Stenocephalides felis*. Затем флаконы инкубировали при 22°C и относительной влажности 80% в режиме 12 часов освещения/12 часов темноты до тех пор, пока не была проведена визуальная оценка смертности через 72 часа после обработки.

Эффективность соединения при данной дозе выражали в виде процента смертности и корректировали для исключения фоновой смертности, наблюдаемой в контрольных флаконах, содержащих только ДМСО. Для определения значений  $EC_{50}$  проводили серии анализов зависимости доза-эффект на обработанных флаконах. Соединения 44, 117, 118 демонстрировали значения  $EC_{50}$  в диапазоне между 100 мкМ и 10 мкМ. Соединения 71, 90 демонстрировали  $EC_{50}$  значения менее 10 мкМ.

**[00181]** ПРИМЕР 5: Метод скрининга для тестирования контактной активности соединений формулы (I) в отношении взрослых *Rhipicephalus sanguineus*

Соединения формулы (I), введенные в состав в 100% ДМСО, разбавляли раствором, содержащим ацетон и тритон X-100 (0.02%). Полученный в результате состав использовали для покрытия внутренних стенок стеклянных сцинтилляционных флаконов и фильтровальной бумаги, покрывающей крышку флакона. После высыхания во флаконы добавляли десять взрослых клещей *R. sanguineus*. Флаконы инкубировали при 24°C и относительной влажности 95% в режиме 12 часов освещения/12 часов темноты до тех пор, пока не была проведена оценка. Смертность клещей оценивали визуально через 48 часов после обработки. Эффективность соединения при данной дозе выражали в виде процента смертности. Для определения значений  $EC_{50}$  проводили серии анализов зависимости доза-эффект. Соединения 1, 13, 31, 38, 44, 46, 60, 61, 80, 81, 84, 88, 112, 115, 133, 134, 135, 147, 153, 154, 155, 157, 163, 165, 166, 167, 169, 176, 177, 178, 179, 182, 188, 189, 194, 197, 201, 211 демонстрировали  $EC_{50}$  значения в

диапазоне между 100 мкМ и 10 мкМ. Соединения 27, 45, 52, 96, 100, 101, 126, 128, 185, 187, 207, 213 демонстрировали  $EC_{50}$  значения менее 10 мкМ.

**[00182]** ПРИМЕР 6: Метод скрининга для тестирования активности при загллатывании соединений формулы (I) в отношении взрослых *Ctenocephalides felis*

Соединений формулы (I), растворенные в 100% ДМСО, добавляли к бычьей крови и предлагали через искусственную мембранную систему кормления взрослым блохам *C. felis*. Затем подвижность блох регистрировали с помощью машинного зрения через 24 часа после обработки. Эффективность выражали в % снижения подвижности по сравнению с контролями, содержащими кровь, обработанную только ДМСО. Для определения значений  $EC_{80}$  проводили серии анализов зависимости доза-эффект. Соединения 9, 10, 12, 16, 20, 22, 35, 42, 43, 44, 45, 46, 62, 70, 72, 86, 88, 90, 93, 107, 112, 124, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 140, 142, 145, 147, 148, 149, 150, 160, 161, 162, 163, 164, 169, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 178, 181, 189, 190, 192, 196, 198 демонстрировали значения  $EC_{80}$  в диапазоне между 10 мкМ и 1 мкМ. Соединения 2, 18, 19, 25, 63, 65, 66, 67, 68, 71, 80, 85, 115, 138, 143, 146, 151, 153, 156, 165, 166, 177, 179, 180, 182, 183, 184, 185, 187, 193, 195, 197, 200, 201, 211, 214 демонстрировали значения  $EC_{80}$  менее 1 мкМ.

**[00183]** ПРИМЕР 7: Метод скрининга для тестирования контактной активности соединений формулы (I) в отношении взрослых *Ctenocephalides felis*

Взрослых блох *C. felis* распределяли по поверхности, обработанной соединениями формулы (I) или носителем соединений и инкубировали в течение 24 ч. Затем подвижность блох количественно оценивали с помощью машинного зрения. Эффективность выражали в % снижения подвижности по сравнению с отрицательными контролями, содержащими только носитель соединений. Для определения значений  $EC_{80}$  проводили серии анализов зависимости доза-эффект. Соединения 1, 6, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 21, 24, 25, 26, 27, 29, 30, 34, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 48, 58, 60, 62, 63, 65, 66, 72, 79, 81, 82, 83, 84, 86, 87, 88, 89, 92, 100, 107, 110, 124, 125, 127, 128, 129, 131, 133, 134, 135, 136, 139, 142, 144, 154, 158, 166, 170, 171 демонстрировали  $EC_{80}$  значения в диапазоне между 10 мкМ и 1 мкМ. Соединения 2, 4, 18, 35, 67, 70, 71, 80, 85, 90, 93, 112, 115, 118,

120, 130, 137, 138, 143, 152, 153, 159, 165, 168, 169 демонстрировали  $EC_{80}$  значения менее 1 мкМ.

**[00184]** ПРИМЕР 8: Метод скрининга для тестирования контактной активности соединений формулы (I) в отношении личинок *Rhipicephalus sanguineus*

Яйца клещей распределяли по поверхности, обработанной соединениями формулы (I) или носителем и инкубировали в течение приблизительно одного месяца до тех пор, пока личинки не вылупятся. Подвижность личинок количественно оценивали с помощью машинного зрения. Эффективность выражали в % снижения подвижности по сравнению с отрицательными контролями, содержащими только носитель соединений. Для определения значений  $EC_{80}$  проводили серии анализов зависимости доза-эффект. Соединения 79 и 88 демонстрировали  $EC_{80}$  значения менее 500 мкМ/м<sup>2</sup>.

**[00185]** ПРИМЕР 9: Сравнение выбранных конкретных соединений формулы (I) с четырьмя структурно наиболее близкими соединениями предшествующего уровня техники (A), (B), (C) и (D), специально исключенными из объема формулы (I)

Четыре структурно наиболее близких соединения предшествующего уровня техники (A), (B), (C) и (D), специально исключенных из объема формулы (I), характеризовали в сравнении с выбранными соединениями формулы (I) касательно их действенности в *in vitro* скрининговых анализах в отношении блох (*Ctenocephalides felis*) и клещей (*Rhipicephalus sanguineus*).

Следует отметить, что соединения, которые проявляют лучшую активность в отношении клещей, более желательны в области охраны здоровья животных, поскольку с клещами труднее бороться, чем с блохами. Примечательно, что, в частности, в отношении блох проиллюстрированные сравнительные данные основаны на анализе питания блох через мембрану (при заглатывании, питании кровью). Данные этого анализа более актуальны для соединений, предназначенных для системной доставки животному пероральным или инъекционным путем. Анализы питания через мембрану отличаются от лабораторных контактных анализов первичного скрининга тем, что последние обеспечивают измерение только эффекта прямого контакта выбранных

соединений с паразитом, таким как блоха или клещ. Информация, полученная в ходе лабораторных контактных анализов, строго ограничена способностью соединения поглощаться через поверхность паразита и достигать своей молекулярной мишени, и из этих контактных анализов нельзя получить никакой информации о том, будет ли соединение также активным и при пероральном введении эктопаразиту с высасываемой им кровью, например, как в анализе с кормлением через мембрану, и, тем более, при пероральном введении животному-хозяину (*например, "in vivo"*) с последующим его контактом с эктопаразитом.

10 Профилирование четырех структурно наиболее близких соединений предшествующего уровня техники (A), (B), (C) и (D), специально исключенными из объема формулы (I), в анализе питания блох через мембрану (при заглатывании, питании кровью), а также контактные анализы с блохами и клещами показывают некоторую активность этих соединений в отношении блох, но не активность в отношении клещей (запись  $>100$  мкМ означает, что соответствующее тестируемое соединение оказалось неактивным при максимальной концентрации, введенной в данном анализе). Однако, как пояснялось выше, спектр действия в отношении этого диапазона видов (т.е. блох и клещей) является желательным свойством эктопаразитоцидов для ветеринарного применения. В следующей таблице 1 показаны сравнительные экспериментальные данные *in vitro* анализов, касающихся активности при питании блох через мембрану (при заглатывании, питании кровью) в отношении *Ctenocephalides felis*, и контактной активности в отношении *Rhipicephalus sanguineus*. Результаты этих двух *in vitro* анализов демонстрируют превосходную действенность/эффективность выбранных соединений формулы (I) по сравнению с четырьмя структурно наиболее близкими соединениями предшествующего уровня техники (A), (B), (C) и (D), специально исключенными из объема формулы (I): с одной стороны, эти результаты указывают на непригодность таких структурно наиболее близких соединений предшествующего уровня техники в отношении клещей, таких как *R. sanguineus*, для способов введения, которые требуют прямого поглощения через поверхность паразита для достижения эффективности (например, местным путем). С другой стороны, выбранные соединения формулы (I) проявляют повышенную активность и действенность в отношении желательного спектра блох и клещей, проявляя при

этом лучшую пригодность для способов введения, которые требуют либо заглатывания соединения в высасываемой паразитом крови, например, пероральным или другим системным путем, либо его прямого поглощения через поверхность паразита при контакте с остатками, например, местным путем.

5 Таблица 1

<b>Соединение</b>	<b>Активность в отношении <i>C. felis</i> при питании через мембрану (при заглатывании / питании кровью), ЕС<sub>80</sub> (мкМ)</b>	<b>Контактная активность в отношении <i>R. sanguineus</i>, ЕС<sub>50</sub> (мкМ)</b>
(A)	>10	>100
(B)	>10	>100
(C)	>10	>100
(D)	>10	>100
12	<1	10-100
19	<1	10-100
44	1-10	10-100
45	1-10	<10
46	1-10	10-100
80	<1	10-100
88	1-10	10-100
89	1-10	10-100
96	1-10	10-100
97	<1	10-100
112	1-10	10-100
115	<1	10-100
124	1-10	10-100

Соединение	Активность в отношении <i>C. felis</i> при питании через мембрану (при заглатывании / питании кровью), ЕС <sub>80</sub> (мкМ)	Контактная активность в отношении <i>R. sanguineus</i> , ЕС <sub>50</sub> (мкМ)
133	1-10	10-100
134	1-10	10-100
135	1-10	10-100
142	1-10	10-100
153	1-10	10-100
165	<1	10-100
166	<1	10-100
169	1-10	10-100
186	<1	<10

**[00186]** ПРИМЕР 10: Сравнение данных пероральной эффективности для пары крыса-клещ выбранных конкретных соединений формулы (I) в отношении нимф клещей *Dermacentor variabilis*

- 5 На 1 день крысам давали седативное средство, надевали елизаветинский воротничок, и заражали приблизительно 35 клещами *D. variabilis* нимфальной стадии. На 0 день каждой крысе через желудочный зонд вводили соответствующий состав плацебо, положительного контроля или тестируемого соединения в подходящей дозе. На 3 день всех крыс подвергали эвтаназии и
- 10 клещей удаляли, подсчитывали и уничтожали. В Таблице 2 эффективность выражена в % смертности по сравнению с отрицательными контролями, содержащими только носитель соединений.

Таблица 2

Соединение	Наблюдаемая эффективность	Пероральная доза
19	>95%	10 мг/кг
44	>95%	10 мг/кг
67	>95%	10 мг/кг

**[00187]** ПРИМЕР 11: Инсектицидный тест на *Spodoptera litura*

Соединения формулы (I) настоящего изобретения или их соли отдельно диспергировали в воде и разбавляли до концентрации 500 м.ч. Листья кочанной капусты погружали в дисперсию на приблизительно 30 секунд. После сушки на воздухе, листья помещали в пластиковую чашку Петри диаметром 9 см и инокулировали десятью личинками *Spodoptera litura* 2-го возраста, после чего чашку закрывали и затем оставляли стоять в помещении при 25°. Через 8 дней после инокуляции подсчитывали число погибших и живых насекомых. Скорректированный уровень смертности рассчитывали в соответствии со следующей формулой, а инсектицидную активность оценивали в соответствии со следующими критериями.

Скорректированный уровень смертности (%) = 100 x (Уровень выживаемости на контрольном участке – Уровень выживаемости на обработанном участке) / Уровень выживаемости на контрольном участке

A: Скорректированный уровень смертности составляет 100 %

B: Скорректированный уровень смертности составляет от 90 до 99 %

C: Скорректированный уровень смертности составляет от 80 до 89 %

D: Скорректированный уровень смертности составляет от 50 до 79 %

В результате этого, соединения 2, 3, 4, 5, 10, 17, 18, 19, 20, 25, 35, 38, 41, 42, 43, 44, 45, 63, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 79, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 96, 107, 112, 114, 115, 117, 118, 123, 124, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 135, 136, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 149, 150, 153, 156, 160, 161, 162, 165, 166, 167, 169, 170, 171, 172, 174, 177, 180, 181, 182, 185, 186, 187, 188, 192 и 194 показали уровень активности, оцененный как A.

**[00188]** ПРИМЕР 12: Инсектицидный тест на *Plutella xylostella*

Соединения формулы (I) настоящего изобретения или их соли отдельно диспергировали в воде и разбавляли до концентрации 500 м.ч. На рассаду китайской капусты выпускали десять взрослых особей *Plutella xylostella* и

оставляли на ней для откладывания яиц. Через 2 дня после того, как взрослые особи были выпущены, рассаду погружали в дисперсию на приблизительно 30 секунд. После сушки на воздухе, рассаду выдерживали в помещении при 25°. Через 6 дней после обработки погружением, число погибших и живых насекомых подсчитывали. Скорректированный уровень смертности рассчитывали в соответствии со следующей формулой, а инсектицидную активность оценивали в соответствии со следующими критериями.

Скорректированный уровень смертности (%) =  $100 \times (\text{Уровень выживаемости на контрольном участке} - \text{Уровень выживаемости на обработанном участке}) / \text{Уровень выживаемости на контрольном участке}$

A: Скорректированный уровень смертности составляет 100 %

B: Скорректированный уровень смертности составляет от 90 до 99 %

C: Скорректированный уровень смертности составляет от 80 до 89 %

D: Скорректированный уровень смертности составляет от 50 до 79 %

В результате этого, соединения 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 25, 31, 32, 34, 35, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 52, 55, 60, 63, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 79, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 94, 96, 97, 100, 112, 113, 114, 115, 117, 118, 123, 124, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 138, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 149, 150, 153, 154, 156, 157, 158, 160, 161, 162, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 174, 177, 180, 181, 182, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 194, 195 и 196 показали уровень активности, оцененный как A.

**[00189]** ПРИМЕР 13: Инсектицидный тест на *Laodelphax striatellus*

Соединения формулы (I) настоящего изобретения или их соли отдельно диспергировали в воде и разбавляли до концентрации 500 м.ч. Рассаду растений риса погружали в дисперсию на приблизительно 30 секунд. После сушки на воздухе, рассаду помещали в отдельную стеклянную пробирку и инокулировали десятью нимфами *Laodelphax striatellus* 3-го возраста, и затем стеклянную пробирку выдерживали в помещении при 25°. Через 8 дней после инокуляции подсчитывали число погибших и живых насекомых. Скорректированный уровень смертности рассчитывали в соответствии со следующей формулой, а инсектицидную активность оценивали в соответствии со следующими критериями.

Скорректированный уровень смертности (%) =  $100 \times (\text{Уровень выживаемости на контрольном участке} - \text{Уровень выживаемости на обработанном участке}) / \text{Уровень выживаемости на контрольном участке}$

A: Скорректированный уровень смертности составляет 100 %

5 B: Скорректированный уровень смертности составляет от 90 до 99 %

C: Скорректированный уровень смертности составляет от 80 до 89 %

D: Скорректированный уровень смертности составляет от 50 до 79 %

10 В результате этого, соединения 2, 3, 4, 5, 15, 18, 20, 38, 39, 41, 44, 45, 52, 55, 60, 69, 71, 82, 83, 85, 88, 89, 96, 100, 115, 117, 118, 123, 124, 126, 128, 129, 130, 131, 133, 134, 135, 138, 141, 142, 143, 149, 150, 153, 156, 157, 158, 160, 161, 164, 165, 166, 167, 169, 174, 177, 180, 182, 185, 186, 187, 188, 194, 195 и 196 показали уровень активности, оцененный как A.

**[00190]** ПРИМЕР 14: Инсектицидный тест на *Myzus persicae*

15 Соединения формулы (I) настоящего изобретения или их соли отдельно диспергировали в воде и разбавляли до концентрации 500 м.ч. Растения китайской капусты высаживали в пластиковые горшки (диаметр: 8 см, высота: 8 см). На растениях размножали тлю (*Myzus persicae*) и подсчитывали число выживших особей тли. На листья горшечных растений наносили дисперсию.

20 После высушивания растений на воздухе, их выдерживали в теплице. Через 6 дней после обработки, на растениях подсчитывали количество живых насекомых. Уровень борьбы рассчитывали в соответствии со следующей формулой, а эффективность борьбы оценивали в соответствии со следующими критериями.

25  $\text{Уровень борьбы (\%)} = 100 - \{(T \times Ca) / (Ta \times C)\} \times 100$

Ta: количество живых насекомых на обработанном участке до внекорневого внесения

30 T: количество живых насекомых на обработанном участке после внекорневого внесения

Ca: количество живых насекомых на необработанном участке до внекорневого внесения

C: количество живых насекомых на необработанном участке после внекорневого внесения

A: уровень борьбы составляет 100 %

B: уровень борьбы составляет от 90 до 99 %

C: уровень борьбы составляет 80 до 89 %

5 D: уровень борьбы составляет от 50 до 79 %

В результате этого, соединения 2, 3, 5, 15, 17, 18, 20, 21, 32, 38, 39, 41, 43, 44, 45, 52, 55, 69, 71, 83, 85, 87, 88, 89, 90, 92, 96, 112, 115, 117, 118, 123, 124, 125, 126, 128, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 138, 141, 142, 144, 145, 146, 149, 150, 153, 154, 10 156, 157, 160, 161, 162, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 174, 177, 180, 181, 182, 185, 186, 188, 194 и 196 показали уровень эффективность борьбы, оцененный как А.

### ССЫЛКИ

**[00191]** Следующие ссылки, в той степени, в которой они обеспечивают иллюстративные методические или другие подробности, дополняющие изложенные в данной заявке, специально включены в данную заявку посредством ссылки.

(1) JP 2018/076354

(2) US 2020/0361940

20 (3) WO 2016/030229

(4) WO 2017/146221

(5) WO 2020/178789

(6) WO 2021/033141

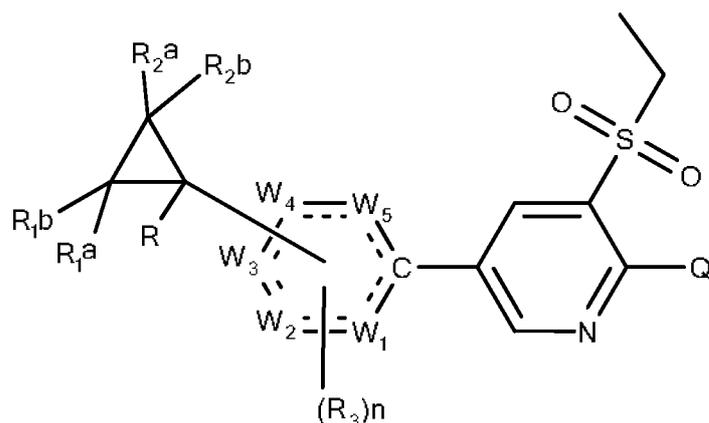
(7) WO 2021/049595

25 (8) WO 2021/049596

### ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

**[00192]** Следующие пункты также являются частью раскрытия и охватываются сущностью и объемом настоящего изобретения:

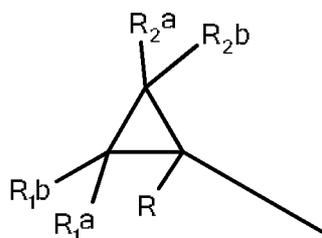
30 **[00193]** 1. Соединение формулы (I)



(I),

где:

W1, W2, W3, W4, W5 каждый независимо означает N, C или C-H, где не более трех из W1, W2, W3, W4, W5 означают N;



5

присоединен к атому C;

R, R1a, R1b, R2a, R2b, R3 каждый независимо означает водород, галоген, такой как F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, такой как CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, такой как CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, CF<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, такой как циклопропил, арил, такой как фенил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, такой как метокси, этокси, пропокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси, такой как O-CF<sub>3</sub>, OH, CN, C(O)OR<sub>v</sub>, S(O)<sub>r</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил), такой как S-CH<sub>3</sub>, S(O)-CH<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, S(O)<sub>s</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил), такой как S-CF<sub>3</sub>, S(O)-CF<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, S(O)<sub>t</sub>-R<sub>w</sub>; S(O)<sub>2</sub>-N(R<sub>x</sub>)(R<sub>y</sub>); S(O)-(R<sub>w</sub>)=N-R<sub>z</sub>; и где R3, если присутствует один или несколько раз, в каждом случае независимо присоединен к атому C; или где R

10

15 вместе с R1a или R1b образуют незамещенный или замещенный карбоцикл или незамещенный или замещенный гетероцикл, где предпочтительно такой карбоцикл или гетероцикл, если он замещен, независимо замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, такого как F, Cl, Br, I, алкила, такого как CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила, такого как CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, CF<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила, такого как циклопропил, арила,

20

такого как фенил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, такого как метокси, этокси, пропокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси, такого как O-CF<sub>3</sub>, OH, CN, C(O)OR<sub>x</sub>, S(O)<sub>r</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила), такого как S-CH<sub>3</sub>, S(O)-CH<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, S(O)<sub>s</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила), такого как S-CF<sub>3</sub>, S(O)-CF<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>;

5 Q выбирают из группы, состоящей из: Q1, Q2, Q3, где:

Q1 означает незамещенный или замещенный моноциклический, предпочтительно 5- или 6-членный, гетероарил или гетероцикл, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из N, O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>; где предпочтительно Q1, если он  
10 замещен, замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, такого как F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, такого как метил, этил, изопропил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, такого как этенил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила, такого как CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкенила, такого как CH=CF-CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси, такого как O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, O-CH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила, такого как циклопропил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкилалкила, такого как циклопропилметил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила, замещенного одним или несколькими галогенами, такого как циклопропил, замещенный одним или несколькими F, гетероциклила, такого как азиридирил, оксетанил, гетероарила, такого как пиридин или пиридин, замещенный одной  
15 или несколькими C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкильными или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси группами, такими как CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> или O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, =O;

Q2 означает незамещенный или замещенный конденсированный бициклический, предпочтительно 9- или 10-членный, гетероарил или гетероцикл, содержащий один, два, три, четыре или пять гетероатомов, каждый из которых независимо  
20 выбран из группы, состоящей из N, O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>; где предпочтительно Q2, если он замещен, замещен одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, такого как F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, такого как метил, этил, изопропил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, такого как этенил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила, такого как CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкенила, такого как CH=CF-CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси, такого как O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, O-CH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила, такого как циклопропил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкилалкила, такого как циклопропилметил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила, замещенного одним или несколькими галогенами, такого как циклопропил, замещенный одним или несколькими F,

C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила), такого как C(O)-метил, гетероциклила, такого как азиридирил, оксетанил, S(O)<sub>r</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила), такого как S-метил; S(O)-метил, S(O)<sub>2</sub>-метил; S(O)<sub>s</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила), такого как S-CF<sub>3</sub>, S(O)-CF<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, =O;

5 Q3 означает незамещенный или замещенный конденсированный трициклический, предпочтительно 12- или 13-членный, гетероарил или гетероциклил, содержащий один, два, три, четыре, пять, шесть или семь гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из N, O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>; где предпочтительно Q3, если он замещен, замещен одним,  
 10 двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью или восемью заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, такого как F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, такого как метил, этил, изопропил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, такого как этенил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила, такого как CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкенила, такого как CH=CF-CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси, такого как O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, O-CH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила, такого как циклопропил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкилалкила, такого как циклопропилметил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила, замещенного одним или несколькими галогенами, такого как циклопропил, замещенный одним или несколькими F, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила), такого как C(O)-метил, гетероциклила, такого как азиридирил, оксетанил, S(O)<sub>r</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила), такого как S-метил; S(O)-метил, S(O)<sub>2</sub>-метил; S(O)<sub>s</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила), такого как S-CF<sub>3</sub>, S(O)-CF<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, =O;

15 R<sub>v</sub>, R<sub>w</sub>, R<sub>x</sub>, R<sub>y</sub>, R<sub>z</sub> в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, такого как F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, такого как метил, этил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила, такого как CF<sub>3</sub>;

20 n означает 0, 1, 2, 3, 4;

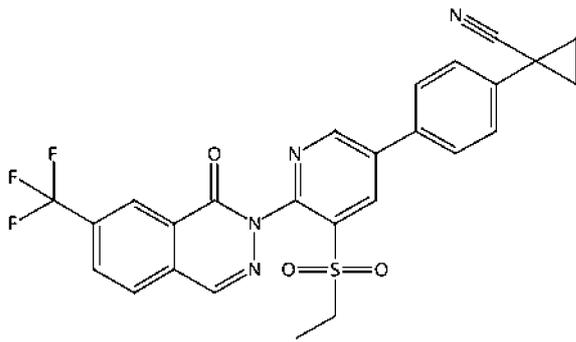
r, s, t в каждом случае независимо означают 0, 1 или 2;

пунктирная связь ( - - - - ) означает одинарную или двойную связь;

или его фармацевтически приемлемая соль;

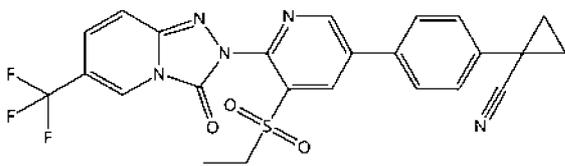
25 при условии, что следующие соединения исключены из объема соединения формулы (I):

(A):



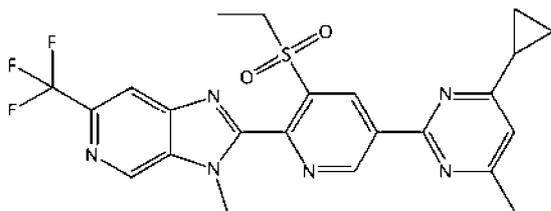
;

(B):



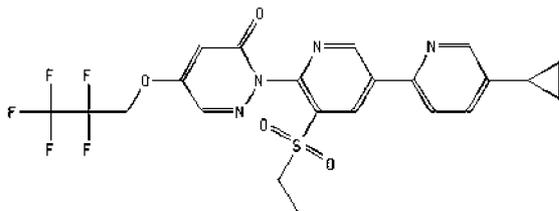
;

5 (C):

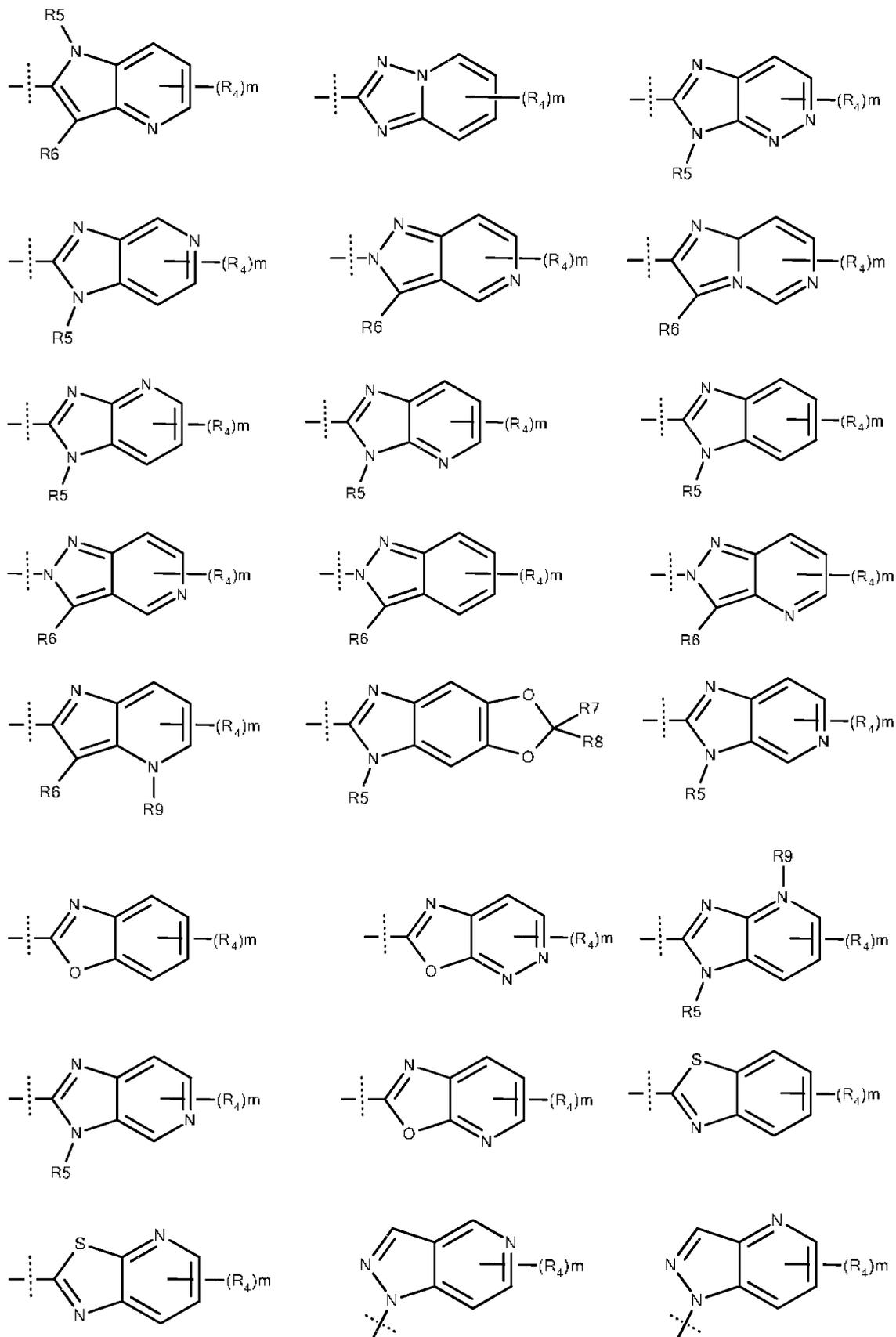


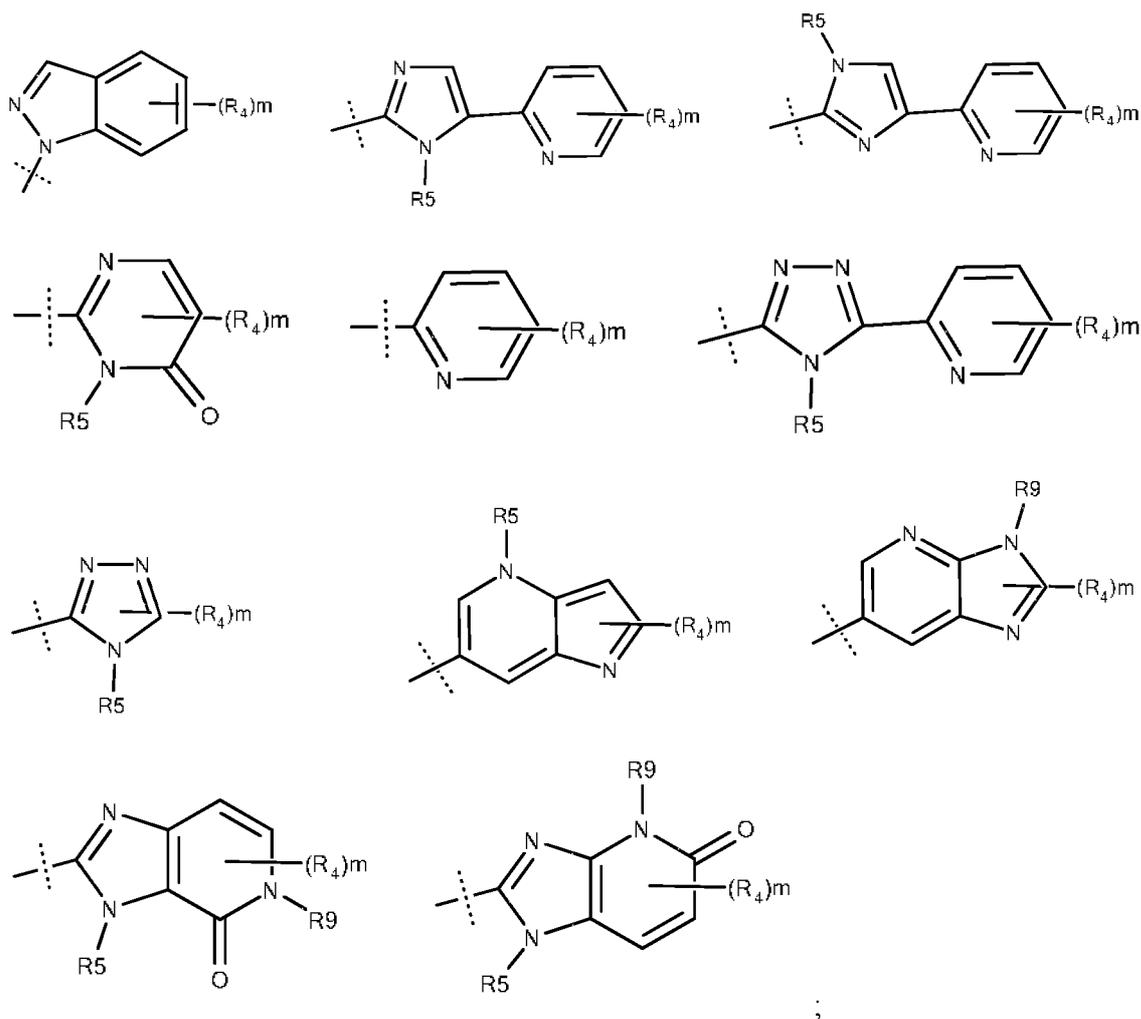
;

(D):



**[00194]** 2. Соединение в соответствии с пунктом 1, где Q1, Q2, Q3 независимо выбраны из группы, состоящей из:





;

5 где:

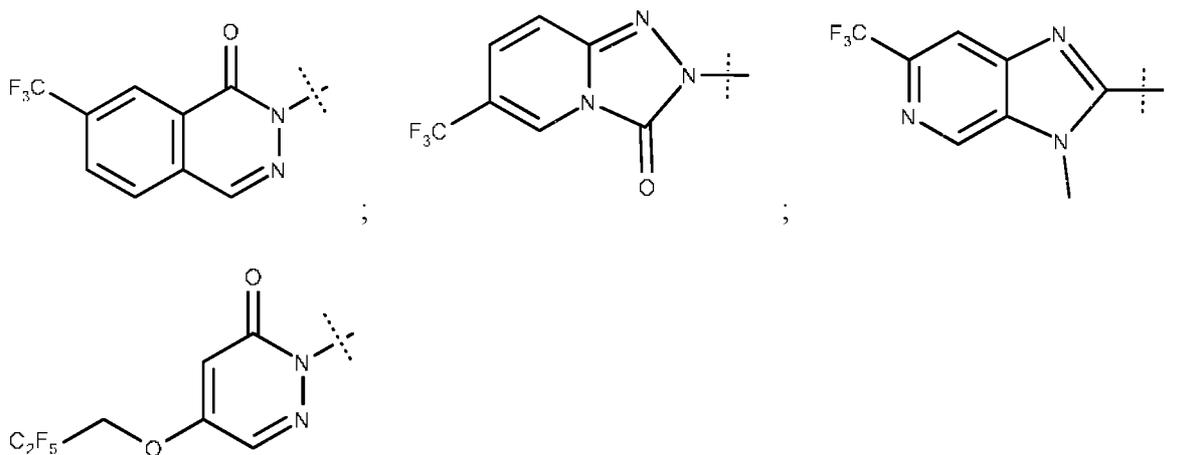
R<sub>4</sub> означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, такой как CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкенил, такой как CH=CF-CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси, такой как O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, O-CH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, S(O)<sub>p</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил), такой как S-метил, S(O)-метил; S(O)<sub>2</sub>-метил; S(O)<sub>q</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил), такой как S-CF<sub>3</sub>, S(O)-CF<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, =O, где R<sub>4</sub>, если  
10 присутствует один или несколько раз, в каждом случае независимо присоединен к атому C;

R<sub>5</sub>, R<sub>9</sub> каждый независимо означает водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, такой как метил, этил, изопропил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, такой как этенил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, такой как CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, такой как циклопропил, C<sub>3</sub>-  
15 C<sub>8</sub>-циклоалкилалкил, такой как циклопропилметил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, замещенный одним или несколькими галогеналкилами, такой как циклопропил, замещенный одним или несколькими CF<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, замещенный одним или несколькими галогенами, такой как циклопропил, замещенный одним или несколькими F, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил), такой как C(O)-метил, гетероцикл, такой

как азиридирил, оксетанил,  $S(O)_p$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкил), такой как  $S$ -метил,  $S(O)$ -метил;  $S(O)_2$ -метил;  $S(O)_q$ -( $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил), такой как  $S$ - $CF_3$ ,  $S(O)$ - $CF_3$ ,  $S(O)_2$ - $CF_3$ ;  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  каждый независимо означает водород, галоген, такой как  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ;  $m$  означает 0, 1 или 2;

5  $p$ ,  $q$  в каждом случае независимо означают 0, 1 или 2;  
или его фармацевтически приемлемая соль.

**[00195]** 3. Соединение в соответствии с любым из пунктов 1 - 2, где следующие радикалы  $Q$  исключены из объема соединения формулы (I):



10

**[00196]** 4. Соединение в соответствии с любым из пунктов 1 - 3, где  $W_1$ ,  $W_2$ ,  $W_3$ ,  $W_4$ ,  $W_5$  независимо означают  $C$  или  $C-H$ ;  
или его фармацевтически приемлемая соль.

15 **[00197]** 5. Соединение в соответствии с любым из пунктов 1 - 3, где  $W_1$  означает атом  $N$ , и  $W_2$ ,  $W_3$ ,  $W_4$ ,  $W_5$  независимо означают  $C$  или  $C-H$ ;  
или его фармацевтически приемлемая соль.

20 **[00198]** 6. Соединение в соответствии с любым из пунктов 1 - 3, где  $W_2$  означает атом  $N$ , и  $W_1$ ,  $W_3$ ,  $W_4$ ,  $W_5$  независимо означают  $C$  или  $C-H$ ;  
или его фармацевтически приемлемая соль.

25 **[00199]** 7. Соединение в соответствии с любым из пунктов 1 - 3, где  $W_3$  означает атом  $N$ , и  $W_1$ ,  $W_2$ ,  $W_4$ ,  $W_5$  независимо означают  $C$  или  $C-H$ ;  
или его фармацевтически приемлемая соль.

**[00200]** 8. Соединение в соответствии с любым из пунктов 1 - 3, где W1, W5 оба означают атомы N, и W2, W3, W4 независимо означают С или С-Н; или его фармацевтически приемлемая соль.

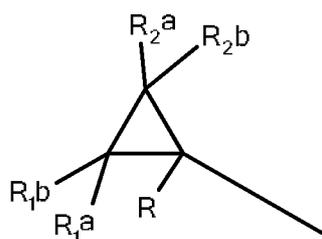
5 **[00201]** 9. Соединение в соответствии с любым из пунктов 1 - 3, где W2, W4 оба означают атомы N, и W1, W3, W5 независимо означают С или С-Н; или его фармацевтически приемлемая соль.

10 **[00202]** 10. Соединение в соответствии с любым из пунктов 1 - 3, где W1, W2 оба означают атомы N, и W3, W4, W5 независимо означают С или С-Н; или его фармацевтически приемлемая соль.

15 **[00203]** 11. Соединение в соответствии с любым из пунктов 1 - 3, где W1, W2, W4 все означают атомы N, и W3, W5 независимо означают С или С-Н; или его фармацевтически приемлемая соль.

20 **[00204]** 12. Соединение в соответствии с любым из пунктов 1 - 3, где W1, W2, W5 все означают атомы N, и W3, W4 независимо означают С или С-Н; или его фармацевтически приемлемая соль.

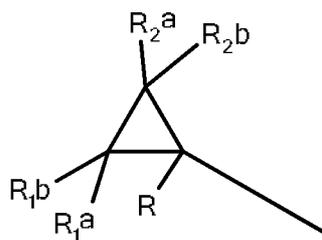
**[00205]** 13. Соединение в соответствии с любым из пунктов 1 - 12, где



присоединен к W3, где W3 означает атом С, где R, R1a, R1b, R2a, R2b являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов;

25 или его фармацевтически приемлемая соль.

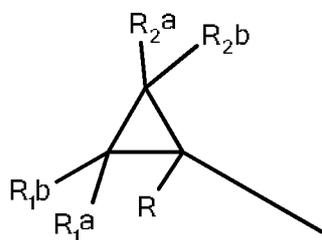
**[00206]** 14. Соединение в соответствии с любым из пунктов 1 - 12, где



присоединен к W2, где W2 означает атом С, где R, R1a, R1b, R2a, R2b являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов;

5 или его фармацевтически приемлемая соль.

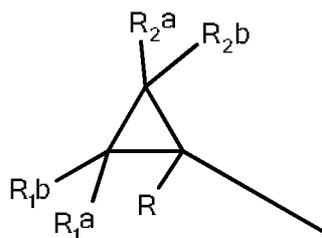
**[00207]** 15. Соединение в соответствии с любым из пунктов 1 - 12, где



присоединен к W4, где W4 означает атом С, где R, R1a, R1b, R2a, R2b являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов;

10 или его фармацевтически приемлемая соль.

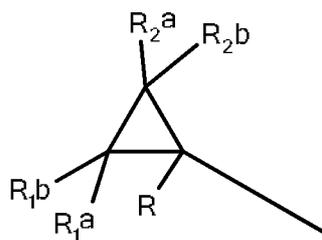
**[00208]** 16. Соединение в соответствии с любым из пунктов 1 - 12, где



присоединен к W1, где W1 означает атом С, где R, R1a, R1b, R2a, R2b являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов;

15 или его фармацевтически приемлемая соль.

**[00209]** 17. Соединение в соответствии с любым из пунктов 1 - 12, где



присоединен к W5, где W5 означает атом С, где R, R1a, R1b, R2a, R2b являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов;

5 или его фармацевтически приемлемая соль.

**[00210]** 18. Соединение в соответствии с любым из пунктов 1 - 17, где n означает 0 или 1;

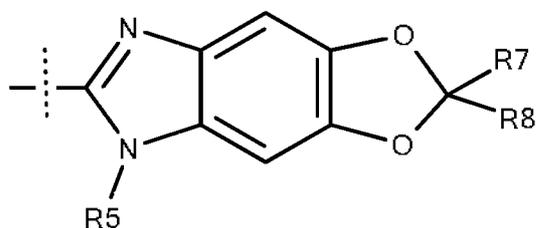
или его фармацевтически приемлемая соль.

**[00211]** 19. Соединение в соответствии с любым из пунктов 1 - 18, где

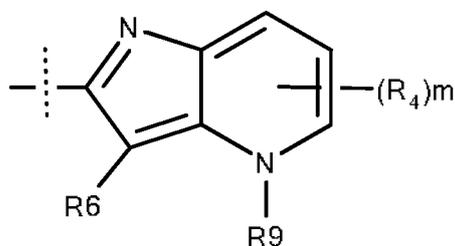
10 m означает 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль.

**[00212]** 20. Соединение в соответствии с любым из пунктов 1 - 19, где Q1, Q2, Q3 независимо выбирают из группы, состоящей из:

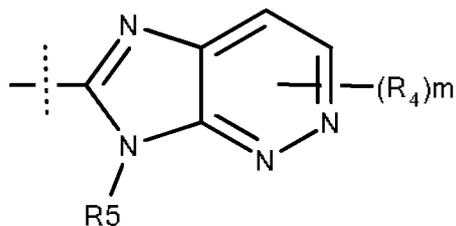


15 где R5, R7, R8 являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов, например, R5 означает "метил" и R7 и R8 оба означают "F";

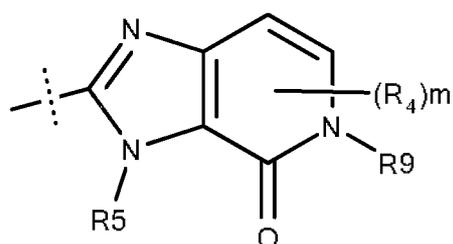


где R4, R6, R9, m являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов, например, R6 означает "водород", R9 означает "CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>" или "этил",

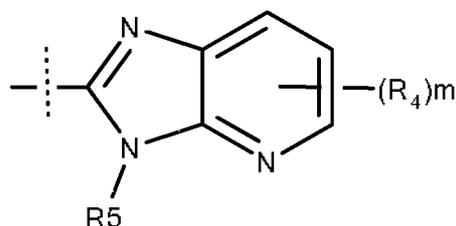
20 m означает 1, и R4 означает "CF<sub>3</sub>";



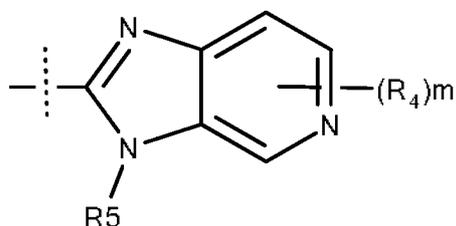
где R4, R5, m являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов, например, R5 означает "метил", m означает 1, и R4 означает "CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>" или "S(O)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>";



5 где R4, R5, R9, m являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов, например, R5 означает "метил", R9 означает "циклопропил", m означает 1, и R4 означает "CF<sub>3</sub>";

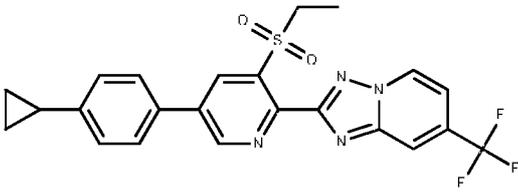
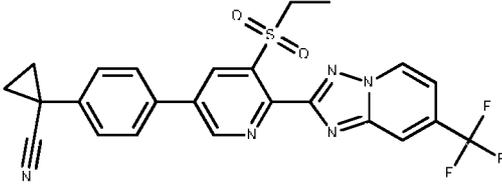
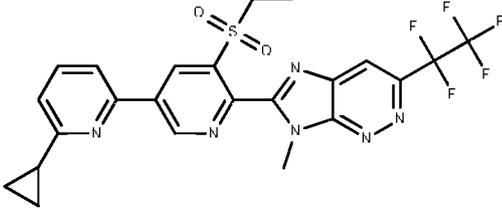
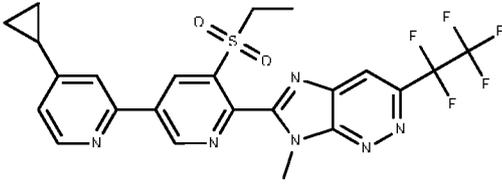
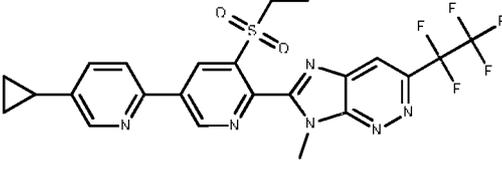


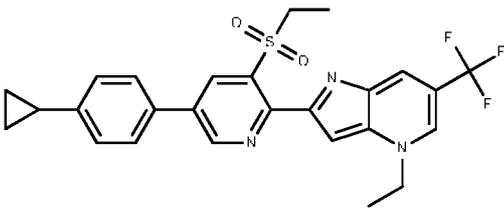
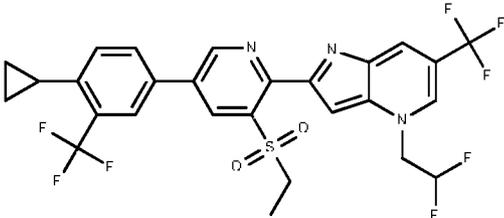
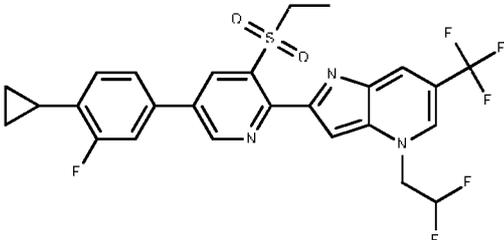
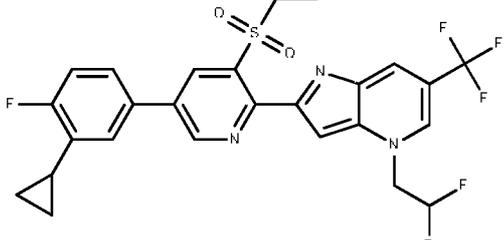
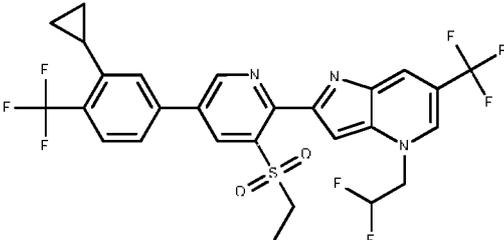
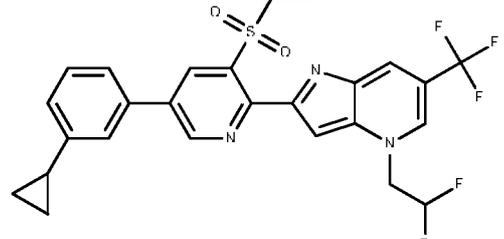
10 где R4, R5, m являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов, например, R5 означает "метил", m означает 1, и R4 означает "CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>";

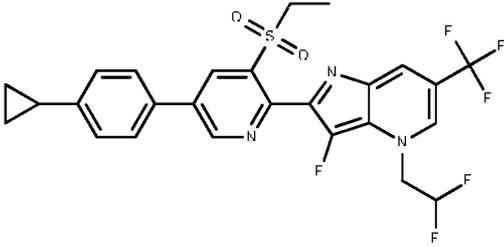
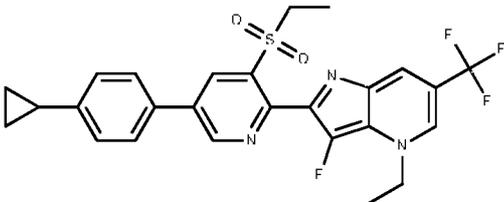
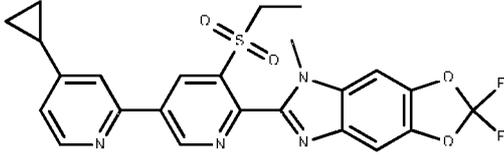
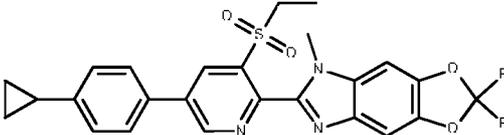
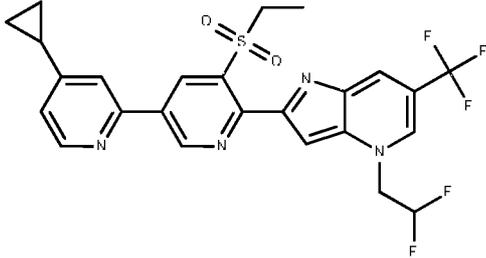
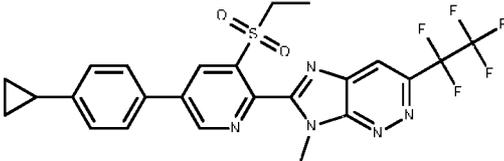


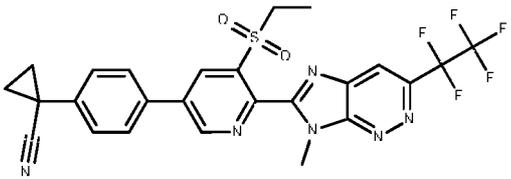
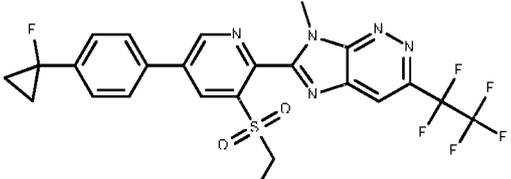
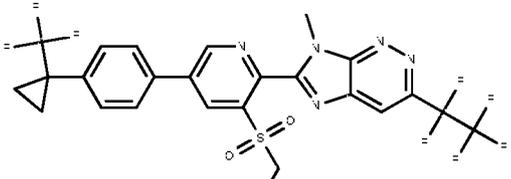
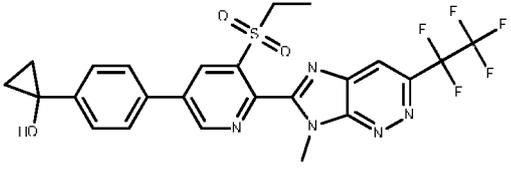
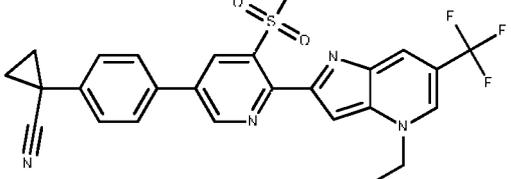
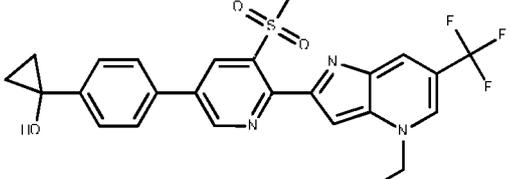
15 где R4, R5, m являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов, например, R5 означает "метил", m означает 1, и R4 означает "CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>"; или его фармацевтически приемлемая соль.

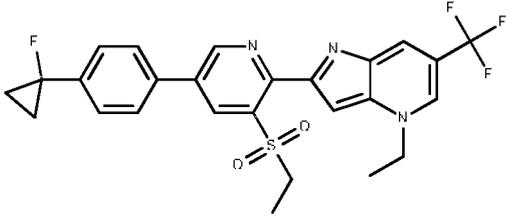
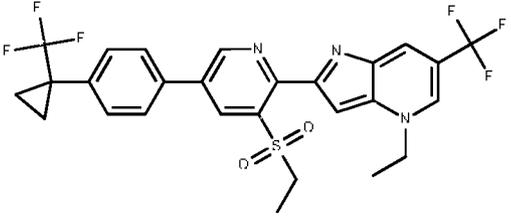
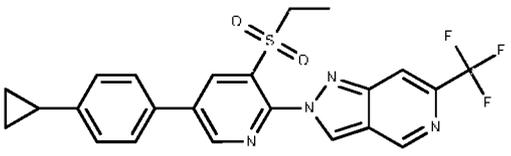
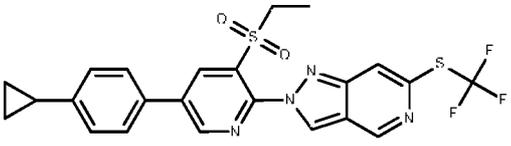
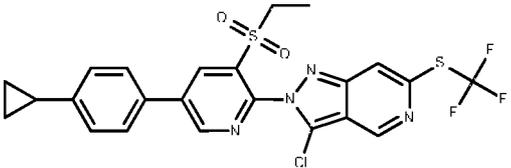
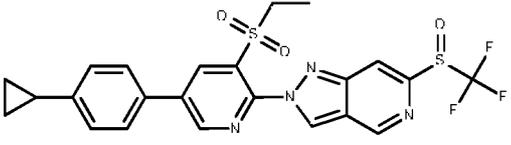
[00213] 21. Соединение в соответствии с любым из пунктов 1 – 20, выбранное из группы, состоящей из:

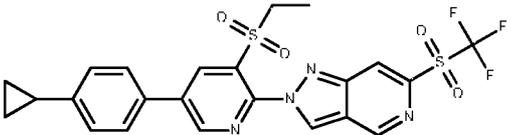
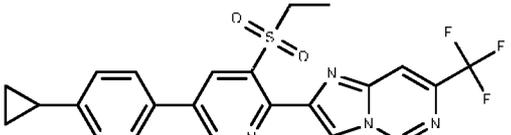
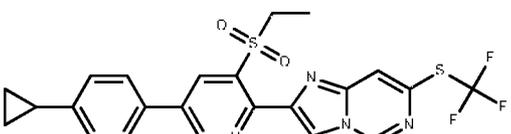
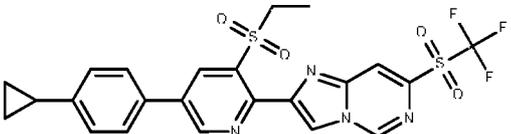
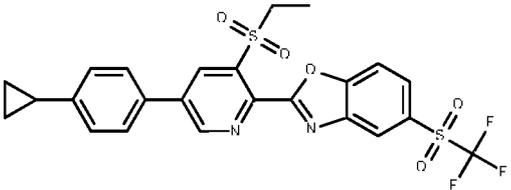
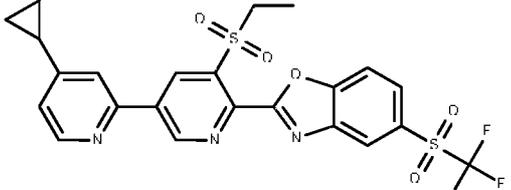
1	
2	
3	
4	
5	

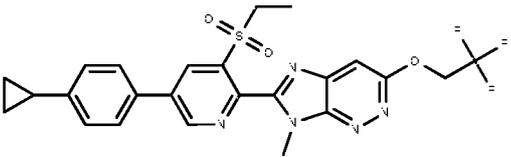
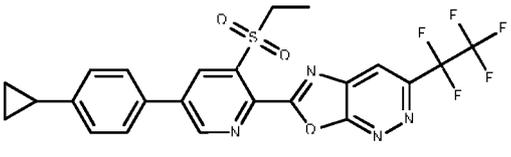
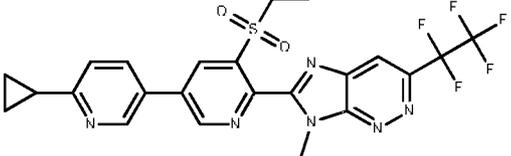
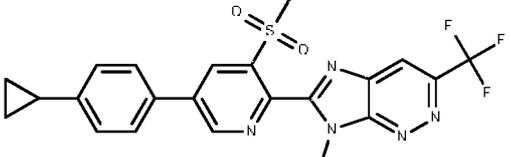
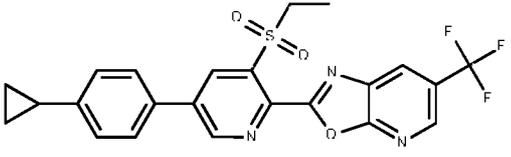
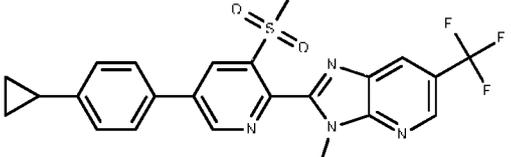
6	
7	
8	
9	
10	
11	

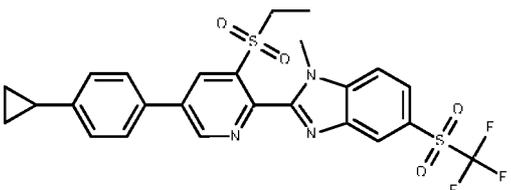
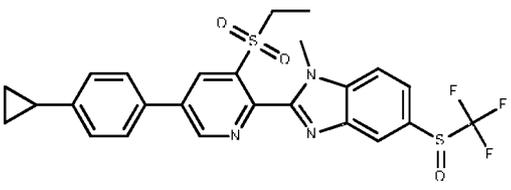
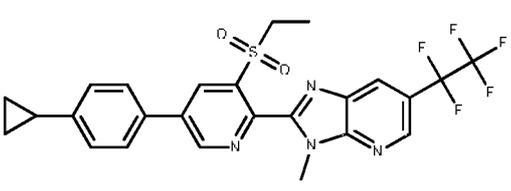
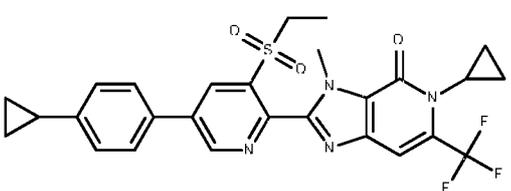
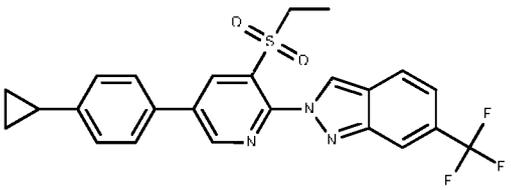
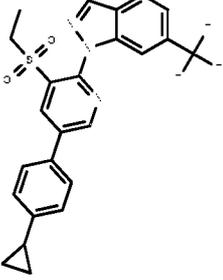
12	
13	
14	
15	
16	
17	

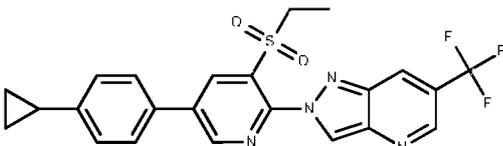
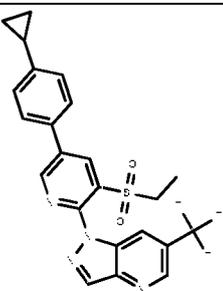
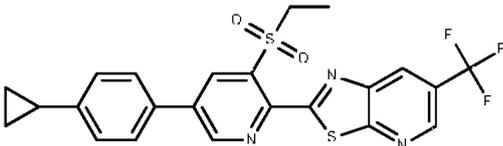
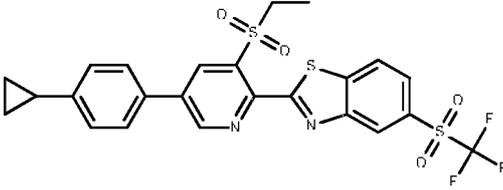
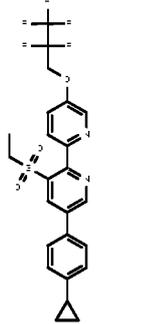
18	
19	
20	
21	
22	
23	

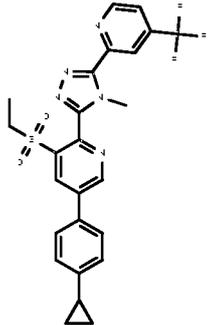
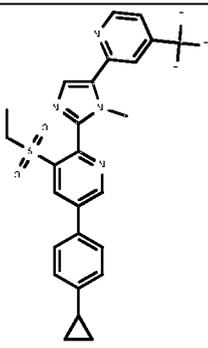
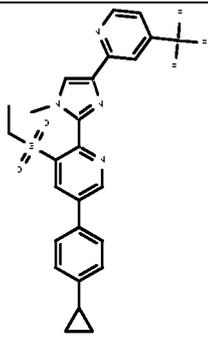
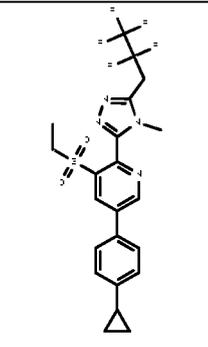
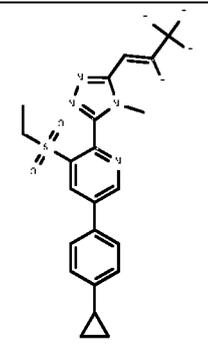
24	
25	
26	
27	
28	
29	

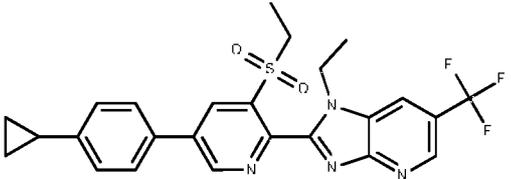
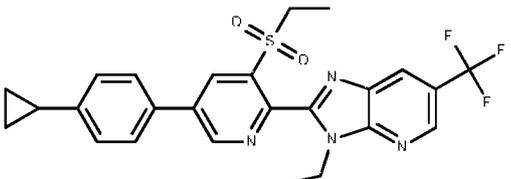
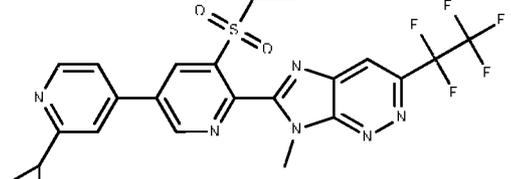
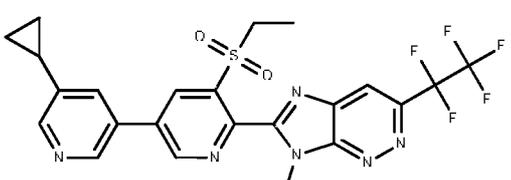
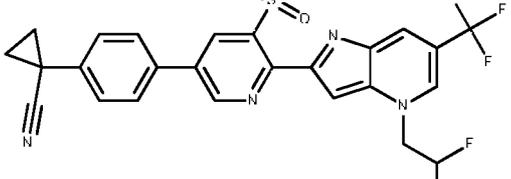
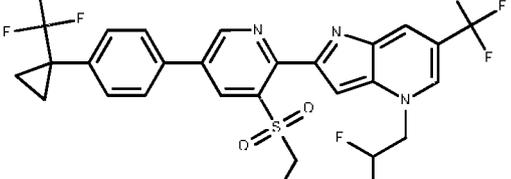
30	
31	
32	
33	
34	
35	

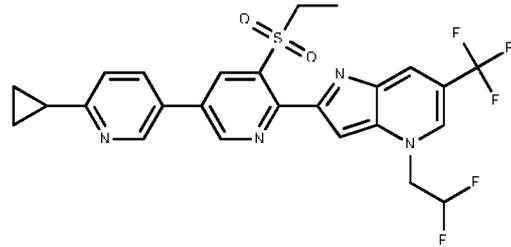
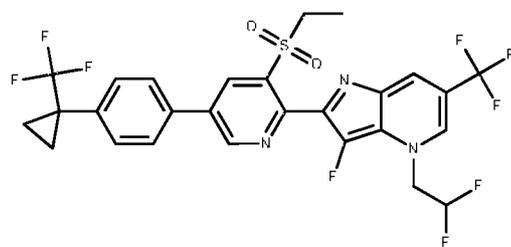
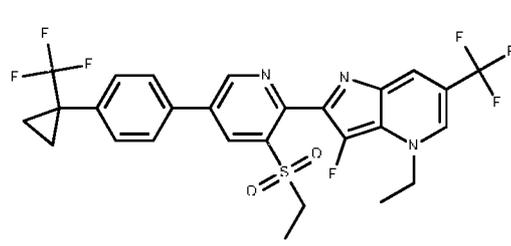
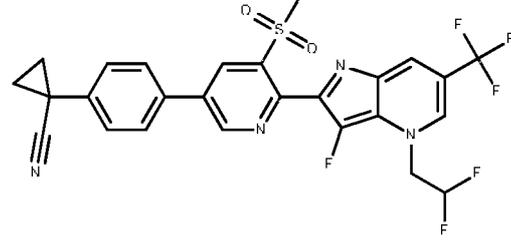
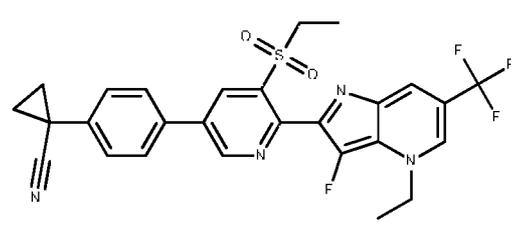
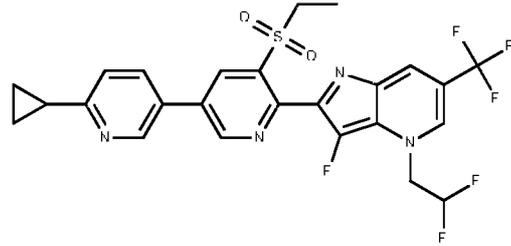
36	
37	
38	
39	
40	
41	

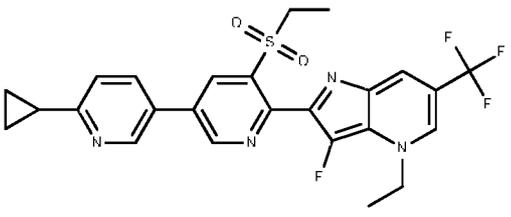
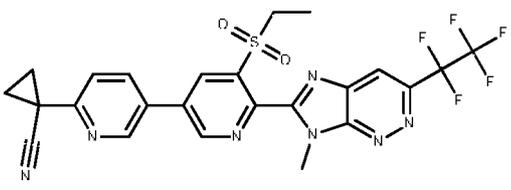
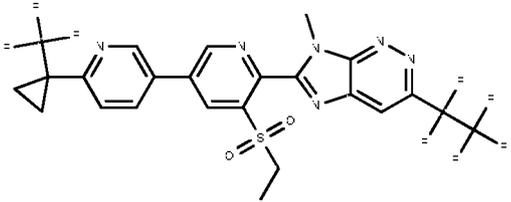
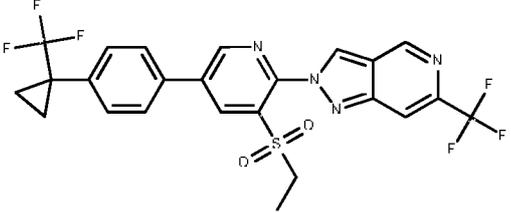
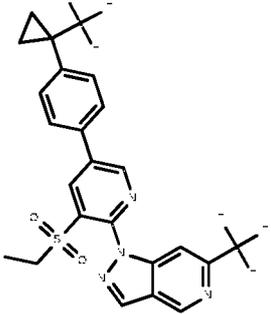
42	
43	
44	
45	
46	
47	

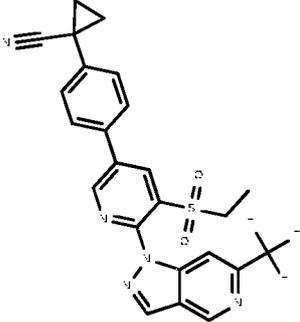
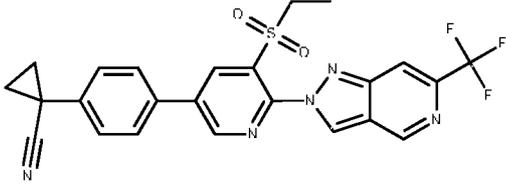
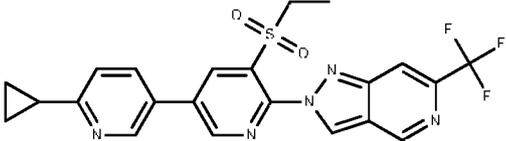
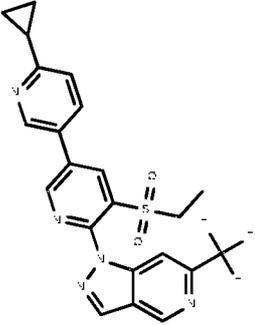
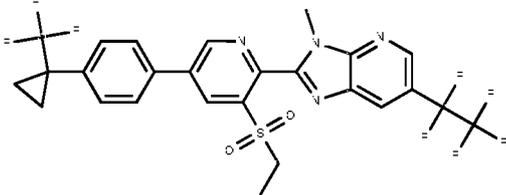
48	 <chem>CCN(CC)S(=O)(=O)c1cc(C2=CC=C(C3CC3)C=C2)c1-c1cc(F)c(F)cn1</chem>
49	 <chem>CCN(CC)S(=O)(=O)c1c2cc(C3CC3)ccc2n1-c1cc(F)c(F)cn1</chem>
50	 <chem>CCN(CC)S(=O)(=O)c1cc(C2=CC=C(C3CC3)C=C2)c1-c1cc(F)c(F)cn1S</chem>
51	 <chem>CCN(CC)S(=O)(=O)c1cc(C2=CC=C(C3CC3)C=C2)c1-c1cc(F)c(F)cn1S</chem>
52	 <chem>CCN(CC)S(=O)(=O)c1c2cc(C3CC3)ccc2n1-c1cc(F)c(F)cn1</chem>

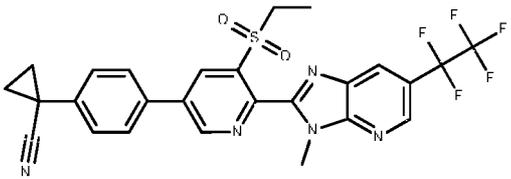
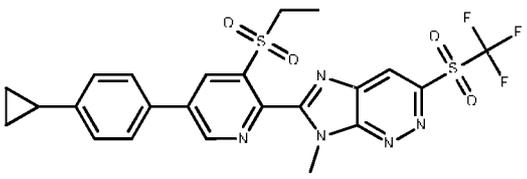
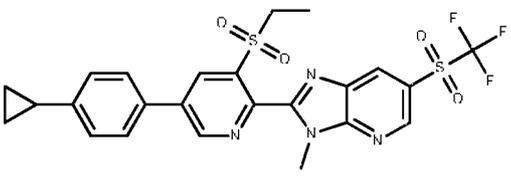
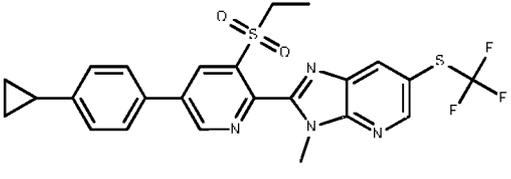
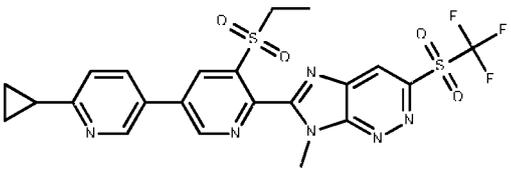
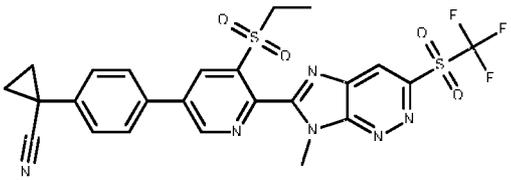
53	
54	
55	
56	
57	

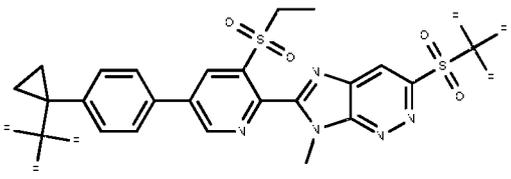
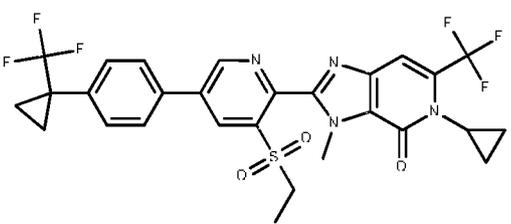
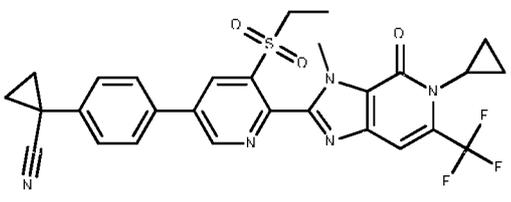
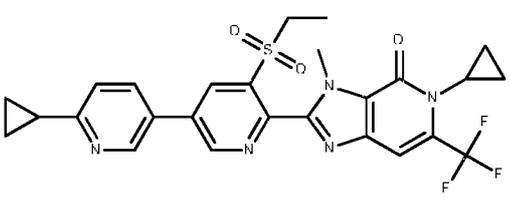
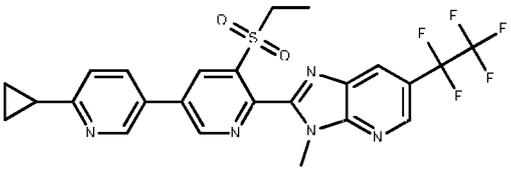
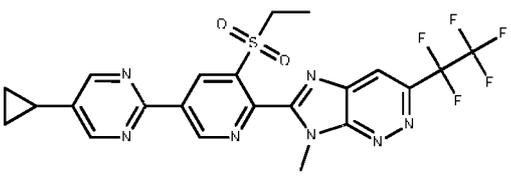
58	
59	
60	
61	
62	
63	

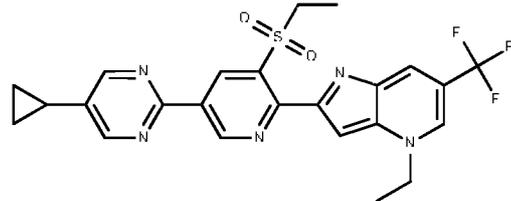
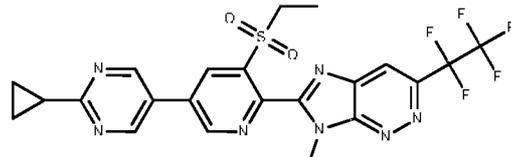
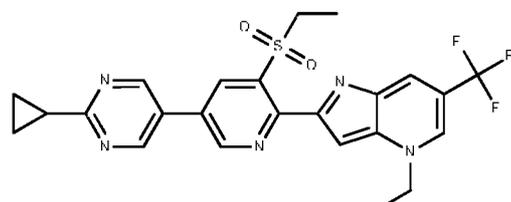
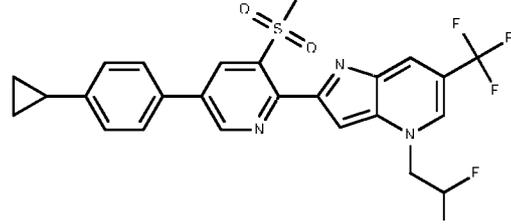
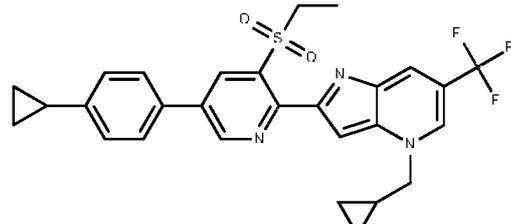
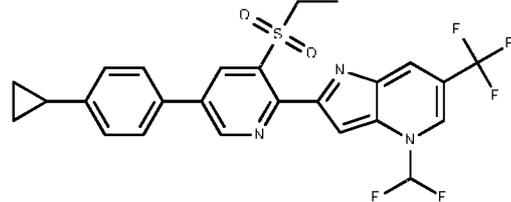
64	
65	
66	
67	
68	
69	

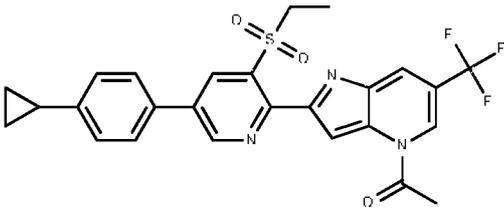
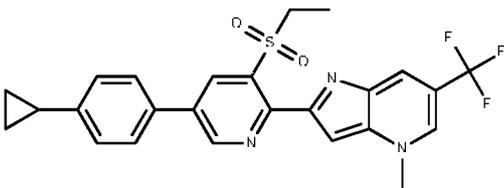
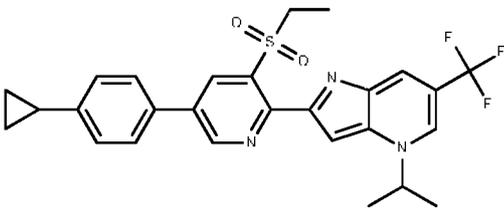
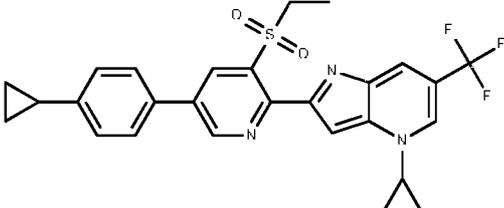
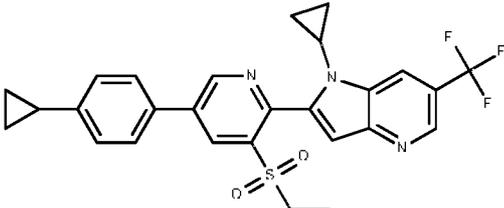
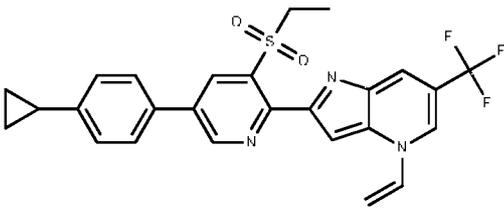
70	
71	
72	
73	
74	

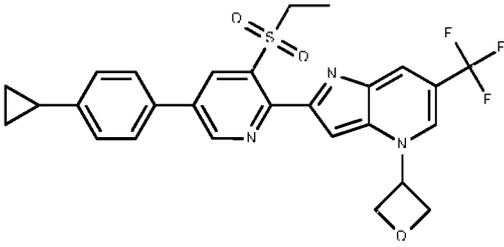
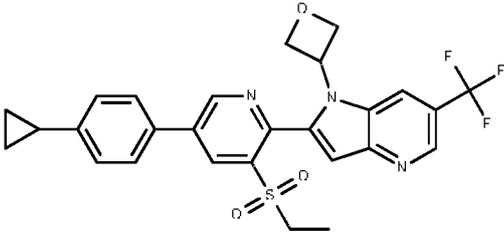
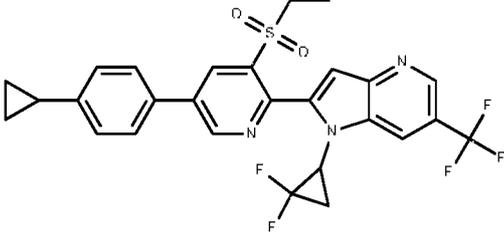
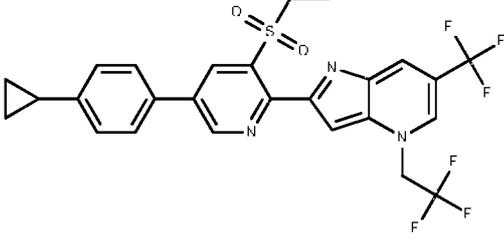
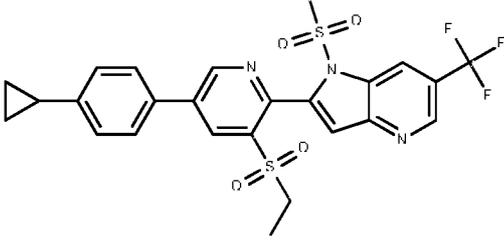
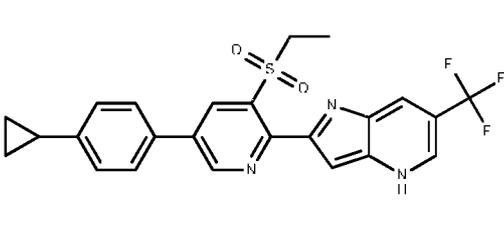
75	
76	
77	
78	
79	

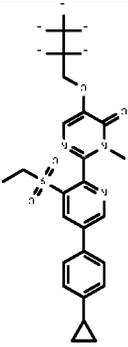
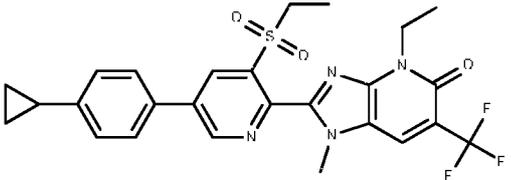
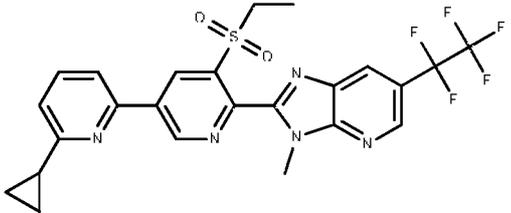
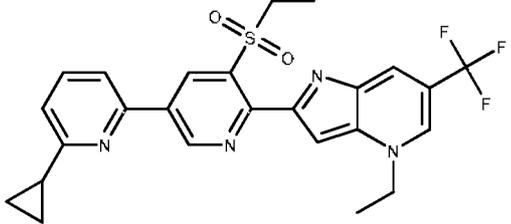
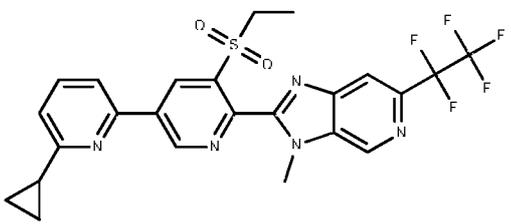
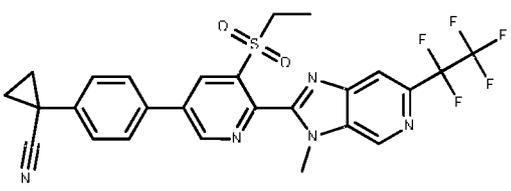
80	
81	
82	
83	
84	
85	

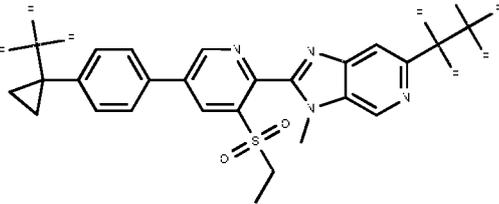
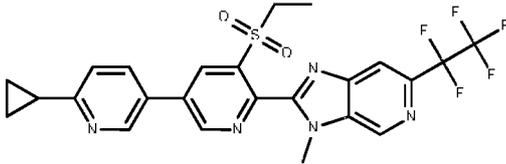
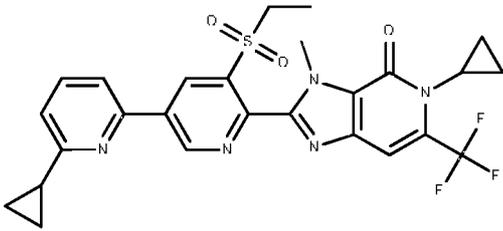
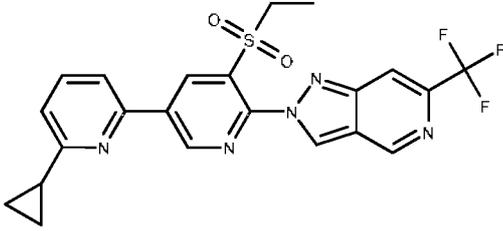
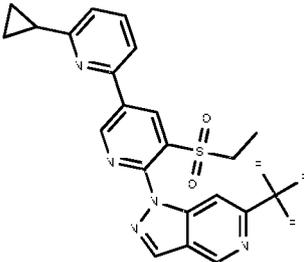
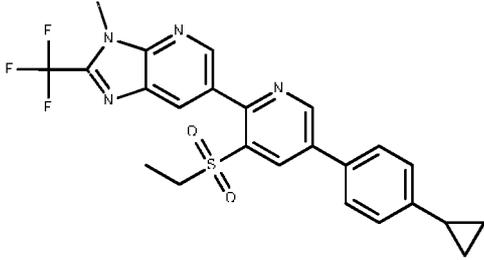
86	
87	
88	
89	
90	
91	

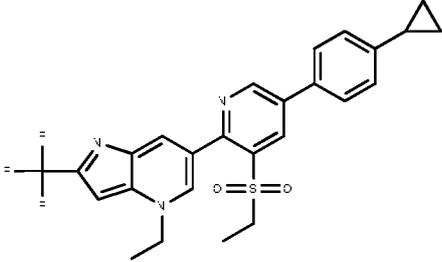
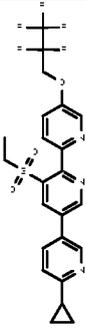
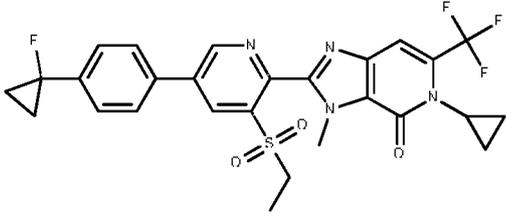
92	
93	
94	
95	
96	
97	

98	
99	
100	
101	
102	
103	

104	
105	
106	
107	
108	
109	

110	
111	
112	
113	
114	
115	

116	
117	
118	
119	
120	
121	

122	
123	
124	

или его фармацевтически приемлемая соль.

**[00214]** 22. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько соединения(-й) формулы (I) в соответствии с любым из пунктов 1 - 21 или его(их) фармацевтически приемлемую(-ых) соль(-ей) и один или несколько фармацевтически приемлемый(-х) эксципиент(-ов).

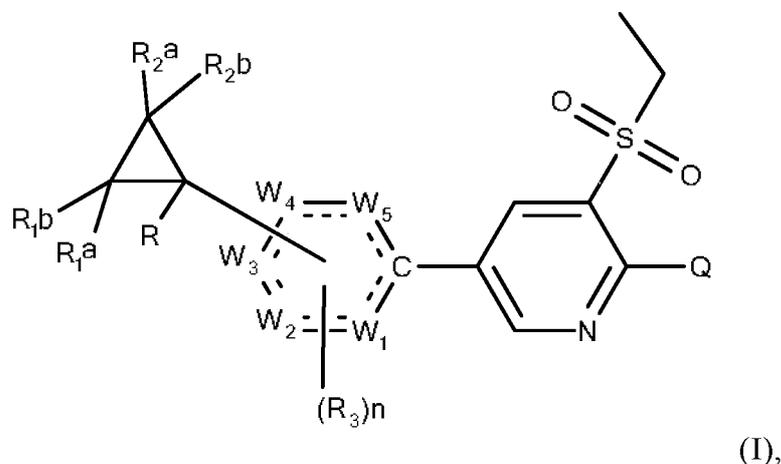
**[00215]** 23. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько соединения(-й) формулы (I) в соответствии с любым из пунктов 1 - 21 или его(их) фармацевтически приемлемую(-ых) соль(-ей), один или несколько дополнительный(-х) фармацевтически активный(-х) компонент(-ов), и один или несколько фармацевтически приемлемый(-х) эксципиент(-ов).

**[00216]** 24. Соединение формулы (I) в соответствии с любым из пунктов 1 - 21 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция в соответствии с любым из пунктов 22 - 23 для применения в качестве лекарственного средства, предпочтительно для применения в качестве антипаразитарного лекарственного средства.

**[00217]** 25. Соединение формулы (I) в соответствии с любым из пунктов 1 - 21 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция в соответствии с любым из пунктов 22 - 23 для применения в способе лечения, предотвращения и/или борьбы с паразитарной(-ым) инфекцией и/или заражением у животного.

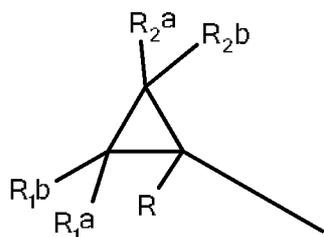
## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



5 где:

W1, W2, W3, W4, W5 каждый независимо означает N, C или C-H, где не более трех из W1, W2, W3, W4, W5 означают N;



присоединен к атому C;

R, R1a, R1b, R2a, R2b, R3 каждый независимо означает водород, галоген, такой как F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, такой как CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, такой как CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, CF<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, такой как циклопропил, арил, такой как фенил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, такой как метокси, этокси, пропокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси, такой как O-CF<sub>3</sub>, OH, CN, C(O)OR<sub>v</sub>, S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил), такой как S-CH<sub>3</sub>, S(O)-CH<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, S(O)<sub>s</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил), такой как S-CF<sub>3</sub>, S(O)-CF<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, S(O)<sub>t</sub>-R<sub>w</sub>; S(O)<sub>2</sub>-N(R<sub>x</sub>)(R<sub>y</sub>); S(O)-(R<sub>w</sub>)=N-R<sub>z</sub>; и где R3, если присутствует один или несколько раз, в каждом случае независимо присоединен к атому C; или где R вместе с R1a или R1b образуют незамещенный или замещенный карбоцикл или незамещенный или замещенный гетероцикл, где предпочтительно такой карбоцикл или гетероцикл, если он замещен, независимо замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы,

состоящей из галогена, такого как F, Cl, Br, I, алкила, такого как CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила, такого как CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, CF<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила, такого как циклопропил, арила, такого как фенил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, такого как метокси, этокси, пропокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси, такого как O-CF<sub>3</sub>, OH, CN, C(O)OR<sub>x</sub>, S(O)<sub>r</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила), тако-  
 5 тако-го как S-CH<sub>3</sub>, S(O)-CH<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, S(O)<sub>s</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила), тако-го как S-CF<sub>3</sub>, S(O)-CF<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>;

Q выбирают из группы, состоящей из: Q1, Q2, Q3, где:

Q1 означает незамещенный или замещенный моноциклический, предпочтительно 5- или 6-членный, гетероарил или гетероцикл, содержащий один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из N, O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>; где предпочтительно Q1, если он замещен, замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, такого как F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, тако-  
 15 го как метил, этил, изопропил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, тако-го как этенил, CH<sub>2</sub>-CH=CH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила, тако-го как CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкенила, тако-го как CH=CF-CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси, тако-го как O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, O-CH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила, тако-го как циклопропил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила), тако-го как циклопропил-метил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила, замещенного одним или несколькими галогенами, тако-го как циклопропил, замещенный одним или несколькими F, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила), тако-го как циклопропил-CF<sub>2</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила), тако-го как C(O)-метил, гетероциклила, тако-го как азиридирил, оксетанил, гетероарила, тако-го как пиридин или пиридин, замещенный одним  
 20 или несколькими C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкильными или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси группами, такими как CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> или O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, =O, S(O)NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, тако-го как S(O)NH-CF<sub>3</sub>;

Q2 означает незамещенный или замещенный конденсированный бициклический, предпочтительно 9- или 10-членный, гетероарил или гетероцикл, содержащий один, два, три, четыре или пять гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из N, O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>; где предпочтительно Q2, если он замещен, замещен одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, тако-го как F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, тако-го как метил, этил,  
 30

5 изопропил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, такого как этенил, CH<sub>2</sub>-CH=CH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила, такого как CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкенила, такого как CH=CF-CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси, такого как O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, O-CH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила, такого как циклопропил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила), такого как циклопропилметил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила, замещенного одним или несколькими галогенами, такого как циклопропил, замещенный одним или несколькими F, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила), такого как циклопропил-CF<sub>2</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила), такого как C(O)-метил, гетероциклила, такого как азиридирил, оксетанил, S(O)<sub>r</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила), такого как S-метил; S(O)-метил, S(O)<sub>2</sub>-метил; S(O)<sub>s</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила), такого как S-CF<sub>3</sub>, S(O)-CF<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, =O, S(O)NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, такого как S(O)NH-CF<sub>3</sub>;

15 Q3 означает незамещенный или замещенный конденсированный трициклический, предпочтительно 12- или 13-членный, гетероарил или гетероциклил, содержащий один, два, три, четыре, пять, шесть или семь гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из N, O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>; где предпочтительно Q3, если он замещен, замещен одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью или восемью заместителями,

20 20 такого как F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, такого как метил, этил, изопропил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, такого как этенил, CH<sub>2</sub>-CH=CH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила, такого как CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкенила, такого как CH=CF-CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси, такого как O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, O-CH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила, такого как циклопропил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила), такого как циклопропилметил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила, замещенного одним или несколькими галогенами, такого как циклопропил, замещенный одним или несколькими F, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила), такого как циклопропил-CF<sub>2</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила), такого как C(O)-метил, гетероциклила, такого как азиридирил, оксетанил, S(O)<sub>r</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила), такого как S-метил;

25 25 S(O)-метил, S(O)<sub>2</sub>-метил; S(O)<sub>s</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила), такого как S-CF<sub>3</sub>, S(O)-CF<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, =O, S(O)NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, такого как S(O)NH-CF<sub>3</sub>;

R<sub>v</sub>, R<sub>w</sub>, R<sub>x</sub>, R<sub>y</sub>, R<sub>z</sub> в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, такого как F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, такого как метил, этил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила, такого как CF<sub>3</sub>;

n означает 0, 1, 2, 3, 4;

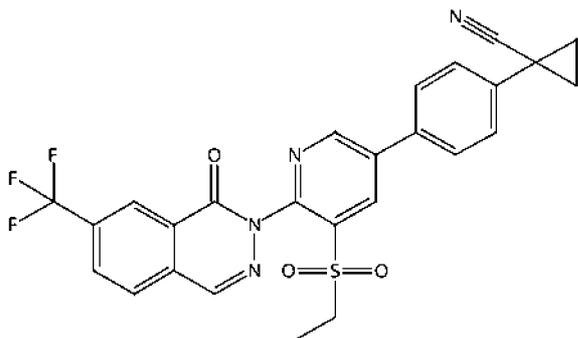
r, s, t в каждом случае независимо означают 0, 1 или 2;

пунктирная связь ( - - - - ) означает одинарную или двойную связь;

или его фармацевтически приемлемая соль;

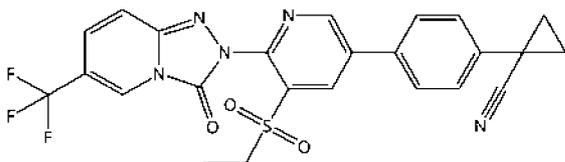
5 при условии, что следующие соединения исключены из объема соединения формулы (I):

(A):



;

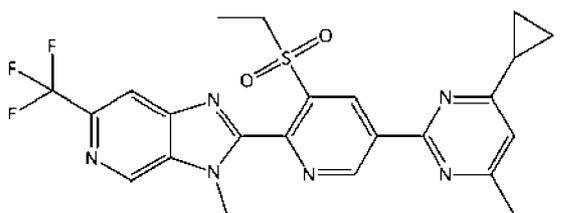
(B):



10

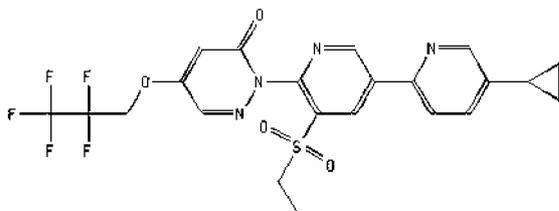
;

(C):



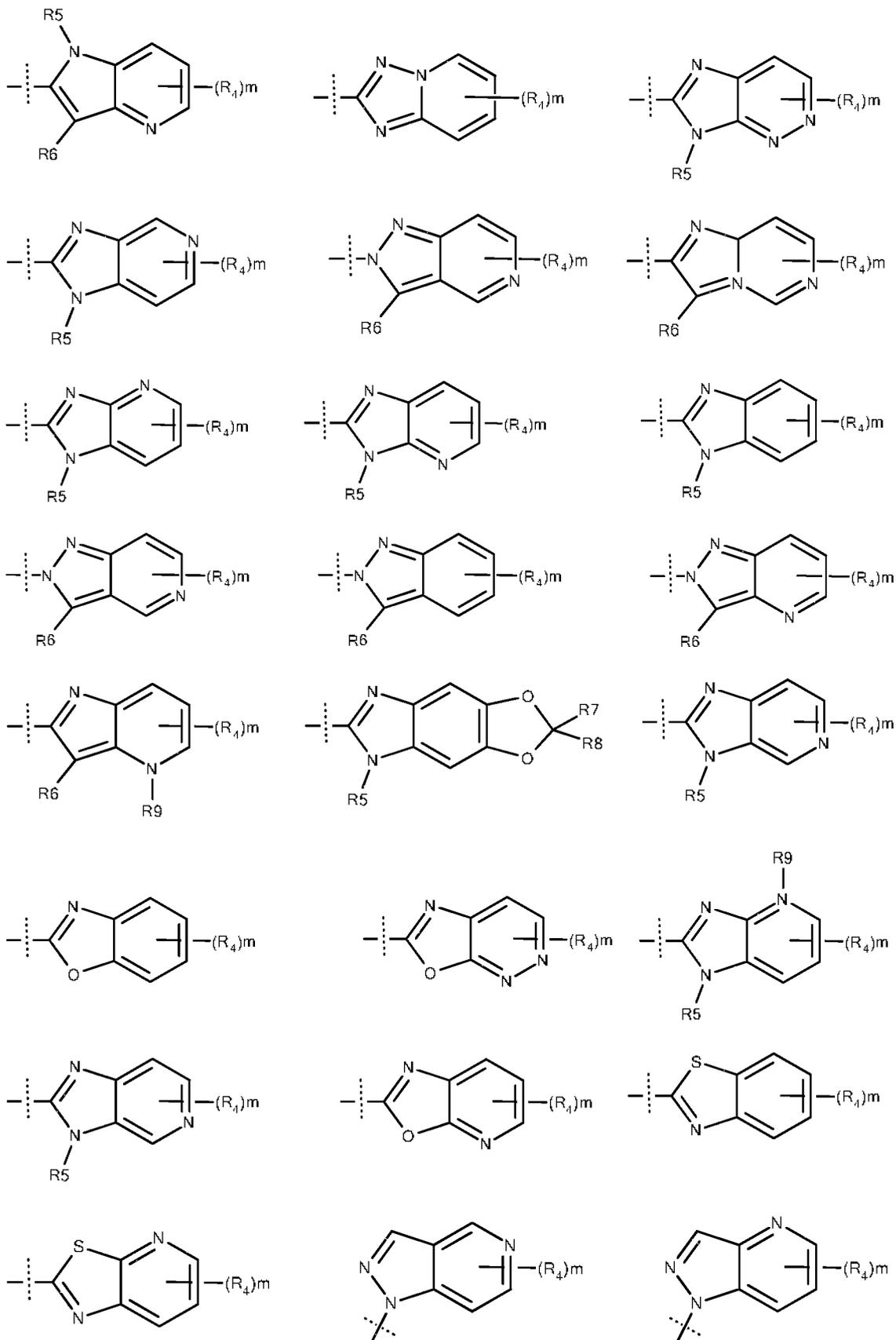
;

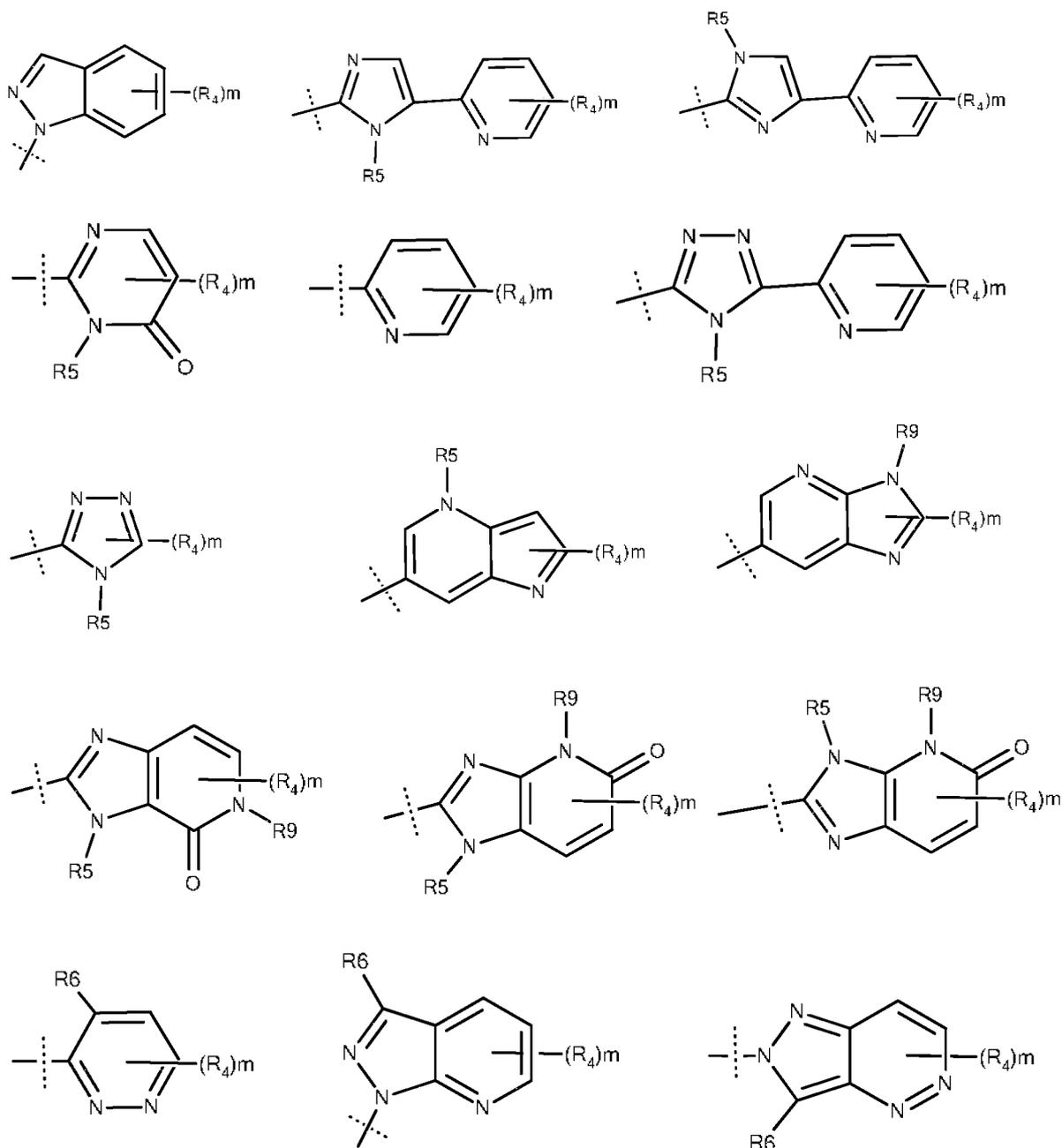
(D):



15

2. Соединение по пункту 1, где Q1, Q2, Q3 независимо выбраны из группы, состоящей из:





5

;

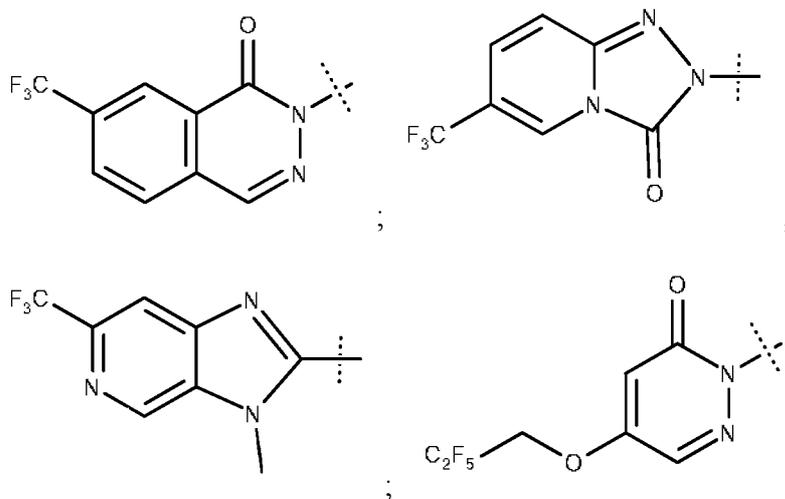
где:

R4 означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, такой как CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкенил, такой как CH=CF-CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси, такой как O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, O-CH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, S(O)<sub>p</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил), такой как S-метил, S(O)-метил; S(O)<sub>2</sub>-метил; S(O)<sub>q</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил), такой как S-CF<sub>3</sub>, S(O)-CF<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, =O, где R4, если присутствует один или несколько раз, в каждом случае независимо присоединен к атому C;

R5, R9 каждый независимо означает водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, такой как метил, этил, изопропил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, такой как этенил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, такой как

$\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{-CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{-CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_8$ -циклоалкил, такой как циклопропил,  $\text{C}_3\text{-C}_8$ -циклоалкилалкил, такой как циклопропилметил,  $\text{C}_3\text{-C}_8$ -циклоалкил, замещенный одним или несколькими галогеналкилами, такой как циклопропил, замещенный одним или несколькими  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_8$ -циклоалкил, замещенный одним или несколькими галогенами, такой как циклопропил, замещенный одним или несколькими F,  $\text{C(O)-(C}_1\text{-C}_6\text{-алкил)}$ , такой как  $\text{C(O)-метил}$ , гетероциклил, такой как азиридирил, оксетанил,  $\text{S(O)}_p\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{-алкил)}$ , такой как S-метил,  $\text{S(O)-метил}$ ;  $\text{S(O)}_2$ -метил;  $\text{S(O)}_q\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкил)}$ , такой как S- $\text{CF}_3$ ,  $\text{S(O)-CF}_3$ ,  $\text{S(O)}_2\text{-CF}_3$ ; R6, R7, R8 каждый независимо означает водород, галоген, такой как F, Cl, Br, I; m означает 0, 1 или 2; p, q в каждом случае независимо означают 0, 1 или 2; или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по любому из пунктов 1 - 2, где следующие радикалы Q исключены из объема соединения формулы (I):



4. Соединение по любому из пунктов 1 - 3, где W1, W2, W3, W4, W5 независимо означают C или C-H; или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пунктов 1 - 3, где W1 означает атом N, и W2, W3, W4, W5 независимо означают C или C-H; или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по любому из пунктов 1 - 3, где  
W2 означает атом N, и  
W1, W3, W4, W5 независимо означают С или С-Н;  
5 или его фармацевтически приемлемая соль.
7. Соединение по любому из пунктов 1 - 3, где  
W3 означает атом N, и  
W1, W2, W4, W5 независимо означают С или С-Н;  
10 или его фармацевтически приемлемая соль.
8. Соединение по любому из пунктов 1 - 3, где  
W1, W3 оба означают атомы N, и  
W2, W4, W5 независимо означают С или С-Н;  
15 или его фармацевтически приемлемая соль.
9. Соединение по любому из пунктов 1 - 3, где  
W1, W5 оба означают атомы N, и  
W2, W3, W4 независимо означают С или С-Н;  
20 или его фармацевтически приемлемая соль.
10. Соединение по любому из пунктов 1 - 3, где  
W2, W3 оба означают атомы N, и  
W1, W4, W5 независимо означают С или С-Н;  
25 или его фармацевтически приемлемая соль.
11. Соединение по любому из пунктов 1 - 3, где  
W2, W4 оба означают атомы N, и  
W1, W3, W5 независимо означают С или С-Н;  
30 или его фармацевтически приемлемая соль.
12. Соединение по любому из пунктов 1 - 3, где  
W1, W2 оба означают атомы N, и  
W3, W4, W5 независимо означают С или С-Н;

или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по любому из пунктов 1 - 3, где

W1, W2, W4 все означают атомы N, и

5 W3, W5 независимо означают C или C-H;

или его фармацевтически приемлемая соль.

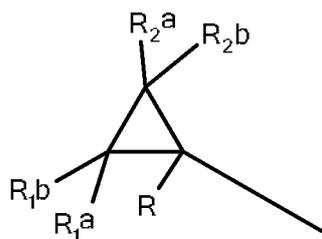
14. Соединение по любому из пунктов 1 - 3, где

W1, W2, W5 все означают атомы N, и

10 W3, W4 независимо означают C или C-H;

или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по любому из пунктов 1 - 14, где

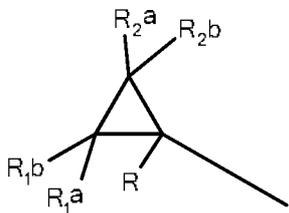


присоединен к W3, где W3 означает атом C, где R, R1a,

15 R1b, R2a, R2b являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов;

или его фармацевтически приемлемая соль.

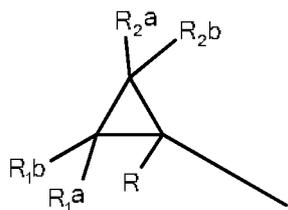
16. Соединение по любому из пунктов 1 - 14, где



20 присоединен к W2, где W2 означает атом C, где R, R1a, R1b, R2a, R2b являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов;

или его фармацевтически приемлемая соль.

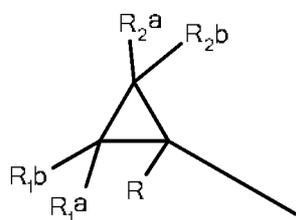
17. Соединение по любому из пунктов 1 - 14, где



присоединен к W4, где W4 означает атом С, где R, R1a, R1b, R2a, R2b являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов;

5 или его фармацевтически приемлемая соль.

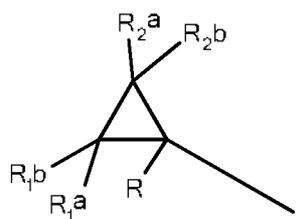
18. Соединение по любому из пунктов 1 - 14, где



присоединен к W1, где W1 означает атом С, где R, R1a, R1b, R2a, R2b являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов;

10 или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по любому из пунктов 1 - 14, где



присоединен к W5, где W5 означает атом С, где R, R1a, R1b, R2a, R2b являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов;

15 или его фармацевтически приемлемая соль.

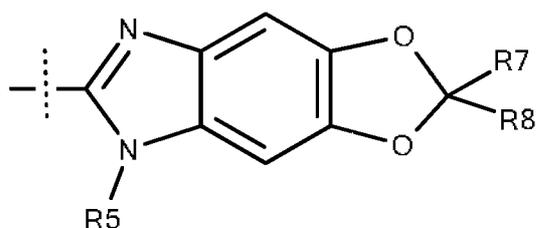
20. Соединение по любому из пунктов 1 - 19, где

20 n означает 0 или 1;

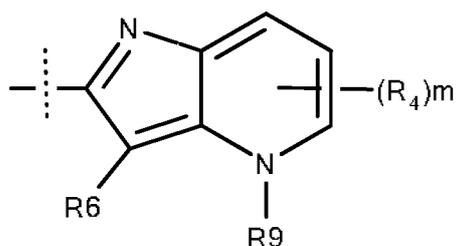
или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение по любому из пунктов 1 - 20, где  $m$  означает 1 или 2; или его фармацевтически приемлемая соль.

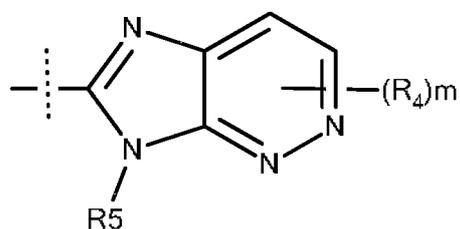
5 22. Соединение по любому из пунктов 1 - 21, где Q1, Q2, Q3 независимо выбирают из группы, состоящей из:



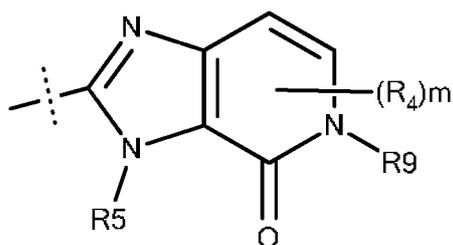
где R5, R7, R8 являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов, например, R5 означает "метил" и R7 и R8 оба означают "F";



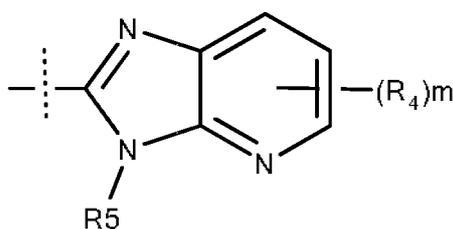
10 где R4, R6, R9,  $m$  являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов, например, R6 означает "водород" или "F", R9 означает "CHF<sub>2</sub>" или "CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>" или "этил" или "CH<sub>2</sub>-циклопропил",  $m$  означает 1, и R4 означает "CF<sub>3</sub>";



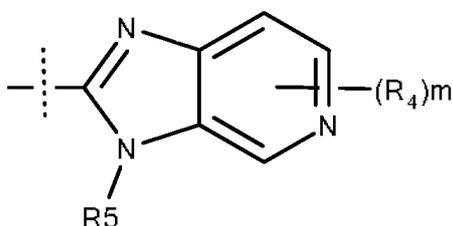
15 где R4, R5,  $m$  являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов, например, R5 означает "метил",  $m$  означает 1, и R4 означает "CF<sub>2</sub>-циклопропил" или "CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>" или "S-CF<sub>3</sub>" или "S(O)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>";



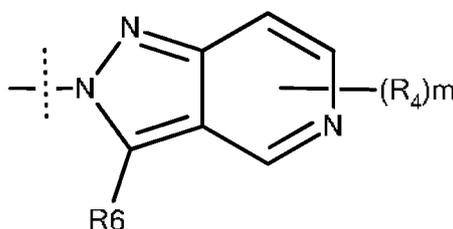
где R4, R5, R9, m являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов, например, R5 означает "метил", R9 означает "циклопропил", m означает 1, и R4 означает "CF<sub>3</sub>";



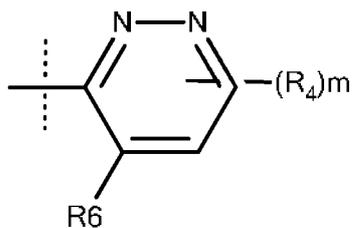
5 где R4, R5, m являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов, например, R5 означает "метил", m означает 1, и R4 означает "CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>" или "CF<sub>2</sub>-циклопропил" или "S(O)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>";



10 где R4, R5, m являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов, например, R5 означает "метил", m означает 1, и R4 означает "CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>";



15 где R4, R6, m являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов, например, R6 означает "водород" или "F", m означает 1, и R4 означает "CF<sub>3</sub>" или "CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>" или "S-CF<sub>3</sub>" или "S(O)-CF<sub>3</sub>" или "S(O)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>";

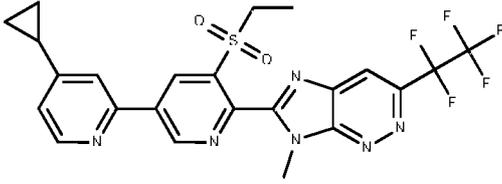
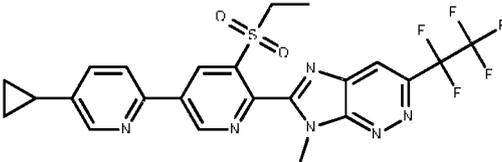
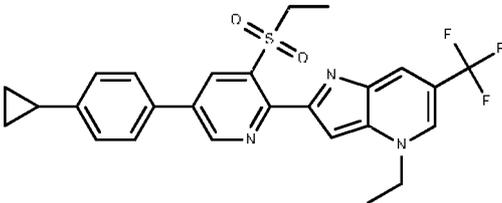
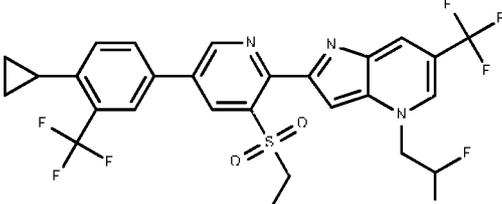
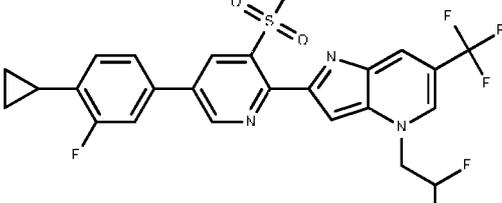
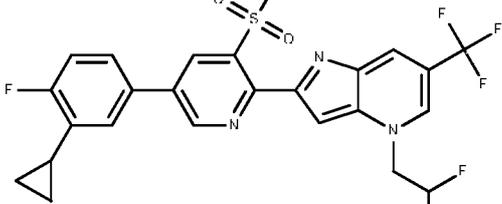


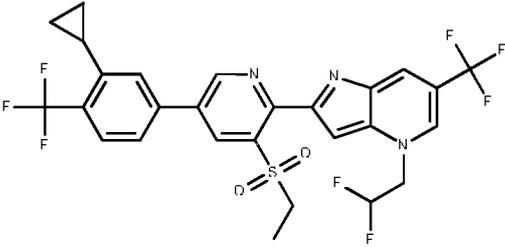
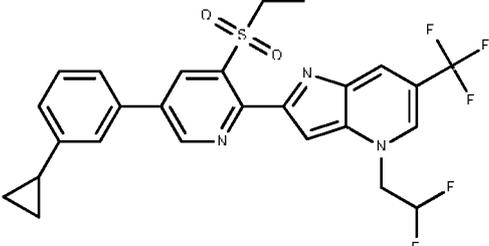
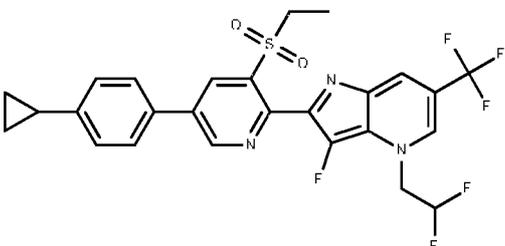
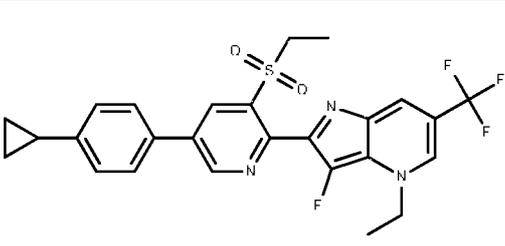
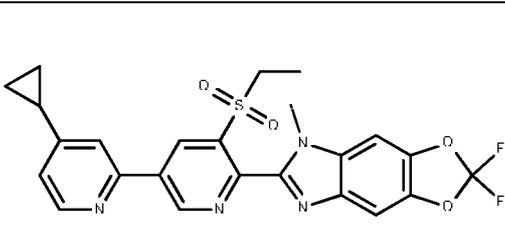
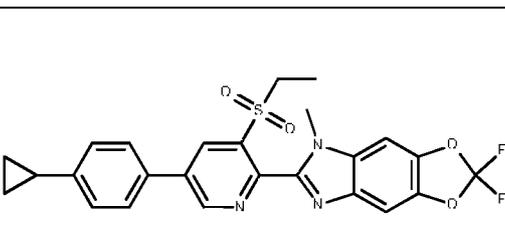
где R4, R6, m являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов, например, R6 означает "водород", m означает 1, и R4 означает "-O-CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>";

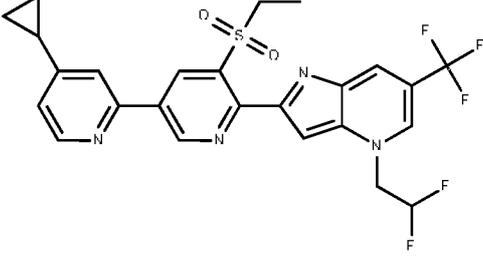
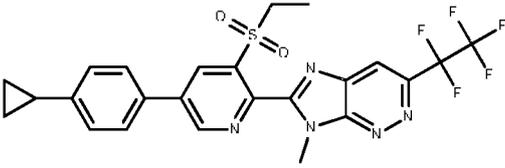
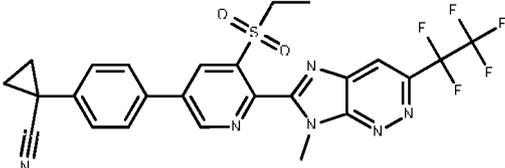
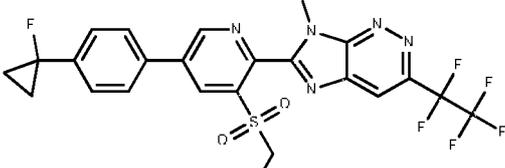
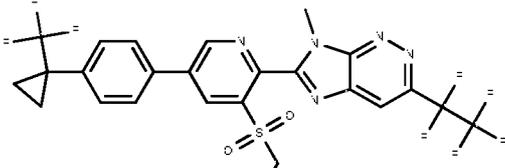
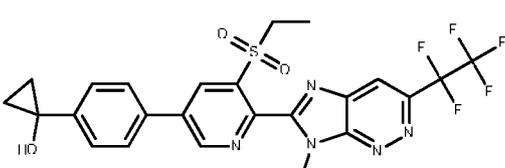
5 или его фармацевтически приемлемая соль.

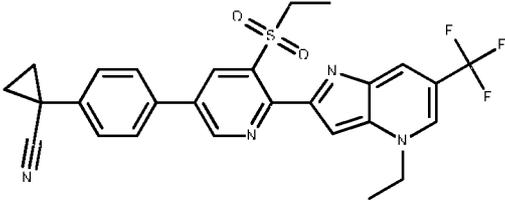
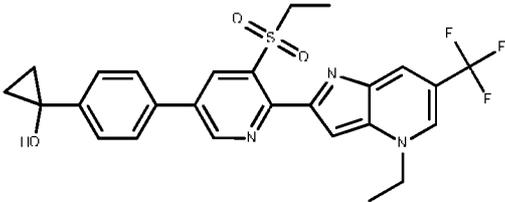
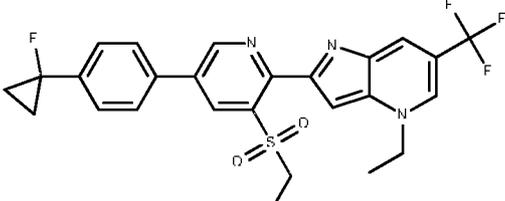
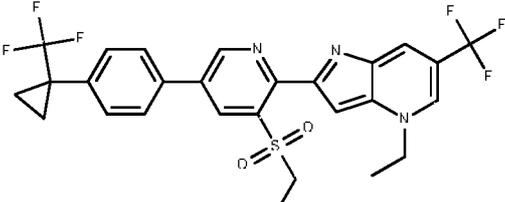
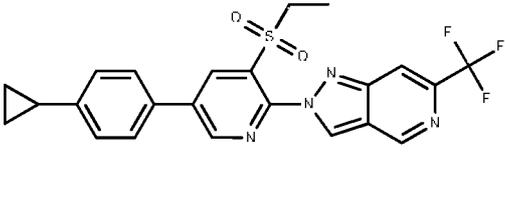
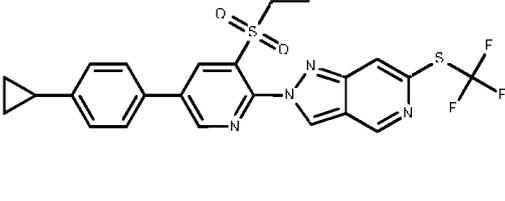
23. Соединение по любому из пунктов 1 – 22, выбранное из группы, состоящей из:

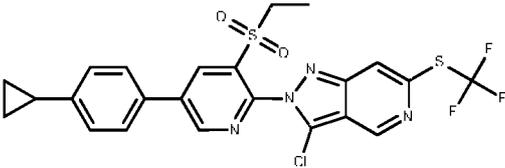
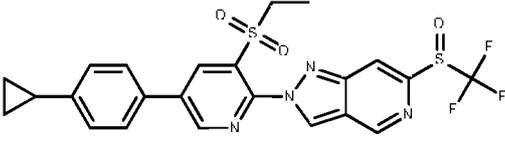
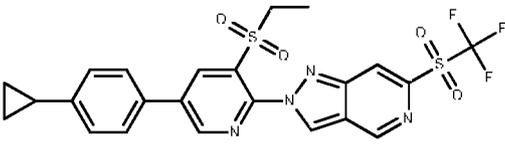
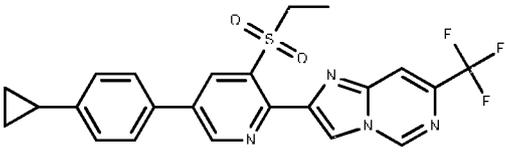
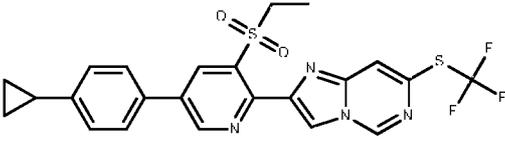
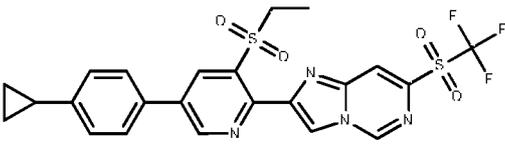
1	
2	
3	

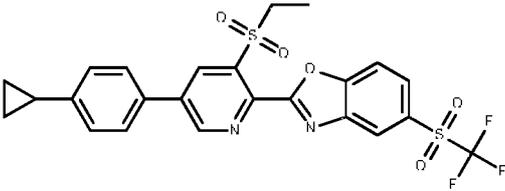
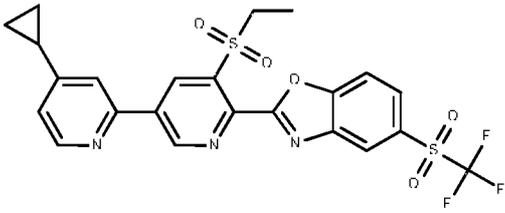
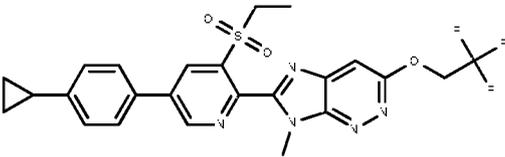
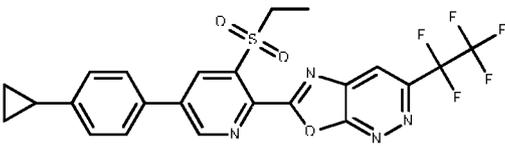
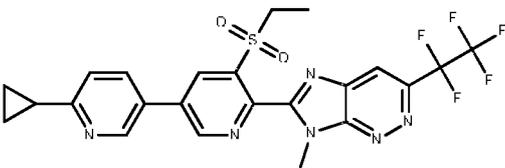
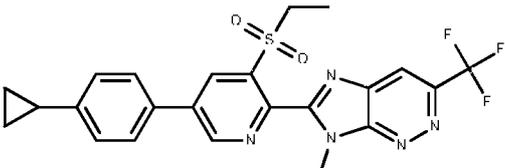
4	
5	
6	
7	
8	
9	

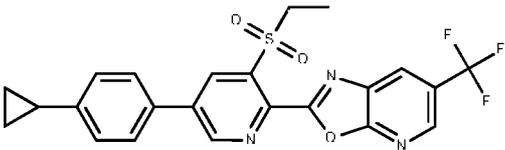
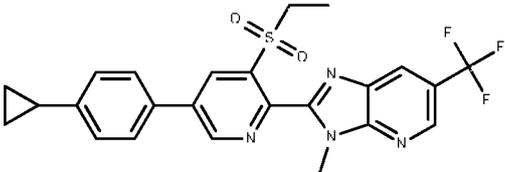
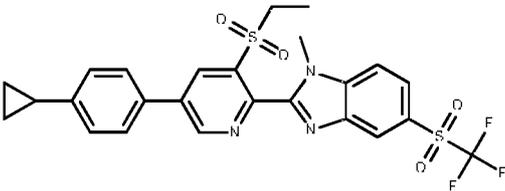
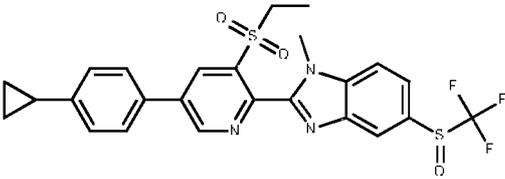
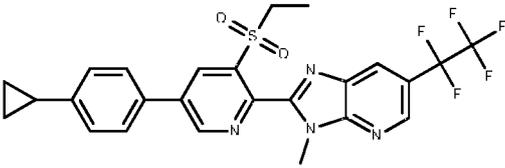
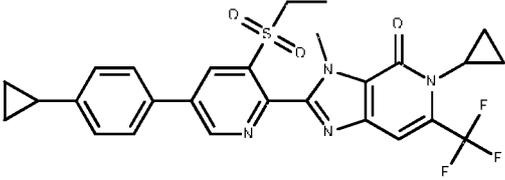
10	
11	
12	
13	
14	
15	

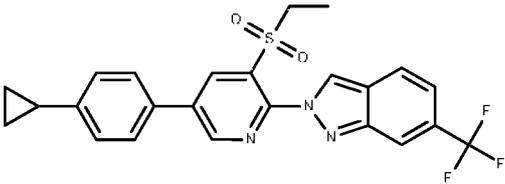
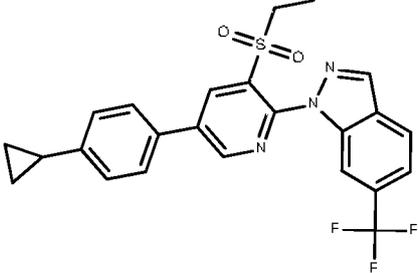
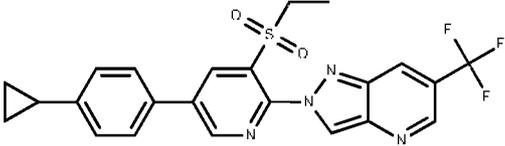
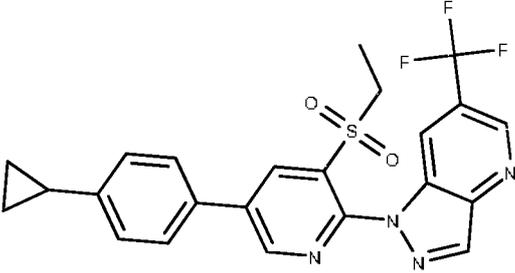
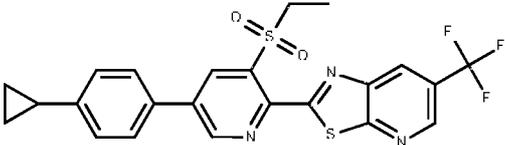
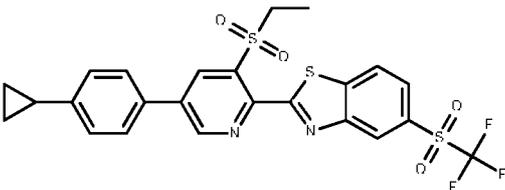
16	
17	
18	
19	
20	
21	

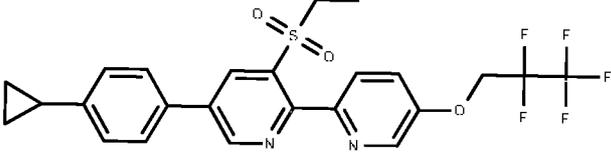
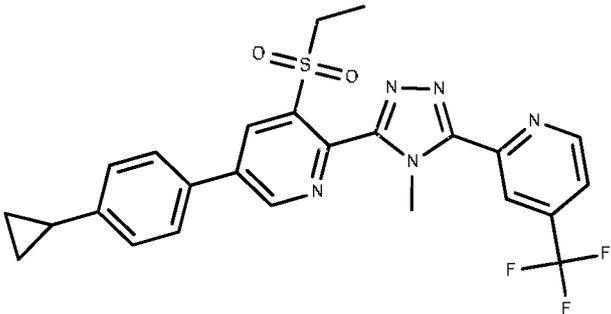
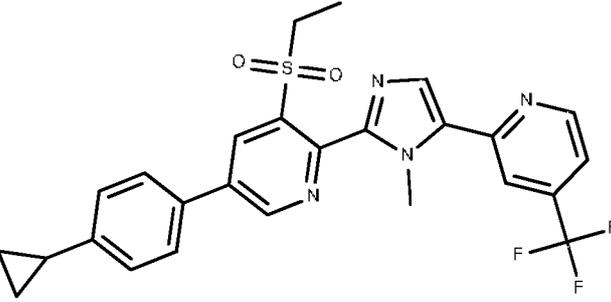
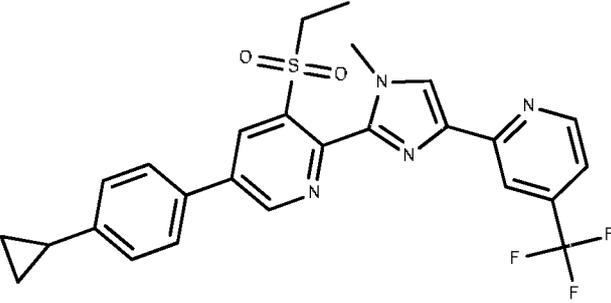
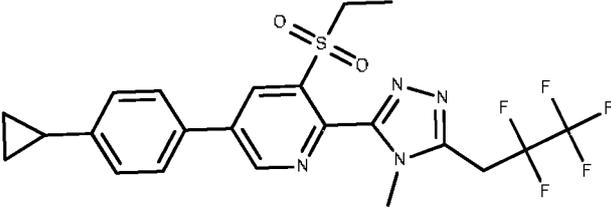
22	
23	
24	
25	
26	
27	

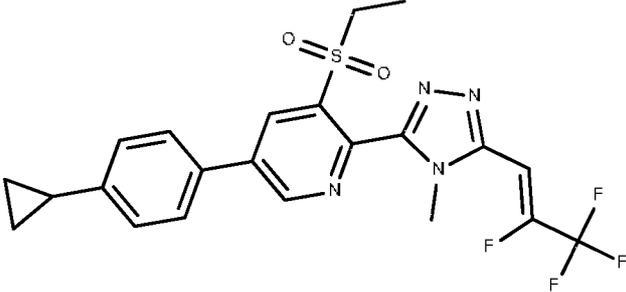
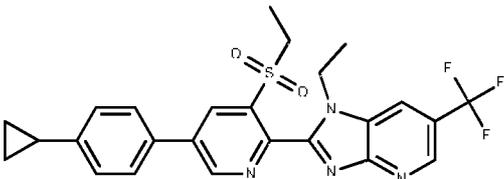
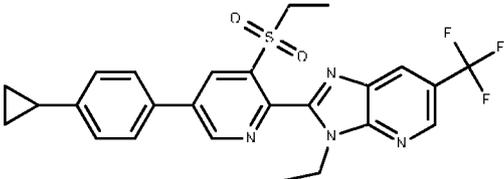
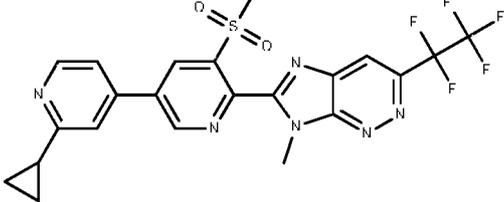
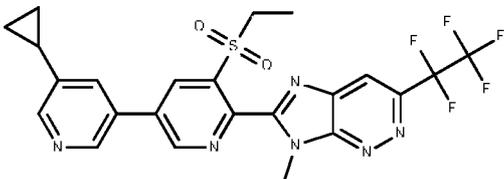
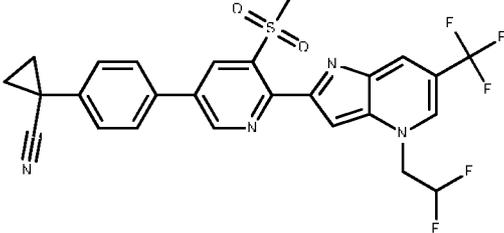
28	
29	
30	
31	
32	
33	

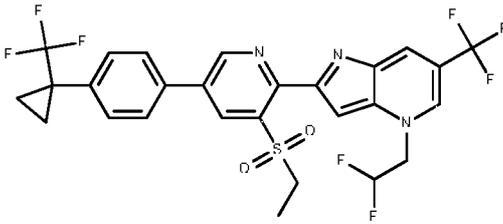
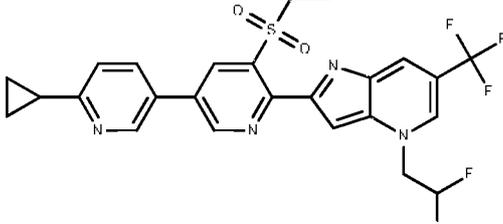
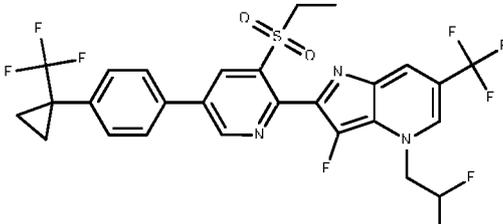
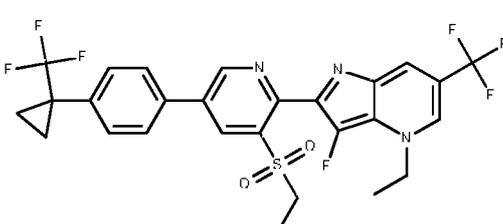
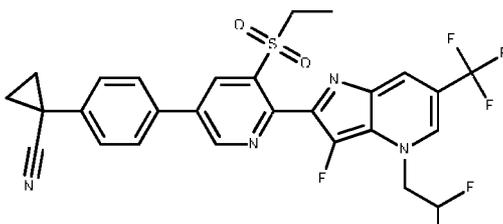
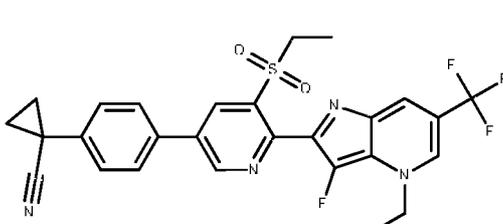
34	
35	
36	
37	
38	
39	

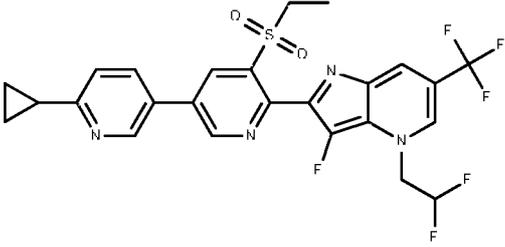
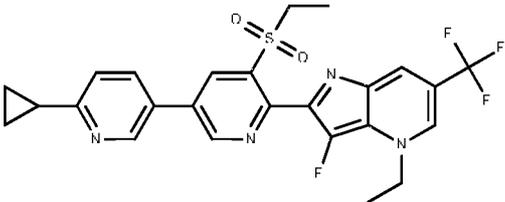
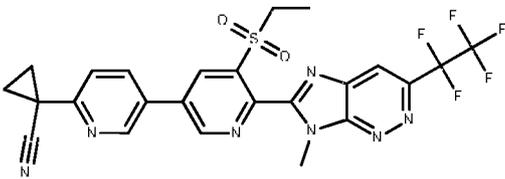
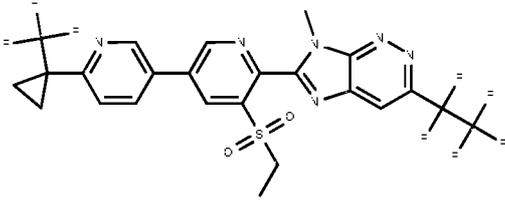
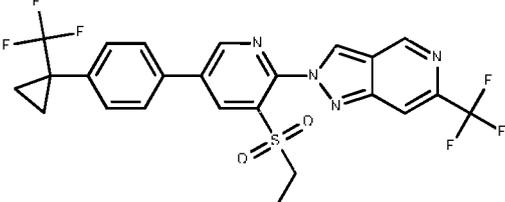
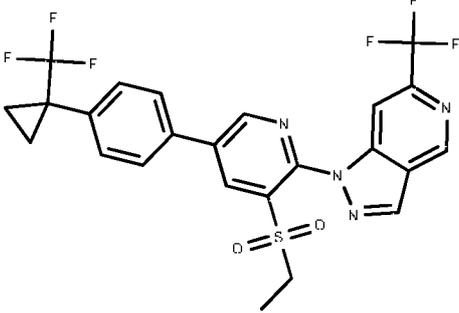
40	
41	
42	
43	
44	
45	

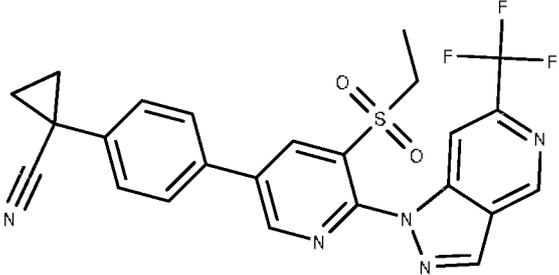
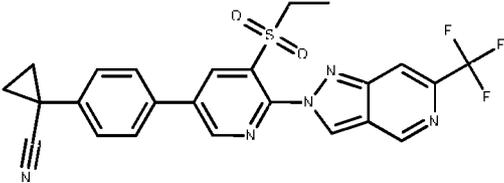
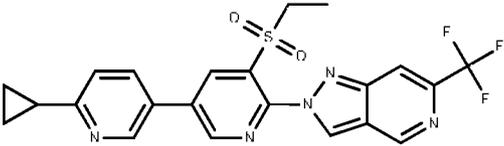
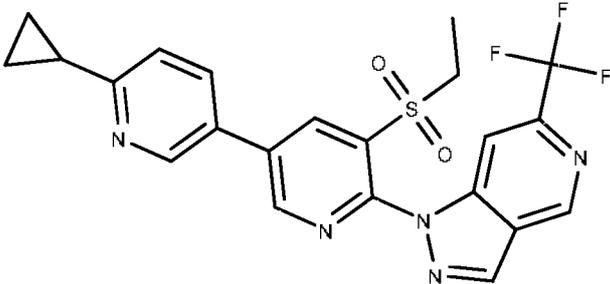
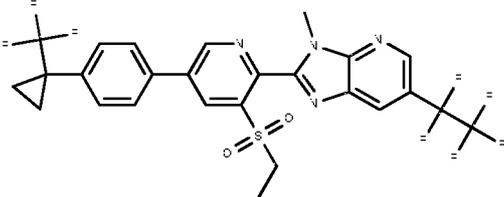
46	
47	
48	
49	
50	
51	

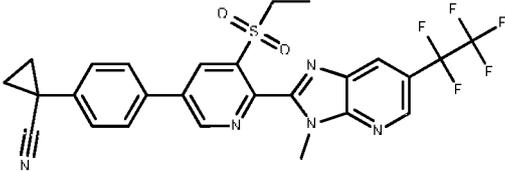
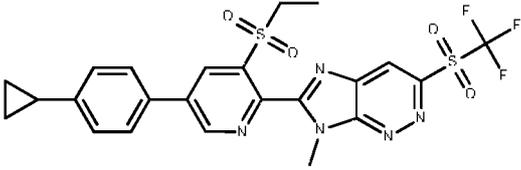
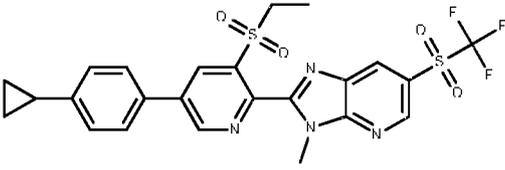
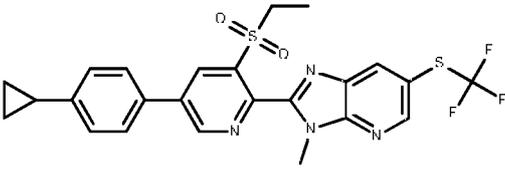
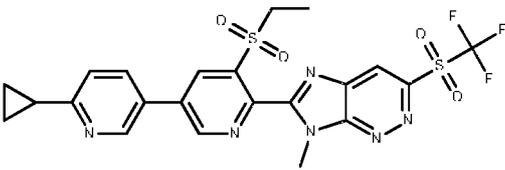
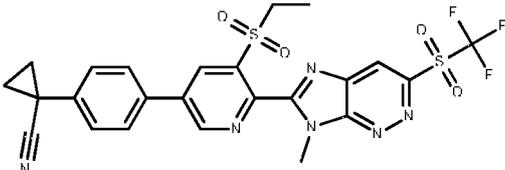
52	
53	
54	
55	
56	

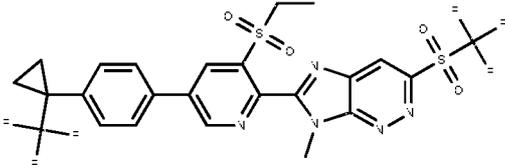
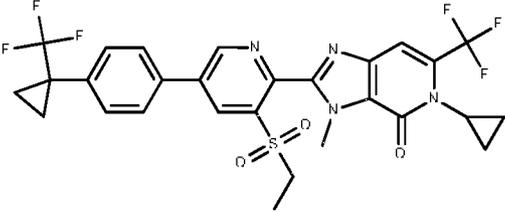
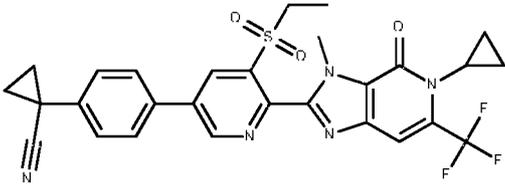
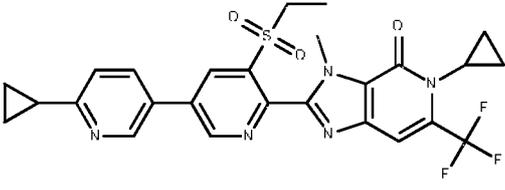
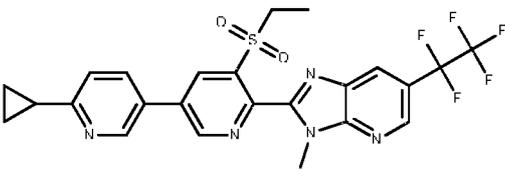
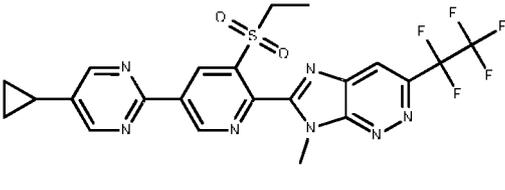
57	
58	
59	
60	
61	
62	

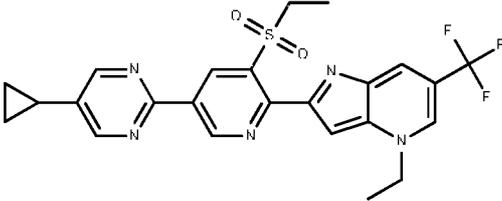
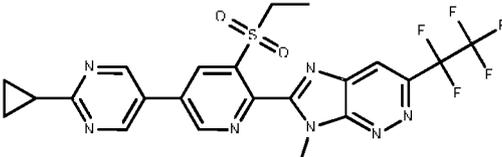
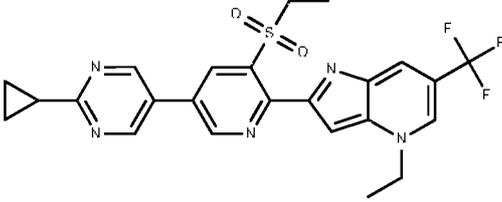
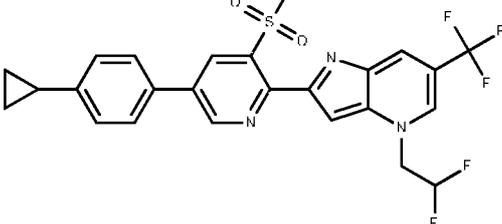
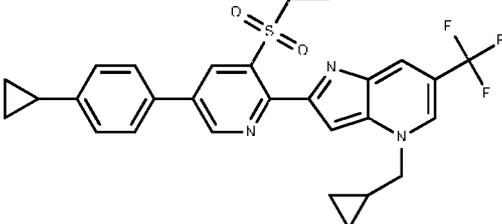
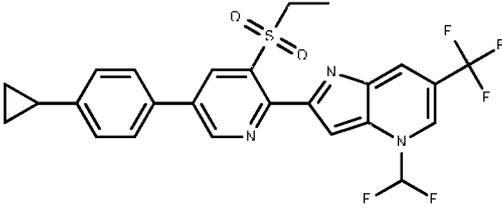
63	
64	
65	
66	
67	
68	

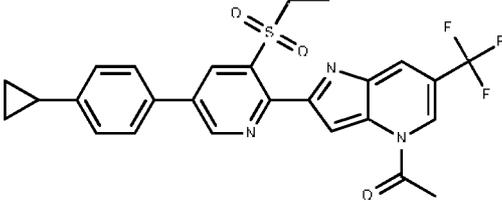
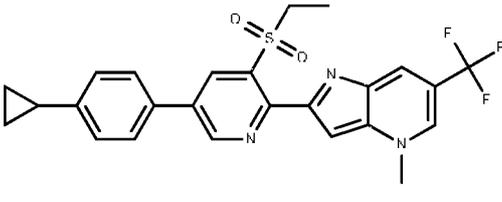
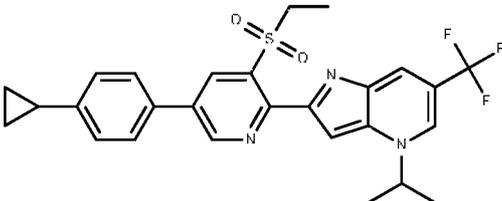
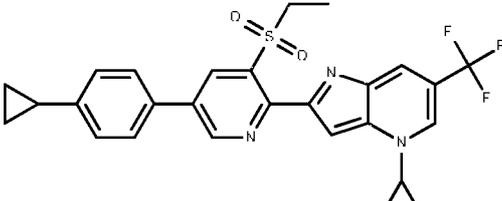
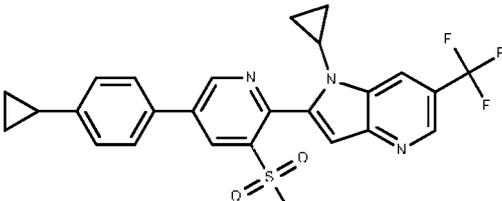
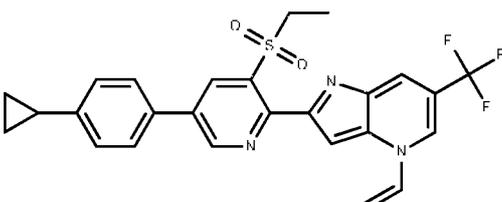
69	
70	
71	
72	
73	
74	

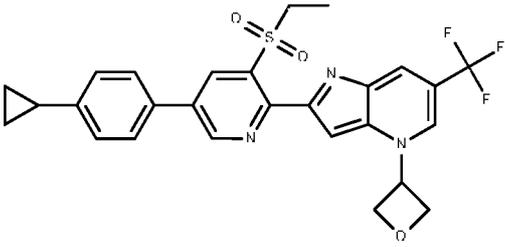
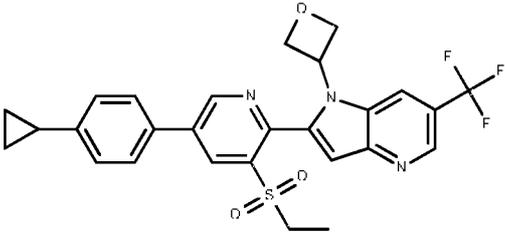
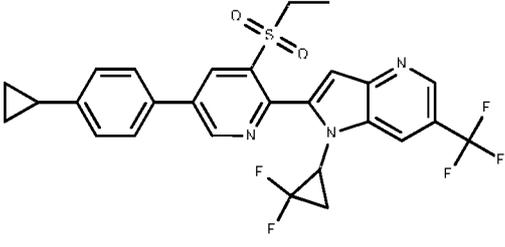
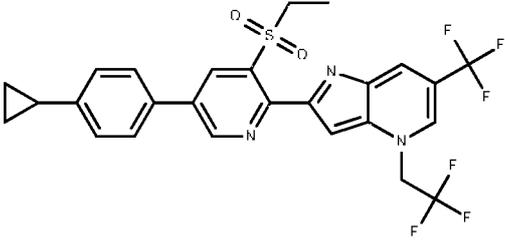
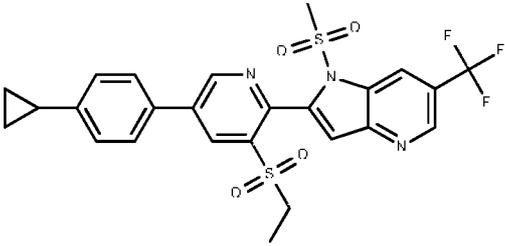
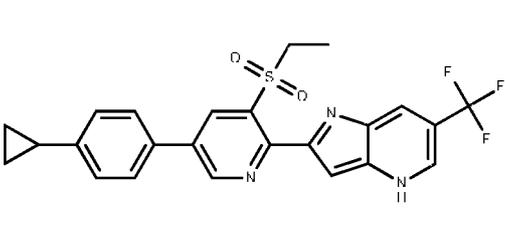
75	
76	
77	
78	
79	

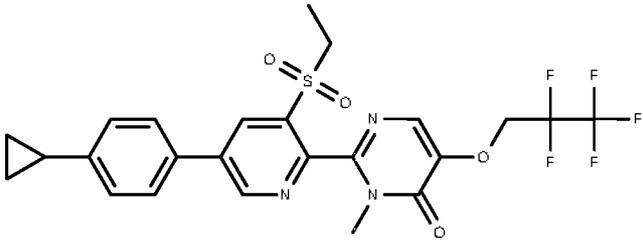
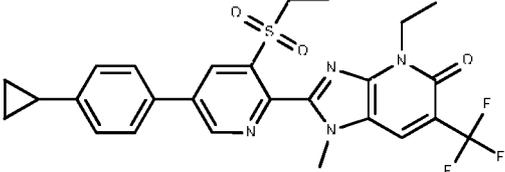
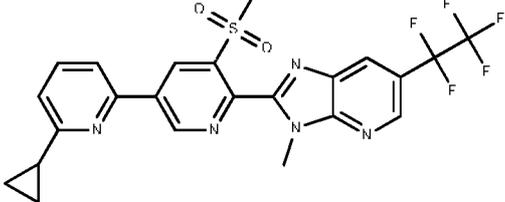
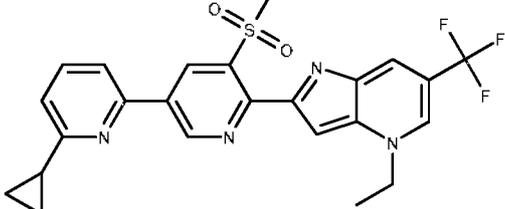
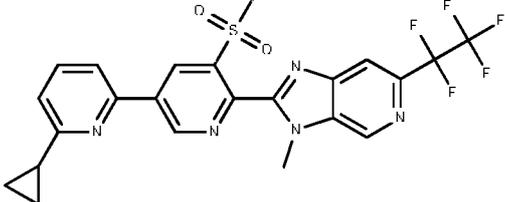
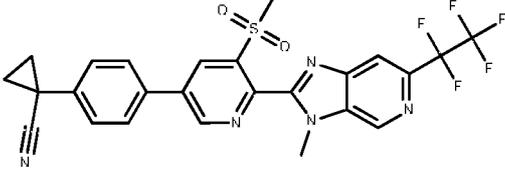
80	
81	
82	
83	
84	
85	

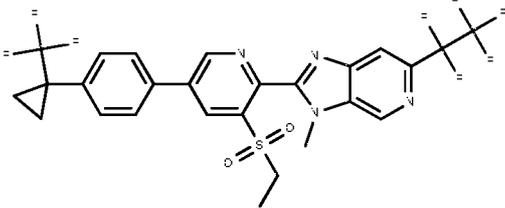
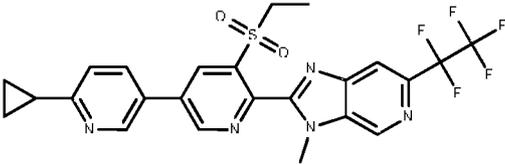
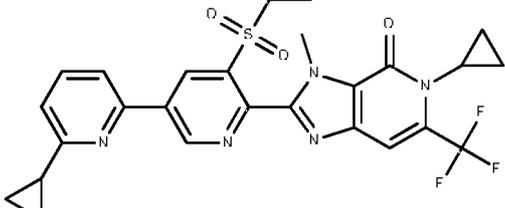
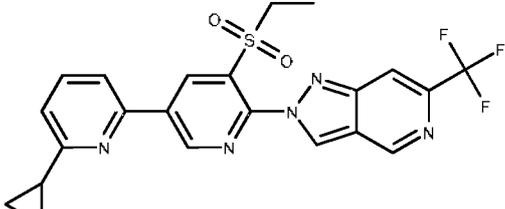
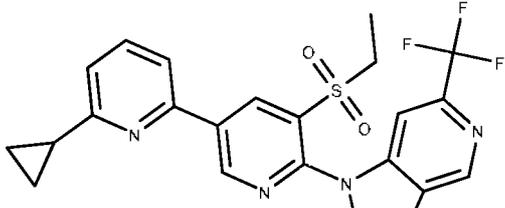
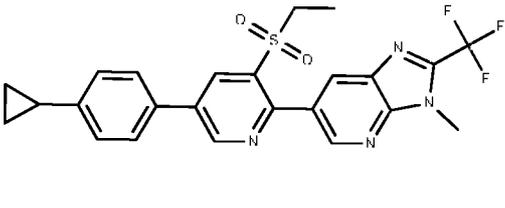
86	
87	
88	
89	
90	
91	

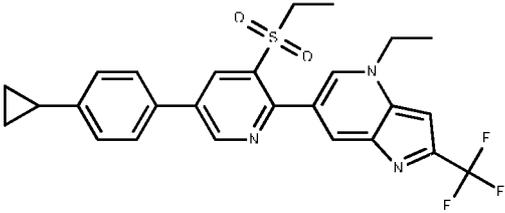
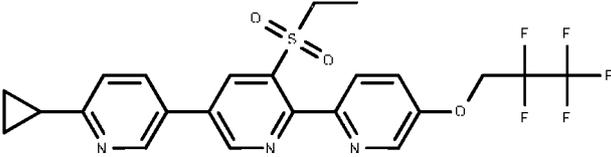
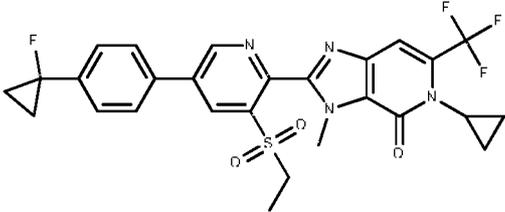
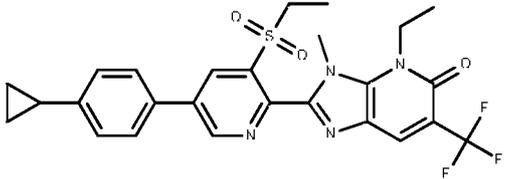
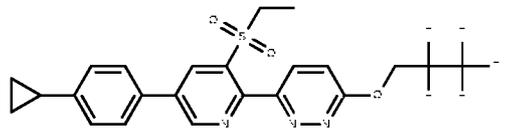
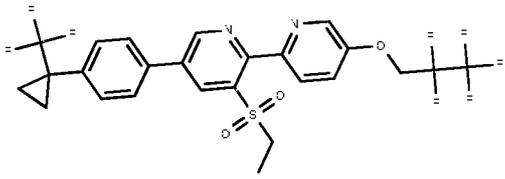
92	
93	
94	
95	
96	
97	

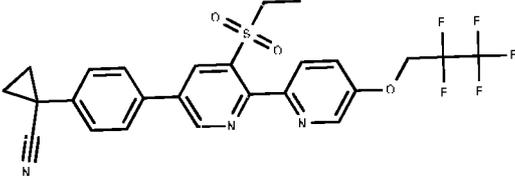
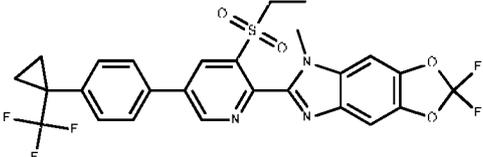
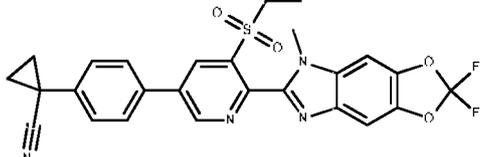
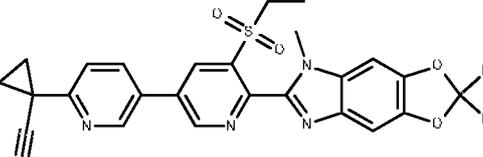
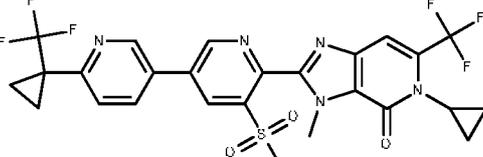
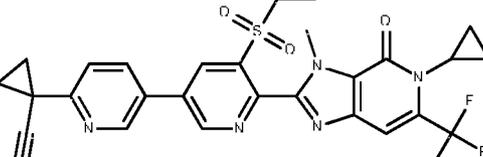
98	
99	
100	
101	
102	
103	

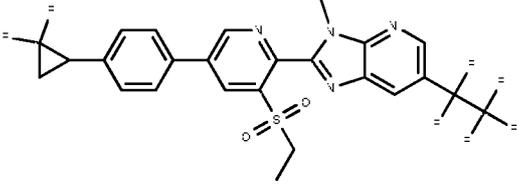
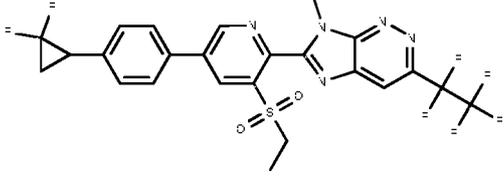
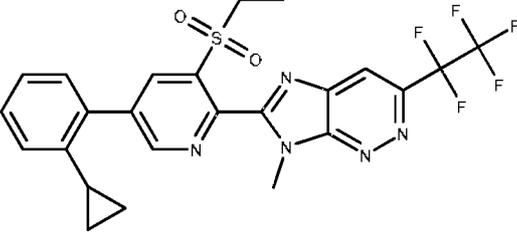
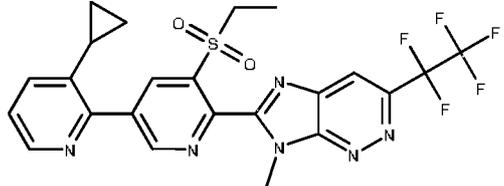
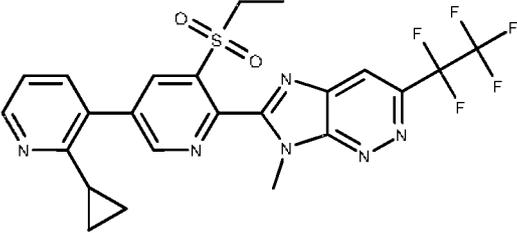
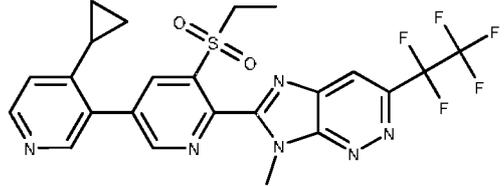
104	
105	
106	
107	
108	
109	

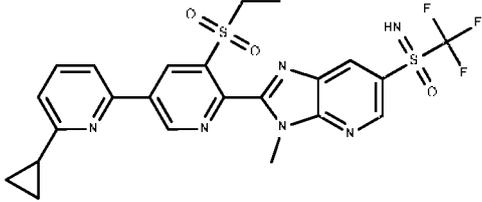
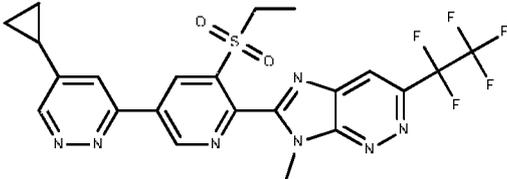
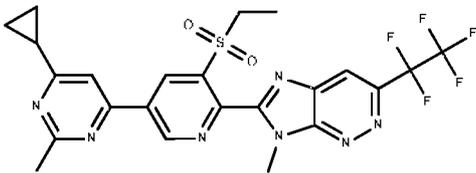
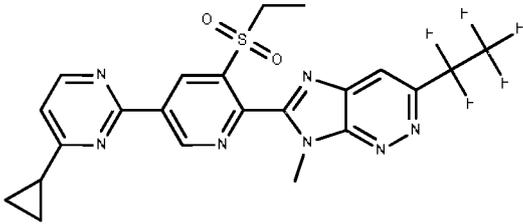
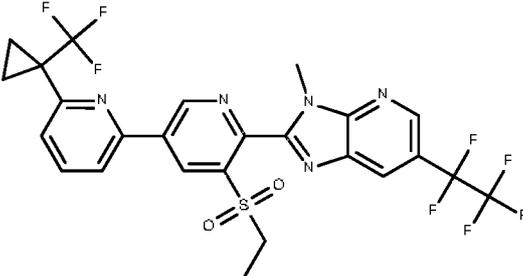
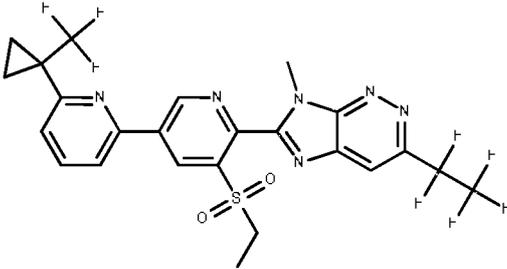
110	
111	
112	
113	
114	
115	

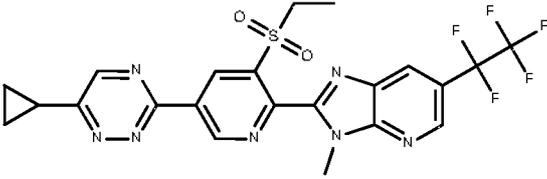
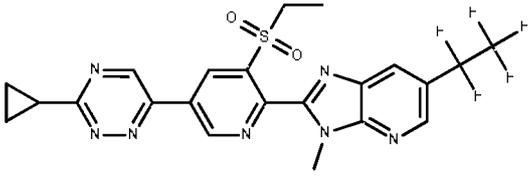
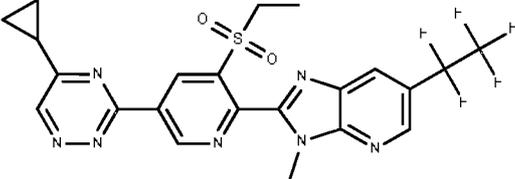
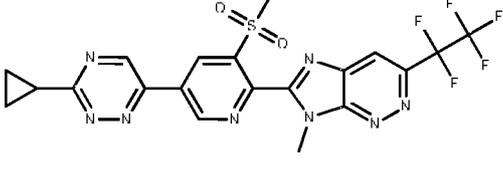
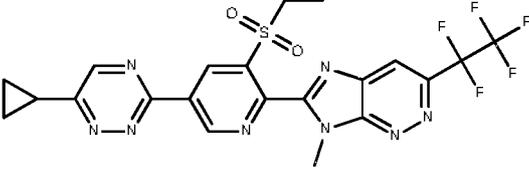
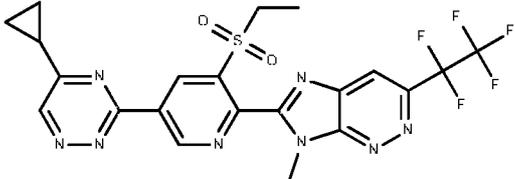
116	
117	
118	
119	
120	
121	

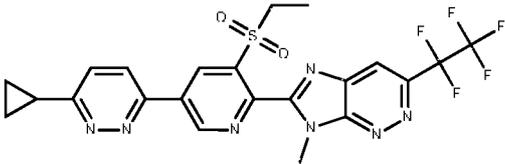
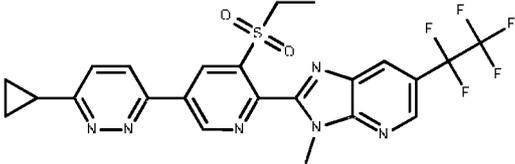
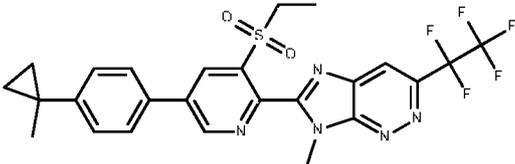
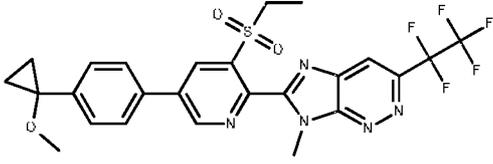
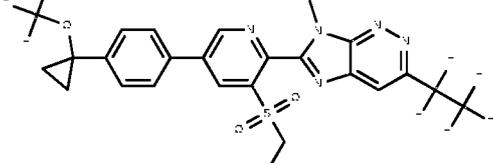
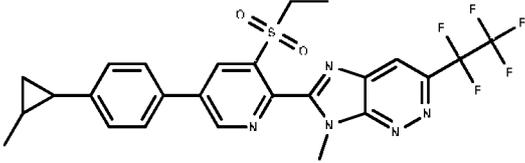
122	
123	
124	
125	
126	
127	

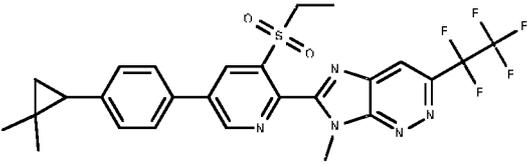
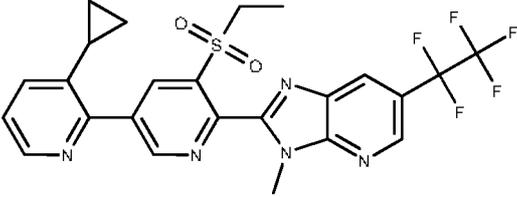
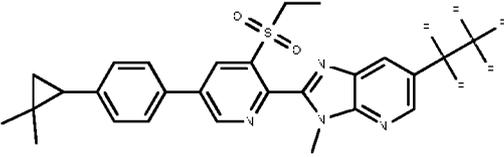
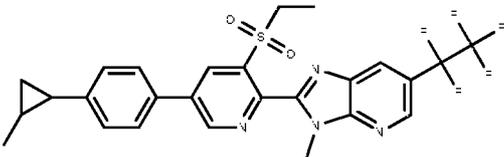
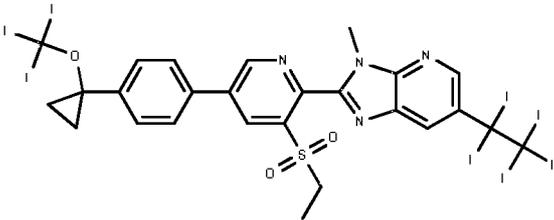
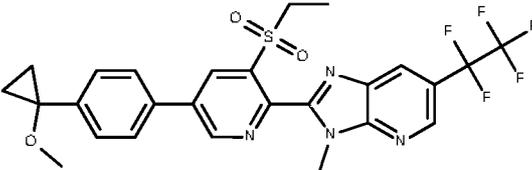
128	
129	
130	
131	
132	
133	

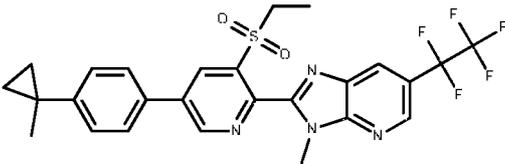
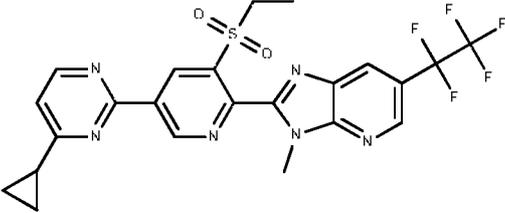
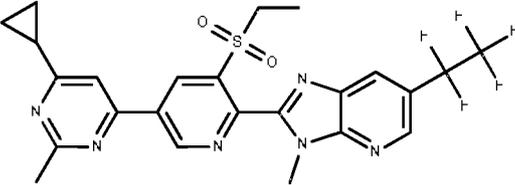
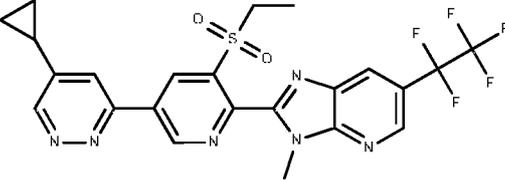
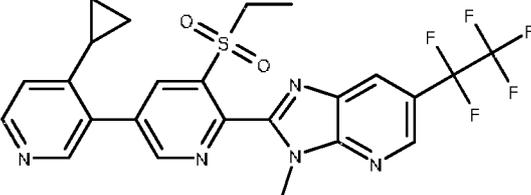
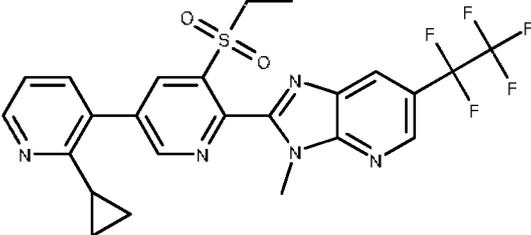
134	
135	
136	
137	
138	
139	

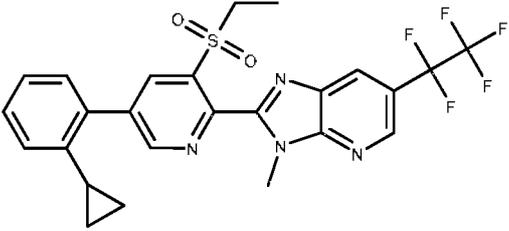
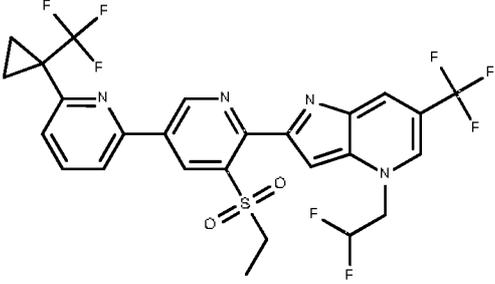
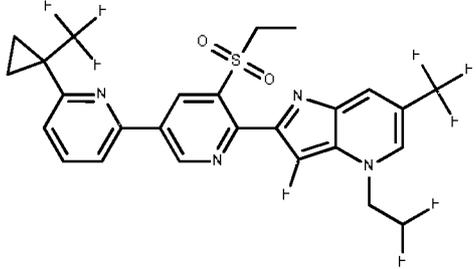
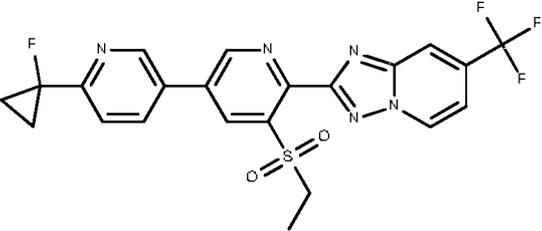
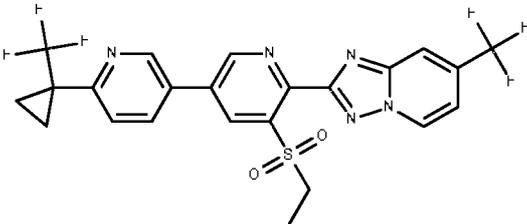
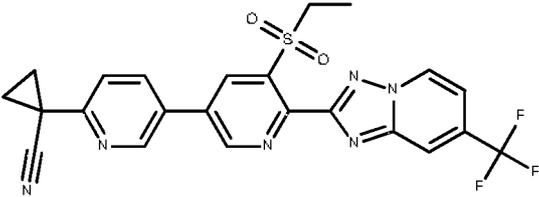
140	
141	
142	
143	
144	
145	

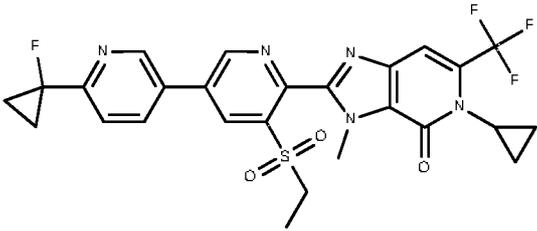
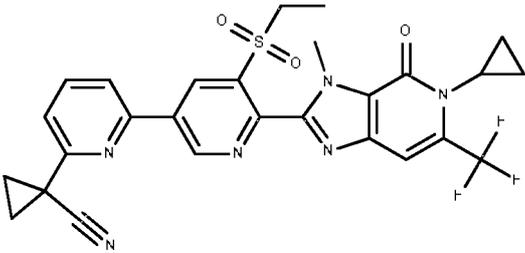
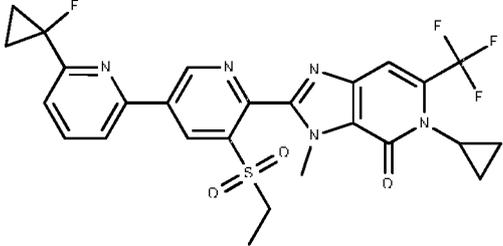
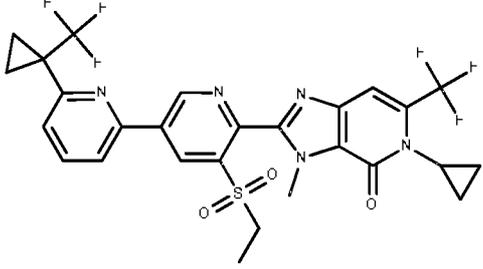
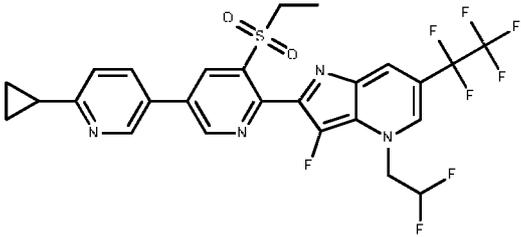
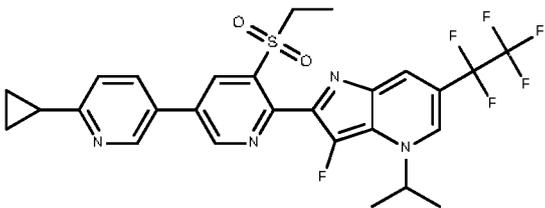
146	
147	
148	
149	
150	
151	

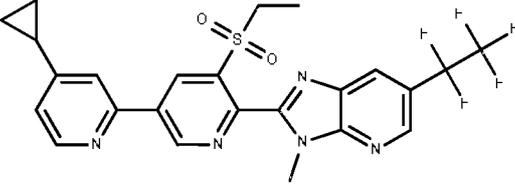
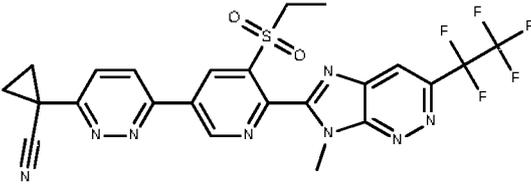
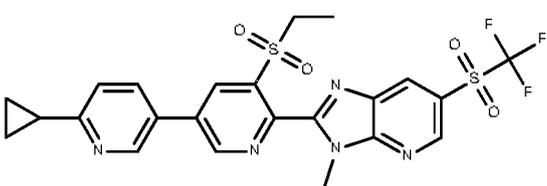
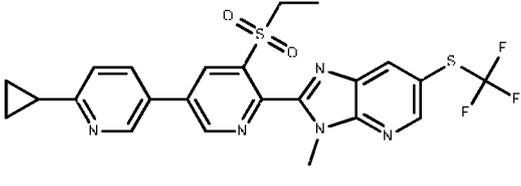
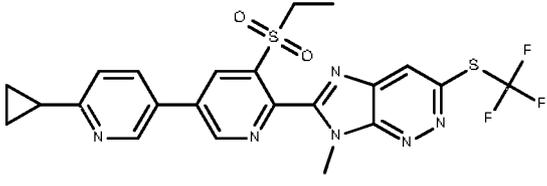
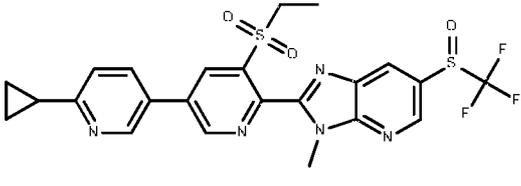
152	
153	
154	
155	
156	
157	

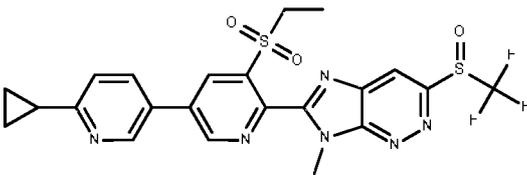
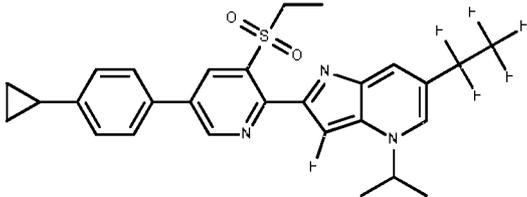
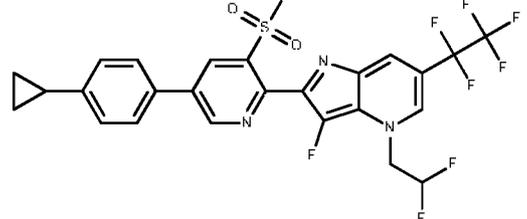
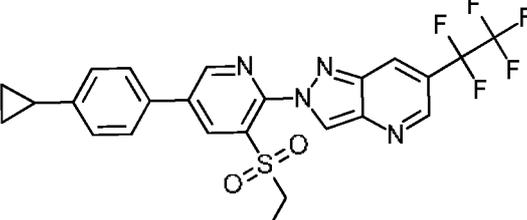
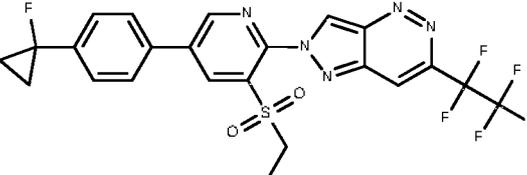
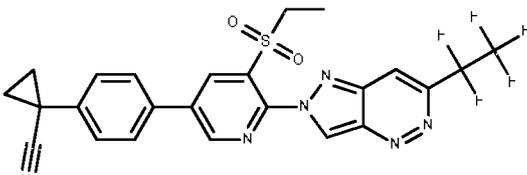
158	
159	
160	
161	
162	
163	

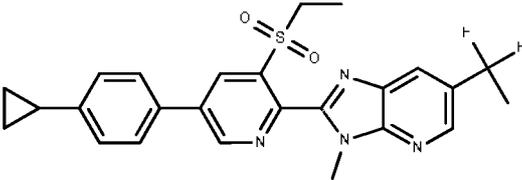
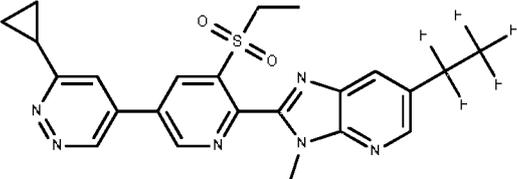
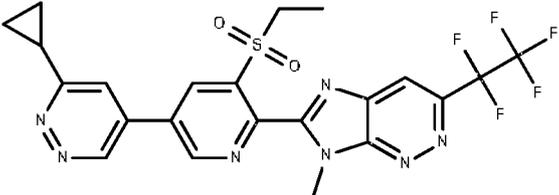
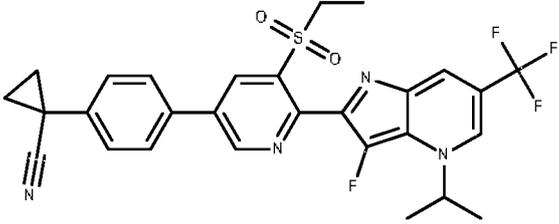
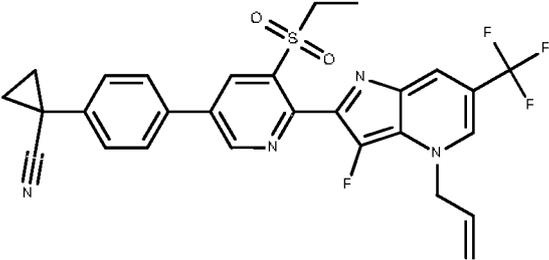
164	
165	
166	
167	
168	
169	

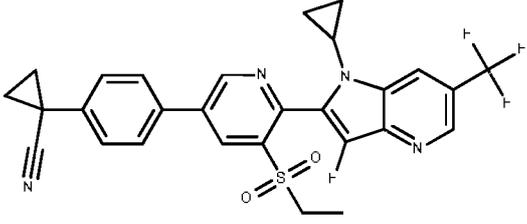
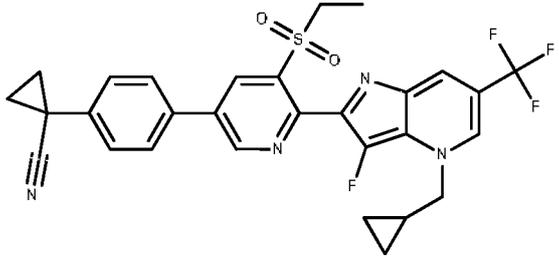
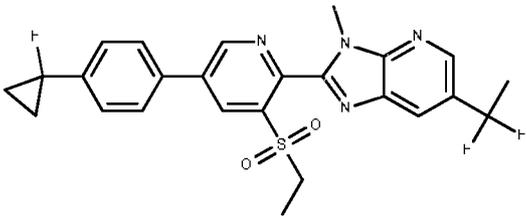
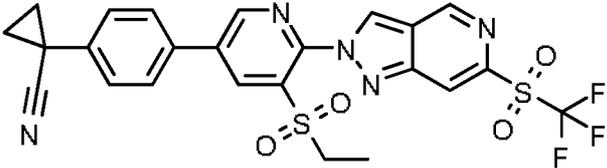
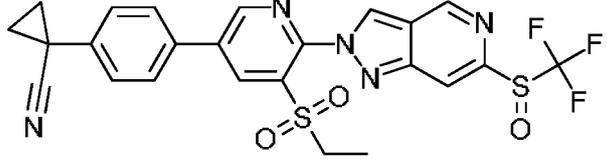
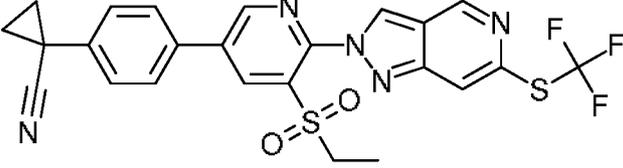
170	
171	
172	
173	
174	
175	

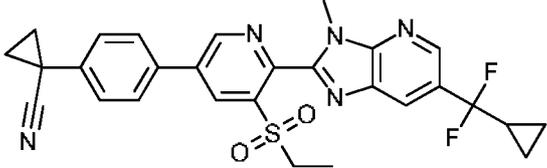
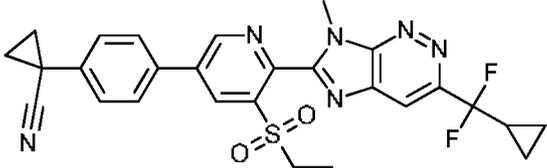
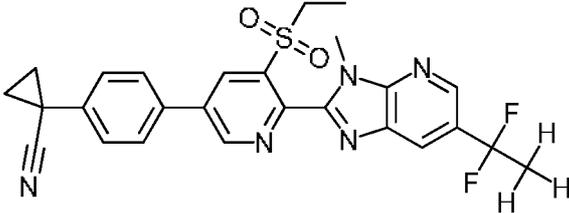
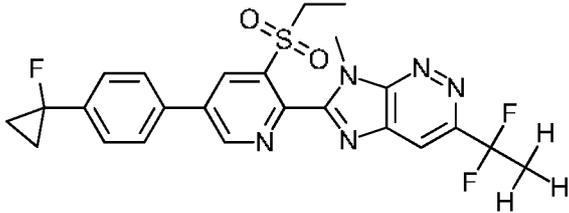
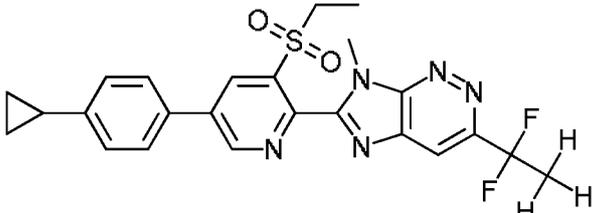
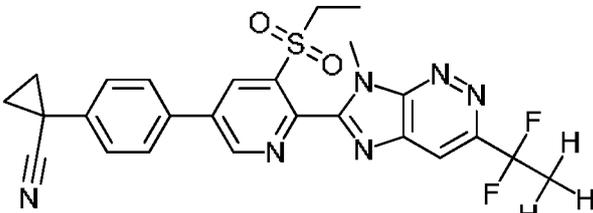
176	
177	
178	
179	
180	
181	

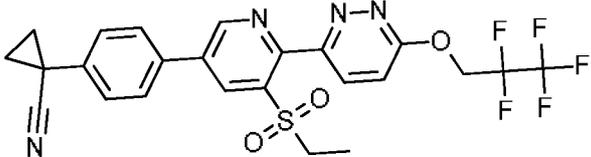
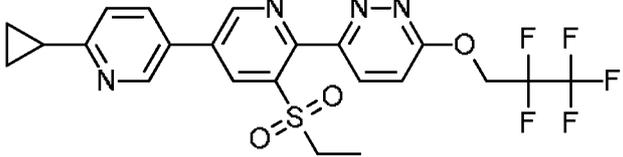
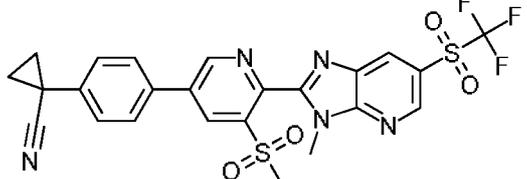
182	
183	
184	
185	
186	
187	

188	
189	
190	
191	
192	
193	

194	
195	
196	
197	
198	

199	
200	
201	
202	
203	
204	

205	
206	
207	
208	
209	
210	
211	

212	
213	
214	

или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Соединение по любому из пунктов 1 - 22, где:

5 W1, W2, W3, W4, W5 независимо означают С или С-Н;

или

W1 означает атом N, и

W2, W3, W4, W5 независимо означают С или С-Н;

или

10 W2 означает атом N, и

W1, W3, W4, W5 независимо означают С или С-Н;

или

W1, W2 независимо означают атомы N, и

W3, W4, W5 независимо означают С или С-Н;

15 или

W1, W3 независимо означают атомы N, и

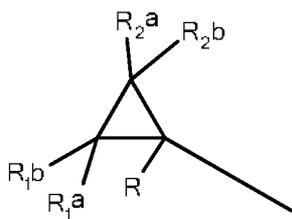
W2, W4, W5 независимо означают С или С-Н;

и

R3 является таким, как определено в любом из предыдущих пунктов, например,

20 R3 означает "метил";

и

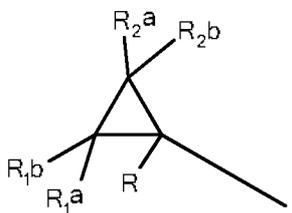


присоединен к W1, где W1 означает атом С, где R, R1a,

R1b, R2a, R2b являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов, например, R означает "водород" или "F" или "CN", и R1a, R1b, R2a, R2b

5 независимо означают "водород" или "F";

или

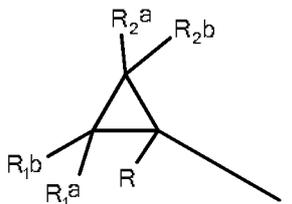


присоединен к W2, где W2 означает атом С, где R, R1a,

R1b, R2a, R2b являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов, например, R означает "водород" или "F" или "CN", и R1a, R1b, R2a, R2b

10 независимо означают "водород" или "F";

или

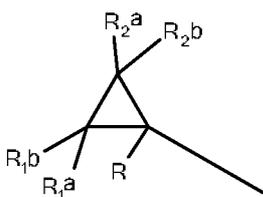


присоединен к W3, где W3 означает атом С, где R, R1a,

R1b, R2a, R2b являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов, например, R означает "водород" или "F" или "CN", и R1a, R1b, R2a, R2b

15 независимо означают "водород" или "F";

или



присоединен к W4, где W4 означает атом С, где R, R1a, R1b,

R2a, R2b являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов,

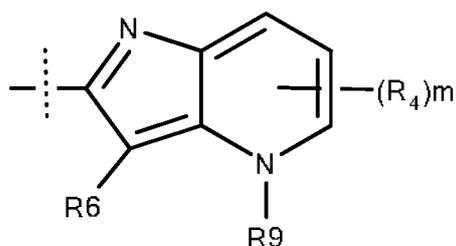
например, R означает "водород" или "F" или "CN", и R1a, R1b, R2a, R2b независимо означают "водород" или "F";

и

n означает 0 или 1;

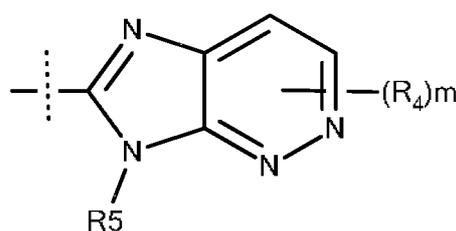
5 и

Q1, Q2, Q3 независимо выбирают из группы, состоящей из:



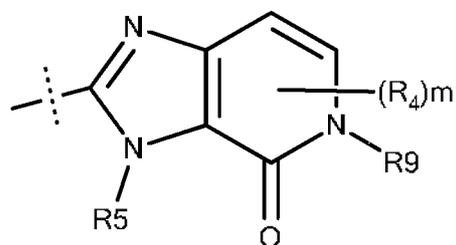
где R4, R6, R9, m являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов, например, R6 означает "водород" или "F", R9 означает "CHF<sub>2</sub>" или "CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>" или "этил" или "CH<sub>2</sub>-циклопропил", m означает 1, и R4 означает "CF<sub>3</sub>";

10

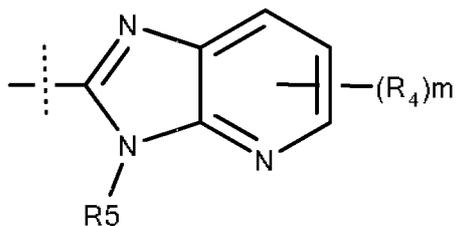


где R4, R5, m являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов, например, R5 означает "метил", m означает 1, и R4 означает "CF<sub>2</sub>-циклопропил" или "CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>" или "S-CF<sub>3</sub>" или "S(O)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>";

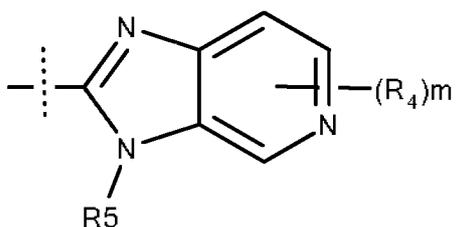
15



где R4, R5, R9, m являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов, например, R5 означает "метил", R9 означает "циклопропил", m означает 1, и R4 означает "CF<sub>3</sub>";

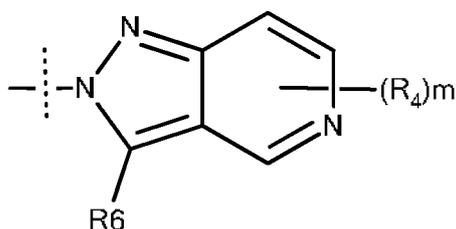


где R4, R5, m являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов, например, R5 означает "метил", m означает 1, и R4 означает "CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>" или "CF<sub>2</sub>-циклопропил" или "S(O)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>";

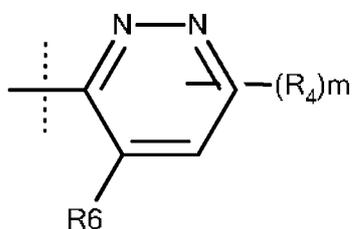


5

где R4, R5, m являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов, например, R5 означает "метил", m означает 1, и R4 означает "CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>";



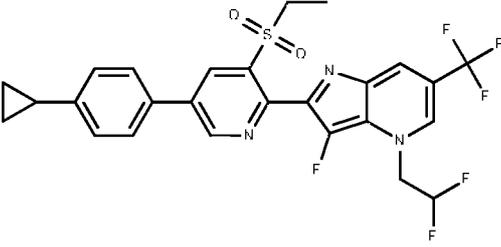
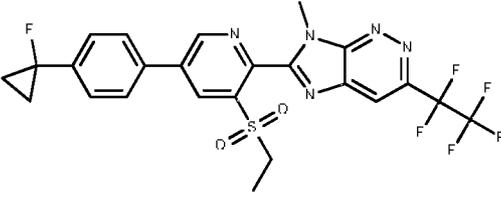
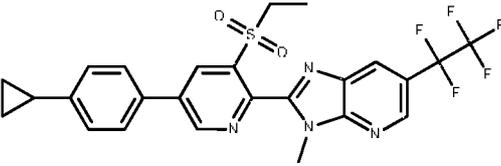
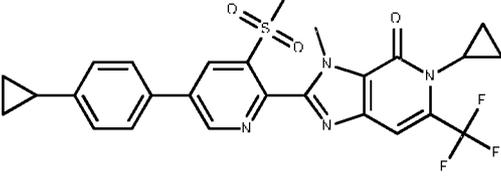
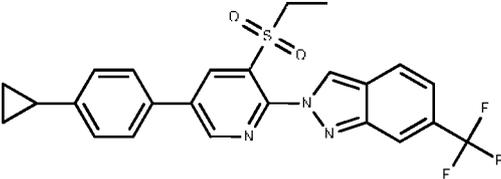
10 где R4, R6, m являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов, например, R6 означает "водород" или "F", m означает 1, и R4 означает "CF<sub>3</sub>" или "CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>" или "S-CF<sub>3</sub>" или "S(O)-CF<sub>3</sub>" или "S(O)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>";

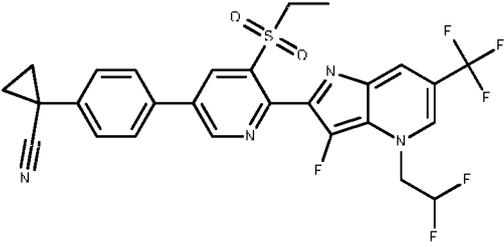
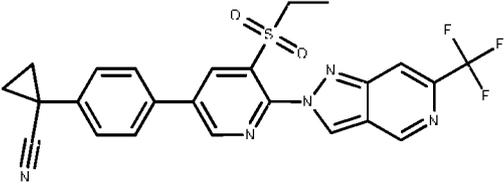
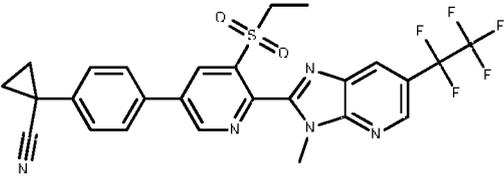
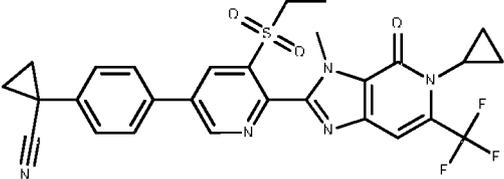
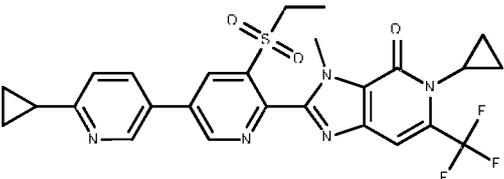
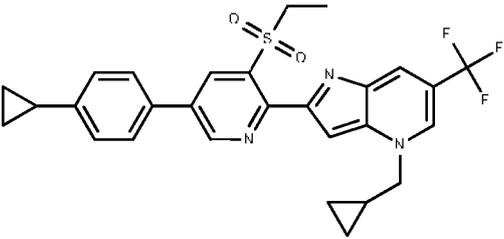


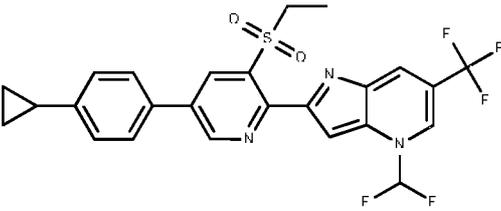
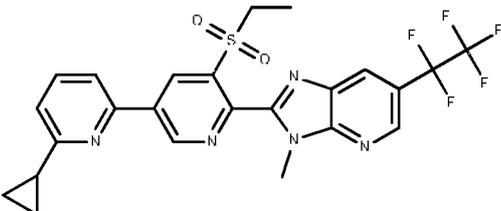
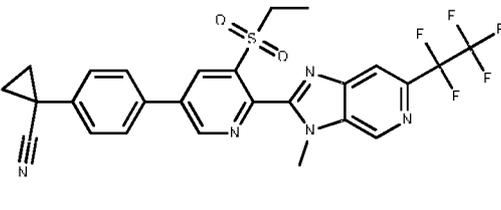
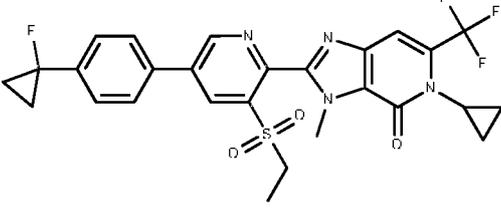
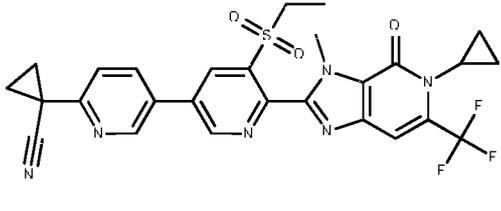
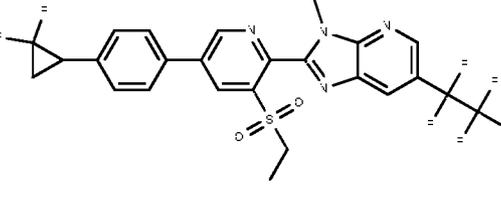
15 где R4, R6, m являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов, например, R6 означает "водород", m означает 1, и R4 означает "-O-CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>";

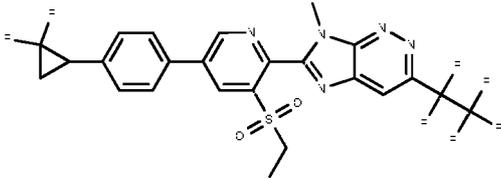
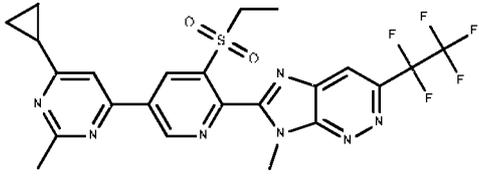
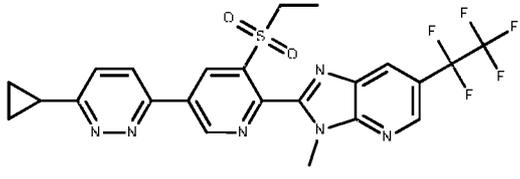
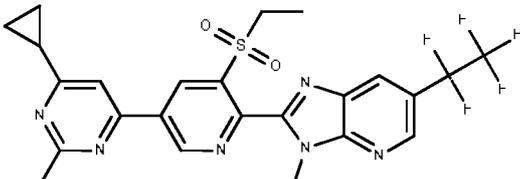
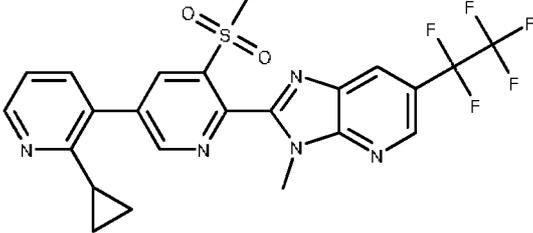
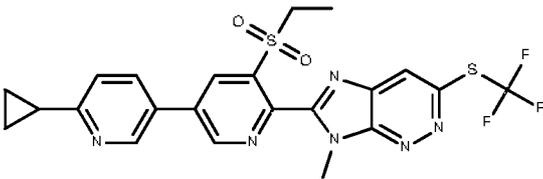
или его фармацевтически приемлемая соль.

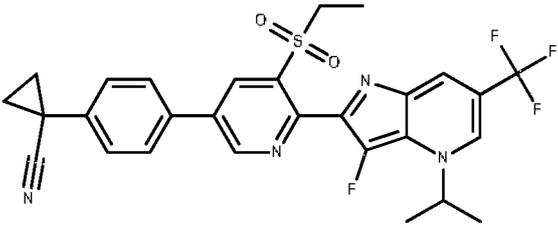
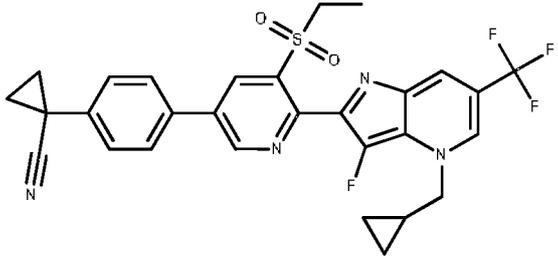
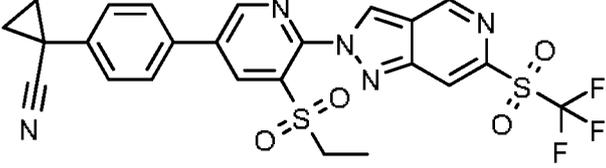
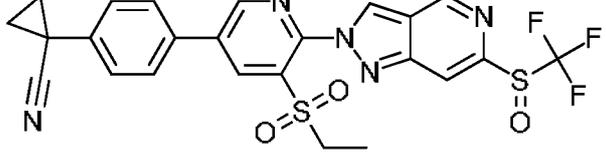
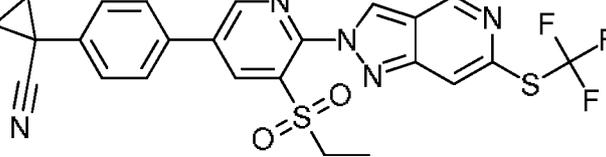
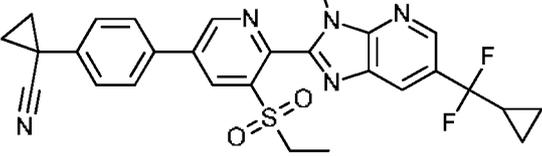
25. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

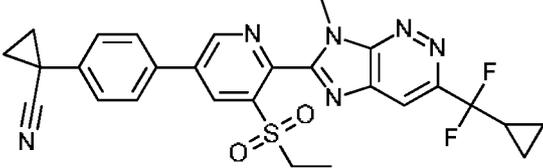
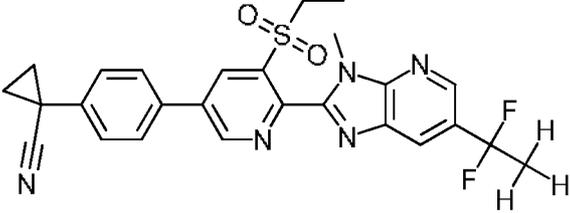
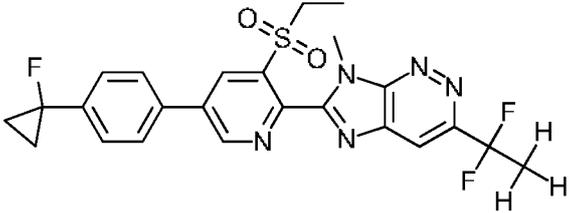
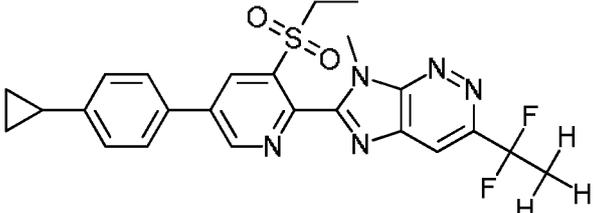
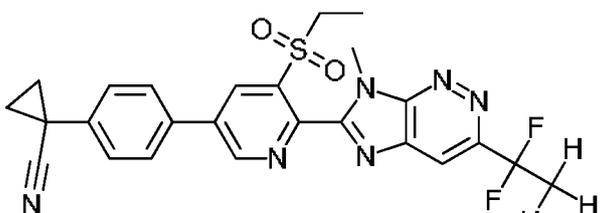
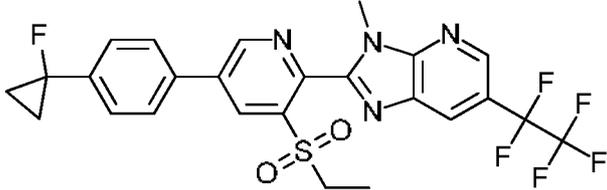
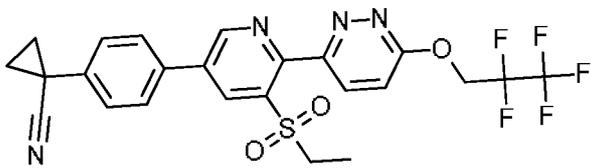
12	
19	
44	
45	
46	

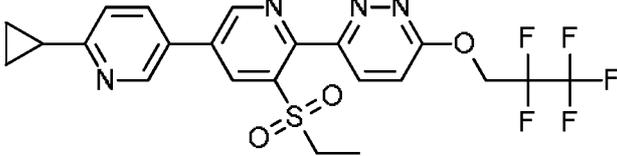
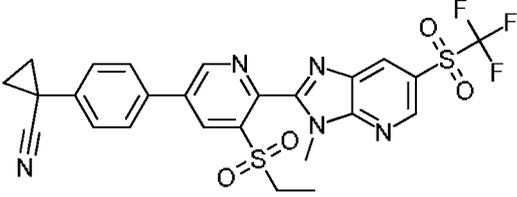
67	
76	
80	
88	
89	
96	

97	
112	
115	
124	
133	
134	

135	
142	
153	
166	
169	
186	

197	
200	
202	
203	
204	
205	

206	
207	
208	
209	
210	
211	
212	

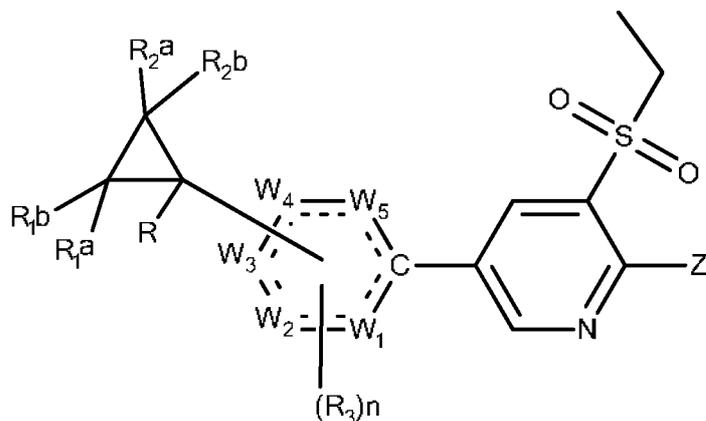
213	
214	

или его фармацевтически приемлемая соль.

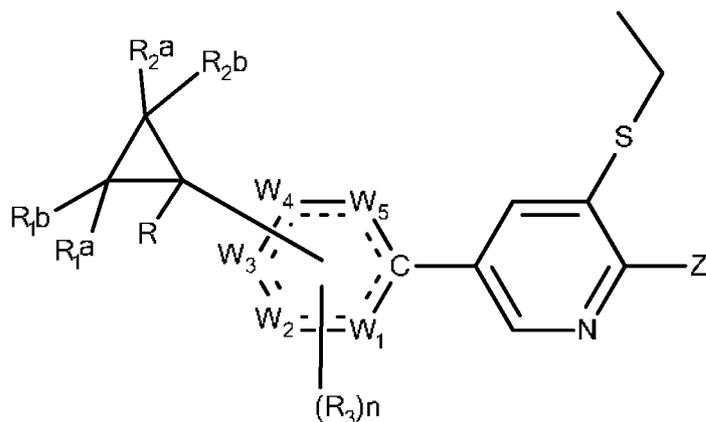
26. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько  
5 соединение(-й) формулы (I) по любому из пунктов 1 - 25 или его(их) фармацевтически приемлемую(-ых) соль(-ей) и один или несколько фармацевтически приемлемый(-х) эксципиент(-ов).
27. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько  
10 соединение(-й) формулы (I) по любому из пунктов 1 - 25 или его(их) фармацевтически приемлемую(-ых) соль(-ей), один или несколько дополнительный(-х) фармацевтически активный(-х) компонент(-ов), и один или несколько фармацевтически приемлемый(-х) эксципиент(-ов).
- 15 28. Соединение формулы (I) по любому из пунктов 1 - 25 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 25 - 27 для применения в качестве лекарственного средства, предпочтительно для применения в качестве антипаразитарного лекарственного средства.
- 20 29. Соединение формулы (I) по любому из пунктов 1 - 25 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 26 - 27 для применения в способе лечения, предотвращения и/или борьбы с паразитарной(-ым) инфекцией и/или заражением у животного,  
25 предпочтительно эктопаразитарной(-ым) инфекцией и/или заражением у

животного, более предпочтительно инфекцией и/или заражением блохами и/или клещами у животного.

30. Промежуточное соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений формулы (II) или формулы (III):



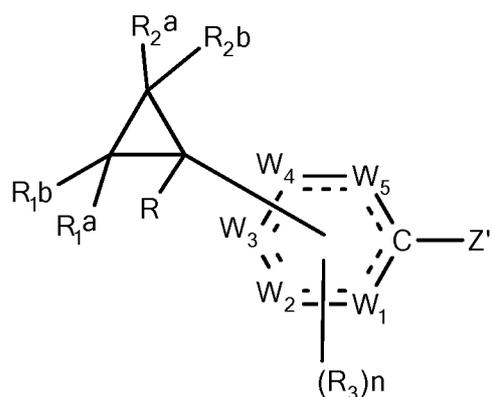
(II), или



(III),

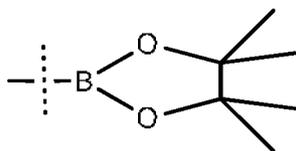
где независимо друг от друга "Z" означает галоген, такой как F, Cl, Br, I, C(O)-ОН, C(O)-галоген, такой как C(O)-Cl, или C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, такой как C(O)-O-метил и C(O)-O-этил; и где другие переменные W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, W<sub>3</sub>, W<sub>4</sub>, W<sub>5</sub>, R, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>3</sub>, n являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов.

31. Промежуточное соединение в соответствии с формулой (IV):



(IV),

где независимо друг от друга " Z' " означает  $B(OH)_2$ ,  $Sn(CH_3)_3$ , галоген, такой как F, Cl, Br, I, или



5 ; и где другие переменные  $W_1$ ,  $W_2$ ,  $W_3$ ,  $W_4$ ,  $W_5$ ,  $R$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$ ,  $R_3$ ,  $n$  являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов.